KUMAR ȘI CLARK

RESURSE ONLINE suplimentare

Medicină clinică

Ediția a 10-a aniversară

Adam Feather
David Randall
Mona Waterhouse

Leonard Azamfirei
Anca Dana Buzoianu
Dan Ionuț Gheonea

Coordonatorii ediției în limba română

ELSEVIER

Hipocrate

KUMAR ȘI CLARK

Medicină clinică

Kumar şi Clark
Medicină Clinică
Ediția a 10-a aniversară
© 2021 Editura Hipocrate

Copyright © 2021, Elsevier Limited. All rights reserved.

Toate drepturile rezervate. Nicio parte din această publicație nu poate fi reprodusă, stocată într-o bază de date sau tiparită, sub nicio formă și sub niciun mijloc, fără a solicita permisiunea, în scris, a Editurii Hipocrate sau în mod expres permisiunea legală, prin licență sau alți termeni adecvați, agreați prin drepturi de autor, pentru multiplicare. Solicitarea multiplicării în afara scopului expus mai sus trebuie transmisă Editurii Hipocrate.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, including as photocopies or scanned-in or other electronic copies, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U.S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright. To request permission, please contact Elsevier Limited.

This Romanian edition of ***Kumar and Clarks Clinical Medicine***, tenth edition, 9780702078682 by ***Adam Feather, David Randall & Mona Waterhouse*** is published by arrangement with Elsevier Ltd.

The translation has been undertaken by Editura Hipocrate at its sole responsability. Accurate indications, adverse reactions, and dosage schedules for drugs are provided in this book, but it is possible that they may change. The reader is urged to review the package information data of the manufacturers of the medications mentioned. The authors, editors, publishers, or distributors are not responsible for errors or omissions or for any consequences from application of the information in this work, and make no warranty, expressed or implied, with respect to the contents of the publication. The authors, editors, publishers, and distributors do not assume any liability for any injury and/or damage to persons or property arising from this publication.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Kumar şi Clark Medicină clinică / Adam Feather, David Randall, Mona Waterhouse;
coord. ed. în lb. română: Leonard Azamfirei, Anca Dana Buzoianu, Dan Ionuț Gheonea.
– București: Editura Hipocrate
Conține bibliografie
Index
ISBN 978-606-95178-0-2

I. Feather, Adam
II. Randall, David
III. Waterhouse, David
IV. Azamfirei, Leonard (coord.)
V. Buzoianu, Anca Dana (coord.)
VI. Gheonea, Dan Ionuț (coord.)

61

Elsevier și Editura Hipocrate nu răspund de corectitudinea dozelor medicamentelor publicate în această carte. Din această cauză cititorii trebuie să verifice întotdeauna informațiile despre produse și procedurile clinice consultând cele mai noi informații disponibile despre produs și formularele puse la dispoziție de producător, cele mai recente ghiduri și proceduri. Autorii și editorii nu pot răspunde legal pentru erori din text, alte omisiuni sau greșeli. Atunci cînd nu este altfel specificat, dozele de medicamente și recomandările sunt pentru persoane adulte (excluzand femeile gravide sau care alăptează).

Linkurile citate în carte au scop exclusiv de informare. Editura nu își asumă responsabilitatea pentru conținutul materialelor de pe website-urile la care publicația face trimitere. Cărţile Editurii Hipocrate sunt disponibile în anumite cantităţi cu reducere, pentru a fi folosite ca premii sau vânzări promoţionale sau pentru a fi folosite în programe de instruire. Pentru a contacta un reprezentant trimiteţi-ne un email la editurahipocrate@gmail.com.

KUMAR ŞI CLARK

Medicină clinică

Ediţia a 10-a aniversară

Editori

Adam Feather MBBS, FRCP, FAcadMEd
Consultant Physician and Clinical Director
St Mary's Hospital
The Isle of Wight, UK

David Randall MA, MRCP
Clinical Research Fellow
Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL;
Specialty Registrar in Renal Medicine
Barts Health NHS Trust
London, UK

Mona Waterhouse MA (Oxon), MRCP
Consultant Physician and Endocrinologist
St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust
London, UK

Cuvânt înainte

Professor Dame Parveen J Kumar CBE, BSc, MD, DM(HC), FRCP (L&E), FRCPath
Professor of Medicine and Education
Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL;
Honorary Consultant Physician and Gastroenterologist
Barts Health NHS Trust and Homerton University Hospital NHS Foundation Trust
London, UK

Michael L Clark MD, FRCP
Honorary Senior Lecturer
Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, and Princess Grace Hospital
London, UK

ELSEVIER

Hipocrate

Cuprins

Cuvânt înainte la cea de-a 10-a ediție aniversară vi
Prefață la cea de-a 10-a ediție aniversară vii
Prefață la ediția în limba română viii
Instrucțiuni de utilizare a cărții ix
Prezentări clinice online xi
Cazuri clinice online x
Subiecte speciale online xi
Contributori xii
Editorii versiunii în limba română xvi

1. **Diagnosticul: Arta de a fi doctor** 1
David Randall, Adam Feather, Mona Waterhouse
2. **Genetica umană** 13
Neil Rajan, David P. Kelsell
3. **Imunitate** 41
Mark Peakman, Matthew Buckland
4. **Practică bazată pe dovezi** 69
Rosalind Raine, Helen Barratt
5. **Etică și comunicare în practica medicală** 81
Deborah Bowman, Annie Cushing
6. **Boli maligne** 95
Rachel Lewis, Piers N. Plowman, Jonathan Shamash
7. **Îngrijiri paliative şi controlul simptomelor** 137
Chloe Chin, Catherine Moffat, Sara Booth
8. **Sepsisul și tratamentul infecțiilor bacteriene** 151
Mark Melzer, Andrew Leitch, David Wareham
9. **Echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic** 169
M. Magdi Yaqoob, Kieran McCafferty
10. **Terapie intensivă** 203
Stephen Shepherd, Colette Coyle, Andrew Leitch, Parjam Zolfaghari
11. **Chirurgie** 239
Ajit Abraham
12. **Prescriere, terapeutică și toxicologie** 251
Vikas Kapil, Sally M. Bradberry, Munir Pirmohamed
13. **Sănătate globală** 277
Babulal Sethia, Parveen Kumar
14. **Sănătate publică** 285
Sarah Winchester, Simona Baracaia, Ian Basnett
15. **Medicina geriatrică, fragilitatea și multimorbiditatea** 297
Adam Harper, Iain Wilkinson, Joanna Preston
16. **Hematologie** 319
Michael F. Murphy, K. John Pasi, Noemi Roy
17. **Hematologie oncologică** 379
Jonathan Sive, Vanessa Foggo
18. **Reumatologie** 411
Anisur Rahman, Ian Giles
19. **Bolile osoase** 471
Richard Conway
20. **Boli infecțioase** 487
Gavin Barlow, William L. Irving, Peter J. Moss
21. **Endocrinologie** 583
Helena Gleeson, Narendra Reddy, Miles J. Levy
22. **Dermatologie** 651
Sarah H. Wakelin
23. **Diabetul zaharat** 699
Richard I.G. Holt
24. **Dislipidemiile și bolile metabolice ereditare** 743
Anthony S. Wierzbicki, Radha Ramachandran
25. **Psihiatrie de legătură** 763
Julius Bourke
26. **Neurologie** 801
Paul Jarman, Umesh Vivekananda
27. **ORL și oftalmologie** 899
Francis Vaz, Nishchay Mehta, Robin D. Hamilton
28. **Pneumologie** 927
Veronica White, Prina Ruparelia
29. **Boala venoasă tromboembolică** 1001
Peter MacCallum, K. John Pasi
30. **Cardiologie** 1019
Nicholas H. Bunce, Robin Ray, Hitesh Patel
31. **Hipertensiunea arterială** 1133
Vikas Kapil
32. **Gastroenterologie** 1147
Noor Jawad, Charlotte Skinner
33. **Nutriție** 1225
Marinos Elia, Susan A. Lanham-New, Klaartje Kok
34. **Bolile hepatice** 1261
Graham Foster, Alastair O'Brien

35. Afecțiunile tractului biliar și ale pancreasului ... 1313
Christopher Wadsworth

36. Tulburări renale și ale tractului urinar ... 1339
M. Magdi Yaqoob, Neil Ashman

37. Infecții transmisibile pe cale sexuală și infecția cu virusul imunodeficienței umane ... 1409
Janet D. Wilson, Jane Anderson

38. Obstetrică medicală ... 1451
Catherine Nelson-Piercy

39. Sănătatea reproducerii la femeie ... 1463
Edward W.S. Mullins, Lesley Regan

40. Sănătatea bărbatului ... 1477
Frank Chinegwundah, Damiete Harry

41. Medicina mediului înconjurător ... 1487
Michael L. Clark, Parveen J. Kumar

Index ... 1497

Cuvânt înainte la cea de-a 10-a ediție aniversară

După 35 de ani și nouă ediții de *Medicină Clinică* de Kumar și Clark, am considerat că este timpul ca tânăra generație să continue cu această a 10-a ediție. Cartea a fost descrisă drept „standardul de aur, un ghid comprehensiv de medicină clinică" și este folosită de majoritatea școlilor medicale din întreaga lume. Ea nu ar fi fost posibilă fără dedicarea și experiența autorilor și specialiștilor noștri care au scris multe dintre capitole pe parcursul anilor. Această a 10-a ediție aniversară, cu certitudine, menține același standard ridicat al edițiilor anterioare.

Cu mulți ani în urmă când am început, scopul nostru a fost să realizăm o lucrare cuprinzătoare de medicină, cu o ancorare solidă în științele de bază, care să contribuie la înțelegerea mecanismelor bolilor. Ea s-a dovedit a fi un concept valoros pentru tinerii studenți, medicii și profesioniștii din domeniul sănătății. Lucrarea cuprinde cunoștințe și detalii suficiente dovedindu-și astfel valoarea în aportul la îngrijirea de zi cu zi a pacienților din spitale și clinici precum și din alte domenii medicale. Este folosită nu numai de către cadrele medicale, ci și de toate profesiile înrudite. Astfel, datorită rolului din ce în ce mai mare al farmaciștilor și asistentelor în îngrijirea pacienților, *Medicina Clinică* este cartea pe care mulți dintre aceștia o folosesc drept sursă de informații medicale bazate pe dovezi.

De-a lungul anilor, pentru a fi la curent și a ține pasul cu timpul, am călătorit mult în întreaga lume, vizitând diferite țări și dezvoltând prietenii de o viață. Acest lucru ne-a permis să vedem diferite stiluri de educație dar și diferite moduri în care se practică medicina. Rezultatul a fost acest manual care se adresează unui „doctor al lumii". Este o referință esențială, deoarece, la fel ca și călătoriile, bolile se răspândesc cu ușurință și rapiditate, așa cum se observă în cazul epidemiilor recente. Membrii Consiliului nostru consultativ internațional ne-au oferit sfaturi utile și articole pentru versiunea online, ajutându-ne, astfel, în această întreprindere.

Am primit, de asemenea, multe sfaturi dar și critici(!) și sugestii de la cititorii noștri, și astfel *Medicina Clinică* rămâne o carte de referință cuprinzătoare, practică și ușor de utilizat.

Ne face o deosebită plăcere să urăm bun venit noilor editori ai acestei ediții, toți implicați în activitatea clinică și de cercetare, care au realizat o carte cu o abordare ușor diferită, dar păstrând în continuare standardele ridicate ale edițiilor anterioare.

Am dori să le mulțumim, de asemenea, tuturor cititorilor și prietenilor noștri din întreaga lume. Ei au contribuit la modul în care această carte s-a dezvoltat de-a lungul anilor și, fără îndoială, vor continua să ne ajute și în edițiile ei viitoare.

În cele din urmă, ca o notă mai personală, pot afirma că ne-am bucurat enorm atât în calitatea de autori cât și de redactori ai lucrării *Medicină Clinică*. Pare greu de crezut că acum 35 de ani, câțiva dintre noi s-au așezat, au gândit și proiectat un nou manual de medicină. Ne-am străduit să realizăm o carte nouă care să aibă culoare, tabele și algoritmi, schimbând textele vechi, convenționale, într-o carte vie, ușor de asimilat și ușor de utilizat. Îmbinarea unor fapte medicale corecte care să inspire generația următoare de tineri medici a fost o muncă deosebit de grea, dar și o responsabilitate uriașă.

Dorim să le mulțumim tuturor celor cu care am avut plăcerea de a colabora de-a lungul anilor, în special membrilor personalului extrem de dedicat de la Editura Elsevier, care au lucrat neobosit alături de noi la realizarea acestor proiecte.

Parveen Kumar, Michael Clark

Dr Michael L Clark și Profesor Dame Parveen J Kumar cu ocazia publicării primei ediții a lucrării *Medicină Clinică*, în 1987.

Prefață la cea de-a 10-a ediție aniversară

„Trebuie să existe un motiv bine întemeiat pentru a începe să scrii un manual nou de medicină atunci când există deja suficiente pe piață." Așa a început prefața primei ediții de *Medicină Clinică* publicată acum 33 de ani.

Editată de profesorul Dame Parveen Kumar și Dr. Michael Clark, „Kumar și Clark" a devenit sinonim nu doar cu un manual de medicină, ci și cu combinația dintre excelența și accesibilitatea pe care ei s-au străduit să le ofere.

Dorința lor de a conferi autoritate studenților și clinicienilor a fost forța motrice din spatele cărții – „de a stabili un echilibru între evoluțiile noi, interesante ale cercetării medicale și vastitatea faptelor consacrate, care trebuie asimilate... astfel încât tratamentul bolilor să poată fi bazat pe concepte fiziologice solide".

Cartea pe care au realizat-o a devenit un best-seller internațional medical și a jucat un rol esențial în educarea unei generații de medici – printre care și o nouă echipă de editori, care și-au găsit cu modestie locul pe umerii acestor giganți medicali. Preluarea ștachetei este o onoare și o mare responsabilitate, le suntem recunoscători pentru moștenirea transmisă, precum și pentru sprijinul continuu și contribuția lor, pe măsura realizării acestei noi ediții.

Medicina Clinică s-a străduit întotdeauna să realizeze un echilibru între textele introductive de bază și lucrările de referință de mare anvergură: să fie la fel de inteligibilă și la fel de cuprinzătoare.

Ritmul de dezvoltare a medicinei este uluitor. Generația actuală de tineri medici și studenți este chemată să ofere îngrijire de înaltă calitate, centrată pe pacient, în contextul unei activități de cercetare medicală în plină expansiune, al unor pacienți cu multiple morbidități și cu polimedicație, al unor inegalități continue în societate și în lume precum și a unei culturi medicale care presupune munca în echipă, care unește specializarea tradițională cu sub-specializările.

Din acest motiv, în ediția curentă am introdus o serie de capitole noi menite să-i ajute pe cititori în abordarea acestor provocări: Practica bazată pe dovezi (Cap. 4), Chirurgie (Cap. 11), Sănătate publică (Cap. 14), Geriatrie (Cap. 15), Oncologie hematologică (Cap. 17) și Sănătatea bărbaților (Cap. 40). În unele cazuri, pentru a evidenția afecțiunile care depășesc limitele subspecialității tradiționale, necesitând astfel o abordare combinată, am împărțit un capitol mai extins: Sepsisul și tratamentul infecției bacteriene (Cap. 8), Boala venoasă tromboembolică (Cap. 29), Hipertensiunea (Cap. 31) și Medicina obstetricală (Cap. 38).

La începutul majorității capitolelor am inclus o secțiune de noi abilități clinice, aceasta pentru a îndeplini obiectivele istorice ale cărții și anume aducerea științelor clinice în concordanță cu problemele cu care se confruntă pacienții în practica medicală de zi cu zi. Sperăm că cititorii noștri vor învăța să facă nu doar anamneze generale și examinări fizice de rutină, ci și să își adapteze abordarea în funcție de pacientul pe care îl au în față. Oferim propria noastră accepțiune asupra metodei clinice și a importanței construirii unei relații terapeutice cu pacientul într-un prim capitol nou care descrie ceea ce credem că rămâne cheia artei în medicină și anume: Diagnosticul (Cap. 1).

Cititorii online vor găsi o serie de resurse suplimentare incluzând întrebări de autoevaluare, rezumate ale unor prezentări generale referitoare la condiții majore și teme cu relevanță specială internațională sau regională.

Sperăm că această ediție va veni în sprijinul eforturilor dumneavoastră de a învăța și de a practica medicina. Orice sugestii pe care doriți să le faceți sunt bine venite și ne vor ajuta să ne asigurăm că această carte continuă să răspundă nevoilor cititorilor săi.

Adam Feather, David Randall, Mona Waterhouse

Prefață la ediția în limba română

De mai bine de 30 de ani, cartea „Medicină Clinică", cunoscută și sub denumirea „Kumar and Clark" a devenit un best-seller internațonal, ce a jucat un rol crucial în educația și devenirea a zeci de generații de medici din întreaga lume.

În anul 2021, avem bucuria de a vă oferi traducerea și adaptarea în limba română a celei de-a 10-a ediții aniversare a unei cărți indispensabile oricărui student, rezident și medic. Când poți să citești și mai ales, să înveți după o carte bună, plăcerea intelectuală poate fi comparată cu cea pe care o simți ascultând o simfonie a compozitorului preferat. Elementul de noutate al acestei ediții îl constituie includerea de noi abordări clinice, la majoritatea capitolelor, pentru a încerca să îndeplinească obiectivele istorice ale acestei cărți: împletirea științelor clinice cu problemele experimentate de către pacienți în practica medicală de zi cu zi.

Preluarea coordonării editoriale a acestui tratat a reprezentat o onoare și, deopotrivă, o mare responsabilitate. Datorită apropierii de studenți, am constatat, de-a lungul carierei noastre de decani și apoi rectori, o nevoie tot mai mare de cunoaștere, de perfecționare și de lărgire a orizonturilor profesionale ale tinerilor mediciniști. Astfel, inițiativa de a traduce una dintre cele mai utile și apreciate cărți din domeniu a fost primită cu mult entuziasm pentru că va facilita accesul la informație, eliminând barierele lingvistice. Aducerea la zi a tematicii pentru examenul național de rezidențiat, cu includerea unor tratate recunoscute internațional, cum este și volumul de față, este un mare pas înainte pentru absolvenții facultăților de medicină din România, spre alinierea medicinei românești la cerințele internaționale ale pieței muncii serviciilor de sănătate.

Le suntem profund recunoscători tuturor colegilor de la Universitatățile de Medicină și Farmacie din România, reunite în „Alianța G6-UMF", care au contribuit la realizarea acestui prim proiect comun, printr-un efort colectiv și un spirit de echipă remarcabil. A fost o mobilizare fără precedent, astfel încât cartea să fie pregătită într-un timp cât mai scurt pentru ca viitorii candidați la concursul de intrare în rezidențiat din 2021 să o poată studia și să învețe pentru unul dintre cele mai importante examene ale carierei după o bibliografie actuală, bine structurată și excepțional scrisă.

Sperăm că această carte vă va fi utilă în eforturile dumneavoastră de a învăța și practica medicina. Orice sugestii pe care doriți să le faceți vor fi primite cu bunăvoință și căldură, și ne vor ajuta să ne asigurăm că această carte va satisface toate nevoile cititorilor săi.

Prof. Dr. Anca Dana Buzoianu
Prof. Dr. Leonard Azamfirei
Prof. Dr. Dan Ionuţ Gheonea
Coordonatorii ediţiei în limba română

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A CĂRȚII

Cartea face în mod constant treceri de la principiile generale ale practicii clinice în primele capitole, la sisteme individuale de organe și subspecialități clinice, în următoarele capitole. Aceste din urmă capitole încep prin a oferi o abordare specifică a abilităților esențiale, ca anamneza și examinarea fizică a pacientului. Am încercat să încurajăm aplicarea cu inteligență a abilităților generice la specialitatea în cauză: să-i îndemnăm pe cititori să adopte punctul de vedere al experților în domeniu, pentru a putea adresa întrebări relevante și a căuta cu atenție semnele fizice cheie. Majoritatea capitolelor includ apoi elementele științifice de bază, inclusiv anatomia și fiziologia organelor în cauză, înainte de a trata, în ordine, afecțiunile individuale respective.

În cadrul textului:

- **Subtitlurile de culoare roz** introduc afecțiuni individuale,
- **Subtitlurile de culoare verde** introduc informații științifice referitoare la afecțiunea respectivă (ex. „Etiologie" sau „Caracteristici clinice") și
- **Subtitlurile de culoare portocalie** introduc elemente clinice, cum ar fi „Investigații" sau „Tratament".

Cadranele sunt clasificate în funcție de tipul de informații și au următoarele simboluri:

Managementul urgențelor

Informații clinice

Diagnostic diferențiat

Proceduri practice

Cadranele „Urgențe" sunt marcate în roșu.

Extras din platforma online asociată cărții

Prezentări clinice, subiecte speciale, cazuri clinice și multe altele în capitolele Resurse și Evaluări online – pot fi accesate prin codul primit de la editură.

Prescrierea

Pentru toate medicamentele s-au utilizat denumirile comune Recommended International Non-proprietary Names (rINNs). În cazul anumitor boli în care este necesară o prescriere specială a unui medicament, s-a folosit numele de marcă.

Ortografia medicamentelor se conformează cu utilizarea internațională, ex. bendroflumetiazidă și nu bendrofluazidă, respectiv amfetamine și nu amphetamine. La adrenalină și noradrenalină, am adăugat epinefrina și norepinefrina în paranteză, aceste nume fiind deseori folosite în ghidurile de urgențe internaționale.

Acolo unde este cazul, s-au menționat dozele, recomandăm, însă, tuturor utilizatorilor să verifice exactitatea dozelor formulate la nivel național.

Unități de măsură

În întreaga lucrare s-a utilizat Sistemul Internațional de Unități (unități SI). Acolo unde există riscul unor confuzii, am folosit, de asemenea, și unități non-SI și am inclus un factor de conversie.

Prezentări clinice online

Abordarea clinică a pacientului cu HIV
Accidentul vascular cerebral
Afecțiunile hipofizei
Anemia: investigații
Aritmii: bradicardia și blocul atrio-ventricular
Aritmii: tahicardia supraventriculară (TSV) și fibrilația
Artrita reumatoidă
Astmul
atrială (FA)
Boala inflamatorie intestinală (BII)
Boala venoasă tromboembolică
Boli renale: Boala cronică renală (BCR)
Boli renale: Leziunea renală acută
Bolile cardiace: sindromul coronarian acut (SCA)
Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)
Cancerul de plămâni
Cancerul de prostată
Cancerul de sân
Carcinomul colorectal
Ciroza
Demența
Diabetul: complicații
Diabetul: management
Diabetul: urgențe
Eczema/dermatita
Epilepsia
Fragilitata și îmbătrânirea
Hemoragia gastrointestinală
Hepatita: B și C
Hipertensiunea arterială
Infecții ale sistemului nervos central
Insuficiența cardiacă
Leucemii acute
Leucemii cronice
Limfomul
Lupusul eritematos sistemic (LES)
Malaria
Malnutriția
Mielomul și alte tulburări ale celulelor plasmatice
Neoplasmul mieloproliferativ
Obezitatea
Osteoartrita
Pielea: afecțiuni maligne
Pneumonia
Scleroza multiplă (SM)
Sepsisul
Siclemia
Sindromul nefrotic, nefritic și glomerulonefrita
Terapia de substituție renală
Transfuzia sangvină
Traumatismele prin cădere, instabilitatea, osteoporoza și fracturile
Tuburări ale echilibrului acido-bazic
Tulburări ale concentrației potasiului
Tulburări ale concentrației sodiului
Tulburări ale glandei tiroide: hipo și hipertiroidismul
Tulburări ale volumului hidric extracelular
Tulburările de mișcare

Cazuri clinice online

Boala neurologică
Abdullah Saadeh

Boli infecțioase
Abdulla Saadeh

Catatonia
Nazish Imran

Febra hemoragică Congo-Crimeea
Somia Iqtadar

Guta
Arup Kumar Kundu

Infecția cu virusul Dengue
Somia Iqtadar

Infecția cu virusul Ebola
Somia Iqtadar

Ketoacidoza diabetică
N A Abdella

Leptospiroza
Neelakantan Viswanathan

Miocardita
Ntobeko AB Ntusi

Sprue tropical
Samy A Azer

Tulburări psihice la copii
Nazish Imran

Subiecte speciale online

Din partea Comitetului Consultativ Internațional

Editori: ***Profesor H Janaka de Silva și Profesor Senaka Rajapakse***

Afecțiuni neurologice în urma otrăvirii și utilizării de substanțe toxice
Udaya K Ranawaka

Bolile necomunicabible în Africa sub-sahariană
Ntobeko A B Ntusi

Bruceloza
Suliman S Fedail

Consumul de sare și afecțiunile cardiovasculare
Mary-Anne Land, Ntobeko A B Ntusi

Diareea, amoebiaza
Samy A Azer

Febra Dengue
Somia Iqtadar

Febra hemoragică Crimeea-Congo
Somia Iqtadar

Febra reumatică
K Neelakanthan Viswanathan

Febra văii Marelui Rift
Suliman S Fedail

Fluoroza
F S Hough (deceased), Karen Barnard

Helminți transmiși prin sol
Nilanthi R de Silva

HIV în condiții de resurse limitate
Marc Mendelson, Gary Maartens

Holera
K Neelakanthan Viswanathan

Imunologia leprei
Sandhya Kamath

Infecția cu virusul Ebola
Somia Iqtadar

Infecții neurologice tropicale
Udaya K Ranawaka

Infecţiile provocate de rickettsii Orientiae, Anaplasma și Coxiella
Ranjan Premaratna

Intoxicația cu arsenic
Arup Kumar Kundu

Intoxicația cu pesticide și plante
H Janaka de Silva

Leishmanioza viscerală
K Neelakantan Viswanathan, Han Ni

Leptospiroza
K Neelakanthan Viswanathan

Malaria
Sandhya Kamath, Nilanthi R de Silva

Manifestări neurologice ale bolii sistemice
Udaya K Ranawaka

Meningita bacteriană
Saad Shafqat, Anita Zaidi

Mușcătura de șarpe
Christeine Ariaranee Gnanathasan, Rezvi Sheriff, Praveen Aggarwal

Nefropatia IgA
Kar Neng Lai

Nefropatiile asociate infecției HIV
Nicola Wearne

Neurocisticercoza
K Neelakantan Viswanathan, Han Ni, Anita Devi K Ravindran

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) asociată cu HIV
Vernon J Louw

Rabia
K Neelakanthan Viswanathan

Sindromul de reconstrucţie inflamatorie imună (IRIS)
Graeme Meintjes

Sindromul respirator acut sever (SARS)
Kar Neng Lai

Sprue tropical
Samy A Azer

Stresul termic și insolația
Samy A Azer

Transplantul de rinichi
Jennifer T Wells, Michael R Lucey

Vaccinarea adulților
Richa Dewan

Vitamina B_{12} şi deficitul de acid folic
Vernon J Louw

Contributori

Editorii cărţii doresc să îi menţioneze şi să le mulţumească tuturor contributorilor ediţiilor precedente, fără de care această ediţie nu ar fi fost posibilă.

Ajit Abraham MBBS, MS, MA(Med Ethics & Law), FRCS, FRCS (General Surgery)
Consultant HPB, Trauma & General Surgeon, Honorary Clinical Senior Lecturer, QMUL, The Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK
Surgery

Jane Anderson BSc, PhD, MBBS, FRCP
Consultant Physician and Director, Centre for the Study of Sexual Health and HIV, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust; Professor, Institute of Cell and Molecular Science, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, UK
Infecţiile transmise pe cale sexuală şi HIV

Neil Ashman PhD, FRCP
Consultant Nephrologist, Department of Renal Medicine and Transplantation, Barts Health NHS Trust, London, UK
Rinichiul şi bolile tractului urinar

Simona Baracaia BSc (Hons), BM BCh, MSc, MFPH
Specialty Registrar in Public Health Medicine, Public Health Team, Barts Health NHS Trust, London, UK
Sănătate publică

Gavin Barlow MBChB, DTM&H, MD, FRCP
Consultant Physician in Infectious Diseases/General Medicine, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust; Clinical Associate, Centre for Immunology and Infection, University of York, UK
Boli infecţioase

Helen Barratt MBBS, PhD, MSc, MA, BSc
Senior Clinical Research Associate, Honorary Consultant in Public Health, Department of Applied Health Research, University College London, London, UK
Medicina bazată pe dovezi

Ian Basnett MBBS, MSc, FFPHM
Public Health Director, Public Health Team, Barts NHS Trust, London, UK
Sănătate publică

Sara Booth MD, FRCP
Macmillan Consultant in Palliative Medicine, Clinical Director of Palliative Care, Palliative Care Service, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, UK
Îngrijiri paliative

Julius Bourke MBBS, MRCPsych
Consultant Liaison Psychiatrist and Neuropsychiatrist; Honorary Clinical Senior Lecturer, Centre for Psychiatry, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, UK
Psihiatrie de legătură

Deborah Bowman BA, MA (Oxon), PhD (London), FRSA
Professor of Bioethics, Clinical Ethics and Medical Law and Deputy Principal, St George's, University of London, UK
Etică

Sally M Bradberry BSc, MD, FRCP, FAACT, FEAPCCT
Deputy Director, National Poisons Information Service (Birmingham Unit); Director, West Midlands Poisons Unit, City Hospital, Birmingham, UK
Prescriere

Matthew Buckland MSc, PhD, FRCP, FRCPath, FHEA
Consultant in Clinical Immunology, Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, UK
Imunitate

Nicholas H Bunce BSc, MBBS, MD
Consultant Cardiologist, St George's Healthcare NHS Trust, London, UK
Cardiologie

Chloe Chin BSc (Hons), MSc, MBBS, MPhil (Cantab)
Consultant in Palliative Medicine, Department of Palliative Medicine, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK
Îngrijiri paliative

Francis Chinegwundoh MBE MBBS, MS, MML FRCS(Eng), FRCS(Ed), FRCS(Urol), FEBU
Consultant Urological Surgeon, Barts Health NHS Trust, London, UK; Visiting Professor, School of Health Sciences, City University of London, UK; Honorary Clinical Senior Lecturer, Wolfson Centre of Preventative Medicine, Queen Mary College, University of London, London, UK
Sănătatea bărbatului

Michael L Clark
Honorary Senior Lecturer, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, and Princess Grace Hospital, London, UK
Medicina mediului înconjurător

Richard Conway MD BCh, BAO, PhD, MRCPI
Consultant Rheumatologist, St James's Hospital, Dublin, Ireland
Bolile osoase

Silvie Cooper PhD, FHEA
Teaching Fellow, NIHR ARC North Thames Academy, Department of Applied Health Research, University College London, London, UK
Conţinut online pentru Medicina bazată pe dovezi

Colette Coyle MBBS, BSc Hons Physiotherapy, FFICM, MRCP
Consultant in Intensive Care Medicine, Adult Critical Care Unit, The Royal London Hospital, London, UK
Terapie intensivă

Annie Cushing PhD (London), FDSRCS(Eng), BDS(Hons)
Professor of Clinical Communication, Head of Unit of Clinical and Communication Skills, Institute of Health Sciences Education, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, UK
Etică

Marinos Elia BSc(Hons), MD, FRCP
Professor of Clinical Nutrition and Metabolism, Institute of Human Nutrition, University of Southampton, UK
Nutriţie

Vanessa Foggo MA, MBBS, MRCP, FRCPath
Consultant Haematologist, Department of Haemato-Oncology, St Bartholomew's Hospital, London, UK
Hematologie oncologică

Graham Foster BA, FRCP, PhD
Professor of Hepatology, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL; Consultant, Barts Health NHS Trust, UK
Bolile ficatului

Ian Giles BSc, MBBS, PhD, FRCP, SFHEA
Professor in Rheumatology, Centre for Rheumatology, Department of Medicine, University College London, UK
Reumatologie

Helena Gleeson MBBS, MRCP(UK), MD
Consultant in Endocrinology, Department of Endocrinology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK
Endocrinologie

Robin D Hamilton MBBS, DM, FRCOphth
Consultant Ophthalmologist, Moorfields Eye Hospital, London, UK
ORL

Damiete Harry MBBS, MRCS
Higher Specialist Trainee in Urology, Barts Health NHS Trust, London, UK
Sănătatea bărbatului

Adam Harper MBBS, MSc, FRCP
Consultant Geriatrician and Honorary Clinical Senior Lecturer, Department of Geriatric Medicine, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton, UK
Geriatrie

Richard Ian Gregory Holt MA, MBBChir, PhD, FRCP
Professor in Diabetes and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Southampton, UK; Honorary Consultant Physician, Diabetes and Endocrinology, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, UK
Diabet

William L Irving MA, PhD, MBBChir, MRCP, FRCPath
Professor of Virology, University of Nottingham, UK
Boli infecţioase

Paul Jarman MA, MBBS(Hons), PhD
Consultant Neurologist, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK
Neurologie

Noor Jawad MBBS, BSc, PhD, MRCP(UK), MRCP (Gastro)
Consultant Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Bart's Health NHS Trust, London, UK
Gastroenterologie

Vikas Kapil MA (Cantab), MBBS, PhD, FRCP
Clinical Senior Lecturer in Clinical Pharmacology and Therapeutics, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, QMUL, London, UK; Consultant Physician in Cardiovascular Medicine, Barts BP Centre of Excellence, Barts Heart Centre, Barts Health NHS Trust, London, UK
Prescriere

David P Kelsell PhD
Professor of Human Molecular Genetics, Centre for Cell Biology and Cutaneous Research, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, UK
Genetică umană

Klaartje Bel Kok
Gastroenterologist, Gastrointestinal and Liver Services, Barts Health NHS Trust, London, UK
Nutriţie

Parveen June Kumar DBE, BSc, MD, DSc, DEd, DMhc, FRCP, FRCPE, FRCPI, FRCPG, FRCPath
Professor Dame, Department of Gastroenterology, Wingate Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, QMUL, London, UK
Sănătatea globală
Medicina mediului înconjurător

Susan A Lanham-New BA, MSc, PhD, RNutr, FAfN, FSB
Professor of Nutrition, Head of Department of Nutritional Sciences, School of Biosciences and Medicine, University of Surrey, Guildford, UK
Nutriţie

Andrew William Leitch MA (Cantab), MBBS, FRCA, FFICM
Consultant in Intensive Care Medicine and Anaesthesia, Adult Critical Care Unit, The Royal London Hospital, London, UK
Sepsis
Terapie intensivă

Miles J Levy MD, FRCP
Consultant Physician and Endocrinologist, Leicester Royal Infirmary, University Hospitals of Leicester NHS Trust, UK
Endocrinologie

Rachel Lewis MBBS, BSc, MRCP, FRCR
Consultant Clinical Oncologist, Radiotherapy Department, Barts Health NHS Trust, London, UK
Boli maligne

Peter Mac Callum MD, FRCP, FRCPath
Doctor, Wolfson Institute of Preventive Medicine, QMUL, London, UK
Boala venoasă

Kieran McCafferty MA, MBBChir, MRCP MD(res)
Consultant Nephrologist, Department of Nephrology, Barts Health NHS Trust; Senior Lecturer, Department of Nephrology, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL, UK
Echilibrul fluidelor

Nishchay Mehta PhD, FRCS (ORL-HNS)
Consultant Ear, Nose and Throat Surgeon, Royal National ENT Hospital, University College London Hospitals, UK
ORL

Mark Melzer MA (Cantab), FRCP, FRCPath, MSc (Microbiology), DTM&H
Consultant in Microbiology and Infectious Diseases, Whipps Cross Hospital and Royal London Hospitals, Barts Health NHS Trust, London, UK; Senior Lecturer in Infection, QMUL, London, UK
Sepsis

Catherine Moffat BSc (Hons)
Clinical Specialist Physiotherapist, Palliative Care, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK
Îngrijiri paliative

Peter J Moss MBChB, MD, FRCP, DTMH
Consultant in Infectious Diseases, Department of Infection and Tropical Medicine, Director of Infection Prevention and Control, and Deputy Medical Director, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, UK
Boli infecţioase

Edward WS Mullins PhD, MRCOG
NIHR Academic Clinical Lecturer, Imperial College and Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, London, UK
Sănătatea femeii

Michael F Murphy MD, FRCP, FRCPath
Professor of Blood Transfusion Medicine, University of Oxford; Consultant Haematologist, NHS Blood and Transplant and Department of Haematology, Oxford University Hospitals NHS Trust, UK
Hematologie

Catherine Nelson-Piercy MA, FRCP, FRCOG
Professor of Obstetric Medicine, Women's Health Academic Centre, St Thomas' Hospital; Consultant Obstetric Physician, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
Medicină obstetricală

Alastair O'Brien MBBS, BSc, MRCP, PhD
Professor of Experimental Hepatology, University College London, UK
Bolile ficatului

K John Pasi MBChB, PhD, FRCP, FRCPath, FRCPCH
Professor of Haemostasis and Thrombosis, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL; Consultant Haematologist, Barts Health NHS Trust, London, UK
Hematologie
Boala venoasă

Hitesh Patel BSc, MBBS, PhD, MRCP, CCDS
Interventional Heart Failure Cardiologist, Alfred Hospital, Melbourne, Australia
Cardiologie

Mark Peakman MBBS, BSc, MSc, PhD, FRCPath
Professor of Clinical Immunology, King's College London School of Medicine, UK
Imunitate

Munir Pirmohamed MBChB(Hons), PhD, FRCP, FMedSci
David Weatherall Chair of Medicine and NHS Chair of Pharmacogenetics, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, The Wolfson Centre for Personalised Medicine, University of Liverpool, UK
Prescriere

Piers N Plowman MA, MD, FRCP, FRCR
Consultant Clinical Oncologist, St Bartholomew's Hospital, London, UK
Boli maligne

Joanna Preston MBBS, MRCP(UK) (Geriatric Medicine), MSc
Consultant Geriatrician, Senior Health Department, St George's NHS University Hospitals Foundation Trust, London, UK
Geriatrie

Anisur Rahman MA, PhD, BMBCh, FRCP
Professor of Rheumatology, Centre for Rheumatology, Department of Medicine, University College London, UK
Reumatologie

Rosalind Raine BSc, MBBS, MSc, PhD
Professor, Department of Applied Health Research, University College London, UK
Medicina bazată pe dovezi

Neil Rajan MBBS, PhD
Senior Lecturer and Honorary Consultant Dermatologist, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
Genetică

Radha Ramachandran MBBS, MRCP, MSc, FRCPath, PhD
Consultant, Adult Inherited Metabolic Diseases, Guys and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust; Consultant, Chemical Pathology and Metabolic Medicine, Guys and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK
Boli metabolice

Robin Ray MBBS MA(Oxon), MRCP, PhD
Consultant in Heart failure and Cardiac Imaging, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK
Cardiologie

Narendra Reddy MD, FRCP, CCT (Oxf)
Consultant Endocrinologist, Diabetes and Endocrinology, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK; Honorary Senior Lecturer, University of Leicester, UK
Endocrinologie

Lesley Regan MD, DSC, FRCOG, FACOG
Professor of Obstetrics and Gynaecology, Imperial College at St Mary's Hospital, London, UK
Sănătatea femeii

Noémi Roy MBChB, DPhil
Honorary Senior Clinical Lecturer, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, UK; Consultant Haematologist, Department of Haematology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, UK
Hematologie

Prina Ruparelia MBChB, MSc, FRCP, MD
Respiratory medicine, St Bartholomew's Hospital, London, UK
Boli respiratorii

Babulal Sethia BSc, MB BS, FRCS, FRCP
Past President, Royal Society of Medicine, London, UK
Sănătate globală

Jonathan Shamash MBChB, MD, FRCP
Consultant Medical Oncologist, Barts Health NHS Trust, London, UK
Boli maligne

Stephen Shepherd MBBS, MRCP, FRCA, FFICM
Consultant in Anaesthesia and Intensive Care, Department of Perioperative Medicine, St Bartholomew's Hospital, London, UK
Terapie intensivă

Jonathan Sive BSc (Hons), MBChB, PhD, MRCP, FRCPath
Consultant Haematologist, Department of Haematology, University College London Hospital, London, UK
Hematologie oncologică

Charlotte Skinner BM BCh, MA (Cantab), MRCP (Gastro)
Doctor, Gastroenterology, Barts Health NHS Trust, London, UK
Gastroenterologie

Francis Vaz MBBS, BSc(Hons), FRCS(ORL-HNS)
Consultant Ear, Nose and Throat/Head and Neck Surgeon, Department of ENT/Head and Neck Surgery, University College London Hospital, UK
ORL

Umesh Vivekananda MA, MRCP, PhD
Neurology Academic Clinical Lecturer, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK and University College London, UK
Neurologie

Christopher Wadsworth MBBS, PhD, MRCP
Consultant Gastroenterologist and Hepato-Pancreato-Biliary Physician, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK
Bolile pancreatice

Sarah H Wakelin BSc, MBBS, FRCP
Consultant Dermatologist, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK
Dermatologie

David W Wareham MBBS, MSc, PhD, MRCP, FRCPath
Consultant Microbiologist, Department of School of Medicine and Dentistry, QMUL, London, UK
Sepsis

Veronica White BSc, MBBS, MSc, MD, FRCP
Consultant Physician, Department of Respiratory Medicine, Barts Health NHS Trust, London, UK
Boli respiratorii

Anthony S Wierzbicki DM, DPhil, FRCPath
Consultant in Metabolic Medicine/Chemical Pathology, Department of Metabolic Medicine, Guy's & St Thomas' Hospitals, London, UK
Boli metabolice

Iain Wilkinson MBBS, MA, FRCP, FHEA
Consultant Orthogeriatrician, Medicine for the Elderly, Surrey and Sussex Healthcare NHS Trust, Surrey, UK; Honorary Senior Lecturer, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, UK
Geriatrie

Janet D Wilson MBChB, FRCP
Consultant in Genitourinary Medicine and HIV, Leeds Sexual Health, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, UK
Boli cu transmitere sexuală

Sarah Elizabeth Winchester MB BChir, MSc, MA (Cantab), MFPH
Specialty Registrar in Public Health Medicine, Public Health Team, Barts Health NHS Trust, London, UK
Sănătate publică

M Magdi Yaqoob MD, FRCP
Professor of Nephrology, William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, QMUL; Consultant, Department of Renal Medicine and Transplantation, Barts Health NHS Trust, London, UK
Bolile rinichiului
Echilibrul fluidelor

Parjam Zolfaghari MBBS, PhD, FRCA, FFICM, FHEA
Consultant in Intensive Care Medicine and Anaesthesia, Barts Health NHS Trust; Honorary Senior Lecturer, QMUL; Adult Critical Care Unit, The Royal London Hospital, London, UK
Terapie intensivă

Editorii versiunii în limba română

Leonard AZAMFIREI
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

Anca Dana BUZOIANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Pediatrie, medic primar Farmacologie clinică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca

Dan Ionuț GHEONEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova

Traducere

Robert ADAM
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic rezident Cardiologie, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu" București
Capitolul 30

Teodora ALEXA-STRATULAT
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic specialist Oncologie Medicală, Institutul Regional de Oncologie Iași
Capitolul 6

Iulia ANDRAȘ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Urologie, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca
Capitolul 40

Titus ANDRIEAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic rezident Nefrologie; Spitalul Clinic „Dr. C.I. Parhon" Iași
Capitolul 36

Ștefan Sorin ARAMĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Medicină Internă, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș" București
Capitolul 20

Victoria ARAMĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Boli Infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș" București
Capitolul 20

Sebastian ARMEAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Psihiatrie, Medic specialist Farmacologie clinică, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca
Capitolul 12

Luciana Valentina ARSENE
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic rezident Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 38

Leonard AZAMFIREI
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 10

Raluca-Ștefania BADEA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic Specialist Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 26

Radu Vasile BAGIU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Igienă, Medic specialist Medicină de familie, Direcția de Sănătate Publică a județului Timiș
Capitolul 41

Adrian BAICAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 22

Cornelia Gabriela BALA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 23

Alexandru BAROȘ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 38

Oana Codruța BĂCEAN MILOICOV
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Igienă, Medic specialist Medicină de familie
Capitolul 41

Ovidiu-Alexandru BĂJENARU
Membru corespondent al Academiei Române; Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 26

Ovidiu-Lucian BĂJENARU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic rezident Geriatrie și Gerontologie, Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie „Ana Aslan" București
Capitolul 15

Rodica BĂLAȘA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 26

Șerban BĂLĂNESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Cardiologie, Medic primar Medicină Internă, Spitalul Universitar de Urgență Elias București
Capitolul 30

Laura BĂRCUȚEAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic specialist Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 26

Flaviu BOB
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 36

Ioana Corina BOCȘAN
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Alergologie și Imunologie clinică, medic specialist Farmacologie clinică
Capitolul 12

Cristian Marius BOERIU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 9

Simona Beatrice BOTEZATU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Cardiologie, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu" București
Capitolul 30

Eugenia Claudia BRATU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Sănătate publică și management
Capitolul 14

Violeta Tincuța BRICIU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Boli Infecțioase, Spitalul Clinic de Boli infecțioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Șerban-Ion BUBENEK-TURCONI
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Institutul de Boli Cardiovasculare „C. C. Iliescu" București
Capitolul 10

Dragoș BUMBĂCEA
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Pneumologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București
Capitolul 28

Codrina BUTA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" din Cluj-Napoca; Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Alexandra-Irina BUTACU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina București
Capitolul 37

Roxana BUZAȘ
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Cardiologie, Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara
Capitolul 30

Anca Dana BUZOIANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Pediatrie, Medic primar Farmacologie clinică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca
Capitolele 1, 12

Despina CALAMAR-POPOVICI
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timișoara
Capitolul 17

Cristina CĂPĂŢÂNĂ
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Endocrinologie, Institutul Naţional de Endocrinologie „C.I. Parhon" București
Capitolul 21

Ioana CHEȚAN
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Capitolul 30

Lazăr CHIȘAVU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 36

Petru CIANGA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Alergologie şi imunologie clinică, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi
Capitolul 3

Dana Mihaela CIOBANU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 33

Mihai Călin CIORBAGIU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic specialist Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 11

Cristina CISMARU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Tudorel CIUREA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Medicină internă, medic primar Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 32

Monica Mihaela CÎRSTOIU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 38

Cătălin CODREANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Reumatologie, Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia" București
Capitolul 18

Victor CONSTANTINESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Neurologie, Spitalul Elytist Iași
Capitolul 26

Sanda Maria COPOTOIU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 9

Irina Iuliana COSTACHE
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Cardiologie, Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iaşi
Capitolul 31

Adrian COVIC
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Nefrologie, medic primar Medicină Internă, medic specialist Cardiologie; Spitalul Clinic „Dr. C.I. Parhon" Iași
Capitolul 36

Anca Elena CRĂCIUN
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul „Regina Maria" Cluj-Napoca
Capitolul 23

Cristian CRĂCIUN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Farmacologie clinică
Capitolul 12

Nicolae CRIȘAN
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Urologie, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca
Capitolul 40

Sorin CRIȘAN
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca
Capitolul 29

Dan Iulian CUCIUREANU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. Nicolae Oblu" Iași
Capitolul 26

Ana Sorina DĂNESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 22

Marian DIACONESCU
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic specialist Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 11

Dan DOBREANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Cardiologie, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș
Capitolul 30

Daniela Ecaterina DOBRU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean Mureș
Capitolul 34

Corneluța FIRA-MLĂDINESCU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Igienă, Farmacist, Direcția de Sănătate Publică a județului Timiș
Capitolul 41

Dan Nicolae FLORESCU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova; Medic specialist Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 32

Adriana FODOR
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 23

Daniela FODOR
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Medicină Internă, medic primar Reumatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 32

Crina Ștefania FOFIU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic specialist Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Capitolul 34

Atilla FRIGY
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Cardiologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean Mureş
Capitolul 30

Otilia FRUMUSACHI
Medic rezident Sănătate publică şi management Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Capitolul 14

Florentina Ligia FURTUNESCU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti; Medic primar Sănătate publică şi management, Institutul Naţional de Sănătate Publică
Capitolul 14

Bogdan GAFTON
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Oncologie Medicală, Institutul Regional de Oncologie Iași
Capitolul 6

Laura GAIȚĂ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 23

Florica GĂDĂLEAN
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 36

Anca Meda GEORGESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Boli Infecțioase, Spitalul Clinic Județean Mureș
Capitolele 8, 20

Carmen Emanuela GEORGESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Endocrinologie, medic specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 21

Dan Ionuț GHEONEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolele 13, 33

Victor GHEORMAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic specialist Psihiatrie, Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova
Capitolul 25

Laura GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 22

Ana GIURGIUCA
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia" București
Capitolul 25

Monica GOIA-SOCOL
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 21

Alina GOLEA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 36

Cătălina GURAN
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Hematologie
Capitolul 16

Eusebiu Vlad GORDUZA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza-Vodă" Iași
Capitolul 2

Iulia Dana GROSU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 36

Ioana-Alina GURGU
Medic rezident Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean Mureș
Capitolul 30

Cristian Mihai Ştefan HABA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 31

Alina Ioana HALIP
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic specialist Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 22

Elina HAPCA
Medic rezident Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 26

Anna Marie HERGHELEGIU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Geriatrie şi Gerontologie, Institutul National de Gerontologie şi Geriatrie „Ana Aslan" București
Capitolul 15

Diana HODOROG
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. Nicolae Oblu" Iași
Capitolul 26

Adrian Vasile HORODNIC
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T Popa" Iași
Capitolul 5

Melinda HORVAT
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" din Cluj-Napoca; Medic primar Boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Karin HORVATH
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Oftalmologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 27

Maria Ioana HUNEA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic rezident Boli Infecţioase, medic primar Farmacologie Clinică; Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sfânta Parascheva" Iași
Capitolul 20

Irina IANACHE
Medic specialist Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Victor Babeș" București
Capitolul 37

Vlad Andrei ICHIM
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 33

Adriana Mihaela ILIEŞIU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Medicină Internă, Medic primar Cardiologie, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele" București
Capitolul 30

Silvina ILUŢ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 26

Hortensia Mărioara IONIŢĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Capitolul 16

Ioana IONIŢĂ
Conferenţiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara
Capitolele 16, 17

Vlad Florin IOVĂNESCU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic specialist Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 32

Vlad Sabin IVAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara
Capitolul 30

Iulia-Elena JURCĂ-SIMINA
Medic specialist Pediatrie, medic specialist Genetică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara, Centrul Regional de Genetică Medicală Timiș, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Ţurcanu" Timișoara
Capitolul 2

Ina-Maria KACSO
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Nefrologie, Medic specialist Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 36

Daniel Florin LIGHEZAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Cardiologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara
Capitolul 30

Diana Luisa LIGHEZAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic rezident Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Capitolele 16, 17

Rodica LIGHEZAN
Conferenţiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Medicină de laborator, Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Timişoara
Capitolul 16

Lavinia Gabriela LOPĂŢICĂ
Medic rezident Sănătate publică şi management, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Capitolul 14

Mihaela Cătălina LUCA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sfânta Parascheva" Iași
Capitolul 20

Sorina Mihaela LUPȘE
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Boli Infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Silvia LUPU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic specialist Cardiologie, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș
Capitolul 30

Smaranda MAIER
Asistent universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg Mureș
Capitolul 26

Luciana MARC
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timişoara; Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Mihai Vasile MARINCA
Şef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Oncologie Medicală, Institutul Regional de Oncologie Iași
Capitolul 6

Radu Bogdan MATEESCU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Colentina București
Capitolul 34

Valentin Petre MATEI
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia" București
Capitolul 25

Radu-Ştefan MIFTODE
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 31

Nicoleta MIHAI
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic rezident Boli Infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş" București
Capitolul 20

Adelina MIHĂESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Dan MIHU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență – Clinica „Dominic Stanca" Cluj-Napoca
Capitolul 39

Camil MIHUŢĂ
Medic rezident Pneumologie, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Timişoara
Capitolul 28

Oana MILAȘ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timişoara, Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Claudia Florentina MILITARU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Oncologie medicală, medic specialist Farmacologie clinică, Clinica de oncologie Medisprof, Cluj-Napoca
Capitolul 12

Felicia MILITARU
Şef lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie din Craiova; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova
Capitolul 25

Ioan Alexandru MINCIUNĂ
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Capitolul 30

Petru-Adrian MIRCEA
Profesor universitar emerit, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Medicină Internă, medic primar Gastroenterologie
Capitolul 33

Raluca MOCAN
Medic rezident Cardiologie, Institutul Inimii „Nicolae Stăncioiu" Cluj-Napoca
Capitolul 30

Diana Tania Luminița MOLDOVAN
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 36

Oana MOLDOVAN
Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Capitolul 30

Daniela MOȘOIU
Conferențiar universitar, Universitatea „Transilvania" – Facultatea de Medicină Brașov; Medic primar Oncologie medicală, Hospice „Casa Speranței" Brașov
Capitolul 7

Anca MOŢĂŢĂIANU
Conferenţiar universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 26

Monica MUNTEAN
Şef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Emma-Eugenia MURARIU
Medic rezident Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean Mureş
Capitolul 30

Dafin Fior MUREȘANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 26

Gheorghe MÜHLFAY
Profesor universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic primar Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Capitolul 27

Raluca Mihaela NACU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Geriatrie şi Gerontologie, Institutul National de Gerontologie şi Geriatrie „Ana Aslan" București
Capitolul 15

Maria Adriana NEAG
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Farmacologie clinică
Capitolul 12

Cătălina Raluca NUŢĂ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Geriatrie şi Gerontologie, Institutul National de Gerontologie şi Geriatrie „Ana Aslan" București
Capitolul 15

Carmen Nicoleta OANCEA
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova; Farmacist clinician specialist, Facultatea de Farmacie, Chimia Factorilor de Mediu, Igienă și Nutriție
Capitolul 13

Cristian Iulian OANCEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Pneumologie, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Timișoara
Capitolul 28

Cristiana OPREA
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Victor Babeş" București
Capitolul 37

Liviu OPREA
Conferenţiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T Popa" Iaşi, Medic primar Medicină de Familie
Capitolul 5

Dacian Nicolae OROŞ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Capitolul 16

Cristina PAMFIL
Medic specialist Reumatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 18

Bogdan Cristian PANĂ
Şef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti; Medic primar Sănătate publică şi management, Institutul Naţional de Sănătate Publică
Capitolul 14

Ana-Maria PAŞATU-CORNEA
Asistent universitar, Universitatea „Ovidius" – Facultatea de Medicină Constanța; Medic specialist nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei" Constanța
Capitolul 4

Irina PÂRVU
Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele" București
Capitolul 30

Cristina PETRESCU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timişoara; Medic primar Igienă, Psiholog, Direcția de Sănătate Publică a județului Timiș
Capitolul 41

Ligia PETRICĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Nefrologie, Medic primar Medicină internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Oana PÎNZARIU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 21

Cătălina POIANĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Endocrinologie, Institutul Naţional de Endocrinologie „C.I. Parhon" București
Capitolul 21

Dana POP
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Medicină Internă, medic primar Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Capitolul 30

George-Dorin POP
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 21

Simona Georgiana POPA
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Boli de Nutriție și Metabolism, medic specialist Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolele 24, 33

Bogdan Alexandru POPESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti; Medic primar Cardiologie, Institutul de Urgenţă pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu" Bucureşti
Capitolul 30

Bogdan Ovidiu POPESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" Bucureşti; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Colentina Bucureşti
Capitolul 26

Ioana Adriana POPESCU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic specialist Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf Spiridon" Iași
Capitolul 22

Elena PORUMB-ANDRESE
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic specialist Dermatologie și Venerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 22

Alina Ramona POTRA
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 36

Gabriel-Ioan PRADA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Geriatrie şi Gerontologie, medic primar Medicină internă, Institutul National de Gerontologie şi Geriatrie „Ana Aslan" București
Capitolul 15

Maria PUIU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara, Centrul Regional de Genetică Medicală Timiș; Medic primar Pediatrie, medic primar Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu" Timișoara
Capitolul 2

Salomeia PUTNOKY
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timişoara; Medic primar Igienă, Direcția de Sănătate de Sănătate Publică a județului Timiş
Capitolul 41

Simona REDNIC
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Reumatologie, Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 18

Ciprian REZUŞ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Medicină Internă, medic primar Cardiologie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 28

Elena REZUŞ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Reumatologie, Spitalul Clinic de Recuperare Iași
Capitolele 18, 19

Athena RIBIGAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 26

Ion ROGOVEANU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova; Medic primar Medicină Internă, medic primar Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 35

Adina Maria ROMAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic rezident Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Capitolul 34

Gabriela ROMAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 23

Tudor-Ştefan ROTARU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași, Psihoterapeut
Capitolul 5

Mihai Aronel RUS
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Adriana RUSU
Şef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Cluj-Napoca
Capitolul 23

Octavia SABIN
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Medicină internă, medic specialist Farmacologie clinică
Capitolul 12

Victor-Mihai SACERDOȚIANU
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic rezident Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 35

Carmen Maria SĂLĂVĂSTRU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București, Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina București
Capitolul 37

Dorel SĂNDESC
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Anestezie-Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara
Capitolul 10

Larisa SĂNDULESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Medicină internă, medic primar Gastroenterologie Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 35

Adalbert SCHILLER
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Nefrologie, Medic primar Medicină internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Diana SECARĂ
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 38

Anca SIMULESCU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timişoara; Medic specialist Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timişoara
Capitolul 36

Arina Diana SOFIA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia" București
Capitolul 25

Adina STAN
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 26

Laura STĂTESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 22

Florina STOICA
Centrul Regional de Genetică Medicală Timiș; Medic primar Oftalmologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Medic rezident Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu" Timișoara
Capitolul 2

Oana SUCIU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Igienă, Direcția de Sănătate de Sănătate Publică a județului Timiș
Capitolul 41

Flavia Anne-Elise SZEKELY
Medic specialist Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu" Timișoara, Centrul Regional de Genetică Medicală Timiș
Capitolul 2

Adelina Maria ȘENDREA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic specialist Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina București
Capitolul 37

Costela Lăcrimioara ȘERBAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic specialist Sănătate Publică și Management, medic rezident Genetică Medicală, Centrul Regional de Genetică Medicală Timiș, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu" Timișoara
Capitolul 2

Ioana ȘUȘ
Doctorand, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș; Medic specialist Cardiologie, medic rezident Cardiologie Pediatrică, Institutul de urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș
Capitolul 30

Elena TERECOASA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Capitolul 26

Bogdan TIMAR
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Diabet, Nutriție și Boli metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 23

Dacian TIRINESCU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 36

Anca TRIFAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T Popa" Iași Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 5

Elena TOADER
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T Popa" Iași; Medic primar Gastroenterologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 5

Doina-Ecaterina TOFOLEAN
Conferențiar universitar, Universitatea „Ovidius" – Facultatea de Medicină Constanța; Medic primar Pneumologie, medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei" Constanța
Capitolul 4

Raluca TOMOAIA
Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, Medic rezident Cardiologie, Institutul Inimii „Nicolae Stăncioiu" Cluj-Napoca
Capitolul 30

Adriana Violeta TOPAN
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" din Cluj-Napoca; Medic primar Boli Infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca
Capitolul 20

Emanuela Theodora TUDORACHE
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Pneumologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș"
Capitolul 28

Diana Rodica TUDORAȘCU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 13

Cătălina TUDOSE
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia" București
Capitolul 25

Liliana-Ana TUȚĂ
Profesor universitar, Universitatea „Ovidius" – Facultatea de Medicină Constanța; Medic primar Nefrologie, medic primar Medicină internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei" Constanța
Capitolul 4

Ioana TUȚĂ-SAS
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeş" Timişoara, Medic primar Igienă
Capitolul 41

Mihaela ȚANCO
Asistent universitar, Universitatea „Ovidius" – Facultatea de Medicină Constanța; Medic specialist medicină internă, medic rezident Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei" Constanța
Capitolul 4

George-Sorin ȚIPLICA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina București
Capitolul 37

Ion UDRIȘTOIU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova; Medic primar Psihiatrie, Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova
Capitolul 25

Bogdan Silviu UNGUREANU
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic specialist Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 32

Loredana UNGUREANU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 22

Mădălina URSU
Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Capitolul 30

Vitalie VĂCĂRAȘ
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic primar Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Capitolul 26

Dan VÂȚĂ
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon" Iași
Capitolul 22

Ștefan VESA
Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca; Medic specialist Medicină internă, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca
Capitolul 12

Ionică Daniel VÎLCEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova; Medic primar Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Capitolul 11

Mihaela VLAD
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu" Timișoara
Capitolul 21

Brigitha Elisabeta VLAICU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara; Medic primar Igienă, Centrul Regional de Sănătate Publică Timișoara
Capitolul 41

Luminița VORONEANU
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași; Medic primar Nefrologie, Spitalul Clinic „Dr. C.I. Parhon" Iași
Capitolul 36

Verificare conținut

Cornelia Gabriela BALA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 33

Carmen Anca COSTACHE
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 20, 37

George DINDELEGAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 11

Adriana FILIP
Profesor universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 22, 37

Daniela FODOR
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 7, 18, 32, 35, 36

Carmen Emanuela GEORGESCU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 21

Gabriel KACSO
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 6

Alma MANIU
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 27

Mariela Sanda MILITARU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 34

Petru-Adrian MIRCEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 15, 20, 32, 34, 35

Ioana Adriana MUNTEAN
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 3

Simona NICOARĂ
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 27

Cristina PETRIȘOR
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 8, 9, 10

Dana POP
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 29, 30, 31

Ioan Victor POP
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 2

Simona REDNIC
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 18

Gabriela ROMAN
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 23, 24

Adriana SLAVCOVICI
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 20

Ioana STĂNESCU
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 26

Doina TODEA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 28

Gheorghe TOMOAIA
Profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 19

Mihnea ZDRENGHEA
Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolele 16, 17

Vlad ZDRENGHEA
Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Capitolul 25

1 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

David Randall, Adam Feather, Mona Waterhouse

Diagnosticul în consultația clinică 1
Consulația medicală 1
Interacțiunea inițială – stabilirea unei relații 1
Strângerea de informații 2
Discuții și consultări în privința investigațiilor 5
Raționamentul diagnosticului clinic 6
Modele de diagnostic 6
Erori de diagnostic și siguranța pacientului 6
Strategii pentru evitarea erorilor 6
Niveluri ale profunzimii diagnosticului 7
Rolul de expectativă 7
Când să nu investighezi 8
Criterii de diagnostic 8
Excesul de diagnostice 8
Comunicarea unui diagnostic 9
Explicarea dignosticului pacienților 9
Comunicarea veștilor rele 10
Comunicarea în echipă 10
Luarea deciziilor partajate 11
Gestionarea incertitudinii 11
Diagnosticul, inteligența artificială și viitorul în medicină 11

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

A fi doctor este un privilegiu; pacienții noștri ne permit să împărtășim cu ei necazurile și succesele lor și au toată încrederea în judecata și în abilitățile noastre.

În secolul 21, rolurile și responsabilitățile profesionale se schimbă rapid, astfel încât definirea a ceea ce înseamnă să fii medic este dificilă. Asistența medicală este asigurată de echipe, nu de indivizi, precum și de alți profesioniști din domeniul sănătății care îndeplinesc acum sarcini în evaluarea și gestionarea pacienților, ce anterior erau îndeplinite exclusiv de doctori. Utilizarea inteligenței artificiale care folosește seturi largi, nesortate de date clinice și științifice pentru a genera algoritmi de diagnostic și tratament, produce o reală provocare pentru a defini rolul crucial al doctorilor în aceste domenii.

În timp ce procesul de diagnostic va fi din ce în ce mai augmentat de inteligența artificială, este puțin probabil să fie complet înlocuit de aceasta, pentru că în centrul procesului de diagnostic există o ființă umană. A rezolva ceea ce este în neregulă cu un pacient implică nu doar abilități tehnice, cum ar fi asimilarea informațiilor, interpretarea datelor ci și utilizarea raționamentului clinic pentru a obține diagnosticul. Necesită de asemenea compasiune, empatie, încredere, respect și umor, trăsături care stabilesc o relație între ființele umane. Și aduce în discuție și un cod etic dezvoltat pentru a se asigura că marea putere a cunoștințelor medicale este folosită pentru binele pacienților și al societății în ansamblu.

Odată stabilit diagnosticul, sarcinile umane continuă. Medicii își adaptează explicațiile la nevoile și înțelegerea pacienților lor. Negociază o strategie de tratament și împărtășesc luarea deciziilor clinice cu persoana aflată sub îngrijirea lor. Oricum va evolua medicina în viitor, în centrul a tot ceea ce facem, trebuie să rămână privilegiul uriaș și plăcerea de a îngriji, de a sprijini, de a responsabiliza și de a ajuta oamenii astfel încât nevoile lor de sănătate și sociale să fie optim îndeplinite.

DIAGNOSTICUL ÎN CONSULTAȚIA CLINICĂ

În multe interacțiuni cu pacienții, stabilirea unui diagnostic este un punct de cotitură în calea terapeutică de urmat: accentul trece de la culegerea de informații și efectuarea testelor la planificarea tratamentului și discuția rezultatelor. Stabilirea unui diagnostic este un proces complex, care începe întotdeauna cu anamneza pacientului. Anamneza inițială este transpusă într-un set de probleme, care la rândul lor devine o listă de diagnostice diferențiale. Culegerea de date, informațiile suplimentare, tratamentul inițial și trecerea timpului ajută la formarea și confirmarea unui diagnostic definitiv.

Fig. 1.1 arată modul în care diagnosticul este adesea un proces repetitiv, în care informațiile sunt culese, interpretate și integrate pentru a genera un diagnostic de etapă, apoi sunt comunicate și aplicate prin tratament; tot timpul diagnosticul de etapă este rafinat și revizuit folosind informațiile recent adunate, inclusiv răspunsul pacientului la tratament.

CONSULTAȚIA MEDICALĂ

Interacțiunea inițială – stabilirea unei relații

Prima impresie contează. O interacțiune clinică care începe prost va evolua cu probleme mai târziu. Pacienții trebuie să poată împărtăși cele mai intime și îngrijorătoare probleme, iar acest lucru va fi imposibil dacă nu există încredere și siguranță în medicii lor. Clinicianul ar trebui întotdeauna să întrebe: „Cum aș dori să se comporte medicul meu?" Mediul ambiant poate fi de asemenea îmbunătățit pentru a asigura o legătură bună medic-pacient: trebuie asigurată intimitatea, demnitatea și confortul pacienților, iar pacienții și aparținătorii lor trebuie tratați cu respect.

Un salut cald este oricând binevenit. Prezentați-vă dvs (și pe orice profesionist din domeniul sănătății care este de față), explicați rolul dvs și scopul întâlnirii. Un sistem de asistență medicală este în general aglomerat și creează confuzii, astfel încât este necesar să ajutați pacienții să înțeleagă unde se află și care va fi traseul lor. Campania „Bună ziua, numele meu este...", susținută de Departamentul de Sănătate din Marea Britanie, evidențiază importanța prezentării membrilor personalului (**Cadranul 1.1**). Comentarii suplimentare care exprimă empatie,

2 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

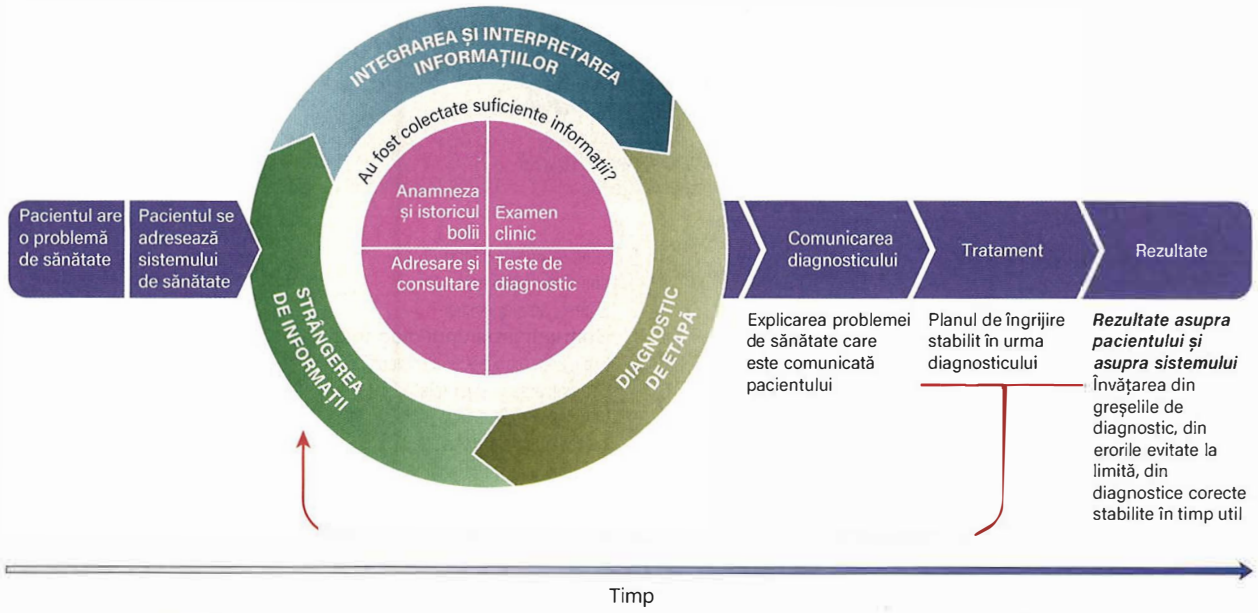


Fig. 1.1 Conceptualizarea procesului de diagnostic. *(După National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Improving Diagnosis in Health Care. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.https://doi.org.10.17226/21794.)*

Cadranul 1.1 Campania „Bună ziua, numele meu este..."

În 2011, medicul geriatru Dr Kate Granger a fost diagnosticată cu sarcom metastatic, din cauza căruia a și decedat în 2016. Observând că multe dintre cadrele medicale care au tratat-o în timpul bolii sale nu se prezentau, a creat campania „Bună ziua, numele meu este ...". Descriind de ce o prezentare inițială este atât de importantă, ea a afirmat: „Cred cu tărie că nu este vorba doar de amabilitate comună, ci este ceva mult mai profund. Prezentările sunt necesare pentru a stabili o conexiune umană între un individ care suferă și este vulnerabil și o altă persoană care dorește să îl ajute. Ei încep o relație terapeutică și pot construi instantaneu o relație de încredere în circumstanțe dificile".

Campania încurajează personalul din domeniul sănătății să salute și să se prezinte pacienților și încurajează purtarea de ecusoane ușor de citit ca acesta.

suport sau grijă pentru pacient pot fi de mare ajutor în acest moment, pentru a arăta o relație bună stabilită între medic și pacient, înainte de a iniția discuția privitoare la problemele care au determinat pacientul să caute ajutor medical (**Cadranul 1.2**).

Strângerea de informații

După stabilirea unei relații inițiale medic–pacient, consultația este divizată în general în 3 părți: ***anamneză, examinare clinică*** și ***investigații/tratament.*** În funcție de context și de acuitatea situației, acestea se pot realiza izolat, pot fi succesive sau la bolnavii gravi se pot realiza simultan.

Anamneză/istoric

În stabilirea unui diagnostic precis nimic nu este mai important decât o anamneză completă. Se estimează că până la 80% din diagnostic se bazează pe o anamneză amănunțită și corectă. Pe lângă culegerea de informații, un istoric atent luat reprezintă cheia unei relații terapeutice ulterioare. Dacă anamneza merge bine, pacientul știe că a fost ascultat, a avut ocazia să-și transmită toate preocupările și știe că clinicianul are grijă de el și îl va susține. Aceasta construiește încrederea și respectul reciproc și ajută pacientul să urmeze proceduri invazive sau intime și să respecte recomandările terapeutice viitoare.

O întâlnire între doi experți

Se spune că o consultație medicală reprezintă o întâlnire între 2 experți. O consultație de calitate se bazează pe respect reciproc, respingând punctul de vedere tradițional paternalist al medicinii („medicul știe cel mai bine"), ajutând astfel la explorarea în comun a perspectivelor asupra problemei pacientului. Acest lucru va duce la o înțelegere împărtășită, în care clinicianul și pacientul înțeleg împreună ceea ce nu este în regulă, care este impactul problemei asupra vieții pacientului, ce așteaptă pacientul de la intervenția medicală și care ar fi cele mai bune opțiuni pentru investigarea și tratarea problemei (vezi **Fig. 1.1**).

Minutul de aur

La începutul consultației, clinicianul trebuie să evite întreruperea pacientului cât mai mult timp posibil. Pacienții adesea repetă mental un scenariu legat de simptomele sau problemele pe care doresc să le descrie. O întrerupere precoce poate devia relatarea pacientului și acesta poate uita elemente cheie, generând o stare de insatisfacție după interacțiune. Termenul ***„minutul de aur"*** a fost inventat pentru a încuraja clinicienii să le permită pacienților să își spună povestea neîntrerupt pentru cel puțin 1 minut. Acest lucru oferă timp pacienților să-și descrie simptomele așa cum le-au experimentat, incluzând informații care ar putea fi ratate dacă clinicianul sare prea repede cu întrebări închise și țintite.

Dacă se permite pacientului libertatea de a-și spune propria poveste, acest lucru va ajuta și clinicianul în realizarea obiectivului principal, acela de a obține un diagnostic, iar în final se formează și se consolidează relația terapeutică și crește atât satisfacția pacientului, cât și a clinicianului. **Cadranul 1.3** rezumă câteva tehnici care pot fi utilizate pentru a ajuta pacienții să împărtășească informații într-un mod precis și cuprinzător. Unii pacienți analizează profund simptomele lor și vor veni cu o poveste bine gândită; este posibil ca alții să nu fi reflectat prea mult la ceea ce s-a întâmplat și vor fi necesare informații cheie obținute prin întrebări mai sensibile.

Cadranul 1.2 Bune practici de utilizare a istoricului medical pentru a construi o relație terapeutică medic-pacient

- Permiteți-i pacientului să își spună povestea, fără a-l întrerupe prematur cu întrebări.
- Întrebați țintit pacientul despre ideile, preocupările și așteptările sale (IPA):
  - ***Idei:*** Ce cred ei că se întâmplă? Au citit despre sau au întrebat un specialist în legătură cu simptomele lor?
  - ***Preocupări:*** Se simt anxioși sau îngrijorați de simptomele lor? Ce le provoacă îngrijorare? Există anumite situații în care simptomele lor le afectează calitatea vieții?
  - ***Așteptări:*** Ce speră de la această consultație?
- Încercați să înțelegeți cine este pacientul dvs ca persoană. Unde și cu cine locuiește? Care este ocupația sa? Ce lucruri îi plac? Momentele de conectare interumană, cum ar fi un interes comun pentru un loc sau o activitate, pot cântări greu în construirea unei relații între clinician și pacient.
- Încercați să transmiteți empatie și preocupare, întărind pacientului că îl înțelegeți și veți face tot posibilul să-l ajutați.

Cadranul 1.3 Strategii în efectuarea anamnezei

- ***Începeți cu întrebări deschise*** („Ați putea să îmi spuneți mai multe despre durere?"): procedați în acest fel înainte de a trece la întrebări închise pentru a ajuta la înțelegerea unor probleme cheie („Durerea s-a agravat după masă?").
- ***Evidențiați ascultarea activă:*** mențineți contactul vizual, confirmați mesajele cheie, răspundeți la comentariile umoristice sau triste ale pacientului.
- ***Răspundeți la limbajul corporal al pacientului:*** observați dacă pacientul devine anxios sau jenat. Dacă da, rețineți acest lucru și căutați alte modalități de abordare.
- ***Empatizați:*** Încercați să îi arătați pacientului că vă pasă de situația prin care trece. Puneți-vă în situația pacientului: cum ar putea să se simtă? Comunicați: „Vă mulțumesc că îmi împărtășiți acest lucru – este dificil să nu știți ce se întâmplă cu dvs".
- ***Rezumați:*** parcurgeți ceea ce v-a spus pacientul pentru a vă asigura că nu ați omis ceva.
- ***Semnalizați:*** Explicați ce elemente ați acoperit în urma discuției și ce explorări aveți în gând să indicați și motivul lor.
- ***Folosiți un limbaj simplu:*** evitați limbajul medical de specialitate sau cuvinte complicate, cu excepția situațiilor în care pacientul este capabil să îl înțeleagă.

Cadranul 1.4 O abordare structurată a culegerii de informații din istoricul medical

- Motivele prezentării: de ce pacientul a căutat un consult medical?
- Istoricul simptomelor prezentate de pacient: informații suplimentare despre principala problemă a pacientului
- Antecedente medicale și chirurgicale
- Istoricul medicației, alergii
- Antecedente familiale
- Condiții sociale: informații referitoare la condițiile de viață și factori de risc relevanți

Structurarea istoricului medical

În ultimii 150 de ani s-a dezvoltat o structură formală pentru înregistrarea istoricului pacientului. Aceasta are mai multe secțiuni (**Cadranul 1.4**). În timp ce faptele pot fi înregistrate în acest mod foarte stilizat, pacientul le va prezenta rareori în această structură. Depinde de clinicianul care realizează anamneza să asimileze și să interpreteze complet informațiile și să genereze un istoric narativ al diagnosticului, astfel încât atunci când este prezentat altora, fie verbal, fie în formă scrisă, să se poate înțelege raționamentul și concluziile diagnostice.

Istoricul bolii actuale

Scopul acestuia este de a oferi o relatare detaliată a simptomelor care au determinat pacientul să solicite asistență medicală. Este esențial să ascultăm cu atenție modul în care sunt descrise simptomele pentru a nu rata nici un indiciu care poate fi urmărit printr-o interogare directă. Pentru fiecare simptom relatat de pacient pot fi utilizate întrebări adiționale pentru a identifica:

- ***Perioada de timp:*** Când a început problema? Apare și dispare? Există un factor care declanșează simptomul? Există variații ale simptomelor în cursul zilei sau al nopții? Pacientul a mai avut vreodată așa ceva în trecut? Stabilirea modului în care au apărut și au evoluat simptomele este adesea una dintre cele mai utile părți ale anamnezei care ajută la stabilirea diagnosticului (**Cadranul 1.5**).
- ***Simptome asociate:*** Ce a mai observat pacientul? Începeți cu o întrebare deschisă și apoi continuați să întrebați despre prezența sau absența unor simptome relevante care ar putea ajuta la determinarea cauzei problemei.

Cadranul 1.5 Evoluția în timp a simptomelor sugestivă pentru anumite cauze ale bolii

Debutul simptomelor	Cauze posibile
Imediat (secunde-minute)	Vasculare – tromboză sau embolie Anatomice – ex. perforația unui viscer Electrice – ex. aritmii cardiace, convulsii
Ore-zile	Infecții bacteriene sau virale Boli inflamatorii sau autoimune
Săptămâni-luni	Boli maligne Boli inflamatorii sau autoimune Infecții cronice, ex infecții cu micobacterii
Luni-ani	Boli degenerative Boli cu componentă fibrotică

- ***Severitatea, localizarea, iradierea și caracteristica oricărui tip de durere:*** Cum ar evalua pacientul durerea pe o scală de la 1 la 10? O descrie ca fiind strânsă, continuă, ca senzație de furnicătură sau arsură? Se înrăutățește, rămâne la fel sau începe să se amelioreze?
- ***Răspunsuri:*** Ce a făcut pacientul în legătură cu simptomele prezentate? A solicitat consult medical sau a folosit medicamente pe care le aveau acasă?

Secțiunile „Abilități clinice" de la începutul multor capitole din această carte prezintă tehnici de chestionare suplimentară relevante pentru diferite specialități medicale. În acest moment al istoricului, a pune întrebări suplimentare pentru a trece în revistă sistemele, poate fi util în a descoperi alte simptome pe care pacientul nu le-a menționat sau nu a considerat că sunt relevante (**Cadranul 1.6**).

Antecedentele medicale și chirurgicale

Această secțiune ar trebui să includă toate afecțiunile medicale semnificative, inclusiv internările în spital, bolile cronice, condițiile care au fost amenințătoare de viață sau care au modificat viața pacienților, precum și investigații, proceduri și intervenții terapeutice importante (operații, endoscopii, biopsii sau tratamente semnificative cum ar fi chimio- și radioterapia). Dacă pacientul a avut vreo intervenție chirurgicală, un istoric anestezic cuprinzător ar trebui căutat și înregistrat. Cinci întrebări important de adresat legat de bolile cronice sunt prezentate în **Cadranul 1.7**.

4 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

Cadranul 1.6 Evaluarea pe aparate și sisteme

Efectuarea unei evaluări pe scurt, dar cuprinzătoare, pe aparate și sisteme poate fi o abordare utilă mai ales când pacienții prezintă simptome nespecifice, cum ar fi scăderea ponderală, oboseala și slăbiciunea, sau când cineva spune doar „Nu mă simt bine, doctore".

Aparatul respirator

Tuse, expectorație (volum, frecvență, consistență, culoare, gust și miros neplăcut), hemoptizie (volum, frecvență, consistență, culoare, conținut proaspăt sau alterat, cheaguri), dispnee, toleranță la efort, ortopnee, respirație șuierătoare, durere toracică

Sistem cardiovascular

Durere toracică, dispnee, tuse, expectorație, ortopnee, edeme gambiere (edeme periferice), sau edem abdominal (ascită), dispnee paroxistică nocturnă, palpitații

Tract gastrointestinal

Simptome generale – greutate normală și actuală, apetit, aport oral.

Superior – disfagie (nivel: superior – la baza gâtului, toracele mijlociu sau inferior), consistența alimentelor tolerate/netolerate, dispepsie, odinofagie, durere în abdomenul superior, sațietate precoce, grețuri/vărsături (volum, frecvență, consistență – alimente nealterate (regurgitare), alimente alterate, sânge), hematemeză (volum, frecvență, consistență, culoare, proaspăt sau alterat, cheaguri)

Inferior – durere în abdomenul inferior, alterarea tranzitului intestinal, constipație, diaree (volum, frecvență, consistență, culoare), sângerare rectală, mucus în scaun, durere anală

Tract hepatobiliar și pancreas

Icter, durere asociată, prurit, simptome de encefalopatie, edem abdominal (ascită)

Aparat renal

Urina (frecvență, volum, culoare, miros neplăcut), disurie, hematurie (volum, frecvență, culoare, proaspăt sau alterat, cheaguri), simptome ale obstrucției fluxului urinar (exitare, frecvență, volum redus, jet întrerupt ezitant)

Sistem musculo-scheletal

Durere osoasă, durere de spate și rigiditate, rigiditate articulară, edeme, durere, eritem, tipul articulațiilor implicate, durere musculară, slăbiciune, durere acută care sugerează fracturi patologice sau de fragilitate

Dermatologice

Iritații, vezicule, ulcere

Sistem endocrin

Simptome și complicații ale diabetului, funcție sexuală, menstruație, simptome ale disfuncției tiroidiene

Neurologice

Convulsii, slăbiciune musculară, mișcări involuntare, pierderea simțurilor, modificarea mersului, tulburări de vorbire sau de deglutiție

Oftalmice

Durere oculară, roșeață, uscăciunea ochilor sau senzație de nisip în ochi, tulburări de vedere, scotoame

Otorinolaringologie

Modificări de miros, gust sau auz, dureri la nivelul urechilor, nasului, gâtului sau sinusurilor, secreții sau cruste nazale

Hematologice

Sângerări spontane sau echimoze, oboseală, adenopatii, senzație de plenitudine abdominală (splenomegalie)

Sănătate mintală

Dispoziție (risc de suicid când este relevant), anxietate, alterarea percepției (halucinații), convingeri anormale (deziluzii)

Aparatul genitourinar

Secreții uretrale sau vaginale, durere sau prurit, durere în timpul actului sexual, funcție sexuală, la femei – ciclu menstrual, utilizarea de anticoncepționale, istoricul sarcinilor și al nașterilor

Cadranul 1.7 Cinci întrebări pentru pacienții cu afecțiuni cronice

1. ***Diagnostic*** – CUM, DE CE, UNDE și CÂND a fost stabilit diagnosticul pentru prima dată?
2. ***Evoluție*** – Cum a evoluat boala de atunci?
3. ***Control*** – Cum vă monitorizați boala? Ce specialiști sunt implicați în îngrijirea dvs? Când ați avut ultimul control? Ce medicamente luați? Care sunt cele mai mari provocări în controlul bolii dvs?
4. ***Bun și rău*** – Care a fost cea mai BUNĂ și cea mai PROASTĂ stare a dvs. vreodată? Care a fost impactul asupra vieții dvs?
5. ***Astăzi/Recent*** – Cum ați fost? Dacă nu sunteți bine, ați mai fost anterior în această stare? Ce s-a întâmplat când ați fost ultima dată în această stare?

Istoricul medicației

Documentați toate medicamentele pe care le-a luat pacientul, inclusiv medicamentele prescrise, medicamentele OTC, cele pe bază de plante sau tratamentele tradiționale. Înregistrați când a fost început fiecare tratament, precum și regimul de doze; întrebați despre posibilele efecte adverse și aderența la tratament. Când nu sunteți sigur sau nu cunoașteți un medicament, este esențial să căutați și să identificați clasa farmacoterapeutică, efectele secundare comune precum și interacțiunile medicamentoase. Erorile de medicație reprezintă o cauză comună de morbiditate și mortalitate și ignorarea lor nu reprezintă o scuză. Întrebați și înregistrați posibile ***alergii medicamentoase***, inclusiv momentul de apariție și natura orcăror reacții.

Antecedente familiale

Acestea sunt deosebit de relevante mai ales în contextul evaluării unui pacient mai tânăr sau când diagnosticul diferențial presupune și unele boli cu determinare genetică. Este esențial să înregistrați în detaliu structura familiei pacientului, inclusiv frații pacientului și ai părinților, frații vitregi (legați genetic doar de unul din părinții pacientului) și după caz un istoric al consangvinității. Odată finalizate aceste date, confirmați care dintre aceste rude au fost afectate de o anumită afecțiune sau de moarte prematură (vezi p. 13).

Istoricul social

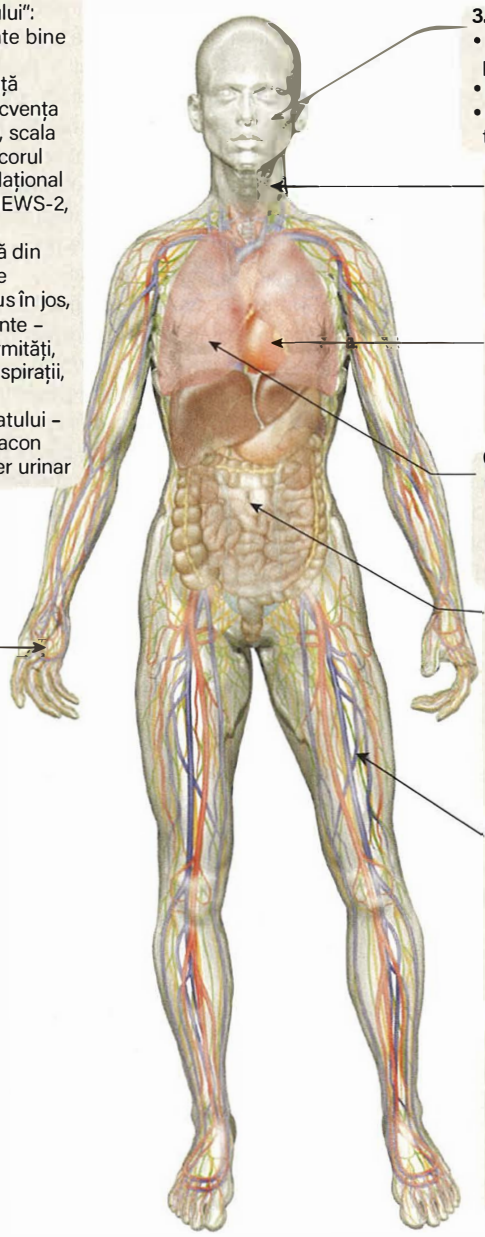
Antecedentele sociale au două scopuri principale:

- Identificarea existenței unor factori de mediu care pot fi cauza bolii sau pot agrava simptomele pacientului. Întrebați întotdeauna despre condițiile de locuit, ocupație, fumat, consumul de alcool, utilizarea medicamentelor abuziv în scop recreativ sau a substanțelor ilicite. Dacă este relevant, întocmiți un istoric de călătorie, inclusiv posibile mușcături de animale și insecte, un istoric sexual (dacă se suspectează o boală cu transmitere sexuală, inclusiv infecție cu HIV), înregistrați existența unor hobby-uri, activități de agrement și prezența animalelor de companie.
- Înțelegerea stilului de viață al pacientului. Unde locuiesc pacienții? Cât de activi sunt? Problemele fizice sau psihice ale pacientului limitează unele activități zilnice? Beneficiază de personal de îngrijire specializat sau informal? Dacă da, cât de des îi vizitează persoanele responsabile de îngrijirea lor și ce fac acestea pentru pacient?

Examenul obiectiv

Examenul fizic, inclusiv unele observații obiective, ar trebui să confirme sau să infirme diagnosticul/diagnosticele inițiale stabilite pe baza anamnezei. Reprezintă o etapă esențială a întregii interacțiuni medicale, însă durata și extinderea lui vor fi ghidate de istoricul pacientului și de momentul prezentării acestuia. Chiar și în era investigațiilor paraclinice complexe, un examen fizic atent efectuat îndeplinește o serie de funcții cheie, incluzând:

- Furnizarea de dovezi obiective (semne fizice), pentru a completa elementele subiective (simptome) din anamneză. Uneori, un diagnostic



1. Impresii inițiale la apropierea pacientului sau când acesta intră în cabinetul de consultație – „la capătul patului":
- Stabiliți dacă pacientul se simte bine sau nu. De ce?
- Urmăriți (temperatură, frecvență cardiacă, tensiune arterială, frecvența respiratorie, saturația în oxigen, scala Glasgow de comă (GCS) sau scorul ACVPU – combinat în Scorul Național de Avertizare Rapidă (SNAR/NEWS-2, vezi p.204)
- Efectuați o examinare completă din cap în picioare – petreceți 30 de secunde privind pacientul de sus în jos, observând orice anomalii evidente – asimetrie facială, cicatrici, deformități, leziuni cutanate, amputații, transpirații, dispnee, discomfort
- Căutați indicii clinice în jurul patului – oxigen, perfuzii intravenoase, flacon pentru colectarea sputei, cateter urinar

2. Membre superioare:
- Căutați semne periferice ale unor boli grave, cum ar fi endocardita infecțioasă sau boli hepatice
- Simțiți temperatura mâinilor și amplitudinea pulsului pentru a începe să evaluați starea pacientului

3. Față:
- Evaluați semnele unor condiții sistemice, inclusiv paloarea și cianoza
- Controlați cavitatea bucală și nivelul de îngrijire al dinților
- Luați în considerare necesitatea examinării unora sau a tuturor nervilor cranieni

4. Gât:
- Evaluați presiunea în venele jugulare (vezi p. 1031)
- Asigurați-vă că traheea este poziționată central
- Palpați limfadenopatiile sau alte mase cervicale sau supraclaviculare

5. Cordul:
- Palpați șocul apexian și examinați dacă există pulsații anormale și freamăt
- Auscultați zgomotele inimii, efectuând manevre adiționale dacă este necesar

6. Torace:
- Examinați dacă există expansiune toracică și mișcare anormală
- Auscultați ambele câmpuri pulmonare; dacă este necesar luați în considerare și alte manevre cum ar fi percuția toracică sau freamătul vocal

7. Abdomen:
- Verificați dacă există mase abdominale evidente, distensie sau semne ale unei intervenții medicale, cum ar fi cicatrici operatorii sau pungă de stomă
- Palpați ușor pentru a decela sensibilități sau mase abdominale
- Evaluați prezența unor organomegalii; evaluați alte caracteristici dacă este necesar (ex. pulsații, zgomote, ascită)

8. Membre inferioare:
- Verificați dacă există modificări tegumentare sau deformări; evaluați articulațiile
- Evaluați dacă există edeme periferice
- Verificați pulsurile periferice
- Luați în considerare necesitatea examinării simetrice a sistemului nervos periferic

9. Evaluare funcțională:
- Rețineți orice dificultate pe care pacientul o poate avea în:
  1. Vorbire și limbaj; dificultăți de deglutiție
  2. Dezbrăcarea și îmbrăcarea în timpul examinării
  3. Stat în picioare, transfer de poziție și mobilitate – rețineți orice asistență necesară sau ajutor pentru mobilizare

Fig. 1.2 Abordarea de bază a examinării clinice.

final poate fi stabilit doar pe baza constatărilor examenului fizic, cum ar fi în afecțiunile dermatologice.
- Evaluarea severității sau a extinderii problemei.
- Identificarea unor semne neașteptate pe care pacienții înșiși nu le-au observat.
- Construirea relației cu pacientul. Valoarea efectuării unui examen fizic poate fi semnificativă în consolidarea relației cu pacienții, prin faptul că au fost tratați temeinic și cu compasiune.

În mod obișnuit, se va face o evaluare generală pe măsură ce istoricul pacientului este elaborat (Este pacientul bine sau nu? Există semne clinice evidente?). Acest lucru va fi completat de o serie de observații formale (tensiunea arterială, frecvența cardiacă, saturația în oxigen, frecvența respiratorie, nivelul de conștiență, glicemia determinată din sângele capilar, temperatura corporală). Este apoi efectuată o evaluare mai detaliată, incluzând o „examinare generală" (mâini, membre superioare, față și gât), examinarea sistemului/sistemelor cel mai probabil afectat(e), sugerate de anamneza efectuată, și, în final, o examinare mai largă a altor sisteme și aparate.

Fig. 1.2 prezintă o succesiune tipică adecvată a examinării generale și sistematice care poate fi utilizată la pacienții care prezintă o gamă largă de afecțiuni medicale. Secțiunile „Abilități clinice" de la începutul mai multor capitole din această carte oferă versiuni adaptate ale examinării de rutină, care pot fi relevante pentru pacienții cu diferite afecțiuni specifice.

Discuții și consultări în privința investigațiilor

În epoca modernă un număr imens de investigații sunt disponibile clinicianului, de la simple teste la îndemână, cum ar fi spirometria sau examenul sumar de urină, până la explorări radiologice complexe și proceduri invazive ca și endoscopia sau angiografia. Unele teste pot combina atât

6 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

potențialul de diagnostic cât și cel terapeutic. Alegerea intervențiilor adecvate și eficiente din punct de vedere al costurilor care să maximizeze randamentul diagnosticului, reducând în același timp costurile pentru pacient și pentru furnizori, poate fi dificilă și fiecare capitol din această carte va oferi date suplimentare pentru situații medicale specifice.

Pentru orice test care este luat în considerare, un număr de întrebări sunt relevante:

- ***La ce întrebare ne va ajuta acest test să răspundem?*** Doar testele de bază vor fi efectuate de rutină. Pentru toate celelalte teste este util ca medicul să aibă în vedere întrebări clare de diagnostic și de multe ori specialiști, cum ar fi medicii radiologi pot ajuta la alegerea celei mai potrivite investigații care să ofere cel mai bun răspuns la întrebarea relevantă pentru diagnosticul pacientului într-o anumit context clinic.
- ***Care este sensibilitatea și specificitatea testului?*** Un test cu sensibilitate ridicată va identifica corect o proporție mare de pacienți cu o boală dată (rezultate adevărat pozitive); un test cu specificitate mare va identifica corect o proporție ridicată a indivizilor care nu au boala (rezultate adevărat negative). De exemplu, în diagnosticul trombembolismului venos (TEV, vezi Capitolul 29), determinarea D-dimerilor serici are o sensibilitate ridicată (identifică aproape toți pacienții cu trombembolism venos), dar o specificitate scăzută (mulți dintre cei cu D-dimeri pozitivi nu au trombembolism venos). Din moment ce măsurarea D-dimerilor este o investigație cu costuri reduse, este un test screening util (deoarece un test negativ exclude efectiv un trombembolism venos); dacă testul este pozitiv, trebuie urmat de un alt test cu sensibilitate ridicată, cum ar fi ecografia Doppler venoasă sau angiotomografia computerizată pulmonară.
- ***Care sunt riscurile testului pentru pacient?*** Toate radiațiile ionizante prezintă un risc mic de viitoare malignități, iar procedurile invazive pot provoca sângerare, infecții sau lezarea organelor interne. Toate aceste riscuri, împreună cu beneficiile rezultatului investigației, trebuie discutate cu pacienții pentru a-i ajuta să ia cea mai bună decizie.
- ***Cât de multă certitudine este necesară?*** În cazul în care este avut în vedere un tratament costisitor (cum ar fi chirurgia sau chimioterapia pentru cancer), este de obicei necesar să se obțină un diagnostic histologic formal prin biopsie tisulară înainte de începerea tratamentului. Dacă un astfel de tratament nu este indicat, atunci o procedură diagnostică invazivă nu este recomandată de asemenea.

Lecturi suplimentare

Department of Health. *'Hello, my name is ...' Campaign.* https://www.health-ni.gov.uk/articles/hello-my-name.

Glynn M, Drake WM (eds). Hutchinson's Clinical Methods: An Integrated Approach to Clinical Practice. Edinburgh: Elsevier; 2018.

Kurtz S, Silverman J, Benson J et al. Marrying content and process in clinical method teaching: enhancing the Calgary-Cambridge guides. *Acad Med* 2003; 78:802–809.

McKelvey I. The consultation hill: a new model to aid teaching consultation skills. *Br J Gen Pract* 2010; 60:538–540.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Improving Diagnosis in Health Care.* Washington, DC: The National Academies Press; 2015.

RAȚIONAMENTUL DIAGNOSTICULUI CLINIC

Stabilirea unui diagnostic implică un raționament complex. Informațiile strânse din anamneză, din examenul clinic precum și din rezultatele investigațiilor efectuate trebuie asimilate și sintetizate într-un diagnostic de etapă. Fiecare rezultat trebuie atent cântărit în funcție de gradul de siguranță pe care îl avem în acuratețea lui și nici o descoperire semnificativă nu ar trebui să rămână neexplicată. Dacă informațiile care vă sunt prezentate nu au sens pentru dvs ca clinician, ar trebui să fiți suficient de modești și de inteligenți pentru a solicita ajutor de la alți specialiști.

Modele de diagnostic

Un model tradițional de diagnostic medical sugerează că un clinician ar trebui să pornească de la toate cauzele posibile ale unui anumit simptom pe care pacientul îl prezintă și să utilizeze informațiile strânse în cursul procesului de stabilire a diagnosticului pentru a include sau a exclude treptat cauzele probabile, folosind raționamentul probabilistic, până când rămâne una singură (**Fig. 1.3A**).

Conform conceptelor psihologului și economistului Daniel Kahneman, premiat cu premiul Nobel, acest model este „gândirea de tip 2", un model de gândire pe care ne place să credem că îl realizăm tot timpul: logic, deductiv și rațional.

Un model alternativ de gândire sugerează că procesul de diagnostic începe în primul rând prin recunoașterea tiparului, genul de „gândire de tip 1" care permite oamenilor să facă judecăți rapide despre situații noi pe baza experiențelor similare întâlnite în trecut. În această formă de raționament de diagnostic, medicii compară rapid pacienții noi cu mulți alții pe care i-au văzut anterior, folosind în mod inconștient similitudinile și diferențele pentru a forma o impresie inițială care este apoi confirmată sau nu pe măsură ce alte informații suplimentare devin disponibile pe parcurs (**Fig. 1.3B**).

În realitate este folosită o combinație a acestor două abordări: este formată inițial o impresie rapidă prin gândirea de tip 1, care este revizuită ulterior prin gândirea mai lentă și mai rațională de tip 2 când diagnosticul inițial se dovedește a fi insuficient. Această abordare „înapoi la tabla de desen" care se bazează pe punctele forte ale ambelor tipuri de gândire a fost sugerat ca fiind cel mai bun model de raționament în stabilirea unui diagnostic pozitiv; prin această abordare un diagnostic parțial este reevaluat continuu pe măsură ce noi dovezi sunt disponibile (**Fig. 1.3C**).

Tipul 1 de gândire este mai predispusă la erori, pentru că se presupune că tot ce este nou trebuie să fie similar cu lucruri văzute anterior. Este esențial ca medicii să reevalueze diagnosticul inițial în mod activ în situațiile în care lucrurile „nu se potrivesc" în loc să persiste cu o presupunere formată în grabă, care se poate dovedi incorectă.

Erori de diagnostic și siguranța pacienților

S-a estimat că 10–15% din diagnosticele medicale sunt greșite. Diagnosticul greșit sau diagnosticul întârziat pot fi cauza unor prejudicii semnificative pentru pacient, incluzând efectele adverse cauzate de un tratament inutil sau greșeala de a nu primi un tratament adecvat în timp util. În timp ce diagnosticul greșit poate fi consecința unor cunoștințe clinice insuficiente sau a lipsei posibilităților de diagnostic (mai ales în unitățile medicale sărace în resurse), el poate fi și rezultatul direct al uneia sau mai multor erori cognitive. **Cadranul 1.8** inventariază o serie de erori cognitive frecvent întâlnite în raționamentul de diagnostic, care împreună formează o sursă evitabilă de daune medicale cunoscute sub termenul de „eroare umană".

Strategii de evitare a erorilor

Diferite strategii pot fi aplicate pentru a reduce riscul de a stabili un diagnostic incorect:

- ***Adoptarea unei abordări iterative***, în care toate diagnosticele anterioare sunt supuse unei reevaluări adecvate, mai ales dacă apariția unor noi dovezi sugerează readucerea lor în discuție.
- ***Discuții în echipă***, unde toți membrii au posibilitatea să conteste raționamentul de diagnostic al unor medici seniori cu experiență. Întâlnirile în cadrul unei echipe multidisciplinare care include medici din mai multe specialități precum și personal medical auxiliar trebuie să asigure că toate cunoștințele și expertiza membrilor să fie împărtășite într-un mediu colaborativ. Liderii echipelor medicale

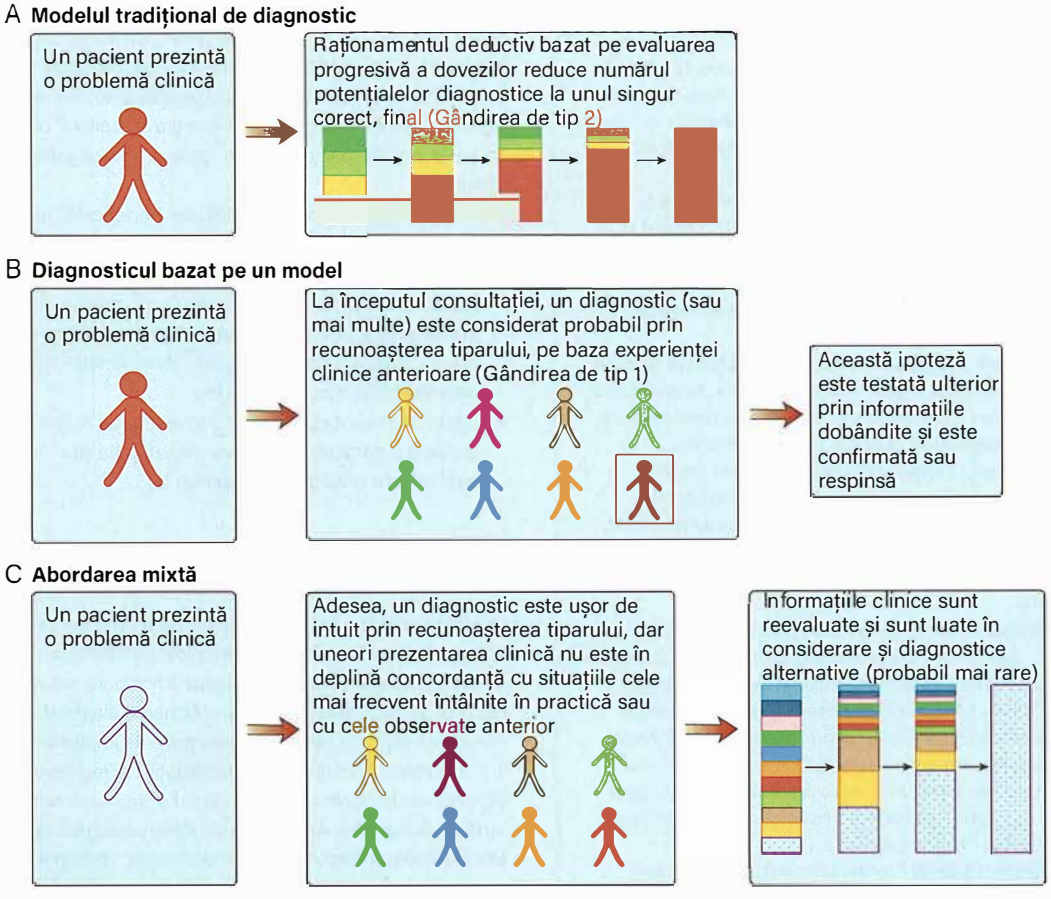


Fig. 1.3 Abordări de diagnostic. (A) Modelul tradițional de diagnostic. (B) Diagnosticul bazat pe un model. (C) Abordarea mixtă.

au în particular responsabilitatea de a „aplatiza gardientul de autoritate" și de a permite membrilor mai tineri să contribuie prin cunoștințele lor la discuțiile întregii echipe.

- ***Criterii de diagnostic și ghiduri***, unde sunt prezentate date solide pentru a asigura că potențialele diagnostice finale sunt atribuite corect și condițiile similare pot fi diferențiate unele de altele.
- ***Considerarea problemelor pacientului într-un limbaj lipsit de prezumție***, pe cât posibil, căutând să descrie problemele unui pacient succint și obiectiv fără a apela la raționamentele anterioare de diagnostic.
- ***Utilizarea unor liste de categorii de boli pentru a evita concluzii premature:*** formule memotehnice simple încurajează clinicienii să nu uite de exemplu: cauze maligne, infecțioase, vasculare, metabolice, inflamatorii și degenerative pentru o problemă specifică.

Nivelurile profunzimii diagnosticului

O impresie clinică este formată pe baza unui istoric complet și prin efectuarea unui examen clinic relevant. Pe baza informațiilor adunate, clinicienii pot atribui un diagnostic mai larg, de tip „umbrelă" pentru a include o asociere de semne și simptome într-o entitate clinică: de exemplu, „sindrom coronarian acut", „delirium", „infecție de căi respiratorii superioare" sau „sepsis". Unele modalități de prezentare ale pacienților nu se încadrează perfect în tipare și astfel este mai utilă respectarea unei descrieri narative în unele cazuri. Cu toate acestea, definirea unui tablou clinic prin câteva cuvinte simple este adesea vitală pentru a ajunge la un diagnostic final.

O impresie formată la sfârșitul unui consult clinic poate fi adesea rafinată prin teste simple, rapide și relativ non-invazive; dar în unele situații este nevoie de investigații complexe, costisitoare sau cu anumite riscuri, necesare pentru a stabili un diagnostic definitiv. De asemenea, pot fi necesare teste suplimentare pentru a demonstra extinderea, severitatea sau posibilul răspuns la tratament al afecțiunii respective (**Fig. 1.4**).

Adesea, este indicat să ne oprim cu raționamentul la nivel de sindrom sau de impresie clinică, mai degrabă decât să continuăm investigațiile doar pentru a demonstra o cauză histopatologică precisă. Această situație ar fi posibilă în:

- Pacientul este mulțumit cu explicațiile primite și refuză explorări suplimentare pentru definitivarea diagnosticului
- Afecțiunea este ușoară sau autolimitantă
- Este puțin probabil ca alte investigații să stabilească o cauză specifică, de exemplu un pacient cu diaree sau vărsături acute, dar autolimitate este diagnosticat cu gastroenterită virală, fără a se stabili agentul patogen
- Este puțin probabil ca alte investigații să influențeze tratamentul bolii actuale, de exemplu dacă niciunul dintre procesele patologice specifice care determină afecțiunea nu poate fi gestionat specific
- Tratamentul este posibil, dar pacientul este într-o condiție clinică debilitantă și, după discuții cu pacientul, investigațiile sau tratamentele propuse sunt considerate inadecvate.

Rolul expectativei

Toate bolile au o istorie naturală. Unele dintre ele evoluează implacabil, altele sunt autolimitate și unele recidivează și remit. În cazul în care există un diagnostic incert se poate recurge la o perioadă de așteptare pentru a vedea cum evoluează evenimentele înainte de a stabili

8 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

Cadranul 1.8 Erori cognitive care conduc la erori de diagnostic

- *Eroarea de ancorare:* A se baza prea mult pe o informație oferită anterior ca o posibilă explicație. De exemplu, un pacient vârstnic este trimis de medicul generalist în spital pentru o „suspiciune de infecție respiratorie" iar doctorul din serviciul de urgență nu mai ia în considerare alte cauze posibile de dispnee, cum ar fi insuficiența cardiacă sau embolia pulmonară.
- *Eroarea de disponibilitate:* A presupune că anumite explicații care se ivesc ușor în minte sunt cele corecte. De exemplu, un medic consideră că un pacient este deshidratat dacă se prezintă cu leziuni renale acute și îi administrează fluide intravenos, chiar și în absența datelor care să susțină acest lucru, din cauza necunoașterii unor cauze mai puțin frecvente ale acestei boli, cum ar fi boala parenchimatoasă renală.
- *Eroarea de încadrare:* A lua decizii în moduri diferite, în funcție de cum este prezentată o anumită alegere în termeni pozitivi sau negativi. De exemplu, un medic va acționa diferit în fața unui rezultat radiologic care relevă accidental o masă tumorală suprarenaliană ca fiind „probabil benign" comparativ cu același rezultat prezentat ca „imposibil să excludă un proces malign".
- *Optimism:* Presupuneți că rezultatele negative vor avea o frecvență mai redusă decât în realitate. De exemplu, un medic tânăr nu va apela un medic senior cu experiență în cazul unui pacient a cărei stare se deteriorează rapid, din cauza unei așteptări nerealiste că tratamentul pe care l-a instituit va ameliora situația.
- *Percepția selectivă:* Vă amintiți mai ușor lucruri care s-au întâmplat recent. De exemplu, un medic poate fi distras de la un diagnostic frecvent de unul mai rar întâlnit, dar care a fost menționat într-un curs la care a participat recent.
- *Substituție:* O întrebare mai ușoară (și asemănătoare) este soluționată în locul uneia mai dificile. De exemplu, un pacient cu antecedente de utilizare a substanțelor de abuz intravenoase, prezintă migrene care se agravează, deși CT-ul cerebral este normal. În loc să abordeze o întrebare dificilă (de ce pacientul mai are migrenă?) va soluționa o problemă simplă (mai probabil încearcă să obțină un analgezic opioid?).
- *Erori care adâncesc costurile:* A continua să investiți într-o procedură/idee eșuată din cauza investițiilor semnificative anterioare. De exemplu, un specialist cardiolog recomandă unui pacient înlocuirea unei valve, procedură cu risc ridicat, deși colegii săi sugerează un tratament conservativ din cauza comorbidităților pacientului. Procedura nu are success și pacientul prezintă complicații serioase, dar medicul recomandă ulterior o a doua procedură și nu un tratament conservativ, în încercarea de a salva ceva din situație.

Adapted from Kahneman D. *Thinking, Fast and Slow.* New York: Farrar, Strauss and Giroux; 2012.

diagnosticul final. Într-adevăr, acest lucru este uneori necesar, deoarece criteriile de diagnostic pentru unele boli stipulează că simptomele trebuie să fie prezente o anumită perioadă de timp înainte de a putea fi stabilit acel diagnostic. De exemplu, în scleroza multiplă prezentarea inițială poate sugera o boală demielinizantă, fiind denumită „sindrom clinic izolat", dar unii pacienți nu vor mai prezenta alte episoade în timp ce la alții boala va progresa spre scleroză multiplă. În alte cazuri este mai bine să amânăm investigațiile riscante sau costisitoare până când evoluția clinică a bolii justifică pe deplin efectuarea lor. Atitudinea de observare și așteptare poate fi o abordare valabilă în primul rând dacă starea pacientului o permite; și în al doilea rând dacă această atitudine nu limitează o măsură terapeutică care ar putea fi de altfel benefică pentru pacient (**Cadranul 1.9**). Discutarea acestor aspecte cu pacientul este esențială.

Când să nu investighezi

Deciziile cu privire la necesitatea și momentul efectuării investigațiilor pentru stabilirea unui diagnostic final sunt adesea complexe și ar trebui luate împreună cu pacientul. Fiecare individ este diferit, iar persoanele tolerează diferit incertitudinea, unii doresc să caute cu orice preț un diagnostic ferm, iar alții sunt fericiți să accepte un diagnostic de suspiciune deși riscă ca acesta să fie greșit. Clinicienii pot ghida pacienții în luarea deciziilor complexe, ajutându-i să înțeleagă rezultatele posibile sau probabile ale diferitelor decizii pe care le vor lua; adesea, poate fi utilă oferirea de „cele mai bune și cele mai grave scenarii" pentru diferite potențiale alegeri ale pacientului. În general investigațiile ar trebui evitate când:

- Pacientul este prea debilitat, iar beneficiile obținute prin confirmarea diagnosticului ar fi minime.
- Pacientul este de acord cu o investigație inițială, dar nu va accepta intervenția dacă rezultatul este pozitiv, de exemplu pacientul este de acord cu explorarea perfuziei miocardice, dar nu ar dori să fie supus unei angiografii coronariene ulterioare sau unei intervenții de montare de stent.
- Medicul curant consideră că investigația nu este esențială pentru pacient – pacienții pot refuza investigația sau intervenția, dar nu le pot solicita medicilor efectuarea lor.

Criterii de diagnostic

Unele diagnostice pot fi stabilite pe baza unui singur rezultat al unei investigații considerată patognomonică: de exemplu, prezența cristalelor de urați la examinarea microscopică a lichidului sinovial stabilește diagnosticul de gută. În alte situații confirmarea diagnosticului este mult mai complexă și poate necesita o integrare a simptomelor, semnelor fizice și a rezultatelor obținute prin investigații. De exemplu, pe baza criteriilor de diagnostic pentru pentru lupusul eritematos sistemic, publicate în 2018 de Societatea Americană de Reumatologie împreună cu Societatea Europeană împotriva Reumatismului, pacienții trebuie să obțină zece sau mai multe puncte din diferite domenii, incluzând simptome, semne, analize hematologice și imunologice și histologie (vezi p. 440).

Criteriile de diagnostic au o serie de roluri nu doar în tratarea individuală a pacienților, ci un au rol inclusiv în sănătate publică (în analiza statistică pentru monitorizarea tendințelor în incidența și distribuția bolilor), în cercetare (pentru a permite studiul bolilor și tratamentelor pentru anumite afecțiuni în populații bine definite), pentru remunerarea și rambursarea costurilor (în multe sisteme de sănătate, plata către furnizorii de servicii medicale se face pe baza codurilor de diagnostic alocate pacienților care primesc îngrijiri medicale). *Clasificarea Internațională a Maladiilor (International Statistical Classification of Diseases* (ICD), ediția a 11-a este elaborată de Organizația Mondială a Sănătății pentru a oferi un set standard de coduri de diagnostic valabil în întreaga lume. Deși sunt utile la nivel de populație și în scopurile de cercetare și administrative anterior descrise, aceste criterii sunt rareori utilizate în practica clinică de rutină.

Excesul de diagnostice

Supradiagnosticarea se referă la un diagnostic care este corect stabilit pe baza unui raționament, dar este impropriu deoarece este puțin probabil să cauzeze un prejudiciu pacientului în cauză. Este rezultatul inevitabil al screeningului pentru sănătatea populației și prezintă riscuri pentru pacienți din cauza potențialului său de a genera proceduri inutile pentru diagnostic, tratament sau costuri pentru serviciile de asigurări de sănătate.

De exemplu, un pacient în vîrstă de 93 de ani, cu stare alterată cu demență senilă este vizitat de către medicul de familie la domiciliu la cererea fiicei acestuia. Controlul de rutină relevă o frecvență cardiacă de 66 bătăi/minut și o tensiune arterială de 168/96 mmHg. Se stabilește diagnosticul de hipertensiune arterială și este inițiat un tratament antihipertensiv. Acest diagnostic poate fi considerat inadecvat din mai multe motive:

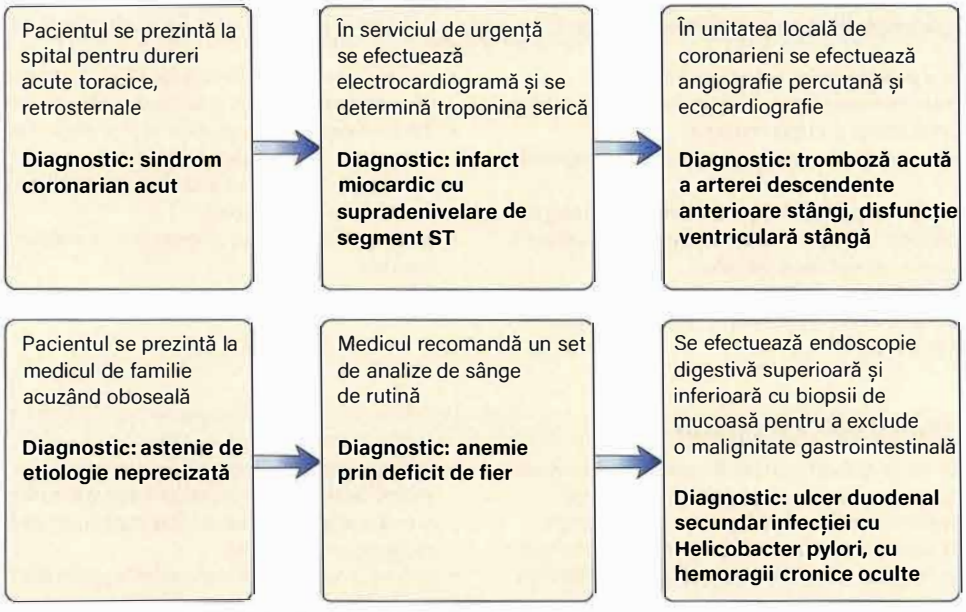


Fig. 1.4 Exemple de diagnostice la diferite niveluri.

Cadranul 1.9 Rolul de așteptare atentă în diagnostic

- Pacientă de 77 de ani este supusă unui CT a arterelor coronare după un episod de durere toracică. Se decelează accidental un nodul pulmonar de mici dimensiuni (<10 mm). Pacienta are risc crescut de cancer pulmonar deoarece este fumătoare de mult timp. În conformitate cu Ghidul Societății Britanice de Pneumologie pentru investigații și tratament a nodulilor pulmonari, i se recomandă tomografie computerizată după 3 luni și după 1 an. Acestea relevă o situație staționară, fără modificarea dimensiunilor nodulului, așa că este liniștită și externată cu recomandarea de monitorizare periodică a nodulului.
- Un pacient de 34 de ani cu teste hepatice anormale este trimis pentru investigații într-o clinică de hepatologie. Tot setul de analize biologice de screening a cauzelor frecvente de boală hepatică este normal. Se discută oportunitatea unei biopsii hepatice, dar deoarece testele funcționale hepatice nu se deteriorează rapid, se ia decizia unei monitorizări atente. După 2 luni testele funcționale hepatice se normalizează și rămân nealterate pentru încă 6 luni. Este externat din clinică fără un diagnostic pentru afectarea hepatică tranzitorie pe care a prezentat-o.
- O pacientă de 18 ani cu suspiciune de nefrită cu modificări minime în antecedente în copilărie, se prezintă în ambulatoriul de nefrologie pentru sindrom nefrotic recurent. Se inițiază tratament cu diuretic de ansă și corticosteroid în doză mare, dar după 2 luni nu se obține remisiunea bolii. Deoarece este atipic ca boala renală cu modificări minime să nu răspundă în acest interval și deoarece nu s-a confirmat histologic acest diagnostic, se efectuează o biopsie renală. Aceasta evidențiază o afecțiune renală diferită, dar înrudită: glomeruloscleroza focală segmentală.

- În timp ce tensiunea arterială crește odată cu vârsta, tensiunea arterială „normală" la un pacient de 93 de ani nu este clar definită; nu există o valoare țintă a tensiunii arteriale care să ghideze intervenția terapeutică.
- În cazul unei singure măsurători a tensiunii arteriale pot exista mai mulți factori de eroare, inclusiv stresul examinării de către un medic. Pentru a confirma diagnosticul ar fi necesare monitorizări ulterioare.
- Se cunoaște faptul că hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc pentru boala cardiovasculară și pentru accidentul vascular cerebral, mai ales dacă rămâne netratată în cazul pacienților tineri, însă este departe de a fi sigur că acest tipar este întâlnit și în cazul hipertensiunii nou diagnosticate la pacienții vârstnici.
- Toate medicamentele au efecte adverse: medicamentele antihipertensive frecvent utilizate în practică pot determina hipotensiune ortostatică, amețeli care pot duce la căderi și cresc riscul de leziuni renale acute. Toate acestea pot depăși beneficiile reale ale tratamentului.

Unii au susținut că nu există noțiunea de „supradiagnostic" ci doar cea de „supratratament". Cu siguranță, în acest scenariu clinic, există puține dovezi care să susțină atât diagnosticul cât și tratamentul. După cum poate confirma orice geriatru bun, este nevoie de artă dar și de știință ca să intervii înțelept în astfel de situații complexe.

Lecturi suplimentare

Bulliard JL, Chiolero A. Screening and overdiagnosis: public health implications. *Public Health Rev* 2015; 36:8.
Kahneman D. *Thinking, Fast and Slow*. New York: Strauss and Giroux; 2012.
Norman G, Barraclough K, Dolovich L et al. Iterative diagnosis. *BMJ* 2009; 339:b3490.
O'Sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias in clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb* 2018; 48:225–232.
Saposnik G, Redelmeier D, Ruff CC et al. Cognitive biases associated with medical decisions: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016; 16:138.

COMUNICAREA UNUI DIAGNOSTIC

Spre finalul consultației clinice, medicul va trebui să explice pacientului raționamentul de diagnostic, împreună cu planul ulterior de investigații și tratament. Explicarea și învățarea pacientului este o parte esențială a activității în medicină, iar această parte a consultației este crucială pentru a pune bazele unor decizii ulterioare.

Explicarea diagnosticelor unui pacient

Unii pacienți vor avea mici dificultăți în a înțelege explicații medicale complexe; totuși nu ar trebui să facem presupuneri întotdeauna presupuneri în acest sens. Deși este înțelept să evităm să tratăm cu superioritate pacienții care își înțeleg bine situația, în general putem considera că pacienții înțeleg mai degrabă mai puțin decât mai mult condiția lor, așa încât merită să le explicăm chiar și pe scurt toate etapele din raționamentul de diagnostic. Utilizând o frază de genul „Știu că deja înțelegeți multe despre această boală, dar voi relua unele lucruri de la început, ca să ne înțelegem reciproc", poate fi o modalitate bună de a oferi simple explicații fără ca acest lucru să devină stânjenitor pentru pacient.

Explicarea diagnosticului unui pacient se face în mai multe etape, pe bucăți, așteptând între ele pentru a ne asigura că pacientul a

10 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

Cadranul 1.10 „Segmentarea" procesului de diagnostic

Începând cu un rezumat al prezentării clinice, medicul explică pacientului raționamentul de diagnostic, înainte de a sugera etapele următoare, asigurându-se că după fiecare etapă pacientul înțelege și acceptă procedurile.

- „Ați venit la mine pentru că în ultima lună ați observat durere, umflarea și rigiditatea mâinilor dvs..."
- „Când v-am examinat mâinile, am constatat că mai multe articulații mici de la nivelul degetelor erau calde, roșii, umflate, și am observat de asemenea noi umflături în spatele coatelor pe care dvs nu le-ați sesizat până acum"
- „Acum nu știu exact ce se întâmplă, dar când articulațiile se înroșesc și sunt calde ca acum, înseamnă că există o inflamație la nivelul lor – de multe ori sistemul imunitar atacă ceva din articulație..."
- „Aș dori să facem niște analize de sânge pentru a confirma dacă sistemul imunitar cauzează aceste probleme, și de asemenea o radiografie a mâinilor..."
- „Când vom avea rezultatele, voi discuta cu un specialist reumatolog din spital..."
- „S-ar putea ca acesta să sugereze să începeți un tratament cu antiinflamatoare în următoarele zile, pentru a încerca să reducă umflăturile și să o oprească să provoace leziuni ale articulațiilor.."
- „Între timp vă prescriu câteva analgezice ca să vă desfășurați activitatea mai confortabil"

Cadranul 1.11 Comunicarea veștilor proaste

- Alegeți un cadru care este privat, liniștit și comfortabil – poate camera desemnată aparținătorilor, în afara salonului, după ce vă asigurați că nu veți fi deranjat.
- Întrebați pacientul pe cine dorește alături de el când se vor discuta rezultatele testelor – încurajați-l să aducă un prieten sau o rudă de încredere. Încercați să fie prezenți încă cel puțin încă 2 membri ai personalului medical, ex. un medic senior și o asistentă care se ocupă de pacient.
- Rezervați-vă un interval de timp – ideal cel puțin 20 minute – pentru a vă asigura că discuția nu este precipitată și că puteți răspunde la întrebări.
- Vă prezentați dvs și pe ceilalți membri prezenți și explicați scopul întâlnirii, ex. pentru a discuta rezultatele recente ale testelor efectuate.
- Întrebați pacientul cum s-a simțit de la ultima convorbire cu dvs.
- Pe scurt (în cel mult 2–3 propoziții) recapitulați istoricul pacientului – cu ce simptome s-a prezentat și de ce s-au efectuat anumite teste.
- Introduceți un semnal de avertizare: lucrurile sunt mai grave decât s-a crezut inițial.
- Pauză.
- Descrieți clar, pe scurt și într-un limbaj comun rezultatele, ex. „Mi-e teamă că examinarea CT a evidențiat un nodul în plămânul stâng, și radiologul crede că ar putea fi un cancer pulmonar".
- Pauză.
- Fiți pregătit pentru orice reacție din partea pacientului – s-ar putea să izbucnească în plâns, sau să se certe cu tine, sau să se enerveze, sau să nege pur și simplu că ceea ce ați spus este adevărat. Evitați să dați prea multe informații până când pacientul nu se arată pregătit.
- Subliniați pe scurt diagnosticul probabil, orice posibilă incertitudine și pașii următori (ex. investigații ulterioare sau prezentarea la un specialist).
- Pauză.
- Invitați pacientul să pună întrebări.
- Fiți pregătiți să răspundeți la întrebarea „Cât timp mai am?" Adesea este imposibil de spus în această etapă, și în general este derutant și nepotrivit să dați cifre exacte. Uneori poate fi util să subliniați dacă este o condiție care permite supraviețuirea, sau să oferiți cel mai bun și cel mai prost scenariu de evoluție.
- Dați speranță: explicați ce se poate face, chiar dacă este o simplă măsură de îngrijire, de sprijin sau de control al simptomelor. Încercați să ajutați pacientul să mențină un anumit control asupra vieții lui, dar fără să faceți promisiuni false.
- Empatizați: ex. unor pacienți le place să fie atinși, cu o mână liniștitoare pusă peste a lor, în timp ce alții nu. Întotdeauna încercați să transmiteți preocuparea și sprijinul dvs în mod explicit.
- Schițați un scurt plan: ce se întâmplă acum? Ce ar trebui să facă dacă au întrebări în următoarele ore?

înțeles (**Cadranul 1.10**). Este de dorit să explicați diagnosticul într-o manieră cronologică, trecând prin simptome, folosind explicații cauzale și legând simptomele de procesele patologice subiacente. Această strategie îi ajută pe pacienți să înțeleagă raționamentul de diagnostic al medicului și acțiunile prioritare în conduita viitoare.

Comunicarea veștilor proaste

Uneori medicii trebuie să comunice pacienților că au o boală severă, o boală cronică sau o afecțiune cu risc vital. Aceasta poate fi o veste la care se așteaptă sau poate fi o supriză pentru pacient. Comunicarea veștilor proaste este unul dintre cele mai dificile lucruri pe care trebuie să le facă un medic. Nu este niciodată o sarcină plăcută, însă având o formulare clară, structurată, medicul va avea posibilitatea să fie amabil și sensibil și pacientul va ști că nu este pe cont propriu (**Cadranul 1.11**).

În mod tradițional se obișnuia ca veștile proaste să nu fie comunicate pacienților ci doar familiilor lor. O astfel de abordare provoacă mai multă suferință pacientului (prin faptul că este indus în eroare) și în prezent este considerată inacceptabilă. În cazul în care pacienții nu doresc să li se comunice diagnosticul, dorința acestuia trebuie respectată, și informațiile legate de diagnostic pot fi oferite familiei pacientului, în cazul în care acesta și-a dat acordul; adesea, în astfel de cazuri, pacientul poate înțelege că veștile nu sunt bune și poate dori să fie scutit de toate detaliile. Dacă trebuie luate decizii majore de tratament și pacientul are capacitatea mentală pentru a le lua, doctorii ar trebui să facă tot posibilul pentru a convinge pacienții despre importanța de a înțelege ce nu este în regulă cu ei.

Cadranul 1.12 Exemplu de „listă de probleme" la un pacient vârstnic internat în spital.

1. Pneumonie de lob inferior drept (suspiciune de pneumonie de aspirație, fără examen microbiologic pozitiv)
2. Dificultăți de deglutiție, evaluarea logopedică în așteptare
3. Accident vascular cerebral în antecedente, hemipareză dreaptă, imobilizare la pat
4. Leziuni renale acute probabil secundare sepsisului și hipotensiunii – în rezolvare
5. Dificultăți anterioare de îngrijire la domiciliu în ciuda pachetului de îngrijiri de 4 ori pe zi; poate necesita îngrijire instituționalizată.

Comunicarea în echipă

Comunicarea unui diagnostic între membrii echipei medicale trebuie să fie succintă și precisă. Termenii de specialitate și abrevierile pot fi folosiți atâta timp cât sunt înțeleși de toți membrii. Adesea, pacienții cu un istoric medical complex pot prezenta mai multe probleme, astfel încât medicii care îi tratează pot întocmi o „listă de probleme" subliniind aspectele nerezolvate în momentul prezentării (**Cadranul 1.12**). Această abordare permite evidențierea problemelor care trebuie rezolvate, ghidarea investigațiilor necesare și gestionarea mai bună a cazului și poate fi utilă în comunicarea între membrii echipei de asistență medicală a pacientului.

Instrumentul SCER

Revizuirea incidentelor severe care apar în spitale evidențiază adesea o slabă comunicare între membrii echipei medicale, această comunicare

Cadranul 1.13 Beneficii ale deciziilor luate în comun

Beneficii pentru pacienți

- O înțelegere mai bună a opțiunilor de tratament disponibile, beneficiile și riscurile lor.
- Un sentiment de responsabilizare pe măsură ce sunt examinate diferite opțiuni.
- Un plan de tratament individualizat în funcție de necesitățile individuale ale pacientului

Beneficii pentru furnizorul de servicii medicale

- O înțelegere mai bună a celor mai importante lucruri pentru fiecare pacient.
- Implicarea mai bună a pacientului în tratamentul bolii sale.
- Aderență mai bună la tratament.

deficitară fiind de fapt elementul cheie în prejudiciul produs ulterior pacientului. De exemplu, un asistent medical poate observa o deteriorare a stării pacientului și solicită medicul de gardă, care poate să nu aprecieze gravitatea situației și, prin urmare, să nu răspundă în timp util.

Pentru a rezolva această problemă, a fost dezvoltat instrumentul SCER, cu scopul de a formaliza comunicarea între membrii echipei. Membrii personalului sunt încurajați să folosească acest instrument pentru a-și structura comunicarea, pentru a evidenția necesitatea unei atenții depline și un răspuns corespunzător din partea specialistului care primește apelul.

- ***S***ituație: cine face apelul, în legătură cu ce pacient și unde se află în spital?
- ***C***ondiții: de ce a fost spitalizat pacientul și care au fost evenimentele recente?
- ***E***valuare: de ce sunați, care sunt problemele curente ale pacientului și ce evaluare i-ați făcut?
- ***R***ăspuns: de ce aveți nevoie de persoana pe care o apelați?

Luarea deciziilor în comun

În general, diagnosticul final se stabilește pe baza informațiilor obținute din anamneză, examenul clinic și din rezultatele investigațiilor relevante. Diagnosticul va fi comunicat pacientului de către medicul curant, care ar trebui să verifice dacă acesta l-a înțeles și va discuta cu pacientul implicațiile diagnosticului. Ca și în cazul anamnezei, pacientul trebuie privit și tratat ca un partener egal. Conceptul de „decizie luată în comun" a fost dezvoltat pentru a sublinia cât de importantă este implicarea ambilor parteneri, cu beneficii atât pentru furnizorul de servicii medicale cât și pentru pacient (**Cadranul 1.13**).

Pentru ca pacienții să participe în calitate de parteneri egali, este esențial pentru ei să li se ofere toate informațiile necesare despre starea lor și despre diferitele opțiuni de tratament disponibile, prezentate într-un limbaj ușor de înțeles. Broșurile de informare și materialele online, produse adesea de asociațiile de pacienți sau de organizațiile caritabile, pot ajuta la înțelegerea informațiilor.

Gestionarea incertitudinii

Uneori nu este posibil să se stabilească un diagnostic definitiv, coroborat, deoarece:

- Investigațiile disponibile nu pot oferi dovezi definitive, de exemplu dacă consultația este realizată în unități cu resurse diagnostice reduse
- Investigațiile definitorii sunt evitate din cauza riscurilor sau a dificultăților tehnice
- Pacientul refuză investigația
- Investigațiile au fost inițiate dar nu vor genera o concluzie imediată.

Acest lucru poate fi dificil atât pentru medic cât și pentru pacient. Fără un diagnostic confirmat, este imposibil să se emită un prognostic sigur, iar acest lucru poate reprezenta o provocare pentru pacienți. De asemenea poate fi descurajant pentru clinicieni dacă se ajunge într-un punct în care cunoștințele științifice existente nu mai pot oferi nimic și vor fi nevoiți să-și recunoască limitele. În acest punct, medicul ar trebui să ajute pacientul să facă față acestei limitări și incertitudinii. S-ar putea să fie relevant ca medicul să se edifice cu privire la sensul vieții pacientului, să întrebe care este credința religioasă sau spirituală, sau să afle ce îi preocupă cel mai mult în confruntarea cu boala actuală.

Între timp se poate realiza un plan bazat pe datele disponibile referitoare la boala de bază a pacientului, ghidat și de preocupările principale enunțate de pacient:

- Tratamentul simptomatic (cum ar fi antialgice sau antivomitive) este întotdeauna adecvat atunci când este necesar și poate constitui un mod de restabilire a sentimentului de control într-o situație incertă (vezi **Capitolul 7**).
- Tratamentul empiric poate fi și inițiat când există o suspiciune de boală subiacentă, chiar dacă nu este posibil un diagnostic de certitudine. Totuși, în această situație este necesară o discuție clară cu pacientul cu privire la probabilitatea ca tratamentul propus să provoace efecte secundare sau poate fi ineficient sau chiar periculos dacă diagnosticul suspectat este incorect.
- Dacă se suspicionează o boală cu evoluție rapidă, amenințătoare de viață, cum ar fi o boală malignă, atunci este necesară o discuție cât mai rapidă cu privire la îngrijirile din stadiul terminal al bolii. Ce este important pentru pacient? Unde ar dori să fie îngrijit în ultimele luni sau săptămâni de viață?
- Ajutorul psihologilor sau al preoților este adesea posibil și ar fi de mare ajutor în această situație.

Lecturi suplimentare

Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES – a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5:302–311.
Hatch S. Uncertainty in medicine. *BMJ* 2017; 357:j2180.
NHS Improvement. *SBAR Communication Tool.* https://improvement.nhs.uk/documents/2162/sbar-communication-tool.pdf.
NICE. *Shared Decision Making Guidelines.* https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making.

DIAGNOSTICUL, INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ȘI VIITORUL ÎN MEDICINĂ

Inteligența artificială (IA) descrie capacitatea computerelor de a îndeplini sarcini care în mod tradițional necesită abilități cognitive superioare. Astfel de exemple ar fi: procesarea limbajului natural, învățarea, planificarea executivă și recunoașterea modelului. Deși se fac multiple predicții legate de capacitatea viitoare a computerelor conștiente și a „super-inteligențelor", toate tehnologiile IA disponibile în prezent și în viitorul apropiat ar putea fi descrise ca tehnologii „IA înguste" sau „IA slabe": adică sisteme concepute să crească anumite sarcini în cadrul unor domenii de activitate limitate și bine definite. Conceptul tuturor sistemelor de IA se bazează pe abilitatea unor sisteme informatice de capacitate mare de a analiza și de a utiliza tendințele existente într-o bază largă de date corelate cu rezultate predefinite, „identificând" tipare în date care dețin o semnificație predictivă, dar nu sunt decelate de observatori umani. Sistemele IA sunt „alimentate" cu date pe care le folosesc pentru a dezvolta și perfecționa reguli care prevăd rezultatele pe care sunt proiectate să le detecteze.

12 Diagnosticul: Arta de a fi doctor

Sistemele IA în asistența medicală

O serie de astfel de sisteme înguste de IA au fost testate cu rezultate încurajatoare în diferite domenii ale practicii medicale:

- ***„Viziune computerizată".*** Aceste sisteme de IA analizează un număr mare de imagini medicale cu diagnostice adecvate stabilite de experți și construiesc algoritmi de diagnostic bazate pe caracteristici ale imaginii corelate cu diagnosticul stabilit. S-a dovedit că astfel de sisteme funcționează la fel, sau chiar mai bine, decât experții umani în diferite situații clinice, cum ar fi interpretarea unei electrocardiograme, în diagnosticul cancerului de piele, în recunoașterea unor anomalii în fotografiile de screening retinian, și în interpretarea radiografiilor toracice sau a altor imagini radiologice.
- ***Predicția riscului.*** Aceste sisteme de IA iau în considerare seturi mari de date de la pacienți (vârstă, sex, etnie, factori de risc din mediu, observații psihologice, rezultate ale analizelor de sânge și ale altor investigații, medicația administrată) și le corelează cu răspunsul pacientului pentru a crea instrumente predictive puternice. Sunt detectate modele predictive care anterior au fost trecute cu vederea de cercetătorii umani, cum ar fi variabilitatea ritmului cardiac bătaie-cu bătaie care se corelează semnificativ cu mortalitatea și apariția sepsisului la pacienții în stare critică. Algoritmi similari s-au dovedit a fi eficienți pentru a prezice rata de complicații și mortalitatea intraspitalicească, evenimente din afara spitalului (cum ar fi mortalitatea cardiovasculară la 10 ani) sau chiar rezultate mai puțin evidente (riscul de suicid).
- ***Tratament individualizat.*** În general, în prezent doi pacienți care suferă de aceeași boală și au același diagnostic vor primi aceleași opțiuni de tratament. Sistemele de IA au fost dezvoltate pentru a putea analiza un volum mare de date de la pacienți (referitoare de exemplu la secvențierea integrală a genomului uman sau la probe din tumori), permițând identificarea variantelor genetice care prezic răspunsurile probabile la diferite tipuri de tratament. Aceste predicții permit adaptarea și individualizarea tratamentelor la pacienți, maximizând eficacitatea și minimizând toxicitatea.

Utilizări viitoare ale IA

Toate sistemele de IA disponibile în momentul de față sau în viitorul apropiat pur și simplu necesită prezența clinicienilor care să aducă sugestii: probabilitatea de a sugera un diagnostic, sau de a cuantifica un set de factori de risc, sau de a identifica tratamentele cele mai bune. Ca atare, aceste sisteme de IA oferă medicilor o ***„a doua opinie"*** utilă, dintr-o perspectivă unică, non-umană. Principala problemă de etică referitor la ce este de făcut mai departe revine medicului și pacientului care lucrează în colaborare.

Totuși, alte tipuri de IA sunt dezvoltate în continuare, unele care ridică probleme de etică mult mai serioase referitoare la rolul computerelor în sănătate. Deși aceste tehnologii sunt departe, unii cercetători prevăd dezvoltarea unor sisteme de roboți care ar înlocui aproape complet doctorii: pacienții își vor prezenta simptomele unui sistem computerizat, vor urma orice investigații vor fi necesare, și vor primi automat un diagnostic stabilit pe baza unui algoritm, precum și planul de tratament. Aceste sisteme ar folosi limbajul nativ în procesarea informațiilor relevate de analiza întregii literaturi medicale de specialitate și ar folosi aceste date pentru a identifica cu exactitate tratamentul cel mai bun pentru pacientul în cauză.

În domeniul asistenței sociale, sistemele robotice au fost deja concepute pentru a oferi „asistență" și „companie" pentru persoanele vârstnice, cu dizabilități sau cu deficiențe cognitive. Alte sisteme aplică terapia bazată pe vorbire pacienților cu tulburări ale dispoziției afective, cum ar fi depresia. Acest lucru reprezintă o utilizare bună a tehnologiei, cu reducerea costurilor și îmbunătățirea calității asistenței medicale? Sau există un element fundamental în îngrijirea pacienților care necesită prezența unei ființe umane?

Rolul și obiectivele medicinii

Este notoriu că predicțiile viitorului tehnologiei sunt dificil de făcut și sunt predispuse la erori jenant de mari. Este corect ca medicii să îmbrățișeze IA îngustă riguros testată care este disponibilă la ora actuală și să evalueze critic dezvoltarea viitoare a acesteia, pentru a se asigura că se păstrează siguranța și demnitatea pacienților pe care îi au în îngrijire.

În orice caz, tehnologia nu poate înlocui niciodată interacțiunea om-om care există în centrul fiecărei consultații medicale. În timp ce ne străduim să folosim toată tehnologia disponibilă pentru a perfecționa diagnosticul și a îmbunătăți tratamentul, aceasta nu trebuie să fie niciodată în detrimentul relației care a format întotdeauna piatra de temelie a îngrijirii medicale eficiente. Suntem din ce în ce mai capabili să oferim pacienților noștri cele mai incredibile tratamente care oferă îmbunătățiri neprețuite ale calității și duratei vieții. Dar suntem capabili întotdeauna să oferim atenție, confort, compasiune și îngijire. Nu poate exista un privilegiu mai mare decât să ai un pacient care îți încredințează viața și sănătatea lui și noi purtăm o mare responsabilitate când suntem medicii lor.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Academy of Medicine Royal Colleges. *Artificial Intelligence in Healthcare*, 2018; https://www.aomrc.org.uk/wp-content/uploads/2019/01/Artificial_intelligence_in_healthcare_0119.pdf.
Nuffield Council on Bioethics. *Artificial Intelligence (AI) in Healthcare and Research*, 2018; http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Artificial-Intelligence-AI-in-healthcare-and-research.pdf.

2 Genetica umană

Neil Rajan, David P. Kelsell

Aptitudini clinice în medicina genetică 14
Colectarea istoricului genetic familial 14
Reprezentarea grafică a arborelui genealogic 14
Introducere 16
Editarea genică 16
Genetică clinică 16
Abordarea pacientului cu suspiciune de boală genetică 17
Considerente etice 17
Testarea bolilor genetice 17
Bazele celulare ale geneticii 17
ADN-ul și codul genetic 17
Cromozomii umani 18
Transcripția ADN 19
Controlul expresiei genice 20
Sinteza și secreția proteinelor 21
Genetica și celula 22
Controlul diviziunii celulare 23
Revizuirea geneticii celulare 24
Boli genetice 25
Bolile cromozomiale 25
Mutațiile punctiforme, inserțiile și delețiile 27
Diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale 27
Modelele de transmitere ereditară a bolilor monogenice 28
Caracterele complexe: transmiterea multifactorială și poligenică 30
Tehnicile de studiu ale informației genetice 31
Reacția de polimerizare în lanț 31
Secvențierea Sanger 31
Secvențierea de nouă generație 31
Rețelele de hibridizare 32
Transcriptomica 33
Tehnicile epigenetice 33
Bazele de date genomice 33
Tehnicile de cercetare 33
Medicina genomică 34
Terapia genică 34
Terapia de înlocuire mitocondrială 36
Terapia cu celule stem 37
Diagnosticul genetic pre-implantare 37
Bazele genetice ale cancerului 37
Sindroamele cancerigene ereditare 37
Oncogenele 38
Genele supresoare tumorale 38
Diagnosticul genetic al cancerului 39
Terapii țintite în cancer 40

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Practica clinică de diagnostic și gestionare a bolilor genetice este o arie în expansiune și în evoluție. Din ce în ce mai mult, aceasta este realizată de experți în subspecialități bazate pe organe (ex. neurologi și dermatologi), în parteneriat cu echipele de genetică clinică. Prin urmare, cunoștințe ale abilităților de lucru, cum ar fi documentarea istoricului familial și înțelegerea investigațiilor genetice de bază sunt relevante pentru o serie de discipline. De obicei, geneticienii clinicieni sunt medici calificați, pentru adulți sau copii, care se angajează într-o pregătire postuniversitară de specialitate, incluzând adesea o perioadă de cercetare în laborator. Serviciile de genetică sunt de obicei oferite în centrele de specialitate, în regim ambulatoriu.

Aptitudinile cheie în genetica clinică includ:

- obținerea unui istoric cuprinzător, iar un istoric familial atent este esențial;
- elaborarea și interpretarea unui arbore genealogic;
- estimarea riscului ca o viitoare sarcină să fie afectată sau să poarte o boală, bazată pe tipare ereditare comune;
- înțelegerea principiilor testării genetice și a provocării etice pe care le poate implica.

Participarea la reuniunile genetice multidisciplinare și în clinicile de genetică reprezintă oportunități pentru studenții la medicină și medicii rezidenți clinicieni pentru a obține cunoștințe cu privire la modul de a pune întrebări relevante când se colectează date ale istoricului medical de la un pacient cu patologie genetică. Acesta trebuie asociat unui examen clinic amănunțit, care poate orienta selecția investigațiilor imagisticice adecvate și a celor invazive, cum ar fi biopsiile tisulare.

APTITUDINI CLINICE ÎN GENETICA MEDICALĂ

Colectarea istoricului genetic familial

Istoricul genetic familial constă în informații care descriu modul în care membrii familiei se raportează unul la celălalt (relațiile lor biologice) și orice patologie pe care le-ar putea avea.

Stabilirea unui astfel de istoric familial poate:

- dezvălui modul de transmitere ereditară,
- ajuta la elaborarea unui diagnostic,
- ajuta la evaluarea probabilității de boală genetică la rude,
- afecta strategiile de testare, tratament și management,
- evidenția nevoia de îndrumare spre servicii de specialitate,
- ajuta la construirea relației cu pacienții.

Informațiile sunt adunate, de obicei, punând o serie de întrebări despre fiecare membru al familiei, într-o ordine sistematică (**Cadranul 2.1**) și înregistrându-le grafic ca arbore genealogic (pedigree). Istoricul familial poate fi un factor de risc important pentru cancer și o gamă largă de boli cu etiologie monogenică sau complexă poligenică. Prin urmare, unele ghiduri clinice naționale evidențiază importanța colectării și înregistrării unui istoric genetic familial.

Reprezentarea grafică a arborelui genealogic

Pentru reprezentarea grafică a pedigree-ului este utilizat, în mod convențional, un set de simboluri (**Fig. 2.1**). Pentru a arăta cum sunt înrudiți indivizii între ei, se trasează linii între simboluri. Amplasarea corectă a acestor linii este o abilitate cheie pentru a asigura o imagine exactă a relațiilor familiale pe care le reprezentăm în pedigree.

Un exemplu al modelului de transmitere dominantă este prezentat în Fig. 2.2. Indivizii de sex masculin și feminin afectați sunt reprezentați de simbolurile colorate cu negru, iar cei neafectați, sunt în alb. Persoanele de ambele sexe sunt afectate în mod egal și pot transmite boala urmașilor, care au un risc de 50% de a moșteni gena „defectă". Mai multe exemple de tipare de transmitere sunt afișate la pagina 28.

Cadranul 2.1 Cum să colectați un istoric genetic familial

Familia imediată

La pacienții adulți, informația este în mod obișnuit obținută mai întâi cu privire la membri ai familiei imediate care sunt afectați de o boală. Alcătuirea pedigree-ului se începe cu pacientul așezat în partea de jos a paginii (lăsând spațiu mai jos pentru eventualii copii).

- Întrebați despre soț sau partener.
- Întrebați despre copiii pe care îi are pacientul.
- Întrebați în mod sensibil despre nașterea de feți morți și pierderi de sarcină.

În cazul în care un individ este afectat, încercați să determinați vârsta la care acesta a fost diagnosticat și gravitatea bolii sale.

Frații și părinții pacientului

Frații se reprezintă langă pacient și părinții sunt plasați mai sus, cu linii care indică relațiile familiale (care pot fi complexe):

- Întrebați dacă părinții pacientului sunt în viață și despre orice boală pe care o au în prezent sau cu care au fost diagnosticați în trecut. Dacă părinții sunt decedați, consemnați cauza declarată de deces și vârsta la care a survenit.
- Întrebați câți frați/surori și frați vitregi/surori vitrege are pacientul și vârstele acestora. Întrebați despre starea lor de sănătate.

Uneori, este posibil ca pacienții să nu cunoască cauzele de deces ale membrilor familiei, care pot reflecta, în unele cazuri, incertitudinea medicală (de ex. în patologii care provoacă moartea subită); această incertitudine ar trebui să fie înregistrată.

Familia din partea tatălui

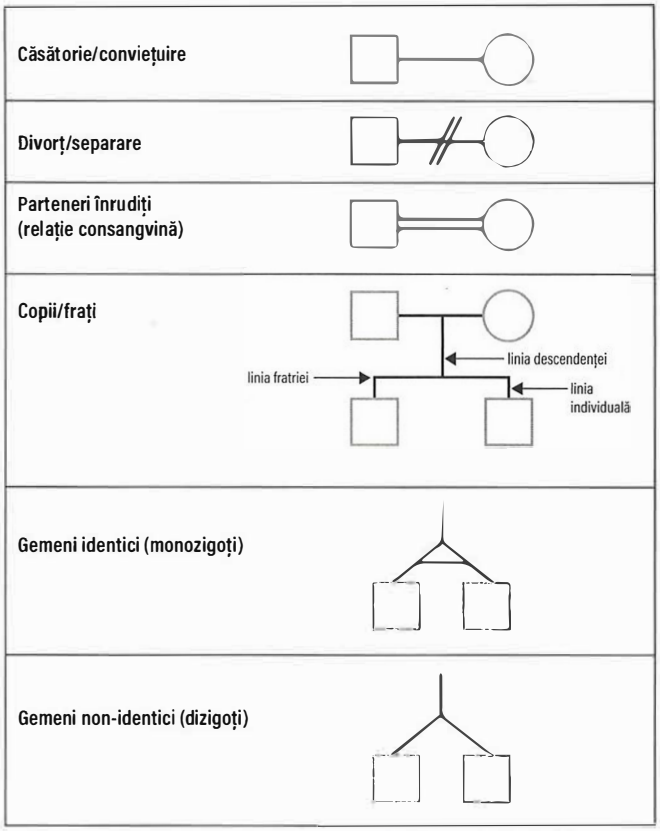
De obicei, acești membri ai familiei vor fi desenați deasupra și la stânga pacientului și vor include frații/surorile și părinții tatălui. Ar trebui obținute informații despre minimum trei generații.

Familia din partea mamei

În mod obișnuit, acești membri ai familiei vor fi desenați deasupra și la dreapta pacientului și vor include frații/surorile și părinții mamei. Ar trebui obținute informații despre minimum trei generații.

Chestionarul istoricului familial

Uneori, pacienților le este greu să își amintească informațiile în timpul consultației clinice. Un chestionar de istoric familial poate ajuta la colectarea informațiilor, pacientul putându-l completa acasă, cu ajutorul familiei. Aceste chestionare pot fi confruntate cu registrele de cancer, fapt important deoarece uneori pacienții nu știu ce tipuri de cancer le-a afectat rudele. Din ce în ce mai mult, sunt utilizate formularele online, care pot fi completate electronic.



	Sex masculin	Sex feminin	Sex necunoscut
Individ			
Individ afectat (simbol colorat)			
Indivizi multipli	5	5	5
Decedat/ă			
Sarcină (fătul nenăscut al unei mame gravide)	P	P	P
Avort spontan	masculin	feminin	
Persoana care oferă informațiile arborelui genealogic			

Fig. 2.1 Simboluri utilizate la alcătuirea unui arbore genealogic.

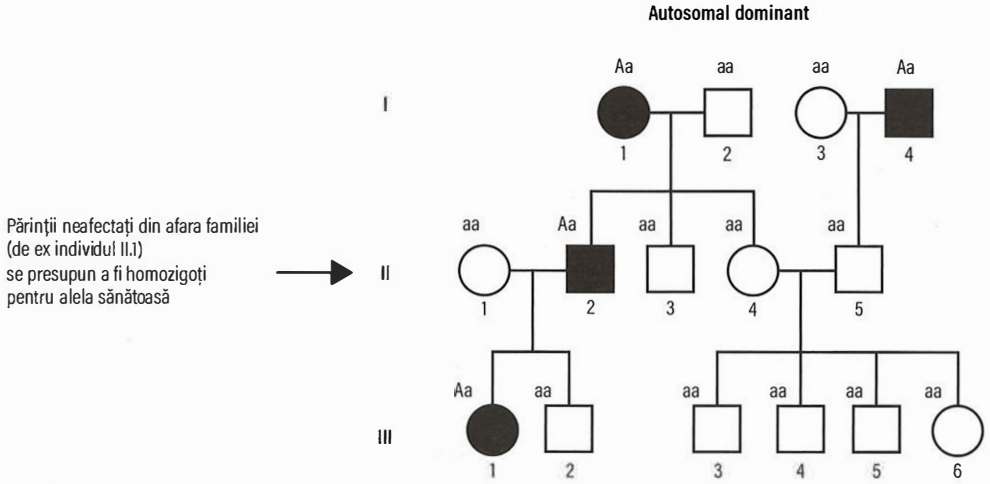


Fig. 2.2 Un model autosomal dominant de moștenire. Persoanele de sex masculin și feminin afectate sunt reprezentate cu negru. Litera „A" indică alela asociată cu boala în cauză, iar „a" pe cea sănătoasă.

16 Genetica umană

INTRODUCERE

Codul genetic care formează manualul de instrucțiuni pentru ființele vii poate acum să fie secvențializat în mai puțin de o zi. Din perspectivă clinică, aceasta aduce o gamă enormă de noi posibilități și provocări în practica medicinii. În acest capitol, ne propunem să furnizăm o imagine de ansamblu asupra conceptelor cheie legate de ADN, pe care îl putem folosi pentru a prezice cu încredere factorii de risc genetici și avertismentele care decurg din prezența acestora.

ADN-ul este un suport foarte eficient de stocare a informațiilor. În nucleul fiecărei celule sunt peste trei miliarde de perechi de baze (pb) ce conțin instrucțiuni pentru a produce toate componentele oricărui tip de celule din corpul uman. Când o celulă se divide, toate aceste informații sunt duplicate, cu sisteme moleculare complexe care au rolul de a preveni apariția greșelilor în timpul acestui proces. Cu toate acestea, apar erori, care nu au consecințe sau care au un impact patogenetic, ce poate duce la boală, în funcție de natura și de momentul modificării. Descoperirea faptului că informațiile stocate în ADN ar putea fi „citite" prin secvențializare a permis ca modificările din acest „manual de instrucțiuni" să fie asociate cu bolile moștenite. În plus, studiul modului în care unele secvențe din ADN sunt modificate în celulele maligne a oferit idei noi asupra biologiei cancerului (vezi **Cap. 6**). Dezvoltarea progresivă a tehnologiei de secvențializare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) a însemnat că suntem capabili să investigăm genomul uman al unui individ în mai multe etape ontogenetice, de la concepție, până în mormânt (**Fig. 2.3**). Aceste informații pot avea o serie de implicații, de la diagnostic genetic de pre-implantare la predicția și stratificarea bolii, de la selectarea tratamentelor la evaluarea răspunsului la medicamente, precum și a riscului de reacții adverse. O înțelegere a modului în care aceste noi informații sunt utile în medicina clinică este de o imensă relevanță pentru îngrijirea pacientului. Pe măsură ce costul secvențializării ADN scade, adoptarea acestei tehnologii este probabil să devină mai larg răspândită. În Marea Britanie, Proiectul „100.000 de genoame" își propune să studieze pacienții cu boli rare și cancer. Testarea disponibilă în comerț este accesibilă prin furnizarea unei simple mostre de salivă.

Cu toate acestea, în timp ce suntem capabili să secvențializăm ADN-ul rapid, provocări mult mai mari urmează. De exemplu, poate fi dificilă interpretarea modificărilor ADN găsite la indivizi aparent sănătoși. Până de curând, modificările genetice asociate cu bolile rare au fost studiate în contextul persoanelor afectate și a familiilor acestora. O modificare genetică care poate provoca boala în cadrul acestor familii poate să nu aibă același efect asupra altor indivizi. Se crede că acest fapt se datorează contextului genetic în care se prezintă o modificare. Speranța este că, atunci când fenotipizarea atentă și urmărirea pe termen lung se combină cu genomica, putem acorda un sfat genetic adecvat cu privire la implicațiile unei game largi de asemenea modificări genetice. În prezent, în unele domenii există un consens privind descoperirile incidentale „acționabile" în genomică, cum ar fi cazul în care mastectomia preventivă ar trebui discutată cu pacienții atunci când se constată modificări genetice care pot predispune la cancerul mamar cu debut precoce. Dar sunt necesare multe cercetări pentru a surprinde modul în care genotipul uman prezice fenotipul, iar programe ale marilor consorții, cum ar fi „Proiectul Ontologiei Fenotipului Uman", își propun să realizeze acest lucru în toate bolile.

Editarea genelor

Pe lângă citirea genomului uman, putem edita și acum modifica secvențe de baze din ADN, folosind instrumente moleculare foarte precise cum ar fi CRISPR (vezi **Fig. 2.18**). Până în anul 2018, au fost verificate rapoartele de editare a genelor la om, care pot fi transmise următoarei generații. Există multe discuții despre cum tehnologia de editare a genelor ar trebui sau nu ar trebui utilizată.

Aici ne propunem să evidențiem progresele genetice selectate care exemplifică concepte de boală genetică și să descriem cazurile în care informațiile genetice au fost relevante clinic pentru pacienți, fie în îngrijirea de rutină fie în contextul studiilor clinice. Capacitatea de interpretare și contextualizare a informației genetice în îngrijirea clinică devine din ce în ce mai relevantă, deoarece genomica este integrată în specialitățile clinice.

GENETICA CLINICĂ

Bolile genetice ridică probleme considerabile atât de sănătate publică cât și economice, iar diagnosticul precoce este crucial. În timp ce bolile individuale, se estimează că sunt recunoscute aproape 6.000 de boli genetice, iar la nivel global, 1 din 25 de copii poate fi afectat de o boală genetică. În orice sarcină, riscul unei anomalii grave de dezvoltare este de aproximativ 1 la 50 de sarcini, iar în jur de 15% din pacienții internați la pediatrie prezintă o tulburare multifactorială, cu un element predominant genetic. În plus, 50% din consulturile de genetică clinică sunt

Fig. 2.3 Genotip și fenotip. Secvențializarea genomului uman de-a lungul vieții noastre poate oferi informații asupra susceptibilității la boli și managementul asistenței medicale.

reprezentate de adulți cu boli cu debut tardiv, incluzând atât afecțiuni neurologice, endocrine și gastro-intestinale, dar și cancerul.

Abordarea pacientului cu suspiciune de boală genetică

Departamentele de genetică coordonează de rutină diagnosticul clinic, testarea genetică, furnizarea de informații, planificarea familială și screening-ul țintit pentru o serie de boli genetice. Clinicienii care evaluează un pacient cu o boală genetică trebuie să țină cont de obiectivele de mai jos:

- ***Obținerea unui istoric complet.*** Ar trebui să fie detaliate istoricul sarcinii, ingestia de medicamente, droguri și alcool în timpul sarcinii și bolile materne (ex. diabetul zaharat).
- ***Stabilirea unui diagnostic precis.*** Examinarea poate ajuta la diagnosticarea unui copil cu anomalii genetice, cu trăsături caracteristice (ex. trisomia 21) sau la stabilirea dacă un făt cu un genotip normal a fost afectat in utero.
- ***Reprezentarea grafică a arborelui genealogic.*** Acest lucru este esențial. Trebuie să se pună întrebări despre avorturi, mortalitate fetală, decese, căsătorii, consangvinitate și istoricul medical al membrilor familiei. Diagnosticele pot necesita verificarea informațiilor în alte rapoarte ale spitalului.
- ***Estimarea riscului ca o viitoare sarcină să fie afectată sau purtătoare a unei boli genetice.*** Estimarea riscului ar trebui să se bazeze pe modelul de transmitere al unei boli monogenice. Tulburările cauzate de mutații în gene individuale prezintă un risc ridicat; anomaliile cromozomiale, altele decât translocațiile, prezintă de obicei un risc scăzut. Riscurile empirice pot fi obținute în urma studiilor populaționale sau familiale.
- ***Oferirea de informații.*** Informațiile despre prognostic și management ar trebui furnizate astfel încât să existe o perioadă de timp adecvată pentru a discuta în mod deschis și liber, chiar și în consulturi repetate, după caz.
- ***Suport și monitorizare continuă.*** Ar trebui furnizată o explicație a implicațiilor pentru ceilalți frați și membrii familiei.
- ***Screening genetic***. Aceasta include diagnosticul prenatal sau diagnosticul genetic preimplantațional (fertilizarea in vitro urmată de testarea embrionilor înainte de implantare) și, dacă este solicitat, detectarea statusului de purtător. Actualmente, sunt disponibile un număr mare de teste genetice moleculare.

Consilierea genetică ar trebui să fie non-direcțională, cuplul luând propriile decizii pe baza unei prezentări corecte a faptelor și a riscurilor, într-un mod pe care ei îl pot înțelege.

Mai multe detalii despre obținerea unui istoric genetic și alcătuirea unui arbore genealogic pot fi găsite la paginile 2–3.

Considerente etice

În orice discuție în genetica clinică trebuie luate în considerare aspectele etice. De exemplu, diagnosticul prenatal cu indicația de întrerupere a sarcinii poate fi inacceptabilă din motive morale sau religioase.

În cazul bolilor pentru care nu există niciun tratament disponibil (ex. coreea Huntington), testele genetice pot prezice cu exactitate care membri ai familiei vor fi afectați; cu toate acestea, numeroși indivizi ar prefera să nu afle aceste informații. O consecință foarte gravă al noilor informații genetice este că susceptibilitatea la boli poate fi previzibilă – ex. în boala Alzheimer – și astfel companiile de asigurări medicale pot refuza să emită polițe pentru persoanele cu risc ridicat. În unele țări, un moratoriu este în vigoare pentru a împiedica asiguratorii să utilizeze astfel de date împotriva pacienților. Rămâne de decis cine ar trebui să aibă acces la informațiile genetice ale unei persoane și în ce măsură trebuie păstrată confidențialitatea.

Testarea bolilor genetice

Testarea genetică este extrem de exactă, deoarece poate identifica modificări ale ADN-ului care pot explica de ce un pacient are o boală clinică. După obținerea acestor informații, testarea genetică poate, de exemplu, să ghideze selecția testelor de screening, să ajute la stabilirea prognosticului și va influența tratamentul. În unele cazuri, poate înlocui în mod elegant testele radiologice multiple care au fost necesare anterior pentru a stabili un diagnostic al unei boli genetice. În unele situații, în care diagnosticul nu este cunoscut și există o suspiciune clinică argumentată de boală genetică, testele genetice pot oferi indicii necesare pentru a exclude anumite diagnostice diferențiale și pot ajuta procesul de elaborare și precizare a unui diagnostic.

Va exista tot mai mult o tentație de a practica secvențializarea întregului genom (vezi p. 33) pentru orice boală genetică, dar aceasta poate avea rezultate negative. De exemplu, aceasta poate aduce informații neașteptate pe care unii pacienți nu ar fi dorit neapărat să le cunoască, cum ar fi o predispoziție la demență cu debut precoce sau cancer. Detectarea unor modificări patologice ale unor gene poate provoaca anxietate, dar cu toate acestea, modificările genetice s-ar putea să nu declanșeze patologia așteptată la pacientul respectiv. În unele situații, cunoașterea incompletă poate face imposibilă orice formă de prognosticare sau confirmare. Răspunsurile individuale ale fiecărui pacient la o astfel de incertitudine pot fi dificil de prevăzut și este nevoie de mai mult dialog pentru a înțelege cum să se ia decizii mai bune pentru testarea adecvată, în parteneriat cu pacienții.

Ar trebui evidențiată importanța luării unui istoric personal și familial cuprinzător și efectuarea unui examen clinic. Aceste informații pot identifica o singură genă care trebuie testată, dacă este suspectată o anumită patologie. În unele condiții, în care o selecție de gene poate reprezenta un fenotip, poate fi testat un grup de 10-20 de gene relevante. Unele centre genomice preferă această abordare, în care doar genele relevante din punct de vedere clinic sunt studiate în mod diferențiat, cu efectuarea de teste complete suplimentare numai în cazurile negative.

Din perspectivă tehnică, aceasta implică din ce în ce mai mult un test unic (cum ar fi secvențierea întregului exom sau genomului) cu raportare doar asupra genelor relevante. Testarea genetică este un domeniu în schimbare rapidă, iar prezentările de la unitățile de genetică clinică și de la întâlnirile multidisciplinare vor fi cruciale în formarea clinicienilor pentru a selecta și implementa testul „corect".

Lecturi suplimentare

Middleton A, Wright CF, Morley KI et al. Potential research participants support the return of raw sequence data. *J Med Genet* 2015; 52:571–574.
Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Genet* 2018; 19:253–268.
Wright CF, Hurles ME, Firth HV. Principle of proportionality in genomic data sharing. *Nat Genet* 2015; 17:1–2.

BAZELE CELULARE ALE GENETICII

ADN-ul și codul genetic

Informațiile ereditare sunt conținute în secvențele de baze ale moleculelor de ADN dublu catenare (**Fig. 2.4**). Fiecare catena de ADN este alcătuită dintr-o coloană longitudinală hidrofilă de dezoxiriboză-fosfat și o serie de baze purinice hidrofobe (adenină - A și guanină - G) și pirimidinice (timină - T și citozină - C) dispuse transversal. Din cauza modului în care coloana „vertebrală" de dezoxiriboză-fosfat este cuplată chimic, fiecare catenă are polaritate, cu un fosfat la un capăt (capătul 5′) și un hidroxil la celălalt (capătul 3′). Cele două catene de ADN sunt menținute prin legături de hidrogen între baze. T se poate asocia doar cu A, iar G se poate asocia doar cu C, prin urmare, fiecare catenă este complementul antiparalel al celeilalte (vezi **Fig. 2.4**). Aceasta este cheia pentru

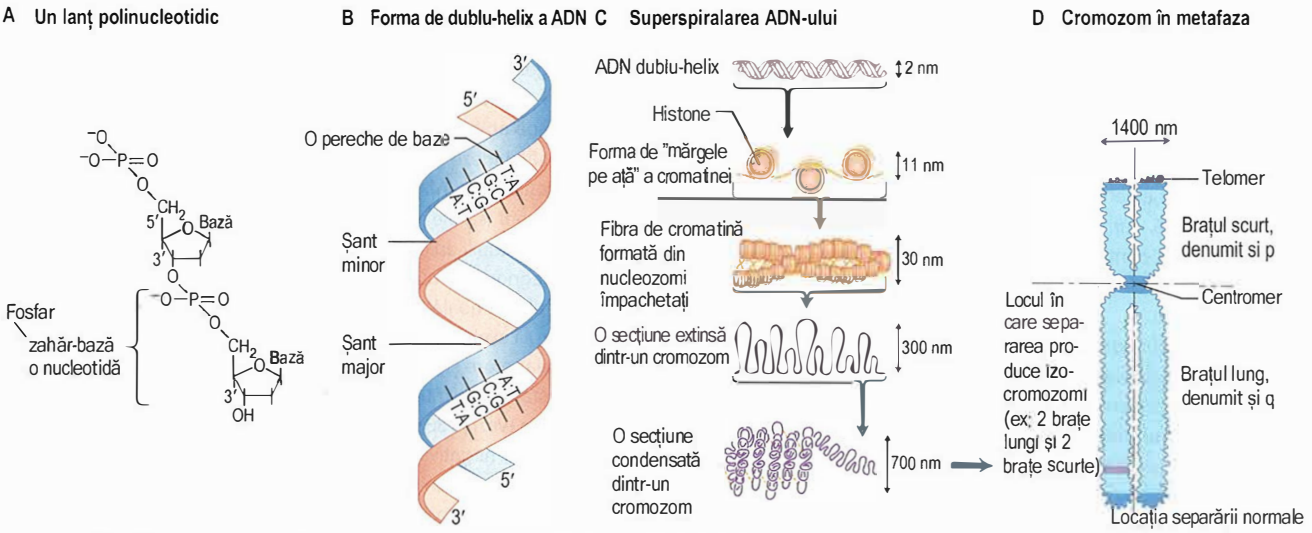


Fig. 2.4 ADN-ul și relația sa cu cromozomii umani. (A) Nucleotidele individuale formează un *polimer* legat prin grupările –OH ale dezoxiribozei pentru a forma un ADN monocatenar (ssDNA). Carbonul 5′ din dezoxiriboză este unit covalent cu un radical al acidului fosforic. Carbonul 3′ din dezoxiriboză leagă radicalul acidului fosforic pe carbonul 5′ al dezoxiribozei al următoarei nucleotide, formând „coloana vertebrală" de dezoxiriboză-fosfat a acidului nucleic. Legăturile C5′ și C3′ ajută la orientarea secvenței de ADN. (B) *ADN dublu catenar.* Cele două catene de ADN sunt menținute prin legături de hidrogen între baze. T face pereche cu A și G cu C. Orientarea ssADN complementar este astfel complementară și antiparalelă. Structura tridimensională elicoidală prezintă șanțuri majore și minore, iar un pas complet a helixului conține 12 perechi de baze azotate. Șanțurile sunt importante din punct de vedere structural: proteinele care leagă ADN-ul interacționează predominant cu șanțurile majore. (C) *Împachetarea ADN-ului.* ADN-ul elicoidal este condensat în nucleozomi prin înfășurarea în jurul proteinelor nucleare (histone) și este împachetat în continuare prin înfășurare și supraînfășurare în cromozomii care sunt vizibili în metafază. (D) *La sfârșitul metafazei, replicarea ADN* are ca rezultat un cromozom dublu unit la centromere. Cromozomilor somatici li se atribuie un număr, iar cromozomilor de sex literele X sau Y, plus brațul scurt (p) sau brațul lung (q). Regiunea sau subregiunea este definită de benzile transversale mai refringente sau mai puțin refringente observate la colorarea cu soluția Giemsa (vezi Fig. 2.17) (numită bandare G) sau cu quinacrină (numită bandare Q) și numerotate de la centromer spre exterior. *Formula cromozomială = număr de cromozomi + cromozomi sexuali + anomalii;* ex. 46XX = persoană de sex genetic feminin normală; 47XX+21 = pacient de sex genetic feminin cu sindrom Down (trisomie 21); 46XYt (2; 19) (p21; p12) = persoană de sex genetic masculin cu un număr normal de cromozomi, dar cu o translocare între cromozomii 2 și 19, cu rupturi la benzile 21 și 12 din brațele scurte ale cromozomilor respectivi.

replicarea ADN-ului, deoarece fiecare catenă veche poate fi folosită ca matriță pentru a sintetiza o catenă nouă.

Cele două catene se răsucesc pentru a forma un dublu helix cu un șanț major și unul minor, iar ADN elicoidal este apoi înfășurat în jurul proteinelor histonice pentru a forma nucleozomi (vezi **Fig. 2.4**). Nucleozomii pot fi condensați mai departe în cromozomi, care pot fi vizualizați prin microscopie optică, în metafază (vezi **Fig. 2.4** și **2.11**).

Cromozomii umani

Cromozomii sunt structuri complexe care conțin o moleculă liniară de ADN, care se înfășoară de două ori și jumătate în jurul proteinelor histonice în unități mici numite nucleozomi, iar acestea sunt în continuare înfășurate pentru a forma structura cromozomului în sine.

Celulele umane diploide au 46 de cromozomi, câte 23 moșteniți de la fiecare părinte; astfel, există 23 de perechi de cromozomi „omologi" (22 perechi de „autozomi" și doi „cromozomi sexuali"). Cromozomii sexuali, numiți X și Y, nu sunt omologi, dar au dimensiuni, forme și conținut diferite. Indivizii de sex masculin au un cromozom X și unul Y; Indivizii de sex feminin au doi cromozomi X. (Caracteristicile sexuale masculine primare sunt determinate de gena SRY – regiunea care determină sexul, situată pe cromozomul Y.)

Cromozomii sunt clasificați în funcție de dimensiunea și forma lor, cel mai mare fiind cromozomul 1. Constricția din cromozomi este centromerul, care împarte cromozomul într-un braț scurt și un braț lung, denumite brațul „p" și, respectiv, brațul „q". Raportul lungimilor celor două brațe, poate fi relativ echilibrat (cromozomi metacentrici), neechilibrat (cromozomi submetacentrici) sau foarte neechilibrat (cromozomi acrocentrici) (vezi **Fig. 2.4**).

Cromozomii pot fi colorați atunci când sunt în metafaza ciclului celular și sunt foarte condensați. Colorarea lor pune în evidență un model diferit de benzi luminoase și întunecate, pe baza căruia fiecare cromozom poate fi identificat. Fiecare bandă este numerotată, iar tehnicile de mapare a genelor permit poziționarea lor într-o bandă dintr-un braț al unui cromozom. De exemplu, gena CFTR (un defect care este cauza fibrozei chistice) este plasată la 7q21: adică pe cromozomul 7, brațul lung, banda 21.

În timpul diviziunii celulare (mitoza), fiecare cromozom se divide în două, astfel încât fiecare nucleu al celulelor fice să aibă același număr de cromozomi ca celula de origine (set diploid). În timpul gametogenezei, însă, numărul de cromozomi este redus la jumătate prin meioză (set haploid), astfel încât, după fecundare, numărul de cromozomi rămâne același (set diploid) și nu este dublat. La femei, fiecare ovul conține unul sau alt cromozom X, dar la bărbați spermatozoizii poartă fie un cromozom X, fie un cromozom Y.

Cromozomii pot fi văzuți cu ușurință numai în celulele care sunt în curs de diviziune. De obicei, limfocitele din sângele periferic pot fi stimulate să se dividă, după care sunt procesate pentru a permite examinarea cromozomilor. Celulele din alte țesuturi pot fi, de asemenea, utilizate pentru analiza cromozomială: ex. cele din lichidul amniotic, celulele placentare provenite din prelevarea de vilozitati coriale sau celulele măduvei și pielii (**Cadranul 2.2**).

Cromozomul mitocondrial

În plus față de cele 23 de perechi de cromozomi din nucleul fiecărei celule diploide, mitocondriile din citoplasma celulei au propriul genom. Cromozomul mitocondrial este o moleculă ADN circulară (mtDNA) de aproximativ 16.500 perechi de baze (pb), fiecare pereche

Cadranul 2.2 Exemple de indicații clinice pentru testarea genetică

Prenatal
- Test pozitiv de screening seric matern pentru sarcină aneuploidă
- Caracteristici ecografice în concordanță cu un fetus aneuploid sau sindrom genetic (ex. displazie scheletală)
- Retard sever de creștere a fătului
- Sexul fătului în afecțiuni X-linkate

La nou-născut
- Malformații congenitale
- Suspiciune de trisomie sau monosomie
- Suspiciune de sindrom de microdelеție
- Organe genitale ambigue

La copii și adolescenți
- Amenoree primară sau lipsa dezvoltării pubertale
- Deficiență de creștere
- Tulburări maligne (ex. malignități hematologice, tumora Wilms, neuroblastom)

La adult
- Screeningul părinților unui copil cu o anomalie cromozomială pentru consiliere genetică ulterioară
- Dificultăți de învățare
- Anumite afecțiuni maligne (ex. malignități hematologice)

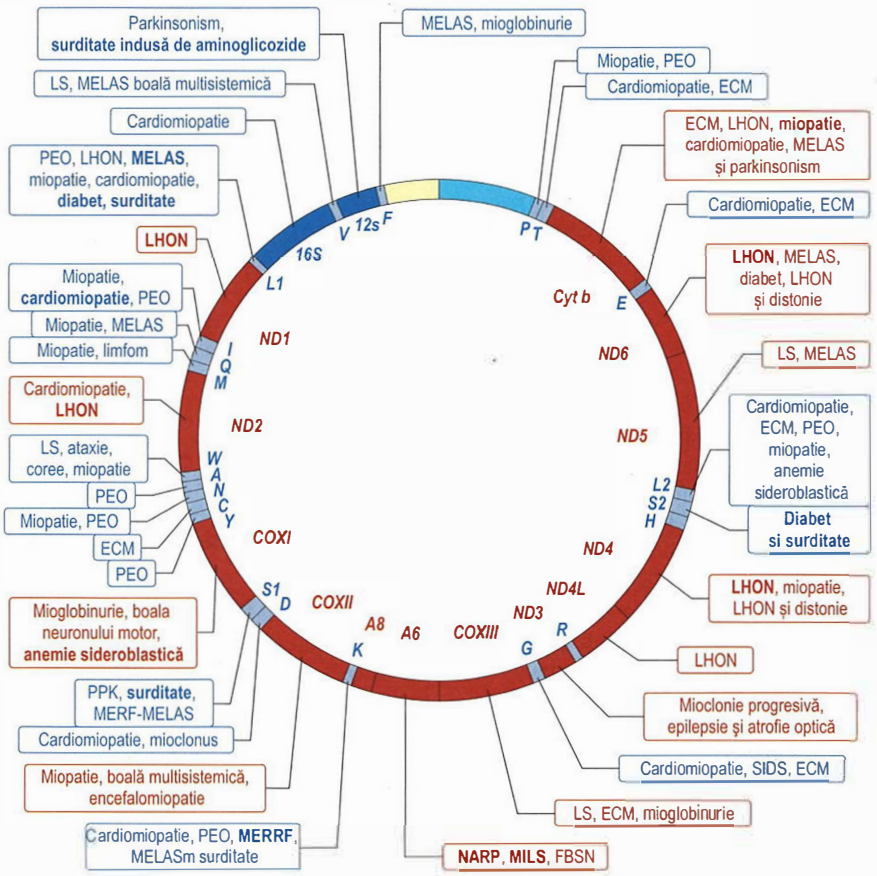


Fig. 2.5 Anomalii ale cromozomilor mitocondriali. Sunt marcate cu litere îngroșate tulburările care sunt frecvent asociate cu mutații într-o anumită genă. Bolile datorate mutațiilor care afectează sinteza proteinelor mitocondriale sunt arătate în albastru. Bolile datorate mutațiilor din genele care codifică subunitățile lanțului respirator sunt arătate în roșu. ECM, encefalomiopatie; FBSN, necroza striată bilaterală familială (familial bilateral striatal necrosis); LHON, neuropatia optică ereditară Leber (Leber's hereditary optic neuropathy); LS, sindromul Leigh (Leigh syndrome); MELAS, encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes); MERRF, epilepsie mioclonică cu fibre roșii zdrențuite (myoclonic epilepsy with ragged-red fibres); MILS, sindromul Leigh moștenit matern (maternally inherited Leigh's syndrome); NARP, neuropatie, ataxie și retinită pigmentoasă (neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa); PEO, oftalmoplegie externă progresivă (progressive external ophthalmoplegia); PPK, keratodermă palmoplantară (palmoplantar keratoderma); SIDS, sindrom de moarte subită a sugarului (sudden infant death syndrome).

de baze alcătuiește o parte din secvența de codificare. Aceste gene codifică în principal proteine sau molecule de ARN implicate în funcția mitocondrială. Aceste proteine sunt componente ale lanțului respirator mitocondrial implicat în fosforilarea oxidativă, producând adenozin trifosfat (ATP). De asemenea, au un rol critic în moartea apoptotică celulară. Fiecare celulă conține câteva sute de mitocondrii și, prin urmare, câteva sute de cromozomi mitocondriali.

Practic toate mitocondriile sunt moștenite de la mamă, deoarece capul spermatozoidului nu conține mitocondrii (sau conține foarte puține). În **Fig. 2.5** sunt afișate bolile cromozomiale mapate pe cromozomul mitocondrial.

Transcrierea ADN-ului

Pentru a exprima informațiile din genom, celulele transcriu informația genetică în acidul ribonucleic monocatenar (ARN). ARN este similar cu ADN-ul, deoarece cuprinde patru baze - A, G și C, dar cu uracil (U) în loc de T - și o coloană vertebrală de ribozo-fosfat, cu riboză în loc de

dezoxiriboză. În celulă sunt produse mai multe tipuri de ARN. ARN mesager (ARNm conține informația copiată dintr-o genă specifică, care va fi translatata de către ribozomi. ARN ribozomal (ARNr) este o componentă cheie catalitică a ribozomului, iar aminoacizii sunt livrați lanțului peptidic în curs de formare pe moleculele de ARN de transfer (ARNt).

O genă este de obicei alcătuită de 20–40 kilobaze de ADN care conține codul pentru o secvență de polipeptide (dar lungimile variază – distrofina proteinei musculare are o lungime de 2,4 megabaze). Trei nucleotide adiacente (un codon) specifică un aminoacid particular, cum ar fi AGA pentru arginină. Există doar 20 de aminoacizi comuni, dar 64 combinații posibile de codoni alcătuiesc codul genetic (vezi **Fig. 2.7**). Această redundanță înseamnă că majoritatea aminoacizilor sunt codificați cu mai mult de un triplet și codoni adiționali care au rol în semnalizarea inițierii sau terminării sintezei lanțului polipeptidic.

ARN este transcris din matrița ADN de către un complex enzimatic de mai mult de 100 de proteine, incluzând ARN polimeraza, factori de transcripție și proteine enhancer sau siliencer. Regiunile promotoare în amonte de genă dictează punctul de pornire și direcția transcrierii. Complexul se leagă de regiunea promotoare, nucleozomii sunt remodelați pentru a permite accesul, iar o helicază ADN despiralează dublul helix. ARN, la fel ca ADN-ul, este sintetizat în direcția de la 5′ la 3′, pe măsură ce ribonucleotidele sunt adăugate la capătul 3′ în creștere al transcriptului în formare. ARN polimeraza face acest lucru prin împerecherea bazei ribonucleotidelor la catena ADN matriță pe care îl citește în direcția 3′ la 5′. ARN-ul mesager este modificat pe măsură ce este sintetizat (**Fig. 2.6**). La capătul 5′ se va adăuga o guanină modificată care este necesară pentru procesarea eficientă a ARNm și pentru translație. Capătul 3′ al ARNm este modificat prin adăugarea a până la 200 nucleotide A de către enzima polimeraza poli-A. Această coadă poli-A din capătul 3′ este esențială pentru exportul nuclear (prin intermediul porilor nucleari), stabilitate și translație eficientă în proteine de către ribozomi. Secvențele de codificare a proteinelor umane (exoni) sunt întrerupte prin secvențe care nu codifică (introni) în poziții multiple (vezi **Fig. 2.6**). Acestea sunt extrase (în nucleu) din secvența de codificare nou formată de către un complex ARN proteic numit spliceozom. Splicing-ul diferențial poate determina ca unii exoni să fie extrași din ARNm, alături de introni. Aceasta contribuie semnificativ la complexitatea transcriptomului uman, deoarece proteinelor translatate din aceste coduri le lipsesc domenii particulare și, prin urmare, au activitate diferită.

Există, de asemenea, o varietate de ARN-uri care reglează expresia genelor sau procesarea ARN. ARN-urile care nu codifică (ARNnc) includ un grup care reglează expresia genelor. Acestea includ micro-ARN (miARN) și ARN de interferare de dimensiuni mici (siRNA), care se leagă de obicei la un subset de ARNm și inhibă translația lor și/sau inițiază degradarea lor (siARN inițiază degradarea). Micro-ARN-urile și siARN-urile sunt ARNnc-uri scurte (19–29 pb) care reglează împreună expresia a aproximativ 30% din gene, prin degradarea transcripturilor sau prin reprimarea sintezei proteice. A fost descoperită o gamă tot mai mare de clase suplimentare de ARNnc reglatoare, multe dintre ele controlând expresia genelor prin mecanisme epigenetice (vezi mai târziu).

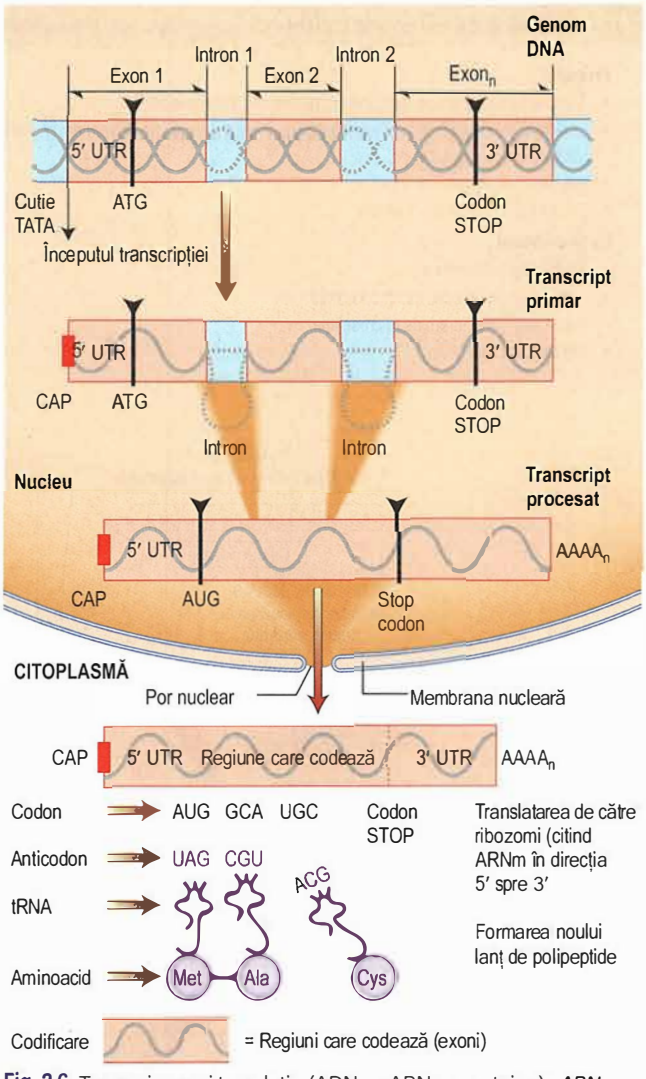


Fig. 2.6 Transcrierea și translația (ADN → ARN → proteine). *ARN polimeraza* transcrie o copie ARN a secvenței genelor din ADN. La capătul 5′ la transcript se adăugă unui reziduu de guanină inversat, care este apoi metilat pentru a forma 7-metilguanozină. La capătul 3′, secvența AAUAAA este recunoscută de endonuclează, iar transcripția este apoi clivată după 20 de perechi de baze în aval. Apoi, polimeraza poli-A adaugă reziduuri de adenozină la capătul 3′, formând o coadă poli-A (poliadenilare). Intronii sunt apoi excluși pentru a produce ARN-ul mesager matur (ARNm), care este transportat către citosol prin porii nucleari. Subunitățile ribozomale se adună pe capătul 5′ al ARNm pentru a translata mesajul în proteine, pentru care ARN-urile de transfer (ARNt-uri) furnizează aminoacizi, monomeri ai proteinelor (vezi și Fig. 2.7). UTR, regiune netradusă.

Controlul expresiei genice

Genomul tuturor celulelor din corpul uman codifică aceiași informație genetică, cu toate acestea, diferite tipuri de celule exprimă subseturi de proteine complet diferite. Expresia genică este controlată într-o multitudine de etape, de la transcripție la degradarea proteică. Însă, în cazul multor gene, transcrierea este punctul cheie al reglării. Aceasta este controlată în principal de către proteine prin legarea lor de secvențe scurte din regiunile promotor, determinând fie reprimarea fie activarea transcripției, sau prin legarea lor de secvențe aflate la distanță semnificativă, pentru amplificarea sau reducerea expresiei genei. Acești factori de transcripție, amplificatori și atenuatori sunt frecvent punctele finale ale căilor de semnalizare care transduc semnalele extracelulare pentru a modifica expresia genică. Acest nivel de reglare implică adesea translocarea unui factor activat din citoplasmă în nucleu. În nucleu, aceste proteine care leagă ADN-ul recunosc forma și poziția grupurilor donator și acceptor ale legăturii de hidrogen de la nivelul șanțurilor mici și mari ale spiralei duble (mai exact, nu este necesar ca dublul helix să fie despiralat). Există mai multe clase de proteine care leagă ADN-ul, care se diferențiază prin motivul structural al proteinei care le permite să interacționeze cu spirala dublă. Un control mai stabil al modelelor de expresie genică poate fi realizat epigenetic.

Epigenetica

Deși a fost subliniată importanța codului genetic, secvențele de baze nu sunt modificate, funcționarea celuleor poate fi normală sau patologică. Termenul „epigenetică" este utilizat pentru a explica situațiile care apar datorită expresiei genice diferite, dar care nu implică modificări în secvența ADN de bază. Deși nu alterează secvența genetică, efectele modificărilor epigenetice sunt stabile pe parcursul mai multor cicluri de diviziune celulară.

O serie de sisteme inițiază și susțin aceste modificări:

- *Modificări ale structurii suprafeței ADN-ului,* care au loc prin metilarea ADN. Enzime denumite metiltransferaze transformă citozina în 5-metilcitozină. Acest „indicator" apare în principal în secvențele CpG, în care o moleculă de citozină este legată de nucleotidul guanină. Atunci când insulele CpG (grupuri de secvențe CpG) din regiunea promotor sunt metilate, expresia genică este supresată.
- *Modificarea proteinelor cromatinei* (în special acetilarea histonelor), care nu doar susțin ADN-ul, dar îl și compactează pentru a regla expresia genică. În extremis, o asemenea compactare poate împiedica permanent ca secvențele de ADN să fie expuse la proteinele de transcripție genică (proteine care leagă ADN-ul).

Unele modificări epigenetice sunt, de asemenea, „transmisibile", ceea ce înseamnă că, spre exemplu, o celulă hepatică care se divide poate da naștere la două celule fiice cu aceleași semnale epigenetice, astfel încât acestea exprimă transcriptomul corespunzător pentru o celulă hepatică. Modificarea epigenetică sta la baza amprentării genomice (vezi p. 29).

Modificările epigenetice în expresia genică apar și în cancer. Un exemplu este metilarea ADN-ului care reprimă genele supresoare tumorale. Terapia țintită joacă deja un rol fundamental în controlul bolilor maligne.

Cromozomul X și inactivarea lui

Deși organismele feminine au doi cromozomi X (XX), acestea nu au dozaj dublu de gene X-linkate (comparativ cu dozajul unic pentru un bărbat XY) datorită fenomenului de inactivare a cromozomului X sau lionizare (după numele celui ce a descris acest mecanism, Dr. Mary Lyon). În acest proces, unul dintre cei doi cromozomi X din celulele indivizilor de sex feminin este suprimat epigenetic (vezi mai sus) prin acțiunea unui ARNnc cu efect reglator, astfel încât celula are un dozaj unic de gene X-linkate. Inactivarea este aleatorie și poate viza pe oricare din cei doi cromozomi X (de proveniență maternă sau paternă).

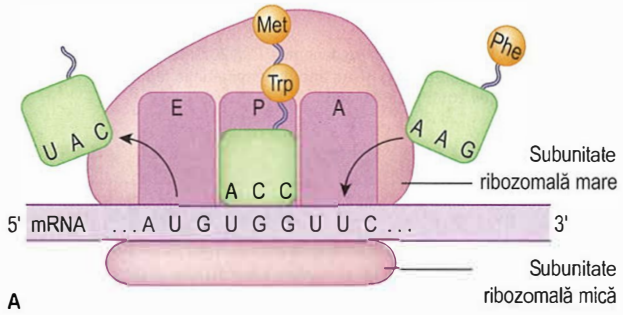
Sinteza și secreția proteinelor

Deși instrucțiunile sunt în esență aceleași în fiecare celulă, în diferite țesuturi regiunile transcrise au specificitate celulară, la fel ca proteinele rezultate. Spre exemplu, în mușchiul scheletic, transcrierile ARN-ului determină generarea de proteine care sunt necesare pentru mușchi, cum ar fi miozina. În schimb, în celulele corneei, sunt exprimate keratine specifice, care sunt transparente. Componentele care acționează efectiv în celulă sunt proteinele, iar translația secvenței de acid nucleic în proteină implică ribozomul.

Translatia proteinelor

ARNm matur este transportat prin porul nuclear în citoplasmă pentru translație în proteine de către ribozomi (**Fig. 2.7A**).

- Cele două subunități ale ribozomilor (40S și 60S) sunt formate în nucleol din proteine multiple și o serie de molecule de ARNr, înainte să fie transportate în citoplasmă.
- În citoplasmă, cele două subunități ribozomale interacționează pe o moleculă ARNm, de obicei prin situri de legare a ribozomilor codificate în regiunea 5' netranslată a mesajului. Ulterior, ARNm se deplasează prin ribozom până când este întâlnit un codon de inițiere a translației (de obicei AUG).
- Pe măsură ce ARNm se deplasează prin ribozom din direcția 5' spre 3', codonii distali față de AUG sunt recunoscuți de secvențe complementare, sau anticodoni, localizați pe moleculele de ARNt care se fixează pe ribozom. Fiecare moleculă de ARNt poartă un aminoacid specific anticodonului (**Fig. 2.7B**). Aminoacizii sunt transferați din molecule de ARNt și sunt înlănțuiți secvențial la capătul carboxil al polipeptidului în formare prin activitatea peptidil transferazei din ribozom. Coada poliadenilică (poli-A tail) a ARNm nu este translată (regiune netranslată 3' (UTR)) și este precedată de un codon stop translațional: UAA, UAG sau UGA.



A doua literă

Prima literă	U	C	A	G	A treia literă
U	UUU Phe, UUC Phe, UUA Leu, UUG Leu	UCU Ser, UCC Ser, UCA Ser, UCG Ser	UAU Tyr, UAC Tyr, UAA Stop, UAG Stop	UGU Cys, UGC Cys, UGA Stop, UGG Trp	U C A G
C	CUU Leu, CUC Leu, CUA Leu, CUG Leu	CCU Pro, CCC Pro, CCA Pro, CCG Pro	CAU His, CAC His, CAA Gln, CAG Gln	CGU Arg, CGC Arg, CGA Arg, CGG Arg	U C A G
A	AUU Ile, AUC Ile, AUA Ile, AUG Met	ACU Thr, ACC Thr, ACA Thr, ACG Thr	AAU Asn, AAC Asn, AAA Lys, AAG Lys	AGU Ser, AGC Ser, AGA Arg, AGG Arg	U C A G
G	GUU Val, GUC Val, GUA Val, GUG Val	GCU Ala, GCC Ala, GCA Ala, GCG Ala	GAU Asp, GAC Asp, GAA Glu, GAG Glu	GGU Gly, GGC Gly, GGA Gly, GGG Gly	U C A G

Fig. 2.7 Translația proteinelor. (A) Asamblarea ribozomală a lanțurilor de aminoacizi. (B) Codul genetic și aminoacizii.

Structura proteinelor

Secvența de aminoacizi a unui lanț polipeptidic (structura primară a acestuia) determină în final forma sa. Legăturile slabe (legături de hidrogen, interacțiuni electrostatice și van der Waals) formate între catenele laterale ale unor aminoacizi diferiți și/sau scheletul peptidic determină *structura secundară* (spirale α, structuri β, bucle structurale). Acestea, la rândul lor, sunt pliate într-o *structură terțiară* tridimensională, pentru a asigura domenii proteice funcționale de 40-350 aminoacizi. Structura modulară a domeniilor permite ca funcționalitatea lor să fie integrată în complexe proteice din proteine diferite. Acest ultim nivel de organizare este *structura cuaternară*.

Plierea polipeptidelor în proteine intens funcționale este asistată de chaperoni moleculari, care se leagă de polipeptidele parțial pliate și împiedică formarea de legături inadecvate.

Lecturi suplimentare

Rivera CM, Ren B. Mapping human epigenomes. *Cell* 2013; 155:39–55.
Zhou H, Hu H, Lai M. Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms. *Biol Cell* 2010; 102:645–655.

Genetica și celula

Nucleul este cel mai proeminent organit celular (**Fig. 2.8**) care are o membrană dublă care înconjoară genomul uman (membrana externă se continuă cu reticulul endoplasmatic). Membrana dublă conține pori nucleari prin care sunt transportate proteinele de control al genelor, factori de transcripție și ARNm ce a fost transcris din ADN. Matricea nucleară este extrem de bine organizată. Regiunile de heterocromatină dense la nivel microscopic reprezintă ADN cromozomial intens condensat, care tinde să fie reprimat transcripțional. Regiunile de eucromatină mai deschise la culoare conțin cromozomi nespiralați, care tind să fie transcripțional activi. În afara nucleului, ARNm este translatat în lanțuri de aminoacizi în reticulul endoplasmatic (vezi p. 20 pentru modul în care codul trinucleotidic este convertit în aminoacizii corespunzători care sunt unități constituente ale proteinelor).

Dezvoltarea embrionară și celulele stem

Este esențial să reținem că toate cele aproximativ 37 trilioane de celule ce alcătuiesc un organism uman sunt derivate dintr-o singură celulă. Modificările genetice pe care le suferă această celulă primară, fie datorită variației naturale, fie în urma manipulării artificiale prin tehnici de editare a genelor precum grupuri de repetări scurte palindromice interspațiate sistematic (CRISPR – Clustered regularly interspaced short palindromic repeats), sunt transmise fiecărei celule formate ulterior. Aceste modificări sunt transmise și generațiilor viitoare. Actualmente importanța intervenției face obiectul unor dezbateri etice cu privire la acțiuni precum diagnosticul genetic de preimplantare și terapia de substituție mitocondrială (vezi p. 36).

După fertilizare, zigotul nou format și celulele pe care le formează în urma primelor câteva diviziuni sunt pluripotente, adică ele se pot diferenția în orice tip de celulă din organismul adult (**Fig. 2.9A**). În stadiul de blastulă a dezvoltării embrionare, aceste celule suferă o diferențiere primară, devenind fie trofectodermul, fie masa celulară internă (ICM – inner cell mass) (vezi **Fig. 2.9A**). Din trofectoderm se formează celulele fetale ale placentei, în timp ce celulele ICM sunt pluripotente și formează toate celelalte tipuri de celule ale corpului (cu excepția celulelor placentei); cel mai frecvent sunt denumite celule stem embrionare (ES – embrionyc stem). Celulele stem au două proprietăți:

- ***autoreînnoirea:*** capacitatea de a se divide pe termen nelimitat fără să se diferențieze

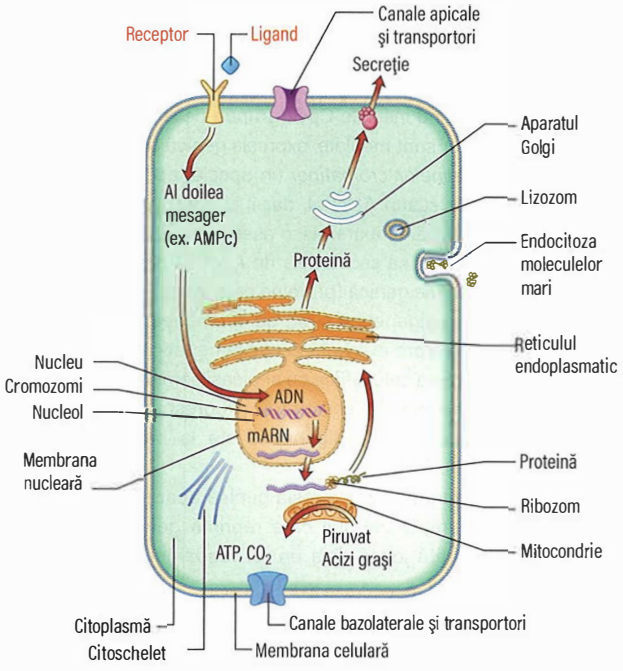
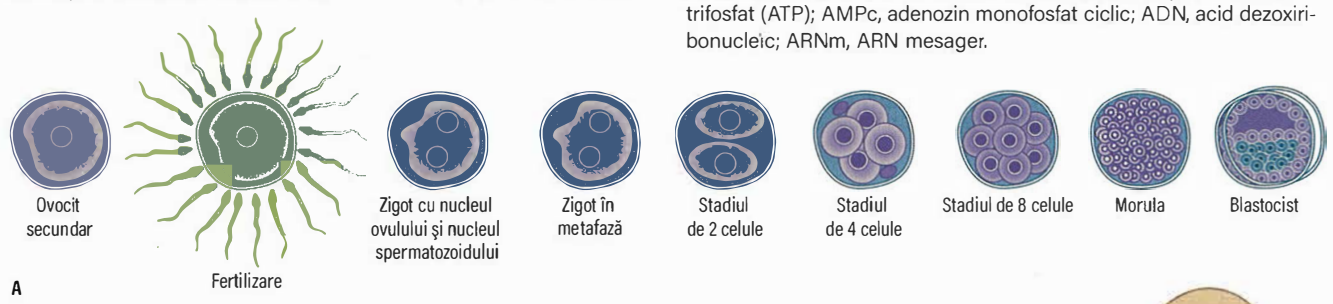


Fig. 2.8 Celula. Sunt prezentate principalele organite și activarea receptorilor, mesagerii intracelulari, formarea și secreția proteinelor, endocitoza moleculelor de mari dimensiuni și producția de adenozin-trifosfat (ATP); AMPc, adenozin monofosfat ciclic; ADN, acid dezoxiribonucleic; ARNm, ARN mesager.



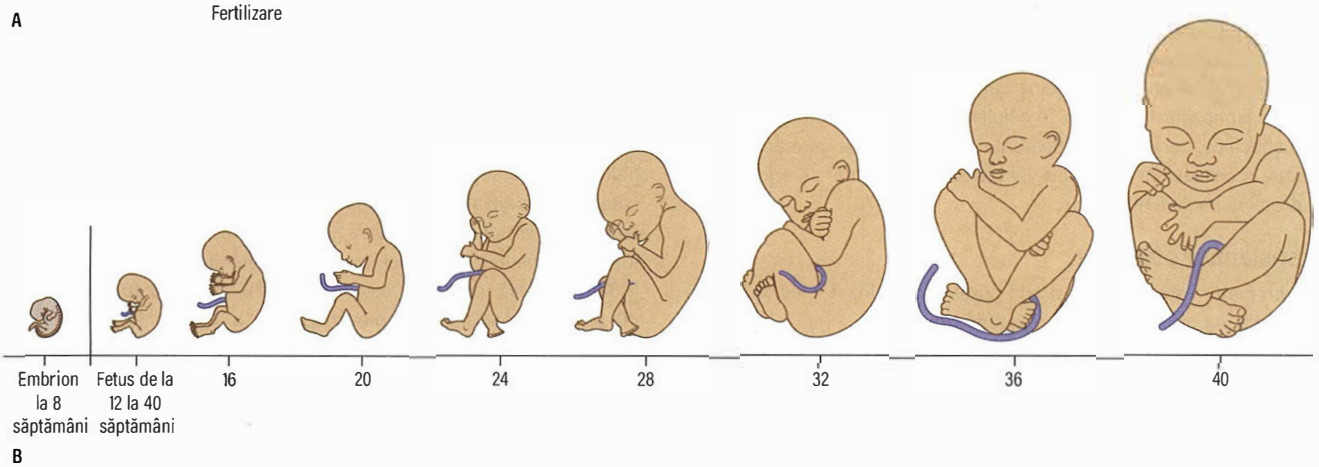


Fig. 2.9 Diviziunea celulară, embriogeneza și dezvoltarea fetală. (A) Etapele timpurii ale diviziunii celulare, care duc la formarea blastocistului. (B) Etapele dezvoltării fetale.

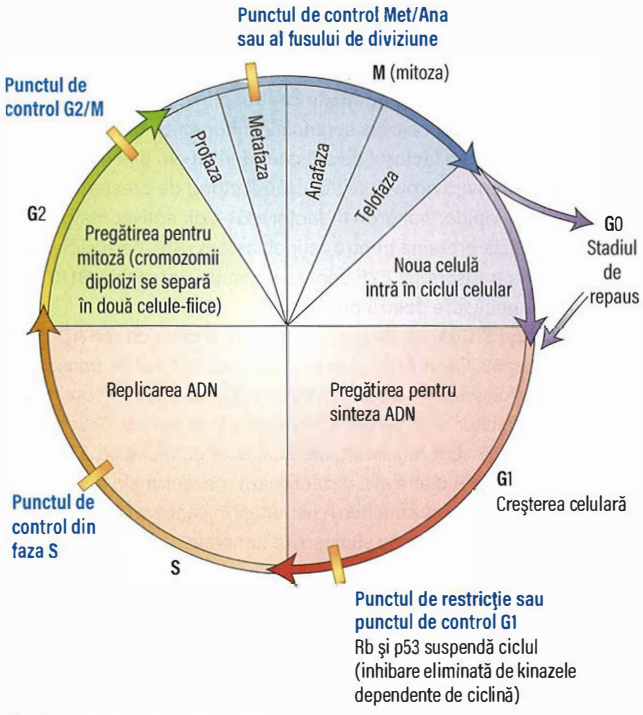


Fig. 2.10 Ciclul celular. Celulele sunt stimulate de factori de creştere pentru a lăsa faza *G0* non-ciclică să intre în faza G1. *În timpul G1*, are loc transcrierea moleculelor de sinteză a ADN-ului. Rb este un „punct de control" (molecula de inhibare) între fazele G1 şi S şi trebuie eliminat pentru a continua ciclul. Acest lucru se realizează prin acţiunea kinazei ciclindependente produse în timpul G1. În *faza S*, toate defectele ADN vor fi detectate şi p53 va opri ciclul (vezi p. 24). După sinteza ADN-ului (faza S), celulele intră în *G2*, o fază de pregătire pentru diviziunea celulară. Mitoza are loc în *faza M*. Noile celule fiice pot fie intra în *G0* şi se pot diferenţia în celule specializate, fie pot reintra în ciclul celular.

- ***pluripotenţa sau totipotenţa:*** capacitatea de a se diferenţia, în baza unor semnale corespunzătoare, în orice tip de celulă (cu excepţia celulelor placentare fetale.

În timpul embriogenezei are loc un proces de dezvoltare bine orchestrat prin care o aglomerare de celule formează embrionul în care poate fi recunoscută forma umană, cu formarea de organe, cum ar fi inima şi dezvoltarea membrelor (**Fig. 2.9B**).

Pe măsură ce încep să se diferenţieze, celulele progenitoare adulte (denumite uneori, în mod eronat, celule stem), îşi păstrează capacitatea de auto-reînnoire, dar această abilitate a lor este redusă; cu această capacitate limitată de auto-reînnoire, ele se pot diferenţia în linii celulare specifice multiple (multipotente, cum ar fi „celulele progenitoare" hematopoietice) sau în linii celulare unice (unipotente, cum ar fi celulele-satelit musculare). Organismul utilizează aceste celule progenitoare parţial diferenţiate ca să înlocuiască sau să repare celulele şi ţesuturile deteriorate, chiar şi la vârsta adultă.

Celulele stem au un potenţial terapeutic imens şi pot fi obţinute din sângele prelevat din cordonul ombilical, care conţine celule stem similare embrionului (care nu sunt la fel de primitive ca celulele stem embrionare, dar se pot diferenţia în mult mai multe tipuri de celule decât celulele progenitoare adulte). Ca o variantă alternativă, celulele adulte, cum ar fi celulele fibroblaste din piele, pot fi reprogramate, astfel încât să-şi recapete proprietăţile similare celulelor stem (IPSC – induced pluripotent stem cells).

Lecturi suplimentare

Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:268–277.

Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346:1258096.

Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Prolif* 2011; 44(Suppl 1):60–69.

Rice CM, Kemp K, Wilkins A et al. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382:1204–1213.

Wu SM, Hochedlinger K. Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Nat Cell Biol* 2011; 13:497–505.

Controlul diviziunii celulare

Diviziunea celulară este importantă pentru formarea, dezvoltarea şi funcţionarea organismului uman. La fiecare diviziune celulară are loc duplicarea întregului material genetic şi transmiterea la noua generaţie de celule fiice. Când acest proces se realizează incorect, poate să apară cancerul. Ciclul de duplicare celulară are patru etape numite G1, S, G2 şi mitoza (**Fig. 2.10**) şi durează între 20-24 de ore pentru celulele adulte ce se divid rapid. G1, S şi G2 fac parte din interfază, perioadă în timpul căreia celula îşi dublează masa (cele două faze G sunt pentru creştere) şi are loc duplicarea celor 46 de cromozomi (faza S). Mitoza, împărţită în patru subfaze (profază, metafază, anafază şi telofază) reprezintă procesul de separare al cromozomilor (vezi **Fig. 2.10**) şi de diviziune nucleară înainte de citokineză (diviziunea citoplasmei în cele două celule fiice).

Interfaza (G1-S-G2 – etapa de sinteză: replicarea ADN)

În vederea duplicării materialului genetic, este iniţiat un mecanism precis şi eficient de duplicare a ADN-ului. Sinteza ADN-ului de către multiple complexe enzimatice este iniţiată simultan în mai multe regiuni ale genomului, denumite furci de replicare. Componentele cheie în mecanismul de replicare sunt ADN helicaza, ADN primaza, ADN polimeraza şi proteinele SSB (single-stranded DNA binding proteins).

ADN helicaza separă dublul helix şi expune fiecare catenă ca şi matriţă pentru replicare. Cele două catene sunt antiparalele şi ADN-ul este sintetizat prin adăugarea de nucleotide trifosfat la capătul fiecărui lanţ în curs de sintetizare. ADN primaza sintetizează o moleculă scurtă de ARN (de aproximativ 10 nucleotide) care se alinează la ADN-ul matriţă , care acţionează ca şi primer pentru ADN polimeraza. ADN polimeraza extinde primer-ul prin adăugarea de nucleotide la capătul 3′.

Etapele Mitozei (M)

Odată ce a fost realizată copia întregii informaţii genetice, are loc o separare precisă a celor două copii, astfel că fiecare copie este distribuită fiecărei celule fiice. Cu un microscop optic, este posibil de identificat cele două copii prin numărarea cromozomilor, a căror număr creşte de la 46 la 92. Următoarele etape sunt descrise la nivel de o singură pereche de cromozomi (sau cromatide surori) pentru simplificare (**Fig.2.11**).

Profaza

Cele două cromatide surori sunt condensate în nucleu. Cei doi centrozomi, de la nivelul fiecărei cromatide, reprezintă locul unde se vor lega microtubulii din care se va forma fusul mitotic; după care vor migra în direcţii opuse în citoplasmă. La sfârşitul profazei, membrana nucleară se dezintegrează. Un complex proteic denumit kinetocori, vor dirija deplasarea cromozomilor.

Metafaza

Cromozomii sunt aliniaţi într-un plan central, cu cei doi centrozomi aflaţi la polii opuşi. Cromatidele surori sunt ataşate la microtubulii centrozomilor prin intermediul kinetocorilor.

Anafaza

Cromatidele surori sunt împinse în direcţii opuse pe măsură ce microtubulii se scurtează spre polii fusului.

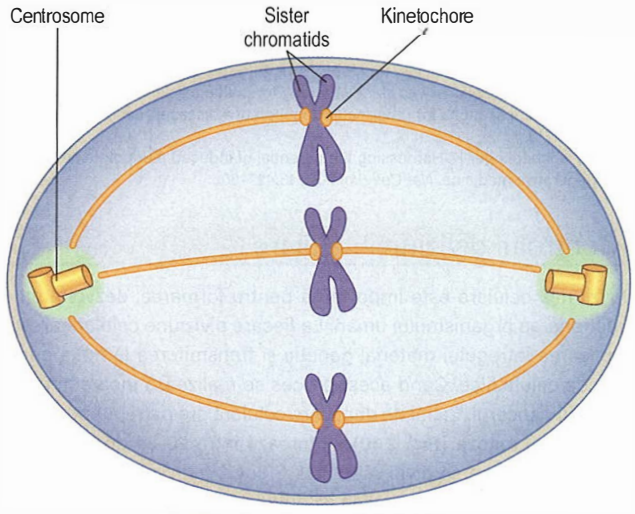


Fig. 2.11 Fusul mitotic în metafază.

Telofaza

Fiecare set de cromozomi dublii este atașat de polul fusului și are loc formarea membranei nucleare în jurul genomului de la nivelul fiecărei celule fiice.

Citokineza

Împărțirea citoplasmei începe în telofază, înainte de terminarea mitozei, prin formarea unui inel de filamente de actină și miozină în jurul ecuatorului celulei. Citokineza este completă atunci când inelul crează o brazdă de clivare și are loc separarea celor două celule fiice.

Când are loc diviziunea? Controlul ciclului celular și punctele de control

Celulele pot să părăsească ciclul celular și să devină inactive. Într-adevăr, majoritatea celulelor adulte diferențiate se regăsesc în etapa numită G0, în care mecanismul ciclului celular este oprit. Pentru anumite tipuri celulare, acest mecanism este ireversibil (ex. neuronii), dar alte celule, cum ar fi hepatocitele, prezintă abilitatea de a reintra în ciclul celular și de a prolifera. Acest lucru permite ficatului o abilitate importantă de a se regenera în urma unei deteriorări hepatice.

Kinaze ciclin-dependente

Progresia în cadrul ciclului celular este strâns reglată și controlată de către trei puncte cheie de control, prin care celula integrează semnalele interne și din mediul extracelular, pentru a determina dacă continuarea procesului de diviziune este adecvată și sigură (vezi **Fig. 2.11**). Comutatoarele ce permit progresia dincolo de aceste puncte de control sunt o familie de mici complexe proteice denumite kinase ciclin-dependente (Cdks), care fosforilează serinele sau treoninele de la nivelul țintelor cheie proteice din cadrul fiecărei etape.

Puncte de control, proteina pentru retinoblastom și proteina 53 (p53)

Puncte de control G, care au rolul de a asigura ca ciclul celular să nu progreseze în faza S doar dacă condițiile de creștere sunt prielnice și ADN-ul genomic nu prezintă alterări. Complexele ciclin-CDK active în faza S precoce sunt adnotate S-Cdk (ciclina A cu Cdk1 sau Cdk2).

S-Cdks-urile au două roluri:

- să fosforileze proteinele țintă pentru inițierea despiralizării helixului de ADN la nivelul originilor de replicare, permițând complexului de replicare să inițieze sinteza de ADN;
- de a preveni re-inițierea la nivelul aceleiași origini în timpul aceluiași ciclu celular (deoarece copierea unor părți din genom mai mult de o dată ar putea avea efecte nedorite).

S-Cdk reprezintă subiectul reglării de către G1-Cdk (ciclin D1-3 cu Cdk4 sau Cdk5) și G1/S-Cdk (ciclina E cu Cdk2), ambele având rolul de a stimula sinteza de ciclină A. Două mari mecanisme oncogenetice converg către aceste puncte de control prin ciclin-Cdks:

- ***G1-Cdk*** răspunde pozitiv la semnalele mitogenice din mediu (proliferative) precum factorul de creștere derivat din plachete (PDGF – platelet-derived growth factor) sau factorul de creștere epidermal (EGF – epidermal growth factor). G1-Cdk activat fosforilează și inactivează proteina pentru retinoblastom (Rb), care eliberează factorul de transcripție E2F pentru a stimula sinteza de G1/S-Cdk și S-Cdk, necesare pentru progresie.
- ***G1/S-Cdk și S-Cdk,*** de asemenea, răspund la deteriorarea ADN-ului prin calea p53. Când ADN-ul este deteriorat, factorul de transcripție p53 se fosforilează și stimulează transcripția genei p21. Proteina p21 este un inhibitor atât pentru G1/S-Cdk cât și pentru S-Cdk. Ambele Rb si p53 sunt reglatoare ale punctelor de restricție. Pierderea funcției a oricărei dintre ele, dezactivează mecanismele negative de control. Rb si p53 prezintă frecvent mutații în cancere și sunt ambele considerate ca fiind „gene supresoare tumorale" (vezi p. 38).

Punctul de control G2/M

Punctul de control G2/M previne intrarea în mitoză în prezența unei deteriorări la nivelul ADN-ului sau ADN-ului non-replicativ. M-Cdk (ciclina B cu Cdk1) se acumulează către finalul fazei G2 și este activat în urma defosforilării de către fosfataza Cdc25. M-Cdk activat prezintă trei roluri în cadrul punctelor de control G2/M:

- inițiază condensarea cromozomilor;
- promovează dezintegrarea membranei nucleare;
- inițiază formarea fusului mitotic.

Deteriorarea ADN-ului și prezența ADN-ului non-replicativ, reglează negativ M-Cdk și previne intrarea în mitoză. Kinazele ce fosforilează p53 ca răspuns la deteriorarea ADN-ului și blocarea progresiei prin intermediul punctelor de restricție, pot, de asemenea, fosforila și inhiba Cdc25, inactivând M-Cdk. Prin urmare, deteriorarea ADN-ului de asemenea blochează progresia ciclului celular la nivelul acestui punct de control.

Punctul de control Met/Ana

Punctele de control de la metafază și până la anafază sunt reglate prin degradarea proteică. Complexul de promovare al controlului anafazei APC/C este o ligază ubicuitară care transferă o mică proteină, ubicuitina, către alte proteine, marcându-le pentru degradare. Ținta primară o reprezintă securina și ciclinele S și M ale ciclinei Cdks ce prezintă startul mitozei. Degradarea securinei determină digestia coezinei, care menține împreună cele două cromatide surori, permițându-le să se separe de-a lungul fusului mitotic.

Revizuirea geneticii celulare

Conform dogmei fundamentale a geneticii, informația necesară pentru ontogeneza umană este stocată în secvențele de baze ale moleculelor de ADN (cromozomilor) din nucleul celular și din mitocondrii. Aceste secvențe de baze din moleculele de ADN (cromozomi) sunt replicate identic în toate celulele începând cu concepția. În celule diferite, sunt exprimate diferite secvențe, specifice pentru celulele respective, pentru a sintetiza proteine adecvate pentru funcționarea celulei; acest control al expresiei genei este realizat prin numeroase mecanisme ce controlează transcripția, procesarea ARN-ului și translația ARNm-ului în proteine.

În secțiunea următoare, vom descrie câteva exemple legate de ce se întâmplă atunci când există modificări specifice ale secvențelor de ADN care au fost asociate cu boli genetice specifice.

Cadranul 2.3 Prevalența bolilor genetice[a]

Boala genetică

- 0,5% din nou/născuți vii au o anomalie cromozomică
- 7% din nou/născuții morți au o anomalie cromozomică
- 20–30% din mortalitatea infantilă are o cauză genetică
- 11% din spitalizările infantile sunt determinate de boli genetice
- 12% din spitalizările adulților sunt generate de cauze genetice
- 15% din toate cancerele se asociază cu o susceptibilitate moștenită
- 10% din bolile cronice ale adultului (boli cardiace, diabet zaharat, artrite) prezintă o componentă genetică importantă
- 3–5% din nou/născuți au o anomalie congenitală

Anomaliile congenitale

- 3–5% din toate nașterile au malformații congenitale
- 30–50% din decesele post-neonatale sunt generate de anomalii congenitale
- 18% din spitalizările infantile sunt cauzate de anomalii congenitale

Incidența la 1.000 de nou/născuți în populația europeană

Boli monogenice: 10

- Dominante: 7,0
- Recesive: 1,66
- legate de cromozomul X: 1,33

Boli cromozomiale: 3,5

- Autozomale: 1,69
- Gonozomale: 1,8

Anomalii congenitale: 31

- Determinate genetic: 0,6
- Multifactoriale: 30
- Non-genetice: ~0,4

[a]Deși majoritatea bolilor genetice sunt rare, există diferențe regionale enorme; incidența sindromului Down variază între 1/1.000 și 1/100 în diferite regiuni ale globului. Bolile monogenice formează un grup de circa 15.500 afecțiuni diferite. Prevalența globală a bolilor monogenice la nou-născuți este de 10/1.000.

Cadranul 2.4 Exemple de mecanisme genetice în diverse boli ereditare

Boală	Mecanism patogenetic
Sindromul Down	Trisomia 21
Fibroza chistică	Recesiv autozomal
Hemofilia	Dominant sau recesiv
BRCA	Dominant
Xeroderma pigmentosum	Recesiv
Boala Huntington	Anticipare
Sindrom Angelman	Amprentare
Epilepsie mioclonică cu fibre roșii zdrențuite (MERRF)	Mitocondrial

BOLILE GENETICE

Bolile genetice moștenite sunt consecința diferitelor tipuri de mutații; prevalența acestor mutații este prezentată în **Cadranul 2.3**. Ele sunt consecința fie a mutațiilor de novo la nivelul spermatozoizilor sau ovulelor, fie a unor mutații ce sunt transmise în succesiunea generațiilor de indivizi din cadrul unei familii. Modificarea genetică ce cauzează aceste boli poate fi reprezentată de schimbarea unei singure perechi de baze azotate, alterarea unei regiuni cromozomiale sau duplicarea sau absența unui întreg cromozom (**Cadranul 2.4**). În cazul bolilor monogenice, tipul de transmitere ereditară depinde de localizarea genei mutante (autosom sau cromozomul X) și de numărul de alele mutante necesar pentru apariția bolii (o singură alelă sau ambele alele). Mutațiile somatice apar de obicei după naștere și sunt responsabile pentru apariția tumorilor benigne și maligne, prezentate la pagina 37.

Pentru început, vom prezenta bolile generate de modificările cromozomiale. Acest tip de maladii au fost primele diagnosticate, în condițiile în care analiza cromozomială (cariotipul), ce permite vizualizarea anomaliilor cromozomiale prin examinare la microscopul optic, este utilizată de la mijlocul secolului trecut.

Bolile cromozomiale

Anomaliile cromozomiale sunt frecvente, iar prevalența lor este în general subestimată (Cadranul 2.3). Mai mult de jumătate din produșii de avort spontan prezintă anomalii cromozomiale, în timp ce prevalența acestor anomalii la nou-născuții vii este de 4–6/1.000. O serie de anomalii cromozomiale specifice generează sindroame clinice severe, ușor de recunoscut; aneuploidiile autozomale (caracterizate printr-un număr diferit de cromozomi în raport cu numărul normal diploid) sunt mai severe decât aneuploidiile gonosomale (**Cadranul 2.5**). Anomaliile cromozomiale pot interesa numărul sau structura cromozomilor.

Anomaliile cromozomiale numerice

Dacă un cromozom sau o cromatidă nu se separă corect („nondisjuncție") în meioză sau mitoză, în una din celulele fiice va exista un cromozom în plus, în timp ce în cealaltă celulă rezultată prin diviziune va lipsi cromozomul respectiv. Dacă nedisjuncția este meiotică, rezută un ovul sau un spermatozoid caracterizat prin:

- ***un cromozom suplimentar***, prin fecundarea acestui gamet de către un gamet normal se formează un embrion „trisomic" care are trei exemplare din cromozomul implicat, în locul unei perechi de cromozomi
- ***absența unui cromozom***, fecundarea acestui gamet cu un gamet normal va genera un embrion „monosomic" în care va exista un singur exemplar al cromozomului implicat.

Nedisjuncția poate interesa autosomii sau cromozomii sexuali. Totuși, dintre trisomiile autozomale doar embrionii cu trisomie 13, 18 și 21 supraviețuiesc până la naștere, iar majoritatea pacienților cu trisomie 13 sau 18 mor în primele luni de viață. ***Trisomia 21*** (care generează ***sindromul Down***) este prezentă la 1/650 nou-născuți vii, fără variații geografice sau etnice. Această prevalență poate fi redusă prin aplicarea pe scară largă a screeningului și diagnosticului prenatal, urmate de întreruperea medicală a sarcinilor patologice (vezi p. 27). ***Monosomiile autozomale*** complete sunt rare și sunt incompatibile cu supraviețuirea până la termen. ***Trisomiile gonosomale*** (XXY, XYY și X) sunt relativ comune. ***Monosomia X*** caracterizată prin prezența unui singur gonosom X și absența celui de-al doilea gonosom (X sau Y) determină ***sindromul Turner***, a cărei prevalență este de 1/2.500 nou-născuți de sex feminin.

Uneori, nedisjuncția apare în cursul mitozei, precoce după fecundare. Astfel, rezultă două linii celulare, care diferă prin numărul de cromozomi. O persoană de acest tip este considerată „mozaic", unele celule având un număr anormal de cromozomi (vezi p. 29).

Foarte rar, embrionul prezintă mai mult de două seturi haploide de cromozomi. Astfel, poate fi identificată o triploidie (trei seturi haploide de cromozomi, 69 cromozomi) sau o tetraploidie (patru seturi haploide de cromozomi, 92 cromozomi). Ambele anomalii sunt incompatibile cu supraviețuirea și acești embrioni vor fi eliminați prin avort spontan.

Anomaliile cromozomiale structurale

Anomaliile cromozomiale pot fi nu numai numerice, ci și structurale. În acest caz, există o disrupție a secvenței ADN sau a unor gene, ceea ce poate cauza boli genetice.

- ***Delețiile***, caracterizate prin absența unei porțiuni dintr-un cromozom, determină apariția unui sindrom dacă genele din regiunea respectivă prezintă o expresie bialelică, astfel încât prezența

Cadranul 2.5 Anomalii cromozomiale: exemple de sindroame cromozomiale

Sindrom	Formulă cromozomică	Incidență și risc	Aspecte clinice	Mortalitate
Anomalii autozomale				
Trisomia 21 (sindromul Down)	47,+21 (95%) Mozaicism translocație (5%)	1:650 (global) (riscul femeilor cu vârsta de 20–29 ani: 1:1.000; femei cu vârsta >45 ani, risc 1/30)	Facies aplatizat, fante palpebrale oblice în sus și în afară, epicantus, urechi mici, pliu simian, degete scurte și butucănoase, hipotonie musculară, dificultăți de învățare, boală congenitală cardiacă (mai mult de 50%)	Mare în primul an, dar mulți pacienți supraviețuiesc până la vârsta adultă
Trisomia 13 (sindromul Patau)	47,+13	1:5000	Urechi jos inserate, despicătură labio-palatină, polidactilie, microftalmie	Rareori supraviețuiesc mai mult de câteva săptămâni
Trisomia 18 (sindromul Edwards)	47,+18	1:3000	Urechi jos inserate, micrognație, picior deformat „în piolet".	Rareori supraviețuiesc mai mult de câteva săptămâni
Anomalii gonosomale				
Sindromul X fragil	46,X,fra(X) 46,fra(X),Y	1:2000	Cea mai frecventă cauză ereditară de dificultăți de învățare, în special la băieți; macroorhidism	De obicei supraviețuiesc până la vârsta adultă
Sex feminin				
Sindromul Turner	45,XO	1:2500	caractere sexuale secundare feminine slab dezvoltate, amenoree primară, hipostatură, gât palmat, cubitus valgus, inteligență normală	De obicei supraviețuiesc până la vârsta adultă
Sindrom triplo X	47,XXX	1:1000	Nu există modificări fenotipice particulare; dificultăți de învățare	De obicei supraviețuiesc până la vârsta adultă
Sex masculin				
Sindromul Klinefelter	47,XXY (ori 48,XXXY)	1:1.000 (mai mult în cazul băieților născuți de mame vârstnice)	Raportul craniu-pubis/pubis-călcâi diminuat, aspect eunucoidal, atrofie testiculară, sterilitate, ginecomastie, dificultăți de învățare (20%, în corelație cu numărul de cromozomi X)	De obicei supraviețuiesc până la vârsta adultă
Sindromul dublu Y	47,XYY	1:800	Talie înaltă, potențial fertil normal, tulburări mentale și psihiatrice minore	De obicei supraviețuiesc până la vârsta adultă

unei singure alele este insuficientă pentru funcționarea normală a organismului. Numeroase sindroame produse de deleții cromozomiale au fost descrise. Exemple în acest sens sunt: ***sindromul Prader-Willi*** cauzat de o deleție pe brațul lung al cromozomului 15; ***tumora Wilms*** generată de o deleție pe brațul scurt al cromozomului 11; ***sindromul DiGeorge*** indus de o microdeleție pe brațul lung al cromozomului 22 (vezi p. 60).

- ***Duplicațiile*** apar când o porțiune a unui cromozom este prezentă în două copii localizate pe același cromozom, astfel încât genele situate în acea regiune există în extra doză. De exmplu, o neuropatie ereditară – ***boala Charcot-Marie-Tooth tip 1*** (vezi p. 891) – este consecința unei mici duplicații prezente pe brațul scurt al cromozomului 17.
- ***Inversiile*** sunt caracterizate prin prezența unui segment în care genele sunt poziționate inversat față de situația normală; ex. în locul succesiunii „abcdefgh" este prezentă succesiunea „abcfedgh"; o inversie este prezentă în cazul ***hemofiliei*** (vezi p. 375).
- ***Translocațiile*** sunt anomalii caracterizate prin existența unui schimb de fragmente între doi cromozomi. În celulele somatice, translocațiile cromozomiale sunt asociate cu tumorigeneza (vezi p. 38 și **Fig. 2.23**).

Deși există și translocații complexe, majoritatea pot fi încadrate în două categorii:

- ***Translocațiile reciproce*** presupun apariția concomitentă a două rupturi localizate pe cromozomi non-omologi, urmată de schimbul de fragmente cromozomiale și reunirea fragmentelor implicate în translocație. În acest caz, celula are 46 cromosomi, dar doi dintre aceștia sunt recombinați. În majoritatea cazurilor, un purtător de translocație reciprocă echilibrată este normal (exceptând situațiile când punctul de ruptură întrerupe secvența unei gene); totuși, în meioză, când cromozomii omologi segregă în celule fiice diferite, cromozomii ce poartă translocația se pot separa, situație în care embrionul va prezenta un dezechilibru genetic, determinat de o translocație neechilibrată, răspunzătoare de apariția unui fenotip anormal.
- ***Translocațiile robertsoniene*** apar în condițiile unirii brațelor lungi a doi cromozomi acrocentrici omologi sau non-omologi, în timp ce brațele scurte sunt pierdute. Astfel, numărul de cromozomi ai celulei se reduce la 45. O astfel de translocație este considerată echilibrată, deoarece brațele scurte ale tuturor cromozomilor acrocentrici (cu excepția cromozomului Y) conțin copii multiple ale genelor ce codifică ARNr. Totuși, descendenții unui purtător de translocație robertsoniană echilibrată au risc de a moșteni un dezechilibru genetic. Acest risc depinde de cromozomii implicați în translocație. De exemplu, o femeie purtătoare de translocație robertsoniană 14/21 are un risc de 1/8 de a avea un copil cu sindrom Down (în timp ce riscul unui bărbat purtător al aceleiași anomalii este de 1/50). Pe de altă parte, descendenții sănătoși ai unui purtător de translocație robertsoniană echilibrată au o probabilitate de 50% de a fi la rândul lor purtători. Astfel, rudele apropiate ale unui purtător de translocație robertsoniană echilibrată trebuie să fie informați despre riscul crescut de a avea copii cu sindrom Down și trebuie să le fie oferită posibilitatea de a efectua analiză cromozomică.

Bolile cromozomiale mitocondriale

Cromozomul mitocondrial (vezi **Fig. 2.5**) înmagazinează informația genetică într-o formă extrem de compactă; de exemplu, genele mitocondriale sunt lipsite de introni. Din această cauză, orice mutație mitocondrială are o probabilitate crescută de a fi patogenică. Totuși, în condițiile în care fiecare celulă conține sute de mitocondrii, afectarea unui singur genom mitocondrial are efecte neglijabile. Pe de altă parte, ținând cont de faptul că mitocondriile se multiplică prin diviziune, există o probabilitate statistică ca mitocondriile mutante să se

multiplice mai mult decât mitocondriile normale, ceea ce generează o boală mitocondrială.

Majoritatea bolilor mitocondriale sunt miopatii și neuropatii ce se transmit exclusiv matriliniar. Alte manifestări clinice includ: degenerescența retiniană, diabetul zaharat și surditatea. ***Miopatiile*** includ oftalmoplegia externă progresivă cronică (CPEO, *chronic progressive external ophthalmoplegia*); encefalomiopatia manifestă prin epilepsia mioclonică cu fibre roșii zdrențuite (MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged-red fibres*) și encefalomiopatia mitocondrială cu acidoză lactică și episoade de atacuri cerebrale (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) (vezi p. 897).

- ***Sindromul Kearns-Sayre*** include oftalmoplegie, insuficiență cardiacă, ataxie cerebeloasă, surditate și dificultăți de învățare generate de deleții de mari dimensiuni sau rearanjamente cromozomiale.
- ***Neuropatia optică ereditară Leber*** (LHON, *Leber's hereditary optic neuropathy*) este cea mai frecventă cauză de orbire la bărbații tineri, fiind caracterizată prin pierderea bilaterală a vederii centrale, aritmii cardiace, fiind un exemplu de boală mitcondrială cauzată de o mutație genică punctiformă.
- ***Bolile multisiste***m includ ***sindromul Pearson*** (anemie sideroblastică, pancitopenie, insuficiență pancreatică exocrină, atrofie viloasă subtotală, diabet zaharat și disfuncție renală tubulară). În unele familii, surditatea este singurul simptom, iar una din genele mitocondriale implicate predispun la citotoxicitate în caz de utilizare de antibiotice de tip aminoglicozide.

Diagnosticul de laborator al bolilor cromozomiale

Cariotiparea presupune obținerea de celule de la pacient, cultivarea acestora in vitro și studierea cromozomilor la microscopul optic. Ciclul celular poate fi oprit în mitoză prin utilizarea de colchicină, și după aplicarea unor metode de marcaj și colorare, cromozomii pot fi identificați pe baza modelului specific de benzi, ceea ce permite și identificarea anomaliilor cromozomiale. La momentul actual, cariotiparea se face automat, utilizând un program computerizat ce permite scanarea metafazelor etalate pe lama de microscopie și recunoașterea cromozomilor, ceea ce asigură gruparea cromozomilor și identificarea anomaliilor cromozomiale.

În ultimii ani au fost dezvoltate tehnologii noi de analiză a cromozomilor de tipul microrețelelor de ADN (*microarray*) care permit detecția polimorfismelor unui singur nucleotid (SNP, single nucleotide polymorphism) ceea ce asigură identificarea modificărilor numărului de copii ale cromozomilor, precum și a delețiilor sau inserțiilor interstițiale mici. Prezența translocațiilor nu poate fi detectată prin utilizarea microrețelelor, identificarea țintită a acestora fiind posibilă prin aplicarea tehnicii de hibridizare fluorescentă in situ (FISH, fluorescence *in situ* hybridization). Probele de mari dimensiuni, specifice anumitor regiuni cromozomiale, sunt marcate cu fluorocromi particulari, ceea ce permite detecția rapidă a cromozomilor metafazici. Pe măsură ce secvențierea genomică devine din ce în ce mai accesibilă, iar gradul de acoperire al sondelor crește, metodele de citogenetică moleculară vor fi folosite la identificarea delețiilor, inserțiilor și a punctelor de ruptură din translocații.

Mutațiile punctiforme, inserțiile și delețiile

Introducerea secvențierii Sanger a permis descoperirea într-un ritm rapid a modificărilor la nivelul perechilor de baze. Aceste mutații pot avea variate efecte asupra expresiei genice și multe dintre ele pot cauza disfuncții la nivelul producerii de proteine. Spre deosebire de capitolele precedente în care au fost descrise modificări ce interesau milioane de perechi de baze, mutațiile punctiforme vizează o singură pereche de baze azotate, dar efectul lor poate fi extrem de sever.

Mutațiile

Deși replicarea ADN este un proces extrem de exact, ocazional pot surveni erori, iar acestea generează mutații. Astfel de mutații pot fi induse și de alți factori, precum radiațiile, lumina utravioletă sau substanțele chimice. Mutațiile ce interesează secvențe codante sau secvențe reglatoare ale genelor (transcripția sau translația) pot modifica secvența de aminoacizi din proteina codificată de gena afectată. În unele cazuri, funcția proteică poate fi conservată; în alte situații, funcția proteică este modificată sau poate fi pierdută, ceea ce produce o boală manifestă clinic. Diverse tipuri de mutații pot interesa aceeași genă.

Mutațiile punctiforme

Acesta este cel mai simplu tip de mutație, ce presupune înlocuirea unei baze azotate cu alta, astfel încât este modificat un codon din secvența codantă a unei gene, ceea ce poate duce la înlocuirea unui aminoacid cu un altul (exceptând situația când noul codon este sinonim cu cel înlocuit). De exemplu, în cazul ***drepanocitozei*** o mutație la nivelul genei betaglobinei modifică codonul GAG, transformându-l în GTG, astfel încât în loc de acid glutamic va fi încorporată valina la nivelul secvenței de aminoacizi ai betaglobinei, ceea ce alterează major funcția proteică. Totuși, unele substituții nu modifică funcția sau stabilitatea proteinei codificată de gena mutantă, deoarece unii codoni codifică același aminoacid (sinonim – vezi **Fig. 2.7**).

Inserțiile sau delețiile

Inserția sau deleția uneia sau mai multor perechi de baze azotate produce efecte mult mai grave decât mutațiile punctifome, mai ales când acestea nu sunt multiplu de trei, fiindcă în acest caz întreagă secvență codantă de la locul producerii mutației până la capătul cadrului de lectură va fi schimbată și poate apărea un codon stop prematur.

Mutațiile la niveul situsuriilor de matisare

Dacă secvențele de ADN care se găsesc la nivelul situsurilor de matisare, ce permit îndepărtarea intronilor din ARNm, sunt modificate, atunci se produce un proces anormal de matisare. În acest caz, ARNm, rezultat prin transcripție, va conține în secvența sa, fie o secvență intronică, fie va fi caracterizat prin absența unei secvențe exonice, ceea ce va altera secvența de aminoacizi a proteinei și va produce disfuncție proteică.

Mutațiile nonsens

O mutație nonsens este o mutație punctiformă la nivelul unei secvențe de ADN, ce determină apariția unui codon stop prematur.

Diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale

Screeningul prenatal ar trebui să fie oferit *tuturor* femeilor gravide. În Anglia, screeningul celor mai frecvente trei trisomii (ce determină sindroamele Down, Edwards și Patau) este aplicat la toate femeile însărcinate. Riscul unei gravide de a avea un astfel de copil crește logaritmic după depășirea vârstei de 35 de ani. Copii născuți de mame cu istoric reproductiv sau cu istoric familial de altă boală cromozomică prezintă, de asemenea, un risc crescut de boală.

Opțiunea personală

În cazul fiecărei gravide, trebuie să existe o discuție pretestare, în care să fie luate în considerare toate consecințele posibile ale fiecărui tip de screening. În mod special, femeia însărcinată ar trebui să cunoască care este rata de eșec, rata de detecție, procentul de rezultate fals pozitive și rezultate fals negative al fiecărui test, astfel încât să ia o decizie în cunoștință de cauză.

Investigații

Tipul de investigație depinde de vârsta gestațională:

La 7-11 săptămâni (ecografie vaginală)

Ecografia este utilizată pentru a confirma viabilitatea, numărul de embrioni și vârsta gestațională, prin măsurarea distanței cranio-fesieră. Această metodă nu reprezintă un test de screening pentru aneuploidii.

La 10-13 săptămâni și 6 zile (testul combinat)

Acesta cuprinde:

- examinarea ecografică pentru măsurarea claritătii nucale; claritatea nucală este crescută și în cazul monosomiei X, care determină sindromul Turner;
- testarea în serul matern a proteinei plasmatice A asociată sarcinii (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein-A*) (această proteină este produsă de sincițiotrofoblast) și a fracțiunii β a gonadotrofinei corionice umane (β-hCG) cu scopul de a depista trisomia 21.

Toate măsurătorile markerilor serici sunt corectate în raport cu vârsta gestațională, rezultând o valoare multiplu al medianei (MOM, *multiple of the mean*) corespunzătoare vârstei reale de sarcină. Dacă sunt descoperite variații de la parametrii normali, este necesar a se discuta dacă investigații suplimentare sunt dorite sau nu. Prima opțiune, în cazul alegerii continuării investigației, este puncția vilozităților corionice (CVS, *chorionic villus sampling*) efectuată la 11–13 săptămâni prin care se obține un fragment de trofoblast sau amniocenteza la 15 săptămâni prin care se obține lichid amniotic, ambele făcute sub ghidaj ecografic. În ambele cazuri, celulele embriofetale sunt utilizate pentru efectuarea de teste citogenetice.

Testul combinat este mult mai performant decât doar testul triplu efectuat la 16 săptămâni.

La 14–20 săptămâni (testul triplu sau cvadruplu)

Testul triplu sau testul cvadruplu sunt aplicate în cazul sarcinilor avansate la care testul combinat nu a fost efectuat.

Testul triplu vizează identificarea riscului de trisomie 21 și constă în depistarea în serul matern a nivelurilor de:

- α-fetoproteină (scăzută),
- estriol neconjugat (scăzut),
- gonadotrofină corionică umană (crescută) pentru sindromul Down și defectele de tub neural.

Testul triplu permite, de asemenea, estimarea riscului pentru defecte de tub neural, în condițiile identificării unei asocieri între valori crescute ale α-fetoproteină și gonadotrofină corionică umană.

În cazul testului cvadruplu la parametrii investigați prin testul triplu se adaugă inhibina A, a cărei valori sunt crescute în caz de trisomie 21 (sindrom Down).

La 18-20 săptămâni

Examinarea ecografică permite detecția de anomalii congenitale (ex. defecte de tub neural sau anomalii congenitale de cord).

Rata de detecție a anomaliilor congenitale variază de la un tip la altul de anomalie: de exemplu aceasta este de 14–61% în cazul hipoplaziei de ventricul stâng, dar reprezintă 97–100% pentru anencefalie.

Testarea prenatală non-invazivă

Prin secvențierea ADN fetal din circulația maternă este posibilă identificarea numărului de copii ai fiecărui cromozom, ceea ce generează informații legate de riscul prezenței la făt a unei boli cromozomiale. Această metodă, cunoscută sub numele testare prenatală noninvazivă (NIPT, *non-invasive prenatal testing*) este mult mai precisă decât testul standard combinat sau testul cvadruplu. NIPT a fost evaluat de către Serviciul Național de Sănătate din Marea Britanie și se preconizează a fi introdus ca test de screening al anumitor sarcini.

Lecturi suplimentare

Archer SL. Mitochondrial dynamics – mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med* 2013; 369:2236–2251.

Bodurtha J, Strauss JF. Genomics and perinatal care. *N Engl J Med* 2012; 366:64–73.

NHS. *Screening Tests in Pregnancy: Your Pregnancy and Baby Guide*. https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/screening-tests-abnormality-pregnant/.

Park CB, Larsson N.G. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *J Cell Biol* 2011; 193:809–818.

RCOG. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_15_04032014.pdf/. *Royal College of Obstetrics and Gynaecology guidelines on non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down's syndrome.*

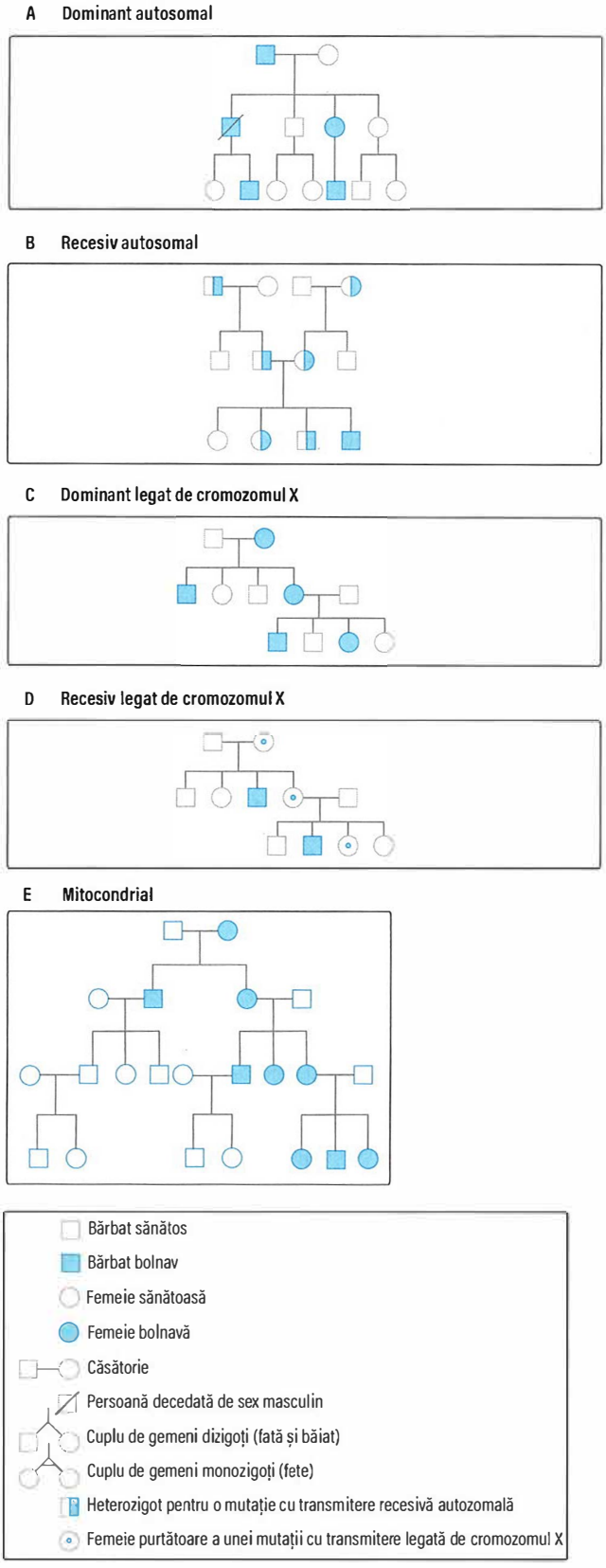


Fig. 2.12 Modele de transmitere ereditară a bolilor monogenice și mitocondriale.

Modelele de transmitere ereditară a bolilor monogenice

Bolile monogenice sunt produse de mutația unei singure alele sau a ambelor alele dintr-o pereche de gene, care ocupă un locus de pe un cromozom nuclear. Aceste maladii sunt transmise ereditar dominat, recesiv sau legat de cromozomul X.

Bolile dominant autozomale

Fiecare celulă diploidă conține două copii a fiecărui autosom. O boală dominant autozomală apare atunci când una sau ambele copii prezintă o mutație, iar proteina sintetizată de alela normală nu poate compensa acțiunea alelei mutante (**Fig. 2.12A**). În acest caz, heterozigoții au două forme genice diferite (alele) una dintre ele fiind mutantă și implicată în producerea bolii. Descendenții unui heterozigot au un risc de 50% de a moșteni cromozomul ce poartă gena mutantă și astfel vor fi la rândul lor heterozigoți și bolnavi. Totuși, estimarea riscului descendenților unui heterozigot de a fi bolnav este complicată de existența a trei factori:

- Unele boli prezintă o mare variabilitate a manifestărilor clinice. „Penetranța incompletă" poate apărea în unele boli dominant autozomale, în condițiile în care o parte din heterozigoți nu manifestă boala, deși sunt purtători ai alelei mutante, dominante. Astfel, la analiza arborelui genealogic se observă cum boala „sare" una sau mai multe generații.
- Bolile dominante prezintă o gravitate ce poate varia extrem de mult (expresie variabilă), iar un pacient ce prezint o formă medie de boală, poate avea copii cu forme severe de maladie.
- Apariția unui caz de boală într-o familie în care nu au mai fost înregistrați în prealabil bolnavi cu boli dominant autozomale poate fi consecința unei noi mutații. În această situație, apariția unui al doilea caz în descendența cuplului parental este neglijabilă. De exemplu, majoritatea cazurilor de acondroplazie sunt rezultatul unor mutații *de novo*.

Bolile recesiv autozomale

Aceste boli (**Fig. 2.12B**) se manifestă doar dacă individul este homozigot (ambii cromozomi ai unei perechi poartă aceiași genă mutantă) sau heterozigot compus (pe cromozomi omologi există două alele diferite, dar ambele sunt anormale). În majoritatea cazurilor, părinții unei persoane bolnave sunt amândoi purtători (sănătoși) ai alelei mutante (heterozigoți). În cazul căsătoriei între doi indivizi heterozigoți, copiii lor au un risc de 25% de a fi bolnavi, o probabilitate de 1/2 de fi la rândul lor heterozigoți (purtători) și o probabilitate de 1/4 de a fi genetic normali. Consanguinitatea poate crește riscul de a avea copii bolnavi.

Bolile cu transmitere legată de cromozomul X

Mutațiile genelor de pe cromozomul X pot genera boli cu transmitere legată de cromozomul X, dominante sau recesive (**Fig. 2.12C,D**).

Bolile recesive legate de cromozomul X

Aceste boli sunt prezente de obicei doar la sexul masculin, organismele de sex feminin homozigote bolnave fiind rareori identificate. Bolile recesive legate de cromozomul X sunt transmise de femeile sănătoase purtătoare a genei mutante (heterozigote) sau de bărbații bolnavi (dacă aceștia supraviețuiesc până la vârsta reproducereii). Un exemplu este ***hemofilia A*** (vezi p. 375) care este cauzată de mutația genei ce codifică factoul VIII de coagulare, genă ce este situată pe cromozomul X. S-a dovedit că 50% din cazurile de hemofilie A sunt rezultatul unui rearanjament intracromozomic (inversie) ce implică capătul brațului lung al cromozomului X și al cărui punct de ruptură este prezent în interiorul intronului 22 al genei ce codifică factorul VIII de coagulare.

În cazul hemofiliei A, într-un cuplu format dintr-o femeie heterozigotă și un bărbat sănătos, pot apare următoarele două situații:

- 50% dintre fete vor fi purtăroare a genei mutante, moștenind alela mutantă de la mamă și alela normală paternă; cealaltă jumătate din fete vor fi genetic normale, moștenind două alele normale.
- 50% dintre băieți vor avea hemofilie A, moștenind alela mutantă maternă (de la tată venind cromozomul Y); cealaltă jumătate dintre băieți vor fi sănătoși, moștenind alela normală maternă (de la tată venind cromozomul Y).

Descendenții de sex masculin ai unui bărbat cu hemofilie A, ce are o soție sănătoasă (nepurtătoare a genei mutante) vor fi sănătoși, cromozomul X al acestora fiind de origine maternă. Pe de altă parte, toate fetele unui astfel de cuplu vor fi heterozigote (purtătoare) pentru alela mutantă ce determină hemofilia, deoarece toate fetele moștenesc un cromozom X de origine paternă (care în acest caz poartă gena mutantă.

Boli dominante legate de cromozomul X

Acest tip de boli sunt rare. Femeile heterozigote pentru gena mutantă și bărbații care sunt hemizigoți pentru gena mutantă (au un singur exemplar ale genelor de pe cromozomul X) manifestă boala. Jumătate din băieții și jumătate din fetele unei femei bolnave și toate fetele unui bărbat bolnav vor fi bolnavi. Totuși, bărbații afectați prezintă forme de boală mai grave decât femeile heterozigote.

Transmiterea mitocondrială

În cazul bolilor mitocondriale, pot exista bolnavi atât de sex masculin, cât și feminin, dar transmiterea ereditară a mutației se face doar prin intermediul femeilor (transmitere matriliniară). În condițiile în care toate mitocondriile unui embrion sunt de origine maternă (provenind din ovul) toți copiii unei femei bolnave vor fi bolnavi, în timp ce un bărbat bolnav va avea toți copiii sănătoși (fiindcă mitocondriile acestora provin integral de la soția sa, sănătoasă) (vezi **Fig. 2.12E**). Trebuie menționat că nu toate bolile mitocondriale prezintă acest model de transmitere matriliniară. O parte din bolile determinate de funcționarea incorectă a mitocondriilor sunt produse de mutații la nivelul genelor nucleare ce sunt implicate în funția acestor organite, iar în aceste cazuri bolile au o transmitere dominantă sau recesivă.

Situații speciale de manifestare a bolilor genetice

Sunt unele boli care nu sunt produse de mutații ai unei singure gene, dar care nu se manifestă ca bolile monogenice simple. Acestea pot rezulta prin mai multe mecanisme.

Mozaicul genetic

Mozaicul genetic apare în condițiile în care o mutație *de novo* apare în cursul dezvoltării embrionare. Această celulă și toate cele derivate din aceasta vor fi diferite din punct de vedere genetic, raportat la restul celulelor organismului. În această situație, pot rezulta forme de boală mai puțin severe, considerate „forme fruste". Pe de altă parte, unele mutații care sunt incompatibile cu supraviețuirea embrionului, când sunt omogene, în stare de mozaic permit continuarea sarcinii. Un exemplu în acest sens este *sindromul Schimmelpenning*, caracterizat prin existența unui mozaic în care celulele anormale prezintă o mutație la nivelul genei *HRAS*.

Mutațiile dinamice și anticipația genetică

În cazul genei ce determină distrofia miotonică (vezi p. 896) alela mutantă este caracterizată prin expansiunea la mai mult de 200 copii a repetiției trinucleotidice CTG, localizată în regiunea 3' UTR (regiunea netranslată, *UnTranslated Region*) a genei. În familiile în care există cazuri de distrofie miotonică, persoanele cu forme de boală cu debut tardiv în perioada adultă au 20–40 repetiții CTG, dar copiii și nepoții lor vor prezenta forme grave de boală, cu debut neonatal, în condițiile în care numărul de repetiții CTG poate depăși valoarea de 2.000. Se presupune că anumite mecanisme ce intervin în cursl meiozei determină această amplificare a numărului de repetiții trinucleotidice, astfel încât descendenții unei astfel de persoane vor avea un număr crescut de repetiții trinucleotidice. Într-o astfel de situație, funcționarea ARNm și a proteinei codificate de gena mutantă sunt extrem de afectate, ceea ce duce la apariția unor forme de boală cu debut precoce (**Cadranul 2.6**). Un astfel de fenomen a fost observat și în cazul coreei Huntington,

Cadranul 2.6 Exemple de boli determinate de amplificarea repetițiilor trinucleotidice

Sindrom, model de transmitere	Prevalența bolii	Genă, produsul genic, localizare și efect patogen	Rata de detecție prin test genetic (%)
Ataxia Friedreich RA	2–4/100.000	*FRDA* (frataxina) 9q13 – expansiunea repetiției trinucleotidice GAA în intronul 1 al genei *FRDA*	96
Sindromul X fragil, transmitere legată de cromozomul X	16–25/100.000	*FMRI* (proteina 1 a retardului mental asociat cu sindromul X fragil) Xq27.3, expansiunea repetiției trinucleotidice CGG și modificarea metilării la nivelul regiunii 5′ netranslate a exonului 1 al genei *FMRI*	99
Boala Huntington, DA	3–15/100.000	*HD* (huntingtină) 4p16.3, expansiunea repetiției trinucleotidice CAG generează la nivelul proteinei codificate apariția unor secvențe lungi ce conțin reziduuri de glutamină	98
Distrofia miotonică DA	1/20.000	*DMPK* (protein-kinaza miotoninei) 19q13.2 – 13.3, expansiunea repetiției trinucleotidice CTG la nivelul regiunii 3′ netranslate a proteinei codificate de gena *DMPK*. Mult mai rar, expansiunea repetiției CCTG la nivelul proteinei 9 în degete de zinc codificată de gena *ZNF9* (DM2)	100

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

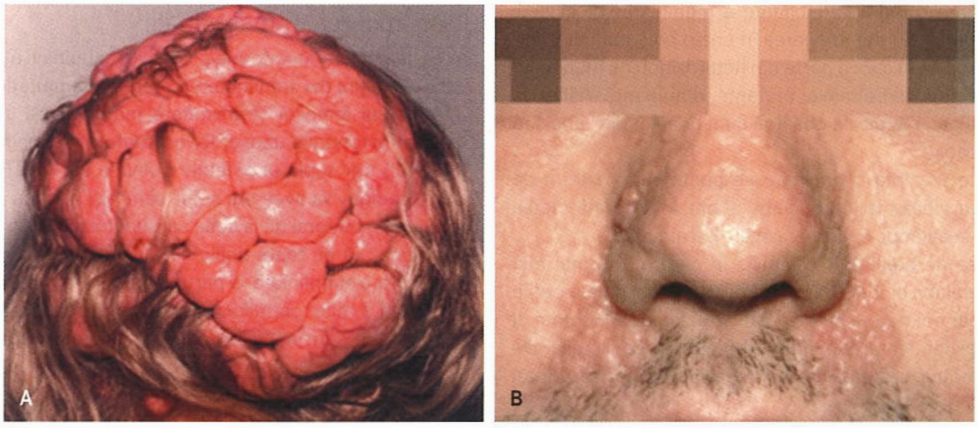


Fig. 2.13 Sindromul tegumentar *CYLD*. Fenotipuri distincte generate de aceeași mutație, ceea ce reflectă importanța informației genetice în manifestarea clinică a bolii. (A) Cilindroame ale scalpului (B) Trihoepitelioame la nivelul șanțului nazal.

boală în care existența unui număr crescut de repetiții trinucleotidice duce la un debut mai precoce și se caracterizează printr-o progresie mai rapidă și un prognostic mai grav. *Fenomenul de „anticipație"*, specific acestor boli, este consecința prezenței unor mutații instabile la nivelul genelor mutante. Repetițiile trinucleotidice, de tip CTG (în cazul distrofiei miotonice) sau CAG (în cazul coreei Huntington) se amplifică pe măsură ce mutația este transmisă în succesiunea generațiilor de descendenți ai unei persoane bolnave, iar în unele cazuri se poate produce chiar o expansiune somatică în cursul replicării ADN. Acest tip de mutații pot interesa secvențe codante sau netranslate (dar cu funcție reglatoare) a anumitor gene din genomul uman. Pe baza acestui mecanism a fost clarificat mecanismul unei serii de boli umane, caracterizate prin expansiuni trinucleotidice și fenomenul de anticipație (vezi **Cadranul 2.6**).

Amprentarea genetică

Funcționarea normală a organismului uman se face doar în condițiile în care există un număr diploid de cromozomi, care este 46. Totuși, contribuția maternă și paternă poate fi diferită. Mecanismul care reglează expresia diferențiată a celor două alele a unei gene este numit ***amprentare genetică***.

Amprentarea este importantă pentru patologia genetică umană, fiindcă diferite fenotipuri pot rezulta, în funcție de originea maternă sau paternă a cromozomului, care poartă gena mutantă. Deleția unei părți a brațului lung al cromozomului 15 (15q11–q13) determină ***sindromul Prader-Willi*** dacă mutația este de origine paternă. Deleția similară, dar a cromozomului 15 de origine maternă, determină *sindromul Angelman*, principala genă candidat în acest caz fiind gena ubiquitinei (*UBE3A*).

Gene diferite care produc aceeași boală

Deși în genetica clasică bolile monogenice sunt împărțite în dominante, recesive sau legate de cromozomul X, multe sindroame pot prezenta diferite forme de transmitere. De exemplu, ***sindromul Ehlers-Danlos*** poate avea o transmitere dominantă, recesivă sau legată de cromozomul X. Această particularitate poate fi explicată de faptul că mutații în gene diferite care conlucrează la realizarea unei anumite funcții pot avea aspecte clinice similare. În plus, în unele boli recesive, existența unei singure alele mutante determină o formă moderată de boală (semidominanță) în timp ce prezența a două alele mutante se asociază cu un fenotip complet, sever.

Boli diferite cauzate de mutația aceleiași gene

În continuare sunt prezentate două exemple în care mutații diferite ale aceleiași gene determină boli diferite, în contextul relației genotip-fenotip.

Gena CYLD

În cazul mutațiilor germinale ale genei *CYLD*, au fost documentate două fenotipuri diferite. Acești pacienți pot dezvolta tumori ale capului sau feței, inițial considerate ca forme diferite de boală. Este cunoscut că aceste forme diferite de boală apar la pacienți din aceiași familie, care prezintă aceaiași variantă patogenică, astfel încât modificările genetice se pot manifesta diferit în funcție de contextul genetic de unde provin aceste mutații (**Fig. 2.13**).

Gena STAT3

Transductorul semnalului factorului de transcripție 3 și activator ale transcripției (*STAT3, transcription factor signal transducer and activator of*

Cadranul 2.7 Exemple de boli cu transmitere ereditară poligenică

Boală	Frecvență (%)	Heritabilitate (%)
Hipertensiunea arterială	5	62
Astmul bronșic	4	80
Schizofrenia	1	85
Boala congenitală cardiacă	0,5	35
Defectele de tub neural	0,5	60
Stenoza congenitală de pilor	0,3	75
Spondilita anchilopoietică	0,2	70
Despicătura palatină	0,1	76

[a]Procentul din variația totală a caracterului ce este cauzat de factori genetici.

transcription 3) este un regulator ce intervine în multiple și diverse procese celulare. În cazul heterozigoților ce prezintă o mutație germinală, caracterizată prin pierderea funcției genei *STAT3* apare sindromul de deficiență imună primară cu hiper-IgE. Pe de altă parte, heterozigoții, ce au o mutație germinală, caracterizată prin câștig de funcție la nivelul genei *STAT3*, dezvoltă o boală autoimună multiorganică, cu debut precoce.

Caracterele complexe: transmiterea multifactorială și poligenică

Caracterele produse de interacțiunea dintre factorii genetici și cei ambientali sunt considerate multifactoriale, iar componenta genetică a acestora este poligenică. Prin introducerea în practica medicală a tehnicilor moderne, bazate pe rețele genomice extinse de SNP (*genome-wide SNP arrays*) s-a obținut creșterea exponențială a informațiilor despre aceste boli, mai ales că aceste tehnici permit un screening performant, imparțial, la un preț redus a unor cohorte de case-control de mari dimensiuni (minimum 1.000 de cazuri). Aceste studii, denumite studii de asociere genomică extinsă (GWAS, *genome-wide association studies*) vor fi discutate mai târziu. Aplicarea acestor metode a permis identificarea fără echivoc a diverse SNPs asociate cu anumite caractere fenotipice sau boli. De exemplu, în cazul bolii celiace mai mult de 30 de SNPs au fost identificate în locii genelor implicate în imunitate, iar jumătate din aceste polimorfisme au fost asociate și cu alte boli inflamatorii sau mediate imunitar. Aceste date sunt concordante cu ipoteza că mulți factori de risc genetic cu impact redus sunt implicați în determinsmul caracterelor multifactoriale și că o serie de căi comune sunt perturbate în diferite boli multifactoriale. Multe boli umane, precum boala cardiacă, diabetul zaharat sau tulburările mentale comune sunt boli multifactoriale (**Cadranul 2.7**).

Lecturi suplimentare

De Matteis MA, Luine A. Mendelian disorders of membrane trafficking. *N Engl J Med* 2011; 365:927–938.
Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363:166–176.
Vogel TP, Milner JD, Cooper MA. The ying and yang of STAT3 in human disease. *J Clin Immunol* 2015; 35:615–623.
https://ukgtn.nhs.uk/ *Genetic testing.*
https://www.ebi.ac.uk/gwas/ *A catalogue of published genome-wide association studies.*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim *Autosomal single-gene disorders.*

TEHNICILE DE STUDIU ALE INFORMAȚIEI GENETICE

Reacția de polimerizare în lanț

Reacția de polimerizare în lanț (PCR, *polymerase chain reaction*) este o tehnică de bază în genetică, care a revoluționat studiile de genetică moleculară, deoarece mici regiuni de interes dintr-o probă de ADN – de exemplu, gena *BRCA1* – pot fi amplificate de milioane de ori doar în

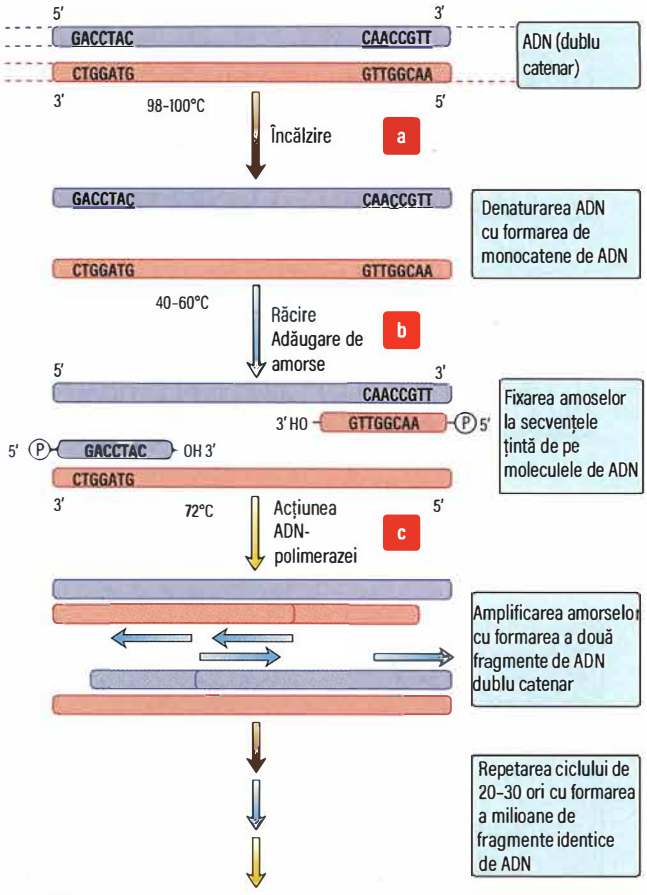


Fig. 2.14 Reacția de polimerizare în lanț. Tehnica se bazează pe aplicarea repetată a unor cicluri termice, fiecare dintre acestea având trei etape. (a) ADN dubu catenar genomic este denaturat prin încălzire, fiind transformat în ADN monocatenar. (b) Proba este răcită ceea ce favorizează fixarea amorselor la secvențele țintă de ADN. (c) O polimerază termostabilă amplifică amorsele care acoperă integral ADN țintă. După un ciclu de amplificare se formează două copii de ADN dublu catenar, după două cicluri se formează patru copii ale secvenței de ADN și așa mai departe.

câteva minute. Fragmentul de ADN amplificat este situat între două secvențe scurte de ADN monocatenar (în general de 17–25 perechi de baze azotate) numite amorse oligonuceotidice și care sunt complementare secvențelor localizate, pe fiecare catenă, la capătul secvenței amplificate (**Fig. 2.14**). Apoi, fragmentele scurte de ADN amplificat pot fi secvențiate prin metoda Sanger pentru a identifica exact care este succesiunea de baze azotate.

Secvențierea Sanger

Secvențierea Sanger implică un proces chimic, numit dideoxisecvențiere. Secvențele de ADN amplificate sunt utilizate ca matrițe în reacția de secvențiere. O amorsă oligonucleotidică este proiectată pentru a forma legături de hidrogen cu bazele azotate complementare din regiunea adiacentă celei de interes. Această amorsă acționează ca punct de debut al acțiunii ADN-polimerazei ce asigură sinteza unei noi catene de ADN, care este complementară secvenței ce se dorește a fi secvențiată. Sinteza catenei de ADN va fi blocată când un dideoxinucleotid marcat fluorescent este încorporat în catena de ADN nou sintetizată. Blocarea sintezei noii catene de ADN este generată de faptul că dideoxinucleotidele sunt lipsite de gruparea hidroxil în poziția 3' a monozaharidului, ceea ce face imposibilă formarea de legături esterice cu acidul fosforic al unui alt nucleotid. În reacția Sanger sunt folosite patru

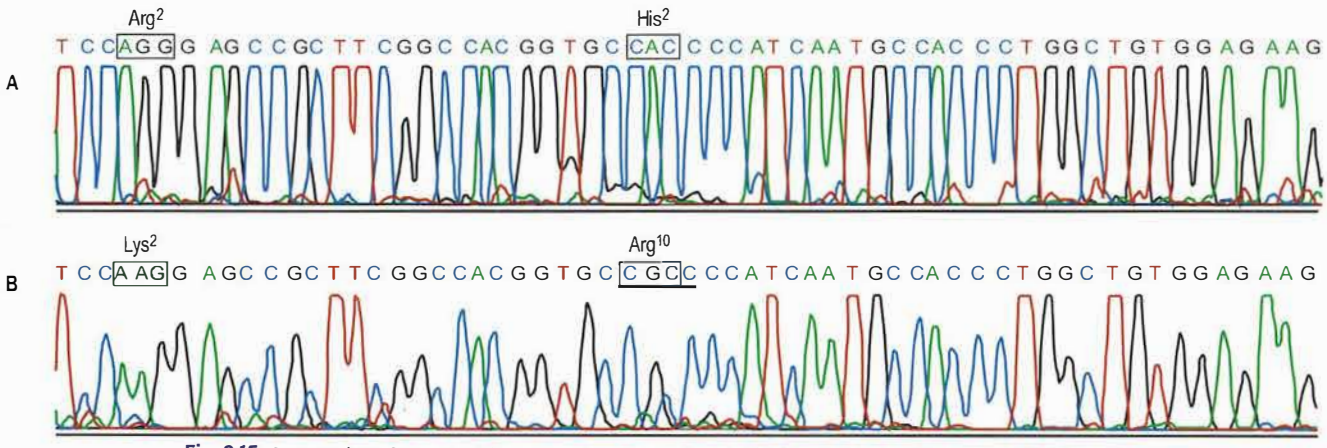


Fig. 2.15 Secvențiere Sanger. (A) un segment al genei ce codifică lanțul beta al hormonului luteinizant. (B) Două variante polimorfe. Sunt prezentate cele două substituții nucleotidice ce generează înlocuirea argininei cu lizina, respectiv a histidinei cu arginina.

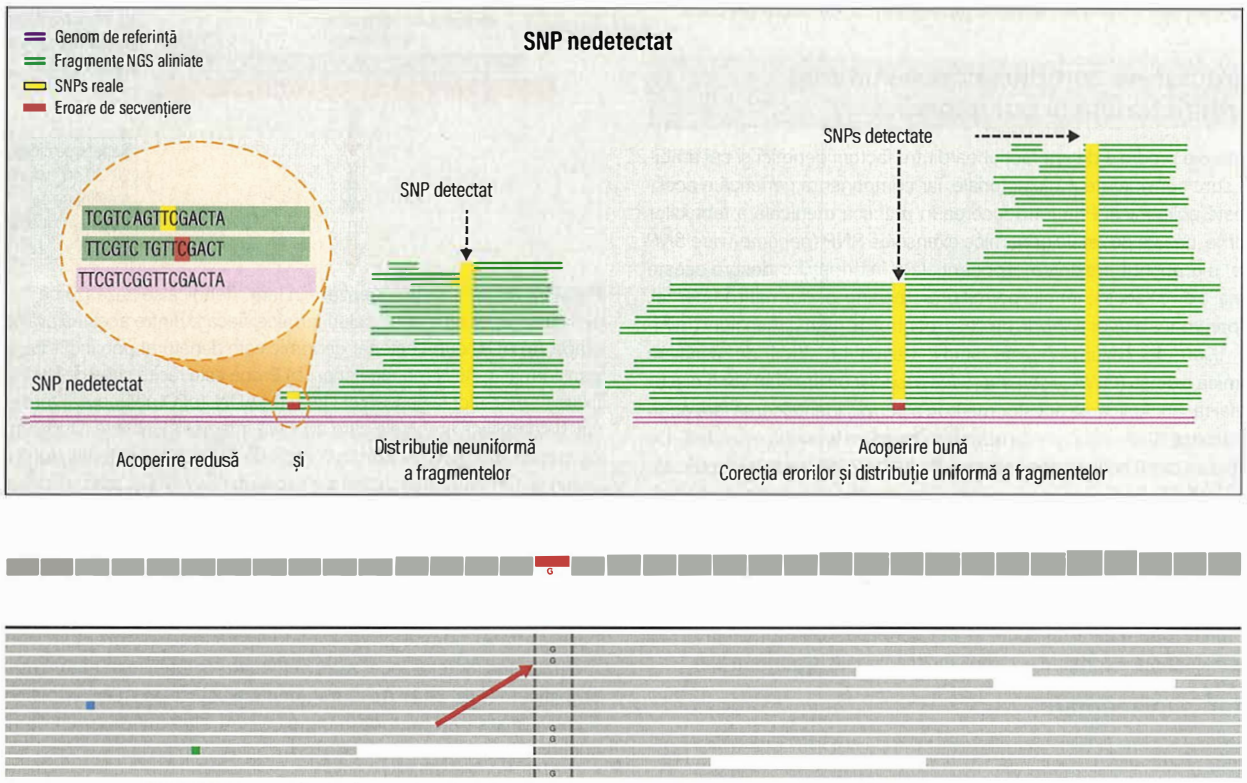


Fig. 2.16 Secvențiere de nouă generație. Capacitatea de detecție a modificărilor genetice depinde de o acoperire optimă a regiunilor de interes, iar „adâncimea" permite diferențierea variantelor genomice de artefactele de secvențiere. SNP, polimorfism al unui singur nucleotid (*single-nucleotide polymorphism*).

dideoxinucleotide ce conțin adenină (A) guanină (G) citozină (C) și timină (T), iar fiecărui dideoxinucleotid îi este atașat un flurocrom diferit, astfel încât pe baza diferențelor de emisie fluorescentă pot fi depistate cele patru nucleotide. Catenele de ADN sunt separate prin electroforeză capilară, în raport cu dimensiunea (lungimea) lor, iar analiza emisiei fluorescente a fragmentelor migrate în tubul capilar permite identificarea secvenței genice (**Fig. 2.15**). Metoda Sanger este o metodă aplicată pe scară largă, dar este laborioasă, costisitoare și oferă o cantitate redusă de informații genetice. Din această cauză, în ultimii ani au fost dezvoltate metode de secvențiere mult mai performante.

Secvențierea de nouă generație

Tehnologia de secvențiere a fost dezvoltată de o așa manieră, încât la momentul actual este posibilă secvențierea moleculelor de ADN printr-o procedură automată de înaltă acuratețe (*high-throughput method*). Această tehnologie numită secvențiere de nouă generație (NGS, *next-generation sequencing*) se bazează pe metode rapide și ieftine. Astfel, pentru mai puțin de £200 (preț valabil în 2019) este posibil a se secvența toate secvențele codante ale genelor umane (exomul), fiind posibilă catalogarea tuturor genelor implicate în patologia umană (WES,

whole-exome sequencing), dar și a variantelor genice umane ce nu sunt asociate cu patologia genetică. Dacă este necesar, se poate secvenția și întregul genom (WGS, *whole-genome sequencing*), inclusiv regiunile non-codante, dar o astfel de abordare crește prețul analizei. Secvențele sunt generate sub forma unor fragmente scurte de 75–200 pb, care ulterior sunt aliniate în raport cu genomul uman de referință (**Fig. 2.16**).

Diferențele față de genomul de referință sunt numite „variante" și sunt catalogate pentru fiecare probă analizată. NGS necesită un sistem computerizat extrem de performant. Secvențierea întregului genom, comparativ cu cea a întregului exom, are avantajul posibilității analizei modificărilor intronice, variantelor structurale sau variațiilor numărului de copii a ADN-ului.

Rețelele de hibridizare

Această tehnică utilizează o particularitate fundamentală a ADN și anume, faptul că dacă cele două catene ale unei molecule de ADN sunt separate (ex. prin încălzire) ele întotdeauna au tendința de a refuziona una la cealaltă pe baza complementarității bazelor azotate – hibridizare. Prezența sau poziția unei gene specifice poate fi astfel identificată cu o „sondă" de ADN sau ARN, a cărei secvență nucleotidică este complementară secvenței țintă din genomul pacientului. O sondă este constituită dintr-o secvență monocatenară capabilă de a se localiza și a se fixa pe secvența complementară. Circa un milion de astfel de sonde pot fi fixate concomitent, în rețea, pe o suprafață solidă și ulterior sunt hibridizate cu secvențele complementare din ADN-ul pacientului. Astfel, pot fi obținute, la un preț mic, informații relevante clinic, precum SNPs utilizate în analizele de tip GWAS (vezi mai jos).

Transcriptomica

Tehnologia NGS permite nu doar secvențiere genomică a ADN, dar poate fi aplicată și pentru secvențierea ARNm (numită „ARNseq"), ceea ce asigură analiza cu acuratețe a expresiei genice. Concomitent, pot fi depistate variantele de matisare și numărul de copii alelice. Analiza, într-o singură reacție, a tuturor secvențelor de ARN transcris – transcriptomul – are aplicabilitate pentru studiul amănunțit al bolilor genetice. O limitare a acestei metode este determinată de existeța unor diferențe între nivelul ARNm și cel al proteinelor sintetizate pe baza translației acestui ARN, astfel încât pentru confirmare este nevoie de aplicarea unei alte metode de validare. Este important de precizat faptul că la momentul de față, nu numai că este posibilă analiza transcriptomului unui singur tip de țesut (ex. ficat sau piele), dar a devenit posibilă și secvențierea transcriptomului unei singure celule. Prin aplicarea unor astfel de metode, pot fi investigate diferitele boli genetice umane la un nivel de rezoluție fără precedent. Un proiect de acest tip este „Atlasul Celulelor Umane" (*Human Cell Atlas*) al cărui scop este de a descrie transcriptomul tuturor tipurilor de celule umane.

Tehnicile epigenetice

NGS poate fi utilizat și pentru depistarea modificărilor epigenetice. Modificarea metilării poate fi analizată prin aplicarea unei tehnici care convertește citozinele nemetilate, existente la nivelul întregului genom, printr-un proces chimic numit conversie bisulfitică, ceea ce permite detecția absenței sau prezenței metilării într-o anumită regiune genomică. Pe lângă identificarea statusului de metilare, este posibilă și detecția gradului de accesibilitate a cromatinei, folosind o tehnică modificată, numită secvențierea cromatinei accesibile prin utilizarea unei transpoaze (ATAC-seq, assay for transposase-accessible chromatin sequencing).

Bazele de date genomice

Informațiile rezultate din secvențierea genomurilor umane sunt disponibile pentru cei interesați și oferă informații despre orice genă din genomul uman. Informațiile despre orice genă, proteină codificată de aceasta, funcția genică, expresia specific tisulară, asocierea cu o anumită patologie și secvențele mutante sau cele care reprezintă variante genice pot fi obținute prin cercetarea bazelor de date genomice. Este de precizat că unele baze de date, precum „DECIPHER", asigură și o corelație între genotipul anormal și fenotipul (boala) produs de acesta. Realizarea unor astfel de corelații genotip-fenotip este dificilă, deși există rețele computerizate care încearcă să compenseze aceste impedimente. Un astfel de proiect este „Ontologia Fenotipurilor Umane" (HPO, *Human Phenotype Ontology*).

Lecturi suplimentare

Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014; 370:2418–2425.
Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N Engl J Med* 2018; 378:1323–1334.
Firth HV, Richards HM, Bevan AP et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet* 2009; 84:524–533.

Tehnicile de cercetare

Descoperirea genelor morbide

Analiza în trio prin secvențierea întregului exom și genom (WES/WGS)

Capacitatea de a studia întregul genom a fost utilizată pentru implementarea unor proiecte, precum proiectul „100.000 Genomuri" prin care a fost vizată identificarea de noi gene cu potențial patogen. Un astfel de demers oferă posibilitatea de a ameliora diagnosticul, sfatul genetic și aplicarea unor programe țintite de screening. În cadrul acestor proiecte sunt analizate atât persoane bolnave, cât și sănătoase, iar variantele identificate sunt asociate cu situațiile patologice. Plecând de la cazurile patologice sunt analizate genomul persoanei bolnave și genomurile celor doi părinți (analiza în „trio"), iar variantele genice prezente doar la individul bolnav sunt apoi cercetate la indivizi ce au aceiași boală, dar fac parte din alte familii. Dacă varianta respectivă este descoperită și la alți bolnavi, ea este asociată cu boala și este considerată patogenică. Aplicând o astfel de strategie este posibilă identificarea de noi variante patogene, chiar dacă arborii genealogici sunt non-noninformativi din cauza numărului mic de cazuri de boală.

Polimorfismele genetice și studiile de înlănțuire genică

Analizele de înlănțuire genică au permis progrese importante cartografierea genică și descoperirea poziției genelor patogene. Pe baza unui astfel de studiu, a fost descoperită, de exemplu, localizarea genei pentru fibroza chistică, ce este situată pe cromozomul 7 uman.

Aceste studii au fost aplicate în bolile monogenice rare, fiind dirijate pentru găsirea de markeri asociați cu genele morbide care segregă cu aceste gene în cadrul unor familii cu multe cazuri de boală. Aceste tehnici au permis identificarea de polimorfisme genetice cantitative (vezi p. 30), precum microsateliții sau variații ale numărului de copii (CNVs, *copy number variants*) care ulterior au fost folosite ca markeri. În cazul în care între locusul unei gene implicată în patologia monogenică și locusul unui polimorfism distanța fizică este redusă, există o probabilitate crescută ca cele două elemente genetice să fie transmise în bloc, în timpul meiozei, de la părinți la copii. Acest fenomen numit „dezechilibru de înlănțuire" permite și realizarea unei asocieri între o anumită genă și un anumit polimorfism genetic, ceea a face ca acel polimorfism să poată fi folosit pentru detecția indirectă a unei mutații.

Studiile ample de asociere genomică (GWAS)

Progrese importante în descifrarea mecanismului bolilor poligenice complexe a fost asigurat de implementarea unor studii efectuate pe largi cohorte de indivizi (de minimum câteva mii de persoane) atât afectați, cât și sănătoși. Multe din aceste studii au folosit rețele de SNP, ceea ce a furnizat date informative despre sute sau mii de SNPs, dispersate de-a lungul întregului genom. Pe baza analizei acestor markeri, au fost

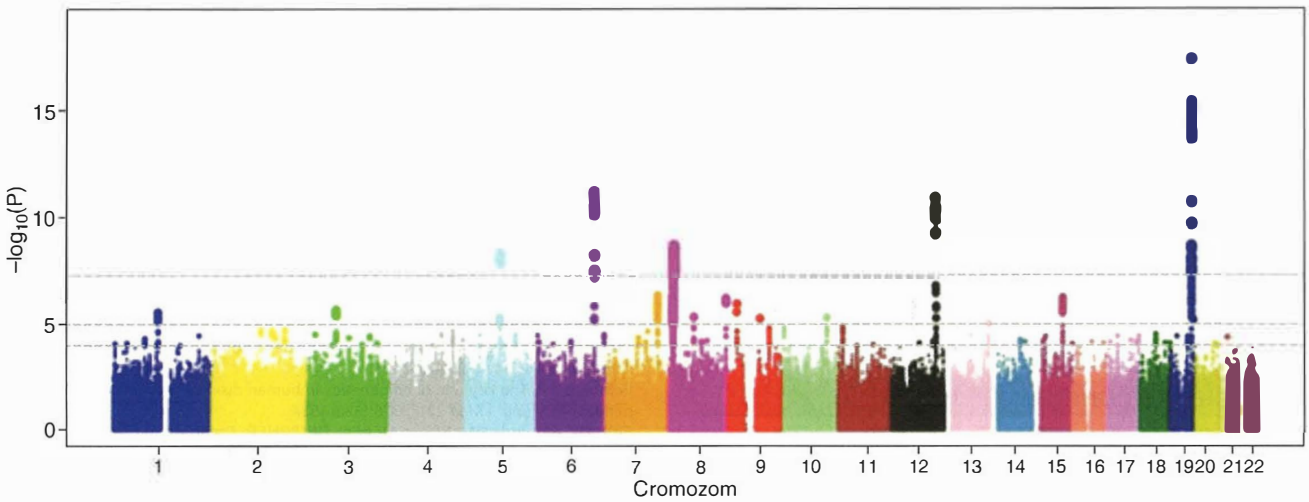


Fig. 2.17 Un grafic de tip „Manhattan" obținut în urma aplicării unui studiu de asociere genomică amplă. Sunt indicate polimorfismele unui singur nucleotid (SNPs) la nivelul locilor asociați cu o anumită boală; în acest caz regiunile de interes se găsesc pe cromozomii 5, 6, 8 și 12, dar cea mai strânsă asociere este la nivelul cromozomului 19.

aplicate teste statistice de asociere, iar diferențele identificate au fost reprezentate grafic, rezultând o diagramă de tip „Manhattan" (denumită astfel din cauza asemănării cu aspectul zgârie-norilor din Manhattan (**Fig. 2.17**). La nivelul graficului, particularitățile genomice sunt plasate pe axa X, ceea ce permite măsurarea probabilității statistice pe baza asocierii cu elementele descoperite întâmplător, ce sunt prezentate pe axa Y. SNPs, asociate probabil cu boala analizată, au o valoare *p* scăzută și, deoarece valorile axei Y sunt reprezentate grafic ca transformări logaritmice negative ale valorii *p*, sunt afișate grafic sub forma unui vârf. Aceste SNPs nu sunt situate obligatoriu la nivelul genei, ci pot fi prezente în proxima vecinătate a genei morbide sau la nivelul promotorului genei, ceea ce poate genera o perturbare a funcției genice. GWAS pot pune în evidență regiuni de interes pentru studiul bolilor poligenice, care ulterior sunt analizate în detaliu pentru detecția de modificări genetice ce pot fi implicate în patogenia acestor afecțiuni.

Identificarea funcției genice

După identificarea unei posibile gene morbide, indiferent că aceasta este asociată cu o boală rară sau comună, principala provocare este legată de descifrarea funcției genelor ce codifică proteine. În acest scop, modificările genetice identificate în patologia umană trebuie certificate prin dezvoltarea unui model celular sau animal. Majoritatea acestor studii se bazează pe compararea fenotipului anormal al unei celule sau al unui animal în prezența sau absența modificării genetice în cauză. Fiecare astfel de model de studiu prezintă avantaje, dar și inconveniente.

Modelul culturilor celulare

Transfecția ADN

Celulele umane pot fi cultivate în laborator în flacoane de cultură, iar comportamentul lor in vitro (rată de creștere, morfologie, motilitate, profilul expresiei genice, particularități biochimice) poate fi caracterizat. O anumită genă de interes poate fi plastă într-un plasmid (un fragment circular de ADN la nivelul căruia gena de interes se poate exprima) sau încorporat într-un virsus, ce ulterior sunt transferate în interiorul celulelor cultivate, permițând identificarea de modificări ale comportamentului celulelor, ceea ce oferă informații despre funcția genei studiate.

De dată recentă este utilizarea editării genice prin folosirea de grupuri de repetiții palindromice scurte intercalate, dispuse regulat – CRISPR (clusters of regularly interspaced short palindromic repeats) prin care se pot introduce în celulele umane cultivate unele elemente genetice specifice (**Fig. 2.18**). O astfel de abordare are avantajul observării într-un model mai fiziologic al particularităților expresiei genice, ce nu sunt hiperexprimate, precum în experimentele cu plasmide, unde prezența promotorilor virali poate schimba activitatea genică. Tehnologia CRISPR permite introducerea în celulele cultivate a unor mutații specifice sau poate genera modele de tip knock out în care funcția unei anumite gene poate fi complet abolită.

ARN interferent

Pe de altă parte, dacă celulele cultivate exprimă gena de interes, se poate dezvolta un model de tip knock out, prin folosirea de ARN interferent – ARNi (*RNA interference*). Folosirea ARNi este posibilă, deoarece acest tip particular de acid nucleic face parte din mașinăria celulară ce asigură reglarea expresiei genice prin modularea stabilității ARNm produs prin transcripția unei gene, ceea ce afectează translația acestuia în proteina specifică (vezi p. 20). Acest mecanism a fost exploatat în laborator pentru a studia funcționarea unei gene de interes sau, chiar, pe scară largă pentru evaluarea funcțională a fiecărei gene din genom. Într-un astfel de experiment genomic de amploare, sunt sintetizate câte un ARNi specific fiecăreia din cele aproximativ 20.000 de gene din genom, iar apoi intervenția de tip *knock out* a unui anumit tip de ARNi este analizată individual pentru gena respectivă. În acest mod, pentru fiecare celulă, poate fi analizat efectul generat de pierderea funcției genei analizate.

Modelele animale

Efectul unei anumite gene la nivel de organism poate fi, de asemenea, investigat prin detecția unei expresii inadecvate (hiperexpresie sau absența expresiei) a genei respective, după introducerea acesteia într-un model animal. Identificarea funcției unor gene umane de interes a fost posibilă prin introducerea genelor umane în viermi nematozi (*Caenorhabditis*), musculița de oțet (*Drosophila*), peștele zebră (*zebrafish*) și rozătoare. Modelele de tip knock out, obținute la animale superioare, sunt extrem de utile pentru studiile medicale, permițând dezvoltarea unor modele de boală în care pot fi evaluate și consecințele aplicării de diferite terapii. Au fost dezvoltate programe ample de mutageneză dirijată la nivelul genomului de șoarece, care au generat modele de tip knock out la nivelul tuturor genelor sau a elementelor reglatoare a acestor gene. Totuși, nu trebuie uitat faptul că fiziologia umană și cea șoarecelui nu sunt complet superpozabile.

MEDICINA GENOMICĂ

Terapia genică

Un deziderat al geneticii clinice este cel de a corija mutațiile ce cauzează boli, ceea ce ar permite tratarea bolii respective.

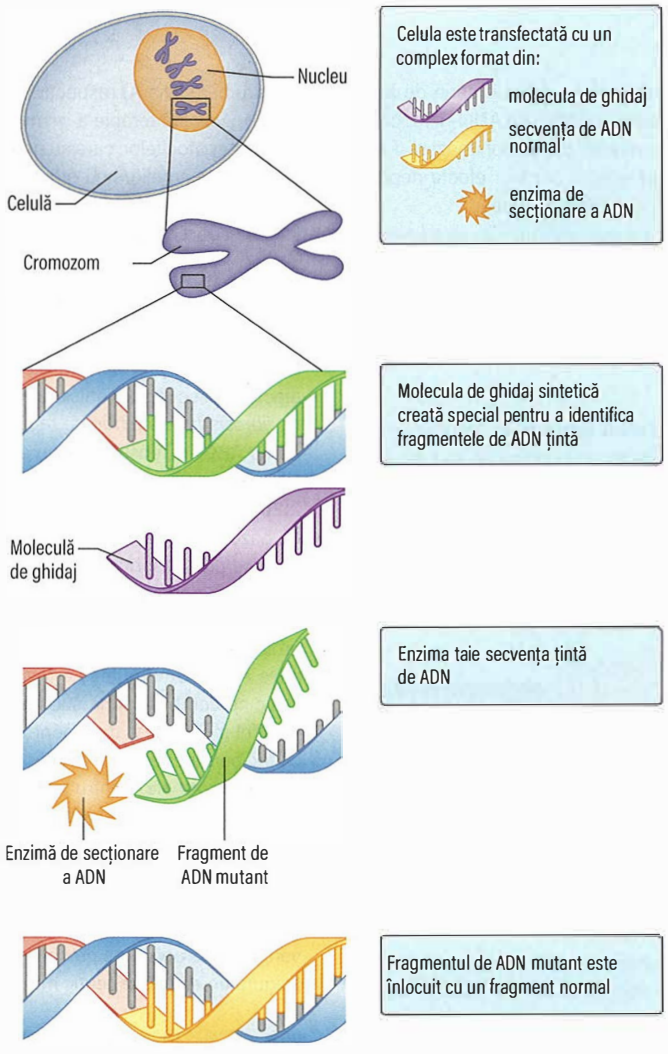


Fig. 2.18 Editare genică prin utilizarea tehnicii CRISPR (*clusters of regularly interspaced short palindromic repeats* – domenii de repetiții palndromice scurte intercalate regulat).

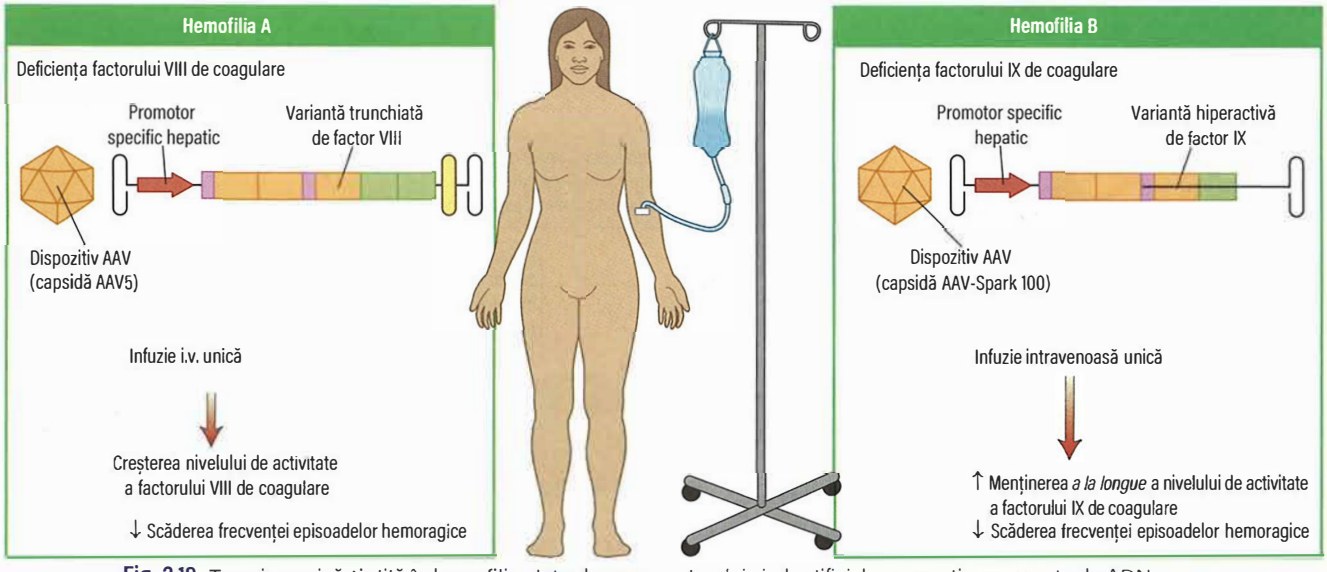


Fig. 2.19 Terapie genică țintită în hemofilie. Introducerea vectorului viral artificial care conține secvența de ADN a promotorului specific hepatic permite producția hepatică de factori de coagulare ce sunt deficitari la pacienții cu hemofilie. Rezultatele prezentate provin din trialul efectuat de Rangarajan S, Walsh L, Lester W et al. Transferul vectorului AA5 ce conține gena factorului VIII de coagulare în caz de hemofilie A severă. *N Engl J Med* 2017; 317(26):2519–2530, și George LA, Sullivan SK, Giermasz A et al. Terapia genică în hemofilia B prin administare de factor IX de coagulare cu activitate specifică intensă. *N Engl J Med* 2017; 377(23):2215–2227. AAV, *adeno-associated virus* (virus de tip adeno).

Totuși, realizarea practică a terapiei genice ridică o serie de probleme, legate în principal de modalitatea de a introduce ADN-ul modificat în celulele de mamifere. Astfel, este nevoie de o monitorizare foarte strictă a manipulării genice, cu scopul evitării oricăror efecte negative întâmplătoare și a respectării tuturor principiilor de bioetică.

Principalele aspecte necesare pentru aplicarea cu succes a unui program de terapie genică sunt:

- introducerea unei gene funcționale în celulele țintă;
- exprimarea și integrarea permanentă a genei transefertă în genomul celulei gazdă.

Hemofilia

Abordările menționate mai sus și-au găsit finalitate în cazul unor boli, precum hemofilia, în care încercările de terapie genică au fost încununate de succes, astfel încât pacienții tratați nu au mai necesitat transfuzii de sânge, pentru a menține în limite normale coagularea sanguină. În acest caz, a fost utilizat un virus ce a permis introducerea în organismul pacienților, prin infuzie, a genelor normale ale factorului VIII de coagulare (pentru hemofilia A) respectiv factorului IX de coagulare (pentru hemofilia B). Această terapie a permis expresia selectivă a genei implicate la nivelul hepatocitelor, care au produs factorul de coagulare deficitar, ceea ce a dus la ameliorarea stării de boală, prin reducerea numărului și a severității episoadelor de sângerare, în absența transfuziilor regulate ce asigură aport de factori de coagulare (**Fig. 2.19**).

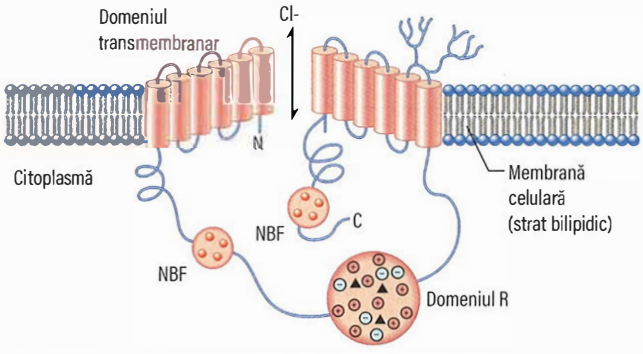


Fig. 2.20 Modelul reglatorului transmembranar al fibrozei chistice. Este prezentată glicoproteina membranară integrală ce conține două jumătăți. Structurile cilindrice reprezintă cele șase spirale transmembranare, câte un set pentru fiecare jumătate de moleculă. Domeniul *NBFs (nucleotide-binding folds – de fixare la nucleotide)* este localizat intracitoplasmatic. Domeniul *reglator (R)* reunește cele două jumătăți și conține aminoacizi ce conțin sarcini electrice, precum și situsurile de fosforilare a protein-kinazelor (triunghiuri negre). *N* și *C* reprezintă extremitatea amino, respectiv carboxil a proteinei. Structura ramificată prezentată deasupra moleculei reprezintă potențiale situsuri de glicozilare.

Fibroza chistică

Restaurarea funcției unor organe solide, precum cele afectate în această boală, generează alte provocări. Astfel, în fibroza chistică este aplicată o altă abordare, prin care nu se încearcă introducerea în toate celulele afectate a secvenței genice funcționale. Proteina anormală – *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) – reprezintă un transportor atipic de tip ABC, în sensul că el nu acționează ca transportor primar activ, ci intervine ca un canal de clor ce ar trebui să fixeze un ligand specific (**Fig. 2.20**). Cea mai frecventă mutație în gena *CF* este o deleție de trei perechi de baze azotate, localizată la nivelul exonului 10, care la nivel proteic se traduce prin absența fenilalaninei în poziția 508 a secvenței de aminoacizi (F508del). În prezența acestei mutații, plierea proteinei CFTR este anormală, cu un deficit de biosinteză proteică și o eliberarea anormală a proteinei la nivelul suprafeței celulare. Pentru combaterea efectelor negative ale acestei mutații, a fost încercat, cu succes, un trial terapeutic clinic ce combină două substanțe farmaceutice – lumacaftor–ivacaftor – astfel încât acest tratament a fost aprobat pentru uzul clinic. Lumacaftor permite legarea la suprafața celulelor a unui număr crescut de canale anormale pentru clor, în timp ivacaftor permite menținerea deschisă, pentru o perioadă prelungită a acestor canale, ceea ce concură la limitarea efectelor negative ale mutației. Rezultatele clinice preliminare s-au dovedit promițătoare, pacienții tratați în acest fel prezentând o ameliorare a funcționării plămânilor, concretizată prin creșterea volumului pulmonar expirat forțat. La momentul de față se fac încercări pentru a verifica dacă aplicarea precoce a acestei terapii (încă din copilărie) nu ar asigura un efect terapeutic mai amplu.

Terapia de înlocuire mitocondrială

În bolile mitocondriale moștenite pe linie maternă, este posibilă evitarea efectelor negative ale mutațiilor printr-o tehnică de transfer pro-nuclear. Aceasta presupune transferul nucleului ovulului fecundat al unei femei bolnave într-un ovul enucleat provenit de la o donatoare sănătoasă. În

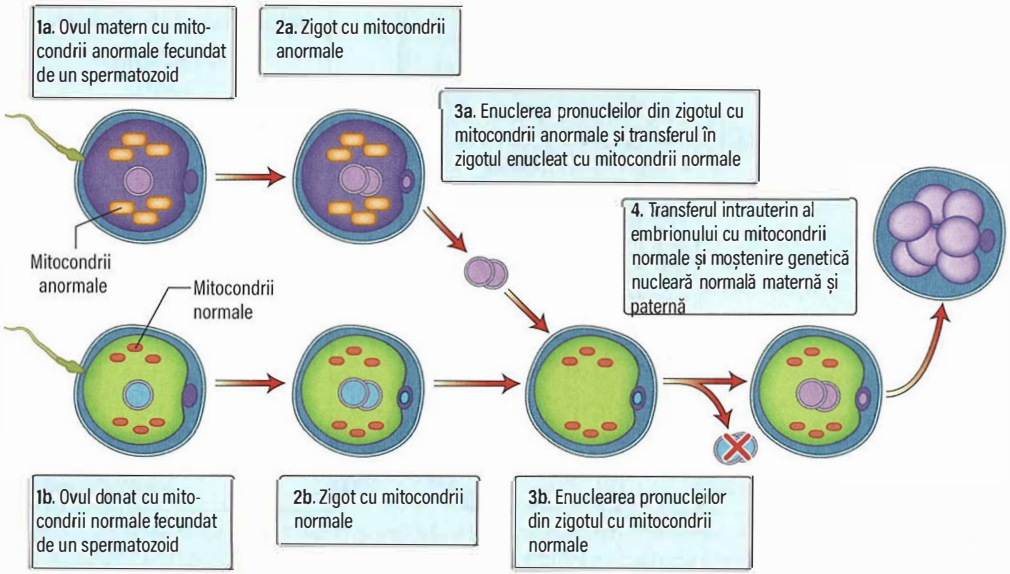


Fig. 2.21 Terapia de înlocuire mitocondrială. O femeie cu boală mitocondrială ereditară furnizează ovule fecundate ce poartă mitocondrii anormale (1a, 2a). O femeie normală furnizează ovule fecundate cu mitocondrii normale (1b, 2b). Nucleul de la ovulele fecundate ale femeii bolnave este transferat în ovulul donat de femeia sănătoasă după ce în prealabil acesta a fost enucleat (3) iar embrionul normal rezultat este transferat în uterul femeii bolnave (4).

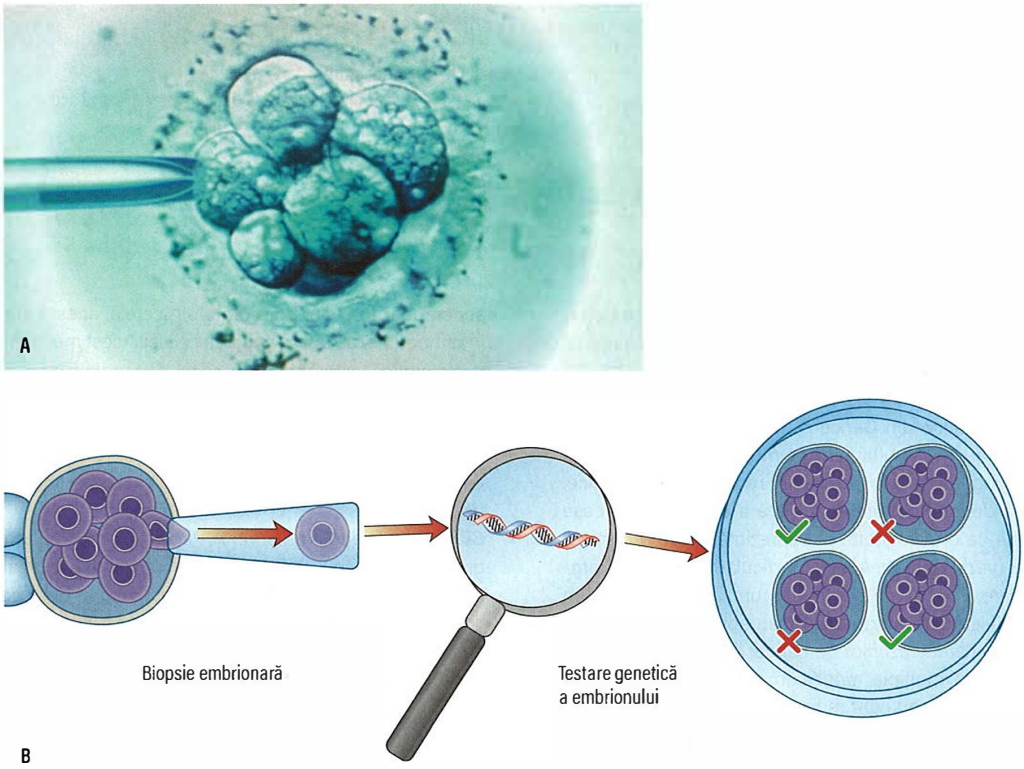


Fig. 2.22 Diagnosticul genetic preimplantatoriu. (A) În stadiul de blastocist precoce este prelevată proba pentru testare genetică. (B) Fiecare celulă este testată și doar embrionii fără mutație sunt selectați pentru implantare.

acest mod, viitorul embrion va avea materialul genetic nuclear provenit de la cuplul parental, în timp ce genomul mitocondrial este primit de la o donatoare sănătoasă. În Marea Britanie, un astfel de demers a fost aplicat cu succes la un număr mic de cupluri parentale (**Fig. 2.21**).

Terapia cu celule stem

Terapia cu celule stem reprezintă o modalitate terapeutică ce are șanse să schimbe radical tratamentul bolilor umane (vezi p. 23). Terapia cu celule stem adulte este deja aplicată, un exemplu fiind transplantul de măduvă oasoasă hematogenă folosit în tratamentul deficitelor imune. În acest caz, un pacient cu o deficiență imună genetică primește un transplant de la un donor sănătos, iar celulele hematogene normale ale grefei îi conferă imunitate. Se presupune că tehnologiiile bazate pe transplantul de celule stem ar putea oferi oportunitatea tratării a diferite boli, în care este necesară înlocuirea unor țesuturi distruse, precum boala Parkinson, leziunile măduvei spinării sau cele musculare.

În era editării genice, posibilitatea restaurării statusului genetic normal al unor celule anormale a devenit realitate. Un exemplu în acest sens îl reprezintă terapia aplicată în epidermoliza buloasă, boală caracterizată prin dezvoltarea de vezicule, din cauza absenței unei proteine ce asigură conexiunea celulelor pielii. De exemplu, în cazul unui băiat la care era afectată circa 80% din suprafața cutanată totală, au fost recoltate celule din tegument. Apoi, s-a făcut corecția prin editare genică a genei anormale, celulele corijate ce sintetizau laminina 332 au fost cultivate *in vitro*, iar în final autografele corijate de piele au fost amplasate pe tegumentul pacientului. În final, a fost verificată funcționarea celulelor cutanate și s-a dovedit că acestea sintetizau proteina deficitară.

Aceste exemple reprezintă dovada beneficiilor clinice ale utilizării informației genetice corijate și probabil în scurt timp astfel de terapii vor fi folosite pe scară largă pentru tratamentul unei palete largi de boli genetice umane.

Diagnosticul genetic preimplantatoriu

Diagnosticul genetic poate fi utilizat pentru prevenirea transmiterii anumitor boli genetice de la părinți la copii. Acest lucru este posibil doar dacă mutația cauzatoare de boală este cunoscută înainte de procreere. Diagnosticul preimplantatoriu poate fi aplicat la embrioni formați din opt celule. Prin extragerea uneia din cele opt celule nu se perturbă dezvoltarea normală ulterioară a embrionului (**Fig. 2.22A**). Celula extrasă astfel este analizată genetic, fiind urmărită existența sau absența unei anumite mutații prezentă în familia cuplului parental. În cazul în care celula este normală, embrionul respectiv va fi implantat în uterul mamei (**Fig. 2.22B**). O astfel de abordare a fost folosită cu succes pentru prevenirea transmiterii mutației în gena *BRCA1*, o genă implicată în apariția cancerului ereditar de sân și ovar.

Lecturi suplimentare

Charo RA. Rogues and regulation of germline editing. *N Engl J Med* 2019; 380:976–980.
Dietz HC. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. *N Engl J Med* 2010; 363:852–863.
Hirsch T, Rothoeft T, Teig N et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 2017; 551:327–332.
Hyslop LA, Blakeley P, Craven L et al. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature* 2016; 534:383–386.
Keating D, Marigowda G, Burr L et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379:1612–1620.
McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364:340–350.
Pickar AK, Gersbach CA. Gene therapies for hemophilia hit the mark in clinical trials. *Nature* 2018; 24:121–122.
Porteus MH. A new class of medicines through DNA editing. *N Engl J Med* 2019; 380:947–959.
Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; 364:1144–1153.

BAZELE GENETICE ALE CANCERULUI

În secțiunile precedente a fost subliniat modul cum informația geentică intervine în menținerea sănătății și apariția bolii la om. Cancerul este o

Cadranul 2.8 Exemple de mutații dobândite/somatice la nivelul proto-oncogenelor

Mutații punctiforme
- *K-RAS*: cancer colorectal și pancreatic
- *B-RAF*: melano, cancer tiroidian
- *ALK*: cancer pulmonar

Amplificarea ADN
- *MYC*: neuroblastom
- *HER2*-neu: cancer mamar

Translocații cromozomiale
- *BCR/ABL*: leucemie mieloidă cronică, leucemie limfoblastică acută
- *PML/RARA*: leucemie promielocitară acută
- *BCL2/IGH*: limfom folicular
- *IGH/CCND1*: limfom cu celule în manta
- *MYC/IgH*: limfom Burkitt

boală genetică care implică schimbarea informației genetice, ce determină o funcționare anormală a genelor celulare. „Proiectul Genomul Cancerului" a încercat să identifice și să sistematizeze diferitele mutații implicate în cancer, iar aceste aspecte sunt depozitate la nivel online (Catalogul Mutațiilor Somatice din Cancer – COSMIC – *Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*). O multitudine de mutații genetice interacționează în cursul oncogenezei și a progresiei modificărilor genetice, care determină o rată de supraviețuire mai bună a celulei canceroase comparativ cu celulele ce o înconjoară, ce reprezintă una din particularitățile oncogenezei (vezi **Fig. 6.2**). Aceste particularități cuprind: procese precum proliferarea, pierderea controlului unor procese precum apoptoza (moartea celulară autoprogramată) sau abilitatea de a scăpa detecției imune. În majoritatea cazurilor de cancer (mai ales a celor ce apar tardiv în cursul vieții) multiple modificări genetice apar la nivel somatic, ceea ce înseamnă că nu sunt moștenite, ci survin *de novo*. În secțiunea următoare, este exemplificat impactul mutațiilor moștenite asupra genelor de predispoziție pentru cancer, ce sunt implicate în patogenia formelor de cancer cu debut precoce sau a cancerelor multiple.

Sindroamele canceroase ereditare

În unele cancere (de regulă, cele cu debut precoce) este implicată mutația moștenită a unei singure gene, având caracteristici aproape mendeliene; aceste mutații sunt asociate cu un risc global de 90% pentru a dezvolta o formă de cancer de-a lungul vieții.

Sindroamele canceroase cu transmitere dominant autozomală

Apariția cancerului la o vârstă precoce și dezvoltarea de cancere multiple a permis descifrarea modului cum mutațiile genetice intervin în dezvoltarea cancerului. Următoarele sindroame canceroase prezintă o transmitere dominantă (vezi **Cadranul 6.1**):

- ***Retinoblastomul***. Aceste este o formă de tumoră ce afectează ochiul. Poate prezenta forme ereditare (40%) sau neereditare (60%). În formele ereditare, individul bolnav moștenește o mutație germinală la nivelul genei retinoblastomului (*RBI*), iar o astfel de persoană are risc de a dezvolta și alte forme de cancer, în special osterosarcom. Pe baza studiului cazurilor de retinoblastom de acest tip, Knudson a elaborat teoria „celor două lovituri" – „*two-hit hypothesis*" (vezi p. 39).
- ***Cancerul mamar și ovarian***. În aceste forme de cancer au fost identificate două gene implicate major: *BRCA1* și *BRCA2*. În familiile în care există un istoric familial de cancer mamar sau ovarian, majoritatea tumorilor mamare sunt generate de mutații ale acestor gene, în timp ce pentru tumorile ovariene, mai mult de jumătate sunt asociate cu astfel de mutații. Proteinele codificate de genele *BRCA1* și *BRCA2* se leagă în mod normal la enzima Rad51 de reparare a ADN, proces imposibil în absența proteinelor normale, ceea ce împiedică repararea rupturilor ADN. Mutațiile genelor *BRCA* permit acumularea de mutații imposibil de corijat la nivelul genelor supresoare de tumori, aspect crucial pentru oncogeneză. De curând, au fost dezvoltate terapii ce blochează mecanismul restant de reparație a leziunilor dublu catenare, numit îmbinare terminală nonomoloagă (*non-homologous end joining*) care au fost utilizate pentru tratarea pacienților cu deficite la nivelul genelor *BRCA*. Mecanismul de acțiune al unei astfel de terapii este paradoxal, deoarece accentuează nivelul de mutații din celulă, acesta atingând niveluri incompatibile cu supraviețuirea celulei. Acest mecanism, numit letalitate sintetică, este obținut în cazul pacienților cu mutații în genele *BRCA* prin folosirea enzimei; poli-ADP-riboz-polimerază (PARP, *poly-ADP ribose polymerase*).
- ***Neurofibromatoza***. Inactivarea genei *NF1* determină activarea proteinelor RAS și apariția a diverse tumori la nivelul sistemului nervos (vezi p. 886).
- ***Sindromul Lynch*** (vezi p. 1215). Pacienții, ce au mutații la nivelul unui grup de gene ce codifică proteine implicate în corijarea erorilor de împerechere a ADN, prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer colorectal. Cercetări recente au dovedit că chemoprevenția cu acid acetilsalicilic, aplicat la pacienții ce poartă astfel de mutații, permite reducerea cu 63% a riscului de apriție a acestor forme de cancer.

Sindroamele canceroase cu transmitere recesiv autozomală

O serie de boli rare cu transmitere recesiv autozomală determină anomalii de reparare a ADN care predispun la apariția cancerului:

- ***Xeroderma pigmentosum.*** În acest caz, pacienții prezintă o incapacitate de reparare a leziunilor ADN induse de radiația ultravioletă sau de o de serie de produși chimic, existând astfel un risc crescut de cancer cutanat.
- ***Ataxia telangiectasia.*** Mutația ce generează această boală crește sensibilitatea pacienților la radiații ionizante, fiind asociată cu un risc crescut de apriție a tumorilor limfoide.
- ***Sindromul Bloom și anemia Fanconi.*** În aceste forme de boală există o susceptibilitate crescută pentru apariția de tumori maligne limfoide.

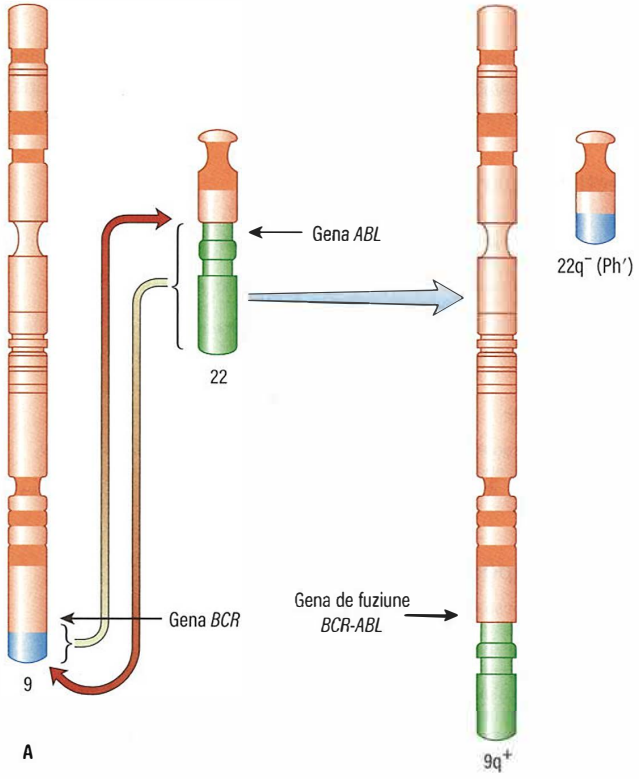
Totuși, majoritatea pacienților care dezvoltă cancer nu au mutații moștenite implicate în oncogeneză. La aceste persoane, modificările somatice ale ADN conduc la tumorigeneză. Studiile moleculare ale cancerului au permis descoperirea anumitor gene, a căror mutații produc apariția de tumori. Aceste gene au fost clasificate în: oncogene și gene supresoare de tumori.

Oncogenele

Oncogenele codifică factori de creștere, receptori ai factorilor de creștere, mesageri secunzi sau proteine de fixare la ADN care acționează ca promotori ai creșterii celulare anormale, în condițiile în care gena este mutantă. Acest concept a fost dovedit și în cazul anumitor gene virale, a căror inserție în genomul uman favorizează dezvoltarea de tumori. Inițial aceste gene au fost denumite gene virale de oncogeneză (*v-oncogenes*) ulterior fiind descoperite și genele echivalente ale mamiferelor, ce au fost denumite oncogene celulare (*c-oncogenes*). Oncogenele codifică proteine ce sunt implicate în reglarea proliferării celulare normale. De exemplu, oncogena *erb-A*, localizată 17q11–q12, codifică receptorul hormonului tiroidian.

Activarea oncogenelor

Oncogenele care funcționează normal sunt numite proto-oncogene (**Cadranul 2.8**). Transformarea acestora în oncogene este generată de diverse forme de mutații sau de alte mecanisme precum cromotripsia (apariția unor rearanjamente cromozomiale complexe și multiple care fragmentează cromozomii normali) sau sfărâmarea cromozomială (*chromosomal shattering*.



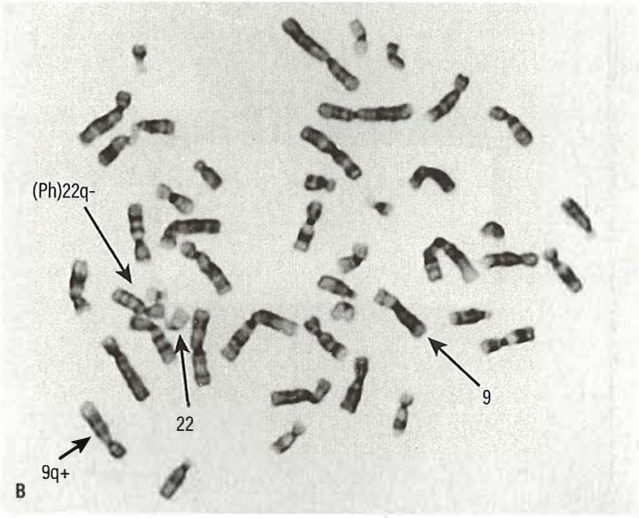


Fig. 2.23 Cromozomul Philadelphia (Ph). (A) Brațul lung al cromozomului 22 este mai scurt din cauza translocației reciproce dintre cromozomii 22 și 9. (B). Cromozomul Philadelphia rezultă în urma unei translocații reciproce prin care un fragment al brațului lung al cromozomului 9 este deplasat pe brațul lung al cromozomului 22. Această anomalie cromozomică este prezentă la 90–95% din pacienții cu leucemie mieloidă cronică. Cariotipul unei persoane de sex feminin, purtătoare a acestei de translocație este 46,XX,t(9;22)(q34;q11).

Mutațiile

Carcinogenii, precum cei prezeți în fumul de țigară, radiațiile ionizante sau lumina ultravioletă, pot produce mutații punctiforme în genom la nivelul oncogenelor sau genelor supresoare de tumori.

Translocațiile cromozomiale

În cazul erorilor de diviziune pot apărea translocații între doi cromozomi diferiți. Când punctele de ruptură cromozomiale sunt localizate în interiorul genelor, pot apărea diverse mutații. În situația în care prin translocație o genă situată pe unul din cromozomi este transferată pe celălalt cromozom și este plasată la debutul uneia din genele de pe acest cromozom, apare o „genă de fuziune". În astfel de situații, poate apărea o expresie genică inadecvată, deoarece activitatea unei părți a genei de fuziune va fi sub controlul celeilalte gene participante la fuziune. Un exemplu de astfel de genă de fuziune (cromozomul Philadelphia) este implicată în apariția ***leucemiei mieloide cronice*** (**Fig. 2.23**).

Activarea virală

Sunt diferite mecanisme prin care un virus poate cauza cancer. De exemplu, un virus ce conține ARN, este încorporat de o revers-transcriptază în genomul celulei gazdă, transformându-se în ADNc. Această încorporare este aleatorie și, uneori, poate fi realizată la nivelul unei oncogene, pe care o poate activa. Pe de altă parte, în cursul tranzitului printr-o celulă gazdă, la genomul viral poate fi adaugată secvența unei oncogene, astfel încât infectarea altor celule gazdă va duce la expresia oncogenelor virale. Un astfel de mecanism a fost dovedit în cazul virusului sarcomului Rous de la găini, care poate cauza tumori din cauză că are în genom oncogena *Ras*.

Genele supresoare tumorale

Aceste gene blochează proliferarea celulară în exces (intervenind în opoziție față de oncogene) și în mod normal intervin în sensul reparării sau a autodistrugerii (apoptoză) a celulelor ce conțin leziuni ale ADN. Mutațiile inactivatoare a acestor gene favorizează proliferarea necontrolată a celulelor ce conțin oncogene active.

Gena RB a fost prima genă supresoare de tumori ce a fost identificată. În cazul formelor ereditare de retinoblastom, mutația uneia din alelele acestei gene este moștenită de la unul din părinți, în timp ce o a doua mutație survine precoce la nivelul celei de-a doua alele a locusului RB, ceea ce va genera apariția unui cancer. În formele sporadice (neereditare) ambele mutații se produc postnatal. Knudson a descris acest fenomen ca ipoteza „celor două loviturii", explicând apariția precoce și bilaterală a retinoblastomului la pacienții care moștenesc o mutație în gena *RB*. Gena *RB* este implicată în reglarea normală a ciclului celular, iar pierderea acestui control la nivelul celulelor retinei ce poartă mutații în gena *RB* favorizează apariția retinoblastomului.

După identificarea genei *RB*, au fost descoperite multe alte gene supresoare de tumori, inclusiv gena ***p53***, numită și „gardianul genomului". În cazul unui sindrom rar, *sindromul Li-Fraumeni*, bolnavii moștenesc o mutație în gena *p53*. Acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta, pe parcursul vieții, diverse forme de cancer, printre care cancer mamar, sarcoame ale țesuturilor moi, tumori cerebrale și leucemii. Mutațiile genei *p53* au fost identificate și în cazul tumorilor sporadice umane, ceea ce sugerează că mutațiile genei *p53* favorizează acumularea de mutații în alte gene (*driver mutations*). De altfel, proteina codificată de gena *p53* intervine în repararea și sinteza ADN, dar și în controlul ciclului celular, diferențierea celulară și apoptoză. Pentru a funcționa corect peptidul sintetizat de gena *p53* trebuie să se reunească cu alte trei peptide de același tip, formând un tetramer. Proteina codificată de gena *p53* se fixează la nivelul moleculelor de ADN și asigură activarea expresiei multor gene, dar timpul de acțiune al acestei proteine este limitat. În unele cancere, pierderea ambelor alele ale genei p53, duce la absența completă a proteinei, cu apariția cancerului. Pe de altă parte, în multe tumori mutațiile inactivatoare a genei *p53* determină și o limitare a catabolismului celular al acestei proteine. Astfel, chiar și în prezența unei singure alele mutante, tumorigeneza este facilitată de formarea de tetramere anormale, ce funcționează deficitar.

Un alt exemplu de genă supresoare de tumori este cea implicată în patogenia sindromului Lynch și care în mod normal intervine în corijarea erorilor de împerechere a ADN (vezi p. 1216).

Diagnosticul genetic al cancerului

Abilitatea de a detecta secvențele de ADN spcifice cancerului a fost ameliorată semnificativ prin introducerea testelor ce permit identificarea în circulația sanguină a ADN-ului liber circulant. În plus, unele celule canceroase se pot deplasa prin fluxul sanguin, iar unele dintre acestea pot fi detectate la momentul actual.

Terapii țintite în cancer

Creșterea capacității de a identifica rapid secvențele specifice cancerului a permis dezvoltarea de tratamente țintite. În mod ideal, aceste terapii sunt selective și prezintă doar câteva efecte secundare comparativ cu chemoterapia convențională. Inhibitorii de tirozin-kinază, precum imatinib, reprezintă un tratament țintit al cancerelor hematologice, caracterizate prin prezența cromozomului Philadelphia și au aplicabilitate chiar și în cancere solide, precum tumorile stromale gastrointestinale. O schimbare majoră a fost adusă de secvențierea ADN neoplazic, ceea ce a permis dezvoltarea conceptului de „molecule orfane". Astfel, în locul aplicării unei terapii ce vizează o formă specifică de cancer, precum cancerul mamar sau cancerul pulmonar, secvențierea ADN neoplazic oferă oportunitatea atacului țintit asupra factorului primordial în dezvoltarea cancerului, prin aplicarea unei terapii constituite dintr-un amalgam de substanțe active. În acest mod, se poate realiza o personalizare a terapiei în cancer. Totuși, chiar și aceste terapii nu sunt infailibile, deoarece pe parcursul dezvoltării unui cancer, celulele neoplazice suferă o multitudine de mutații, iar unele din aceste mutații generează rezistența la tratament. Un exemplu în acest sens este cel al formelor metastatice de melanom, în care folosirea unei terapii țintite contra genei *BRAF* se dovedește fără succes în caz de remisiune.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378:2081–2087.
Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646–674.
Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820–823.

Bibliografie

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5th edn. New York: Garland Science; 2007.
Lodish H, Berk A, Kaiser CA et al. *Molecular Cell Biology*, 6th edn. New York: WH Freeman; 2007.

Site-uri importante

http://genome.ucsc.edu *University of California at Santa Cruz Genome Bioinformatics.*
http://www.ensembl.org/index.html *Ensembl.*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov *National Center for Biotechnology Information.*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim *McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), for information on gene products and their disease association.*
https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic *Catalogue of somatic mutations in cancer.*
https://decipher.sanger.ac.uk/ *DECIPHER.*

3 Sistemul imun

Mark Peakman și Matthew Buckland

Sistemul imun – Introducere. Țesuturi, celule și molecule 41
Celule implicate în răspunsurile imune: origine și funcții 43
Sistemul imun 43
Citokine 43
Chemokine 43
Sistemul imun înnăscut 43
Sistemul complement 44
Neutrofilele 44
Eozinofilele 45
Mastocitele și bazofilele 45
Monocitele și macrofagele 46
Celulele dendritice 46
Celulele limfoide înnăscute 47
Sistemul imun adaptativ 48
Receptorii pentru antigen ai limfocitelor T și B 48
Dezvoltarea și activarea limfocitelor T 49
Celulele NK (natural killer) 53
Migrarea celulară 53
Moleculele HLA și prezentarea antigenului 54
Complexul major de histocompatibilitate uman 54
Prezentarea antigenului 56
Cooperarea imună 57
Inflamația acută; evenimente și simptome 57
Inflamația cronică: evenimente și simptome 57
Sistemul imun – investigații de laborator 59
Imunodeficiențe clinice 59
Imunodeficiențe secundare (dobândite) versus imunodeficiențe primare 59
Imunodeficiențe primare 60
Boli alergice (hipersensibilitatea imediată) 62
Boli autoimune 64
Mecanisme de distrucție tisulară în bolile autoimune 65
Boli autoimune comune 66
Rejetul de organ în transplant 67
Imunoterapii 67
Terapia cu anticorpi monoclonali (terapia țintită) 67
Terapia bazată pe limfocite T cu receptori pentru antigen himerici 67
Medicamente imunosupresoare 67

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Diversele fațete ale imunității au impact asupra tuturor domeniilor din medicină, de la diagnostic și tratament până la boli care apar atunci când sistemul imun funcționează anormal. Sunt cunoscute peste 80 de afecțiuni autoimune diferite, care, la un moment dat în cursul vieții, vor afecta 1 din 20 de persoane; totuși, bolile alergice par să fie chiar mai frcevente, afectând 1 din 10 persoane.

Rolul unui clinician imunolog este de a gestiona bolile mediate imun și de a oferi sfaturi și îndrumări de specialitate medicilor de familie și clinicienilor în ceea ce privește testele în scop diagnostic, interpretarea acestor teste și tratamentul. Imunologii conduc clinici/departamente destinate pacienților cu alergii severe sau complexe, precum și pacienților cu defecte imune înnăscute (IEI, inborn errors of immunity), care pot duce la imunodeficiențe severe.

Aptitudinile cheie în imunologia clinică includ:

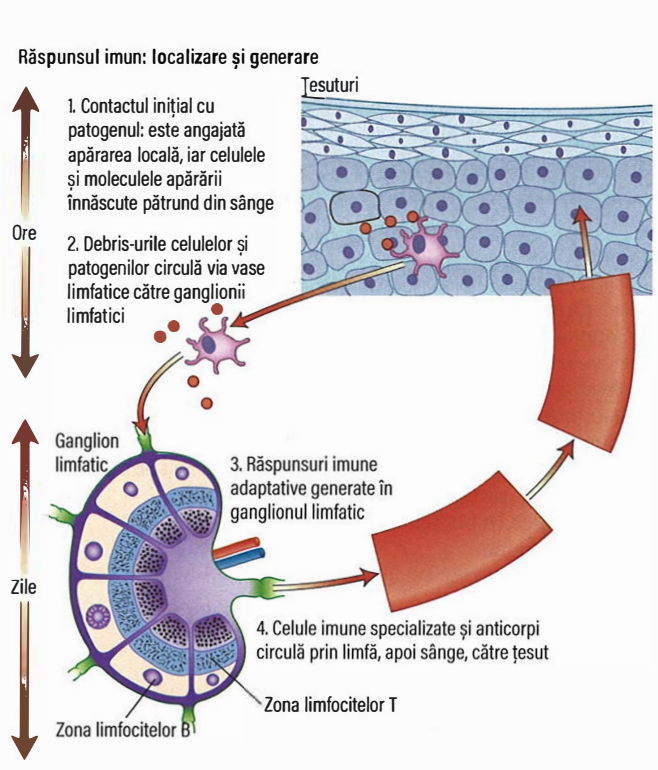
- recunoașterea posibilității existenței unui sindrom de imunodeficiență la pacienții care prezintă infecții recurente sau severe, cum ar fi meningită sau pneumonie, și înțelegerea modalităților adecvate de investigare și gestionare a acestor pacienți
- evaluarea pacienților cu alergii complexe, inclusiv față de alimente și medicamente; efectuarea testelor de provocare și desensibilizarea atunci când este cazul.
- oportunitatea de a învăța imunologia clinică în diferite contexte medicale include urmărirea aplicării principiilor de bază ale imunologiei, pentru a putea înțelege pacienții cu afecțiuni autoimune sau pe cei care primesc medicație imunosupresoare. Practica clinică în clinici specalizate în imunologie oferă cunoștințe despre modul în care pacienții cu boli cronice sunt evaluați, despre cum sunt administrate terapiile parenterale imune, precum imunoglobulinele și cum pot fi gestionate afecțiunile imunologice printre care urticaria, angioedemul, rinita alergică și anafilaxia.

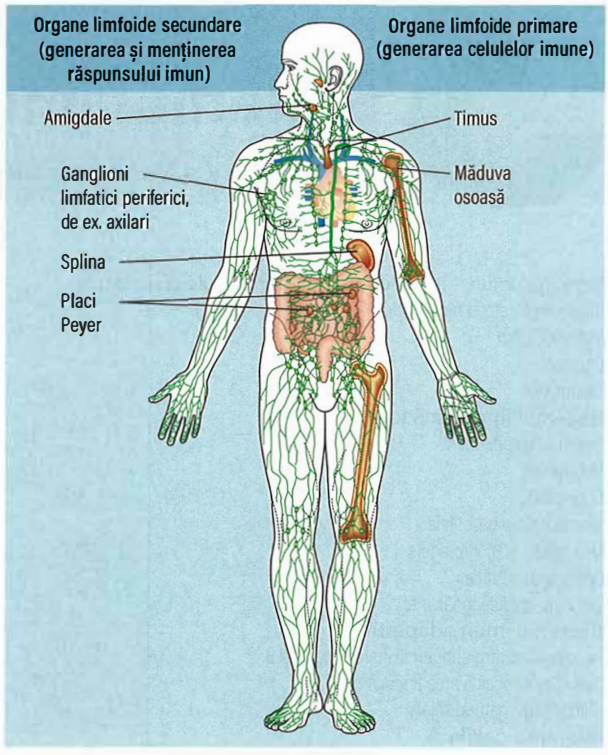
SISTEMUL IMUN – INTRODUCERE. ȚESUTURI, CELULE ȘI MOLECULE

Imunitatea poate fi definită ca protecția împotriva infecției, indiferent dacă aceasta este bacteriană, virală, fungică sau datorată paraziților multicelulari. Sistemul imun este compus din celule și molecule organizate în țesuturi specializate, care acționează împreună pentru a orchestra un răspuns imun (**Fig. 3.1**).

Organele limfoide primare (timusul și măduva osoasă) sunt organele unde își au originea limfocitele. Celulele și moleculele sistemului imun circulă în sânge, dar răspunsurile imune nu au loc aici, ci sunt inițiate la locul infecției (în mod particular, pielea și mucoasele). Răspunsul imun continuă și este rafinat în ***organele limfoide secundare*** (ex. ganglionii limfatici). Consecutiv rezolvării infecției, este generată memoria imunologică specifică față de agentul patogen; aceasta rămâne prin intermediul celulelor cu memorie (limfocite) în splină și ganglioni limfatici, și de asemenea, sub formă moleculară în ser (anticorpii). Organele limfoide secundare includ: amigdalele (faringiene, palatine, linguale), splina, plăcile Peyer din intestinul subțire, ganglionii limfatici periferici (cervicali, axilari, inghinali) și ductul toracic, care drenează limfa (ce conține celule imune) către vena subclaviculară stângă.

42 Sistemul imun





Celule implicate în răspunsul imun

Categorie	Celule	Funcții majore	Origine	Caracteristici speciale
Mieloide	Neutrofile	Imunitate anti-bacteriană și anti-fungică	Măduva osoasă	Prima linie majoră de apărare față de patogeni
	Eozinofile, mastocite și bazofile	Imunitate anti-parazitară	Măduva osoasă	Rol în alergii
	Monocite și macrofage	Imunitate anti-bacteriană, anti-fungică și anti-parazitară	Măduva osoasă	Fagocite specializate; secreție de citokine
Limfoide	Celule dendritice	Prezentarea antigenelor limfocitelor T	Măduva osoasă	Rol cheie în activarea limfocitului T (LT)
	Limfocite B	Producția de anticorpi	Măduva osoasă	Exprimă receptori specifici pentru antigen (imunoglobuline); Se maturează în plasmocite, care sunt „fabrici de anticorpi"
	Limfocite T	Orchestrarea răspunsului imun față de bacterii, fungi, paraziți și virusuri	Precursorii provin din măduva osoasă și sunt supuși proceselor de selecție timică pentru evitarea reactivității față de self	Exprimă receptori specifici pentru antigen (TCR, T cell Receptor). Se împart în două subseturi majore: LTCD4+ (helper și reglatoare) și LTCD8+ (citotoxice) (CD, cluster of differentiaton)

Mecanisme de apărare non-imune

Bariere normale	Factori care compromit funcționarea barierelor
Bariere fizice	
Reflexul de tuse	Supresie, ex. opiacee, boli neurologice
Pielea și epiteliile mucoaselor	Traume, arsuri, canule i.v.
Funcții ale mucoaselor	Paralizia ciliară (ex. fumat) Producție excesivă de mucus (ex. astm bronșic) Secreții anormal de vâscoase (ex. fibroza chistică) Scăderea secreției (ex. sindromul Sicca)
Fluxul urinar	Stază (ex. hipertrofia prostatei)
Bariere chimice	Creșterea pH-ului sucului gastric (inhibitori ai secreției acide gastrice)
Rezistența față de patogeni dată de flora comensală de la nivelul pielii și al intestinului	Modificări ale florei (ex. antibiotice cu spectru larg)

Fig. 3.1 Prezentare generală a celulelor, moleculelor şi ţesuturilor sistemului imun. Limfocitele sunt generate ca precursori în măduva osoasă şi se diferenţiază în organele limfoide primare, în limfocite T (timus) şi limfocite B (măduva oasosă). Odată diferenţiate, 98% din limfocite se localizează în organele limfoide secundare, unde sunt iniţiate şi se dezvoltă răspunsurile imune adaptative (specifice). Alte tipuri de celule ale sistemului imun îşi au, de asemenea, originea în măduva ooasă (tabelul din stânga). Mecanismele de apărare non-imune (tabelul din dreapta) sunt, uneori, insuficiente şi un răspuns imun va fi iniţiat de infecţia tisulară (1). Sunt generate răspunsuri locale rapide, care includ pătrunderea celulelor (ex. neutrofile) din circulaţia sanguină. Celulele imune şi patogenii migrează prin vasele limfatice către ganglionii limfatici locali (2), unde vor fi generate răspunsuri imune adaptative (3). Efectorii celulari migrează prin limfă şi apoi sânge către ţesuturile infectate (4).

Celulele implicate în răspunsurile imune: origine și funcție

Toate celulele sistemului imun derivă din celulele stem pluripotente generate în măduva osoasă. Acestea au diverse funcţii. (**Fig. 3.1**). ***Limfocitele T*** se supun „educației" în timus pentru a evita auto-reactivitatea și populează țesuturile limfoide periferice, unde rezidă și limfocitele B. Ambele seturi de limfocite sunt supuse activării în țesuturile limfoide secundare, pentru a deveni celule efectoare mature. ***Limfocitele B*** se pot diferenția în continuare în plasmocite, celule secretante de anticorpi. Țesutul limfoid este frecvent întâlnit în formaţiuni neîncapsulate (plăci) de la nivelul suprafeţelor mucoase, denumite ***țesut limfoid asociat mucoaselor (MALT)***.

Sistemul imun

Celulele și moleculele implicate în răspunsurile imune sunt clasificate într-un sistem imun înnăscut și unul adaptativ:

- ***Sistemul imun înnăscut*** este prezent încă de la naștere iar acesta acționează pe tot parcursul vieții (vezi p. 43).
- ***Sistemul imun adaptativ*** se schimbă ca răspuns la agenții patogeni pe care îi întâlnește (vezi p. 48).

Există, de asemenea, bariere non-imunologice care sunt implicate în protecția gazdei, iar alterarea acestor bariere poate permite accesul unui agent patogen în organism (vezi **Fig. 3.1**).

Sistemul imun este extrem de puternic din punct de vedere al capacității sale de a genera inflamaţie, de a deteriora și ucide, și are capacitatea de a recunoaște o multitudine de pattern-uri moleculare din lumea microbiană. Cu toate acestea, răspunsurile imune nu sunt întotdeauna eficiente sau benefice. Ele pot induce o serie de boli autoimune și inflamatorii, cunoscute sub numele de ***boli cu patogeneză imună***. Invers, sistemul imun poate eșua, dând naștere unor stări de imunodeficienţă. Toate aceste aspecte patologice sunt grupate sub umbrela imunologiei clinice.

O caracteristică majoră a sistemului imun este reprezentată de complexitatea mediatorilor săi, mebranari, intracelulari sau solubili. În particular, este necesar să luăm aminte la clasificarea clusterelor de diferenţiere (CD) şi la funcţiile citokinelor şi chemokinelor (**Cadranul 3.1**). Clasificarea CD reprezintă un cod de bare pentru definirea unei celule-limfocit.

Citokine

Citokinele sunt mici polipeptide eliberate de o celulă cu scopul de a modifica funcția aceleiași celule sau a unei altei celule. Acești mesageri chimici se găsesc în multe organe, dar mai ales la nivelul sistemului imun. Citokinele au devenit markeri pentru investigarea patogeniei diverselor afecţiuni; de asemenea, reprezintă agenți terapeutici de sine stătători, precum şi ţinte pentru diverşi agenți terapeutici (vezi p. 67). Proprietăţile cheie ale citokinelor sunt:

- ***pleiotropism***: o citokină exercită efecte diferite asupra unor celule diferite
- ***funcţie autocrină***: modulează celula care o secretă
- ***funcţie paracrină***: modulează celulele adiacente
- ***efecte endocrine***: modulează celule şi organe situate la distanţă
- ***activitate sinergică***: acţionează împreună cu alte citokine pentru a obţine efecte mai ample decât sumarea acţiunilor individuale.

Principalele citokine sunt ***interferonii*** (IFN) și ***interleukinele*** (IL). Interferonii sunt limitaţi la câteva tipuri majore (α, β și γ), comparativ cu interleukinele unde există aproximativ 40 de tipuri.

i Cadranul 3.1 Clasificarea CD

- Celulele sistemului imun pot fi diferenţiate pe baza unor receptori şi proteine de suprafaţă, pe care le exprimă pentru a-şi exercita o gamă de funcţii particulară, ex. semnalizare celulă-celulă, activare.
- Membrana celulară prezintă astfel de molecule ce pot indica lineajul celular şi calea de diferenţiere. Acest lucru a devenit posibil odată cu descoperirea anticorpilor monoclonali (proteine gândite să se lege de o anumită ţintă).
- Moleculele de suprafaţă ce definesc originea şi funcţiile unor grupuri de celule sunt cunoscute sub denumirea de „clusters of differentiation" (CD, clustere de diferenţiere). Peste 360 de asemenea clustere au fost identificate şi descrise.
- Un exemplu clinic al utilităţii CD este evaluarea numărului de limfocite T periferice care exprimă CD4 (numărătoarea CD4), în monitorizarea infecţiei induse de virusul imunodeficienţei umane, HIV (vezi p. 1429).

O listă actualizată este disponibilă la: www.hcdm.org.

Chemokinele

Caracteristica definitorie a chemokinelor este funcționarea lor ca molecule chemotactice; ele atrag celulele de-a lungul unui gradient de concentrație (de la concentraţie scăzută spre situsuri cu concentraţie mare), în mod particular din sânge către țesuturi și din țesuturi în vasele limfatice. Chemokinele au, de asemenea, capacitatea de a activa celulele sistemului imun. Toate chemokinele au o structură similară în raport cu configuraţia reziduurilor de cisteină, ceea ce generează 4 familii (**Cadranul 3.2**).

Receptorii membranari pentru chemokine sunt notaţi cu litera „R". CCR5 este un co-receptor pentru virusul imunodeficienței umane (HIV; vezi p. 1441), iar medicamente capabile să blocheze acest receptor şi alţi receptori pentru chemokine sunt dezvoltate în mod activ pentru combaterea inflamaţiei.

SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT

Imunitatea înnăscută oferă gazdei o apărare imediată, de primă linie. Caracteristicile cheie ale acestui sistem (precum și ale sistemului imun adaptativ, p. 48) sunt prezentate în **Cadranul 3.3**. Este prezent la naștere și rămâne operativ, la o intensitate comparabilă, până la

i Cadranul 3.2 Proprietăţi ale chemokinelor şi ale receptorilor pentru chemokine

Familii de chemokine	Structura	Familii de receptori	Ţinte ale patogenilor şi ţinte terapeutice
CXC	2 molecule de cisteină (C) separate de un aminoacid oarecare (X)	CXCR	CXCR4 – co-receptor petru infecţia tardivă cu HIV
CC	2 molecule de cisteină succesive	CCR	CCR5 – co-receptor pentru infecţia precoce cu HIV, blocat de inhibitori de „intrare"
C	1 moleculă de cisteină	CR	XCR1 – ţintă pentru o proteină a virusului asociat sarcomului Kaposi uman
CX3C	Doua cisteine separate prin oricare trei aminoacizi	CX3CR	Posibil factor de supravieţuire în mielom

R, receptor.

Cadranul 3.3 Proprietăţi ale răspunsurilor imune înnăscute şi adaptative

Sistem imun înnăscut	Sistem imun adaptativ
Nu are memorie imunologică: calitatea şi intensitatea răspunsurilor sunt nemodificate	Memorie: răspunsul se adaptează la fiecare expunere
Recunoaşterea unui număr limitat de pattern-uri moleculare generice invariabile de pe suprafaţa progenilor sau produse de aceştia	Recunoaşterea unei game extrem de largi de antigene specifice[a] de pe suprafaţa patogenilor sau produse de către aceştia
Recunoaşterea PAMP cu ajutorul unui număr limitat de receptori (PRR)	Recunoaşterea antigenelor de către o gamă largă de receptori specifici pentru antigen
Răspunsuri imediate, chiar la primul contact cu antigenul	Răspunsurile la primul contact necesită 1–2 săptămâni; la al doilea contact 3–7 zile

[a]Antigenul este o structură moleculară (proteină, peptid, lipid, carbohidrat) care induce răspuns imun.

Cadranul 3.4 Componente solubile ale sistemului imun

Molecule	Nume (exemple)	Funcţii	Asigură protecţie faţă de
Sistemul complement	Cascadă de >50 proteine	Liză bacteriană; opsonizare[a] bacteriană; promovează inflamaţia; recrutează şi activează celule imune	Bacterii, virusuri
Colectine	Lectina care leagă manoza (MBL)	Se leagă de membrane bacteriene şi activeaza complementul	Bacterii
Pentraxine	Proteina C reactivă (CRP)[b]	Opsonizează bacterii	Bacterii
Enzime	Lizozim	Prezent în secreţii; clivează pereţi bacterieni	Bacterii

[a]Opsonizarea reprezintă tapetarea unei bacterii pentru a amplifica fagocitoza de către granulocite şi monocite/macrofage. [b]Proteina C-reactivă (CRP) este o proteină de fază acută. Nivelul seric creşte de 10–100 de ori în decurs de câteva ore, la începutul unui proces infecţios sau inflamator, fiind extrem de utilă în monitorizarea afecţiunilor infecţioase sau inflamatorii şi a răspunsului lor la tratament.

bătrânețe. Imunitatea înnăscută este mediată de o varietate de celule și molecule (**Cadranul 3.4**). Activarea răspunsurilor imune înnăscute este mediată de interacțiunea dintre:

- ***patogen***, printr-o serie relativ limitată de molecule, numite pattern-uri moleculare asociate cu patogenul (PAMP, pathogen-associated molecular patterns) şi
- ***gazdă***, printr-un portofoliu limitat de receptori (PRR, PAMP-recognition receptors – receptori de recunoaştere a PAMP-urilor).

Activarea anumitor celule ale sistemul imun înnăscut duce, mai departe, la activarea ***răspunsului imun adaptativ*** (vezi p. 48).

Celula dendritică este, în mod particular, implicată în acest proces și formează o punte între sistemul imun înnăscut și cel adaptativ.

Sistemul complement

Proteinele ce alcătuiesc sistemul complement sunt sintetizate în ficat și circulă într-o formă inactivă. Atunci când sistemul complement este activat, moleculele devin active enzimatic și acționează asupra altor componente din stadiul următor al seriei. ***Cascada complementului*** este inițiată pe trei căi distincte, numite: alternativă, clasică și calea lectinelor (**Fig. 3.2**). Fiecare cale culminează cu clivarea C3 şi C5. Clivarea C3 generează o serie de consecinţe biologice. Clivarea moleculei C5 furnizează, în plus, stimulul declanşator către calea finală (de atac membranar), care oferă majoritatea activităților biologice (**Fig. 3.2**).

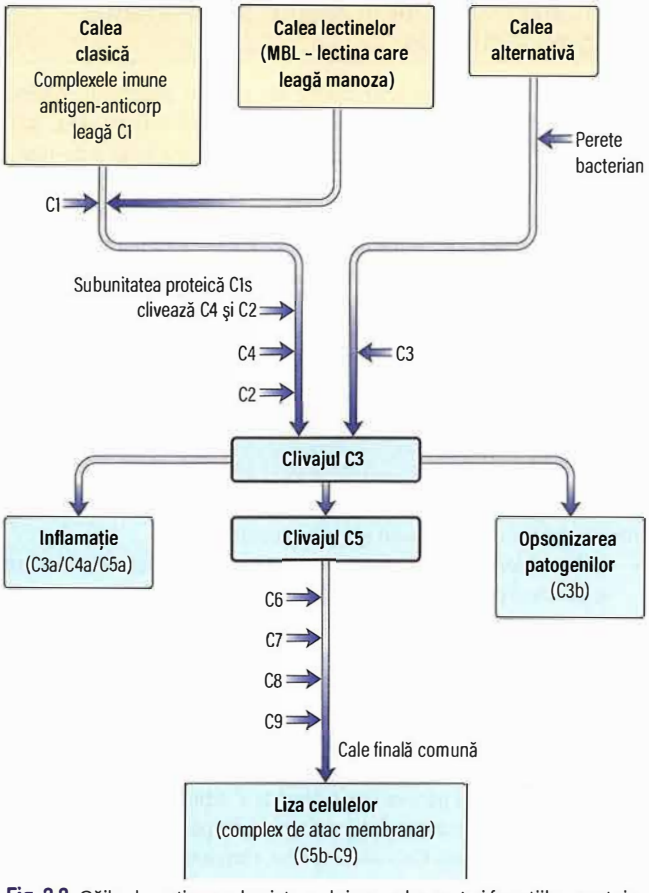


Fig. 3.2 Căile de activare ale sistemului complement şi funcţiile acestuia.

Principalele funcții ale sistemului complement sunt:

- promovarea reacției inflamatorii (ex. prin acțiunile anafilatoxinelor C3a, C4a și C5a)
- recrutarea celulelor (ex. prin chemoatractanți)
- uciderea celulelor țintă, cum ar fi bacteriile
- solubilizarea complexelor antigen-anticorp („imune") şi înlăturarea lor din circulaţie.

În timpul unui răspuns imun, îndepărtarea complexelor imune protejează țesuturile neafectate de depunerea acestor compuşi mari, insolubili, proces care ar putea duce la reacții inflamatorii nedorite. Eșecul acestui mecanism de protecție se poate asocia cu apariția unor situații patologice, de exemplu, la nivelul articulațiilor, al rinichilor și al ochiului.

Neutrofilele (polimorfonuclearele neutrofile)

Neutrofilele (vezi și p. 363) fagocitează și ucid microorganismele prin eliberarea de compuși antimicrobieni (ex. defensine). Sunt derivate din măduva osoasă, care poate produce între 10^{11} (la individul sănătos) și 10^{12} (în timpul infecției) celule noi pe zi. La indivizii sănătoşi, neutrofilele sunt rareori observate în țesuturi.

Fagocitoza este activată prin interacțiunea neutrofilelor cu bacteriile, fie direct, fie după ce bacteriile au fost acoperite (opsonizate),

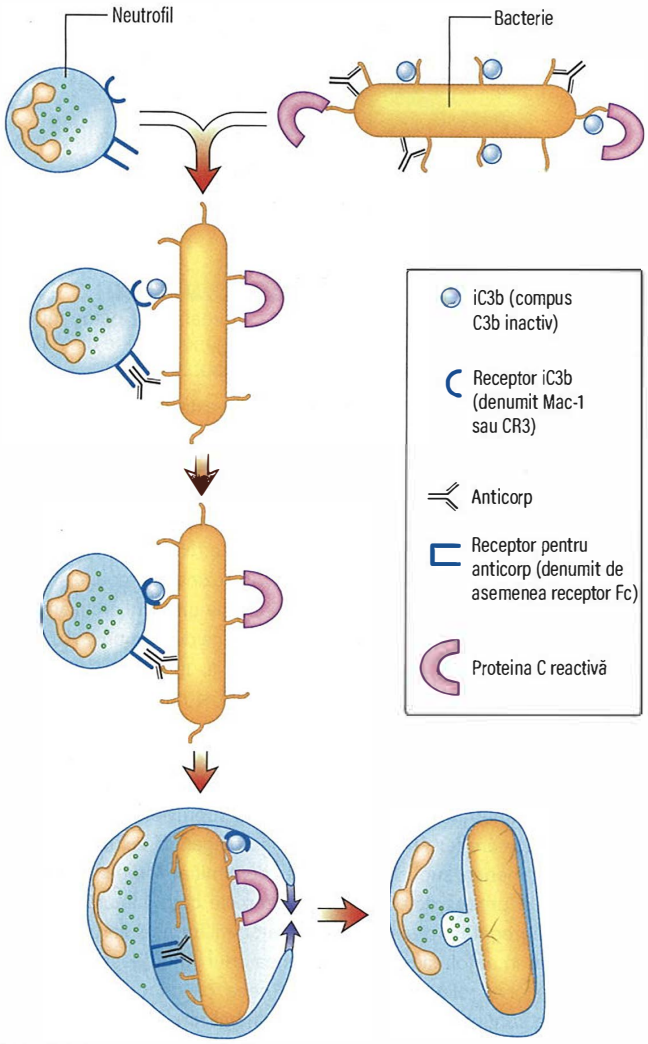


Fig. 3.3 Opsonizarea. Bacteriile sunt tapetate cu o varietate de factori solubili ai sistemului imun înnăscut (opsonine), care amplifică fagocitoza. Aceasta conduce la internalizarea bacteriei în fagozomi şi fuziunea cu granule în scopul eliberării de agenţi antibacterieni.

pentru a fi mai uşor de ingerat (**Fig. 3.3**). Conținutul granulelor neutrofilelor este eliberat atât intracelular (predominant granulele azurofile), cât și extracelular (granule specifice), după fuziunea lor cu membrana plasmatică. Aproximativ 100 de molecule diferite din granulele neutrofilelor (**Cadranul 3.5**) ucid și digeră microorganisme, de exemplu:

- ***Mieloperoxidaza și citocromul b_{558}*** sunt componente cheie ale principalelor sisteme bactericide de tip oxigen-dependente.
- ***Catepsinele, proteinaza-3 și elastaza*** sunt mortale pentru bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative, precum și pentru unele specii de *Candida*.
- ***Defensinele*** sunt polipeptide antibacteriene și antifungice bogate în cisteină (29–35 aminoacizi) şi care apar în mod natural.
- ***Colagenaza și elastaza*** descompun structurile fibroase din matricea extracelulară, facilitând migrarea neutrofilului prin țesuturi.

Eliberarea conținutului granulelor este inițiată de unii compuși ai pereților bacterieni, de anumite proteine ale sistemului complement, de leucotriene (LTB_4, leucotriena B4) și chemokine (ex. CXCL8) și de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α, tumour necrosis factor-alpha). Un alt mecanism de apărare este formarea de ***capcane extracelulare neutrofilice (NET)*** din ADN, care leagă agenții patogeni pentru a facilita uciderea acestora.

Cadranul 3.5 Conţinutul şi funcţiile cheie ale granulaţiilor neutrofilului

Funcţie	Granulaţii primare sau azurofile	Granulaţii secundare sau specifice
Anti-bacteriană	Lizozom Defensine Mieloperoxidază (MPO) Proteinaza-3 Elastază Catepsine Proteina BPI (proteina bactericidă/de creștere a permeabilității)	Componente ale puseului respirator (ex. citocrom b_{558}) care generează metaboliți reactivi ai oxigenului, cum sunt hidrogenul peroxid, radicalii hidroxil, anionul superoxid și oxigenul singlet Lizozim Lactoferină
Migrarea celulară		Colagenaze Molecule de adeziune (CD11b/CD18) Receptor pentru FMLP (*N*-formil-metionil-leucilfenilalanină)

Eozinofilele

Eozinofilele eliberează mediatori pro-inflamatori pentru a oferi imunitate împotriva paraziților. Spre deosebire de neutrofile, eozinofilele sunt prezente în ţesuturi într-un număr de sute de ori mai mare, comparativ cu sângele, fiind localizate în special la nivelul suprafețelor epiteliale, unde supraviețuiesc câteva săptămâni. Rolul principal al eozinofilelor este de protecție împotriva paraziților multicelulari, cum ar fi helminții. Acest rol este exercitat prin eliberarea de mediatori pro-inflamatori, care sunt proteine cationice toxice pentru paraziți. La nivelul unor populaţii sau ţări în care astfel de paraziți sunt rari, eozinofilele contribuie, în special, la patogenia afecţiunilor alergice, în particular astmul bronşic (vezi p. 949). Eozinofilele au două tipuri de granule:

- ***Granulele specifice*** (95%) conțin proteine cationice, împărţite în patru tipuri principale: ***proteina bazică majoră (MBP)***, ***proteina cationică eozinofilică (ECP)*** și ***neurotoxina eozinofilică***, toate trei, toxice pentru helminți, și ***peroxidaza eozinofilică***, similară cu mieloperoxidaza neutrofilului.
- ***Granulele primare*** (5%) sintetizează și eliberează ***leucotrienele C_4 și D_4*** și ***factorul de activare plachetară (PAF, platelet-activating factor)***, care exercită efecte de alterare a musculaturii netede și a sistemului vascular al căilor respiratorii.

Eozinofilele sunt activate și recrutate de o varietate de mediatori, ce includ factori ai sistemului complement și LTB_4, prin intermediul receptorilor specifici de suprafață. În plus, chemokinele eotaxina-1 (CCL11) și eotaxina 2 (CCL24) sunt foarte selective în recrutarea eozinofilelor. Eozinofilele exprimă pe membrană receptori pentru citokinele IL-3 și IL-5, care promovează dezvoltarea și diferențierea lor.

Mastocite și bazofile

Mastocitele eliberează mediatori pro-inflamatori și vasoactivi, având un rol major în alergii. Mastocitele și bazofilele au caracteristici comune, în special prin faptul că prezintă:

- granule citoplasmatice ce conțin histamină
- receptori membranari, de înaltă afinitate, pentru imunoglobulina E (IgE, un tip de anticorp care este implicat în boala alergică, a se vedea Cadranul 3.10).

Mastocitele se găsesc în țesuturi (în special în piele și mucoase), iar bazofilele se găsesc în sânge. Atât mastocitele, cât și bazofilele eliberează mediatori pro-inflamatori, care sunt fie pre-formați, fie sintetizați *de novo* (**Cadranul 3.6**).

Cadranul 3.6 Mediatori ai mastocitelor şi ai bazofilelor

Mediatori	Efecte
Pre-formaţi	
Histamina	Vasodilataţie Permeabilitate vasculară ↑ Constricţia musculaturii netede la nivelul bronşiilor
Proteaze	Digestia membranei bazale care induce creşterea permeabilităţii vasculare şi ajută migrarea
Proteoglicani (ex. heparan)	Activitate anticoagulantă
Sintetizaţi *de novo*	
Factorul de activare plachetară (PAF)	Vasodilataţie
Leukotriene B_4 (LTB_4), LTC_4, LTD_4	Chemotaxie şi activarea neutrofilelor şi a eozinofilelor Permeabilitate vasculară ↑ Bronhoconstricţie
Prostaglandine (în special PGD_2)	Permeabilitate vasculară ↑ Bronhoconstricţie Vasodilataţie

Histamina este o amină cu greutate moleculară redusă (111 Da) şi cu o perioadă de înjumătăţire sanguină mai mică de 5 minute; ea reprezintă 10% din greutatea unui mastocit. Administrată la nivelul pielii, histamina induce un răspuns local, de tip „papulă şi eritem" sau „răspunsul triplu": înroşirea (eritemul) datorat creşterii fluxului sanguin, pustula (wheal), datorată creşterii permeabilităţii vasculare şi modificări vasculare distale (roşeaţă puternică - flare) datorate efectelor asupra axonilor locali.

Anafilatoxinele C3a, C4a şi ***C5a, generate prin activarea sistemului complement***, activează bazofilele şi mastocitele, la fel ca IgE. De asemenea, mastocitele exercită roluri importante în răspunsul timpuriu faţă de bacterii, prin eliberarea de TNF-α, în recrutarea celulelor în situsurile inflamatorii, cum ar fi articulaţiile afectate de artrită, în promovarea creşterii tumorale, prin stimularea neovascularizaţiei şi în toleranţa faţă de alogrefe.

Monocite şi macrofage

Monocitele (în sânge) şi macrofagele (în ţesuturi) internalizează şi ucid bacterii, eliberează molecule pro-inflamatorii, prezintă antigenele limfocitelor T şi sunt necesare în imunitatea faţă de patogeni intracelulari, cum sunt micobacteriile.

Celulele liniei monocit/macrofag sunt fagocite extrem de sofisticate. ***Monocitele*** reprezintă forma circulantă, care petrece câteva zile în circulaţie înainte de a intra în ţesuturi, pentru a se diferenţia în ***macrofage*** şi în unele tipuri de celule dendritice. Monocitele din sânge pot fi împărţite în subseturi, în funcţie de expresia moleculelor CD14 (receptor pentru lipopolizaharid, o componentă a peretelui celular bacterian) şi CD16 (receptor pentru anticorpii din clasa IgG).

Un rol cheie al macrofagelor este menţinerea homeostazei tisulare, prin eliminarea resturilor celulare, în special după infecţii şi reacţii inflamatorii. Celulele răspund la o serie de stimuli pro-inflamatori folosind PRR-urile lor pentru a recunoaşte PAMP. După ce sunt activate, înglobează şi ucid microorganismele, în special bacterii şi fungi, şi eliberează o varietate largă de citokine pro-inflamatorii. O serie de date sugerează că tiparele moleculare de la nivelul mitocondriilor (organite iniţial derivate din bacterii), conservate în evoluţie, pot activa şi monocite. Aceste tipare moleculare asociate leziunilor (DAMP, damage-associated molecular patterns) ar putea juca un rol major în răspunsul inflamator sistemic, care este consecutiv leziunilor tisulare extinse (ex. după leziuni ischemice).

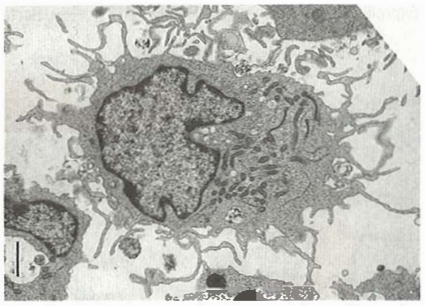


Fig. 3.4 Celulă dendritică matură. Celula internalizează patogeni, migrează în ganglionii limfatici şi prezintă antigene derivate din patogen limfocitelor T pentru a iniţia imunitatea adaptativă.

S-a observat că unele PAMP-uri induc la nivelul citoplasmei fagocitului asamblarea multor PRR-uri, cu formarea unor structuri oligomerice cu dimensiuni mari, numite ***inflamazomi***. Există numeroase exemple: membrii familiei receptorilor Nod-like (NLR, nod-like receptors) pot fi activaţi de stimuli precum virusuri, toxine bacteriene şi, interesant, molecule endogene cristalizate, inclusiv uraţi. Inflamazomii au efecte puternice în activarea caspazelor, ceea ce duce la procesarea şi secreţia de citokine pro-inflamatorii, cum sunt IL-1β şi IL-18.

Macrofagele au capacităţi pro-inflamatorii şi microbicide similare cu cele ale neutrofilelor. În condiţii de activare, macrofagele prezintă antigene limfocitelor T (vezi p. 56), şi secretă o gamă bogată de citokine, în special TNF-α, IL-1 şi IFN-γ. Acestea sunt necesare pentru îndepărtarea anumitor agenţi patogeni care supravieţuiesc în fagocitele mononucleare (ex., micobacterii). Macrofagele şi celulele înrudite pot fi, de asemenea, supuse unui proces denumit ***autofagie***. Autofagia reprezintă un proces de degradare lizozomală care înlătură organite anormale, agregate proteice şi agenţi patogeni intracelulari. Mecanismul implicat în autofagie ţinteşte fuziunea unui autofagosom, ce conţine un material relevant, cu lizozomi ceea ce conduce ulterior la degradarea conţinutului. Această auto-canibalizare este o proprietate critică a multor tipuri de celule în condiţii de înfometare, dar este utilizată de sistemul imun pentru a distruge agenţii patogeni intracelulari, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis*, care, altfel, persistă în celule şi blochează procesele anti-bacteriene normale. Autofagia este, de asemenea, un mijloc de amplificare a căilor de prezentare a antigenului. Dereglarea căii autofagice a fost asociată cu o serie de boli, inclusiv neoplazii, boli inflamatorii şi infecţii.

Macrofagele tisulare implicate în focarele inflamatorii cronice pot fi supuse unei diferenţieri terminale în celule gigant multinucleate, de obicei localizate în granuloamele caracteristice tuberculozei şi sarcoidozei (vezi p. 968 şi 985).

Celule dendritice

Funcţia celulelor dendritice este de activare a limfocitelor T naive, pentru a iniţia răspunsuri imune adaptative (vezi p. 48); ele sunt singurele celule capabile de acest lucru. Definiţia unei celule dendritice ţine cont de următoarele:

- morfologia dendritică (**Fig. 3.4**)
- capacitatea de detectare a agenţilor patogeni
- abilitatea de a procesa şi prezenta antigene limfocitelor T CD4+ şi T CD8+, împreună cu capacitatea de a activa limfocitele T naive
- capacitatea de a dicta diferenţierea şi funcţiile viitoare ale limfocitului T activat.

Aceste celule reprezintă un tip celular puternic care funcţionează ca o punte critică între sistemul imun înnăscut şi cel adaptativ.

Cadranul 3.7 Molecule ale celulelor dendritice

	Celule dendritice convenţionale		Celule dendritice plasmacitoide	
	Imature	*Mature*	*Imature*	*Mature*
CD1c	+	++	–	–
CD123 (IL-3R)	–	–	+	++
Molecule implicate în co-stimularea LyT (CD80, CD86)	+	+++	+	+++
Molecule MHC uman (HLA) clasă I şi clasă II pentru prezentarea antigenului limfocitelor T	+	+++	+	+++

Tipuri de celule dendritice (DC, dendritic cells)

Principalele tipuri sunt ***DC convenţionale (cDC), DC plasmacitoide (pDC)*** şi o varietate de celule dendritice specializate, localizate în ţesuturi, care seamănă cu cDC (ex. celula Langerhans din piele; vezi **Cap. 22**). DC exprimă multe molecule diferite pe suprafaţa celulară, unele dintre ele având activitate de detectare a patogenilor (ex. receptorul de legare a antigenului DEC205 pe cDC), în timp ce altele sunt implicate în interacţiunea cu limfocitele T (**Cadranul 3.7**). cDC imature şi pDC sunt prezente în sânge, dar la niveluri foarte scăzute (<0,5% din celulele mononucleare – limfocite/monocite).

Detectarea patogenilor este o componentă cheie a funcţiei celulelor dendritice imature, ca şi pentru monocite/macrofage şi este realizată datorită exprimării unei game limitate de molecule PRR specializate, capabile să interacţioneze cu structuri comune agenţilor patogeni, ajutate de dendritele celulare lungi şi pinocitoză (ingestie constantă de material solubil).

PRR-urile includ ***lectina care leagă manoza***, care iniţiază activarea sistemului complement şi induce opsonizarea (Fig. 3.3) şi ***receptorii de semnalizare***, aşa cum este cel cunoscut ca Toll-like receptor 4 (TLR4), capabil să lege lipopolizaharide, un pattern molecular prezent în peretele multor bacterii Gram-negative (**Cadranul 3.8**). Alte TLR-uri leagă ARN dublu-catenar şi monocatenar, provenind din virusuri şi alte antigene non-self. Imunitatea înnăscută depinde, în mod critic, de semnalizarea prin TLR. Principiul cheie este că sistemul imun a conceput un mijloc de identificare a celor mai multe tipuri de microorganisme invadatoare prin utilizarea unui număr limitat de PRR, care recunosc tiparele moleculare comune sau PAMP. Acest eveniment de recunoaştere a fost denumit **„semnal de pericol"**; acesta alertează sistemul imun cu privire la prezenţa unui agent patogen. Detectarea pericolului este o funcţie esenţială a DC şi un prim pas cheie către activarea sistemului imun adaptativ.

Celulele dendritice şi activarea limfocitelor T

Într-o secvenţă de evenimente care se întinde pe parcursul a 1–2 zile, celulele dendritice imature sunt activate la nivelul ţesuturilor de PAMP sau DAMP, care interacţionează cu diverse PRR. Celula dendritică periferică (pDC) imatură este o celulă mică, rotundă, care dezvoltă dendrite la activare şi secretă cantităţi enorme de IFN-α, o citokină cu potenţial anti-viral şi pro-inflamator; acesta pare a fi rolul major al pDC. În contrast, după internalizarea patogenului, cDC activată migrează spre ganglionii limfatici locali. În acest răstimp, cDC se maturizează, schimbându-şi forma, profilul genic, molecular şi funcţia într-un interval de câteva ore, timp în care celula devine matură, cu capacităţi modificate de funcţionare (**Cadranul 3.9** şi **Fig. 3.5**), dintre care cea mai importantă este abilitatea de prezentare a antigenului,

Cadranul 3.8 TLR (Toll-like receptors – receptori Toll-like)

PRR (pattern-recognition receptors)	PAMP (pathogen-associated molecular patterns)	Patogen	Celule care exprimă PRR
TLR2	Peptidoglicani	Bacterii Gram-pozitive	cDC
TLR3	ARN dublu catenar	Virusuri	cDC
TLR4	Lipopolizaharide	Bacterii Gram-negative	cDC
TLR7	ARN monocatenar	Virusuri	pDC
TLR9	ADN dublu catenar	Virusuri	pDC

cDC, celulă dendritică convenţională; pDC, celulă dendritică plasmacitoidă.

Cadranul 3.9 Maturarea celulelor dendritice convenţionale (cDC)

cDC imature	cDC mature
Capacitate crescută de pinocitoză	Pinocitoza este stopată
Exprimă niveluri scăzute de molecule necesare activării limfocitelor T	Îşi intensifică nivelul de expresie al moleculelor CD80, CD86, HLA
Exprimă niveluri scăzute de molecule necesare procesării şi prezentării antigenelor microbiene	Încep să proceseze antigene microbiene (fragmentare în peptide scurte), în vederea prezentării lor limfocitelor T, cu ajutorul moleculelor HLA
Sunt, în general, localizate şi sedentare	Încep să migreze activ către ganglionii limfatici locali
Secretă cantităţi minimale de citokine	Secretă activ citokine necesare activării LyT, în special IL-12

CD, cluster de diferenţiere; HLA, human leukocyte antigens – antigene leucocitare umane; IL-12, interleukina-12.

necesară activării limfocitelor T. Odată ajunsă în ganglionul limfatic, celula dendritică matură interacţionează cu limfocitele T naive (prezentarea antigenului), eveniment ce are două consecinţe cheie:

- activarea celulelor T cu capacitatea de a recunoaşte fragmentele de peptide derivate din patogen (denumite epitopi)
- polarizarea celulei T spre un fenotip funcţional (vezi mai jos), adaptat la acel particular patogen.

Celula dendritică matură oferă trei semnale majore celulelor T naive (**Fig. 3.5**):

- ***semnalul 1***: prezentarea pe membrană a peptidelor generate prin procesarea antigenului, în asociere cu moleculele HLA (Human Leukocyte Antigen, antigene leucocitare umane)
- ***semnalul 2***: numit şi semnalul co-stimulator este mediat de interacţiunea dintre moleculele CD80 şi CD86 cu molecula CD28 exprimată pe membrana limfocitelor T
- ***semnalul 3***: secreţia de citokine, în special IL-12.

Celulele NK (natural killer – ucigaşe naturale)

Celulele NK sunt descrise la pagina 53.

Celule limfoide înnăscute (ILC, innate lymphoid cells)

Celulele limfoide înnăscute au fost identificate relativ recent, ca un tip de celule limfoide care seamănă cu limfocitele T din punct de vedere al

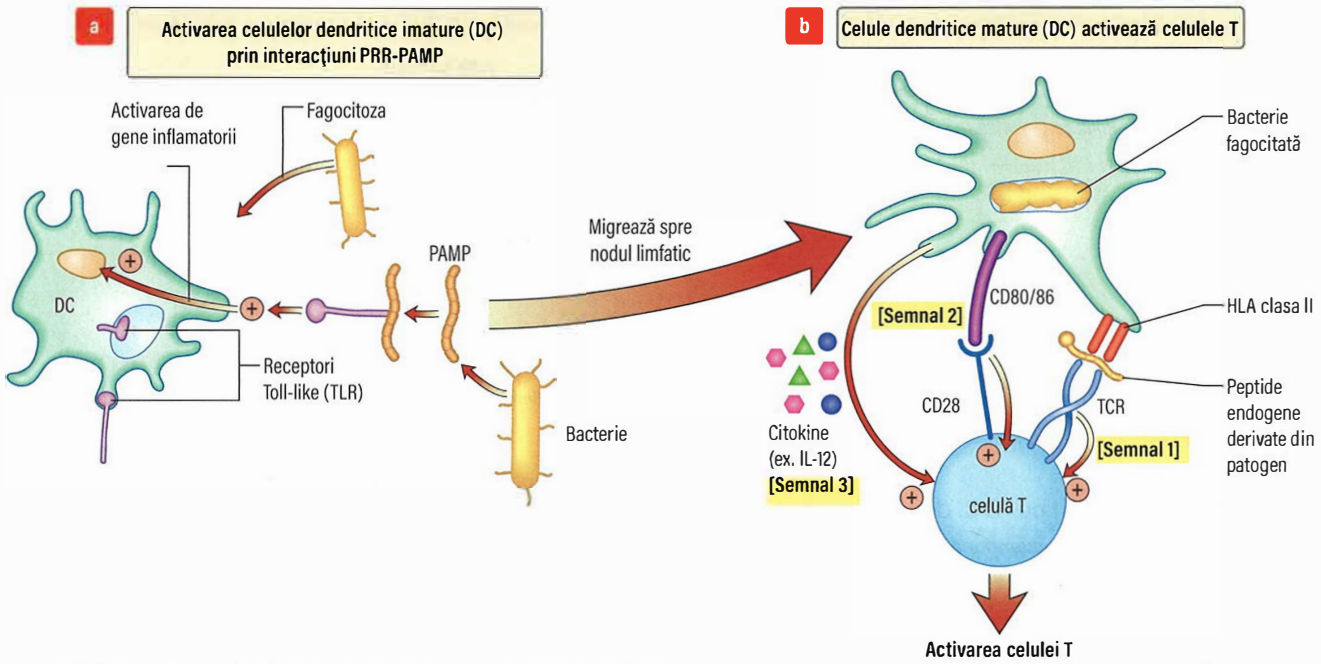


Fig. 3.5 Activarea limfocitelor T de către celulele dendritice. (a)celulele dendritice (DCs) imature din ţesuturi sunt activate de patogeni în urma interacţiunii dintre molecule asociate patogenilor şi receptorii ce recunosc aceste pattern-uri moleculare (PAMP/PRR). (b) Multiple modificări rapide în expresia unor gene permit celulelor dendritice să migreze către ganglionii limfatici, proces ce se asociază cu maturarea acestora. În timpul migrării sunt sintetizate molecule implicate în activarea limfocitelor T, prezentate în imagine ca semnalele 1-3. CD, cluster of differentiation; HLA, human leukocyte antigen, IL-12, interleukină 12; TCR, T-cell receptor.

funcției, dar diferă prin faptul că le lipsește orice formă de receptor specific pentru a recunoaște țintele precum agenții patogeni. Rolul acestor celule în imunitate și patologie este un subiect de înalt interes.

Lecturi suplimentare

Guilliams M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity* 2018; 49:595–613.
Ley K, Hoffman HM, Kubes P et al. Neutrophils: new insights and open questions. *Sci Immunol* 2018; 3:pii: eaat4579.
Ravin KA, Loy M. The eosinophil in infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50:214–227.
Waisman A, Lukas D, Clausen BE et al. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance. *Semin Immunopathol* 2017; 39:153–163.

SISTEMUL IMUN ADAPTATIV

Informațiile obținute de cDC care interacționează cu un agent patogen sunt transmise sub forma semnalelor 1–3 (vezi **Fig. 3.5b**). Acestea activează limfocitele T, componente ale sistemului imun adaptativ, care recunosc același agent patogen. Limfocitele T pot fi implicate direct în îndepărtarea agentului patogen (ex. prin ucidere) sau indirect (ex. prin recrutarea limfocitelor B pentru producţia de anticorpi specifici). Limfocitele orchestrează răspunsurile imune prin interacțiuni celulă-celulă și prin secreţia de citokine.

Receptorii pentru antigen ai limfocitelor T si B

Una dintre caracteristicile cheie ale sistemului imun adaptativ este specificitatea pentru antigen. De exemplu, dacă o persoană este imunizată împotriva virusului rujeolic, acea persoană nu are imunitate față de hepatita B și invers. Această specificitate este conferită de două tipuri de receptori: receptorul pentru antigen al limfocitului T (TCR, T-cell receptor) şi echivalentul său de pe membrana limfocitelor B, receptorul pentru antigen al limfocitului B (BCR, B-cell receptor). Moleculele BCR sunt numite şi imunoglobuline membranare (slg, surface immunoglobulins); ele diferă de TCR, fiind, de asemenea, secretate în cantități mari de către limfocitele B aflate în stadiul terminal de diferenţiere (plasmocite), sub formă de imunoglobuline solubile, cunoscute și sub numele de anticorpi.

Pentru a menține protecția față de multitudinea de patogeni din mediul nostru, fiecare dintre noi generează o mare diversitate de TCR-uri și anticorpi. Acest lucru se realizează printr-un mecanism comun TCR-urilor și anticorpilor, în care familii distincte de gene sunt codate în linia germinativă, fiecare familie (denumită constantă, variabilă, diversitate şi joncţiune) contribuind cu câte o secvenţă la formarea receptorului. Recombinarea dintre membri ai fiecărei familii selectaţi aleatoriu asigură diversitatea produsului final. Recombinarea implică adesea deleţii de baze şi adiţii, care adaugă diversitate. În cazul anticorpilor, rezultatul reprezintă o capacitate potenţială de mai mult de 10^{14} molecule diferite de anticorpi; în cazul TCR, poate fi de 10^{18}.

Imunoglobuline

În termeni structurali, anticorpii prezintă două lanţuri grele identice şi două lanţuri uşoare identice (**Fig. 3.6**). Fiecare lanţ conţine atât domenii înalt variabile, cât şi regiuni în mod esenţial constante. Părțile variabile ale lanțurilor grele și ușoare se împerechează pentru a forma partea potențial diversă a moleculei de anticorp, care leagă antigenul. Regiunea constantă a lanțului greu dictează funcția anticorpului și aparține uneia dintre clasele M, G1–4, A1–2, D și E, dând naștere anticorpilor denumiţi IgM, IgG1–4, IgA1–2, IgD și IgE. Caracteristicile diferite ale acestor izotipuri sunt prezentate în **Cadranul 3.10**. Pe măsură ce acestea se maturizează şi sub instrucţia limfocitelor T, un limfocit B poate schimba clasa (comutarea clasei), dar niciodată specificitatea anticorpului pe care îl produce; modificări minore în secvența genelor de anticorpi pot avea loc (mutație somatică), permiţând apariţia potențială de anticorpi cu afinitate mai mare, care să fie selectaţi pentru răspunsul efector (maturaţie de afinitate).

Funcțiile anticorpilor

În apărarea organismului gazdei, anticorpii țintesc, neutralizează și elimină microorganismele patogene și toxinele din circulație și din țesuturi, adesea prin recrutarea de mecanisme efectorii ale imunității înnăscute, cum ar fi sistemul complement, fagocitele și mastocitele (prin legarea de receptorii de suprafață specifici de pe aceste celule).

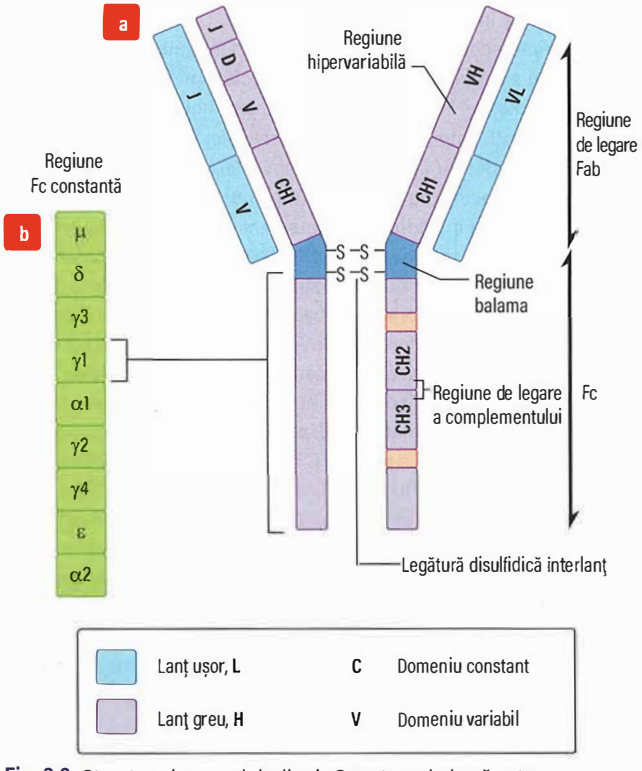


Fig. 3.6 Structura imunoglobulinei. Structura de bază este reprezentată de 2 lanțuri grele şi 2 lanțuri ușoare (a). Genele ce codează regiunile Fab şi Fc ale unei imunoglobuline (b). Un lanț este realizat de o genă V (variable), care este translocată la lanțul J (joining). Segmentul VJ este apoi matisat la gena C (constantă). Lanțurile grele au un segment genic D (diversitate) suplimenar, care formează segmentul VDJ ce poartă determinanții situsului de legare a antigenului.

În practica clinică, anticorpii specifici față de un patogen sunt utilizați în diagnosticul/monitorizarea bolii infecțioase și pot fi, de asemenea, administrați pentru a oferi protecție pasivă gazdei (seroterapie).

Anticorpii pot fi produși în organisme animale pentru a genera anticorpi monoclonali, ce sunt utilizați în mod obișnuit în teste imunologice diagnostice și, tot mai mult, ca agenți terapeutici (***imunoterapie***; ex. pentru a ținti celule tumorale sau pentru a ținti celule și molecule ale sistemului imun, pentru a suprima sau activa răspunsurile imune), adesea după „umanizare" (vezi mai jos).

Genele receptorilor pentru antigen ai limfocitelor T și diversitatea receptorilor

Organizarea genomică a receptorului celulei T (TCR) și principiile generării diversității receptorilor sunt similare cu cele ale genelor imunoglobulinelor. TCR există ca heterodimer, cu o structură globală similară cu cea a moleculei de anticorp. Există două tipuri de TCR:

- ***lanțuri α și β*** (TCR αβ). Acestea sunt exprimate pe toate limfocitele T CD4 și aproximativ 90% dintre limfocitele T CD8; ele joacă un rol în răspunsurile imune adaptative.
- ***lanțuri γ și δ*** (TCR γδ). Acest tip de TCR este exprimat de un număr foarte mic de limfocite T, în special de celulele T intraepiteliale; sunt implicate în apărarea epitelială.

Lanțurile fiecărui tip de TCR sunt împărțite în domenii variabile și constante, fiecare domeniu fiind codat de grupuri de gene separate. La fel ca limfocitul B, care produce o singură clonă de molecule de imunoglobulină, limfocitul T exprimă o singură formă de TCR, odată ce genele au fost rearanjate. Spre deosebire de anticorpi, genele TCR nu suferă hipermutații somatice și moleculele TCR nu sunt secretate.

Dezvoltarea și activarea limfocitelor T

Limfocitele T sunt generate din precursorii din măduva osoasă, care migrează către timus (**Fig. 3.7**). Doar 1% din celulele care intră în timus îl vor părăsi ca limfocite T mature naive pentru a popula organele limfoide secundare. Acest proces (denumit selecție timică) duce la generarea unei cohorte de celule (**Cadranul 3.11**) cu:

- gene rearanjate funcțional, permițând expresia de suprafață a receptorului pentru antigen (TCR), alături de molecula accesorie CD3, implicată în transducția semnalului specific pentru antigen
- selectarea unui co-receptor, fie CD4, fie CD8, pentru stabilizarea interacțiunii dintre TCR și molecula HLA:

Cadranul 3.10 Proprietăți ale imunoglobulinelor (Igs)

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Descriere	Clasa dominantă de anticorpi	Clasa dominantă în răspunsul imun primar	Clasa dominantă în secrețiile membranelor mucoase	Clasa implicată în apararea anti-parazitară (nematode) și în alergii	Exprimată aproape exclusiv pe membrana limfocitelor B
Lanț greu	γ	μ	α	ε	δ
Nivel seric la adult (g/L)	IgG (total) = 8–16 G1 = 6,5 G2 = 2,5 G3 = 0,7 G4 = 0,3	0,5–2	IgA (total) = 1,4–4 A1 = 1,5 A2 = 0,2	17–450ng/mL	0–0,4
Timp de înjumătățire (zile)	21	10	6	2	3
Fixarea complementului					
Cale clasică	++	+++	–	–	–
Cale alternativă	–	–	+/–	–	–
Legarea la mastocite	–	–	–	+	–
Traversarea placentei	+	–	–	–	–

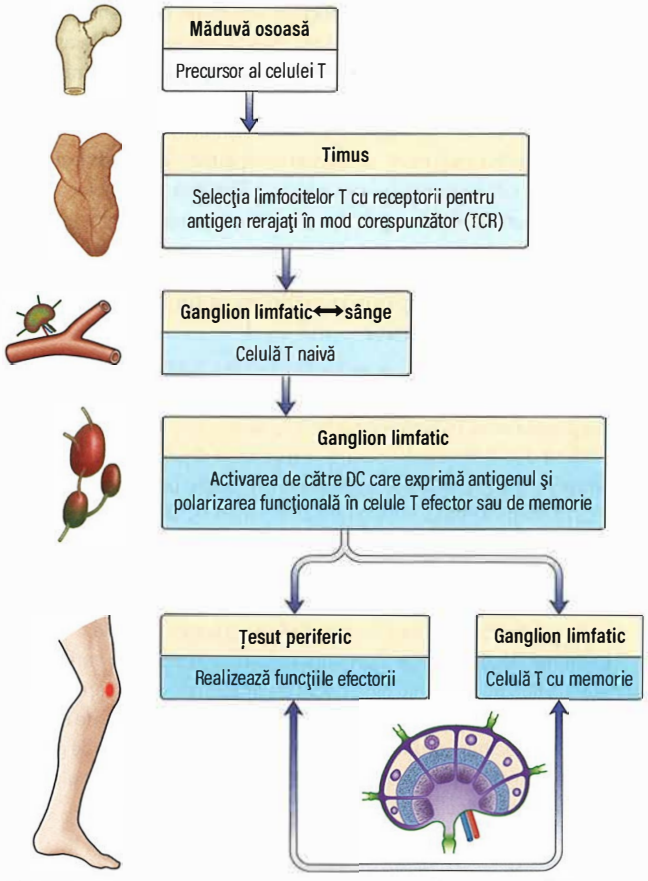


Fig. 3.7 Dezvoltarea limfocitelor T în timus şi ciclul de viaţă în organele limfoide secundare. DC, celulă dendritică; TCR, receptorul pentru antigen al limfocitului T.

Cadranul 3.11 Identificarea limfocitelor T

Limfocite T	Marker	Procent în circulația sanguină	Alte informații
Limfocite T	TCR CD3	100% din celulele T (70% din totalul limfocitelor)	Toate se maturează în timus
Limfocite T helper (Th)	CD4	66%	Th interacționează cu antigene prezentate de molecule MHC II
Limfocite T citotoxice (CTL)	CD8	33%	CTL interacționează cu antigene asociate cu molecule MHC I

CD, cluster of differentiation; MHC, major histocompatibility complex.

- răspunsurile celulelor T CD4 necesită prezentare a peptidului antigenic de către molecule HLA de clasă II *proprii*
- răspunsurile celulelor T CD8 necesită prezentare a peptidelor antigenice de către molecule HLA clasă I *proprii*
- o tendință redusă sau absentă a limfocitelor T selectate de recunoaștere a antigenelor proprii (evitând astfel dezvoltarea de reacţii autoimune).

Astfel, în timpul educației timice, majoritatea TCR sunt respinse în a fi utilizate ulterior (selecţie negativă), fie datorită faptului că receptorul TCR pe care îl exprimă nu este capabil să interacţioneze cu moleculele MHC proprii, fie pentru că TCR se leagă cu o afinitate prea mare, care ar aduce riscul self-reactivităţii şi bolilor autoimune. TCR-urile alese (selecţie pozitivă) prezintă afinitate joasă/intermediară pentru moleculele HLA proprii. În timpul activării post-timice a limfocitelor T naive din ganglionul limfatic, interacțiunea TCR cu complexul HLA trebuie consolidată prin semnale suplimentare (numite co-stimulatoare) furnizate de cDC. Acest lucru asigură faptul că limfocitele T sunt activate de o cDC matură, proces ce se desfăşoară numai în prezența agenților patogeni.

Co-stimularea celulelor T este un eveniment atât de critic în răspunsurile imune încât este reglată foarte strict. Un nivel de control se bazează pe interacțiuni moleculare care sunt denumite ***puncte de control imun***. Un exemplu este antigenul 4 asociat limfocitului T citotoxic (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4), care este exprimat la scurt timp după activarea celulelor T și concurează cu molecula CD28 pentru liganzii CD80 și CD86, generând un semnal negativ ce inhibă activarea celulelor T (**Fig. 3.8**). Acest punct de control imun este exploatat în cadrul unui tratament eficient în artrita reumatoidă, în care interacțiunea dintre CD80/86 și CD28 este blocată, cu ajutorul unui medicament numit Abatacept (cunoscut şi sub denumirea de CTLA-4Ig, fiind o formă solubilă a CTLA-4 fuzionată cu porţiunea Fc a unui anticorp). Interacţiunea Abatacept cu CD80/86 conduce la blocarea co-stimulării şi la suprimarea răspunsurilor celulelor T. Un alt exemplu este punctul de control imun care implică proteina-1 asociată morţii celulare programate (PD-1, progammed cell death protein-1) şi liganzii săi (PD-L1/L2). La fel ca şi CTLA-4, expresia PD-1 este intensificată după activarea limfocitelor T, iar interacțiunea sa cu PD-L1/L2 duce la inhibarea funcției limfocitelor T. PD-L1/L2 pot fi exprimaţi de o varietate largă de celule, incluzând cDC, dar şi de multe celule nonimune, mai ales de către celulele tumorale. ***Blocada punctelor de control imun*** (vezi **Fig. 3.8**) cu ajutorul anticorpilor monoclonali concentraţi asupra interacţiunilor PD-1/PD-L îndepărtează frânele ce acţionează asupra sistemului imun şi se găseşte în centrul celei mai recente revoluţii din imunoterapia cancerului (vezi p. 112), descoperire recompensată în anul 2018 cu premiul Nobel pentru medicină.

Majoritatea limfocitelor T naive sunt localizate în ganglionii limfatici sau splină, în timp ce 2% sunt prezente în sânge, reprezentând un grup de celule recirculante. Limfocitele T naive sunt activate pentru prima dată în ganglionul limfatic, de către antigene prezentate TCR-ului ca peptide scurte, asociate moleculelor complexului major de histocompatibilitate (MHC) de pe suprafața DC (vezi **Fig. 3.5**). Furnizarea semnalelor 1–3 (vezi p. 47) declanșează o cascadă intracelulară de activare a moleculelor de activare, ceea ce duce la inducţia transcripţiei genice în limfocitele T.

Rezultatul este activarea limfocitelor T, divizunea celulară şi polarizarea funcţională, care reprezintă capacitatea dobândită de a promova un anume tip selectat de răspuns imun adaptativ. Toate aceste procese necesită câteva zile pentru a fi realizate. Cele mai bine descrise polarităţi ale răspunsurilor T sunt (**Cadranul 3.12**):

- limfocite T CD4+ pro-inflamatorii; T helper 1 (Th1), Th2 și Th17
- limfocite T CD8+ citotoxice (CTL) (**Cadranul 3.13**)
- limfocite T CD4+ reglatoare (Treg).

Prin diviziune celulară, o proporţie dintre limfocitele T care sunt activate ca răspuns faţă de patogen, vor prelua aceste funcţii efectorii sau reglatorii, în timp ce o altă proporţie de celule este destinată grupului de limfocite cu memorie. Odată ce aceste grupuri au fost stabilite, limfocitele T efectorii şi cele cu memorie, pentru activarea ulterioară, au nevoie de semnale mai puţine, activare ce poate fi indusă şi de monocite, macrofage și limfocitele B.

Funcțiile limfocitelor T CD4+

Ca celulă pivot în răspunsurile imune, limfocitul T CD4+ influențează cele mai multe aspecte ale imunității, fie prin secreţia de citokine, fie prin interacțiunea directă celulă-celulă, un proces adesea denumit „licențiere". Licențierea implică, în mod critic, interacţiunea moleculei

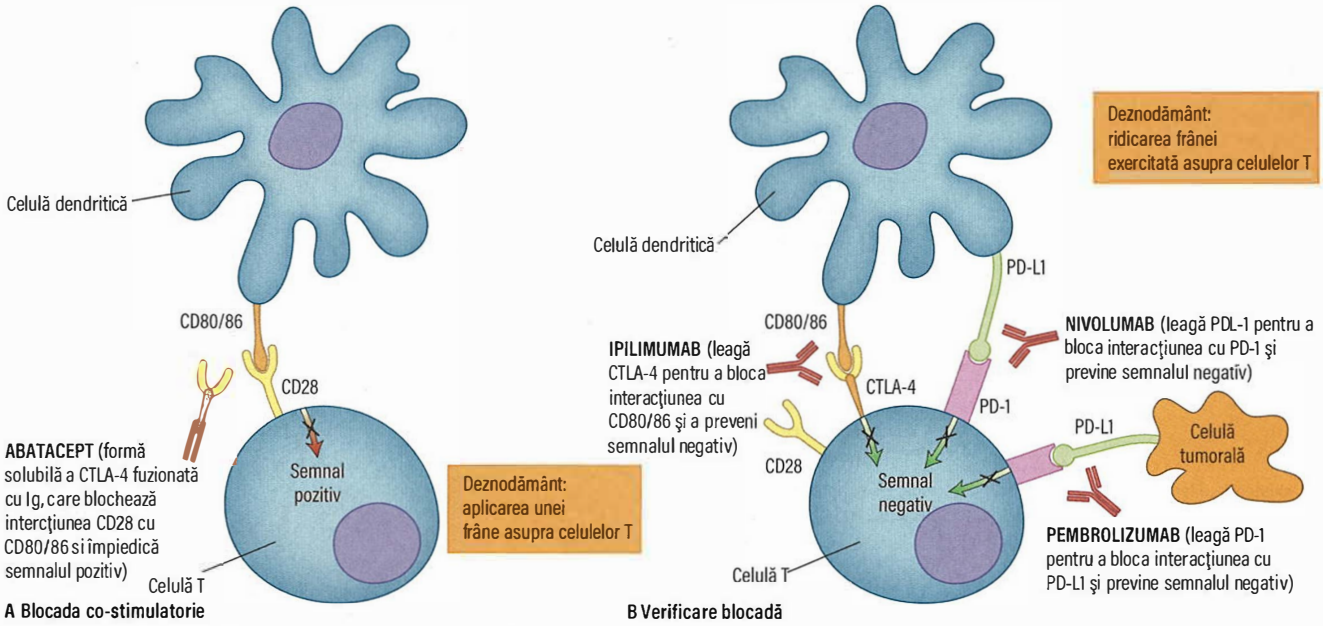


Fig. 3.8 (A) Pentru a se activa complet, celulele T necesită, pe lângă recunoaşterea antigenului, şi co-stimulare (vezi, de asemenea, Fig. 3.5b). Interacţiunea dintre moleculele CD80/CD86 şi CD28 de pe membrana LyT furnizează un semnal co-stimulator activator. Agentul terapeutic abatacept este o moleculă solubilă formată prin fuziunea dintre molecula CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) şi o imunoglobulină. Din moment ce CTLA-4 are o afinitate mult mai mare pentru moleculele CD80/CD86 comparativ cu CD28, abatacept blochează co-stimularea şi inhibă activarea LyT. (B) Curând după activare, LyT exprimă CTLA-4 şi PD-1 (programmed cell death protein-1), molecule ce mediază semnale negative. Anticorpii monoclonali specifici pentru aceste molecule pot bloca interacţiunea acestor perechi de receptori/liganzi şi sunt astfel capabile să anuleze frânele aplicate răspunsului celulelor T, ceea ce ar putea fi critic pentru favorizarea răspunsurilor anti-tumorale.

Cadranul 3.12 Identificarea subseturilor funcţionale de limfocite T

Tip de limfocit T	Principalele citokine care le induc polarizarea	Citokine produse	Funcţii	Principalul rol în răspunsul imun fiziologic
T helper 1 (Th1)	IL-12	IFN-γ, IL-2, TNF-α	Pro-inflamatorii	Organizează uciderea bacteriilor, fungilor şi virusurilor; activează macrofagele pentru a ucide bacterii intracelulare; reglează răspunsurile celulelor T citotoxice
T helper 2 (Th2)	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13	Pro-inflamatorii	Organizează uciderea paraziţilor prin recrutarea eozinofilelor; induc un răspuns imun prin intermediul anticorpilor, în special prin comutarea de clasă la IgE
T helper 17 (Th17)	IL-6, IL-23, TGF-β	IL-17	Pro-inflamatorii	Incomplet definite; capabile să recruteze celule şi să inducă distrugerea ţintelor antigenice; ar putea fi mai rezistente la acţiunea Treg, comparativ cu Th1 şi Th2
T reglator (Treg)	IL-10, TGF-β	IL-10, TGF-β	Reglatorii	Reglatoare ale inflamaţiei

IFN-γ, interferon-gama; IgE, imunoglobulina E; IL, interleukină; TGF-β, factor de creştere şi transformare beta; TNF-α, factor de necroză tumorală alfa.

CD40 exprimată pe un subset specializat de cDC (cDC1), cu ligandul CD40 (CD40L, CD154) de pe limfocitul T CD4+; defectele acestui proces se asociază cu o serie de deficienţe ale răspunsului mediat de anticorpi (vezi mai jos).

Funcţiile majore ale limfocitelor T CD4 sunt:

- ***licenţierea cDC*** în timpul prezentării antigenului pentru activarea limfocitelor T CD8+ şi generarea de celule citotoxice
- ***licenţierea limfocitelor B*** cu scopul iniţierii şi maturării răspunsurilor mediate de anticorpi, ce vor conduce la comutarea de clasă şi la maturaţia de afinitate a anticorpilor, şi la generarea de plasmocite sau celule de memorie
- ***secreţia de citokine*** responsabile pentru creşterea şi diferenţierea unei serii largi de tipuri celulare, în special a altor limfocite T, a macrofagelor şi a eozinofilelor
- ***reglarea răspunsurilor imune***.

Limfocite T helper 1

Celulele T helper 1 (Th1) sunt subtipul efector principal al limfocitelor T CD4+. În mod fiziologic, includ activarea monocitelor/macrofagelor şi a CTL. În patologie, acestea au un rol cheie în protecţia faţă de agenţi patogeni intracelulari cum ar fi virusurile şi micobacteriile. Celulele Th1 sunt recunoscute prin secreţia citokinelor pro-inflamatorii IFN-γ şi TNF-α (**Cadranul 3.13**).

Limfocite T helper 2

În mod fiziologic, celulele Th2 induc răspunsurile mediate de anticorpi, în special pe cele ce implică IgE, şi, de asemenea, activează granulocitele eozinofile. În patologie, au un rol cheie în protecţia faţă de paraziţii extracelulari (helminţi) şi, de asemenea, în răspunsurile imune care stau la baza bolilor alergice. Celulele Th2 sunt recunoscute prin secreţia de IL-4, IL-5 şi IL-13.

Cadranul 3.13 Subseturi majore de limfocite T

Nume	Marker major	Citokine	Carcteristici majore
Th1	CD4	IFN-γ, TNF-α	Subset principal de efectori T CD4+ Protecție față de patogeni intracelulari
Th2	CD4	IL-4, IL-5, IL-13	Protecție față de patogeni extracelulari (paraziți) Rol în bolile alergice
Th17	CD4	IL-17	Protecție anti-fungică Rol în bolile inflamatorii autoimune
CTL	CD8	IFN-γ, TNF-α	Ucid celule țintă după recunoașterea complexelor peptid/HLA clasă I Protecție față de virusuri

CD, cluster de diferențiere; CTL, limfocite T citotoxice; HLA, antigene leucocitare umane; IFN-γ, interferon-gama; IL, interleukină; Th, limfocit T helper; TNF-α, actor de necroză tumorală-alfa.

Limfocite T helper 17

În condiții fiziologice, celulele Th17 induc răspunsuri inflamatorii, în special prin recrutarea de granulocite neutrofile. În patologie, sunt necesare pentru protecția împotriva infecțiilor fungice și sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca având un rol important în boli inflamatorii cronice, cum ar fi scleroza multiplă, artrita reumatoidă și bolile inflamatorii ale intestinului. Sunt recunoscute prin secreția de IL-17.

Limfocite T helper foliculare

Celulele T helper foliculare (Tfh) exprimă CXCR5, co-stimulator inductibil al celulei T (ICOS, inducible T-cell co-stimulator) și secretă IL-21. Sunt responsabile pentru licențierea limfocitelor B și secreția de anticorpi (vezi anterior).

Limfocite T reglatoare

Generarea de limfocite T și B oferă, în urma rearanjărilor, o diversitate potențială extrem de largă de receptori pentru antigen. Deși există procese de selecție menite să elimine limfocitele cu aviditate „periculoasă" pentru „țesuturile proprii", acestea nu sunt perfecte, astfel că potențialul de autoreactivitate rămâne. Faptul că nu există distrugere a țesuturilor proprii la majoritatea indivizilor implică faptul că standardul este reprezentat de o stare de toleranță imunologică față de acestea. Mai multe mecanisme funcționează pentru menținerea acestei stări, inclusiv unele limfocite T CD4+ care răspund la stimularea antigenică prin suprimarea răspunsurilor imune în curs de desfășurare. Aceste limfocite T reglatoare (Treg) exprimă niveluri ridicate de CD25, receptorul pentru IL-2; Treg reglează alte limfocite T prin contactul direct celulă-celulă; de asemenea secretă IL-10 și TGF-β, citokine cu efecte supresoare. Pot fi generate în timus sau post-timic, în periferie. Caracteristica lor principală este expresia crescută a factorului de transcripție Foxp3.

Relevanța clinică a Treg a fost demonstrată de cazuri rare asociate cu defecte ale genei Foxp3, care au condus la sindromul IPEX (***i**mmune **d**isregulation, **p**olyendocrinopathy, **e**nteropathy, **X**-linked). Pacienții cu acest sindrom rar prezintă defecte în funcționarea Treg și dezvoltă, la scurt timp după naștere, o serie de afecțiuni, inclusiv boli autoimune organ-specifice, precum diabetul de tip 1. Multe studii sunt dedicate valorificării acestui potențial natural de reglare al sistemului imun în noi imunoterapii: de exemplu, pentru a controla rejetul grefei de organe și bolile autoimune.

Funcțiile limfocitelor T CD8+

Limfocitele CD8 T citotoxice (CTL) sunt implicate în apărarea față de virusuri. CTL sunt capabile să ucidă celulele infectate viral, după recunoașterea peptidelor virale asociate moleculelor HLA I. CTL-urile trebuie activate mai întâi în ganglionii limfatici de un subset particular de cDC (denumit cDC1), care prezintă același peptid viral ca și celula infectată, fenomen numit prezentare încrucișată și care este licențiată de către limfocitele T CD4+ care recunosc complexele HLA II-peptid viral. Același mecanism de apărare pare să fie aplicabil și în supravegherea tumorală. Acesta este un punct de control care asigură că răspunsurile CTL, care au o mare putere distructivă, sunt activate doar împotriva unei ținte pentru care există și un răspuns al celulelor T CD4+. CTL ucid prin trei mecanisme:

- proteine eliberate din granulele citotoxice (citolizine, cum ar fi perforina, granzima B)
- citokine toxice (ex. IFN-γ, TNF-α)
- molecule de suprafață care induc moartea (ex. ligandul Fas se leagă de Fas de pe suprafața celulelor țintă, mediind apoptoza prin activarea caspazelor, **Fig. 3.9**).

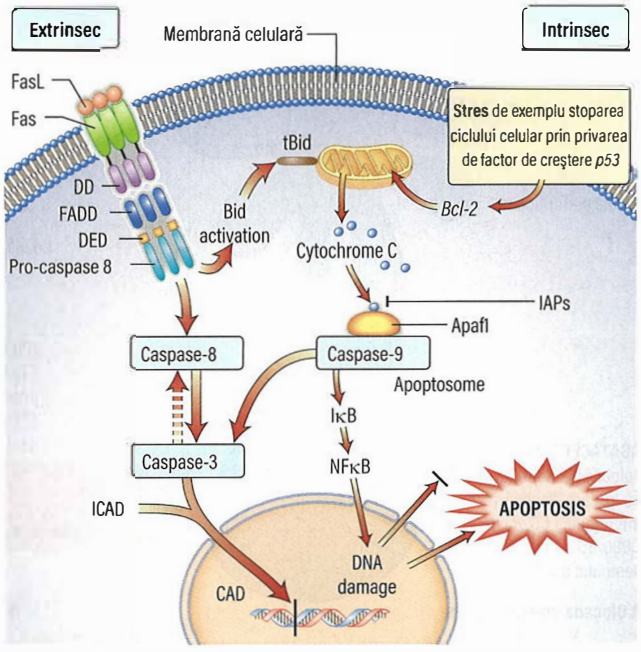


Fig. 3.9 Rețeaua de semnalizare extrinsecă și intrinsecă în apoptoză. Proteinele Fas și Fas ligand (FasL) sunt două proteine care interacționează pentru a activa o cale apoptotică: proces de moarte celulară programată, care înlătură celulele infectate sau conțin ADN deteriorat. Fas și FasL fac amândouă parte din familia TNF (tumour necrosis factor – factorul de necroză tumorală); Fas face parte din familia de receptori transmembranari, iar FasL din familia de citokine asociate membranelor. Când homotrimerul FasL interacționează cu Fas, induce trimerizarea acesteia, ceea ce apropie domeniile morții (DD – death domain) localizate la nivelul cozilor intracitoplasmatice ale Fas. Proteina adaptor FADD (Fas associated protein with death domain, proteina asociată cu domeniul morții de la nivelul Fas) se leagă la aceste domenii activate, care, mai departe, se leagă la pro-caspaza 8 printr-un set de domenii efector ale morții (DED – death effector domains). Când procaspazele 8 sunt aduse laolaltă, suferă un proces de transactivare și se clivează reciproc pentru a elibera caspaza 8, protează care clivează lanțuri proteice consecutiv unor reziduuri de acid aspartic. Caspaza 8 clivează ulterior și activează alte caspaze, ceea ce va putea conduce la activarea caspazei 3. Caspaza 3 clivează ICAD, inhibitorul DNazei activate de caspaze (CAD – caspase activated DNase), proces ce eliberează CAD pentru ca aceasta să poată pătrunde în nucleu și să cliveze ADN-ul. Deși caspaza 3 este molecula cheie în apoptoză, procesul poate fi inițiată de semnale intrinseci, care, întotdeauna, implică eliberarea din mitocondrii a citocromului C și activarea caspazei 9. Apaf1 (apoptotic protease activating factor 1 – factorul de activare a proteazelor căii apoptotice); Bid (membru al familiei proteice Bcl-2); IAPs (inhibitors of apoptosis proteins – inhibitori ai proteinelor din calea apoptotică); IkB (inhibitor of kappa B – inhibitor de kappa B); NFkB, nuclear factor kappa B – factorul nuclear kappa B.

Cadranul 3.14 Exemple de receptori ai celulelor NK

Receptori NK	Liganzi
Inhibitori	
KIR2DL1	Molecule HLA-C
KIR3DL1	Molecule HLA-B
KIRDL2	Molecule HLA-A
NKG2A	Molecule HLA-E
Activatori	
CD16 (receptor de mică afinitate pentru IgG)	IgG
NKG2D	MICA (MHC class I chain related gene A)
KIR2DS1	HLA-C

CD, cluster de diferențiere; HLA, human leukocyte antigens (antigene leucocitare umane); KIR, killer cell immunoglobulin-like receptor (receptor asemănător imunoglobulinei celulei ucigașe); MHC, major histocompatibility complex (complex major de histocompatibilitate).

Celule NK (Natural Killer, ucigașe naturale)

Celulele ucigașe naturale sunt derivate din măduva osoasă, acestea fiind prezente în sânge și în ganglionii limfatici și reprezintă 5–10% din celulele limfoide. Numele lor reflectă două caracteristici. Spre deosebire de limfocitele B și T, celulele NK sunt capabile să:

- își exercite funcția în mod *spontan* (*uciderea* celulelor țintă prin eliberarea de perforină, o proteină capabilă să formeze pori), în absența unei sensibilizări anterioare față de acea țintă
- dobândească această capacitate cu ajutorul unui repertoriu foarte limitat de receptori codați în linia germinativă, ce nu suferă recombinări somatice.

Principalele molecule de suprafață asociate celulelor NK, importante pentru identificarea acestui tip de celule, sunt CD16 (vezi mai târziu) și CD56 (celulele NK sunt negative pentru expresia moleculelor CD3 și TCR). Rolul celulelor NK este de a ucide celulele „anormale" ale gazdei, de obicei celule care sunt infectate cu virusuri sau celule tumorale. Uciderea se realizează în moduri similare cu ale CTL-urilor. Celulele NK secretă, de asemenea, cantități importante de IFN-γ și TNF-α, prin intermediul cărora pot media efecte citotoxice și pot activa alte componente ale sistemelor imune înnăscut și adaptativ. Pentru a deveni activate, celulele NK primesc semnale de la o potențială țintă prin interacțiuni receptori-liganzi (**Cadranul 3.14**). Aceste interacțiuni între perechi de molecule furnizează semnale de activare și de inhibare, iar echilibrul general al acestora determină comportamentul celulei NK. Echilibrul poate fi dereglat la nivelul unei celule infectate viral sau al unei celule tumorale, care ar putea avea, de exemplu, o expresie modificată a moleculelor HLA, ceea ce le marchează ca ţinte pentru a fi ucise de NK.

În plus, prin CD16, care este receptorul de mică afinitate pentru IgG (FcγRIIIA), celulele NK pot ucide celule țintă opsonizate cu IgG, într-un proces denumit citotoxicitate celulară dependentă de anticorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity).

Lecturi suplimentare

Cepika AM, Sato Y, Liu JM et al. Tregopathies: monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1679–1695.

Diefenbach A, Colonna M, Romagnani C. The ILC world revisited. *Immunity* 2017; 46:327–332.

Freud AG, Mundy-Bosse BL, Yu J et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity. *Immunity* 2017; 47:820–833.

Halle S, Halle O, Förster R. Mechanisms and dynamics of T cell-mediated cytotoxicity in vivo. *Trends Immunol* 2017; 38:432–443.

Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol* 2015; 34:130–136.

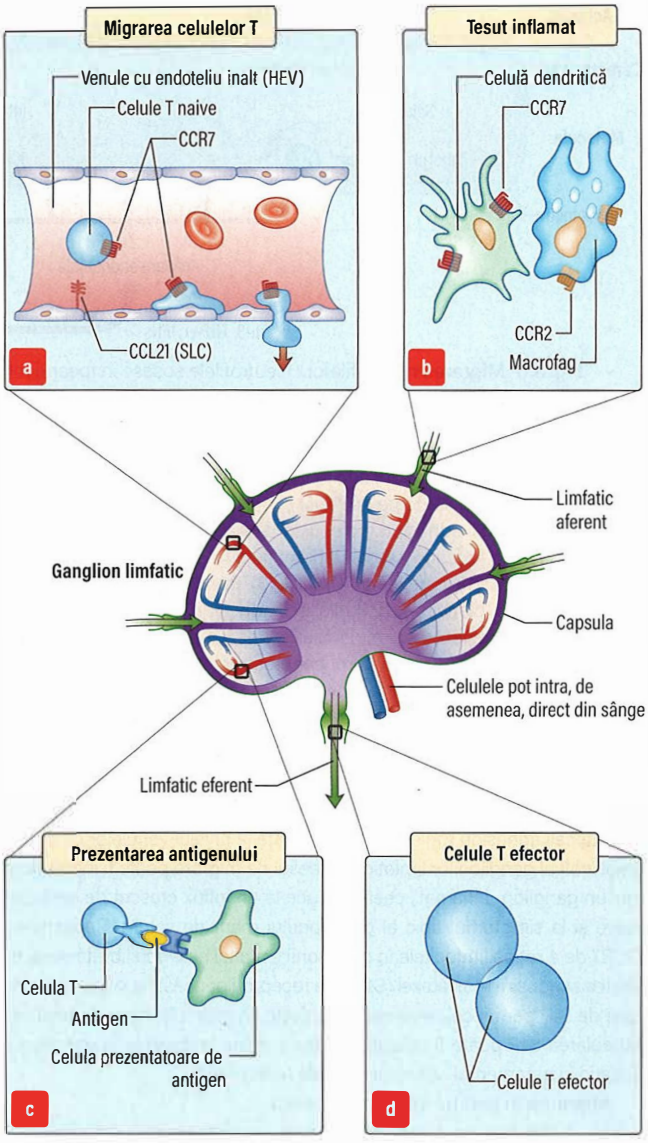


Fig. 3.10 Migrarea unei celule a sistemului imun printr-un ganglion limfatic. (a) *Limfocitele T* migrează prin venulele endoteliale, care exprimă chemokina CCL21 (sau SLC). (b) *Celulele dendritice,* care exprimă CCR7, și macrofagele, care exprimă CCR2, intră în ganglionii limfatici via vasele limfatice aferente și se localizează în paracortex. (c) *Prezentarea antigenelor* (Fig. 3.14 şi Fig. 3.15) conduce la activarea limfocitelor T. (d) *Limfocitele T efector* părăsesc ganglionul limfatic via vasul limfatic eferent..

MIGRAREA CELULELOR

Celulele imune sunt mobile. Ele pot migra în ganglionii limfatici pentru a participa la un răspuns imun (ex. o celulă dendritică „încărcată" cu patogen din piele sau un limfocit T naiv recirculant) sau pot migra din ganglionii limfatici, prin sânge, către situsul unei anumite infecţii din ţesuturi. O astfel de migrare are loc de-a lungul vaselor de sânge și limfatice și este un proces extrem de bine reglat.

Pentru a lua exemplul unei DC care migrează din țesuturi într-un ganglion limfatic prin intermediul vaselor limfatice (**Fig. 3.10**), acest proces este dependent în mare măsură de expresia receptorului pentru chemokine CCR7 de către celula care migrează și de ligandul său (CCL21), exprimat de celule localizate în țesutul țintă. În mod similar, limfocitele naive circulante sunt şi ele $CCR7^+$ și migrează cu ușurință din sânge în ganglionii

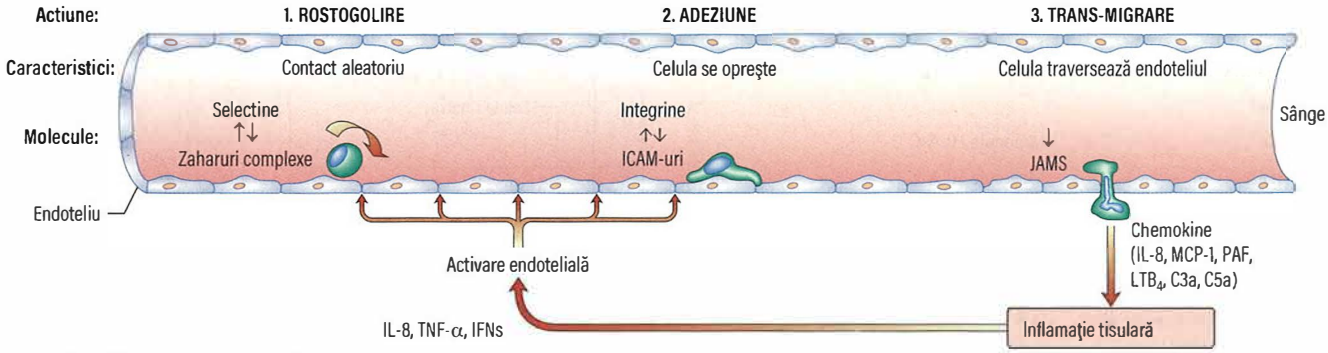


Fig. 3.11 Migrarea neutrofilelor. Neutrofilele sosesc în focarul inflamator atrase de diverşi chemoatractanţi. (1) Ele se *rostogolesc* (roll) de-a lungul pereţilor vasculari, datorită interacţiunii dintre L-selectina de pe membrana lor şi carbohidraţi (ex. sialyl-Lewis) de pe celulele endoteliale. Selectina E de pe endoteliu mediază efecte similare. Selectina-P, E şi L (plachete, endoteliu şi, respectiv, leucocite) se numesc astfel, în funcţie de tipul dominant de celule care le exprimă, şi interacţionează cu carbohidraţi, cum este sialyl-LewisX (CD15s), exprimaţi de celule ale sistemului imun, ducând la încetinirea vitezei de circulaţie şi rostogolirea acestora. (2) *Aderarea fermă* este mediată de interacţiunea dintre integrinele de pe neutrofil şi molecule ICAM 1 (intercellular adhesion molecule 1 – molecula de adeziune inter-celulară 1) şi VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules 1 – molecula de adeziune a celulei vasculare) de pe endoteliu. Cea mai cunoscută integrină este LFA-1 (leukocyte function associated antigen-1 – antigenul 1 asociat funcţiei leucocitare), un heterodimer alcătuit din două lanţuri proteice numite CD11a şi CD18, care leagă ICAM-1. (3) *Trans-migrarea* (diapedeza) se produce ulterior; aceasta este un proces complex, care implică PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule 1 – molecula de adeziune 1 a plachetelor şi a celulelor endoteliale) şi JAMs (junctional adhesion molecules – molecule de adeziune de la nivelul joncţiunilor inter-celulare). După trans-migrare (diapedeză), mediatori precum interleukina-8 (IL-8), factorul chemoatractatnt al macrofagului (macrophage chemoatractive factor) şi TNF-α, atrag neutrofilele în ţesutul infectat unde acestea fagocitează şi distrug bacteriile tapetate cu C3b. IFN, interferoni; LTB4, leukotriene B4; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2); PAF, platelet-activating factor.

limfatici sau prin recirculare tisulară. În plus, limfocitele naive exprimă selectina L, care leagă o moleculă de adeziune de natură glicoproteică, numită molecula glicoproteică de adeziune celulară 1 (GlyCAM-1, glycoprotein cell adhesion molecule-1), exprimată la nivelul venulelor cu endoteliul înalt al ganglionilor limfatici. Procesul de migrare poate fi intensificat într-un ganglion „inflamat", ceea ce duce la un influx crescut de limfocite naive şi la simptomul tipic al ganglionului mărit de volum. Capacitatea CCR7 de a reţine limfocitele în ganglionii limfatici este echilibrată de activitatea sfingosin-1-fosfatazei (S1P) şi a receptorilor acesteia. Nivelurile ridicate de S1P permit celulelor imune activate să recircule înapoi în ţesuturi. Modularea S1P poate fi utilizată pentru a reţine limfocitele în ganglionul limfatic în tratamentul sclerozei multiple (vezi p. 867).

Migrarea în ţesutul inflamat necesită:

- un organ sau un ţesut afectat care semnalizează existenţa unui focar inflamator sau a unei leziuni/infecţii *şi*
- celulele imune responsive, care să se lege şi să adere în mod specific la ţesutul respectiv.

Acest proces este foarte bine organizat şi foarte asemănător pentru toate celulele sistemului imun, implicând trei etape de bază: rostogolire, aderare şi transmigraţie. Fiecare dintre acestea depinde de molecule de adeziune specializate (**Fig. 3.11**).

Expresia acestor molecule (ex. LFA-1-leukocyte function associated antigen-1, antigen 1 asociat funcţiei leucocitelor) este amplificată pe membrana limfocitelor T după activarea în ganglion. Expresia moleculei ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule 1, molecula de adeziune intercelulară 1) pe endoteliul tisular este sensibilă la acţiunea a numeroase molecule pro-inflamatorii şi permite ghidarea celulelor sistemului imun din sânge în ţesuturi. Odată ajunse acolo, celulele se deplasează în direcţia gradientului de concentraţie crescândă de mediatori, cum sunt chemokinele în procesul de chemotaxie.

MOLECULELE HLA ŞI PREZENTAREA ANTIGENELOR

Pe braţul scurt al cromozomului 6 uman se află o colecţie de gene numită complexul major de histocompatibilitate (MHC, major histocompatibility complex – cunoscut sub numele de antigene leucocitare umane sau HLA, la om), care joacă un rol critic în funcţionarea sistemului imun. Genele MHC codează proteine exprimate pe suprafaţa unei varietăţi largi de tipuri celulare care sunt implicate în recunoaşterea antigenului de către limfocitele T. Receptorul pentru antigen al limfocitelor T recunoaşte ligandul său ca pe un peptid antigenic scurt, încastrat în şanţul situat la extremitatea moleculei HLA (**Fig. 3.12**).

Genele HLA sunt, în mod particular, deosebit de interesante pentru clinicieni şi biologi. În primul rând, diferenţele dintre moleculele HLA între indivizi sunt responsabile de respingerea grefei de ţesut şi de organ (de aici denumirea „histo" (ţesut)-compatibilitate). În al doilea rând, deţinerea anumitor gene HLA este legată de susceptibilitatea faţă de anumite boli (**Cadranul 3.15**).

Complexul major de histocompatibilitate uman

MHC uman cuprinde trei clase majore (I, II şi III) de gene implicate în răspunsul imun (**Fig. 3.13**).

Clasele HLA

Genele clasice HLA clasă I

Genele clasice HLA clasă I (denumite şi la) sunt numite *HLA-A*, *HLA-B* şi *HLA-C*. Fiecare codează un lanţ α, care se asociază cu un lanţ β pentru a forma molecula HLA clasă I (**Fig. 3.12**). În timp ce există mai multe tipuri de lanţ α (genele sunt extrem de polimorfice, existând numeroase variante alelice în populaţie), există un singur tip de lanţ β: β_2 microglobulina. Molecula HLA clasă I are rolul de a prezenta peptide antigenice scurte (8–10 aminoacizi) receptorului pentru antigen al unui subset de limfocite T care exprimă co-receptorul CD8. Ca exemplu de polimorfism HLA, există aproape 200 de forme alelice pentru locusul genei A. Moleculele HLA de clasă I sunt exprimate pe toate celulele nucleate.

Genele HLA clasă I non-clasice

Genele HLA clasă I non-clasice sunt mai puţin polimorfe, au o expresie mai restrânsă, pe tipuri de celule specializate şi prezintă un număr restrâns de tipuri de peptide sau nu prezintă deloc. Acestea sunt genele

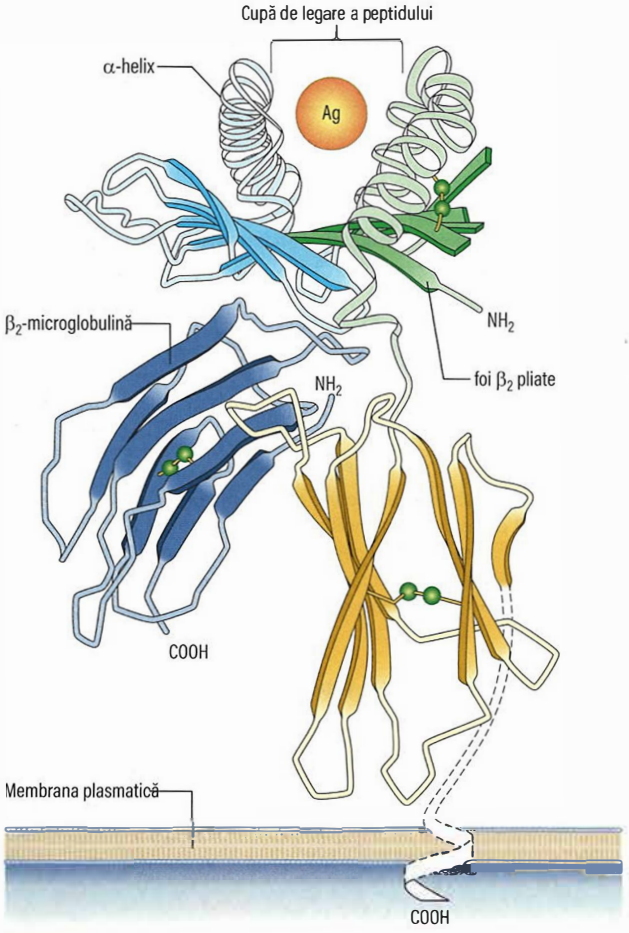


Fig. 3.12 Structura moleculei HLA (MHC uman) clasă I. Cupa de legare a peptidului este utilizată pentru prezentarea antigenului (Ag) limfocitelor T.

HLA-E, F și *G* (gene Ib) și genele MHC înrudite (MIC sau clasa Ic) *A* și *B*. Produşii acestor gene sunt exprimaţi predominant pe celulele epiteliale, semnalează stresul celular și interacționează cu celulele limfoide, în special cu celulele NK (vezi p. 53).

Genele HLA clasă II

Genele de clasă II prezintă trei subregiuni majore: *DP*, *DQ* și *DR*. În aceste subregiuni sunt localizate gene *A* şi *B*, care se combină pentru a forma molecule αβ dimerice, ce prezintă peptide scurte (12–15 aminoacizi) limfocitelor T care exprimă co-receptorul CD4. Genele HLA de clasă II (cu excepţia *DRA*) sunt foarte polimorfe. Alte gene din această regiune codează proteine cu roluri cheie în prezentarea antigenului (ex. TAP, HLA-DM, HLA-DO, subunităţi proteazomice; vezi mai târziu). Genele HLA de clasă II sunt exprimate pe un număr restrâns de tipuri celulare, cunoscute sub numele generic de celule prezentatoare de antigen (APC; DC, monocite/macrofage, limfocite B).

Genele HLA clasă III

Genele HLA clasă III codifică proteine care pot regla sau modifica răspunsurile imune; acestea includ factorul de necroză tumorală (TNF), proteina de șoc termic (HSP) și proteine ale sistemului complement (C2, C4).

Genotipurile HLA și gama de produse proteice ale acestora

Genotipul HLA este notat, în primul rând, prin literele care desemnează locusul (ex. *HLA-A*, *HLA-DR*, *HLA-DQ*). Pentru alelele de clasă I, aceasta este urmată de un asterisc și apoi de un număr, format din două sau patru cifre, care definește varianta alelică a acelui locus, numită adesea tipul HLA (ex. *HLA-A*02* este varianta 02 a genei *HLA-A*). Nomenclatura de clasă II este aceeași, cu excepția faptului că ambele gene *A* și *B* sunt denumite (deși moleculele HLA-DR necesită doar numele genei B, deoarece gena A este aceeași la toți indivizii umani).

Unele principii generale se aplică genelor HLA și produşilor lor proteici:

- Prezența mai multor gene la nivelul fiecărui cromozom 6 și faptul că atât genele materne, cât și cele paterne sunt exprimate co-dominant, permite expresia unui număr considerabil de molecule HLA la nivelul unui individ.

i Cadranul 3.15 Moleculele HLA în asociere cu boli mediate de sistemul imun şi cu infecţii

Patogenia bolii	Boala	Molecule HLA
Autoimunitate	Diabet tip 1	Clasa II: *DQA1*03:01/DQB1*03:02* (susceptibilitate) *DQA1*05:01/DQB1*02:01* (susceptibilitate) *DQA1*01:02/DQB1*06:02* (protecţie) Clasa I: *HLA-A*24, HLA-B*18, HLA-B*39*
	Scleroza multiplă	*HLA-DRB1*15:01* (susceptibilitate)
	Miastenia gravis	*HLA-A*01, HLA-B*08* şi haplotipul extins *HLA-DRB1*03* (susceptibilitate) predomină la femeile tinere *HLA-B*07-DRB1*15* (susceptibilitate) predomină la bărbaţi în vârstă *HLA-DRB1*16, HLA-DRB1*14, HLA-DQB1*05* (susceptibilitate) pentru varianta MUSK
	Sindromul Behçet	*HLA-B*51:01* (susceptibilitate)
	Artrita reumatoidă	*HLA-DRB1*0404* (susceptibilitate)
	Hepatita autoimună	*HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04* (susceptibilitate)
	Sindromul Good-pasture – boala antimembrană bazală glomerulară	*HLA-DRB1*15:01* (susceptibilitate)
	Pemphigus vulgaris	*HLA-DRB1*04:02, HLA-DQB1*05:03* (susceptibilitate)
Boli inflamatorii	Boala celiacă	*HLA-DQA1*05:01/DQB1*02:01* (susceptibilitate)
	Spondilita anchilozantă	*HLA-B*27* (susceptibilitate)
	Psoriazis	*HLA-Cw*06:02* (susceptibilitate)
	Nefropatia membranară idiopatică	*HLA-DQA1* (susceptibilitate)
Boli infecţioase	Infecţia HIV	*HLA-B*27, HLA-B*51, HLA-B*57* (asociată cu progresie lentă) *HLA-B*35* (asociată cu progresie rapidă)
Altele	Narcolepsia	*HLA-DQA1*01:02, HLA-DQB1*06:02* (susceptibilitate) *HLA-DQB1*03:01* (agravant) *HLA-DQB1*05:01, HLA-DQB1*06:01* (protectiv)

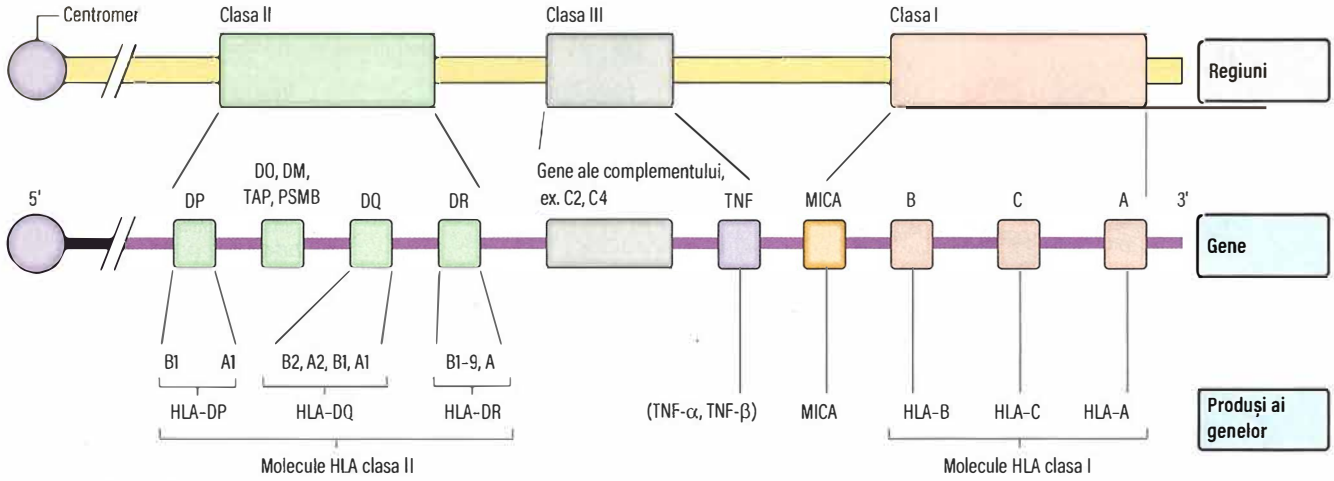


Fig. 3.13 Sistemul antigenelor leucocitare umane (HLA). La nivelul cromosomului 6 se găsesc trei regiuni majore (clasele I-III), ce conţin gene ce codează moleculele HLA clasă I şi II, gene ce codează componente ale sistemului complement, gene ce codează TNF (Tumor necrosis factor - factorul de necroză tumorală) şi alte gene implicate în prezentarea antigenului (HLA-DO, HLA-DM; TAP transporter associated with processing – transportori asociaţi cu procesarea); subunitatea β a proteazomului (PSMB – proteasome beta subunit) şi gene ce codează molecule HLA non-clasice clasă Ic, MICA).

- Existența polimorfismelor pentru fiecare locus asigură expresia unui număr remarcabil de mare de molecule HLA la nivel de populație. Formele polimorfe ale moleculelor HLA diferă predominant la nivelul situsului de legare a peptidelor antigenice (vezi **Fig. 3.12**).

În general, fiecare individ poate lega o gamă de epitopi peptidici provenind din patogeni, pentru creşterea protecţiei individuale; în mod similar, populația are o gamă și mai mare de protecție, ceea ce asigură supraviețuirea speciei.

Prezentarea antigenului

Moleculele HLA leagă fragmente peptidice scurte, generate prin procesarea („fragmentarea") antigenelor proteice mai mari derivate din patogeni. Complexul peptid-HLA este exprimat pe membrana APC pentru a fi recunoscut de către TCR-urile de pe limfocitele T. Există trei căi majore de procesare și prezentare a antigenului:

- ***Calea endogenă*** **(Fig. 3.14)** este o proprietate a tuturor celulelor nucleate; mediul intern celular este eşantionat pentru a genera complexe peptid-HLA clasă I destinate expunerii pe suprafaţa celulei. Într-o celulă sănătoasă, peptidele sunt derivate în citoplasmă din proteine proprii **(Fig. 3.14)** și sunt ignorate de către sistemul imun. Într-o celulă infectată cu virus, proteinele virale sunt procesate și prezentate. Complexele peptide virale-HLA clasă I sunt prezentate limfocitelor T CD8+ care au funcție citotoxică (ucigaşă). Într-un răspuns imun dezvoltat împotriva unei infecții virale, limfocitele T CD8+ care recunosc complexele peptide virale-HLA de pe suprafața unei celule infectate vor ucide celula respectivă, ca mijloc de limitare și eradicare a infecției.
- ***Calea exogenă*** **(Fig. 3.15)** este o proprietate a APC; mediul extracelular este eşantionat. Antigenele sunt internalizate, fie prin procesul de fagocitoză a unui patogen, fie prin pinocitoză, fie prin intermediul unor receptori de suprafață specializați (ex. receptori pentru complexele antigen/anticorp sau pentru sistemul complement). Antigenul este procesat printr-o combinaţie de pH scăzut si enzime proteolitice pentru a fi „încărcat" în moleculele HLA de clasă II. La suprafața APC, complexul peptid patogenic-HLA de clasă II este prezentat și poate interacționa cu limfocitele T CD4+. Prezentarea de către DC poate iniția un răspuns imun adaptativ prin activarea unui limfocit T CD4+ naiv, specific patogenului. Prezentarea de către monocite/macrofage și limfocite B poate menține și amplifica acest răspuns, prin activarea limfocitelor T CD4+ efector și de memorie patogen-specifice.

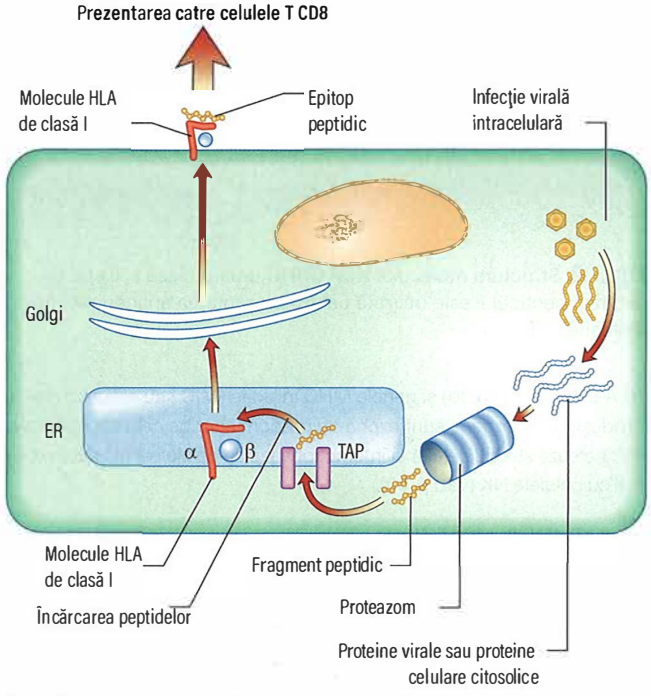


Fig. 3.14 Calea endogenă de prezentare a antigenului.
Antigenul este prezentat limfocitelor T CD8+. Proteinele citosolice derivate din antigene self (celule în repaus) sau virusuri (celule infectate viral) sunt clivate la nivelul proteasomului (un fel de sistem de reciclare proteică) în fragmente de 2-25 aminoacizi. Unele dintre aceste peptide sunt transportate în lumenul reticului endoplasmatic (ER – endopalsmic reticulum) de către un transportor (TAP – Transporter associated with antigen processing), fragmentate încărcate în molecule HLA de clasă I goale. Acestea sunt exportate către membrana de suprafaţă pentru a fi prezentate limfocitelor T CD8+.

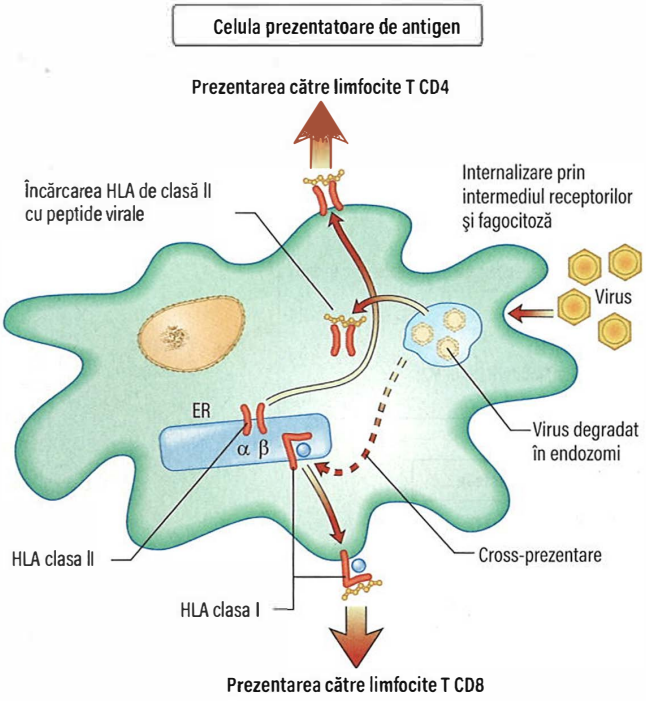


Fig. 3.15 Calea exogenă de prezentare a antigenului şi cross-prezentarea. Materialul extern (de exemplu, particule virale) este internalizat de celulele prezentatoare de antigen şi degradat în compartimente veziculare specializate cu ajutorul unei combinaţii între un pH scăzut şi proteoliză. Peptidele generate sunt apoi încărcate în moleculele HLA II pentru a fi prezentate limfocitelor T CD4+. Materialul poate fi de asemenea transferat de-a lungul celulei astfel încât să fie încărcat în molecule HLA de clasă I pentru a fi prezentate limfocitelor T CD8+. Acest proces de cross-prezentare este restrâns la APC-uri specializate, aşa cum este celula dendritică. ER, reticul endoplasmatic.

- ***Prezentarea încrucișată*** (cross-prezentarea) se referă la capacitatea unor APC-uri (în principal cDC1) de a internaliza antigene exogene și de a le prelucra pe calea endogenă (**Fig. 3.14**). Aceasta este o componentă esențială în activarea răspunsurilor limfocitelor T citotoxice împotriva unui virus.

Lecturi suplimentare

Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics* 2019; 71:171–187.
Lézaro S, Gamarra D, Del Val M. Proteolytic enzymes involved in MHC class I antigen processing: a guerrilla army that partners with the proteasome. *Mol Immunol* 2015; 68:72–76.
Sadegh-Nasseri S, Kim A. Exogenous antigens bind MHC class II first, and are processed by cathepsins later. *Mol Immunol* 2015; 68:81–84.
Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2017 17:30–48.
http://hla.alleles.org/ *Information on the human MHC.*

COOPERAREA IMUNĂ

Inflamaţia acută: evenimente și simptome

Aceasta reprezintă o reacţie precoce şi rapidă a gazdei faţă de lezarea țesuturilor. Luăm ca exemplu clasic infecţia bacteriană:

- Creşterea locală a numărului de patogeni duce la activarea directă a sistemului complement în țesuturi, urmată de degranularea mastocitelor.
- Mediatorii inflamației (de la nivelul mastocitelor și al complementului) induc modificări ale fluxului sanguin, atrag și activează granulocitele (neutrofile).
- Concomitent, apar simptomele locale precum căldură, durere, edem și roșeață, dar, posibil, şi simptome sistemice, cum este febra, datorată efectului unor citokine din circulaţie (IL-1, IL-6, TNF-α) la nivelul hipotalamusului. Într-adevăr, mutațiile genice care duc la acțiuni excesive ale IL-1 (ex. mutația genei *IL1RN*, care codează un antagonist natural al IL-1) dau naștere la boli rare, manifestate doar prin aceste simptome, la care se pot adăuga eroziune osoasă și erupții cutanate, ce pot fi tratate prin blocarea IL-1, folosind un antagonist solubil al receptorului pentru IL-1 (anakinra), sau cu ajutorul anticorpilor monoclonali anti-IL-1β.
- Mediatorii activi sistemici (în special IL-6) inițiază, de asemenea, producerea proteinei C-reactive (CRP, C-reactive protein) la nivelul ficatului.
- Liza bacteriană are loc ulterior prin acţiunea sistemului complement și a neutrofilelor, ceea ce duce la formarea de fluid în spațiul extracelular, ce conține bacterii moarte sau muribunde și granulocitele gazdei („puroi").
- La locul intrării agentului patogen, există adesea o relativă hipoxie tisulară. Presiunea scăzută a oxigenului are ca efect amplificarea răspunsurilor celulelor sistemului imun înnăscut și suprimarea răspunsului celulelor sistemului imun adaptativ. Acesta este probabil un mijloc eficient de prevenire a activării imune excesive, care poate duce la daune colaterale (**Fig. 3.16**).
- Procesul inflamator va fi organizat şi izolat prin depunere locală de fibrină, cu scopul de a proteja gazda.
- Antigenele provenite de la nivelul patogenilor circulă prin vasele limfatice (ce pot deveni vizibile în țesuturile superficiale, sub formă de limfangite, trasee de culoare roșie), fie ca molecule solubile, fie transportate de celule dendritice, inițiind răspunsuri imune adaptative, care necesită aproximativ 7–14 zile la prima întâlnire dintre gazdă şi patogen. DC sunt activate via sistemele PRR-PAMP (**Fig. 3.5**).
- Răspunsul imun adaptativ conduce la activarea limfocitelor T și B patogen-specifice și la producția de anticorpi specifici patogenului, inițial din clasa IgM, anticorpi cu afinitate joasă până la moderată, iar ulterior, din clasa IgG (sau IgA dacă infecția este localizată în mucoase), de mare afinitate.
- Remisiunea infecției este susținută de activitatea de „curățare" („scavenging") a macrofagelor tisulare.

Inflamația cronică: evenimente și simptome

Inflamaţia care se dezvoltă ca răspuns la agresiuni imunologice ce nu pot fi rezolvate în decursul a zile sau săptămâni dă naştere unei inflamații cronice. Exemplele includ agenți infecțioși (virusuri care provoacă infecții cronice, precum hepatita B și C sau bacterii intracelulare cum ar fi micobacteriile) și toxine din mediu (cum ar fi azbestul și siliconul). La nivel intracelular, procesele cheie de generare a inflamazomului (vezi p. 46) și autofagia (vezi p. 46) servesc la amplificarea procesul inflamator cronic. Inflamaţia cronică este, de asemenea, semnul distinctiv al unor forme de boală alergică, a bolilor autoimune și a rejetului grefei.

Caracteristica comună a acestor procese patologice este dificultatea de îndepărtare a stimulului provocator. De exemplu, unele virusuri şi micobacterii rămân ascunse intracelular. În multe feluri, situaţiile patologice care rezultă sunt inadvertente: sistemul imun este prins între repercusiunile de a nu se adresa infecției sau agresiunea şi leziunile tisulare care sunt produse de activarea cronică a limfocitelor şi a celulelor mononucleare.

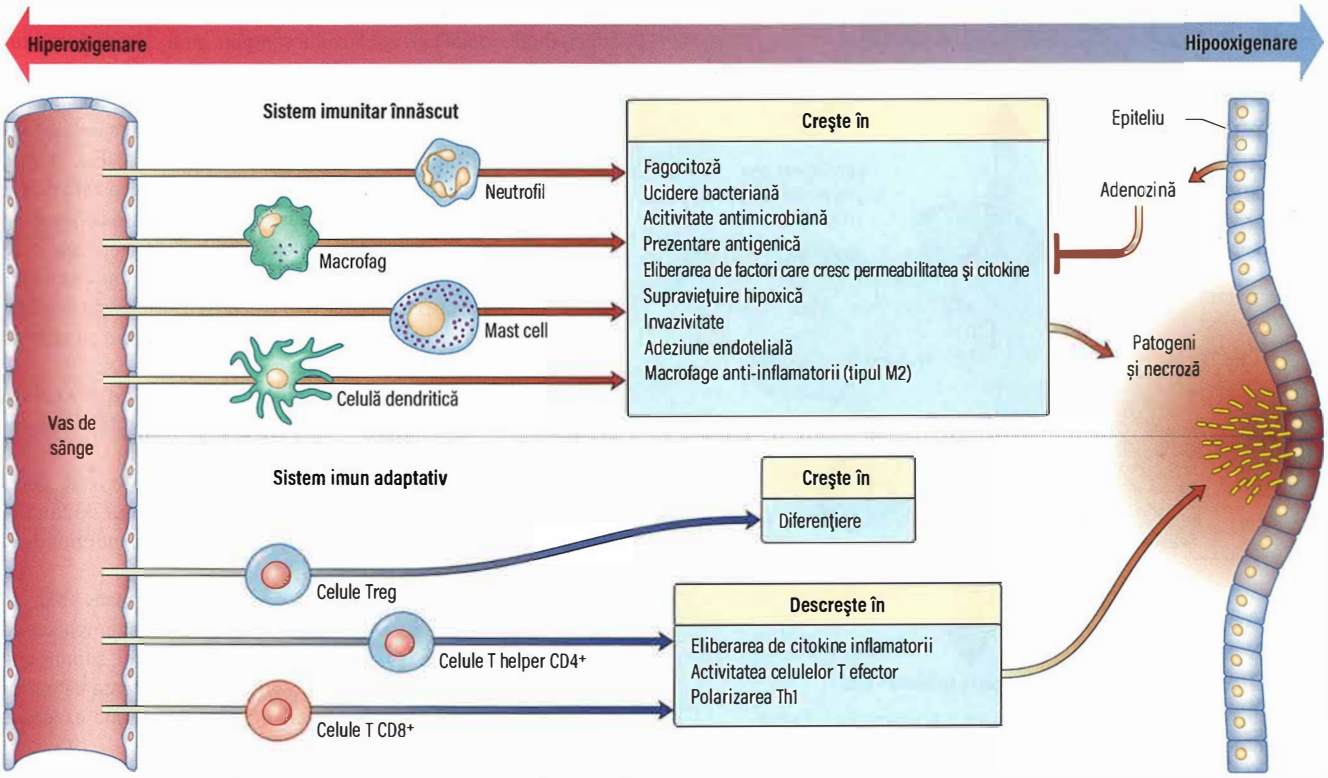


Fig. 3.16 Hipoxia şi inflamaţia. La nivelul situsului de invazie a patogenilor şi al situsurilor necrotice, presiunea oxigenului este scăzută. Hipoxia intervine în procesul inflamator prin amplificarea răspunsurilor mediate de celulele sistemului imun nespecific şi prin inhibarea răspunsurilor adaptative. Per ansamblu, acesta reprezintă un beneficiu pentru gazdă deoarece sunt evitate răspunsurile imune excesive, necontrolate.

Mycobacterium leprae

În infecţia cu *Mycobacterium leprae* (lepra, p. 550) această caracteristică este bine demonstrată. Acelaşi microorganism poate induce două forme foarte diferite de boală: lepra lepromatoasă şi lepra tuberculoidă. În forma tuberculoidă apare un răspuns imun puternic faţă de infecţia cronică, dar acest răspuns imun provoacă leziuni ale nervilor periferici şi zone de parestezie la nivelul pielii. În forma lepromatoasă, răspunsurile Th1 sunt mai puţin pronunţate şi infecţia este mai răspândită, dar afectarea nervoasă este mai redusă.

În ambele forme ale bolii, inflamaţia cronică poate duce la deteriorarea permanentă a organelor sau la afectarea funcţiei vasculare şi poate fi fatală. Dacă stimulul este înlăturat, inflamaţia se resoarbe. În lepră, aceasta este obţinută prin tratament cu antibiotice. Reacţia inflamatorie poate reveni, însă, rapid (24–48 ore) la re-expunere. Pe acest răspuns rapid la reexpunere se bazează testarea epicutană (patch) pentru identificarea etiologiei dermatitei de contact, o altă formă de inflamaţie cronică şi, de asemenea, testul Mantoux (IDR, intradermoreacţia la tuberculină) sau testul pentru măsurarea nivelului seric de IFN-γ (IGRA, interferon gamma release) al imunităţii tuberculoase.

Principalul eveniment imunologic este prezenţa unui situs inflamator care implică limfocite T şi B şi APC-uri, în special macrofage. Dacă antigenul persistă, inflamaţia devine cronică, iar macrofagele din leziune fuzionează pentru a forma celule gigant şi celule epitelioide. Se dezvoltă răspunsuri imune mediate de ambele tipuri de efectori, Th1 şi Th2, dar sindroame specifice pot fi polarizate către unul sau altul (ex. infecţiile cronice cu micobacterii sau cele virale iniţiază răspunsuri Th1, în timp ce inflamaţia cronică din alergii se asociază cu răspunsuri Th2).

Atunci când inflamaţia este suficient de cronică, poate căpăta aparenţa unui ţesut limfoid organizat care seamănă cu un centru germinal al unui ganglion limfatic (ex. în articulaţii în artrita reumatoidă, p. 456). Există o producţie masivă de citokine de către limfocite T şi APC, ce contribuie la deteriorarea ţesuturilor locale. Granulomul, care izolează stimulul agresor, poate de asemenea să apară, iar acesta conduce la fibroză şi calcificare. În mod tipic, simptomatologia este legată de situsul inflamaţiei şi de tipul de patologie, dar pot apărea de asemenea efecte sistemice, precum febra şi pierderea în greutate.

Boala Crohn

Inflamaţia cronică este un semn distinctiv al mai multor boli mediate de sistemul imun sau al bolilor autoimune, dar, de multe ori, nu este clar ce declanşează şi menţine procesul inflamator. Rezultatele unor studii extinse, care identifică baza genetică a acestor tulburări (GWAS, genome-wide association studies, p. 33), încep să ofere câteva indicii. Un bun exemplu este boala Crohn (vezi p. 1198). Câteva dintre polimorfismele asociate cu boala Crohn rezidă în gene cunoscute ca fiind implicate în formarea inflamazomului, aşa cum ar fi *NOD2*. Studiile GWAS au evidenţiat că citokinele şi căile de reglare ale citokinelor par să fie critice în boala Crohn: în special IL-23R (gena care codează receptorul pentru IL-23), ce influenţează diferenţierea celulelor Th17. Indicii precum acestea arată că pacienţii cu boală Crohn prezintă o afectare importantă a abilităţii de a controla sau a stopa activitatea inflamazomului, precum şi o predispoziţie de a dezvolta răspunsuri imune polarizate către secreţia de citokine pro-inflamatorii. Aceste informaţii pot fi acum exploatate pentru a crea noi abordări terapeutice, cum ar fi anticorpii monoclonali care ţintesc citokinele cheie.

Lecturi suplimentare

Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364:656–665.

Cadranul 3.16 Investigații ale sistemului imun în laboratorul clinic

	Măsurare/evaluare	Interpretare
Proteine	Proteina C-reactivă	Niveluri crescute indică infecții sau inflamație
	Imunoglobuline totale	Niveluri crescute indică deficiențe în anticorpi, ca rezultat al unor imunodeficiențe primare sau secundare altor afecțiuni. Niveluri crescute (ex. IgM) se asociază cu infecții acute virale (ex. hepatita A)
	Subclase IgG	Scăderea specifică a subclaselor de IgG (1-4) ar putea indica imunodeficiențe. Niveluri crescute de IgG4 apar în boala IgG4
	Sistemul complement: niveluri serice și funcții	Niveluri scăzute indică consum excesiv în hipersensibilitatea mediată de complexe imune sau deficiențe primare, ce pot fi confirmate prin testarea căilor de activare (alternativă sau clasică)
	IgE	Niveluri crescute apar în alergii; IgE-alergen specifice sunt utile pentru identificarea stimulului (ex. polen), componentele alergenice pot fi utile pentru evaluarea riscului de anafilaxie sau a riscului de reactivitate încrucișată între alergeni
Celule	Neutrofile	Niveluri crescute apar în infecții bacteriene; niveluri scăzute în imunodeficiențe secundare
	Eozinofile	Niveluri crescute apar în alergii și în infecții parazitare
	Limfocite T CD4+	Niveluri scăzute se pot datora infecției HIV
Funcții	Puseul respirator al neutrofilelor	Absent în imunodeficiențele asociate bolii granulomatoase cronice
	Proliferarea limfocitelor T	Scăzută în imunodeficiențe primare T
Autoanticorpi (vezi și Cadranele **3.23** și **18.6**)	Factorul reumatoid, anticorpi anti-peptide citrulinate (ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies)	Artrita reumatoidă
	Autoanticorpi anti-ADN dublu catenar	Lupus eritematos sistemic
	Anticorpi anti-receptorul pentru acetilcolină	Miastenia gravis
	Anticorpi anti-neutrofil (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)	Vasculite
	Ac anti-mitocondrii	Colangita biliară primară

INVESTIGATII PARACLINICE PENTRU EVALUAREA SISTEMULUI IMUN

În laboratorul de imunologie clinică, proteinele și celulele sistemului imun pot fi măsurate pentru a se stabili statusul acestuia. Rezultatele pot indica o boală inflamatorie sau infecțioasă nediagnosticată (ex. un nivel ridicat de CRP); o stare de imunodeficiență (ex. o concentrație scăzută de IgG seric) sau alte situații patologice ale sistemului imun (ex. prezența de autoanticorpi sau de IgE-alergen specifice).

Exemple ale celor mai uzuale teste și interpretarea lor sunt prezentate în **Cadranul 3.16**.

Cadranul 3.17 Clasificarea imunodeficiențelor și a principalelor afecțiuni din fiecare categorie[a]

Componentul imun	Exemple de afecțiuni
Deficiență a limfocitelor T	Sindrom DiGeorge
	Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) din infecția cu HIV
	Defecte de activare ale celulelor T (ex. mutații la nivelul lanțurilor CD3)
	Sindromul hiperimunoglobulinemiei M X-înlănțuit (XHIM; deficiența de CD40L)
Deficiență a limfocitelor B	Agamaglobulinemia X-înlănțuită
	Imunodeficiența comună variabilă X-înlănțuită (XLA)
	Deficiența selectivă de IgA
Defecte combinate ale celulelor T și B	Imunodeficiență severă combinată SCID (datorată, de exemplu, defectelor de la nivelul lanțului comun γ al receptorilor pentru IL-2, 4, 7, 9, 15)
Interacțiunea celulă T – celulă prezentatoare de antigen	Deficiență de receptor IFN-γ
	Deficiența de IL-12 și deficiența de receptor pentru IL-12
Defecte ale neutrofilului	Boala granulomatoasă cronică (CGD)
	Deficiența de adeziune a leucocitelor (LAD)
Deficiențe ale componentelor sistemului complement	Cale clasică
	Cale alternativă
	Cale comună (post-C3)
	Proteine reglatorii
	Lectina care leagă manoza

[a] În afară de SIDA , toate afecțiunile prezentate aici sunt imunodeficiențe primare

IMUNODEFICIENȚE CLINICE

Imunodeficiențe secundare (dobândite) versus imunodeficiențe primare

Majoritatea formelor de imunodeficiență sunt secundare unor infecții (în principal, HIV) sau unor terapii (ex. corticosteroizi, terapie cu anticorpi monoclonali, medicamente citotoxice anti-tumorale, ablația medulară pre-transplant). Alte exemple de imunodeficiențe secundare sunt:

- ***Neutropeniile dobândite***, sunt relativ frecvente (ex. datorită mielosupresiei induse de unele afecțiuni sau medicamente, datorită unei rate crescute de distrugere în hipersplenism sau în neutropenia autoimună) și se asociază cu un risc crescut de infecții, odată ce numărul neutrofilelor scade sub 0.5×10^9/L.
- ***Reducerea dobândită a nivelului seric al imunoglobulinelor*** (hipogamaglobulinemie), care este întâlnită la pacienții cu mielom multiplu și leucemie limfocitară cronică sau limfom.
- ***Deteriorarea apărării împotriva bacteriilor capsulate***, cum este cazul în infecția cu pneumococ, după splenectomie; se înțelege de la sine că astfel de pacienți ar trebui să primească vaccinuri pneumococice, meningococice și pentru Hib (**Cadranul 16.18**).

Imunodeficiențele primare sunt rare și se manifestă la naștere, ca efect congenital al unui defect de dezvoltare sau ca urmare a

Cadranul 3.18 Imunodeficienţe şi infecţii asociate

Neutropenie şi funcţie defectuoasă a neutrofilelor
- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Bacteroides* spp.
- *Aspergillus fumigatus*
- *Candida* spp. (systemic)

Defecte de opsonizare (deficienţă în anticorpi/complement)
- Pneumococ
- *Haemophilus influenzae*
- Meningococcus
- *Streptococcus* spp. (capsulated)

Deficienţă selectivă în anticorpi
- *Campylobacter* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Ureaplasma* spp.
- Echovirus
- *Pseudomonas* spp.

Defecte ale căii litice a sistemului complement (C5-9)
- Meningococ
- Gonococ (diseminat)

Defecte ale Ly T sau defecte de prezentare a antigenului
- *Listeria monocytogenes*
- *Legionella pneumophilae*
- *Salmonella* spp. (non-*typhi*)
- *Nocardia asteroides*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Micobacterii atipice, în special *M. avium*-intracelulare
- *Candida* spp. (mucocutaneous)
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Toxoplasma gondii*
- Herpes simplex
- Herpes zoster
- Citomegalovirus
- Virusul Epstein-Barr

unor anomalii genetice (**Cadranul 3.17**). Defectele genice pot să devină manifeste mai târziu în copilărie, iar unele forme de imunodeficienţă se manifestă tipic în adolescenţă sau la o vârstă adultă.

Tabloul clinic al imunodeficenţelor

Infecţiile asociate cu imunodeficienţe au mai multe caracteristici tipice:
- Sunt adesea cronice, severe sau recurente.
- Se remit doar parţial cu antibioterapie sau se manifestă rapid după încetarea terapiei.
- Microorganismele implicate sunt adesea neobişnuite („oportuniste" sau „atipice").

Tiparul de infecţie este sugestiv, în funcţie de tipul de microorganism implicat (**Cadranul 3.18**):
- ***Microorganismele „oportuniste"*** au virulenţă scăzută, dar devin invazive în stările de imunodeficienţă, de ex. micobacterii atipice, *Pneumocystis jiroveci*, *Staphylococcus epidermidis*.
- ***Defectele fagocitelor*** cauzează, de exemplu, infecţii profunde ale pielii, abcese şi osteomielită.
- Pacienţii afectaţi de ***deficienţele legate de producerea de anticorpi*** prezintă infecţii cu patogeni piogeni (care induc formarea de puroi).
- ***Deficienţele care afectează limfocitele T*** se asociază cu infecţii cu fungi, protozoare şi microorganisme intracelulare.
- ***Deficienţele congenitale*** care afectează producerea de anticorpi nu se manifestă timp de câteva luni după naştere, ca urmare a perioadei de înjumătăţire de 28 de zile a IgG materne.

Istoricul familial poate dezvălui informaţii legate de o moarte inexplicabilă a unui frate, de faptul că doar bărbaţii familiei sunt afectaţi (afecţiuni legate de cromozomul X) sau de consangvinitate; fiecare dintre acestea face mai probabil diagnosticul unui sindrom genetic primar. Boala grefă contra gazdă (GVHD, graft-versus-host disease) poate să apară ca o complicaţie a unei imunodeficienţe, primare sau secundare, a limfocitelor T. Pentru ca GVHD să se producă, trebuie ca primitorul să aibă funcţiile limfocitelor T afectate şi să primească limfocite T imunocompetente de la un donator non-identic din punct de vedere al moleculelor HLA (vezi mai tarziu). GVHD este de obicei cauzată de unele intervenţii terapeutice, cum sunt transfuziile sau transplantul, dar poate fi datorată şi transferului transplacentar de celule materne, caz în care se numeşte ***grefare materno-fetală***.

Imunodeficienţe primare

Deficienţe ale limfocitelor T

Sindromul DiGeorge complet

Sindromul DiGeorge apare cu o frecvenţă de 1–5 cazuri la 100.000 de locuitori şi se datorează unor deleţii la nivelul braţului lung al cromozomului 22. Poate prezenta manifestări foarte variate ce includ anomalii cardiace, faciale, disfuncţie timică, deformări ale vălului palatin, hipocalcemie/hipoparatiroidism, toate cuprinse în acronimul „CATCH 22". La indivizii afectaţi de sindromul DiGeorge născuţi fără timus, absenţa organului esenţial pentru maturarea limfocitelor T face ca aceşti indivizi să prezinte un număr scăzut de limfocite T sau chiar absenţa acestora, iar răspunsurile proliferative sunt de asemenea reduse sau absente. În afară de suplimentarea cu calciu, corectarea anomaliilor cardiace şi antibioterapie profilactică, s-a raportat că vindecarea a fost posibilă prin transplantare timică, folosind transplant de ţesut sau de celule stem fetale (SCT, stem cell transplant) de la fraţi HLA-identici. Alte afecţiuni caracterizate de absenţa timusului includ deficienţa de Foxn1 şi sindromul CHARGE (coloboma, defecte cardiace, atrezia (imperforaţia) coarnelor nazale, retard în creştere şi dezvoltare, anormalităţi ale urechii) cauzate de mutaţii la nivelul genei CHD7.

Alte deficienţe ale limfocitelor T

Au fost caracterizate şi alte deficienţe ale limfocitelor T cauzate de defecte ale unei singure gene; acestea devin frecvent manifeste începând cu vârsta de 3 luni şi se asociază cu infecţii ale gurii şi pielii induse de *Candida albicans*, diaree prelungită, febră şi incapacitate de dezvoltare. Aceste tulburări sunt similare, în ceea ce priveşte manifestările şi tratamentul, celor întâlnite în imunodeficienţele combinate ale limfocitelor T şi B.

Deficienţe ale limfocitelor T şi B

Imunodeficienţe severe combinate

Imunodeficienţele severe combinate (SCID, severe combined immunodeficiencies) reprezintă un grup heterogen şi rar (1–2 naşteri viabile la 100.000 de locuitori) de tulburări determinate genetic, consecinţe ale afectării imunităţii mediate de limfocitele T, celulele NK şi limfocitele B. Cea mai comună formă de SCID este indusă de un defect legat de cromozomul X (X-înlănţuit) al genei ce codează lanţul γ comun la IL-2R, ce interferă cu funcţia nu doar a IL-2, ci şi a IL-4, IL-7, IL-9 şi IL-15, care au acest component comun în structura receptorilor lor. Manifestările clinice sunt similare celor din

imunodeficiențele singulare ale limfocitelor T. Celulele T și NK sunt absente în sângele periferic, în timp ce numărul limfocitelor B poate fi normal. Cel mai eficient tratament în toate formele de SCID este SCT, preferabil de la donatori HLA identici, cum ar fi frații. Pentru unele tulburări, așa cum sunt ADA (adenosine deaminase) și SCID indusă de defecte ale lanțului γ, terapia genică este posibilă în absența unui donator compatibil.

Sindromul hiper-IgM

Este posibil ca această imunodeficiență mixtă sau combinată să nu fie diagnosticată până relativ târziu, pe parcursul vieții. De obicei, este determinată de un defect legat de cromozomul X, la nivelul genei ce codează molecula CD40 ligand (CD40L sau CD154). Semnalizarea mediată de interacțiunea dintre CD40 de pe membranele limfocitelor B și CD40L de pe limfocitele T este necesară pentru generarea de limfocite B care au suferit comutarea de clasă și exprimă imunoglobuline cu afinitate înaltă și pentru răspunsuri mature ale celulelor T. În deficiența de CD40L, limfocitele B nu sunt capabile să schimbe clasa imunoglobulinelor, producând doar IgM. Nivelurile serice ale altor clase de imunoglobuline, cum sunt IgG și IgA sunt absente sau extrem de reduse și se descriu defecte moderate în funcționarea celulelor T. Sunt descrise și forme autozomale ale acestei imunodeficiențe, asociate cu defecte ale moleculei CD40, defecte ale citidin-deaminazei indusă de activare (AID, activation-induced cytidine deaminase) și defecte ale uracil-ADN glicozilazei (UNG-uracil-DNA glycosylase).

Apar infecții cu microorganisme oportuniste, ca de exemplu *Pneumocystis*, *Cryptosporidium*, *Candida*, *Cryptococcus* și infecții cu herpes virusuri. Tratamentul este de substituire a imunoglobulinelor, medicație antifungică, antibiotice și evitarea infecției cu *Cryptosporidium* prin fierberea apei. SCT este utilizat la unii pacienți.

Sindromul Wiskott-Aldrich

Este o afecțiune X-înlănțuită (Xp11-23), apărută ca urmare a unui defect la nivelul unei gene implicate în transmiterea semnalelor și în funcționarea citoscheletului. Sindromul este asociat cu eczeme și trombocitopenie; este o imunodeficiență mediată celular, cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor. Pot apărea, de asemenea, manifestări autoimune și malignități limforeticulare. Au fost descrise mutații activatoare la nivelul aceleiași gene, mutații care pot determina neutropenie congenitală severă, ceea ce evidențiază rolul cheie al serin proteazei Wiskott-Aldrich (WASP) în reglarea sistemului imun.

Ataxia telangiectazia

Pacienții ce dezvoltă această afecțiune prezintă defecte ale mecanismelor implicate în repararea ADN-ului și imunodeficiențe mediate celular, cu niveluri scăzute de IgA și IgG2. Frecvent, dezvoltă malignități limfoide, iar speranța scăzută de viață este adesea consecința afectării neurologice.

Imunodeficiențe asociate infecției cu virusul Epstein-Barr

Indivizii aparent normali, dar cu predispoziție genetică, pot dezvolta infecții severe cu virusul Epstein-Barr (EBV), limfoproliferări policlonale induse de EBV, imunodeficiențe combinate, anemie aplastică și malignități limfoide. EBV pare să acționeze ca un declanșator al unei imunodeficiențe tăcute, nemanifeste. Au fost descrise mai multe susceptibilități genetice față de infecția cu EBV, inclusiv boala limfoproliferativă 1 și 2 (XLP1 și XLP2), X-înlănțuită, care demonstrează defecte ale genelor *SH2D1A* și respectiv *XIAP*; poate asocia manifestări inflamatorii asemănătoare bolii Crohn (vezi p. 1198). Alte cauze genetice includ mutații la nivelul genelor ce codează *CD70*, *CD27*, *ITK* și *CARD11*.

Deficiențe ale anticorpilor

Aceste sindroame pot fi cauzate de defecte intrinseci în dezvoltarea limfocitelor B, ce conduce la absența completă a limfocitelor B sau a unor subseturi specifice. Deficiențele anticorpilor determinate de defecte înnăscute ale imunității (IEI, inborn errors of immunity) apar și când producția de anticorpi nu este susținută în mod adecvat. Defectele intrinseci de dezvoltare tind să se manifeste aproximativ la 6 luni de la naștere, când nivelul de IgG materne transferate transplacentar a scăzut, în timp ce alte sindroame se pot manifesta variabil, în timpul copilăriei sau chiar în timpul vieții adulte. Manifestările clinice ale deficiențelor anticorpilori sunt severe: infecții recurente sino-pulmonare, ce pot conduce la bronșiectazii, și persistența agenților patogeni intestinali (ex. *Giardia*) ce determină diaree cronică și malabsorbție. Dacă aceste afecțiuni nu sunt tratate, morbiditatea și mortalitatea sunt ridicate, în principal ca urmare a afecțiunilor pulmonare cronice și a infecțiilor cu enterovirusuri la nivelul sistemului nervos central.

Agamaglobulemia X-înlănțuită

Agamaglobulinemia X-linktă (XLA, X-linked agammaglobulinemia) este un defect intrinsec al maturării limfocitelor B. Cauza este o mutație ce apare la nivelul genei ce codifică tirozin-kinaza Bruton (BTK, Bruton's tyrosine kinase) și care afectează funcția acestei molecule implicată în activarea și maturarea celulară. În consecință, dezvoltarea limfocitelor B este blocată în stadiul de diferențiere pre-B, ceea ce are drept rezultat absența limfocitelor B în sânge. Boala devine manifestă după naștere, după ce nivelurile de IgG materne protective scad.

Imunodeficiențe comune variabile

Imunodeficiențele comune variabile (CVID, common variable immunodeficiencies) sunt un grup heterogen de afecțiuni, manifeste în perioada copilăriei târzii și la vârsta adultă timpurie, caracterizate de niveluri foarte scăzute de IgG. Deși sunt rare (1/50.000), sunt cele mai comune imunodeficiențe primare severe, cu risc semnificativ de morbiditate și mortalitate. Autoimunitățile și boala granulomatoasă se asociază în 15% din cazuri. Defectele genetice care stau la baza acestor afecțiuni au relevat mutații la nivelul mai multor gene: în Europa, cea mai comună este haploinsuficiența *NFKB1*. La majoritatea pacienților, defectul de bază rămâne necunoscut.

Imunodeficiența selectivă de IgA

Deficiența selectivă de IgA (IgAD; IgA serică <0,05 g/L), cu niveluri normale de IgG și IgM, a fost descrisă la aproximativ 1/600 dintre locuitorii din nordul Europei. Majoritatea indivizilor sunt asimptomatici, dar, numeric, aceasta este cea mai comună imunodeficiență primară. Cauza este necunoscută. Pacienții pot prezenta, la orice vârstă, infecții recurente cauzate de microorganisme piogene, ce afectează, în special, mucoasele.

Tratamentul deficiențelor în anticorpi

De obicei, tratamentul IgAD nu este necesar; când este necesar, sunt administrate antibiotice. Unii pacienți cu IgAD produc anticorpi din clasele IgG și IgE anti-IgA, astfel încât administrarea de IgA exogen (ex. în timpul unei transfuzii de sânge) ar putea duce la dezvoltarea unei hipersensibilități de tip I sau anafilactice. Pacienții cu IgAD ar trebui, prin urmare, testați pentru prezența auto-anticorpilor anti-IgA, mai ales dacă prezintă în antecedente reacții post-transfuzionale, iar administrarea de IgA trebuie făcută cu maximă precauție.

Pentru pacienții cu XLA, CVID sau un alt tip major de imunodeficiență în anticorpi, tratamentul se face cu imunoglobuline de substituție (intravenos sau subcutanat, IVIg sau SCIg) la un nivel care să poată controla infecțiile. Concentrația IgG trebuie să rămână în limite normale (>6 g/L), iar infecțiile trebuie tratate prompt și agresiv cu antibiotice. Prognosticul acestor afecțiuni s-a îmbunătățit în ultimii ani și tot mai mulți pacienți supraviețuiesc, ajungând la vârsta adultă, dar bolile pulmonare cronice și limfoamele rămân complicații ce le pun viața în pericol.

Defecte ale funcției de prezentare a antigenului

Au fost descoperite o serie de defecte genetice rare, în care s-a demonstrat că APC-urile sunt incapabile să inducă răspunsuri protective față

de bacterii intracelulare, în special față de micobacteriile cu virulență scăzută și față de Salmonella. Acest lucru afectează interacțiunile dintre limfocitele T CD4+ și APC ce induc dezvoltarea de răspunsuri Th1, care, mai departe, stimulează celulele mononucleare, cum sunt macrofagele, pentru a ucide patogenul intracelular și pentru a eradica infecția. Genele identificate până acum ca fiind afectate includ genele ce codează un lanț al IL-12, un lanț al receptorului pentru IL-12, lanțurile 1 sau 2 ale receptorului pentru IFN-γ sau calea de semnalizare intracelulară (STAT 1).

Defecte ale neutrofilelor

Boala granulomatoasă cronică

Boala granulomatoasă cronică (CGD) este o imunodeficiență rară (1/250.000), cauzată de un defect al mecanismelor de ucidere ale neutrofilelor și care se asociază cu infecții bine ascunse. Defectul funcțional constă în incapacitatea celulelor de a genera metaboliți antibacterieni prin puseul respirator (**Cadranul 3.5**). Au fost descrise forme X-înșănțuite , dar și forme autozomale. Tipic, debutul se produce la vârsta copilului mic. Numărul neutrofilelor este normal sau crescut. Diagnosticul se bazează pe un simplu test de măsurare a puseului respirator, ca evaluare a funcției neutrofilelor. Incapacitatea funcțională a neutrofilelor de a elimina infecția în mod adecvat și apoptoza deficitară conduc la inflamație granulomatoasă. CGD poate, de asemenea, asocia manifestări asemănătoare bolii Crohn (vezi p. 1198).

Tratamentul infecțiilor și profilaxia cu antibiotice și antifungice sunt necesare. În multe cazuri, SCT este, de asemenea, necesar. Pentru forma X-înlănțuită, terapia genică este o opțiune de tratament, atunci când un donator compatibil nu poate fi găsit.

Deficiența de adeziune a leucocitelor

Deficiența de adeziune a leucocitelor (LAD, leucocyte adhesion deficiency) rezultă ca urmare a unor defecte ale integrinelor (vezi **Fig. 3.11**). În LAD au fost descrise numeroase defecte ale genelor ce codează unul dintre lanțurile ce intră în componența acestor molecule, CD18. LAD-1 este o afecțiune autozomală recesivă, ce se manifestă aproape imediat după naștere, prin întârzierea separării cordonului ombilical. Ulterior, apar manifestări legate de incapacitatea de a pierde prima dentiție și gingivită severă. Infecțiile recurente apar în prima decadă de viață. Nivelurile de neutrofile din sânge sunt crescute, dar celulele sunt absente în situsurile infecțiilor, ceea ce necesită terapie agresivă antimicrobiană și antifungică, dar și SCT.

Sindromul hyper-IgE (Sindromul Job)

Acesta este o tulburare imună autozomală dominantă (uneori sporadică), caracterizată de niveluri crescute de IgE serice, dermatită, furuncule, pneumonii cu formare de chisturi și anomalii osoase și dentare. Au fost identificate mutații în genele ce codifică *STAT3*, *DOCK8* și *ZNF341*.

Sindromul Schwachman-Diamond

Afecțiunea se aseamănă clinic cu fibroza chistică, la care se adaugă insuficiența pancreasului exocrin și infecții piogene. Se asociază o neutropenie ușoară și defecte ale capacității de migrare a neutrofilelor.

Sindromul Chédiak-Higashi

Această tulburare recesivă rară este cauzată de o mutație a genei ce codează un reglator al traficului lizozomilor (*LYST*, lysosomal trafficking regulator), localizată pe cromozomul 1q42–45. Apar deficiențe ale funcționării neutrofilelor, manifestate prin defecte ale procesului de fuziune a fagozomului cu lizozomii, iar în fagocite sunt observate vezicule lizozomale mari. Pacienții prezintă infecții recurente, neutropenie, anemie și hepatomegalie. Ca și în cazul sindromului Schwachman-Diamond, se produce frecvent infiltrarea țesuturilor cu histiocite, inclusiv a măduvei osoase, sindromul Chédiak-Higashi fiind una dintre multiplele cauze genetice ale limfohistiocitozei hemofagocitare (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis) primare. Anomalii genetice similare la nivelul melanocitelor provoacă albinism oculo-cutanat parțial.

Deficiențe ale sistemului complement

Consecințele deficienței proteinelor sistemului complement pot fi sugerate de funcțiile acestora (**Fig. 3.2**):

- deficiențele componentelor răspunsului înnăscut (ex. ale căii alternative) conduc la afectarea sistemului imun nespecific și la creșterea susceptibilității față de infecțiile bacteriene.
- deficiențele căii clasice conduc la susceptibilitate crescută atât la infecții cât și la afecțiuni în care depunerea de complexe imune determină inflamație, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (ex. deficiențe de C1 și C4), vasculite și glomerulonefrită.

Infecțiile cu Neisserii (ex. meningita cauzată de *N. meningitidis*) sunt frecvent întâlnite la pacienții cu defecte ale complexului de atac membranar (C6–9). Deficiența izolată a căii lectinelor rareori afectează major sănătatea.

Proteinele reglatoare ale sistemului complement

Deficiența de C1-inhibitor (***deficiență de C1 esterază***; vezi de asemenea p. 668) este relativ rară. Această enzimă este implicată în reglarea mai multor sisteme enzimatice plasmatice (ex. sistemul kininei) și este consumată continuu; ca urmare, defectul unui singur cromozom parental duce la scăderea producției moleculei la 50% din valoarea normală, ceea ce asigură cu greu necesarul fiziologic și nu face față în condiții de stres (are astfel un efect autozomal dominant). Ca urmare, s-ar putea produce activarea necontrolată a kininelor cu greutate moleculară mică, ceea ce duce la edem al țesuturilor profunde, ce afectează fața, trunchiul, viscerele și căile respiratorii și explică denumirea alternativă de angioedem ereditar (HAE, hereditary angio-oedema). Tratamentul utilizează concentrat de C1-inhibitor sau un antagonist selectiv al receptorului pentru bradikinină-2 (icatibant). Steroizii și antihistaminicele nu sunt utile în această formă de angioedem. Profilactic, s-ar putea utiliza androgeni atenuați sau inhibitori specifici de kalikreină. O formă mai rară, dobândită (AAE, acquired angio-oedema), poate fi observată în boli limfoproliferative sau în complicații autoimune. Tratamentul este în mare măsură cel utilizat pentru HAE.

Lecturi suplimentare

Boufiha A, Jeddane L, Picard C et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38:129–143.
Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 2018; 11:5.

BOLI ALERGICE (HIPERSENSIBILITATEA IMEDIATĂ)

În mod normal, mecanismele de apărare ale gazdei pot face față celulelor și moleculelor potențial dăunătoare. În anumite circumstanțe, o moleculă inofensivă poate să inițieze un răspuns imun, care poate conduce la deteriorarea țesuturilor și chiar moarte. Astfel de răspunsuri exagerate și inadecvate sunt numite reacții de hipersensibilitate sau boli alergice.

În ***hipersensibilitatea alergică***, legarea unui antigen la IgE specifice, la rândul lor legate de receptorii de mare afinitate de pe suprafața mastocitelor, are ca rezultat degranularea masivă și rapidă a celulelor și dezvoltarea unei reacții inflamatorii (descrisă la pagina 45). Antigenele implicate sunt de obicei molecule inerte, prezente în mediu, numite alergene (p. 949).

Efectele imediate ale expunerii la alergene sunt adesea foarte spectaculare (***faza timpurie/precoce a răspunsului***). Tulburările alergice prezintă, în evoluție, și o fază secundară, care apare la câteva ore după expunere și durează până la câteva zile. Aceste ***„răspunsuri de fază***

tardivă" (LPR, late phase responses) sunt mediate de limfocitele Th2 care recunosc epitopi de la nivelul alergenului. Recrutarea de eozinofile este adesea o caracteristică importantă.

Din punct de vedere patologic și terapeutic, LPR determină un răspuns inflamator cronic, greu de controlat. În ***astm***, LPR provoacă wheezing prelungit, care poate fi fatal. Hipersensibilitatea imediată răspunde, de obicei, la antihistaminice, dar nu și LPR, care necesită modulatori imuni puternici, cum sunt corticosteroizii.

Din punct de vedere imunopatologic, în LPR:

- Neutrofilele și eozinofilele sunt dominante în primele 6–18 ore și pot persista timp de 2–3 zile.
- Limfocitele Th2 se acumulează în jurul vaselor sanguine mici și persistă 1–2 zile.
- Mediatorii responsabili pentru infiltratul celular includ factorul de activare plachetară și leucotrienele (**Cadranul 3.19**).
- Citokinele Th2, IL-4 și IL-5 și chemokinele, cum este eotaxina, acționează ca factori de creștere și de activare pentru eozinofile, care sunt capabile de o deteriorare tisulară amplă. Citokinele Th2 sunt, de asemenea, responsabile pentru comutarea de clasă a limfocitelor B activate și producția de IgE, menținând astfel ciclul de răspunsuri imediate și tardive.

Ce face un alergen atât de puternic?

Multe alergene sunt de fapt enzime proteolitice, ceea ce le permite traversarea barierelor reprezentate de piele și mucoase. Adesea, sunt conținute în mici particule aerodinamice (ex. granule de polen), care au acces la mucoasele nazală și bronșică.

De ce unii indivizii reacționează, iar alții nu?

Tendința de a dezvolta răspunsuri alergice (cunoscută sub numele de atopie) pare să fie ereditară. Între 20% și 30% din populația Marii Britanii este atopică și această trăsătură poate fi transmisă copiilor de ambii părinți atopici, de unul sau de nici unul, cu un risc de transmitere de 75%, 50% și, respectiv 15%. În țările în curs de dezvoltare, tendința către alergii este estimată la o zecime din cea caracteristică țărilor industrializate. Printre genele asociate cu această predispoziție sunt cele care codifică lanțul β al receptorului de înaltă afinitate pentru IgE și pentru IL-4, ambele asociate puternic cu răspunsurile Th2. Prezența celulelor de tip Th2 care recunosc alergenele este semnul distinctiv al alergiei.

Ce factori de mediu sunt implicați?

Expunerea timpurie la alergene (chiar *in utero*) poate fi un factor important în dezvoltarea atopiei. Atenția excesivă pentru curățenie (teoria igienei) în societățile dezvoltate (utilizarea antibioticelor, reducerea expunerii la agenți patogeni care ar putea favoriza un mediu similar Th1) poate favoriza reducerea activității limfocitelor Treg. Implicarea acestor factori de mediu este demonstrată prin creșterea rapidă a incidenței alergiilor în partea de est a Germaniei, după reunificarea din 1990.

În termeni clinici, aproximativ două treimi dintre indivizii atopici (care pot fi identificați ca cei cu IgE circulante specifice pentru diferite alergene) au ***boală alergică clinică*** (echivalent cu 15–20% din populația Marii Britanii). Alergia reprezintă cauza a aproximativ o treime din absențele școlare datorate bolilor cronice. Tulburările alergice includ rinita alergică (febra fânului), eczemele alergice, alergiile la venin de albină și viespe, unele forme de alergie alimentară, urticarie și angioedem.

Diagnostic

Diagnosticul bolii alergice se bazează pe istoricul pacientului și este susținut de „prick-test-ul" cutanat (introducerea unei cantități minime de alergen subcutanat și măsurarea dimensiunii papulei) și/sau măsurarea în ser a IgE alergen-specifice. Nivelurile serice de triptază mastocitară ating un maxim la 1–2 ore după un eveniment, rămânând crescute timp de 24 de ore.

Tratament

Evitarea contactului cu alergenul este prima linie de terapie. Alte măsuri sunt următoarele:

- ***Antihistaminicele*** sunt eficiente pentru multe reacții de hipersensibilitate imediată (dar nu au niciun rol în tratamentul astmului).
- ***Corticosteroizii*** au mai multe căi și mecanisme de acțiune bine cunoscute în procesul alergic: supresează producția de prostaglandine și leucotriene, inhibă recrutarea și migrarea celulelor către situsurile inflamatorii, induc vasoconstricție, ce reduce extravazarea celulelor și a serului din vase în țesuturi.
- ***Antagoniștii receptorilor pentru cisteinil leucotriene (LTRAs, leukotriene receptor antagonists)*** inhibă leukotrienele (LTs) prin blocarea receptorului de tip I (ex. montelukast, utilizat în astm, în special în tipul indus de aspirină).
- ***Omalizumab*** este un anticorp monoclonal care leagă IgE. Este folosit în astmul sever (vezi p. 953), care nu poate fi controlat cu un corticosteroid și un agonist β_2 cu acțiune lungă. Tratamentul trebuie să fie inițiat într-un centru de specialitate, în care personalul are experiență în tratarea astmului sever, persistent.
- ***Dupilumab*** este un anticorp monoclonal care inhibă activitatea biologică a citokinelor IL-4 și IL-13. S-a dovedit a fi benefic în eczemele atopice severe și în astmul bronșic.
- ***Desensibilizarea (imunoterapia alergen specifică)*** funcționează pe principiul că alergia poate fi prevenită prin inocularea controlată a alergenului. Desensibilizarea este indicată pentru afecțiuni în care hipersensibilitatea este mediată de IgE, ex. alergie la înțepături de

Cadranul 3.19 Mediatori implicați în reacțiile alergice

Mediatori pre-formați

- Histamina și serotonina:
  - Bronhoconstricție
  - Creșterea permeabilității vasculare
- Factori chemotactici pentru neutrofil (NCF) și pentru eozinofil (EFC):
  - Induc formarea infiltratului celular inflamator

Mediatori nou-sintetizați

- Leucotriene (LT) B_4:
  - Chemoatractant
- LTC_4, LTD_4, LTE_4 (slow-reacting substance of anaphylaxis, SRS-A):
  - Bronhoconstricție susținută și edem
- Prostaglandine și tromboxani:
  - PAF (platelet-activating factor) - factor de activare a plachetelor
  - Hiperactivitate bronșică prelungită

Cadranul 3.20 Mecanisme de acțiune ale desensibilizării în alergii

Mecanism probabil	Efecte
Anticorpi IgG blocanți	Expunerile repetate la alergenul sensibilizant conduc la generarea de IgG (în special IgG4); aceștia anticorpi competiționează cu IgE-ul specific pentru alergen, ceea ce va împiedica și/sau preveni legarea alergenului de IgE deja fixat pe membrana mastocitelor
Reglare	Expunerile repetate la alergenul sensibilizant duc la generarea de Treg, care recunosc alergenul, dar dezvoltă răspunsuri reglatorii, ce inhibă migrarea celulară, infiltrarea și inflamația
Devierea imună	O schimbare de la producerea de efectori de tip Th1, în loc de Th2, duce la secreția de citokine (ex. interferon gama) care inhibă secreția de IgE

Cadranul 3.21 Surse de alergene cu potenţial de a induce şoc anafilactic

Alimente
- Nuci: alune (proteine - *Arachis hypogaea* Ara h 2), Brazilia, nuci caju
- Crustacee: creveți (alergen Met e 1), homar
- Lactate
- Ouă
- Mai rar: citrice, mango, căpșuni, roșii

Veninuri
- Viespi, albine, viespe comună, bărzăun

Medicamente
- Antiseruri (tetanos, difterie), dextran, latex, unele antibiotice

insecte, care pune în pericol viața pacientului, alergii la medicamente și rinită alergică. Etapa de inducţie, care presupune injectarea subcutanată, o dată la fiecare 1–2 săptămâni, a unor doze crescânde de extract de alergen, este urmată de injecții de întreținere lunare pentru 2–3 ani. Analiza sistematică a 51 de publicații, conținând rezultatele unor trialuri clinice randomizate placebo controlate, incluzând aproape 3.000 de participanți, a demonstrat că terapia prezintă beneficii clinice consistente, cu un risc redus de reacții adverse. Din punct de vedere imunologic, desensibilizarea pare capabilă să modifice răspunsul față de alergen la mai multe niveluri (**Cadranul 3.20**). Terapia prin administrarea sublinguală a alergenului (se folosesc tablete ce conţin extract Phi p 5 de polen de graminee) este utilizată în rinita alergică refractară la medicaţia alergică uzuală (primele doze trebuie administrate sub supraveghere medicală) (vezi p. 947).

Anafilaxia

Anafilaxia este o reacție alergică severă, cu debut rapid și potenţial letală. Apare ca un răspuns imun acut, generalizat, IgE-mediat, care implică antigenul specific, mastocitele și bazofilele. Reacția necesită sensibilizarea față de un alergen, urmată de re-expunere. Pentru a provoca reacția anafilactică, alergenul trebuie să fie absorbit sistemic, fie după ingestie, fie după administrarea parenterală. A fost identificată o gamă de alergene care provoacă anafilaxia (**Cadranul 3.21**).

Anafilaxia este rară, dar simptomele şi semnele variază, de la urticarie generalizată la colaps cardiovascular, edem laringian, obstrucția căilor respiratorii și stop respirator care duce la deces:
- Reacțiile fatale la penicilină apar o dată la 7,5 milioane de injecții.
- Între 1 din 250 și 1 din 125 indivizi dezvoltă reacții severe la înțepături de albine și, respectiv, de viespe și o moarte se produce la fiecare 6,5 milioane de înțepături, cu 60–80 de decese pe an în America de Nord și 5-10 în Marea Britanie.

În centrul patogeniei reacţiei anafilactice se află activarea mastocitelor și a bazofilelor, cu eliberarea sistemică a unor mediatori (pre-formaţi, cum este histamina) și generarea altora noi. Simptomele inițiale pot părea inofensive: furnicături, căldură și prurit. Efectele asupra sistemului vascular conduc la vasodilataţie şi edem. Consecinţele pot fi limitate la eritem generalizat, cu urticarie si edem. Simptomele mai severe sunt reprezentate de hipotensiune, bronhospasm, edem laringian și aritmie cardiacă sau infarct. Moartea se poate produce în câteva minute.

Nivelurile serice ale PAF (factorul de activare plachetară) se corelează direct cu severitatea anafilaxiei, în timp ce acetilhidrolaza PAF (enzima care inactivează PAF) se corelează invers și este semnificativ scăzută la pacienţii ce prezintă sensibilitate la alune şi pot dezvolta şocuri anafilactice fatale.

Tratament

Recunoașterea și tratamentul precoce sunt esențiale (**Cadranul 3.22**).

Cel mai bun tratament este prevenţia. Evitarea alimentelor sensibilizante, în special nuci și crustacee, poate necesita o auto-disciplină

Cadranul 3.22 Tratamentul anafilaxiei acute

Caracteristici clinice
- Bronhospasm
- Edem facial și laringian
- Hipotensiune
- Greață, vărsături și diaree

Tratament
- ABCDE (căi respiratorii, respirație, circulație, dizabilitate, expunere)
- Pacientul este culcat, cu picioarele ridicate
- Calea aeriană este liberă
- Oxigen
- Monitorizarea tensiunii arteriale
- Stabilirea accesului venos
- Se administrează 0,5 mg adrenalină (epinefrină) intramuscular – 0,5 mL din soluția 1:1.000 adrenalină, adică 1 mg/mL și se repetă după 5 min. dacă șocul persistă (doza este redusă pentru copii sau pentru adulții trataţi cu beta-blocante)
- Se administrează antihistaminice intravenos, lent
- Se administrează 100 mg hidrocortizon intravenos.
  - Dacă hipotensiunea arterială persistă, se administrează intravenos 1–2 L de fluide
  - Dacă hipoxia este severă, poate fi necesară ventilația asistată
  - Se recoltează sânge pentru măsurarea nivelului de triptază (diagnostic paraclinic)

aproape obsesivă. Este necesară educația pacienților şi mulţi sunt instruiţi să își auto-administreze adrenalină (epinefrina), pe care o poartă sub formă de seringi pre-încărcate. Desensibilizarea are un rol bine stabilit în gestionarea acestei tulburări, în special dacă expunerea la alergene este inevitabilă sau imprevizibilă, ca în cazul înțepăturilor de insecte. În cazul alergiei la arahide (vezi p. 1257), s-a demonstrat că introducerea timpurie a alunelor în dieta copiilor modulează răspunsul în viața ulterioară, iar acest beneficiu a fost observat şi la copiii cu risc crescut de dezvoltare a eczemelor atopice sau a alergiei la un alt aliment. Studii suplimentare au arătat că este posibilă o expunere gradată la arahide, chiar şi a indivizilor deja sensibilizați și că desensibilizarea orală poate reduce riscul de anafilaxie asociată cu expunerea accidentală la copiii cu istoric de alergie la arahide. Utilizarea de peptide modificate din arahide îmbunătățește succesul și tolerabilitatea acestei abordări terapeutice.

Lecturi suplimentare

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. Randomised trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372:803–813.
The PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; 379:1991–2001.
http://www.allergen.org *Allergen nomenclature.*

BOLI AUTOIMUNE

Autoimunitatea se produce atunci când răspunsul imun se dezvoltă față de structuri proprii, adică sistemul imun recunoaşte antigenele „proprii". Vasta gamă de molecule TCR şi anticorpi pe care un individ le poate genera creşte riscul ca, cel puțin o proporție mică dintre aceste molecule să aibă specificitate pentru structuri proprii (sunt autoreactive). Mai mult decât atât, în organism există un grad de auto-reactivitate fiziologică; TCR este gândit să interacţioneze atât cu peptidele antigenice din cupa de legare a moleculei HLA, cât şi cu molecula HLA însăşi.

Evenimentul critic în dezvoltarea unei boli autoimune este reprezentat de activarea limfocitelor T și B ce exprimă receptori cu specificitate față de antigene proprii; aceasta conduce la pierderea toleranței imunologice. Cele mai importante puncte de control pe care sistemul imun le are la dispoziţie pentru a preveni reacţiile autoimune sunt:
1. înlăturarea limfocitelor T cu receptori TCR cu afinitate crescută pentru celulele „proprii" la nivelul timusului

2. prezența limfocitelor T reglatoare naturale (Tregs)
3. necesitatea unui semnal de avertizare a pericolului pentru a autoriza celulele dendritice să activeze limfocitele T CD4+.

Eşecul punctului de control 1 al toleranţei imunologice: instrucţia timică

În timpul educației timice, TCR-urile cu afinitate periculos de mare pentru structurile proprii sunt eradicate. A devenit clar că acest proces se bazează pe expresia timică a antigenelor proprii. Situațiile care compromit expresia unei proteine proprii sunt de natură să favorizeze dezvoltarea autoimunității. Într-adevăr, într-un grup redus de pacienți care dezvoltă tulburări autoimune multiple, ce afectează glandele suprarenalele și paratiroide (sindrom autoimun poliglandular tip 1, p. 648), a fost identificat un defect la nivelul genei ce codifică o moleculă reglatoare (*AIRE*, autoimmune regulator) care controlează expresia timică a unei multitudini de gene. Când gena nu funcţionează corect, apare o expresie redusă a proteinelor proprii în timus şi, ca o consecinţă, boli autoimune.

Eşecul punctului de control 2 al toleranţei imunologice: limfocitele T reglatoare

Un exemplu de eșec în funcționarea Treg este defectul genei ce codează Foxp3, factor de transcripție critic în celulele Treg, defect ce conduce la IPEX (vezi p. 52). Sindromul este foarte rar, dar este extrem de util pentru a înţelege cum pot defectele Treg să genereze boli autoimune. Studiile din acest domeniu şi investigaţiile de laborator au relevat defecte subtile ale Treg în multe boli autoimune (ex. diabet de tip 1, scleroza multiplă, artrita reumatoidă). Rolul FoxP3 în reglarea răspunsurilor imune periferice evidențiază controlul acestor celule asupra expansiunii imune şi reglarea „spaţiului" imun. O altă componentă a acestui proces este reprezentată de contactarea unui răspuns imun odată ce infecția a fost rezolvată. Sindromul autoimun limfoproliferativ (ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome) este o tulburare determinată de defecte fie la nivelul Fas, fie a ligandul său (FasL sau CD95), sau la nivelul căii de semnalizare intracelulară asociată. Indivizii dezvoltă citopenii multiple, autoimunităţi specifice de organ și limfoproliferare care poate imita limfomul. Problema comună este incapacitatea de a „opri" celulele T activate. Dacă tulburarea este severă, tratamentul implică transplant de celule stem hematopoietice. Mulţi pacienți cu citopenii multiple, inclusiv sindromul Evans (trombocitopenie autoimună și anemie hemolitică) prezintă defecte ALPS, atunci când sunt testaţi corespunzător.

Eşecul punctului de control 3 al toleranţei imunologice: activarea limfocitelor T CD4+ faţă de un autoantigen (sau faţă de un antigen asemănător – mimetism antigenic)

Pentru ca o boală autoimună să se dezvolte, trebuie ca un antigen propriu să fie prezentat unui limfocit T CD4+ naiv, potențial autoreactiv, de către cDC activate. Există mai multe teorii pentru a explica această situaţie:

- Deteriorarea țesuturilor ca urmare a infecțiilor poate duce atât la eliberarea de antigene proprii ascunse, cât și la furnizarea de semnale de pericol (danger signals) suficiente pentru a activa cDC care, la rândul lor, activează atât limfocitele T CD4+ specifice patogenului, cât şi pe cele autoreactive. Acest proces este adesea denumit „activare colaterală".
- Un agent patogen imită un autoantigen. În procesul de dezvoltare a unui răspuns imun complet, adecvat împotriva agentului patogen, sunt activate şi limfocite T sau B care au capacitatea de a recunoaște structuri proprii. Acest proces este denumit mimetism molecular.
- Modificare post-translațională. Proteinele și peptidele proprii sunt modificate astfel încât să pară străine (non-self). Un exemplu sugestiv este un anticorp identificat la pacienții cu artrită reumatoidă, care recunoaște formele modificate de citrulină ale peptidelor proprii.

Cadranul 3.23 Unele afecţiuni autoimune și autoantigenele aferente

Boala autoimună	Autoantigene
Boala Addison	21 α-hidroxilază
Sindromul Goodpasture	Lanţul α-3 al colagenului tip IV
Granulomatoză cu poliangiită	Proteinaza 3 a neutrofilului
Tiroidita Graves	Receptorul pentru TSH (thyroid stimulating hormone)
Tiroidita Hashimoto	Peroxidaza tiroidiană, tireoglobulina
Scleroza multiplă	Proteina bazică a mielinei Glicoproteina oligodendrocitică a mielinei
Miastenia gravis	Receptorul pentru acetilcolină, kinaza specifică mușchiului (MUSK, muscle specific kinase)
Pemfigus vulgar	Desmogleina-3
Anemia pernicioasă	ATP-aza H^+/K^+, Factorul intrinsec
Polimiozita/Dermatomiozita	Sintetaza ARN-ului de transfer (ex. Jo-1, PL7, PL12)
Colangită biliară primară	Complexul piruvat – dehidrogenază
Artrita reumatoidă	Peptide citrulinate, ciclice, IgM
Sclerodermie	Topoizomeraza
Sindromul Sjögren	Proteinele ribonucleare Ro/La
Lupus eritematos sistemic	Proteine de tipul Sm/RNP, Ro/La (SS-A/SS-B), histone, ADN dublu catenar nativ
Diabet de tip 1	Pro-insulina, decarboxilaza acidului glutamic, IA-2, ZNT8
Vitiligo	Pigmenţi celulari

În cazul bolilor autoimune comune (**Cadranul 3.23**), este puţin probabil ca patogenia să implice defecte la nivelul unui singur punct de control al toleranţei imunologice. Mai degrabă sunt implicate mai multe defecte subtile, apărute la nivelul diferitelor puncte de control.

Mecanisme de deteriorare tisulară în bolile autoimune

Figura. 3.17 ilustrează mecanismele potențiale de distrucţie tisulară mediate de sistemul imun în bolile autoimune.

Deteriorarea țesuturilor prin inflamație cronică

Într-o serie de boli autoimune (ex. diabetul de tip 1, scleroza multiplă), limfocitele T autoreactive sunt, probabil, principalii efectori ai afecţiunii și ai leziunilor tisulare. Celulele Th1, CTLs și Th17 induc inflamația cronică și eliberează citokine care recrutează alte celule efectoare (macrofage), sau sunt direct toxice (ex. celulele β pancreatice, producătoare de insulină, sunt sensibile la efectele combinate ale citokinelor IL-1β, IFN-γ și IL-17 în diabetul de tip 1).

Boala IgG4

Boala IgG4 este o afecțiune inflamatorie cu fibroză, caracterizată prin formarea unor multiple situsuri inflamatorii, infiltrate cu plasmocite ce secretă IgG4 și niveluri serice crescute de IgG4. Spre deosebire de multe tulburări autoimune, boala asociată cu IgG4 este mediată de celule Th2 în asociere cu un număr mare de celule T FoxP3+. Prima formă recunoscută a acestei afecțiuni a fost pancreatita autoimună, dar au fost descrise şi leziuni la nivelul arborelui biliar, glandelor salivare, țesuturilor

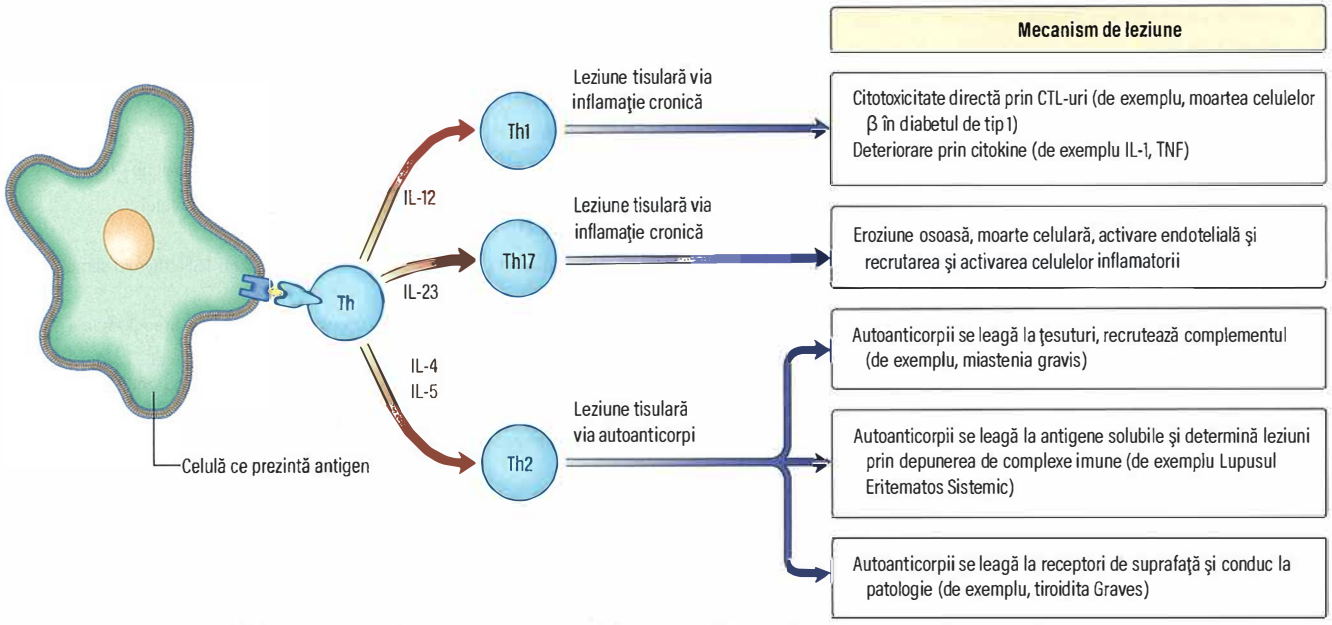


Fig. 3.17 Autoanticorpii se leagă la receptori de suprafaţă şi conduc la patologie (de exemplu, tiroidita Graves). CTL, limfocite T citotoxice; IL, interleukine; SLE, Lupus eritematos sistemic; Th, Limfocite T helper; TNF, factor de necroză tumorală.

Cadranul 3.24 Boala IgG4

Afecţiune	Organe şi ţesuturi afectate
Sialadenită stenotică cronică	Glande submandibulare
Fibroză angiocentrică eozinofilică	Orbite, căi aeriene superioare
Mediastinită fibrozantă	Mediastin
Pahimeningită hipertrofică	Dura mater
Nefrită tubulo-interstiţială hipocomplementemică cu depozite tubulo-interstiţiale extinse	Rinichi
Anevrism aortic inflamator	Aortă
Pseudo-tumori inflamatorii	Orbite, plămân, rinichi şi alte organe
Sindromul Mikulicz	Glandele salivare şi lacrimale
Fibroscleroza multifocală	Orbite, tiroidă, retroperitoneu, mediastin şi alte ţesuturi şi organe
Periaortite şi periarterite	Aorta şi vasele mari sanguine
Fibroza retroperitoneală (boala Ormond)	Retroperitoneu
Tiroidita Riedel	Tiroidă
Mezenterita sclerozantă	Mezenter
Pancreatita sclerozantă	Pancreas

(După Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V et al. IgG4-related disease. Ann Rev Pathol 2014; 9:315-347.)

periorbitale, rinichilor, plămânilor, ganglionilor limfatici, meningelui, aortei, glandei mamare, prostatei, tiroidei, pericardului şi pielii (**Cadranul 3.24**). Ipoteza actuală este aceea că celulele Th2 determină activarea macrofagelor şi a miofibroblastelor, ceea ce conduce la fibroză şi proliferarea plasmocitelor IgG4+.

Deteriorarea ţesuturilor prin autoanticorpi

Exemple de distrucţii tisulare prin legarea directă la o celulă sau o structură ţintă, cu recrutarea sistemului complement şi a altor procese distructive, includ:

- ***miastenia gravis*** (autoanticorpii faţă de receptorul pentru acetilcolina mediază leziuni la nivelul joncţiunii neuromusculare)
- ***anemia hemolitică autoimună*** (autoanticorpii vizează hematiile, ceea ce duce la liza acestora)
- ***sindromul Goodpasture*** (autoanticorpii anti-membrană bazală glomerulară mediază afectarea integrităţii glomerulare).

Autoanticorpii pot interacţiona, de asemenea, cu antigene în circulaţie pentru a forma complexe imune. Când acestea se depun în ţesuturi, sunt iniţiate răspunsuri imune celulare şi mediate de complement. Complexele imune se depun preferenţial în anumite situsuri precum glomerulii renali, determinând boli renale cronice. Aceasta este o caracteristică a lupusului eritematos sistemic, în care autoantigenele formează complexe imune cu ADN-ul.

Autoanticorpii pot interacţiona cu receptori de suprafaţă. În tiroidita Graves, de exemplu, anticorpii anti-receptor pentru TSH stimulează celulele foliculare să producă hormoni tiroidieni, proces care conduce la hipertiroidie.

Boli autoimune comune

Peste 80 de afecţiuni sunt clasificate acum ca boli autoimune. Patogenia autoimună a unora dintre aceste boli este foarte clară, dar acest aspect nu este valabil şi pentru altele, astfel încât trebuie definiţi factorii majori şi minori.

Criterii majore

- Există dovezi de autoreactivitate (ex. limfocite T activate sau de memorie autoreactive sau autoanticorpi).
- Se poate demonstra un răspuns clinic la agenţi imunosupresori.
- Transferul pasiv al efectorilor imuni prezumtiv implicaţi în patogenie (ex. limfocitele T autoreactive sau autoanticorpi) induce boala (aceasta este cel mai greu criteriu de satisfăcut la om, dar este cel mai riguros).

Criterii minore

- Există un model animal care seamănă cu afecţiunea umană şi în care există o pierdere similară a toleranţei imunologice faţă de structurile proprii.

- Există dovezi că, în modelul animal, transferul pasiv al efectorilor imuni prezumtiv responsabili reproduce boala într-un animal naiv.
- Există o asociere cu sistemul HLA (un indicator frecvent că o boală este autoimună).

Lecturi suplimentare

Atkinson MA, Roep BO, Posgai A et al. The challenge of modulating β-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:52–64.
Cho JH, Gregerson PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1621–1623.
Goodnow C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 2007; 130:25–35.
Harbige J, Eichmann M, Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun* 2017; 84:12–20.
Kamisawa T, Zen Y, Pillai S et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385:1460–1470.

REJETUL DE ORGAN ÎN TRANSPLANT

Rezultatul transplantării unei alogrefe (grefă între membri non-identici genetic, aparținând aceleiași specii), în absența unei terapii imunosupresive adecvate, este *rejetul imunologic*. Analiza histologică a organelor rejetate evidențiază o serie de procese imunologice implicate (**Cadranul 3.25**). Datorită abordărilor moderne de stabilire a compatibilității tisulare, rejetul hiperacut este rar, iar rejetul acut poate fi de obicei prevenit sau tratat cu medicație imunosupresoare. În mod tipic, procesul de rejet cronic are loc de-a lungul mai multor ani și este motivul principal pentru eșecul grefei de organ.

Antigenele recunoscute în răspunsurile acute și cronice, sunt moleculele HLA ale donatorului (alo-antigene):

- În rejetul acut, se pare că răspunsul predominant se dezvoltă față de moleculele HLA intacte (***alo-recunoaștere directă***) și este mediat de limfocitele T $CD4^+$ și $CD8^+$.
- Pe măsură ce procesul de respingere devine cronic, peptidele generate din moleculele HLA ale donatorului sunt procesate și prezentate limfocitelor T de către moleculele HLA ale primitorului (***alo-recunoaștere indirectă***).

Cadranul 3.25 Clasificarea rejetului

Descriere	Interval de răspuns	Mecanism imunologic	Management
Hiperacut	Minute-ore	Anticorpi preformați (ex. Ac anti-grup sanguin sau Ac anti-HLA)	Prevenire prin tipare pentru a evita incompatibilitatea sau îndepărtarea anticorpilor pentru transplanturile cu risc înalt (plasmafereză)
Acut accelerat	1–5 zile	Limfocite T	Combinație de imunosupresoare utilizată profilactic și conform necesității, ex. corticosteroizi, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, anticorpi policlonali (ex. față de toate limfocitele T) sau monoclonali (ex. față de limfocitele T activate, CD25+)
Acut	7–14 zile	Limfocite T	
Cronic	Luni, ani	Anticorpi, sistem complement, modificări ale celulelor endoteliale	Imunosupresoare administrate cronic pe cale orală

HLA, human leucocyte antigen.

TERAPII IMUNE

Manipularea răspunsului imun în scop terapeutic a înregistrat numeroase succese, fapt dovedit de controlul rejetului de organ, prin imunosupresie țintită (Cadranul 3.25). Anticorpii monoclonali oferă posibilitatea de a neutraliza efectele nedorite ale citokinelor sau de a direcționa răspunsurile imune, medicamentele, toxinele sau radiațiile către o țintă specifică, indiferent dacă este o celulă tumorală sau o celulă imună implicată într-un răspuns autoimun dăunător. Mediatori antivirali naturali, cum ar fi interferonii, sunt deja utilizați în clinică, printre altele, ca terapii în infecții virale cronice. Manipularea genetică a limfocitelor T a generat o nouă clasă de terapii celulare.

Terapia cu anticorpi monoclonali (terapie țintită)

Forța combinată a anticorpilor monoclonali (Mab, monoclonal antibodies) și a tehnologiei ADN-ului recombinant a dus la sinteza unor medicamente care au fost concepute astfel încât:

- sunt extraordinar de țintite
- au funcție efectoare optimă
- nu prezintă segmente de antigen care ar putea declanșa un răspuns neutralizant din partea gazdei.

În general, acest lucru a însemnat un proces de „umanizare" a anticorpilor murini și de selectare a unei funcții efectorii adecvate. De exemplu, un MAb proiectat pentru a elimina o subpopulație de limfocite ale unui pacient ar trebui să aibă o bună capacitate de fixare a complementului sau de legare eficientă la receptorii fagocitelor, în timp ce un MAb proiectat să „moduleze" o celulă, fără deleția ei, ar trebui să nu mai posede aceste funcții. În diferite capitole individuale sunt descrise multe exemple de MAb utilizați curent. MAb terapeutici sunt modulatori puternici ai componentelor esențiale ale răspunsurilor imune și, prin urmare, prezintă atât riscuri previzibile, cât și imprevizibile. De exemplu, terapiile anti-TNF cresc riscul infecțiilor invazive virale și micobacteriene. Noii inhibitori ai integrinelor, precum natalizumab, au fost asociați cu reactivarea la pacienți a virusului JC (virusul John Cunningham, JCV), ceea ce duce la leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Deoarece integrinele sunt esențiale pentru migrarea celulelor T în țesuturi, blocada lor previne ieșirea celulelor către procesele inflamatorii, dar reduce și supravegherea infecției.

Terapia cu celule T cu receptori chimerici pentru antigen

Terapia cu celule T cu receptori chimerici pentru antigen (CAR, chimeric antigen receptor) este o abordare nouă și interesantă în tratamentul malignităților hematologice. Pentru primul produs de acest tip aprobat (tisagenlecleucel), care a vizat tratamentul leucemiei B și al limfoamelor cu limfocite B, a fost prelevat sânge de la pacient și au fost separate limfocitele T. Folosind un retrovirus, limfocitele T au fost modificate pentru a exprima CAR (care constă dintr-un receptor pentru molecula CD19, cuplat la o puternică moleculă de co-stimulare intracelulară). Ținta CD19 este exprimată pe toate limfocitele B (inclusiv cele din limfoame și cele leucemice). Limfocitele CAR-T modificate sunt infuzate înapoi la pacient, unde vor ucide toate limfocitele B țintă. Riscul major al acestei terapii este eliberarea masivă de citokine de către limfocitele CAR-T activate.

Deoarece toate limfocitele B (nu numai celulele neoplazice) sunt îndepărtate, pacienții dezvoltă imunodeficiențe legate de producția de anticorpi și necesită terapie de substituție cu imunoglobuline pentru toată viața. S-a arătat că prin co-stimularea specifică a limfocitelor CAR-T la nivelul domeniilor moleculei, este susținută o protecție prelungită împotriva recidivelor. Alte ținte și abordări se regăsesc acum în studii clinice.

Medicamente imunosupresoare

- ***Glucocorticosteroizi*** (cortizon, hidrocortizon, prednison și prednisolon) sunt steroizii cel mai des folosiți; exercită o varietate de efecte asupra funcțiilor sistemului imun, inclusiv:
  - efecte puternice asupra producției de citokine pro-inflamatorii, IL-1 și TNF-α, de către monocite
  - blocada producției de IL-2 și IFN-γ de către limfocitele T
  - reducerea activării și a capacității de migrare a unei game de celule ale ambelor sisteme imune, înnăscut și adaptativ.
- ***Ciclosporina, tacrolimus-ul și sirolimus-ul (rapamicina)*** au efecte similare asupra funcției limfocitelor T. Ciclosporina și tacrolimusul sunt inhibitori de calcineurină și inhibă la nivelul limfocitelor T semnalele generate de mesagerii secundari dependenți de Ca^{2+}, după activarea prin TCR. În schimb, sirolimus, deși conduce la un efect similar, acționează asupra evenimentelor post-activare din nucleu.
- ***Analogii de purine*** cum este azatioprina, sunt de asemenea frecvent utilizați ca agenți antiinflamatori, în combinație cu steroizii și acționează prin inhibarea sintezei de ADN în celulele proliferante ale sistemului imun adaptativ. Mofetil micofenolatul (MMF) este similar ca mod de acțiune, dar mai puternic.
- ***Agenții alkilanți*** care interferă cu sinteza ADN-ului, cum ar fi ciclofosfamida, sunt, de asemenea, utilizați pentru efecte imunosupresive.
- ***Inhibitorii de kinaze*** au îmbunătățit profund tratamentul unor malignități cu evoluții severe. Tirozin-kinazele (TYK) sunt reglatori ubicuitari ai activării celulare, ce promovează diviziunea și proliferările celulare, ca răspuns la factori de creștere și citokine. Inhibarea căilor de semnalizare poate duce la suprimarea răspunsurilor imune. În celulele sistemului imun, cele mai relevante kinaze includ kinazele Janus (JAK, Janus kinases) care semnalizează prin calea STAT. Mutațiile moștenite în moleculele implicate în calea de semnalizare JAK-STAT pot duce la imunodeficiențe sau, dacă mutația provoacă o activare constitutivă, continuă, pot apare proliferări celulare necontrolate, independente de factorii de creștere (tumori). Au fost dezvoltați inhibitori specifici ai TYK pentru tratamentul unor neoplazii și pentru supresia limfocitelor T și B.

Citokine și anti-citokine

Citokinele sunt agenți pleiotropici cu efecte puternice pro-inflamatorii și imunosupresive și reprezintă ținte atractive pentru terapii care le inhibă sau le îmbunătățesc funcțiile. În artrita reumatoidă, au fost testați o serie de agenți care vizează TNF-α (modulatorii de citokine) și anakinra, un antagonist recombinant al receptorului pentru IL-1, mai puțin eficient, însă. Cu toate acestea, profilul de siguranță bun al anakinrei a determinat utilizarea sa în alte boli, iar efecte benefice au fost evidențiate și în diabetul de tip 2, care include și o componentă inflamatorie înnăscută. IL-2 și receptorul său (CD25) sunt, de asemenea, candidați evidenți pentru terapii imune. Interferonii sunt utilizați cu succes pentru a amplifica imunitatea pro-inflamatorie în infecții virale cronice.

Restabilirea toleranței în bolile autoimune și alergii

Unul dintre obiectivele terapiilor imune destinate autoimunităților este nu doar obținerea imunosupresiei, ci și restabilirea toleranței imunologice față de antigenele proprii relevante. În modelele animale, un mijloc eficient de a realiza acest lucru este administrarea de autoantigen sau de epitopi peptidici cheie din structura acestuia. Metoda este cunoscută sub numele de imunoterapie antigen-specifică sau imunoterapie peptidică și este în studiu pentru mai multe boli autoimune, unde pare să funcționeze prin inducerea limfocitelor Treg. Bolile pentru care există cele mai avansate date clinice sunt alergiile. De exemplu, administrarea de cocktail-uri de peptide provenite din alergenul Fel d 1 de pisică a condus la reducerea răspunsurilor detectabile la prick test și la ameliorarea scorurilor clinice.

Imunoglobulina intravenoasă

Imunoglobulina intravenoasă (IVIg, intravenous immunoglobulin) este un preparat ce conține IgG polispecifice, purificate chimic, provenind din plasma unui număr mare (>20.000) de donatori sănătoși. IVIg este utilizat ca terapie de substituție la pacienți cu deficiențe primare și secundare în anticorpi. Când este utilizat pentru afecțiuni inflamatorii, există, totuși, beneficii terapeutice și deși randomizate, studiile controlate placebo sunt puține. În SUA, IVIg este recomandată numai pentru un număr mic de boli în plus față de deficiența în anticorpi. Acestea includ trombocitopenia mediată imun, boala Kawasaki, polineuropatia inflamatorie cronică cu demielinizare și purpura post-transfuzională.

Mecanismul de acțiune nu este cunoscut, dar poate include:

- blocarea receptorilor Fc, pentru a preveni legarea anticorpilor patogeni la fagocite
- inhibarea sintezei de autoanticorpi de către limfocitele B
- modularea funcției celulelor dendritice
- inhibarea activării sistemului complement
- inhibarea unor anumite citokine
- inducerea reglării celulelor T.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Bluestone JA. Interleukin-mediated immunotherapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2129–2139.
De Benedetti F, Gattorno M, Anton J et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378:1908–1919.
Gelfand EW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012; 367:2015–2025.
Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439–448.
O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:161–170.

4 Practică bazată pe dovezi

Rosalind Raine, Helen Barratt

Introducere 69
Un model de aplicare a dovezilor la problemele clinice 70
Cum să adresezi întrebările potrivite 70
În căutarea dovezilor 70
Cum să conduci un studiu de cercetare 71
Evaluarea dovezilor 71
Ierarhia dovezilor 71
Abordarea critică 74
Aplicarea dovezilor 78
Provocări în implementarea dovezilor 78
Îmbunătățirea preluării dovezilor 79

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Studiile publicate în diferite colțuri ale lumii sugerează că până la 40% dintre pacienți nu primesc asistență medicală bazată pe dovezi. De exemplu, în ciuda dovezilor existente pentru eficacitatea corticoterapiei prompte în paralizia Bell, aproape jumătate dintre pacienți (44%) nu primesc acest tratament, iar procentul este chiar mai mic la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. În plus, cel puțin 20% din asistența medicală acordată este inutilă sau chiar potențial dăunătoare. De exemplu, deși ineficiente, antibioticele continuă să fie prescrise pe scară largă pentru infecția acută a tractului respirator.

Practica medicală bazată pe dovezi oferă un sistem care să îi ajute pe clinicieni în utilizarea eficientă și adecvată a literaturii disponibile și în luarea unor decizii informate. Toți medicii trebuie să își dezvolte abilități-cheie în aplicarea acestui sistem la scenariile clinice, inclusiv:

- transformarea situațiilor din viața reală, atât a celor clinice, cât și a problemelor de sănătate publică, în întrebări concrete, adecvate
- identificarea celor mai bune dovezi disponibile
- evaluarea critică a dovezilor
- aplicarea celor mai bune dovezi în practica medicală.

Oportunitățile pentru dezvoltarea abilităților în medicina bazată pe dovezi includ: participarea (sau înființarea) la un club afiliat unei reviste, în care lucrările de cercetare sunt evaluate în mod critic, cu respectarea abordării PICO – descrisă ulterior în acest capitol - pentru a aplica cele mai bune dovezi existente în problemele ridicate de îngrijirea pacienților în practica clinică, vizitarea unei echipe locale/colectiv/serviciu de sănătate publică, pentru a observa cum se aplică dovezile la un anumit nivel populațional sau implicarea în redactarea unui ghid clinic local, în care dovezile sunt aplicate la nivel instituțional.

INTRODUCERE

Conceptul de „medicină bazată pe dovezi" a apărut de peste 30 de ani și este acceptat actual, pe scară largă, ca standardul obligatoriu pentru deciziile medicale adecvate. A fost definit în 1996 ca „utilizarea conștientă, explicită și rațională a celor mai bune dovezi actuale în luarea deciziilor cu privire la îngrijirea personalizată a pacienților", dovezile în acest caz referindu-se la publicațiile cu recenzii ale experților în domeniu („peer-reviewed"). De atunci, noțiunea s-a extins, subliniind importanța echipei medic-pacient în adoptarea deciziei de tratament, pornind de la dovezile rezultate din cercetare. Prin urmare, ne referim în acest capitol la practica bazată pe dovezi (EBP, Evidence based-practice), pe care o definim ca ***„o abordare decizională a clinicianului, care folosește cele mai bune dovezi științifice disponibile, prin consultare cu pacientul, pentru a decide împreună ce opțiune se potrivește cel mai bine pacientului respectiv".*** Acest capitol va cuprinde de asemenea practica de sănătate publică bazată pe dovezi, care aplică dovezile existente unor populații mai largi, dar și pentru fiecare pacient în parte.

Necesitatea EBP

O serie de factori au determinat dezvoltarea rapidă a practicii bazate pe dovezi (EBP). Acestea includ o conștientizare din ce în ce mai mare a profesioniștilor din domeniul sănătății asupra discordanței dintre numărul mare de dovezi de cercetare de bună calitate, disponibile în literatura de specialitate, și utilizarea lor adesea limitată în practica clinică. De exemplu, tromboliza prin utilizarea activatorului tisular al plasminogenului (tPA, tissue plasminogen activator) este un tratament bazat pe dovezi care este eficient în accidentul vascular cerebral acut. Cu toate acestea, în ciuda potențialelor beneficii oferite de tromboliză, realizarea și susținerea unui număr mare de proceduri de administrare de tPA pacienților eligibili s-a dovedit problematică. EBP are, de asemenea, un rol important în asigurarea tratamentelor de calitate ridicată, cu beneficii optime pentru pacienți și populație, de către furnizorii de servicii medicale, mai ales în situațiile în care creșterea necesarului de îngrijiri de sănătate determină diminuarea resurselor existente.

Dificultăți în implementarea EBP

Există o mulțime de obstacole care pot determina lipsa implementării dovezilor de cercetare în practica medicală, întârzierea acestora sau aplicarea lor necorespunzătoare.

Limite în cunoașterea și utilizarea ghidurilor clinice

Cel mai evident obstacol în implementarea ghidurilor clinice este lipsa de cunoaștere. Se estimează că medicii generaliști ar trebui să citească 20 de articole pe zi, pe tot parcursul anului, pentru a fi la curent cu noile informații în domeniul lor de specialitate. Pe măsură ce activitatea de cercetare avansează, ghidurile clinice au devenit un element important în practica de zi cu zi și în informarea clinicienilor. Ghidurile clinice identifică, evaluează și rezumă cele mai bune dovezi de cercetare disponibile referitoare la managementul unor afecțiuni specifice. Prin

urmare, acestea reprezintă un prim material util în căutarea informațiilor pe care să se bazeze procesul decizional. Ghidurile sunt de obicei realizate la nivel național sau internațional de asociații medicale sau organizații guvernamentale. În Marea Britanie, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) oferă recomandări cu privire la îngrijirea pacienților cu afecțiuni specifice. În SUA, Casa Națională de Asigurări deține un portofoliu de ghiduri publicate de diverse asociații medicale, inclusiv Agenția pentru Cercetări și Calitate în Sănătate.

Deși aplicarea ghidurilor clinice nu este obligatorie din punct de vedere legal, medicii trebuie ținâ cont de acestea. Totuși, măsura în care acest lucru se întâmplă variază în practică. De exemplu, ghidurile clinice din Marea Britanie recomandă ca pacienții cu hipertensiune arterială și colesterol crescut să primească medicație antihipertensivă, antiagregante plachetare și hipolipemiante pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic secundar. Cu toate acestea, un studiu a demonstrat că doar 25,6% dintre bărbați și 20,8% dintre femei beneficiază de tratament adecvat, iar probabilitatea ca cei cu vârste cuprinse între 80 și 89 de ani să beneficieze de prevenție secundară este aproape 50% din cea a pacienților cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani.

Alți factori care limitează implementarea EBP

Alți factori incriminați sunt:

- incertitudini legate de exactitatea dovezilor de cercetare promovate
- valorile politice naționale și locale
- priorități și presiuni din partea industriei, a pacienților, a populației și a clinicienilor
- costurile crescute.

Interconexiunea acestor factori poate conduce deseori la implementarea anumitor politici de sănătate, chiar și în contextul unor dovezi contradictorii. De exemplu, derularea unui program de sănătate prin controale preventive, pe o durată de cinci ani, pentru populația cu vârsta cuprinsă între 40–74 ani este acum obligatorie în cadrul Casei Naționale de Sănătate din Anglia. S-a argumentat că acest program ar ajuta la prevenirea anuală a 1.600 de evenimente cardio-vasculare, salvând cel puțin 650 de vieți; la prevenirea apariției diabetului zaharat la peste 4.000 de persoane și la depistarea precoce a cel puțin 20.000 de cazuri de diabet sau boală cronică de rinichi. Cu toate acestea, dovezile sugerează că vizitele medicale:

- nu reduc, de fapt, morbiditatea sau mortalitatea
- cresc numărul de cazuri diagnosticate, dar asociază o creștere în consecință a costurilor serviciilor de sănătate.

De exemplu, deși controalele de sănătate conduc la diagnosticarea și tratarea mai frecventă a hipertensiunii arteriale, se pare că acest lucru nu ameliorează mortalitatea sau morbiditatea. Prin urmare, o astfel de intervenție ar putea fi considerată necorespunzătoare, deoarece potențialele daune provocate de creșterea costurilor depășesc beneficiile așteptate.

Sistemul de aplicare a dovezilor la cazurile clinice

EBP oferă un sistem ce ajută clinicienii în utilizarea eficientă și adecvată a literaturii disponibile și în luarea deciziilor strategice cu privire la aplicarea acesteia. Scopul acestui capitol este de a promova modalități prin care dovezile pot fi utilizate rațional, cu o bună înțelegere atât a valorilor, cât și a limitărilor sale. În următoarele secțiuni, descriem patru pași esențiali:

- transformarea necesarului de informații în întrebări care au răspuns
- identificarea celor mai bune dovezi existente
- abordarea critică a dovezilor
- aplicarea dovezilor în practica medicală.

Lecturi suplimentare

Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e7191.
Muir Gray JA. *Evidence-Based Healthcare: How to Make Health Policy and Management Decisions*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone; 2001.
Paul CL, Ryan A, Rose S et al. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. *Implement Sci* 2016; 11:51.
Raine R, Wong W, Ambler G et al. Socio-demographic variations in the contribution of secondary drug prevention to stroke survival at middle and older ages: a cohort study. *BMJ* 2009; 338:b1279.
Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996 13; 312:71–72.

ADRESAREA ÎNTREBĂRILOR POTRIVITE

În practica de zi cu zi, medicii iau mai multe decizii ce presupun adresarea unor întrebări mai mult sau mai puțin explicite. Clinicienii ar trebui să utilizeze ca material de bază protocoalele de îngrijire bazate pe dovezi și ghidurile clinice disponibile, care asigură managementul unei game largi de afecțiuni comune, dar și pentru bolile rare.

Uneori, însă, este necesară o căutare a literaturii – poate acolo unde un pacient nu se încadrează bine în categoriile tratate de ghidurile clinice sau atunci când o afecțiune este rară și nu este susținută de dovezi bine documentate. Primul pas este transformarea necesarului de informații într-o întrebare exactă. Aceasta trebuie să fie relevantă pentru pacientul în cauză și să includă elementele-cheie, necesare pentru a susține procesul de luare a deciziilor. Identificarea acestor elemente-cheie va permite formularea unei strategii de cercetare a literaturii de specialitate.

Abordarea PICO (pacient, intervenție, comparație, rezultat (outcome)) facilitează acest proces (**Cadranul 4.1**), în care pacientul, intervenția, comparația și rezultatul sunt considerate cele mai importante patru părți ale unei întrebări clinice bine structurate.

CĂUTAREA DOVEZILOR

Următorul pas este identificarea dovezilor de cercetare relevante, care să ofere un răspuns la întrebarea clinică. Există două surse esențiale de dovezi disponibile: principale și secundare.

Surse principale de dovezi

Principala sursă de dovezi este reprezentată de miile de articole originale publicate anual în revistele de specialitate. Lucrările de cercetare sunt listate într-o varietate de baze de date, ce pot fi căutate pe internet. Pentru multe întrebări, Medline este cea mai cunoscută bază de date a literaturii medicale, fiind un punct bun de plecare în căutarea dovezilor. Ținând cont de amploarea bazelor de date existente, este necesară o abordare sistematică de căutare, pentru a identifica cele mai bune dovezi disponibile.

Cadranul 4.1 Componentele întrebărilor clinice structurate folosind abordarea PICO

Pacient sau problemă (P)
- Cine este pacientul în cauză?
- Care este afecțiunea sau problema de interes?
- Care sunt cele mai importante caracteristici ale pacientului?

Intervenția (I)
- Care este managementul strategic al punctului de interes (ex. teste diagnostice, tratament)?

Comparația intervențiilor (C)
- Care este principala strategie alternativă de management, dacă există?

Rezultat (Outcome)
- La ce va conduce strategia de management, ce va măsura, îmbunătăți sau afecta?
- Care sunt consecințele relevante pentru pacient?

Surse secundare de dovezi

Pentru a face față volumului tot mai mare de cercetare primară, sursele secundare de dovezi sunt consultate din ce în ce mai mult. Sursele secundare sunt rezumate și recenzii ale datelor derivate din și bazate pe sursele primare. Biblioteca Cochrane (Marea Britanie) a fost una dintre primele colecții de baze de date online relevante pentru sănătate și alte specialități medicale, ce include Baza de date Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews). Alte organizații ce realizează recenzii sistematice și alte sinteze bazate pe dovezi pentru a informa practica și politica includ Institutul Joanna Briggs și Campbell Collaboration.

Cum se realizează o căutare adecvată a dovezilor

Deși bazele de date biomedicale variază în funcție de structura lor, principiile utilizării acestora sunt în mare parte aceleași. Utilizarea abordării PICO pentru a genera o întrebare clinică este utilă, deoarece componentele pot fi apoi folosite pentru a selecta termenii de căutare pentru efectuarea unei căutări în Medline. Căutarea implică găsirea unor cuvinte sau expresii specifice, de obicei în titlul sau rezumatul unui articol. Primul pas în depistarea cuvintelor-cheie implică descompunerea întrebării clinice în componentele sale individuale. **Cadranul 4.2** conține un exemplu lucrat, folosind abordarea PICO.

Cadranul 4.2 Căutarea dovezilor – model de lucru

Charlie este un student în vârstă de 20 de ani care s-a prezentat la cabinetul medicului generalist cu o durere în gât. Vă întrebați dacă antibioticul ar putea să îi amelioreze simptomele.

Întrebarea potrivită

Antibioticele sunt eficiente în reducerea duratei simptomatologiei pacienților cu infecții de tract respirator superior?

PICO

Problema pacientului sau populației: Pacienții cu durere în gât
Intervenția sau expunerea: Antibiotice
Comparația sau controlul: Nu există
Măsura rezultatelor: Durata simptomelor

Căutarea termenilor în literatură/bază de date (ex. Medline)

„durere în gât" ȘI „antibiotice" – 1.032 articole
„durere în gât" ȘI „antibiotic" ȘI „durata simptomelor" – 6 articole

Răspuns

Antibioticele scurtează durata simptomatologiei cu aproximativ 16 ore per total (Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 11. Art. No.: CD000023. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub4.)

Sfaturi practice pentru căutarea bazelor de date:

- Este preferabil a nu se căuta cuvinte individuale, ci articolele care includ o frază complete sau grupuri de cuvinte marcate cu ghilimele duble (ex. „durere în gât").
- Utilizarea conjuncției simple ȘI, cu scopul de a restrânge căutarea și de a reduce numărul de citări identificate.
- Evitarea unei restrângeri prea mari a căutării. Folosind exemplul întrebării din **Cadranul 4.2**, introducerea *„durere în gât"* ȘI *„antibiotice"* în funcția de căutare va identifica articole care conțin ambii termeni, în timp ce incluzând *„durere în gât"* ȘI *„antibiotice"* ȘI *„durata simptomelor"* va genera teoretic un număr mai mare de articole relevante, dar ar putea omite altele. În consecință, pentru interogări clinice de rutină, utilizarea a doi termeni într-o căutare este de obicei suficientă pentru a eficientiza procesul.
- Angajarea unor bibliotecari experți în literatura medicală ar putea aduce beneficii în dezvoltarea unor strategii de căutare pentru interogări mai complexe.
- Este important de amintit pericolul inevitabil al biasurilor din publicațiile medicale. Pe de o parte, studiile cu rezultate negative pot să nu ajungă să fie publicate, iar pe de altă parte, pot fi deja publicate studii grevate de tipuri diferite de bias, care ar putea influența ulterior procesul decizional.

EVALUAREA DOVEZILOR

După ce au fost identificate potențialele articole de cercetare relevante, următorul pas este să decidem dacă studiile descrise au fost efectuate într-un mod care face ca rezultatele lor să fie consistente, valide și relevante pentru întrebarea clinică identificată. Acest proces este cunoscut sub numele de evaluare sau abordare critică a dovezilor.

Ierarhia dovezilor

Din punct de vedere etic, pacienții ar trebui să primească cel mai bun tratament disponibil, iar „ierarhia dovezilor" este un principiu esențial al EBP ce contribuie la asigurarea acestui deziderat. Ierarhia este realizată prin ***clasificarea tipurilor de studii bazate pe nivelul dovezii, astfel încât estimarea eficienței și rezultatele unui tratament să fie cele corecte***. În majoritatea ierarhiilor, metaanalizele și recenziile sistematice (systematic review) se află în vârful piramidei, urmate de studiile experimentale și observaționale, cu rapoarte de caz sau serii de cazuri în partea de jos (**Fig. 4.1**). Ierarhia încurajează o abordare „de sus în jos" pentru a identifica cele mai bune dovezi, de aceea căutarea de dovezi va începe întotdeauna din partea de sus a piramidei (ex. o meta-analiză recentă) și, dacă aceasta nu este disponibilă, se trece la nivelul următor de dovezi.

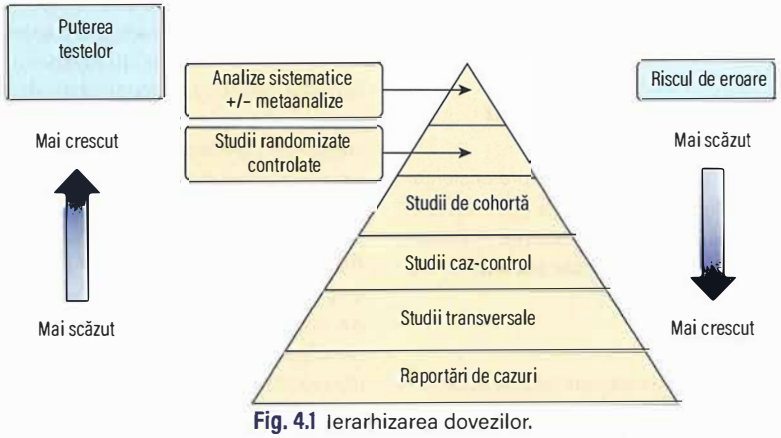


Fig. 4.1 Ierarhizarea dovezilor.

Oricare ar fi structura studiului evaluat, este important să ne menținem vigilența față de cercetările realizate necorespunzător, deoarece acest lucru reduce nivelul dovezii.

Analizele sistematice și metaanalizele

Analizele sistematice

Analizele sistematice sintetizează rezultatele tuturor studiilor disponibile într-o anumită zonă, identificate prin căutări extinse și sistematice din literatură. Prin urmare, furnizează un rezumat al dovezilor actuale despre un anumit subiect, inclusiv o analiză a rezultatelor studiului, a punctelor forte și slabe. Revizuirile sistematice evidențiază, de asemenea, lacunele rămase în cunoaștere sau lipsa unor dovezi solide. Datele din toate studiile incluse sunt combinate pentru a crea o imagine de ansamblu a tuturor dovezilor existente.

Revizuirile sistematice vizează identificarea cercetărilor relevante legate de un anumit domeniu de cercetare. Se folosesc apoi metode explicite pentru identificarea tuturor datelor existente despre subiectul respectiv, bazându-se pe concluziile tuturor studiilor incluse. Toate tipurile de studiu pot fi incluse într-o revizuire sistematică, inclusiv studiile randomizate controlate (RCT, randomized controlled trials) și studiile observaționale. O revizuire bine realizată va atribui un scor de calitate studiilor incluse, astfel încât concluziile să ofere o imagine de ansamblu asupra stadiului actual al cunoașterii din domeniul respectiv de cercetare. De exemplu, în cazul în care există o mulțime de dovezi solide disponibile pentru a răspunde la o întrebare, se pot face recomandări clare cu privire la îngrijirea pacientului, în schimb în cazul în care există o cantitate limitată de dovezi sau de calitate scăzută, nu pot fi făcute recomandări valide.

Întrucât revizuirile sistematice reunesc rezultatele mai multor studii, acestea se află în vârful ierarhiei dovezilor, deși această poziție nu este absolută. De exemplu, constatările pot fi repede înlocuite de dovezi de dată mai recentă. Un RCT pe un lot mare, care întrunește toate criteriile de validitate, poate furniza dovezi mai convingătoare decât revizuirea sistematică a unor RCT mai mici.

Meta-analizele

Acestea reprezintă o extindere a analizei sistematice. Datele din fiecare dintre studiile incluse sunt combinate statistic pentru a oferi o singură estimare a efectului. Pentru a realiza o meta-analiză, studiile incluse trebuie să abordeze aceeași întrebare de cercetare și să aibă rezultate omogene. Poate fi realizată numai atunci când datele numerice relevante sunt prezentate suficient de detaliat în lucrările de cercetare individuale.

O estimare a efectului este calculată folosind mediile ponderate ale tuturor rezultatelor. Ponderea acordată studiilor individuale se bazează pe mărimea eșantionului acestora, studiile mai mari contribuind mai mult la meta-analiza finală decât cele mai mici. Întrucât rezultatele meta-analizelor integrează rezultatele din toate studiile incluse și prin urmare se bazează pe datele unui număr mai mare de pacienți, acestea oferă o estimare mai solidă și mai exactă a efectului unui tratament decât studiile individuale.

Studiile intervenționale

Studii randomizate controlate (RCT, randomized controlled trials)

RCT furnizează în general cele mai serioase dovezi despre eficiența unei intervenții. O serie de diferite tipuri de intervenție pot fi testate într-un RCT, inclusiv agenți terapeutici și profilactici (ex. medicamente, vaccinuri), proceduri chirurgicale și medicale sau servicii de sănătate și strategii de sănătate publică.

Randomizarea

Greutatea RCT constă în procesul de randomizare, care este caracteristic acestui model de studiu. Participanții la studiu sunt repartizați aleatoriu în unul dintre cele două grupuri de studiu, respectiv un grup experimental care va primi tratamentul testat și un grup de comparație (cunoscut sub denumirea de control) care poate primi:

- fie un tratament convențional (denumit îngrijire standard)
- fie niciun tratament
- fie placebo: o substanță care seamănă cu tratamentul din toate punctele de vedere, cu excepția faptului că nu conține ingrediente active.

Fiecare participant are șanse egale de a fi în grupul de tratament sau în grupul de control. Cele două grupuri sunt apoi urmărite prospectiv în timp, pentru a evalua eficiența tratamentului comparativ cu tratamentul convențional sau cu placebo.

Scopul randomizării este de a se asigura că cele două grupuri de studiu sunt cât mai asemănătoare din toate punctele de vedere, cu excepția tratamentului/intervenției. Orice alți factori care ar putea avea de asemenea un impact asupra rezultatului, cunoscuți sub denumirea de factori de confuzie, trebuie distribuiți în mod egal și aleatoriu între cele două grupuri. În consecință, orice diferență observată între grupurile de studiu s-ar datora cel mai probabil doar diferențelor de tratament.

Persoanele responsabile de recrutarea participanților în studiu nu trebuie să influențeze procesul de randomizare. O metodă obișnuită de a obține acest lucru este randomizarea telefonică, în care investigatorul solicită un serviciu central de randomizare pentru a obține informațiile care vor fi utilizate pentru a distribui participantul în brațul de studiu potrivit.

Factori de confuzie

Aceștia sunt factori care ar putea influența atât expunerea, cât și rezultatul unui studiu, conducând la concluzii inexacte. De exemplu, atunci când relația dintre consumul de alcool (expunerea) și boala coronariană ischemică (BCI; rezultatul) este în curs de examinare, fumatul poate fi un factor de confuzie. Fumatul este corelat cu consumul de alcool, dar este asociat și cu BCI, deci poate masca adevărata relație dintre alcool și BCI. Randomizarea este o modalitate de control al factorilor de confuzie prin asigurarea împărțirii acestor factori la întâmplare și cât mai echitabil între grupurile de studiu.

Studiul orb (blinding)

Atunci când un participant este randomizat, investigatorul poate sau nu să cunoască grupul în care participantul a fost alocat. Dacă acesta știe ce tratament primește participantul, acest lucru ar putea influența (intenționat sau neintenționat) modul în care măsoară sau interpretează datele despre rezultat, introducând erori în studiu. De exemplu, ei pot interpreta informațiile net favorabil dacă acestea provin de la participanții despre care știu că primesc medicamentul care face obiectul studiului. În mod similar, dacă un participant știe că a fost alocat grupului placebo, acest lucru poate influența modul în care participă în studiu. Prin urmare, studiul orb (blinding) poate fi privit ca o modalitate de prevenire a unui potențial bias.

- Într-un studiu dublu-orb, nici pacienții și nici investigatorii nu cunosc alocarea grupului de studiu.
- Într-un studiu simplu-orb, doar pacienții nu știu grupul de studiu alocat.

Efectuarea studiului orb (blinding) asigură în plus, pe cât posibil, faptul că intervenția și tratamentul standard sau placebo par identice, deși acest lucru nu este realizabil pentru intervențiile non-medicamentoase. De exemplu, dacă intervenția implică exerciții de fizioterapie sau o nouă modalitate de a furniza un serviciu, adesea nu este posibil să ascundem grupul căruia au fost alocați participanții.

Analiza intenției de a trata („intention-to-treat")

În timpul unui RCT, participanții pot fi pierduți în urmărirea îndeaproape din mai multe motive. Este posibil ca aceștia să nu poată continua să participe sau și-au oprit administrarea tratamentului alocat – poate datorită reacțiilor adverse sau pentru că au considerat că nu funcționează. Dacă ulterior acești indivizi sunt excluși din analiza rezultatelor, eficacitatea medicamentului poate fi supraestimată. În lumea reală, pacienții nu

își iau întotdeauna medicația așa cum este prescrisă, astfel, datele RCT sunt adesea examinate folosind analiza intenției de a trata. Rezultatele finale sunt analizate pe baza brațului de tratament căruia i s-au alocat inițial participanții și nu pe tratamentul primit.

Limitările RCT

Deși RCT-urile sunt considerate a furniza cele mai serioase dovezi de eficiență prin minimizarea riscului de părtinire, acestea nu sunt lipsite de limitări.

Pacienții care ar putea beneficia în practica clinică reală de rezultatele studiului pot fi adesea excluși din RCT, pentru a minimiza diferențele dintre grupurile experimentale. De exemplu, criterii stricte de includere și excludere pot determina excluderea pacienților cu comorbidități, deoarece acest lucru ar putea afecta răspunsul lor la tratament. Cu toate acestea, mulți pacienți din lumea reală vor avea comorbidități. De asemenea, pacienții recrutați în studii au mai multe șanse să primească îngrijiri în spitalele universitare, unde îngrijirile pot diferi de cele furnizate în spitalele municipale. Aceast lucru reduce validitatea externă sau generalizabilitatea studiului sau măsura în care constatările pot fi aplicate în alte situații.

În plus, deși RCT-urile reprezintă standardul de aur pentru evaluarea eficacității intervențiilor, este posibil să nu fie întotdeauna necesară randomizarea. De exemplu, un RCT poate fi inutil atunci când efectul unei intervenții este dramatic (ex. vaccinarea pentru variolă sau penicilina pentru infecții bacteriene). În aceste cazuri, probabilitatea ca factori de confuzie necunoscuți să afecteze rezultatul este atât de mică, încât aceștia pot fi ignorați.

Un RCT poate fi nefezabil atunci când rezultatul principal apare rar (ex. decesul) și poate fi prea costisitor dacă efectul urmărit apare mult prea târziu în viitor (ex. slăbirea articulațiilor artificiale de șold). În aceste cazuri, studiile observaționale de cohortă pot fi singurele mijloace practice de obținere a acestor informații.

În cele din urmă, utilizarea RCT ridică și câteva aspecte etice, deoarece se bazează pe premiza că există suficiente îndoieli cu privire la intervenția particulară care a fost testată pentru a justifica neacordarea acesteia la jumătate dintre participanți. În același timp, trebuie să existe suficientă încredere în potențialul beneficiu al intervenției, pentru a justifica expunerea celeilalte jumătăți a pacienților. Aceasta este cunoscută sub numele de ***principiul incertitudinii colective (clinical equipoise)*** și impune o atenție deosebită asupra tratamentului primit de grupul de control. Dacă există deja un tratament eficient, participanții la grupul de control ar trebui să aibă acest tratament în loc de placebo, pentru a face o evaluare transparentă a noului tratament în comparație cu îngrijirile obișnuite. Consimțământul informat este necesar în toate tipurile de studiu, dar mai ales în cazul RCT. Participanții trebuie să înțeleagă că participă la un experiment și, în consecință, este posibil să nu primească tratamentul studiat.

Studiile observaționale

Studiile de cohortă

Studiile de cohortă urmăresc un grup de indivizi pe o perioadă îndelungată de timp, de obicei de ani de zile, pentru a determina dacă dezvoltă o boală sau dacă beneficiază de o intervenție medicală sau de sănătate publică. O cohortă este un grup de indivizi care au o caracteristică comună. Cohortele sunt selectate pe baza faptului că indivizii au caracteristici similare, relevante, precum screeningul cancerului sau expunerea la fumul de țigară. De exemplu, British Doctors Study, care s-a derulat între 1951 și 2001, a folosit o cohortă formată din medici, atât fumători, cât și nefumători. Studiul a furnizat dovezi convingătoare despre asocierea dintre fumat și cancerul pulmonar și a dus la o scădere dramatică a fumatului începând cu anii '70.

Studiile de cohortă sunt un tip de studiu observațional, ceea ce înseamnă că pe parcursul desfășurării acestuia nu se fac modificări la tratamentele sau stilul de viață al participanților. Cu toate acestea, sunt colectate informații detaliate despre intervențiile pe care le primesc, caracteristicile lor sociodemografice, stilul de viață și comportamentul acestora, folosind chestionare, interviuri, examene fizice și investigații, precum analize de sânge și informații din sursele existente, cum ar fi fișele medicale. Prin urmare, studiile de cohortă pot fi prospective, implicând colectarea de date noi sau retrospective, privind înapoi în timp și folosind datele existente, precum fișele medicale. Studiile retrospective sunt mai ieftine și mai rapid de efectuat deoarece datele au fost deja colectate și stocate. Cu toate acestea, deoarece informațiile nu au fost colectate în scopuri de cercetare, acestea pot fi incomplete, inexacte și inconsecvente.

De asemenea, studiile de cohortă pot varia semnificativ în ceea ce privește dimensiunea și complexitatea acestora. În cazuri extreme, o populație mare poate fi studiată pentru o perioadă îndelungată, de zeci de ani. De exemplu, studiul de cohortă al mileniului (MCS, Millennium Cohort Study) urmărește viața a aproximativ 19.000 de tineri născuți în Anglia, Scoția, Țara Galilor și Irlanda de Nord în 2000-2001. Familiile au fost evaluate pentru prima dată când copiii aveau 9 luni și au fost urmăriți periodic. Interviurile sunt realizate cu părintele principal și copilul și colectează informații complexe, incluzând: angajarea și venitul, locuința, structura familiei, etnia, activitățile parentale (cititul), indicatori de dezvoltare, sănătatea mintală a părinților și a copilului. La cealaltă extremă, unele studii de cohortă urmăresc grupuri relativ mici pentru câteva zile sau săptămâni.

Studiile de cohortă sunt deosebit de valoroase în situațiile în care RCT nu pot fi efectuate, deoarece randomizarea nu este etică sau practică. De asemenea, acestea permit evaluarea rezultatelor pe termen scurt sau pe termen lung: de exemplu, în Marea Britanie, National Joint Registry colectează, la nivel național, informații despre o cohortă de pacienți care au suferit operații de înlocuire a articulațiilor. Implanturile care eșuează mai devreme decât era de așteptat pot fi identificate și raportate. Validitatea externă (denumită și generalizabilitate) va fi mai mare în studiile mari de cohortă, deoarece includ un spectru larg și un număr mare de pacienți, fără restricțiile impuse de criteriile de includere dintr-un RCT.

O limitare a studiilor de cohortă este pierderea din evidență. Membrii cohortei pot refuza să continue participarea la studiu sau să eșueze în menținerea contactului cu investigatorul. Astfel de evenimente pot fi (sau nu) legate de expunere, rezultat sau de ambele. De exemplu, un studiu care a analizat efectul exercițiului fizic cu impact ridicat asupra factorilor de risc pentru osteoporoză a avut pierderi mai mari de urmărire în grupul desemnat să exerseze. Femeile care au renunțat este posibil să fi avut o rezistență osoasă inferioară, ceea ce a făcut ca exercițiul să fie greu tolerabil pentru ele. Într-o astfel de situație, s-ar fi produs pierderea din studiu în principal a femeilor mai susceptibile în a dezvolta osteoporoză din grupul de tratament activ, iar acest lucru ar provoca o estimare eronată (bias), mai specific, o supraestimare a beneficiului exercițiului fizic asupra factorilor de risc pentru osteoporoză.

Studiile caz-control

Într-un studiu caz-control, sunt identificați pacienții care au primit un tratament medical sau au dezvoltat o anumită afecțiune. Istoricul lor este ulterior comparat cu cel al indivizilor – sau al controalelor – care nu au primit tratamentul sau nu au afecțiunea respectivă. De exemplu, participanții cu o afecțiune de interes (ex. cancerul pulmonar) pot fi urmăriți înapoi în timp, uneori timp de mai mulți ani, pentru a determina dacă au fost expuși la un factor de risc de interes (ex. fum de tutun de proastă calitate). Într-un alt exemplu, un studiu a folosit registrele din asistența medicală primară, analizând serviciile din anul precedent,

pentru a identifica factorii asociați cu frecvența crescută a prezentărilor la serviciile de urgență spitalicești.

Cercetătorii încearcă să se asigure că atât cazurile cât și controalele sunt cât se poate de similare în raport cu alți factori. Acest lucru se poate face fie individual (ex. prin asocierea fiecărui caz cu un control de aceeași vârstă și sex), fie în grupuri (ex. alegerea unui grup de control cu o distribuție generală de vârstă și sex similară cu cea a cazurilor). Există totuși diferențe necunoscute între cazuri și controale, care ar putea influența rezultatele.

O limitare particulară a studiilor caz-control este riscul de confuzie (recall bias). Participanții din lotul cazurilor sunt de obicei dornici să afle ce le-a cauzat boala sau pot atribui atât rezultatele pozitive, cât și reacțiile adverse, expunerii. Drept urmare, pot fi mai bine motivați să-și amintească detaliile trecutului lor decât lotul control, fără niciun interes special în chestiunea studiului. Prin urmare, evaluarea expunerii lotului control poate fi dificilă, mai ales dacă se bazează doar pe amintirile lor personale, dar acest risc poate fi diminuat prin utilizarea datelor din registrele medicale electronice.

Studiile caz–control sunt o altă formă de studiu observațional, deoarece pe parcursul acestora nu are loc nicio intervenție. Întrucât evaluarea este retrospectivă și riscul apariției factorilor de confuzie este mare, studiile caz-control se află în partea de jos a ierarhiei EBP dar, cu toate acestea, pot oferi informații interesante. Ex. studiile caz-control încep cu persoane despre care se știe că au o boală de interes, mai degrabă decât să monitorizeze o populație fără boală și să urmărească cine o dezvoltă. Prin urmare, această abordare se pretează la studierea grupurilor de pacienți cu afecțiuni rare. Ex. în 1955, Richard Doll a publicat un studiu de caz-control care demonstrează o creștere semnificativă a cancerului pulmonar în rândul lucrătorilor cu azbest. Acest studiu a fost primul care a identificat azbestul drept unul dintre cei mai periculoși agenți cancerigeni industriali din lume.

Studiile transversale

Aceste studii observaționale oferă o imagine a unui anumit grup de pacienți sau persoane la un moment dat și pot fi utilizate pentru a evalua prevalența unei boli, a unui factor de risc sau a unei game de simptome percepute într-o populație dată. De exemplu: proporția de pacienți cu neoplasm de vezică urinară printre fumători sau rezultatele raportate de pacient la externarea din spital.

Deoarece datele transversale descriu doar ceea ce se întâmplă într-un singur moment în timp, ele nu pot fi folosite pentru a răspunde la întrebări despre cauzele bolii sau impactul tratamentului. De asemenea, nu oferă informații despre evoluția în timp, cu excepția cazului în care studiile sunt repetate. În consecință, acestea sunt clasate jos în ierarhia EBP a probelor.

Cu toate acestea, studiile transversale pot furniza informații cheie: de exemplu, în planificarea serviciilor de sănătate și asigurarea faptului că acestea sunt echipate pentru a răspunde nevoilor populației locale. De asemenea, pot fi utilizate pentru a atrage inferențe despre relațiile posibile dintre factori sau rezultate sau pentru a aduna date preliminare pentru a sprijini cercetarea și experimentarea ulterioară.

Serii de cazuri sau raportări de cazuri

Acestea descriu un grup de pacienți sau un singur individ cu un rezultat de interes, sau caracteristici inedite și neobișnuite. Datorită naturii descriptive, acestea oferă puține dovezi despre cauzalitate. Mărimea lor mică și lipsa de reprezentativitate înseamnă, de asemenea, că nu se poate presupune că au relevanță pentru populația mai largă de pacienți cu aceeași afecțiune. Prin urmare, ele sunt considerate cea mai slabă formă de dovezi din ierarhia EBP.

Cu toate acestea, ele pot furniza în continuare informații utile, în special în primele etape ale cercetării într-o anumită zonă a bolii. De exemplu, în 1985, Centrele pentru Controlul Bolilor din SUA au publicat un raport care descrie o serie de cinci cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis* la bărbați homosexuali din Los Angeles, anterior sănătoși. Aceasta a fost prima raportare oficială a ceea ce a devenit cunoscută sub numele de epidemia de SIDA. Însă, rapoartele de caz pot fi utilizate greșit: ex. seria de cazuri publicată în *The Lancet* în 1998, actual discreditată, care a postulat o legătură între rujeolă, oreion și vaccinul rubeolei, colită și autism.

Probleme legate de „ierarhia dovezilor"

Deși ierarhia dovezilor a devenit acceptată pe scară largă, au apărut preocupări în ceea ce privește clasarea dovezilor în acest mod. Așa cum a fost subliniat anterior, modelele de studiu clasificate în mod tradițional în josul ierarhiei pot fi considerate adecvate în situațiile în care rezultatele de interes sunt rar observate sau apar mai târziu în viitor. Studiile observaționale produc și ele rezultate cu o validitate externă mai mare, deoarece criteriile de includere și excludere sunt de obicei mai puțin restrictive. Preocupări suplimentare, inclusiv măsura în care concluziile RCT pot fi aplicate pacienților în alte împrejurări, sunt examinate în secțiunea finală a acestui capitol.

Ierarhia dovezilor se concentrează numai pe cercetarea care abordează problema eficacității intervențiilor. Alte întrebări sunt în egală măsură de însemnate, cum ar fi:

- prognostic (ce este posibil să se întâmple?)
- prejudiciu (este posibil ca această substanță să aibă efecte adverse?)
- experiență (cum este să primești această intervenție?)
- implicații pentru servicii (volumul de muncă al personalului, necesitatea suplimentară de monitorizare etc.).

Diferite tipuri de întrebări necesită diferite modele de studiu **(Cadranul 4.3)**:

- Determinarea numărului de pacienți care trăiesc cu o afecțiune la un moment dat (o ***întrebare de prevalență***) poate fi cel mai bine obținut folosind un studiu transversal. Cu toate acestea, pentru că oferă doar o imagine a acelui moment unic, nu poate explica durata probabilă între diagnostic și deces.
- Modelul necesar pentru o ***întrebare de prognostic*** este un studiu de cohortă - un studiu care urmărește pacienții diagnosticați recent și înregistrează ce se întâmplă cu ei.
- Pentru a răspunde la ***întrebări de experiență*** (cum este să trăiești cu o afecțiune particulară sau dacă o anumită intervenție este acceptabilă la pacienți), sunt adesea necesare abordări calitative, cum ar fi interviuri sau grupuri focus.

Abordări combinate

Deși există diferențe mari între ipotezele de bază ale cercetării cantitative și calitative, cea mai cuprinzătoare, generalizabilă și utilă cercetare este cea care reunește cele două abordări. De exemplu, abordările calitative pot fi utile în cadrul unui RCT, pentru a explora modul în care a fost implementată o intervenție și ce a fost efectiv livrat, în comparație cu ceea ce a fost prevăzut. Aceasta este cunoscută sub numele de ***evaluare a procesului***, deoarece documentează evenimentul care a avut loc. Evaluarea proceselor poate explica discrepanțele dintre rezultatele așteptate și cele observate, ne poate ajuta să înțelegem cum contextul local influențează rezultatele și ne poate oferi informații care să ajute implementarea lor în alte împrejurări.

Evaluarea critică

Evaluarea critică urmărește:

- să identifice punctele metodologice forte și punctele slabe ale unei părți de cercetare
- să evalueze dacă cercetătorii au utilizat designul potrivit pentru studiul lor

Cadranul 4.3 Mesaje cheie cu privire la organizarea studiului

Studii randomizate controlate (RCT)

- *Randomizarea* urmărește să asigure faptul că grupurile de studiu sunt cât mai asemănătoare posibil, excepție primirea sau nu a tratamentului studiat. În consecință, diferențele observate se datorează mai mult diferențelor în ceea ce privește tratamentul.
- *Studiul orb* asigură faptul că nu există diferențe în modul în care participanții la studiu din fiecare braț sunt gestionați sau în care se măsoară evoluția și rezultatul. Într-un studiu dublu-orb, nici pacienții și nici investigatorii nu cunosc brațul de studiu în care s-a alocat participantul.
- Într-o analiză *intenție de a trata*, rezultatele RCT sunt analizate pe baza brațului de tratament căruia i s-au alocat inițial participanții, indiferent dacă au abandonat studiul.
- Asigurarea că participanții la SRC sunt cât mai asemănători crește *validitatea internă* a rezultatelor (exactitatea lor în contextul studiului), dar poate reduce *validitatea externă* (generalizabilitatea acestora la gamavariată de pacienți cu afecțiunea studiată).
- Studiile SRC sunt o formă de *studiu experimental.* Cercetătorul manipulează expunerea la intervenție (ex. un nou tratament medicamentos) prin alocarea participanților la grupul de intervenție sau la grupul de control.

Studiile observaționale

- Într-un *studiu observațional*, cercetătorul măsoară expunerile (ex. noi proceduri chirurgicale) pe care participanții le primesc deja. Rezultatele (ex. complicații postoperatorii) sunt apoi observate pe măsură ce apar.
- Într-un *studiu de cohortă*, un grup de participanți (cohorta) este urmărit de-a lungul timpului. Cercetătorii observă care indivizi dezvoltă rezultate de interes (ex. cancerul de sân) și colectează informații despre factorii care ar putea fi relevanți pentru dezvoltarea rezultatului (ex. fumatul, consumul de alcool). Studiile de cohortă pot oferi dovezi valoroase atunci când efectuarea unui RCT nu este fezabilă. Rezultatele pot avea o generalizabilitate mai mare, deoarece criteriile de includere și excludere sunt de obicei mai puțin restrictive.
- Într-un *studiu caz-control* sunt identificați pacienții care au un rezultat de interes (cazurile). Istoricul lor este apoi comparat cu cel al indivizilor (controalele). Cazurile și controalele ar trebui să fie cât mai asemănătoare posibil, exceptând anumiți factori. O limitare particulară a studiilor caz-control o reprezintă influențarea evocării, deoarece cazurile pot fi mai bine motivate să-și amintească detaliile trecutului lor decât controalele.

- să ia decizii informate cu privire la calitatea dovezilor care se evaluează
- să stabilească cât de utilă este partea de cercetare pentru a lua decizii la scară mai largă.

Există o serie de instrumente și liste de verificare care ajută la evaluarea calității fiecărui design (consultați „Lecturi suplimentare"). Cu toate acestea, listele de verificare ar trebui să completeze doar nivelul de gândire atentă și de judecată necesare ori de câte ori se citește o lucrare. Indiferent de tipul de studiu, evaluarea critică implică unele întrebări generale (**Cadranul 4.4**); cele trei etape principale implicate sunt descrise mai jos.

Cadranul 4.4 Întrebări-cheie în evaluarea critică

De ce s-a realizat studiul?

- O întrebare clară ar trebui să se concentreze asupra populației, intervenției și a rezultatelor.

Ce fel de studiu s-a realizat?

- Design-ul studiului trebuie să se potrivească întrebării adresate.

Care sunt caracteristicile studiului?

- Utilizați abordarea PICO pentru a vă ajuta să răspundeți la întrebări.

Rezultatele studiului sunt valide?

- A fost randomizată repartizarea pacienților la tratament într-un studiu controlat (RCT)? Dacă a fost utilizat un alt proiect, cum au fost alocați participanții?
- Pacienții, personalul medical și personalul de studiu au fost „orbiți" pentru alocarea tratamentului?
- Au fost contabilizați în mod corespunzător toți pacienții care au intrat în studiu?
- Căutați tabele de urmărire și dacă pacienții dintr-un RCT au fost analizați în grupurile la care au fost randomizați.
- Grupurile au fost similare la începutul studiului?
- În afară de intervenția experimentală, grupurile au fost tratate în mod egal?

Care au fost rezultatele?

- Cât de mare a fost efectul tratamentului? Cât de precisă a fost estimarea efectului tratamentului?
- Căutați limitele de încredere și valorile p.

Rezultatele vor fi de ajutor?

- Pot fi aplicate local aceste rezultate? Aceste descoperiri sunt aplicabile altor pacienți?
- Au fost luate în considerare toate rezultatele relevante, inclusiv cele relevante pentru pacienți?
- Avantajele merită daunele și costurile?

Întrebarea 1: Rezultatele studiului sunt valide?

Validitatea se referă la soliditatea sau rigoarea metodologică a unui studiu. Un studiu este considerat valid dacă modul în care a fost proiectat și efectuat conduce la rezultate ce oferă o estimare de încredere a eficacității clinice. Un studiu ***suficient de liber de bias*** are validitate internă.

Biasul este o eroare care apare constant într-un studiu, rezultând într-o estimare incorectă a asocierii dintre o expunere și un rezultat. De exemplu, într-un studiu caz-control, poate exista o eroare de rechemare, deoarece un pacient cu un rezultat de interes (ex. cancer pulmonar) poate raporta experiența de expunere (ex. fumatul) diferit de un pacient control fără rezultat. Raportarea ar duce apoi la o evaluare incorectă a relației dintre fumat și cancerul pulmonar.

Niciun studiu nu este perfect și nu este liber de toate biasurile. Ar trebui să se efectueze o verificare sistematică pentru a se asigura că cercetătorii au făcut tot posibilul pentru a-l minimiza. Modele de studiu diferite sunt predispuse la diferite tipuri de biasuri, dar studiile observaționale (și în special studiile caz-control) sunt susceptibile în mod particular. Au fost identificate peste 50 de tipuri de biasuri de cercetare, dar, pentru simplitate, acestea pot fi grupate în linii mari în două categorii:

- ***Bias de informații.*** Acest lucru rezultă din diferențele sistematice în modul în care datele sunt colectate din diferitele grupuri de studiu, inclusiv date referitoare fie la expunere (factori care pot fi asociați cu un rezultat de interes, precum greutatea), fie la rezultat (ex. diabet zaharat tip 2). De exemplu: a fost înregistrată recent greutatea participanților sau studiul se bazează pe informațiile colectate la momentul înregistrării în îngrijirea primară? În acest caz, informațiile pot fi sistematic mai exacte pentru pacienții cu diabet decât pentru pacienții fără o afecțiune legată de greutate, ceea ce duce la o estimare incorectă a asocierii dintre expunere și rezultat.
- ***Bias de selecție.*** Aceasta se produce atunci când există o diferență sistematică între:
  - cei care participă la studiu și cei care nu *sau*
  - cei din brațul de tratament al unui studiu și cei din grupul de control.

Pacienții și clinicienii care au preferințe puternice asupra tratamentului sunt adesea excluși din RCT. În timp ce acești pași cresc validitatea internă a unui RCT, ei duc adesea la biasuri de selecție și la o supraestimare a beneficiilor tratamentului, în special pentru rezultatele centrate pe pacient. De exemplu, unele femei cu cancer de sân

timpuriu au o preferință puternică pentru lumpectomie, mai puțin invazivă, în timp ce altele preferă asigurarea de a ști că toate țesuturile potențial canceroase au fost îndepărtate printr-o mastectomie. Într-o serie de RCT au fost recrutate doar femeile fără o preferință puternică pentru un anumit tratament. Cu toate acestea, doar 10% au convenit ulterior să își aleagă tratamentul la întâmplare, reducând semnificativ măsura în care rezultatele ar putea fi generalizate pentru o populație mai largă.

În mod similar, intervențiile de telemedicină devin o parte proeminentă a serviciilor de asistență medicală, de exemplu în terapia cognitivă comportamentală online sau în monitorizarea la domiciliu a parametrilor de sănătate, cum ar fi presiunea arterială. Deși există unele dovezi ale eficienței acestora din partea unor studii clinice randomizate, cu toate acestea, în câteva studii, un număr mare de indivizi eligibili (peste 75% în unele cazuri) au refuzat să ia parte. Pe lângă faptul că poate compromite validitatea externă, acest lucru poate indica probleme în acceptarea intervenției, ceea ce poate avea un impact negativ asupra asimilării acesteia, mai ales dacă se urmărește introducerea în practica de rutină. În cazul telemedicinei, problemele ar putea include bariere fizice în ceea ce privește accesul la tehnologie, precum și bariere psihologice, cum ar fi încrederea scăzută în utilizarea acesteia.

Întrebarea 2: Care sunt rezultatele?

Al doilea pas al evaluării critice este luarea în considerare a rezultatelor. O serie de metode statistice sunt disponibile pentru a determina dacă o intervenție este eficientă. Rezultatele sunt prezentate în mai multe moduri diferite, dar sunt de obicei exprimate în termeni de prejudicii sau beneficii probabile. În studiile randomizate controlate, studiile de cohortă și studiile caz-control, două grupuri sunt comparate, iar rezultatele sunt adesea exprimate ca raporturi. Acestea sunt calculate prin împărțirea rezultatului din grupul de intervenție la rezultatul din grupul de control.

- Dacă rezultatul este măsurat ca ***probabilitatea*** sau șansele ca un eveniment să apară într-un grup (cele cu evenimentul/cele fără eveniment), atunci această comparație este cunoscută sub denumirea de *odds ratio* (OR).
- Dacă rezultatul este ***frecvența*** cu care un eveniment are loc într-un grup (cei cu evenimentul/numărul total din grupul respectiv), atunci acesta este cunoscut sub numele de *risc relativ* sau raport de risc (RR, risk ratio). Un exemplu lucrat este prezentat în **Cadranul 4.5.**

Când nu există nicio diferență între grupuri, OR și RR sunt egale cu 1. Un raport de peste 1 înseamnă că rezultatul a avut loc mai frecvent în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control. Dacă acesta este un rezultat dorit, cum ar fi oprirea fumatului sau utilizarea unui medicament nou, atunci intervenția a funcționat. Dacă rezultatul nu este dorit – ex. decesul – atunci grupul de control s-a comportat mai bine. În mod similar, dacă raportul este mai mic de 1, rezultatul a apărut mai rar în grupul de intervenție.

Rezultatele pot fi mai utile atunci când sunt prezentate ca valori absolute, mai degrabă decât relative. De exemplu, o reducere relativă a riscului de până la 50% este probabil să influențeze luarea deciziilor. Cu toate acestea, factorii decizionali trebuie să aprecieze dacă acest lucru reprezintă o diferență absolută de risc, de exemplu 0,1–0,2%, mai degrabă decât 10–20%. Pentru a exprima un rezultat în termeni de valori absolute, proporția de evenimente din grupul de control este scăzută din cea din grupul de intervenție. Diferența de risc poate fi, de asemenea, prezentată ca numărul necesar a fi tratat (NNT, number needed to treat, **Cadranul 4.6**).

Intervale de confidență și valori p

Rezultatele multor teste care examinează relația dintre o intervenție și un rezultat sunt exprimate folosind intervale de confidență și valorile p (Cadranul 4.7). Întotdeauna va exista o anumită incertitudine cu privire la rezultatul adevărat, deoarece încercările ne oferă doar un eșantion de rezultate posibile. Cu toate acestea, intervalul de confidență (CI, confidence interval) oferă intervalul în care poate fi găsită valoarea „adevărată" din populație. Intervalele de confidență sunt de obicei exprimate pentru un anumit grad de certitudine, de obicei 95%. Aceasta înseamnă că putem fi 95% încrezători că adevărata valoare se află în limitele respective.

În schimb, valorile p raportează probabilitatea de a vedea un rezultat, precum cel obținut, dacă, de fapt, intervenția nu a avut un efect real. Cu alte cuvinte, cât de probabil este ca rezultatul să se fi produs din întâmplare? Valorile p pot varia de la 0 (absolut imposibil) la 1 (absolut sigur). O valoare p mai mică de 0,05 înseamnă că un rezultat, precum cel văzut, ar avea loc din întâmplare în mai puțin de 1 din 20 de ocazii. În această situație, un rezultat este descris ca semnificativ statistic. Cu toate acestea, judecata trebuie aplicată la valoarea p, deoarece un rezultat semnificativ statistic poate să nu fie semnificativ din punct de vedere clinic, dacă, de exemplu, dimensiunea efectului este prea mică pentru a face o diferență semnificativă pentru pacienți.

Intervalele de confidență (CI) sunt mult mai informative decât valorile p, deoarece oferă o serie de valori care ar putea include efectul adevărat. Absența semnificației statistice poate apărea deoarece mărimea eșantionului de studiu a fost prea mică. Acest lucru este adesea indicat de CI foarte largi. Un eșantion mai mare va avea ca rezultat intervale de confidență mici și, prin urmare, o estimare mai precisă a efectului intervenției. După cum am văzut, însă, semnificația statistică nu este neapărat egală cu semnificația clinică. Studiile de cea mai bună calitate mai întâi definesc și apoi examinează dovezi ale unui efect care este semnificativ pentru pacienți și clinicienii lor.

Întrebarea 3: Rezultatele vor ajuta?

Ultima etapă a evaluării critice este luarea în considerare a faptului dacă studiul este aplicabil deciziei luate pentru un anumit pacient. Sunt trei probleme de luat în considerare aici.

În primul rând, există ***diferențe importante*** între participanții la studiu și pacientul în cauză? Acestea trebuie identificate, deoarece ar putea avea un impact asupra eficienței intervenției. Se verifică criteriile de includere și excludere ale studiului, care sunt de obicei raportate în secțiunea de metode. Pacientul din îngrijirea dumneavoastră ar fi fost eligibil pentru includerea în studiu? Se identifică orice caracteristici pe care pacientul le are și care nu au fost luate în considerare în studiu.

În al doilea rând, multe intervenții și procese utilizate în practica clinică de zi cu zi au atât beneficii, cât și ***efecte adverse***, iar acestea ar trebui să fie cântărite unele față de altele. De exemplu, programele de screening pentru cancerul de sân din Marea Britanie invită în prezent femeile cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani să facă mamografie la fiecare 3 ani. Urmărirea sânilor ajută la identificarea timpurie a cancerului mamar. Cu cât afecțiunea este depistată mai devreme, cu atât sunt mai mari șansele de supraviețuire, iar pacienții sunt mai puțin probabil să aibă nevoie de o mastectomie sau terapie adjuvantă (chimioterapie și/sau radioterapie). Cu toate acestea, pentru fiecare femeie cu cancer de sân al cărei deces este prevenit prin screening, trei femei vor fi supradiagnosticate. Supradiagnosticarea se referă la detectarea prin screening a cancerelor care nu ar fi devenit clinic evidente în decursul vieții acelor femei. Deși cancerul lor nu le-ar fi provocat decesul, aceste femei vor fi supuse unui tratament, cum ar fi o intervenție chirurgicală, care poate produce efecte secundare și complicații, precum și consecințe psihologice, sociale și financiare. Din cele 307.000 de femei din Marea Britanie, cu vârste cuprinse între 50 și 52 de ani, ce sunt invitate să realizeze screeningul în fiecare an, puțin peste 1% vor fi supradiagnosticate cu cancer în următorii 20 de ani. Acest risc de tratament inutil și potențialele prejudicii asociate conduce la dezbaterea intensă a oportunității screeningului cancerului de sân.

i Cadranul 4.5 Interpretarea odds ratio, riscului relativ, intervalelor de confidență și valorilor p – exemplu lucrat

Un studiu randomizat controlat a fost realizat pentru a examina beneficiile prescrierii agentului antiplachetar clopidogrel, pe lângă aspirină la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare ST (IM). Un număr de 45.852 de pacienți internați în spital în 24 de ore de la suspiciunea de debut acut de IM au fost alocați aleator la un grup care a primit clopidogrel 75 mg zilnic (n = 22.961) sau la un grup care a primit un placebo corespunzător (n = 22.891). Ambele grupuri au primit, de asemenea, aspirină 162 mg pe zi. Tratamentul a fost continuat până la externare sau până la 4 săptămâni în spital (în medie 15 zile la supraviețuitori). Una dintre măsurile prespecificate ale rezultatului principal a fost decesul de orice cauză în perioada de tratament programată. Aproximativ 1.726 (7,5%) dintre participanții la grupul cu clopidogrel au decedat în perioada de tratament, comparativ cu 1.845 (8,1%) din brațul placebo. OR = 0,93 (95% CI 0,87–0,99, p = 0,03 (COMMIT Collaborative Group. Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* 2005; 366:1607–1621).

Constatările studiului pot fi rezumate într-un tabel 2 × 2.

	Eveniment ***Deces de orice cauză***	**Niciun eveniment** ***Niciun deces/ în viață***	**Total**
Brațul de intervenție *Grupul clopidogrel*	D_I *1726*	A_I *21235*	N_I *22961*
Brațul de control *Grupul placebo*	D_C *1845*	A_C *21046*	N_C *22891*

D_I, D_C, A_I și A_C sunt numărul de participanți cu fiecare rezultat („D" sau „A") din fiecare grup („I" sau „C"). Textul cu caractere italice se referă la studiul descris anterior.

Raportul cotelor (OR, odds ratio)

Odds ratio este o măsură relativă a efectului, care permite compararea grupului de intervenție al unui studiu cu grupul de comparație sau placebo.

Studiul a comparat participanții care au primit clopidogrel (brat de intervenție) cu participanții care au primit un placebo (brat de control). Rezultatul – sau evenimentul – de interes a fost mortalitatea de orice cauză, iar constatările au fost următoarele:

Cotele de mortalitate de orice cauză în grupul cu clopidogrel (brat de intervenție):
= Numărul de participanți cu un eveniment/Numărul de participanți fără niciun eveniment
= Număr de participanți care au decedat/Număr de participanți care au rămas în viață
= D_I/A_I
= 1.726/21.235 = 0,0812 (4 zecimale)

Cote de mortalitate de orice cauză pentru grupul placebo (brat de control):
= Numărul de participanți cu un eveniment/Numărul de participanți fără niciun eveniment
= Număr de participanți care au decedat/Număr de participanți care au rămas în viață
= D_C/A_C
= 1.845/21.046 = 0,0877 (4 zecimale)

Odds ratio (OR):
= Cote de eveniment în brațul de intervenție/Cote de eveniment în brațul de control
= $(D_I/A_I)/(D_C/A_C)$
= 0,0813 / 0,0877 = 0,93

Aici, OR este <1, deci intervenția este mai bună decât controlul.

Dacă OR ar fi >1, controlul ar fi mai bun decât intervenția.

Dacă OR ar fi = 1, nu ar exista nicio diferență între cele două grupuri de studiu, deoarece rezultatul este același în ambele.

Risc relativ (RR, relative risk)

Risc de eveniment în grupul cu clopidogrel (brat de intervenție):
= Numărul de participanți cu un eveniment/Numărul total de participanți
= D_I / N_I
= 1.726/22.961
= 0,0752 (4 zecimale)

Risc de eveniment în grupul placebo (brat de control):
= Numărul de participanți cu un eveniment/Numărul total de participanți
= D_C / N_C
= 1.845/22.891
= 0,0806 (4 zecimale)

Raport de risc:
= Riscul de eveniment în grupul de intervenție/Riscul de eveniment în brațul de control
= $(D_I / N_I) / (D_C / N_C)$
= 0,0752 / 0,0806 = 0,93

Un raport de risc, cunoscut și sub denumirea de risc relativ, de 0,93 înseamnă că riscul de deces în grupul cu clopidogrel (brat de intervenție) este cu 7% mai mic decât în grupul placebo (brat de control). RR este <1, deci din nou intervenția este mai bună decât controlul.

Dacă rezultatul este relativ rar (ex. decesul în acest studiu), atunci raportul cotelor va fi foarte similar cu cel al riscului.

Intervalele de confidență (CI)

Intervalul de confidență indică nivelul de incertitudine în jurul unei măsuri a efectului (precizia estimării efectului), care în acest studiu a fost exprimat ca raportul cotelor. Intervalele de confidență sunt utilizate deoarece un studiu recrutează doar un eșantion mic din populația totală. Interpretând limitele de confidență superioare și inferioare, putem deduce că adevăratul efect al populației se află între aceste două puncte. Majoritatea studiilor raportează intervalul de confidență de 95% (CI 95%).

Dacă intervalul de confidență depășește 1 (ex. 95% CI 0,9–1,1), acest lucru implică faptul că nu există nicio diferență între cele două brațe ale studiului. Dacă nu (ex. 95% CI 0,7–0,8), atunci există o diferență.

În cadrul studiului care a comparat clopidogrelul cu placebo, OR = 0,93 (CI 95% 0,87–0,99). Acest lucru poate fi interpretat după cum urmează: șansele de deces la brațul cu clopidogrel sunt cu 7% mai mici decât în brațul placebo și putem fi 95% siguri că adevăratul efect populațional se situează între 13% și 1%.

Valori p

Valoarea p din acest studiu este de 0,03. Acest lucru înseamnă că, dacă clopidogrelul nu a avut niciun efect comparativ cu placebo, există 3% șanse ca rezultatul studiului (diferența observată) să apară întâmplător.

O valoare p <0,05 indică faptul că există o diferență semnificativă statistic între grupuri. O valoare p >0,05 indică faptul că diferența nu este semnificativă statistic.

Concluzie

Studiul care a comparat clopidogrelul cu placebo a declarat OR = 0,93 (CI 95% 0,87–0,99, p = 0,03). Aceasta înseamnă că șansele de deces la brațul cu clopidogrel sunt cu 7% mai mici decât în brațul placebo și putem fi 95% siguri că adevăratul efect populațional se situează între 13% și 1%. Acest rezultat a fost semnificativ statistic (https://ebm.bmj.com/content/ebmed/11/3/82.full.pdf).

În cele din urmă, ***eficiența costurilor*** nu este în mod obișnuit raportată în analiza studiilor clinice. Dacă un tratament este eficient, dar oferă doar un beneficiu mic și este foarte scump, este posibil să nu reprezinte o bună utilizare a resurselor. În egală măsură, chiar dacă un tratament este dovedit cost-eficient, este posibil să nu fie accesibil. În Marea Britanie, Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE, National Institute fo Health and Care Excellence) folosește costul unui an-de-viață ajustat-de-calitate (QALY, quality-adjusted life-year) pentru a evalua rentabilitatea noilor tehnologii. Acesta este costul estimat al fiecărui an suplimentar de viață câștigat printr-un tratament sau procedură, măsurat nu doar în termeni de luni suplimentare sau ani de viață, ci și în ceea ce privește calitatea vieții respective. Calitatea vieții este definită, de exemplu, ca libertate sau reducere a durerii sau capacitatea de a desfășura activitățile de bază ale vieții de zi cu zi. În prezent, NICE folosește un prag de 20.000–30.000 £ pentru un an-de-viață ajustat-de-calitate (QALY, quality-adjusted life-year). Tratamentele care se încadrează sub prag sau în interiorul acestuia sunt de obicei aprobate. Cele care se încadrează peste prag tind să nu fie apreciate cost-eficient și, prin urmare, nu sunt recomandate pentru adoptarea de către NHS. Din nou, însă, accesibilitatea la sistemul de sănătate nu este luată în considerare de această abordare. De exemplu, un tratament poate duce la câștiguri semnificative în calitatea vieții, dar este foarte scump și se aplică numai unui subset mic de pacienți cu o anumită afecțiune.

Cadranul 4.6 Risc relativ, risc absolut și număr necesar pentru tratare – exemplu lucrat

Un studiu a comparat incidența dischineziei după inițierea tratamentului cu ropinirol (ROP) sau levodopa (LD) la pacienții cu boala Parkinson timpurie.[a] Un total de 17 din 179 de pacienți care au luat ROP (grup de tratament) și 23 din 89 de pacienți care au luat LD (grup de control) au dezvoltat dischinezie. Riscul de a dezvolta dischinezie în rândul pacienților care au luat ROP a fost 17/179 = 0,095, în timp ce riscul de a dezvolta dischinezie în rândul pacienților care au luat LD a fost de 23/89 = 0,258.

Riscul relativ al unui tratament este egal cu riscul din grupul tratat împărțit la riscul din grupul de control (raportul de risc).

Reducerea absolută a riscului (ARR, absolute risk reduction) este diferența dintre riscul unui eveniment din grupul tratat și riscul unui eveniment din grupul de control (riscul în grupul de tratament minus riscul în grupul de control).

În studiul Parkinson, riscul relativ a fost de 0,095/0,258 = 0,368. Aceasta înseamnă că riscul de dischinezie a fost cu 63,2% mai mic în grupul ROP. Cu toate acestea, ARR a fost 0,258 – 0,095 = 0,163. Aceasta înseamnă că, folosind ROP mai degrabă decât LD, riscul de a dezvolta dischinezie a fost redus cu 16%. În timp ce RR este util pentru a rezuma rezultatele studiului, ARR oferă o indicație mai bună a beneficiului clinic posibil al utilizării ROP mai degrabă decât LD.

Pe baza ARR, *numărul necesar pentru tratament* (NNT, number needed to treat) este reciproca reducerii riscului absolut (1/ARR). Această măsură indică numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a obține rezultatul dorit la 1 pacient care nu ar fi beneficiat altfel de acest rezultat.

În studiu, numărul necesar pentru tratare = 1/ARR = 1/0,163 = 6,13. Aceasta înseamnă că cel puțin 6 pacienți ar trebui să fie tratați cu ROP, și nu cu LD, pentru a obține rezultatul dorit la 1 pacient care nu ar fi beneficiat altfel de acest rezultat.

[a]Rascol O, Brooks D, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342:1484–1491.

Cadranul 4.7 Estimarea confidenței în rezultatele cercetării

95% interval de confidență

Putem fi 95% siguri că adevărata valoare se încadrează în limitele date.

Valoarea p

Probabilitatea ca un rezultat dat să fi avut loc doar întâmplător (ex. dacă p <0,001, atunci rezultatul ar avea loc doar de 1:1.000 ori din întâmplare).

Lecturi suplimentare

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312:1215–1218.
Greenhalgh T. *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*. London: Wiley-Blackwell; 2014.
Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. London: Wiley-Blackwell; 2009.
Straus SE, Glasziou P, Richardson WS et al. *Evidence-Based Medicine*. Edinburgh: Elsevier/Churchill Livingstone; 2018.
http://www.casp-uk.net/casp-tools-checklists *Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklists*.

APLICAREA DOVEZILOR

Literatura medicală se extinde continuu, cu noi informații publicate în fiecare zi care ar putea ajuta la îmbunătățirea îngrijirii pacienților și a sănătății populației. Cu toate acestea, există adesea provocări majore implicate în implementarea rezultatelor cercetării în practica clinică, unele estimări sugerând că procesul durează în medie 17 ani. Decalajul duce nu numai la subutilizarea intervențiilor eficiente, ci și la utilizarea incorectă a altora, precum și la utilizarea excesivă a intervențiilor nefolositoare sau neprobate. Toate acestea înseamnă rezultate negative pentru pacienți și pentru sănătatea populației. De asemenea, este o pierdere de resurse de servicii de sănătate și de cercetare, costisitoare și consumatoare de timp. În consecință, au fost depuse eforturi considerabile pentru îmbunătățirea utilizării de rutină a rezultatelor cercetărilor.

Provocări ale implementării dovezilor

Proiectarea cercetării

RCT sunt concepute pentru a minimiza posibilitatea de bias a rezultatelor, astfel încât orice variație observată poate fi interpretată ca o relație cauzală. Acestea pot realiza această validitate internă în detrimentul validității externe sau generalizabilității. Există trei motive pentru care RCT pot avea o validitate externă scăzută în multe domenii ale asistenței medicale:

- ***Furnizorul.*** Profesioniștii din domeniul sănătății care participă pot fi nereprezentativi. Aceștia pot avea un interes deosebit în acest subiect sau pot fi pasionați și inovatori.
- ***Mediul.*** Acesta poate fi, de asemenea, atipic: un spital universitar, de exemplu.
- ***Pacienții.*** Toate studiile exclud anumite categorii de pacienți: de exemplu, pacienții în vârstă sau cei cu mai mult de o boală. Adesea, criteriile de excludere sunt atât de restrictive încât pacienții care sunt eligibili pentru includere reprezintă doar o proporție mică din pacienții tratați în practica normală.

Rezultatul tratamentului medicamentos este probabil să nu fie afectat de caracteristicile medicului prescriptor sau de mediul în care acesta este administrat. Pe de altă parte, rezultatul activităților precum chirurgia și fizioterapia poate depinde în mare măsură de caracteristicile furnizorului, mediului și ale pacienților. Drept urmare, RCT oferă, în general, o indicație a *eficacității* unei intervenții, mai degrabă decât a *eficienței* sale reale în practica de zi cu zi. Pentru implementarea cu succes, totuși, atât validitatea externă, cât și eficiența sunt necesare pentru ca rezultatele să fie generalizate la diferiți pacienți și diferite medii.

Studiile randomizate controlate pragmatice

Într-un RCT convențional, scopul principal este de a stabili dacă un tratament funcționează. După cum s-a subliniat, din cauza accentului pus pe validitatea internă, aceste RCT „explicative" oferă, în general, dovezi de eficacitate sau ceea ce poate fi obținut în circumstanțe ideale.

Totuși, obiectivul final este îmbunătățirea sănătății oamenilor reali în medii reale, de aceea este crucial să știm și dacă o intervenție va fi eficientă în lumea reală. Spre deosebire de studiile explicative, RCT pragmatice pun accentul mai mult pe eficiență decât pe eficacitate și încearcă să măsoare beneficiile pe care le produce tratamentul în practica clinică de rutină; prin urmare, oferă dovezi mai bune pentru luarea deciziilor.

Există câteva diferențe cheie între studiile explicative și cele pragmatice:

- Studiile explicative recrutează o populație cât mai omogenă. În schimb, proiectarea unui studiu pragmatic reflectă variații între pacienții care apar în practica reală.
- Ar putea fi imposibilă mascarea tratamentului efectuat participanților și investigatorilor. Astfel de biasuri nu sunt considerate neapărat ca detrimentale într-un studiu pragmatic.
- În studiile pragmatice, măsurile rezultate ar trebui să reprezinte întreaga gamă de câștiguri pentru sănătate relevante pentru pacienți și clinicieni, de ex. atât reducerea mortalității, cât și îmbunătățirea calității vieții după un accident vascular cerebral.
- Cele două abordări ale proiectării studiului vor ajunge uneori la concluzii diferite despre beneficiul unui tratament, deoarece un tratament care funcționează într-un mediu ideal ar putea să nu funcționeze în viața reală. Diferența ar putea rezulta și din faptul

că îmbunătățirea unui punct final biomedical nu produce câștigul în sănătate preconizat. De exemplu, deși tratamentul cu fluor pentru osteoporoză crește un punct final biomedical comun (densitatea osoasă non-vertebrală), crește de fapt și ratele de fractură (un punct final clinic important) deoarece crește fragilitatea scheletului. În consecință, nu este un tratament eficient pentru osteoporoza postmenopauză.

Măsuri finale centrate pe pacient

Cercetarea are validitate externă doar dacă reflectă prioritățile mai largi ale pacienților și publicului, în ceea ce privește cercetarea în domeniul sănătății populației. Din acest motiv, rezultatele cele mai relevante pentru pacienți trebuie să fie incluse în studii. De exemplu, într-un studiu, pacienții cu scleroză multiplă și medicii lor au fost solicitați în mod independent să selecteze cele trei aspecte ale bolii care au avut cel mai mare impact asupra calității vieții. Medicii s-au concentrat în principal pe efectele fizice ale bolii, în timp ce pacienții erau mai preocupați de sănătatea mintală, bunăstarea emoțională, sănătatea generală și vitalitatea, aspecte care adesea nu sunt măsurate în RCT. În mod similar, în RCT cu anticonvulsivante, persoanele cu epilepsie sunt mult mai interesate de proporția de pacienți fără crize epileptice decât de modificările frecvenței medii a convulsiilor (o măsură frecventă a beneficiilor utilizată în RCT).

Barierele și promotorii schimbării

Aproape toate intervențiile medicale sunt complexe și implică unele componente care pot interacționa. De exemplu, o nouă terapie medicamentoasă poate părea extrem de simplu de implementat și totuși procesul ar putea necesita de fapt o monitorizare suplimentară a pacientului, precum supravegherea pacientului inițial prin internare și ulterior în mediu comunitar, impunând o schimbare a căilor de îngrijire. Alte noi intervenții pot necesita modificări ale proceselor de recomandare (ex. permițând accesul direct la îngrijiri spitalicești) sau implică furnizarea de îngrijiri de către personal diferit (ex. profesioniști asociați din domeniul sănătății, mai degrabă decât medici). Aceste schimbări pot implica modificarea practicilor de lucru, a echipamentelor și a mediilor de îngrijire și determină costuri suplimentare, neprevăzute. De multe ori nu este clar care dintre componentele specifice ale acestor intervenții complexe reprezintă „ingredientul activ" pentru a produce efectul intervenției.

Dacă intervențiile urmează să fie desfășurate în alte medii, trebuie acordată atenție sporită în asigurarea proiectării acestora, astfel încât să poată fi replicate ulterior cu ușurință și cu succes. Acest lucru implică încercarea de a identifica nu numai „ingredientele" cheie, care trebuie incluse, dar și dacă intervenția este sensibilă sau nu la caracteristicile particulare ale mediului local.

Contextul intervenției

Barierele în schimbare pot surveni la diferite niveluri în sistemul de sănătate: pacientul, îngrijitorul și familia lui, profesionistul individual de îngrijire, echipa de asistență medicală, organizația medicală (ex. resursele, capacitățile, structura, cultura și politica sa), dar și societatea mai largă (ex. mediul economic, social și politic). Fiecare dintre aceste componente alcătuiește contextul intervenției (**Fig. 4.2**). Când o nouă intervenție este pusă în aplicare, ar trebui să se țină cont de ceea ce se va întâmpla atunci când acești factori contextuali individuali interacționează. Datorită complexității și diversității fiecăruia dintre acești factori, este probabil ca efectul să fie diferit în medii variate.

De exemplu, reducerea infecțiilor dobândite în spital este o prioritate a asistenței medicale în multe țări. Spălarea mâinilor joacă un rol esențial, dar cu toate acestea, complianța din partea angajaților din domeniul sănătății în general, și a medicilor în special, este

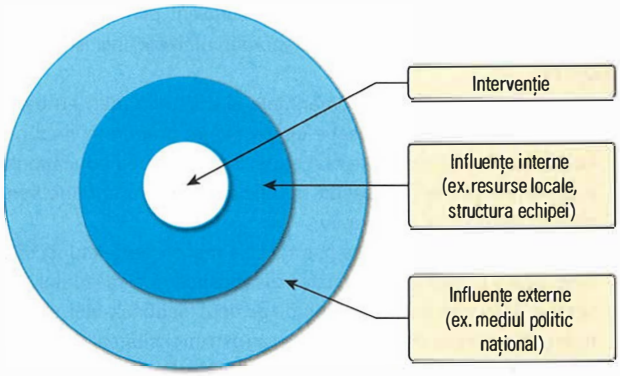


Fig. 4.2 Factori contextuali care influențează implementarea dovezilor.

cunoscută a fi slabă. Medicii sunt, în general, conștienți de dovezi, dar supraestimează propriile practici de spălare a mâinilor. Majoritatea țărilor și multe spitale au ghiduri privind prevenirea infecțiilor, dar acestea sunt nerespectate frecvent. Aceasta înseamnă că, în ciuda dovezilor bine stabilite care au fost diseminate în mod corespunzător, rezultatul rămâne scăzut.

Care este problema? Cercetările au arătat că o paletă de solicitări concurente reduc probabilitatea ca medicii să se spele pe mâini. Aceste solicitări includ un volum mare de muncă, organizarea secției și accesul la facilități, preocupări cu privire la iritația pielii, lipsa de cunoaștere a dovezilor, lipsa conducerii pentru a încuraja schimbarea și răspunderea reciprocă și absența politicilor instituționale. Chiar dacă medicii sunt la curent cu dovezile și sunt dispuși să se schimbe, modificarea unor modele de îngrijire bine stabilite este dificilă dacă mediul clinic nu este favorabil schimbării. Acești factori vor fi prezenți în măsură diferită în medii variate. Factorii cheie ar trebui identificați în fiecare locație pentru asigurarea schimbării.

Arta conducerii (Leadership)

Leadershipul a fost identificat drept factor cheie pentru asigurarea utilizării dovezilor în practică. Arta de a conduce include acțiunile întreprinse de liderii formali într-o organizație pentru a influența schimbarea în bine. Atributele și calitățile liderilor care par să faciliteze utilizarea dovezilor de cercetare pentru a schimba practica includ:

- aprecierea cercetării
- a fi informat despre cercetare
- practica bazată pe dovezi a persoanei model
- implicarea altui personal în procesul decizional
- sprijinirea schimbărilor în practică
- asigurarea faptului că politicile și procedurile sunt bazate pe dovezi și sunt actualizate.

Conducerea neaderentă la noile dovezi, care eșuează să sprijine schimbarea, determină reducerea probabilității ca dovezile să fie aplicate în practică.

Îmbunătățirea utilizării dovezilor

Este cunoscut faptul că, prin sintetizarea și diseminarea în formate mai accesibile a dovezilor clare privind eficiența diferitelor intervenții, se pot îmbunătăți practicile clinice și de sănătate publică. De exemplu, grafica informațională (sau „infografia") utilizează imagini și vizualizări de date (diagrame, grafice bloc, grafice lineare) pentru a prezenta cercetarea într-un mod captivant. Infografiile adaugă valoare prin îmbunătățirea înțelegerii și a acoperirii cercetării. Informațiile sunt mai susceptibile să fie păstrate dacă au fost învățate dintr-o infografie decât doar din text. Cu toate acestea, deși acest lucru poate contribui la asigurarea

adoptării unor modificări simple, este insuficient pentru majoritatea inovațiilor. În schimb, sunt necesare abordări multiple, inclusiv o combinație de:

- ***Strategii educaționale.*** Conferințele și cursurile mari au efecte limitate; sesiunile de educație interactivă în grupuri mici cu participare activă au rezultate mai bune. Sensibilizarea educațională a experților poate fi deosebit de eficientă pentru îmbunătățirea comportamentului prescriptiv.
- ***Audit și feedback.*** Acestea par a fi cele mai eficiente atunci când este vizată comandarea testelor diagnostice și a măsurilor preventive. Mărimea efectului depinde de tipul feedback-ului, sursa și formatul acestuia, precum și frecvența sau intensitatea prezentării. Feedback-ul este recomandat în combinație cu educația, vizitele de informare sau de reactualizare.
- ***Utilizarea de reactualizări și computere.*** Indicatoarele computerizate, de exemplu, pot fi una dintre cele mai eficiente intervenții. S-a dovedit că sunt deosebit de eficiente pentru creșterea utilizării intervențiilor preventive, de ex. reactualizări de vaccinare și de screening al cancerului.

Toate aceste intervenții au potențialul de a ajuta la facilitarea transferului efectiv de dovezi în practică, deși baza de dovezi pentru acestea este încă în curs de dezvoltare. Poate fi necesară mai mult de o abordare. Cercetări ulterioare vor crește înțelegerea proceselor și a elementelor din spatele schimbărilor de succes.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Bauer M, Damschroder L, Hagedorn H et al. An introduction to implementation science for the non-specialist. *BMC Psychol* 2015; 3:32.
Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362:1225–1230.
Wensing M. Implementation science in healthcare: introduction and perspective. *J Evid Training Qual Health Care* 2015; 109:97–102.

5 Etică și comunicare în practica medicală

Deborah Bowman, Annie Cushing

Etica și legea 81
Etica: ce presupune și de ce este importantă 81
Practica etică: surse, resurse și abordări 82
Ghiduri profesionale și coduri de practică 82
Legea 83
Respectul pentru autonomie: capacitatea de decizie și consimțământul 83
Confidențialitatea 87
Alocarea resurselor 87
Competența profesională și greșelile 88

Comunicarea în medicină 89
Ce este comunicarea centrată pe pacient? 89
Care sunt efectele comunicării? 90
Bariere și dificultăți în comunicare 90
Lucrul în echipă 92
Fișele clinice 92
Cultura, diversitatea și comunicarea 92
Pacienți cu deficiențe de comunicare 93
Tehnologia 94
Formarea abilităților de comunicare 94

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

În esența sa, practica medicinei este o activitate umană preocupată de formarea relațiilor terapeutice cu pacienții. Este deosebit de important pentru toți cei care practică medicina să înțeleagă cadrul moral și legal care susține și reglementează activitatea lor în practica medicală. De asemenea, o comunicare eficientă este fundamentală pentru obținerea unei îngrijiri optime, centrate pe pacient, cât și pentru menținerea siguranței și asigurarea celor mai bune rezultate pentru sănătate. Pacienții așteaptă umanitate și empatie din partea medicilor, precum și competență.

În practica de rutină, echipele de medici care lucrează cu pacienți iau zilnic decizii etice și legale, implicând, acolo unde este cazul, și familiile lor. Uneori, se poate solicita și un punct de vedere al unui comitet de etică sau o opinie legală. Dacă anumite situații sunt contestate și dezacordul nu poate fi rezolvat, ocazional, instanțele vor lua o decizie. Mulți medici au calificări atât în etică cât și în drept iar continuarea studiilor ar putea să le ofere un rol academic, politic, legal, etic și de conducere.

Toți medicii trebuie să dezvolte:

- o conștientizare a principalelor ***teorii morale*** și instrumente etice
- o înțelegere a conceptelor și principiilor legale
- abilități cognitive necesare pentru argumentarea și comunicarea deciziilor etice, dar și pentru contestarea acestora precum și o serie de abilități avansate de comunicare pentru a asculta și a vorbi cu toate categoriile de oameni, în contexte diferite.

Abilitatea de a comunica nu este înnăscută. Există numeroase dovezi care atestă că abilități eficiente pot fi dezvoltate prin instruire și experiență. Reflectați cu atenție asupra practicii și urmăriți feedback-ul. Rămâneți informați asupra modificărilor legale, a ghidurilor etice și a standardelor profesionale. Departamentele din Universități, secțiunile de specialitate din jurnalele medicale generale, și în Marea Britanie, Consiliul Medical General (GMC, General Medical Council), echipa de etică a Asociației Medicale Britanice (British Medical Association's) și Institutul de Etică Medicală (Institute of Medical Ethics) reprezintă bune puncte de plecare pentru o explorare ulterioară.

ETICA ȘI LEGEA

Etica: ce presupune si de ce este importantă

Domeniul de studiu al eticii încorporează cunoștințe, abilități cognitive ca, de exemplu, raționamentul, critica și analiza logică cât și abilitățile de a integra învățarea abstractă a principiilor etice cu studiul altor discipline clinice și aplicarea corespunzătoare a acestora. Dacă studenții și medicii nu reușesc să folosească cele învățate în etică pentru îmbunătățirea practicii zilnice și pentru o îngrijire superioară a pacienților, educația etică a eșuat.

Practicarea medicinei este morală prin ea însăși:

- Expertiza biomedicală și științele clinice trebuie să fie efectuate pe oameni de către oameni.
- Deciziile medicale sunt fundamentate de valori și principii etice.
- Modalități de acțiune diferite vor avea implicații care adesea sunt incerte.
- Progresele tehnologice prezintă adesea consecințe neintenționate sau neprevăzute.

Comunitatea profesională trebuie să fie de acord asupra scopului colectiv, asupra obiectivelor și standardelor. Oamenii sunt mult mai mult decât o colecție de simptome și semne – ei au preferințe, priorități, temeri și speranțe. De asemenea, medicii sunt mai mult decât interpreții unor simptome și semne clinice – și ei au preferințe, priorități, temeri și speranțe. Etica este o parte din practică; este o urmărire a practicii medicale.

Raționamentul etic poate avea o rezonanță grandioasă sau chiar intimidantă, dar este pur și simplu gândire prin opțiunile disponibile și cântărirea meritelor relative în mod logic și temeinic. Devenirea, și practicarea ca medic, necesită conștientizare și reflecție asupra atitudinilor noastre etice. Fiecare dintre noi are ***valorile*** sale personale și intuiția sa morală. În domeniul eticii, o parte necesară a învățării o reprezintă conștientizarea presupunerilor pe baza cărora se dezvoltă aceste valori personale, reflectarea critică asupra lor și aptitudinea de a asculta și a răspunde la provocări sau convingeri opuse.

O contestare adusă frecvent eticii este faptul că „nu există răspuns corect". În timp ce etica încorporează diverse analize raționale, conducând uneori la o multitudine de concluzii diferite, există modalități de

abordare a unei probleme etice care depind de o înțelegerea exactă a ***legii relevante, a ghidurilor profesionale*** și de elucidarea clară a problemelor morale relevante. Cu alte cuvinte, informația trebuie învățată. Există modalități de exprimare a opiniilor care oferă structură și rigoare. Opiniile personale sunt importante, dar trebuie luate în considerare și alte perspective care să fie susținute de raționament și să demonstreze o înțelegere corectă a legii în vigoare și a ghidurilor profesionale relevante.

Etica este adesea caracterizată ca fiind disciplina care studiază marile probleme morale care preocupă mass-media. Întrebările despre clonare, utilizarea celulelor stem și eutanasie sunt subiectele la care mulți se gândesc imediat atunci când se folosește sintagma „etică medicală". Totuși, etica este omniprezentă în medicină. Practica zilnică și de rutină cuprinde numeroase probleme etice, decizii și dileme; prezentarea la pacient, demnitatea în saloane, utilizarea resurselor în clinică, alegerea antibioticului; a ști dacă și când să contrazici un coleg, echilibrul dintre bunăstarea proprie și practica clinică solicitantă, sau emiterea unui raport medical către un terț – toate aceste aspecte sunt la fel de importante pentru etică ca și problemele incluse în reprezentarea comună a acestui domeniu.

Etica și legea sunt o parte esențială în numeroase curricule medicale și programe de pregătire postuniversitară. Educația formală presupune un parcurs care variază de la prelegeri didactice la discuții în grupuri mici, și de la sesiuni de lucru conduse de specialiști în etică la cele conduse de pacienți. Există numeroase cărți de specialitate, jurnale și resurse online care furnizează material suplimentar pentru îmbogățirea curriculumului de bază. Mare parte din ce se învață în etică, precum și în alte domenii ale practicii clinice, se dezvoltă observându-i pe alții. ***Modelele*** („role models"), atât cele pozitive, cât și cele mai puțin pozitive, sunt influente, având în vedere faptul că marea majoritate a studenților și medicilor vor fi expuși unei game largi de abordări, implicare etică și practică. Observarea momentului în care admirăm pe cineva sau suntem respinși ne va învăța multe despre ceea ce valorăm și despre ce fel de practicant dorim să devenim (și să rămânem).

Practica etică: surse, resurse și abordări

Angajarea într-o problemă etică în practica clinică depinde de:

- discernerea problemelor morale relevante
- luarea în considerare a ***teoriilor etice*** și/sau a instrumentelor relevante
- identificarea ghidurilor aplicabile (ex. din partea unei organizații profesionale)
- integrarea ***analizei etice*** într-un context legal corect (național și internațional).

Opiniile personale trebuie luate în considerare, dar și alte perspective ar trebui, de asemenea, să fie recunoscute și susținute de raționament, și să reflecte o înțelegere exactă a legii actuale și a ghidurilor profesionale relevante.

Cele mai importante teorii etice pe care le puteți întâlni sunt rezumate în **Cadranul 5.1**.

Multe persoane găsesc utile cadrele teoretice și instrumentele care se concentrează pe aplicarea teoriilor etice la problemele clinice. Cea mai cunoscută este abordarea celor ***„Patru Principii"***:

- ***autonomie:*** permiterea „propriilor reguli", să lăsăm pacienții să ia propriile decizii și să hotărască ceea ce se va întâmpla cu ei
- ***binefacere:*** a face bine, adică a acționa pentru cele mai bune interese ale pacientului
- ***non-vătămare:*** evitarea răului
- ***dreptate:*** tratarea indivizilor în mod echitabil și corect.

Pentru alții este utilă o procedură omogenă, aproape ca o listă de verificare, care incorporează aspectele cele mai bune din fiecare abordare teoretică. Spre exemplu, indiferent de întrebarea etică, ar trebuie să:

Cadranul 5.1 Principalele teorii etice

- *Deontologia:* o regulă aplicabilă universal sau abordarea datoriei bazată pe morală; un deontolog ar susține că cineva ar trebui să spună întotdeauna adevărul, indiferent de consecințe.
- *Consecvențialismul:* o abordare care susține că moralitatea este localizată în consecințe. O astfel de abordare se va concentra pe riscuri și beneficii probabile.
- *Etica virtuții:* o abordare în care anumite trăsături sau comportamente sunt identificate ca dezirabile.
- *Teoria drepturilor:* o evaluare a moralității cu referire la revendicările justificate ale altora. Drepturile sunt fie „naturale" și rezultă din faptul că sunt umane, fie sunt legale și, prin urmare, executorii în instanță. Drepturile pozitive impun o obligație asupra celuilalt de a acționa, în timp ce drepturile negative interzic interferența altora.
- *Etica narativă:* o abordare care susține că moralitatea este încorporată în poveștile împărtășite între pacient și medic și care permite multiple perspective.

- rezumăm problema și să identificăm dilemele morale
- identificăm presupunerile făcute sau care ar trebui făcute
- analizăm cu referire la principiile etice, consecințele, ghidurile profesionale și legislație
- recunoaștem alte abordări și să o identificăm pe cea preferată, cu argumentarea alegerii făcute.

Nu trebuie să ne temem să experimentăm cu modalități de a gândi despre etică și de a aborda etica. Oricare ar fi abordarea preferată, pașii detaliați la începutul acestei secțiuni oferă o organizare posibilă. Ce înseamnă acest lucru în practică este prezentat în scenariul din **Cadranul 5.2**.

Ghiduri profesionale și coduri de practică

Pe lângă teoriile etice și cadrele de lucru, există ***coduri de practică și ghiduri profesionale***. Spre exemplu, în Marea Britanie, standardele stabilite de Consiliul Medical General (GMC, General Medical Council) reprezintă regulamente valabile pentru medici; dacă un medic nu respectă regulamentele GMC, pot fi aplicate proceduri disciplinare, indiferent de dauna cauzată sau poate rezulta o acțiune în justiție. În alte țări, asociații profesionale similare emit dreptul de liberă practică pentru medici și reglementează asistența medicală. Toți medicii trebuie să cunoască cadrul de reglementare și standardele profesionale ale țării în care practică medicina.

Practica etică și profesionalismul sunt importante încă din primele zile de studiu și formare în domeniu medicinei. În Marea Britanie, GMC definește standardele așteptate de la studenții la medicină, și tuturor facultăților de medicină li se cere să dețină proceduri pentru „aptitudinea de a practica".

Studenții ar trebuie să fie conștienți de obligațiile lor profesionale de la bun început. Toate facultățile de medicină garantează pentru gradul de pregătire adecvată a studentului în vederea înregistrării provizorie la absolvire. Studenții la medicină lucrează frecvent cu pacienți încă din primele zile ale formării lor și sunt privilegiați prin accesul pe care îl au la persoanele vulnerabile, la informația confidențială și la situațiile delicate. Prin urmare, facultățile de medicină au responsabilități speciale pentru a se asigura că studenții se comportă profesional și sunt apți să studieze și, în cele din urmă, să practice medicina.

Jurământul lui Hipocrate, deși bine cunoscut, este depășit și rareori depus. Cu toate acestea, este menținută valoarea simbolică de a depune un jurământ, și multe facultăți de medicină se așteaptă ca studenții să se angajeze formal să mențină standardele etice.

Lecturi Suplimentare

General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC; 2013, updated 2019.
General Medical Council. *Medical Students: Professional Values and Fitness to Practise*. London: GMC; 2016.
General Medical Council. *Outcomes for Graduates*. London: GMC; 2018.

Cadranul 5.2 Vinieta 1

Malik este un rezident care lucrează într-un salon aglomerat, unde rezidenții adesea îngrijesc un număr mare de pacienți. El rămâne în mod regulat după program să ducă la bun sfârșit unele sarcini, și această seară nu este o excepție. Când este pe cale să plece, Malik este abordat de fiul unui pacient care este îngrijorat că tatăl său, domnul Homa, care are demență senilă și a fost internat după ce a căzut, este „într-o suferință inacceptabilă". În mod specific, el îi spune lui Malik că tatăl său are „prea des dureri" și că „personalul pare prea ocupat să răspundă".

Comentariu

Discernerea problemelor morale

Există câteva probleme morale sau întrebări care apar în acest scurt caz. Ele includ următoarele:

- Care este responsabilitatea lui Malik, dat fiind faptul că el deja lucrează peste orele de program în salon?
- Există considerente de ***confidențialitate*** în faptul că vorbește cu fiul pacientului?
- Ce caracteristici particulare și considerente se aplică domnului Homa, și ce ar putea ele însemna pentru datoria de îngrijire a unui medic?
- Domnul Homa are ***capacitate de decizie***? Dacă nu, pe ce bază sunt acordate îngrijirile, atât în general cât și referitor la administrarea de medicamente?
- Ce factori sistemici ar putea contribui la situația descrisă de fiul pacientului? Care este rolul lui Malik, ca individ în cadrul unui sistem complex, referitor la semnalarea și abordarea acelor factori?
- Domnul Homa este vulnerabil în modalități care înseamnă, posibil, că este, sau ar trebui să fie, tratat diferit?

Referindu-ne la teoriile etice și/sau instrumentele relevante

- Ce ***obligații*** are Malik și față de cine?
- Care ar putea fi ***consecințele*** opțiunilor și deciziilor sale, și pentru cine?
- Ce ar face un doctor ***virtuos*** în această situație? Care virtuți sunt cele mai relevante și de ce?
- Cum ar putea Malik să demonstreze ***practica bazată pe valori*** în răspunsul la această situație?
- Malik trebuie să se gândească la utilizarea unui instrument etic pentru luarea deciziilor sau a unei abordări pentru a-și informa și structura abordarea sa?

Identificarea ghidurilor profesionale aplicabile

- Ce spune ghidul profesional național privind ***consimțământul***, prescrierea și confidențialitatea că ar putea fi relevant?
- Există alte ghiduri relevante, de exemplu de la spital sau de la o organizație de sănătate adecvată, cu privire la răspunsul la reclamații?
- Există ***considerente*** pentru măsuri de protecție și, dacă da, care sunt recomandările relevante?

Integrarea analizei etice într-un context corect legal

- Ce spune legea referitoare la capacitatea mentală și la luarea deciziilor despre activitatea cu pacienții care nu au capacitate?
- Ce criterii ar trebui să folosească Malik pentru a evalua capacitatea domnului Homa? Au fost acestea utilizate în mod corespunzător la caz?
- Ce limite există pentru dezvăluirea informațiilor confidențiale, chiar și cu un membru al familiei?
- Ar putea fiul pacientului să fie împuternicitul legal al domnului Homa? Cum ar putea Malik să afle aceasta și ce ar putea să însemne?
- Ce obligații legale se aplică personal medicilor care lucrează pentru o organizație mare a NHS și ce înseamnă acest lucru pentru responsabilitățile lui Malik în acest caz?
- Dacă Malik ar avea îngrijorări cu privire la îngrijirea domnului Homa, cum ar putea să le formuleze în mod legal și eficient?
- Cum ar putea avea legătură răspunsul lui Malik cu legea privind neglijența medicală?

Este puțin probabil ca Malik să se gândească la toate aceste lucruri în același timp și, în funcție de locul unde lucrează și de cine este dispus să îl susțină, unele aspecte vor fi mai relevante sau vor constitui priorități mai mari decât altele. Desigur, Malik este și un medic rezident ocupat, care trebuie să ia o decizie și să se ducă acasă! Cu înclinație spre etică și o capacitate internă de a se gândi la situație din perspective diferite și cu timp alocat pentru a reflecta asupra acesteia, poate își va face timp să reflecteze la aceasta ulterior. Malik este bine poziționat pentru a face o alegere potrivită considerată întemeiată pe principiile și aspectele practice ale unui serviciu clinic solicitant. El poate, de asemenea, să explice, dacă este întrebat, de ce a răspuns așa cum a făcut-o, ceea ce, ca medic rezident, reprezintă o abilitate esențială.

Legea

În ceea ce privește medicina, legea stabilește limite pentru ceea ce este considerată o practică profesională acceptabilă. În medicină se aplică atât legea națională, cât și legea internațională, de exemplu, Convenția Europeană a Drepturilor Omului (**Cadranul 5.3**). În Marea Britanie, în asociere cu alte jurisdicții, atât ***statutul, cât și dreptul comun*** se aplică în practicarea medicinei. (**Cadranul 5.4**). Există diferențe legislative între Marea Britanie și Țara Galilor, Scoția și Irlanda de Nord.

Majoritatea cazurilor care implică asistență medicală apar în sistemul civil. Ocazional, un caz poate fi supus și legii penale: de exemplu, atunci când un pacient decedează în circumstanțe care ar putea constitui omor prin imprudență.

Respectul pentru autonomie: capacitate și consimțământ

Capacitatea de decizie

Capacitatea reprezintă un punct central în luarea deciziilor etice deoarece ea este calea de acces către auto-determinare (**Cadranul 5.5**). Oamenii pot face alegeri doar dacă au capacitatea să o facă. Se presupune faptul că pacienții adulți au capacitatea de a lua propriile decizii. Evaluarea capacității este o angajare etică semnificativă; libertatea pacientului de a alege depinde de aceasta. În Marea Britanie și în Țara Galilor, Actul pentru Capacitate Mentală (Mental Capacity Act) din 2005 stabilește criteriile care trebuie utilizate atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a lua o decizie (vezi p. 800). În Scoția, se aplică Actul pentru Adulți cu Incapacitate Mentală (Adults with Incapacity Act) din 2000. În Irlanda de Nord, nu există un statut, dar se aplică dreptul comunitar.

Evaluarea capacității nu este o judecată singulară. Capacitatea poate fluctua și de aceea evaluările ar trebuie revăzute în mod regulat. Capacitatea trebuie înțeleasă în funcție de decizie și moment, și trebuie orientată pe sarcină. Indivizii pot avea capacitatea de a face unele alegeri, altele nu, iar capacitatea nu este exclusă de diagnostice specifice sau afecțiuni precum demența. Modul în care un medic comunică poate spori sau scădea capacitatea unui pacient, așa cum pot să o facă și durerea, oboseala și mediul înconjurător.

Consimțământul

Consimțământul face parte integrantă din practica etică și legală. A acționa fără sau împotriva consimțământului valid al unui pacient reprezintă, în multe jurisdicții, comiterea unui asalt sau a unei agresiuni. Obținerea consimțământului încurajează alegerea și conferă sens autonomiei. Consimțământul valid este:

- dat de un pacient cu capacitate
- voluntar – liber de presiuni necuvenite, coerciție sau persuasiune
- suficient de informat
- continuu – pacienții ar trebui să știe că se pot răzgândi în orice moment.

Bazele consimțământului

Cei care solicită obținerea consimțământului pentru o intervenție anume trebuie să dețină competența de a aplica procedura sau tratamentul și să fie familiarizați cu problemele acesteia. Deși reprezintă un exemplu de bună practică să se ofere informații scrise, oferirea de pliante și utilizarea unui formular de consimțământ nu elimină

Cadranul 5.3 Convenția Europeană a Drepturilor Omului: drepturi de fond care se aplică evaluării bunelor practici medicale

- Dreptul la viață (Articolul 2)
- Interzicerea torturii, a tratamentului sau a pedepselor inumane sau degradante (Articolul 3)
- Interzicerea sclaviei și a muncii forțate (Articolul 4)
- Dreptul la libertate și securitate (Articolul 5)
- Dreptul la un proces echitabil (Articolul 6)
- Nici o pedeapsă fără lege (Articolul 7)
- Dreptul la respectarea vieții private și de familie (Articolul 8)
- Libertatea de gândire, conștiință și religie (Articolul 9)
- Libertatea de exprimare (Articolul 10)
- Dreptul la căsătorie (Articolul 12)
- Interzicerea discriminării (Articolul 14)

Cadranul 5.4 Statute și drept englez

Statute

- Legislație primară realizată de stat, ex. Actele Parlamentului în Marea Britanie, cum ar fi Mental Capacity Ment 2005
- Legislație secundară (sau delegată): legislație suplimentară făcută de o autoritate investită cu puterea de a face acest lucru prin legislație primară
- Implementarea (sau statutarea) ghidurilor, Codul de Practică privind Sănătatea Mentală

Dreptul englez

- Deciziile judecătorești luate în spețe stabilesc precedente, care sunt apoi aplicate cazurilor viitoare
- Precedent: dacă o decizie constituie un precedent, depinde de instanța care a luat decizia – instanțele de nivel superior au autoritate asupra instanțelor de nivel inferior

Cadranul 5.5 Principiile autodeterminării[a]

- Fiecare adult are dreptul să ia propriile decizii și să fie prezumat a avea capacitate, dacă nu se dovedește altfel.
- Fiecare individ trebuie să fie încurajat și să i se ofere posibilitatea de a lua propriile decizii sau să participe cât mai pe deplin posibil la luarea deciziilor.
- Indivizii au dreptul de a lua decizii excentrice sau neadecvate.
- Deciziile de împuternicire trebuie să ia în considerare interesul individului, prioritizând ceea ce ar fi dorit pacientul și ar trebui să fie „cel mai puțin restrictiv pentru drepturile și libertățile de bază".

[a]Principii care stau la baza Legii Capacității Mentale din 2005 (Marea Britanie și Țara Galilor), care se aplică pacienților cu vârsta peste 16 ani.

responsabilitatea de a vorbi cu pacientul. Informațiile furnizate ar trebui să fie cele pe care le-ar solicita o persoană rezonabilă aflată în situația pacientului. Medicii trebuie să fie atenți la prioritățile și preocupările particulare ale persoanelor. Informația oferită ar trebui:

- să acopere potențialele daune și beneficii, luând în considerare modul în care acestea ar putea fi percepute de pacient, de exemplu dacă anumite elemente contează mai mult decât altele
- să explice consecințele posibile ale tratamentului și ale lipsei de tratament
- să explice opțiunile
- să dezvăluie incertitudinile; acest aspect trebuie să facă parte din discuție la fel de mult ca și ceea ce este bine înțeles.

Pacienții trebuie să fie încurajați să pună întrebări și să își exprime îngrijorările, valorile și preferințele. Întrucât sunt în joc sănătatea și viața pacienților, accentul moral al unei astfel de dezvăluiri ar trebui să fie pus pe ceea ce este acceptabil pentru pacienți, mai degrabă decât pentru profesioniști.

Consimțământul în context educațional

Educația și formarea medicală se desfășoară adesea în medii de practică clinică. Viitorii medici trebuie să învețe abilități noi și să aplice cunoștințele lor pe pacienți reali. Cu toate acestea, pacienților trebuie să li se ofere posibilitatea de a alege dacă doresc sau nu să facă parte dintr-o activitate educațională. Principiile obținerii consimțământului pentru scopuri educaționale sunt identice cu cele aplicate în situații clinice.

Decizii în avans

Numeroase țări au o legislație care reglementează dreptul indivizilor de a lua decizii în privința sănătății lor la vârste înaintate. În Marea Britanie, acestea se numesc decizii în avans (descrise uneori colocvial ca „testamente pentru viață" sau, mai formal, ca „decizii de a refuza tratamentul, luate în avans"). O decizie în avans permite unui individ să își exprime dorințele în privința îngrijirilor de sănătate pe viitor. O decizie în avans este luată în anticipație ca cineva să își piardă capacitatea. O decizie în avans poate să includă refuzul tratamentului, dar nu poate să impună un tratament specific. Atunci când este vorba despre un tratament esențial pentru salvarea vieții persoanei, decizia în avans trebuie să fie formulată într-o manieră specifică. Diferite țări au abordări diferite pentru luarea deciziilor în avans, iar legislația relevantă pentru practicarea medicinei trebuie să fie înțeleasă. În Marea Britanie, legislația guvernează deciziile în avans. Spre exemplu, Actul pentru Capacitate Mentală din 2005 se aplică în Marea Britanie și Țara Galilor, unde o decizie în avans, valabilă din punct de vedere legal, trebuie să fie:

- luată de cineva cu capacitate
- realizată voluntar
- bazată pe informații adecvate
- specifică și aplicabilă situației în care ea este luată în considerare.

Adesea, în practica curentă, necesitatea specificității este cel mai dificil de satisfăcut, întrucât incertitudinea înconjoară inevitabil posibilitatea apariției unei viitoare probleme de sănătate, și tratamentele sau intervențiile potențial aplicabile. Pentru unele persoane, dificultatea de a anticipa viitorul și modul în care vor percepe și vor gândi despre acel viitor formează o posibilă obiecție etică pentru luarea deciziilor în avans.

Formatul deciziilor

Deciziile în avans pot fi luate oral sau în scris, cu excepția întreruperii sau refuzului complet al tratamentului de suport vital, care trebuie formulat în scris, în prezența unor martori. Decizia trebuie să declare explicit faptul că ea include situațiile care implică tratament pentru salvarea vieții. Cu cât o decizie în avans este mai informală și mai nespecifică, cu atât este mai probabil ca ea să fie contestată sau ignorată. Într-o țară care recunoaște această formă de decizii în avans, medicii trebuie să întreprindă încercări reale de a stabili dacă există deja formulată o decizie în avans valabilă din punct de vedere legal, acolo unde este cazul. Dacă există o ambiguitate în privința existenței sau conținutului unei decizii în avans, se va urma procedura pentru salvarea vieții. Deciziile în avans trebuie să fie revizuite periodic; sunt posibile amendamente, revocări sau adăugiri, dacă individul încă prezintă capacitate mentală.

Motivația etică și practică

Motivația etică pentru deciziile în avans este respectul pentru ***autonomia pacientului*** și extinderea, în viitor, a dreptului de a lua decizii în privința sănătății. Respectul pentru autonomie implică în mod necesar sprijinirea indivizilor în luarea deciziilor pe care unii le pot considera greșite. Unii afirmă că deciziile în avans ilustrează încrederea și interacțiunile clinice eficiente. Cu toate acestea, există și afirmații care spun că niciunul dintre noi nu are capacitatea de a lua decizii în privința îngrijirilor de sănătate din viitor, întrucât, atunci când ne îmbolnăvim, devenim o persoană diferită de cine suntem atunci când suntem sănătoși.

Declarațiile în avans

Declarațiile în avans cuprind o arie mai largă decât deciziile în avans și permit pacienților să își exprime preferințele și prioritățile fără a exclude în mod specific o intervenție sau un tratament. De exemplu, un pacient ar putea dori să fie mai degrabă lucid către sfârșitul vieții, sau ar putea dori să își păstreze abilitatea de a mânca împreună cu familia cât mai

mult timp posibil. Deseori, un plan de concepție este cuprins în declarațiile în avans, în cazul femeilor care își exprimă dorințele pentru situația în care are loc o naștere naturală. Aceste preferințe nu privesc alegerea sau excluderea unor tratamente specifice, ci reprezintă declarația în avans a dorințelor privind viitoarele îngrijiri medicale posibil necesare.

Împuternicirea pe termen lung

Unele țări permit numirea unui ***împuternicit***: o persoană care are puterea de a lua decizii pentru pacienții care nu au capacitate. În Marea Britanie și Țara Galilor, consimțământul sau refuzul tratamentului poate fi exprimat de către o persoană care a fost investită cu o împuternicire pe termen lung (LPA, lasting power of attorney) de către un pacient, într-un moment în care acesta deține capacitatea de a lua hotărâri asupra acestui aspect. Un avocat poate obține puterea de a reprezenta interesele pacientului doar atunci când pacientul își pierde capacitatea, și acest aspect este înregistrat la oficiul Tutorelui Public (Public Guardian). Medicul trebuie să stabilească dacă există o LPA valabilă pentru un pacient fără capacitate și să accepte deciziile avocatului. Singura excepție apare acolo unde acțiunile avocatului par să nu fie în interesul pacientului, situație în care cazul trebuie referit către Curtea de Protecție Socială (Court of Protection). Ca și deciziile în avans, motivația etică pentru LPA este faptul că autonomia prospectivă este dezirabilă și facilitează îngrijirea informată, mai curând decât situația în care se presupun dorințele pacientului.

Interesele pacienților care nu au capacitate de decizie

Atunci când un adult nu posedă capacitatea de a-și acorda consimțământul și nu există o decizie în avans valabilă, sau o LPA, medicul trebuie să acționeze în interesul pacientului, aspect care are o semnificație mai largă decât interesul medical al unui individ. În practică, determinarea interesului implică adesea mai multe persoane: spre exemplu, membrii echipei de medici, profesioniștii care au avut o relație cu pacientul pe termen lung, specialiști în etică clinică, membrii familiei și cei care l-au îngrijit.

În Marea Britanie și Țara Galilor, avocații unui Serviciu Independent de Susținere a Capacității Mentale (IMCAs, Mental Capacity Advocacy Sevice) pledează în sprijinul persoanelor care nu au familie sau prieteni care le reprezintă interesele. Într-o astfel de situație, persoanele abilitate IMCAs nu iau propriu-zis decizii; mai degrabă, ei oferă o percepție informată asupra pacientului și asupra posibilelor preferințe.

Dacă o persoană nu are capacitate, este lipsit de sens să i se ceară consimțământul. **Cadranul 5.6** arată modul cum sunt luate în practică deciziile pentru cineva care este fără capacitate, deoarece dimensiunile etice ale îngrijirii domnului Homa și răspunsul lui Malik se desfășoară în continuare.

Lecturi suplimentare

General Medical Council. *Decision Making and Consent: Supporting Patient Choices about Health and Care*. London: GMC; 2019.

Continuarea sau întreruperea terapiei de susținere a vieții

Pentru un pacient care nu posedă capacitate de decizie și nu are nici o decizie luată în avans, nici o LPA, este considerată acceptabilă neutilizarea mijloacelor medicale pentru prelungirea vieții, acolo unde:

- echipa medicală consideră, pe baza dovezilor consistente, că o continuare a tratamentului nu va conduce la salvarea vieții pacientului
- pacientul este foarte aproape de o moarte iminentă și ireversibilă
- pacientul prezintă leziuni cerebrale permanente sau ireversibile care conduc la incapacitate permanentă de a întreprinde activități independente sau interacțiuni sociale intenționale.

Convingerile morale variază și, în general, deciziile de a nu furniza sau de a nu continua tratamentul de susținere a vieții trebuie luate cu un consens cât de mare posibil între echipa de medici și cei apropiați de pacient. Acolo unde există conflicte ireconciliabile, trebuie consultată o o instanță. În Marea Britanie, judecătorii sunt disponibili la instanțe relevante, chiar și pentru urgențe.

Cadranul 5.6 Vinieta 2

Malik îl consultă pe domnul Homa. El constată semne de infecție, inclusiv temperatură ridicată și observă că domnul Homa pare să prezinte un disconfort. Malik vorbește cu domnul Homa despre simptomele sale și îi spune ce crede că se întâmplă. El observă că domnul Homa nu este capabil să înțeleagă sau să țină minte informațiile și pare că nu are abilitatea să cântărească lucrurile atunci când Malik îi explică că ar dori să înceapă tratamentul cu antibiotice și să facă și alte investigații. Malik recunoaște faptul că starea de confuzie a domnului Homa ar putea fi legată de simptomele sale acute sau de demența sa, dar îi este clar că ar trebui să continue să evalueze capacitatea sa, indiferent de diagnostic. Malik concluzionează că domnul Homa nu are capacitate și cere să îi vorbească fiului îngrijorat. Malik îl întreabă dacă tatăl său are un împuternicit legal sau dacă domnul Homa a făcut o declarație în avans sau a luat o decizie în avans, înainte să se îmbolnăvească. Fiul domnului Homa spune că niciuna dintre acestea nu se aplică. Malik explică că ar dori să îl supună investigațiilor și să îl trateze pe domnul Homa având în vedere *interesul său*. Fiul domnului Homa este ușurat și întreabă când se va simți tatăl său mai confortabil. Malik obține o radiografie pulmonară, teste și culturi de sânge și începe tratamentul cu un antibiotic cu spectru larg, așteptând informații suplimentare. De asemenea, el verifică cu medicul coordonator dacă medicația și planul de îngrijire al domnului Homa trebuie să fie revizuit în urma noilor simptome. Malik îl roagă pe fiul domnului Homa să îl anunțe dacă mai există ceva ce ar putea să îl facă pe tatăl său să se simtă mai confortabil sau să îl sprijine, în timp ce este în spital. Malik are în vedere ca domnul Homa să fie evaluat cu regularitate și pentru a lua în considerare capacitatea sa.

Comentariu

Malik urmează pașii în abordarea îngrijirii domnului Homa respectând etica și legea. El evaluează capacitatea pacientului său utilizând criteriile prevăzute în Actul pentru Capacitate Mentală și înregistrează datele la timp, în legătură cu decizia specifică. Malik nu presupune că domnul Homa nu are capacitate pentru că are demență senilă și recunoaște faptul că trebuie să evalueze starea pacientului și să revizuiască această evaluare. Malik întreabă dacă domnul Homa are o împuternicire pe termen lung sau dacă a luat o decizie în avans asupra viitoarelor îngrijiri medicale. Aflând că niciuna dintre acestea nu este aplicabilă, Malik continuă pe baza interesului domnului Homa. Preocuparea sa pentru confortul și bunăstarea continuă a domnului Homa, după ce a programat investigații și a început tratamentul, demonstrează că este atent la interesul pacientului, dincolo de aspectele pur medicale. În sfârșit, el stabilește ca evaluarea capacității să fie revăzută ca parte din urmărirea pacientului.

Acolo unde medicii decid să nu prelungească viețile pacienților aflați în situația unei morți iminente și/sau a celor cu leziuni cerebrale ireversibile, conceptualizarea legală include faptul că ei acționează în ***interesul pacientului***, încercând să minimizeze suferința, și nu intenționând să ucidă. Din punct de vedere etic, semnificația intenției, împreună cu statutul moral al ***acțiunii și omisiunii***, reprezintă o parte integrantă a dezbaterilor despre suicidul asistat și eutanasie.

Suicidul asistat

Terminologia referitoare la suicidul asistat poate fi neclară și discutabilă. Suicidul asistat este un termen care descrie ceea ce se întâmplă atunci când o persoană ajută pe altcineva să moară. Alți termeni utilizați includ ***eutanasia***, care poate fi clasificată ca „activă" sau „pasivă" și „voluntară" sau „involuntară". Activ și pasiv se referă la distincția care se face uneori între „a omorî" și „a lăsa pe cineva să moară". Termenii „activ" și „pasiv" nu sunt utilizați frecvent în practica medicală contemporană. Termenul frecvent utilizat este ***suicidul asistat***. Suicidul asistat de un medic este atunci când un medic ajută un individ să moară; este o subcategorie a „suicidului asistat".

În multe țări, la fel ca și în Marea Britanie, suicidul asistat este ilegal. Pe de altă parte, unele jurisdicții, care includ Țările de Jos, Elveția, Belgia și anumite state din Statele Unite, permit suicidul asistat. Acolo unde suicidul asistat este ilegal, neacordarea sau întreruperea tratamentului este de obicei acceptabilă în circumstanțe strict definite, acolo unde intenția medicului este de a minimiza suferința, nu de a cauza moartea. Doctrina ***efectului dublu*** rămâne în vigoare, dar aplicarea sa clinică este limitată datorită progreselor înregistrate în

practică și înțelegerea îngrijirilor paliative și de suport. Efectul dublu este doctrina legală care permite medicilor să prescrie medicație care are, ca scop principal, reducerea suferinței, dar cu posibile efecte secundare care ar putea scurta viața individului. Astfel de prescripții sunt justificabile legal, deoarece intenția este de a face bine, iar efectele secundare, deși previzibile, nu reprezintă scopul principal. Modalitățile de îngrijire la sfârșitul vieții sunt discutate în **Capitolul 7**.

Deși suicidul asistat este ilegal în Marea Britanie, Procurorul General (DPP, Director of Public Prosecutions) oferă indicații asupra modului în care trebuie luate deciziile de trimitere în judecată în urma unei acțiuni desfășurate de Debbie Purdy, susținătoarea mișcării pentru dreptul de a muri. Aceste indicații specifică în detaliu circumstanțele care favorizează, sau nu, o trimitere în judecată și fac referire la un individ care are un rol profesional, așa cum este medicul sau asistentul medical. Cu toate acestea, legea în sine este clară: un medic care curmă viața unui pacient comite un act criminal.

Legalizarea suicidului asistat rămâne un subiect de dezbatere în Marea Britanie, inclusiv în lumea medicală și cea a organizațiilor care reprezintă medicii, așa cum sunt Royal Colleges, sau asociațiile profesionale. Cei care susțin schimbarea legii pun accentul pe autonomia și dreptul de alegere al pacientului. Ei susțin faptul că este corect din punct de vedere moral ca o persoană să determine punctul până la care ea poate îndura boala și suferința. Cei care se opun suicidului asistat își exprimă îngrijorarea în ceea ce privește vulnerabilitatea, despre potențialul unei pante alunecoase prin care reglementarea nu este în măsură să prevină abuzul și despre argumentele conform cărora o astfel de schimbare legislativă subminează ceea ce ei inerent cred că este sanctitatea vieții. Pentru unii medici, o problemă este reprezentată de modul în care asistarea unei persoane să moară este sau nu contrară rolului medicului, așa cum îl percep ei. Atunci când o persoană ajută un pacient să moară – spre exemplu, prin facilitarea călătoriei într-o jurisdicție unde suicidul asistat este legal – DPP va folosi recomandările pentru a determina dacă trebuie să existe o urmărire penală.

Au existat o serie de cazuri în care rudele au fost intervievate de poliție ca parte a unei anchete formale, dar nu s-au soldat cu urmărire penală.

Cum se aplică în practică cadrul legal și etic este arătat în **Cadranul 5.7**.

Cadranul 5.7 Vinieta 3

Au trecut zece zile și Malik este îngrijorat în legătură cu domnul Homa. Din păcate, el nu a răspuns la tratament. Starea lui se deteriorează în continuare, necesitând administrarea de oxigen și dezvoltând insuficiență pe multiple organe. Fiul domnului Homa îi spune lui Malik și medicului coordonator din salon că „urăște să îl vadă suferind pe tatăl său" și întreabă „Ce puteți face ca tatăl meu să nu mai sufere?" Coordonatorul lui Malik semnalează problemele domnului Homa la întâlnirea cu echipa multidisciplinară. El explică faptul că este preocupat că tratamentul nu mai este în interesul domnului Homa. Echipa este de acord că starea domnului Homa este din ce în ce mai rea și ia în considerare îngrijorările fiului său în legătură cu tatăl. Ei stabilesc de comun acord că trebuie purtată o discuție urgentă cu fiul domnului Homa în legătură cu următorii pași. În timpul conversației, domnul Homa spune că tatăl său „ar fi urât să fie în această stare și întotdeauna ar fi spus «lăsați-mă să plec cu demnitate când vine momentul». Nu puteți să îi faceți o injecție care să îl ajute să plece?" Medicul coordonator explică faptul că nu poate face nimic pentru a grăbi moartea domnului Homa, însă membrii echipei pot să retragă tratamentul activ, cum ar fi antibioticele și ventilația asistată. De asemenea, ei doresc să se asigure că domnul Homa se simte confortabil, prescriind medicamente sedative care ar putea avea un efect asupra respirației sale, dar care vor contribui la evitarea suferinței. Fiul său este de acord că acesta este cel mai bun curs de acțiune și întreabă dacă poate să rămână alături de tatăl său. Echipa medicală este de acord și aranjează ca domnul Homa să fie transferat într-o rezervă, unde fiul său poate să rămână alături de el. Ei întreabă dacă mai pot face ceva pentru a-i ajuta pe oricare dintre ei.

Comentariu

Echipa medicală are dreptate să considere interesul domnului Homa împreună cu fiul său și să discute următorii pași. Fiul domnului Homa este în stare să dea un sens clar valorilor și dorințelor tatălui său. Medicul coordonator formulează clar faptul că orice acțiune, cum ar fi o injecție pentru a-l ajuta să moară, este ilegală, dar explică faptul că este posibilă retragerea tratamentului activ care nu mai este în interesul domnului Homa. El explică, de asemenea, că poate să prescrie medicație care să ușureze suferința, dar cu potențialul de a accentua efortul respirator. Îngrijirea medicală acordată are scopul de a permite un proces liniștit pentru finalul vieții, care sprijină atât pacientul cât și pe fiul său, care dorește să rămână lângă el până la sfârșit.

Lecturi suplimentare

General Medical Council. *Treatment and Care Towards the End of Life*. London: GMC; 2010.

Sănătatea mentală și consimțământul

Majoritatea indivizilor tratați pentru boli psihice au capacitate. Cu toate acestea, boala psihică compromite uneori capacitatea individului de a lua propriile decizii. Multe țări au o legislație specifică care permite persoanelor să fie tratate fără consimțământ pe baza faptului că ele reprezintă un risc pentru ele însele și/sau pentru alții.

Persoanele care au, sau sunt suspectate a avea o boală mentală, pot fi reținute pentru evaluare și tratament în Marea Britanie și Țara Galilor, în temeiul ***Actului pentru Sănătate Mentală*** din 2007 (***Mental Health Act 2007***). Actul a fost revizuit în 2018, dar nu au fost încă făcute modificări. Legea definește boala psihică ca „orice afectare sau dizabilitate mentală". Sunt excluse dependențele de droguri sau alcool. Tratamentul medical adecvat trebuie să fie disponibil pentru pacienții internați conform Actului pentru Sănătate Mentală. Mai mult, legislația prevede condiții și pentru ***Ordinele de Tratament în Comunități Supravegheate (Supervised Community Treatment Orders)***. Legea stabilește verificări și limitări multiple care sunt esențiale, având în vedere implicațiile clinice ale reținerii și tratării unei persoane împotriva voinței proprii.

Chiar și în situațiile în care este legală furnizarea obligatorie a tratamentului psihiatric pentru un pacient reținut în mod obligatoriu, trebuie încercată obținerea consimțământului, dacă este posibil. Pentru o comorbiditate fizică, capacitatea trebuie evaluată în mod obișnuit. Dacă pacientul are capacitatea să decidă, consimțământul trebuie obținut pentru tratarea bolii fizice. Dacă pacientul nu are capacitate, din cauza gravității bolii psihice, tratamentul pentru boala fizică trebuie acordat pe baza interesului pacientului, sau prin intermediul unei împuterniciri sau decizii în avans. Dacă tratamentul poate fi amânat, fără a compromite interesul pacientului, consimțământul trebuie obținut atunci când pacientul are capacitate.

Consimțământul și copiii

Atunci când un copil nu are capacitatea de a lua hotărâri, tratamentul va depinde, de obicei, de obținerea consimțământului din partea împuternicitului. În Marea Britanie, consimțământul este obținut în interesul copilului de la cineva cu „responsabilitate parentală". În absența unei persoane cu responsabilitate parentală – de exemplu, în urgențe, atunci când este indicat un tratament de urgență – medicii procedează în baza interesului superior al copilului.

Uneori, părinții și medicii sunt în dezacord în privința îngrijirilor de sănătate pentru un copil care este prea mic pentru a lua propriile decizii. Atât dreptul național cât și cel european, demonstrează faptul că instanțele de judecată sunt predispuse să treacă peste convingerile părinților dacă se percepe faptul că ele compromit interesul superior al copilului. Cu toate acestea, instanțele au subliniat, de asemenea, că interesul medical superior al copilului nu este neapărat același cu ***interesul general sau bunăstarea*** copilului.

În fiecare caz în care pacientul este un copil, medicii interacționează în unitate cu familia. Luarea în comun a deciziilor și îngrijirea copilului ca o parte componentă a familiei sunt cele mai eficiente și etice moduri de a practica.

Pe măsură ce copiii ajung la vârsta maturității, capacitatea unui tânăr de a lua propriile sale decizii este evaluată pe baza principiilor derivate dintr-un caz numit ***Gillick v. West Norfolk și Autoritatea***

Sanitară din Zona Wisbech (Wisbech Area Health Authority), care a determinat faptul că un tânăr poate lua propriile sale decizii despre sănătatea sa atunci când:

- pacientul, deși are vârsta sub 16 ani, poate înțelege suficient de bine informația medicală
- medicul nu poate convinge pacientul să informeze, sau să acorde permisiunea de a informa părinții
- persoana tânără solicită o metodă contraceptivă și este susceptibilă de a întreține relații sexuale cu sau fără contracepția adecvată
- sănătatea mentală sau fizică (sau ambele) vor avea de suferit dacă nu se aplică un tratament
- este în interesul pacientului ca medicul să desfășoare tratamentul fără consimțământul parental.

Cazul Gillick a recunoscut că tinerii diferă prin abilitățile lor de a lua decizii și a stabilit că această aptitudine, nu vârsta, contează atunci când se ia în considerare dacă un copil poate da consimțământ. Situațiile trebuie abordate în funcție de caz, luând în considerare nivelul individual al tânărului de a înțelege un anumit tratament specific. Este posibil (și chiar probabil) ca o persoană să poată fi considerată capabilă de a consimți la un anumit tratament și la altul nu. În cazurile în care un copil nu are capacitatea de a lua propriile sale decizii, medicii trebuie să respecte demnitatea copilului prin discutarea tratamentului propus împreună cu copilul, chiar dacă trebuie obținut și consimțământul parental.

În Marea Britanie, atunci când copilul împlinește vârsta de 16 ani, Actul de Competență Mentală din 2005 afirmă faptul că el trebuie să fie tratat ca un adult, cu excepția cazurilor de luare a deciziilor în avans și de numire a unui LPA.

Lecturi suplimentare

General Medical Council. *0–18 Years: Guidance for All Doctors*. London: GMC; 2018.
General Medical Council. *Protecting Children and Young People: The Responsibilities of All Doctors*. London: GMC; 2012, updated 2018.

Confidențialitatea

Confidențialitatea este esențială pentru interacțiunile terapeutice. Dacă un medic încalcă confidențialitatea unui pacient, el riscă să cauzeze daune, nu respectă autonomia, subminează încrederea și discreditează profesia de medic. Scăderea încrederii este semnificativă din punct de vedere etic, cu consecințe potențial grave. În Marea Britanie, confidențialitatea este protejată prin statut și dreptul comun. Unele jurisdicții au prevederi legale speciale pentru confidențialitate. Medicii care încalcă confidențialitatea pacienților sunt pasibili de sancțiuni profesionale și legale.

Respectarea confidențialității în practica medicală

Pacienții trebuie să înțeleagă că informațiile lor personale vor fi transmise celorlalți profesioniști implicați în tratamentul lor. De obicei, atunci când se acordă consimțământul pentru investigații sau tratament, se consideră că pacienții acordă implicit consimțământul pentru transmiterea informațiilor către întreaga echipă medicală. Rareori, pacienții pot obiecta față de împărtășirea informațiilor, chiar și în cadrul echipei medicale. În astfel de situații, recomandarea este ca dorința pacientului să fie respectată cu excepția cazului în care compromite tratamentul. Prin urmare, în aproape toate circumstanțele clinice, trebuie respectată confidențialitatea pacienților. Confidențialitatea poate fi încălcată involuntar. Spre exemplu, conversații de interes clinic pot avea loc în lifturi, pe coridoare sau în cafenele. Chiar și în saloanele de spital, confidențialitatea poate fi compromisă de proximitatea paturilor și vizibilitatea tablelor de scris care conțin informații medicale. Fiecare medic trebuie să fie atent la aceste încălcări accidentale ale confidențialității, și să încerce să minimizeze rolul lor în dezvăluirea involuntară a informațiilor delicate.

Cadranul 5.8 Exemple de circumstanțe în care medicul trebuie să dezvăluie informații confidențiale

- Bolile cu notificare obligatorie, care, prin legislația sănătății publice, trebuie să fie anunțate medicului coordonator în controlul bolilor transmisibile
- Decizii judecătorești
- Accidente în trafic care conduc la solicitarea de către poliție a informațiilor
- Activitate teroristă dovedită sau suspectată

Când poate sau trebuie să fie încălcată confidențialitatea?

Obligația de confidențialitate nu este absolută. Uneori, legea impune ca medicii să dezvăluie informații despre pacienți unor terți, chiar dacă pacienții își doresc ca lucrurile să stea altfel (**Cadranul 5.8**). Există, de asemenea, circumstanțe în care un medic are libertatea de a dezvălui informații confidențiale în anumiți termeni bine definiți. Astfel de circumstanțe subliniază tensiunea etică existentă între drepturile indivizilor și interesul public.

Pe lângă obligațiile legale, există trei situații în care informațiile pot fi dezvăluite, și anume:

- Pacientul și-a dat consimțământul
- Dezvăluirea informației este în interesul pacientului, dar obținerea consimțământului este imposibilă sau nerezonabilă
- Este în interesul public.

Aceste trei categorii alcătuiesc un cadru util în care putem să discutăm obligația de confidențialitate. De asemenea, ele impun și raționamentul etic, în special cazurilor în care dezvăluirea informațiilor confidențiale ar putea fi în ***„interesul public"***. În Marea Britanie și Țara Galilor, există recomandări legale care detaliază sintagma „interes public" pentru justificarea dezvăluirii informațiilor confidențiale, care derivă din cazul lui *W v. Egdell*. În acest caz, Curtea de Apel a hotărât că doar „cele mai convingătoare circumstanțe" pot justifica acțiunea unui medic împotriva interesului perceput de pacientul, în absența consimțământului. Curtea a stabilit că ar fi de interes public dezvăluirea informațiilor confidențiale acolo unde:

- există un risc real și serios de vătămare
- riscul este de vătămare fizică
- există riscuri pentru un individ sau indivizi identificabili.

Consimțământul trebuie obținut oricând este posibil, iar dezvăluirea informației pe baza „interesului public" trebuie să fie ultima soluție. Fiecare caz trebuie să fie considerat pe baza propriilor împrejurări, iar un medic care dezvăluie informații confidențiale pe motiv de „interes public" trebuie să fie pregătit să își justifice decizia. Chiar și atunci când dezvăluirea este justificată, informația confidențială trebuie transmisă doar celor care au motive întemeiate să o cunoască.

Dacă există un risc pentru interesul public, medicul are obligația să îi avertizeze pe ceilalți de riscul potențial? În unele jurisdicții, există o obligație de a avertiza, dar în Marea Britanie și Țara Galilor nu există o obligație profesională de a o face. Sentința din cazul *W v. Egdell* oferă o justificare pentru încălcarea confidențialității în interesul public, dar nu impune o obligație pentru medici să avertizeze persoane terțe despre riscurile potențiale reprezentate de pacienții lor.

Lecturi suplimentare

British Medical Association. *Confidentiality and Disclosure of Health Information: Toolkit*. London: BMA; 2009.
General Medical Council. *Confidentiality: Good Practice in Handling Patient Information*. London: GMC; 2017.

Alocarea resurselor

Resursele înglobează toate aspectele serviciilor de îngrijire a sănătății: ele includ timpul, cunoștințele, abilitățile și spațiul, precum și tratamentul. În condițiile unor resurse limitate, risipa și utilizarea ineficientă a oricărei resurse sunt o preocupare a eticii.

Accesul la asistența medicală este considerat un drept fundamental, fiind reglementat în legislația internațională odată cu includerea în ***Declarația Universală a Drepturilor Omului (Universal Declaration of Human Rights)***. Cu toate acestea, problema alocării resurselor limitate este o preocupare etică permanentă. În Marea Britanie, instanțele de judecată au declarat în mod clar că nu vor forța Serviciul Național de Sănătate (NHS, National Health Service) să furnizeze tratamente dincolo de posibilitățile acestuia. Cu toate acestea, instanțele solicită ca deciziile asupra resurselor să fie luate pe baza unor motive rezonabile.

Echitatea

Atât din punct de vedere etic, cât și legal, prejudiciul sau favoritismul este inacceptabil. Metodele utlizate pentru alocarea resurselor trebuie să fie echitabile și corecte. În practică, această afirmație semnifică faptul că resursele limitate trebuie alocate pacienților în funcție de nevoie și momentul în care au apelat la tratament. Respectul din partea medicilor pentru aceste principii de egalitate – nevoi și șanse egale – este cel care promovează echitatea și corectitudinea în acordarea asistenței medicale. Spre exemplu, un departament de urgențe cu o administrație performantă se va baza pe principii de egalitate în materie de nevoi și șanse pentru a:

- decide care dintre pacienți să fie tratați mai întâi și cum
- oferi tratament care a demonstrat că generează rezultate optime pentru cheltuieli minime
- utiliza triajul pentru a determina care dintre pacienți au nevoi prioritare și pentru a se asigura că aceștia sunt consultați mai întâi, lista de așteptare fiind întocmită pe baza nevoilor și a momentului prezentării la unitatea medicală.

Un tratament potențial benefic pentru un individ nu trebuie refuzat datorită stilului de viață al acestuia. Astfel de decizii sunt aproape întotdeauna prejudicioase. Spre exemplu, de ce să fie culpabilizați pacienții fumători sau cei obezi, spre deosebire de cei care practică sporturi periculoase? Pacienții nu au abilități egale pentru a duce un stil de viață sănătos și pentru a face alegeri înțelepte în privința îngrijirii sănătății. Educația, gradul de informare, valoarea economică, încrederea și suportul, toate acestea sunt variabile care contribuie și determină din punct de vedere social, sănătatea și bunăstarea. Prin urmare, a privi pe toți indivizii drept competitori egali și a-i recompensa pe cei care, în multe moduri, deja sunt într-o poziție mai bună, este incorect și nedrept.

Perspective globale

Din ce în ce mai mult, alocarea resurselor este analizată din perspectivă internațională sau globală. Dincolo de limitele NHS și de granițele Marii Britanii, dilemele morale cu privire la disponibilitatea și accesul la asistență medicală eficace atrag, pe bună dreptate, atenția specialiștilor în etică și a medicilor. Oricine se pregătește pentru a lucra în domeniul medical sau lucrează deja în domeniul medical în secolul al XXI-lea trebuie să analizeze problemele morale fundamentale despre alocarea resurselor, cu precădere pe cele generate de aspecte precum:

- rolul și munca prestată de către companiile farmaceutice
- mobilitatea medicilor instruiți
- preocuparea cercetărilor biomedicale comerciale și finanțate de stat față de bolile care sunt prevalente în țări dezvoltate
- noțiunile de drept la sănătate și la viață
- statutul persoanelor care cer azil politic
- inegalitățile persistente din sănătate.

Competența profesională și greșelile

Medicii trebuie să practice medicina la un standard profesional acceptabil. Există trei surse esențiale care precizează informații referitoare la semnificația termenului de medic „competent", și anume:

- legea
- ghidurile profesionale – din partea unor organizații precum GMC
- politicile locale de sănătate.

În practică, există adesea suprapuneri și interacțiuni între diferite categorii procesuale: de exemplu, un medic poate fi inculpat într-un proces de neglijență și, în același timp, poate fi subiectul unor proceduri pentru a stabili capacitatea de a practica. Organizațiile profesionale sunt înființate și funcționează conform unui cadru legal, însă pentru a implementa o serie de politici, legislația este necesară, împreună cu o jurisprudență interpretativă.

Standardele și legea

În majoritatea țărilor, legea furnizează cadrul statutar prin care este reglementată profesia medicală. Spre exemplu, în Marea Britanie rolul GMC este să gestioneze registrul celor care practică medicina, să ofere recomandări etice, să ghideze și să asigure calitatea educației și formării medicale și să conducă proceduri de acreditare. Organizația GMC este cea care definește standardele de practică profesională și are responsabilitatea de a investiga atunci când standardul de practică al unui medic este contestat.

Medicii au responsabilitatea nu numai de a reflecta asupra propriului mod de a practica medicina, ci și de a cunoaște și, dacă este necesar, de a răspunde la solicitările colegilor, chiar și în absența unor responsabilități formale față de un șef ierarhic superior.

Obiecția de conștiință

Medicii sunt ființe umane, cu păreri proprii despre ce este acceptabil și ce nu este acceptabil din punct de vedere etic. Orice student sau medic trebuie să se simtă capabil să-și exprime îngrijorările, să ridice probleme și să conteste constructiv. Cu toate acestea, recomandările GMC sunt clare în stipularea faptului că medicii nu trebuie să permită ca propriile credințe sau convingeri să compromită asistența medicală sau să discrimineze pacienții.

În Marea Britanie (cu excepția Irlandei de Nord) există o singură situație în care legea prevede un drept de obiecție de conștiință, și anume: în realizarea întreruperilor de sarcină și în unele proceduri ale medicinei reproductive care implică embrioni umani. Dreptul la obiecția de conștiință permite medicilor să aleagă să nu fie implicați în realizarea întreruperilor de sarcină, prin recomandarea către servicii specializate. Cu toate acestea, medicii nu trebuie să-și exprime credințele într-un mod critic față de pacientă și trebuie să aranjeze ca un coleg să consulte pacienta fără întârziere. În situații de urgență, extrem de rare în practica occidentală, medicul este obligat să presteze serviciul medical numai în cazul în care nu este un alt medic disponibil.

Legea nu specifică dacă această prevedere se aplică studenților la medicină, însă marea majoritate a facultăților de medicină oferă îndrumare și susțin studenții care au obiecții de conștiință față de întreruperile de sarcină.

Neglijența în practica medicală

Neglijența este o speță civilă unde o vătămare sau o pierdere au apărut ca rezultat al unei presupuse încălcări a unei obligații profesionale, astfel încât standardul de asistență medicală nu a fost cel care, cântărind toate probabilitățile, putea fi preconizat în mod rezonabil.

Dintre componentele neglijenței, datoria este cea mai simplă: toți medicii au o ***datorie de îngrijire*** față de pacienții lor. Opiniile experților asupra unor standarde rezonabile și conduita unui individ cu privire la acele standarde, stabilesc dacă un medic și-a îndeplinit îndatoririle profesionale. Dacă medicii acționează în aceeași manieră ca majoritatea colegilor lor și acțiunile sau omisiunile lor sunt logice, există șanse mari să îndeplinească standardele de îngrijire așteptate. Lipsa experienței nu este luată în considerare în aprecierea neglijenței în termeni legali.

Motivul cel mai frecvent întâlnit pentru eșecul unei acțiuni de dovedire a neglijenței în practica clinică este reprezentat de stabilirea

legăturii de cauzalitate. Spre exemplu, vătămarea presupusă poate să fi avut loc pe fondul unei condiții medicale complexe sau al unei proceduri de tratament, făcând dificilă stabilirea cauzei reale.

Neglijența în practica clinică este relativ rar întâlnită și teama nejustificată de acționare în judecată poate conduce la practică defensivă, de o calitate inferioară. Toți medicii fac greșeli, însă aceste greșeli nu reprezintă în mod necesar neglijență sau incompetență. În definiția incompetenței, un factor inerent este timpul: revizuirea continuă a practicii unui medic pentru a vedea care sunt modelele de eroare sau eșec repetat este necesară pentru a învăța din eroare. Organismele de reglementare și organizațiile care apără interesele medicilor impun acestora să fie sinceri în legătură cu greșelile lor și să își ceară scuze, subliniind faptul că aceste acțiuni nu reprezintă în mod necesar admiterea unei neglijențe. S-a demonstrat faptul că sinceritatea și modestia, dincolo de valoarea lor morală implicită, reduc posibilitatea unor plângeri sau acționări în justiție din partea pacienților. Sinceritatea este recunoscută ca o bună practică la nivel internațional, precum și exemplele despre o abordare deschisă și sinceră care, în SUA, Australia și Singapore au redus în fapt costurile reclamațiilor.

Organizații profesionale

Organizațiile profesionale au roluri diverse dar care adesea se suprapun în privința dezvoltării, definirii și revizuirii standardelor pentru medici. Principalele publicații în care GMC emite standarde și obligații legate de competență și performanță sunt Îndatoririle Medicului (*Duties of a Doctor*) și Bune Practici Medicale (*Good Medical Practice*).

Politici de sănătate

Un număr în creștere de reforme ale politicilor de sănătate au determinat modurile în care au evoluat competența medicală și programele de responsabilitate. Una dintre cele mai remarcabile este creșterea numărului de organizații preocupate de „calitate" și „performanță" în sistemul medical. Creșterea frecvenței de monitorizare a competenței medicilor s-a dovedit a fi o politică suplimentară pentru a fi implementată în dezvoltarea schemelor de evaluare a performanței și a procesului de revalidare. Au existat și alte inițiative care aplică retorica „calității", cum ar fi utilizarea frecventă a unor obiective clinice și administrative și dezvoltarea de facilități speciale.

Responsabilitatea profesională este un subiect de actualitate. Legislația, ghidurile profesionale și documentarea în privința politicilor de sănătate sunt un punct de plecare pentru medici. Reclamațiile și posibilele litigii sunt adesea realizate de pacienții care se simt nedreptățiți din motive care pot să nu aibă legătură cu îngrijirile medicale pe care le-au primit. Când pacienții sunt întrebați despre deciziile lor de a reclama sau a acționa în justiție un medic, motivele menționate frecvent de către aceștia includ comunicarea deficitară, lipsa de empatie, greșelile administrative și lipsa de receptivitate. Medicii trebuie să-și ceară scuze și să explice complet și prompt evenimentele petrecute, împreună cu enumerarea efectelor pe termen scurt și pe termen lung ale oricărei vătămări. Reticența de a spune „scuze" vine din teama că aceasta reprezintă o admitere a vinovăției, ceea ce implică ulterior răspundere, dar ghidurile de apărare a drepturilor medicilor subliniază faptul că aceste temeri nu sunt fondate. Există mai puține motive de temere decât consideră medicii uneori. Instanțele și organizațiile profesionale nu sunt preocupate de asigurarea celei mai bune practici și nici de standarde nerealiste de asistență medicală. Ce se așteaptă de la medici este ca aceștia să se comporte în concordanță cu practica unui medic rezonabil – iar medicul rezonabil nu este perfect. Atât timp cât medicii adoptă câteva principii de bază, este posibilă practicarea medicinei *care trebuie justificată* în detrimentul medicinei *defensive*. Obiceiurile bune se fundamentează în timpul facultății de medicină. Comunicarea eficientă, în special, reprezintă un instrument puternic în prevenirea reclamațiilor și, în final, a înfățișărilor în justiție. Un cadru clar contribuie la rezolvarea reclamațiilor, reduce stresul medicilor și le dezvoltă reputația profesională pentru a rezolva într-un mod adecvat situațiile dificile (**Cadranul 5.9**).

Cadranul 5.9 Răspunsul la reclamații

- Amintiți-vă că reclamantul este un pacient, față de care există datoria de a se acorda îngrijiri.
- Nu întârziați răspunsul.
- Ascultați și exprimați-vă regretul pentru suferință.
- Recunoașteți când lucrurile au luat o întorsătură greșită – fiți obiectivi, nu defensivi sau ostili.
- Cereți-vă scuze pentru neajunsurile reale sau percepute.
- Oferiți informații sau explicații ușor de înțeles.
- Explicați ce s-a întâmplat și efectele posibile pe termen scurt și lung ale oricărei daune.
- Oferiți compensații adecvate.
- Explicați cum vor fi îmbunătățite lucrurile.
- Lăsați dosarul medical strict nemodificat.

Lecturi suplimentare

National Patient Safety Agency. Being Open: Communicating Patient Safety Incidents with Patients, Their Families and Carers; 2009. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk.
Parliamentary and Health Service Ombudsman. Principles of Good Complaint Handling. London: HMSO; 2009.
World Health Organization. Patient Safety: Curriculum Guide for Medical Schools. Topic 8. Engaging with patients and carers. Geneva: WHO; 2009; pp. 183–199.
https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/good-medical-practice/duties-of-a-doctor. *Duties of a doctor*.

COMUNICAREA ÎN MEDICINĂ

Schimbările la scară internațională ale societății, concomitent cu dovezile științifice referitoare la îmbunătățirea stării de sănătate, sunt forțele care impun cu necesitate un ***parteneriat cu pacientul*** în asistența medicală. În timp ce etica și legea fundamentează contextul îngrijirilor medicale, prin intermediul proceselor de comunicare se realizează efectiv asistența medicală bazată pe dovezi și ***centrată pe pacient***. Medicii realizează aproximativ 200.000 de consultații în timpul carierelor. Construirea unui stil de consultație care încurajează încrederea și demonstrează flexibilitate, deschidere, parteneriat, respect pentru autonomia pacientului și colaborare cu acesta, necesită abilități speciale. Facultățile de medicină din întreaga lume includ în prezent învățarea abilităților de comunicare în partea fundamentală a curriculumului lor.

Ce este comunicarea centrată pe pacient?

Comunicarea centrată pe pacient are ca scop atingerea unei înțelegeri comune cu pacientul asupra bolii, a tratamentului și a rolurilor pe care și le vor asuma atât medicul cât și pacientul (**Fig. 5.1**). Atât dovezile biomedicale legate de boala pacientului, cât și ideile, îngrijorările, așteptările și sentimentele pacientului sunt necesare pentru a diagnostica problema pacientului și a descoperi ceea ce este important pentru acesta (vezi **Capitolul 1**).

Aceasta necesită un bun echilibru între:

- medici care pun toate întrebările necesare pentru a stabili sau a exclude un diagnostic
- pacienți cărora li se cere să își exprime gândurile, ideile, îngrijorările și așteptările
- medici care explică și recomandă, într-o modalitate în care pacienții pot înțelege cu ușurință, astfel încât ei pot să fie implicați în deciziile legate de îngrijirile pe care le vor primi.

Aceste aspecte nu semnifică faptul că medicii abdică în totalitate de la rolul lor, ci, mai degrabă, că o împartășesc cu pacienții. Pacienții doresc să audă opiniile de expert ale medicilor lor și, în unele cazuri, pot să prefere să lase hotărârea asupra cursului tratamentului în seama medicului.

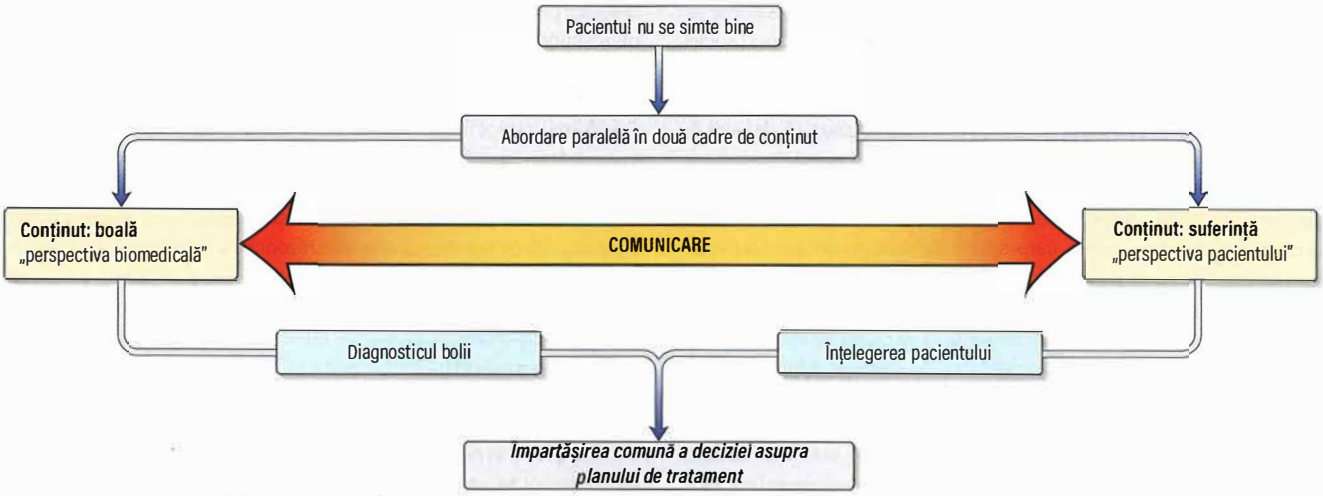


Fig. 5.1 Interviul clinic centrat pe pacient: conținut și abilități. *(Adaptat din McWhinney IR, Levenstein JH. In: Stewart M, Roter D, eds.* Communicating with Medical Patients. *Thousand Oaks, CA: Sage; 1989.)*

Înțelegerea preocupărilor și așteptărilor pacientului este întotdeauna importantă, deoarece medicii pot oferi un ajutor practic; chiar și atunci când acesta nu este posibil, ei pot întotdeauna să asculte și să susțină. ***Empatia*** a fost descrisă ca „imaginație pentru ceilalți". Ea este diferită de simpatie (a simți la fel ca pacientul), care rareori este utilă și poate conduce la epuizarea medicilor (*burnout*). Empatia este o abilitate esențială în construirea relației dintre medic și pacient și este, prin ea însăși, valoroasă terapeutic. Punctul de pornire fundamental este ascultarea cu atenție și observarea pacientului în încercarea de a înțelege preocupările sale specifice și a-i răspunde într-un mod suportiv. Empatia poate fi dezvoltată prin practică, dar trebuie să fie autentică și nu poate fi înlocuită cu un repertoriu de manierisme de rutină.

Majoritatea problemelor de sănătate în țările industrializate sunt reprezentate de boli cronice nevindecabile. În 2018 în Marea Britanie, persoanele cu boli de lungă durată reprezentau aproximativ 50% din toate consultațiile la medicii de familie, 64% din consultațiile în ambulatoriile de specialitate și aproape 70% din totalul zilelor de internare. Pentru a gestiona zilnic bolile lor într-un mod corect, pacienții trebuie să devină experți în auto-îngrijire și să încerce să reducă riscurile legate de stilul lor de viață. Toți acești factori impun necesitatea ***comunicării centrate pe persoană***.

Centrarea pe pacient a evoluat în țările occidentale și în cele vorbitoare de limba engleză și este posibil ca această abordare să nu fie integrabilă bine de către societățile unde normele culturale prioritizează mai mult colectivismul decât individualismul. În aceste din urmă societăți, indivizii sunt priviți ca parte componentă a grupului social mai larg din care fac parte (grup orientat pe familie). Armonia, obedienta și respectul față de seniori sunt apreciate mai mult decât exprimarea diferențelor de opinie și a egalitarianismului. În ultimii ani, cercetările asupra comunicării profesionale cu pacientul în diferite părți din Asia de Est și India au relevat complexitatea și variabilitatea consultațiilor clinice și a preferințelor pacienților, datorate influențelor culturale specifice. Cu toate acestea, există din ce în ce mai multe semne că preferințele pacienților și ale profesioniștilor din medicină din aceste societăți se îndreaptă treptat către implicarea activă a pacientului atunci când se discută despre tratament. Un ***stil participativ*** în asistența medicală se va dezvolta concomitent cu accesul global la rețeaua de internet și cu așteptările sociale.

Care sunt efectele comunicării?

Comunicarea poate avea un efect asupra ***stării de sănătate*** într-o varietate de moduri (**Fig. 5.2**). Decenii întregi de cercetări demonstrează care aspecte ale comunicării îmbunătățesc corectitudinea și eficiența diagnosticului, capacitatea pacientului de a urma recomandările terapeutice, satisfacția pacientului și a medicului și, în final, starea de sănătate a pacientului. Comunicarea deficientă are ca rezultat omiterea unor probleme și preocupări, dezvoltarea unei relații tensionate, suferință pentru pacienți, reclamații și litigii. În SUA, chirurgii care au un stil și un ton de comunicare autoritar sunt mai susceptibili de a fi acționați în justiție.

Unii pacienți pot să nu înțeleagă sau să nu își amintească ce au spus medicii, în timp ce alții decid în mod activ să nu urmeze recomandările și în mod frecvent nu spun asta medicilor lor curanți, rezultând o abordare deficitară a bolii. Medicii care comunică cu abilitate verifică de obicei nivelul de înțelegere al pacienților pe măsură ce le explică și cer opinia pacientului asupra recomandărilor făcute (**Cadranul 5.10**). ***Erorile*** în utilizarea medicamentelor sunt costisitoare și reprezintă un risc pentru siguranța pacientului.

Îmbunătățirea gestionării timpului și a costurilor

Integrarea comunicării centrate pe pacient în toate consultațiile conduce la economie de timp pe termen lung și reduce investigațiile neesențiale precum și trimiterile la alți specialiști, care irosesc resurse. Pacienții cărora li se prezintă ultimele dovezi științifice asupra riscurilor și beneficiilor opțiunilor de tratament aleg în mod obișnuit abordări mai conservatoare, fără consecințe negative pentru sănătate. Această abordare are potențialul de a face economii considerabile la bugetele de sănătate.

Bariere și dificultăți în comunicare

Comunicarea nu este simplă. Constrângerile de timp pot împiedica atât medicii cât și pacienții să simtă că beneficiază de atenția celuilalt și că înțeleg complet problema din perspectiva celuilalt. Subestimarea influenței aspectelor psihosociale asupra bolii și costurile asociate pentru asistență medicală fac pe medici să recurgă la strategii de evitare, ca, de exemplu, schimbarea subiectului, oferirea de asigurări premature sau încercări de a binedispune pacientul atunci când se tem că discuția va provoca emoții care sunt prea dificil de gestionat, supără pacientul sau durează prea mult. Pacienții, din perspectiva lor, pot să nu își dezvăluie îngrijorările dacă sunt anxioși și jenați, sau simt faptul că medicul nu este interesat sau cred că plângerile lor sunt banale.

Informația orală și scrisă este adesea atât de complexă încât depășește abilitățile funcționale ale multor persoane în privința limbajului și

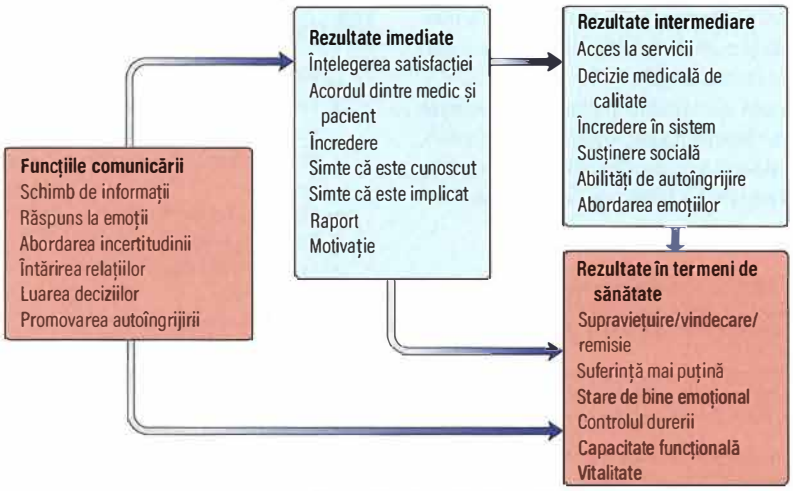


Fig. 5.2 Parcursul de la comunicare la sănătate. *(Preluat din Street RL Jr, Makoul G, Arora NK et al. How does communication heal? Pathways linking clinician–patient communication to health outcomes.* Patient Educ Couns *2009; 74:295–301 cu permisiune.)*

Cadranul 5.10 Oferiți informație și „învățați-l"

Explorați

- *Întrebați.* Stabiliți ce știe deja pacientul, sau care crede că este problema. Acest aspect vă permite să confirmați, corectați sau să adăugați informații noi.

Explicați

- *Etapizări și verificări.* Oferiți informația în etape care să fie ușor de asimilat, câte un lucru pe rând. Verificați după fiecare etapă dacă pacientul a înțeles
- *Marcați etapele.* „Mai întâi voi explica"; „Pot să trec acum la explicarea opțiunilor de tratament?"
- *Legați lucrurile între ele.* Explicați cauza și efectul condiției în contextul simptomelor pacientului, de exemplu „Motivul pentru care simțiți... este pentru că..."
- *Utilizați limbaj simplu.* Utilizați limbaj clar și concis; „traduceți" toți termenii medicali inevitabili și scrieți totul.
- *Ajutați-l să își reamintească.* Folosiți diagrame simple și pliante; recomandați website-uri și organizații care ar putea să îl sprijine.

Explorează

- *Feed-back de predare.* Utilizați precauția universală, solicitați permanent pacienților să recapituleze în fața dumneavoastră, pentru a verifica dacă ați explicat suficient de clar.
- Recunoaște-ți starea statusul emoțional. Verificați sentimentele pacientului în legătură cu informația oferită.

Cadranul 5.11 „ATTEND": dispozitiv mnemonic pentru comunicarea între pacient și medic utilizând înregistrările medicale electronice

***F*amiliarizați-vă (*A*cquaint) cu dosarul medical**

- Citiți în prealabil dosarul medical, reducând „timpul de verificare" în prezența pacientului

***L*uați o pauză (*T*ake)**

- Începeți vizita fără tehnologie, acordând pacientului și preocupărilor lui întreaga dumneavoastră atenție

***T*riangulați plasarea computerului, a medicului și a pacientului (*T*riangulate)**

- Aranjați cabinetul de consultație astfel încât să vă permită să priviți atât ecranul cât și pacientul, iar pacientul să poată să vă privească concomitent cu ecranul

***A*ngajați, explicați, educați (*E*ngage)**

- Angajați pacientul în utilizarea computerul ca instrument în timpul vizitei
- Explicați ceea ce faceți atunci când introduceți informația și căutați în același timp informație pe computer (marcați)
- Educați pacientul, lăsându-l să vadă ce vedeți pe ecran, în special grafice și imagini

***F*ără ecran (*N*o more screen)**

- Când discutați aspecte sensibile, lăsați complet privitul ecranul la o parte (priviți pacientul, întorceți-vă cu spatele la ecran, luați-vă mâinile de pe taste)

***D*escrieți externarea/Nu uitați să vă delogați din cont (*D*escribe)**

- Fiți explicit în privința recomandărilor pe care le introduceți în computer la sfârșitul vizitei și la ce trebuie să se aștepte pacientul (de exemplu, programări, analize)

Rosenbaum M, Jansen KL, Shen W et al. University of Iowa Carver College of Medicine, 2014. Personal communication.

a calculelor matematice. ***Alfabetismul funcțional în sănătate*** semnifică abilitatea de a înțelege informațiile din sănătate suficient de bine pentru a accesa și a utiliza informația și serviciile medicale pentru a lua decizii. Mulți pacienții nu cunosc modul în care funcționează corpul lor și le este dificil să înțeleagă informațiile noi oferite de medici. Unele concepte pot fi mult prea nefamiliare pentru a le înțelege, chiar dacă sunt descrise într-o manieră simplă. De exemplu, atunci când sunt explicate diabeticilor nou diagnosticați nivelurile zahărului în sânge pe nemâncate, mulți dintre ei nu înțeleg și sunt intrigați de faptul că există zahăr în sângele lor.

Pacienții pot fi prea jenați pentru a explica faptul că nu înțeleg. Factorii culturali și barierele de limbaj pot, de asemenea, să împiedice înțelegerea mutuală. Computerul poate să acționeze ca o barieră suplimentară în comunicarea cu pacienții și există recomandări de bună practică pentru folosirea acestuia în consultații (**Cadranul 5.11**).

Anxietatea și ***emoțiile*** sunt blocaje majore în comunicare. Dezvăluirea unor vești proaste despre o afecțiune gravă este o provocare deosebită (vezi p. 10). Modul în care veștile sunt formulate are un efect imediat și pe termen lung. Atunci când este realizat cu abilitate, acest moment ajută pacientul și familia să înțeleagă, să facă față și să funcționeze foarte bine chiar și în circumstanțe foarte grave. Acest tip de comunicare este dificilă deoarece măsurile terapeutice sunt uneori limitate, iar pacienții sunt afectați și pot reacționa imprevizibil. De asemenea, medicul poate fi supărat – mai ales dacă există un element de eroare medicală. Cele mai dificile lucruri pe care medicii le resimt sunt cum să fie onești cu pacientul fără să îi distrugă speranța și cum să gestioneze sentimentele pacientului. Ghidurile despre comunicarea veștilor rele sunt utile pentru a face față cu succes în ambele situații.

Gestionarea incertitudinii este o parte a practicii medicale (vezi p. 11). Aproximativ 20% dintre consultațiile la medicul de familie din Marea Britanie sunt pentru simptome fizice persistente unde examinarea corectă nu relevă o explicație structurală sau patologică. În asistența medicală secundară, 50% dintre pacienții din ambulatoriu îndeplinesc criteriile pentru astfel de simptome inexplicabile medical. Sunt disponibile ghiduri și cursuri de formare pentru medici asupra modului optim de

comunicare și gestionare a acestor situații dificile pentru pacienți pentru a reduce investigațiile inutile și costisitoare sau intervențiile și ajutorarea pacienților în gestionarea simptomelor.

Medicii sunt oameni și adesea sunt grăbiți și stresați. Ei lucrează contracronometru și se luptă cu sisteme rigide. Totuși, ca profesioniști, ei, împreună cu managerii din asistența medicală, poartă responsabilitatea pentru abordarea și rezolvarea dificultăților de comunicare.

Lecturi suplimentare

Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP et al. SPIKES – a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5:302–311.
Coulter A, Collins A. *Making Shared Decision-making a Reality. No Decision About Me Without Me.* London: King's Fund; 2011.
Pun JKH, Chan EA, Wang S et al. Health professional–patient communication practices in East Asia: an integrative review of an emerging field of research and practice in Hong Kong, South Korea, Japan, Taiwan and Mainland China. *Pat Educ Couns* 2018; 101:1193–1206.
Roter DL, Frankel RM, Hall JA et al. The expression of emotion through nonverbal behaviour in medical visits. *J Gen Intern Med* 2006; 21:S28–S34.
Royal College of Psychiatrists. *Guidance for Health Professionals on Medically Unexplained Symptoms (MUS);* 2011. https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/problems-disorders/medically-unexplained-symptoms.
Stewart M, Brown JB, Boon H et al. Evidence on patient communication. *Cancer Prev Control* 1999; 3:25–30.
World Health Organization. *Health Literacy – Stepping up Impact*; 2017. https://www.who.int/global-coordination-mechanism/working-groups/hl_kickbusch.pdf.

Lucrul în echipă

Asistența medicală modernă este complexă, cu pacienții care sunt îngrijiți de mai mulți profesioniști din domeniul sănătății care lucrează în ture. Problemele apar atunci când informația nu este transmisă, este înțeleasă greșit sau nu este înregistrată. Un simț comun de angajare etică și o comunicare eficientă sunt esențiale, mai ales atunci când oamenii sunt ocupați sau un pacient este bolnav critic.

Marea majoritate a nemulțumirilor în echipe sunt legate de comunicare. Stilurile de comunicare variază. Unele persoane sunt indirecte și au un discurs mai elaborat, în timp ce alții sunt direcți, omițând detaliile și propriul lor raționament. Fiecare individ se poate simți iritat, ofensat sau derutat de către celălalt. ***Ierarhiile*** fac mai dificilă comunicarea între oameni. Întrunirea echipei multidisciplinare într-un spațiu potrivit este recomandabilă pentru a stabili norme, pentru modelarea incluziunii și adoptarea unei practici etice prin ascultarea aprecierea și implicarea tuturor membrilor echipei. O echipă funcțională este o echipă etică care recunoaște faptul că o bună îngrijire începe cu modul în care colegii se tratează reciproc. Comunicarea deficitară și neatenția la normele etice pot fi periculoase dacă, de exemplu, cineva simte că nu poate să evidențieze o eroare, să ofere informații sau să pună o întrebare. Sugestiile și speranța nu înseamnă o bună comunicare. Liderii echipei care „aplatizează" ierarhia prin cunoașterea și utilizarea numelor persoanelor fiecărui individ, având informații și făcând raportări de rutină, nu lasă imaginea de sine să prevaleze asupra a ceea ce trebuie să facă și încurajează pozitiv colegii să își exprime nemulțumirile, reducând numărul de evenimente adverse. Munca în echipă necesită colaborare, deschidere pentru schimbul de idei și disponibilitate de a discuta punctele slabe și erorile. Lecții din domeniul industriilor cum ar fi aviația pot fi folosite pentru a demonstra cum pot fi reduse erorile cauzate de o comunicare deficitară.

Contextele pentru comunicarea în echipă includ rapoartele de gardă, solicitarea ajutorului, acceptarea transferului unui pacient și comunicare în sala de operații.

Raportul de gardă este util atunci când toți membrii adoptă un sistem clar. Cadre precum SBAR (***s***ituation – ***b***ackground – ***a***ssessment – ***r***ecommendation: ***s***ituație – ***c***ontext – ***e***valuare – ***r***ecomandare) utilizează întrebări prompte standardizate în patru secțiuni pentru a asigura că membrii echipei transmit informații concise și focalizate la nivelul corect de detaliu (vezi p. 11). Acest aspect crește siguranța pacientului.

Cadranul 5.12 Punctele esențiale ale realizării dosarului medical

Ce trebuie să includă dosarul medical

- Informații clinice și psihosociale relevante – istoric și examinare
- Datele relevante, atât pozitive cât și negative
- Diagnostic, inclusiv incertitudini
- Rezultate la analize
- Corespondență, inclusiv e-mailuri și mesaje text
- Decizii luate, acțiuni asupra cărora s-a realizat un consens și identificarea celui care ia deciziile și care le aprobă
- Informațiile oferite pacienților
- Consimțământul – detalii despre capacitate (sau absența ei) de a consimți
- Medicamente prescrise sau alte investigații sau tratamente
- Monitorizare și transferuri

Criterii pentru o bună înregistrare a dosarului medical[a,b]

- Clar, correct, lizibil și la zi
- Datat, semnat cu numele în clar
- Să fie original – niciodată modificat (utilizarea unei note adiționale semnate și datate lângă orice greșeală)
- Să fie păstrat în siguranță

[a]General Medical Council. *Good Medical Practice.* London: GMC; 2012.
[b]Medical Protection Society. *An Essential Guide to Medical Records*; 2018. https://www.medicalprotection.org/uk/articles/an-mps-essential-guide-to-medical-records.

Comunicarea la externare este la fel de importantă, iar medicii de asistență primară au nevoie de informații suficiente, inclusiv detalii despre medicație, pentru a continua îngrijirea în siguranță. Pacienții din unele țări primesc acum copii ale scrisorilor trimise medicilor lor curanți pentru a asigura schimbul de informații. Acest aspect necesită abilitatea de a facilita clarificarea sensului formulărilor din textul medical pentru toate părțile implicate.

Fișele clinice

Toate interviurile medicale trebuie să fie bine documentate. Înregistrările bune sunt vitale pentru a oferi cele mai bune îngrijiri, pentru a reduce erorile și pentru a asigura siguranța pacientului. Aceasta este responsabilitatea fiecărui membru din echipa medicală (**Cadranul 5.12**).

În multe țări, pacienții au dreptul să-și vadă dosarul medical, care oferă informații esențiale atunci când se face o reclamație sau o acuzație de neglijență. El este de asemenea de valoare ca parte din auditul pentru îmbunătățirea standardelor în asistența medicală.

Din ce în ce mai mult, dosarele electronice ale pacienților le înlocuiesc pe cele scrise de mână. Ele includ mai multe informații, reduc problemele de lizibilitate și reduc cu 66% erorile de prescripție în comparație cu cele scrise de mână. Împreună cu o protecție adecvată a datelor, acestea oferă un potențial imens pentru unificarea sistemelor de înregistrare, și permite accesul întregii echipe medicale din sectorul de asistență medicală primară, secundară și terțiară la informațiile medicale ale pacientului. Din ce în ce mai mult, pacienții vor avea acces și chiar vor contribui la propriul dosar medical.

Lecturi suplimentare

British Medical Association. *Safe Handover: Safe Patients. Guidance on Clinical Handover for Clinicians and Managers.* London: BMA; 2009; http://www.bma.org.uk.
Royal College of Physicians. *A Clinician's Guide to Record Standards.* 2009; http://www.rcplondon.ac.uk.
Royal College of Physicians. *Ward Rounds in Medicine.* London: RCP; 2012; https://www.rcplondon.ac.uk.
World Health Organization. *The WHO Surgical Safety Checklist.* 2009; http://www.who.int.

Cultura, diversitatea și comunicarea

Cultura este un termen larg care se extinde dincolo de limbaj și include valori, credințe, comportamente, practici, instituții și modul în care oamenii comunică. Medicii își exprimă frecvent anxietatea și incertitudinea cu privire la modul de a răspunde la diversitatea culturală, cum să colaboreze cu interpreții și cum să evite cauzarea unei ofense. Medicii se

străduiesc să trateze toți pacienții în mod egal; cu toate acestea, cercetările relevă că cei din culturile minoritare primesc asistență medicală mai sumară, chiar și atunci când vorbesc aceeași limbă ca și medicul. Ei primesc mai puține expresii de empatie, consultațiile sunt mai scurte și o incluziune scăzută în luarea de decizii comune. De asemenea, tind să comunice mai puțin în cadrul consultațiilor.

Credințele

Cu toții ne asumăm cultura, dar aceasta poate afecta profund ideile despre simptome, cauzele bolii precum și comportamentul și tratamentul adecvat. Credințele au o influență asupra momentului în care pacientul face apel la asistența medicală, asupra așteptărilor pacientului și a medicului de la o consultație și a modului în care ei comunică. În unele culturi, de exemplu, este foarte dificil pentru o femeie să fie consultată de un medic bărbat. În alte culturi, a vorbi despre moarte reprezintă un subiect interzis, inhibând astfel discuțiile despre îngrijirile medicale de la sfârșitul vieții. Unele culturi consideră că este de datoria membrilor familiei să vorbească în numele pacientului, în timp ce medicul, respectând autonomia pacientului, se va aștepta să vorbească direct cu pacientul. Subiectele sensibile pot fi mai dificile, dar evitarea unor subiecte poate periclita îngrijirea medicală. Este util ca medicul să își ceară scuze dacă are loc o ofensă involuntară și să explice de ce sunt necesare întrebările respective. De asemenea, stilul de comunicare al medicilor poate varia. Cei din culturi tradiționale pot avea un stil mai paternalist decât își doresc unii pacienți.

Limbajul

Pacienții aduc uneori un membru al familiei sau un prieten pentru a interpreta. Acesta poate să nu înțeleagă întrebările medicale și poate să cenzureze unele probleme sensibile sau să exprime propriile păreri mai degrabă decât pe cele ale pacientului. Confidențialitatea nu poate fi garantată și este posibil ca pacienții să se simtă restricționați în ceea ce pot spune. Pe de altă parte, pacienții pot să dorească ca translator un membru de încredere al familiei. Copiii nu trebuie puși să interpreteze.

Din aceste motive, ar trebui să fie utilizat un interpret instruit care respectă regulile de bună practică. Întrebați pronunția corectă a numelui pacientului și puneți întrebări despre orice credințe și preocupări relevante în cultura pacientului, precum și despre diferențele culturale în limbajul corpului. Pacienții pot fi mai mult sau mai puțin tradiționali din punct de vedere cultural, astfel încât presupunerile trebuie verificate.

Organizați locul pentru a vedea atât pacientul, cât și interpretul, dar întotdeauna să priviți și să vorbiți direct cu pacientul. Vorbiți în fraze scurte, evitați jargonul și aflați ideile, preocupările și așteptările pacientului. Urmăriți comunicarea non-verbală și verificați ca pacientul să înțeleagă ceea ce i se spune.

Medicii își fac griji uneori asupra faptului că interpreții ar putea să excludă părți din conversație atunci când schimburi lungi de replici sunt urmate doar de un scurt rezumat făcut de translator. Este util să cereți interpreților să traducă exact ceea ce s-a spus. În timpul examinării pacientului, interpretul poate sta în afara paravanului. Dacă nu sunt disponibili interpreți profesioniști, se pot folosi linii telefonice de limbă. Avocații de susținere culturală sunt mai mult decât interpreți lingvistici, ei înțelegând credințele și practicile culturale. Ei ajută de asemenea pacienții să înțeleagă modul în care funcționează sistemul de asistență medicală.

Comunicarea nonverbală

Conștientizarea tabuurilor culturale este utilă în menținerea demnității și a respectului. De exemplu, tremuratul mâinilor, contactul vizual direct, spațiul personal și subiectele sensibile sunt percepute diferit în cadrul culturilor.

Comunicarea paraverbală – modul în care se spune mai degrabă decât ceea ce se spune – diferă și influențează raportarea și interacțiunile. Deducem lucruri din tonul vocii, din accentul pe cuvinte și fraze, din tăcere, din ritm și din convențiile de politețe utilizate. Unele culturi sunt mai deschise, directe și asertive decât altele. Unele limbi nu fac diferențe de gen între substantivele comune și pronume, astfel încât „el" și „ea" pot fi folosite alternativ. Nu este astfel surprinzător faptul că apar neînțelegeri și poate fi mult mai dificilă realizarea unei raportări. Merită să ne amintim că zâmbetul este o expresie universală de bunătate și căldură.

Lecturi suplimentare

Cooper LA, Roter DL, Carson KA et al. The associations of clinicians' implicit attitudes about race with medical visit communication and patient ratings of interpersonal care. *Am J Public Health* 2012; 102:979–987.
Kai J. Enhancing consultations with interpreters: learning more about how. *Br J Gen Pract* 2013; 63:66–67.

Pacienți cu deficiențe de comunicare

Toți profesioniștii în domeniul asistenței medicale trebuie să aibă răbdare, ingenuitate și dorință de a învăța să comunice eficient cu pacienții cu deficiențe de comunicare.

Deficiența de auz

Aproximativ 55% dintre persoanele peste 60 de ani sunt surde sau au auzul diminuat. Pacienții pot fi însoțiți de o persoană care cunoaște limbajul semnelor, dar mai puțin de 1% dintre persoanele cu deficiențe de auz cunosc limbajul semnelor. Numeroase persoane cu auzul diminuat citesc de pe buze. Câteva sfaturi de bun-simț sunt cuprinse în **Cadranul 5.13**. Medicii care murmură, vorbesc rapid sau au accente puternice au responsabilitatea de a face eforturi speciale pentru a fi înțeleși. Pot fi disponibile ajutoare de conversație sau pot fi întrebați pacienții care este cea mai bună metodă de comunicare cu ei.

Deficiența de vedere

Pacienții cu deficiențe de vedere nu reușesc să înțeleagă semnele nonverbale în comunicare. Poate părea evident, dar este util să facem eforturi conștiente pentru a utiliza numele pacientului pentru ca el să știe că ne adresăm lui. Medicii trebuie să evite atingerile subite, să explice pașii pe care urmează să îi întreprindă și să verbalizeze fiecare pas al procedurii în timp ce îl efectuează. Afișe de informare de dimensiuni mari trebuie să fie disponibile. Comunicarea prin e-mail și SMS este din ce în ce mai folosită de persoanele nevăzătoare și parțial văzătoare care au un smartphone, o tabletă sau un computer echipat cu tehnologie de asistare corespunzătoare.

Pacienții cu înțelegere sau vorbire limitată

Afazia este o tulburare de comunicare ca urmare a accidentelor vasculare cerebrale. Chiar dacă procesele de auz și cele de gândire nu sunt afectate, pacienții pot să prezinte probleme în a înțelege, sau pot ști ce doresc să spună, dar nu își găsesc cuvintele; ei sunt literalmente „pierduți în cuvinte". Acest aspect afectează și capacitatea lor de a scrie, a gesticula, a desena sau a mima gândurile proprii.

Cadranul 5.13 Comunicarea cu persoanele care sunt surde sau au deficiențe de auz

- Întrebați dacă trebuie să citească pe buze când vorbiți
- Poziționați-vă pe partea unde auzul este mai bun
- Zâmbiți și folosiți contactul vizual
- Stați cu fața la lumină
- Nu vă acoperiți fața sau gura
- Utilizați limbaj simplu
- Vorbiți clar dar nu foarte încet
- Nu țipați
- Dacă vă blocați, scrieți
- Verificați înțelegerea informației
- Nu spuneți niciodată „Uitați asta"!

https://www.actiononhearingloss.org.uk/ *Action on Hearing Loss.*

Pacienții pot avea avantaj într-o zonă – de exemplu, capacitatea de a înțelege – cu o slăbiciune într-o altă zonă – de exemplu, exprimarea – sau vice versa. Este util să găsim un loc liniștit, fără elemente care să distragă atenția, să avem contact vizual direct și să atragem atenția persoanei. Trebuie să vorbim lent și clar, să folosim fraze simple, să încercăm cuvinte diferite și să lăsăm mult timp între propoziții pentru a permite procesarea completă a informației. Schimbarea subiectului trebuie să fie evidențiată prin orice metodă.

Este mai ușor dacă folosim întrebări închise, care necesită răspunsuri de tip „da" și „nu". Scrieți cuvintele cele mai importante sau titlurile la care pot face refere atât pacientul cât și medicul. Acest aspect este util deoarece memoria auditivă necesară pentru a „păstra" cuvântul vorbit afectează sistemul de limbaj al pacientului. Utilizați imagini și puneți la dispoziție hârtie și instrumente de scris dacă pacientul le poate folosi. Gesticularea, indicarea și expresiile faciale accentuate pot fi de folos. Nu întrerupeți și nu vă prefaceți că înțelegeți. Solicitați recomandări de la asistenți personali și logopezi.

Tehnologia

Internetul

Internetul a revoluționat accesul facil la informații. Cercetările relevă că oamenii simt că sunt mai capabili să pună întrebări în cunoștință de cauză și au mai puțină teamă de necunoscut. Majoritatea medicilor susțin utilizarea Internetului în consolidarea consultațiilor, în special după stabilirea diagnosticului, când este util pentru pacienți să înțeleagă și să își gestioneze boala. De asemenea, ei sunt preocupați de faptul că pacienții accesează informații de calitate necorespunzătoare. Îndrumarea pacienților către website-uri de încredere și cu reputație bună este recomandată. Telemedicina și inteligența artificială sunt domenii în plină dezvoltare în cadrul asistenței medicale. Ele impun adaptarea comunicării și necesitatea unor cercetări asupra impactului lor cu privire la rezultatele din sănătate.

Materiale care facilitează deciziile

Cântărirea beneficiilor și riscurilor tratamentului în cazul în care ambele pot fi substanțiale, dar nu sunt garantate, este foarte dificilă pentru pacienți. Materialele care facilitează deciziile bazate pe dovezi, sunt scrise într-un limbaj uzual non-tehnic și includ reprezentări vizuale care ajută oamenii să înțeleagă informații statistice complexe. Aceste materiale sunt disponibile într-o varietate de suporturi (online, tipărite, video). Materialele care facilitează deciziile provenite din surse independente și de încredere ajută pacienții să cântărească ceea ce este important pentru ei, astfel încât să poată lua o decizie pe baza dovezilor care reflectă propriile lor valori și preferințe.

Aceste materiale pot îmbunătăți comunicarea între medici și pacienți și susțin autonomia pacientului în deciziile privind tratamentul bolii. Dacă ele vor deveni parte a practicii medicale de rutină, ele trebuie să fie acceptate de comunitatea medicilor, să fie stabilite ca parte a fluxului de lucru în clinici și incluse în programe de educație, formare și dezvoltare dedicate profesioniștilor din sănătate.

Formarea abilităților de comunicare

Acest capitol cuprinde principii și câteva recomandări practice privind comunicarea în asistența medicală. Există dovezi clare că abilitatea de comunicare nu este pur și simplu înnăscută. Este o abilitate și o responsabilitate profesională care poate fi învățată. Abilitățile nu pot fi învățate din cărți, iar oportunitatea de a exersa și de a primi feedback constructiv asupra performanței este esențială.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Drug and Therapeutics Bulletin. An introduction to patient decision aids. *BMJ* 2013; 346:f4147.
Pletneva N, Cruchet S, Simonet MA et al. Results of the 10th HON Survey on Health and Medical Internet Use. *Stud Health Technol Inform* 2011; 169:73–77.
Robertson K, updated by Cushing A. *Communication Skills.* BMJ Learning Online; 2016. https://learning.bmj.com/learning/module-intro/communication-skills-guide.
Silverman J, Kurtz Z, Draper J. The Calgary–Cambridge guide: a guide to the medical interview. In: *Skills for Communicating with Patients*, 3rd edn. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 2013. http://www.skillscascade.com.

Site-uri importante

https://decisionaid.ohri.ca/ *Patient decision aids.*
https://www.actiononhearingloss.org.uk/ *Action on Hearing Loss.*
http://www.bma.org.uk/ethics *British Medical Association ethics.*
http://www.each.eu/ *International Association for Communication in Healthcare.*
https://www.england.nhs.uk/rightcare/useful-links/shared-decision-making/ *NHS Shared Program integrat de luare de decizii (Shared decision making programme).*
http://www.gmc-uk.org/ *General Medical Council.*
http://www.rnib.org.uk *Royal National Institute of Blind People.*
http://www.stroke.org.uk *Stroke Association.*

Informații online de încredere despre experiențele altor pacienți

http://www.healthtalk.org *Provides advice and information by sharing people's experiences.*
http://www.HON.ch *Health On the Net.*
http://www.nhs.uk *UK National Health Service.*

6 Boli maligne

Rachel Lewis, Piers N. Plowman, Jonathan Shamash

Abilități clinice pentru înțelegerea bolii maligne 96
Introducere 98
Biologia cancerului 98
Pierderea controlului creșterii 99
Inducerea angiogenezei 99
Invazia și metastazarea 99
Etiologie și epidemiologie 100
Screening și investigații 102
Detectarea pacienților asimptomaticilor prin screening 102
Pacientul simptomatic cu cancer 103
Principii de tratament în cancer 106
Obiectivele tratamentului 106
Evaluarea pre-terapeutică 107
Evaluarea beneficiului terapeutic 107
Principiile chimioterapiei 108
Principiile terapiei endocrine 112
Principiile terapiei biologice și țintite 112
Principiile radioterapiei 114
Urgențe oncologice 116
Tratamentul principalelor tumori solide 118
Cancerul bronho-pulmonar 119
Cancerul mamar 121
Cancerele tractului gastrointestinal superior 123
Cancerele tractului gastrointestinal inferior 125
Cancerele hepato-biliare și pancreatice 126
Ficatul 126
Tractul biliar 126
Pancreasul 126
Cancerele urologice 127
Cancerele ginecologice 130
Tumorile cerebrale 132
Metastazele cerebrale 132
Tumorile cerebrale primare 132
Cancerele capului și gâtului 133
Metastazele cu punct de plecare neprecizat 134

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

În țările dezvoltate, mai mult de o treime din populație va dezvolta cancer la un moment dat pe parcursul vieții, acesta fiind a doua cauză de deces după bolile cardiovasculare. S-au făcut multe progrese în ultimii ani, atât în ceea ce privește înțelegerea principiilor moleculare, cât și a tratamentului țintit al diferitelor tipuri de cancer.

Pacienții sunt diagnosticați cu cancer prin diferite modalități: prin screening, prin medicul de familie, după o prezentare în urgență sau într-un ambulatoriu de spital sau după o internare continuă pentru un control de rutină. Mulți profesioniști sunt implicați în îngrijirea pacienților cu cancer, iar deciziile de tratament sunt luate în cadrul întâlnirilor echipei multidisciplinare (de obicei dedicate unei anumite localizări tumorale), cu contribuții de la chirurgi, oncologi medicali, radiologi, anatomopatologi, medici de îngrijire paliativă, asistenți medicali și profesioniști din arii medicale conexe.

Oncologii sunt special instruiți pentru a administra radioterapie și/sau terapie sistemică. Ei trebuie să combine abilitățile și cunoștințele clinice cu empatia și excelente abilități de comunicare, deoarece consultă adesea pacienți extrem de vulnerabili.

Aspectele cele mai importante ale educației asupra bolilor maligne includ:

- înțelegerea biologiei cancerului, inclusiv prezentarea și istoria sa naturală
- înțelegerea obiectivelor tratamentului – vindecare, tratament activ și paliație – și principiile care stau la baza principalelor tipuri de intervenție împotriva cancerului: chirurgie, chimioterapie, radioterapie, terapie hormonală, terapie țintită și imunoterapie
- capacitatea de a evalua un pacient cu o boală malignă, de a înțelege în ce moment din cursul bolii și al tratamentului se află acesta, și de a comunica rezultatele probabile
- gestionarea situațiilor de urgență cauzate chiar de cancer (cum ar fi compresia măduvei spinării) sau de tratamentul antitumoral (cum ar fi sepsisul neutropenic).

Oportunitățile de a învăța despre bolile maligne includ consultarea pacienților care fac investigații în urgență pentru boala malignă (ex. în clinici ambulatorii cu adresare în urgență), participarea la reuniuni de echipă multidisciplinară pentru cancer, vizitarea unităților de zi de chimioterapie și radioterapie, asistarea la vizite cu medicii curanți și observarea activității asistentelor specializate.

ABILITĂȚI CLINICE PENTRU ÎNȚELEGEREA BOLILOR MALIGNE

Istoric

Anamneza trebuie adaptată la contextul clinic: la un pacient care este investigat pentru boala malignă, aceasta va fi crucială, la fel ca și statusul de performanță al pacientului. La un pacient care urmează deja terapie activă, vor fi mai relevante întrebările despre simptomele legate de tratament și starea generală de sănătate. În toate etapele, este necesar să se ia în considerare modul în care pacientul face față provocărilor emoționale ale unui diagnostic de cancer suspectat sau confirmat și să se adopte o abordare empatică și grijulie.

Întrebările din **Cadranul 6.1** sunt grupate în diferite secțiuni care pot fi reunite în funcție de contextul clinic. Pacienții prezintă adesea simptome sistemice nespecifice, cum ar fi pierdere în greutate, stare generală de rău și letargie, dureri generalizate, „nu se simt grozav" – pentru acești pacienți poate fi utilă utilizarea întrebărilor de tip „evaluarea organelor și sistemelor" pentru a elimina treptat anumite probleme specifice de organ.

Investigații

Cancerele necesită o evaluare atât radiologică cât și histologică pentru a obține un diagnostic complet (**Cadranul 6.2** și vezi p. 102 și 107). Rezultatele sunt utilizate pentru a stabili gradul histologic și stadializarea imagistică, în conformitate cu sistemele internaționale specifice fiecărui tip de cancer.

Formularea unui plan terapeutic

Un diagnostic de cancer poate avea implicații diferite pentru pacienți. După consultarea unor pacienți cu o afecțiune malignă confirmată sau suspectată, este crucială determinarea momentului în care se află individul din punct de vedere al evoluției bolii. Sunt într-o formă fizică bună şi au fost diagnosticați recent cu o boală potențial vindecabilă? Sau se află la cea de-a treia linie de chimioterapie pentru cancer metastatic, cu puține opțiuni de tratament rămase? Adresarea întrebărilor din **Cadranul 6.3** va clarifica perspectivele pacientului, iar răspunsurile pot fi apoi completate prin revizuirea fișelor medicale pentru rezultatele investigațiilor și a detaliilor evidențiate în cursul discuțiilor echipei multidisciplinare.

INTRODUCERE

Cancerul are o incidență în creștere la nivel global, situație determinată de o serie de factori, inclusiv obezitatea, urbanizarea, poluarea aerului, fumatul și creșterea speranței de viață în țările în curs de dezvoltare. Observatorul Global al Cancerului anticipează că incidența mondială a cancerului va crește cu 62% între 2018 și 2040. În Anglia, numărul de noi

i Cadranul 6.1 Anamneza în bolile oncologice

Simptome generale
- Pierdere în greutate
- Anorexie/pierderea apetitului
- Stare generală influențată, astenie
- Sindroame paraneoplazice

Simptome specifice afectării unor țesuturi și organe
- Creier: covulsii, orice simptom neurologic cu caracter focal, schimbări ale personalității
- Plămân: tuse, hemoptizie, durere de perete toracic (dacă este invazie), dispnee
- Stomac și esofag: disfagie mecanică, sațietate precoce, regurgitație, simptome secundare anemiei datorate pierderii oculte de sânge
- Ficat și căi biliare: sindrom algic la nivelul abdomenului superior, senzație de greutate, icter
- Colon și rect: modificări ale tranzitului intestinal, rectoragii, tenesme, simptome secundare anemiei datorate pierderii de sânge
- Sân: formațiune tumorală mamară, modificări la nivelul pielii, secreție mamelonară anormală
- Prostată: simptome secundare obstrucției joase a tractului urinar (vezi p. 1477)
- Ovar: discomfort abdominal și balonare
- Col uterin și endometru: sângerare vaginală apărută post-menopauză, între menstruații sau post-coital
- Tiroidă: edem al gâtului, tireotoxicoză
- Tract urinar: hematurie nedureroasă
- Țesut osos: durere surdă la nivelul osului afectat, fractură pe os patologic, sindrom algic lombar
- Cavitate bucală și gât: ulcer care nu se vindecă, modificări ale vocii, răgușeală
- Țesut cutanat: nevi cu creștere dimensională sau cu ulcerații
- Metastaze: pot determina oricare dintre simptomele anterior menționate și sunt cel mai frecvent localizate la nivelul oaselor lungi, coloanei vertebrale, ficatului, plămânului sau creierului

Factori de risc
- Fumatul
- Obezitatea
- Poluarea aerului
- Expunerea profesională: azbest, vopseluri, substanțe chimice, praf
- Infecțiile virale: virusuri hepatitice, virusul imunodeficienței umane, HPV, virusul Epstein-Barr
- Nerespectarea recomandărilor de screening: cancer mamar, cancer de col uterin, cancer colo-rectal

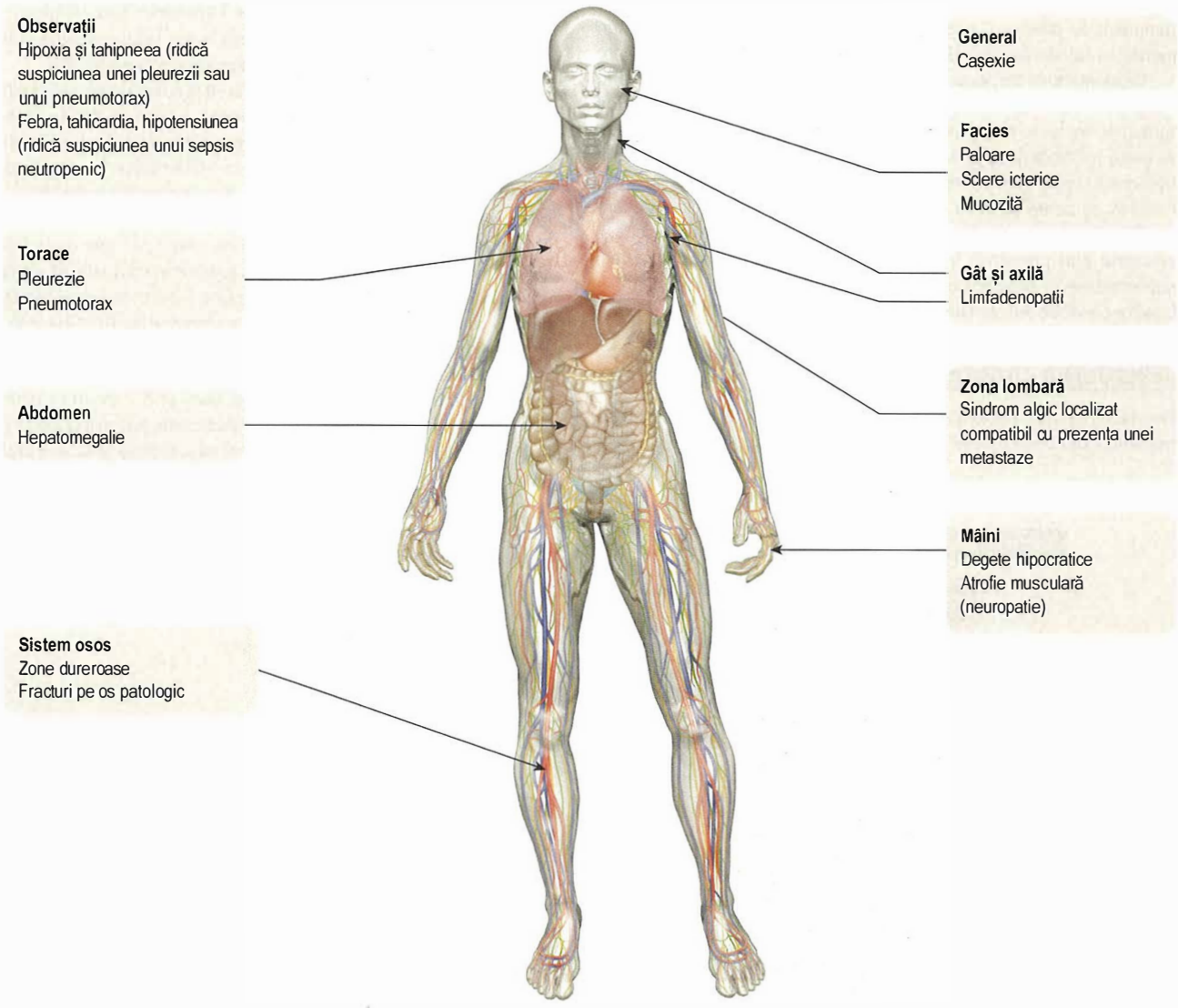
Efecte secundare frecvente ale chimioterapiei
- Grețuri și vărsături
- Mucozită la nivelul cavității bucale
- Anorexie/pierderea apetitului
- Diaree
- Neuropatie periferică
- Febră: dacă apare, trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea unui sepsis neutropenic, care reprezintă o urgență medicală

i Cadranul 6.2 Evaluarea unei patologii oncologice

Evaluare imagistică
- În general, se efectuează un examen computer-tomografic (CT) toraco-abdomino-pelvin pentru a determina dimensiunea tumorii primare și extensia locală și la distanță.
- Tomografia cu emisie de pozitroni din 18 fluorodeoxiglucoză (18FDG-PET), combinată cu examenul CT (PET-CT) poate fi efectuată dacă se identifică ganglioni limfatici cu dimensiuni crescute. Examinarea relevă dacă adenopatiile sunt active metabolic, rezultat ce sugerează invazia lor tumorală.
- Dacă există simptome sugestive pentru afectarea unui sistem/organ anume, pot fi recomandate și alte investigații imagistice, ex. un examen CT cerebral cu substanță de contrast pentru identificarea metastazelor cerebrale sau o scintigrafie pentru suspiciunea de determinări secundare osoase.

Evaluarea morfopatologică
- În general, pentru orice pacient cu suspiciune de cancer, este necesară obținerea unei biopsii înaintea începerii tratamentului anti-neoplazic.
- Examinarea histologică de bază identifică tipul de tumoră (în funcție de celula de proveniență – ex. adenocarcinoma din epiteliul glandular), gradul de diferențiere (tumorile slab diferențiate se asociază cu un prognostic rezervat) și invazia neurovasculară locală.
- În anumite cazuri, sunt necesare tehnici mai avansate pentru a identifica prezența unor molecule cu rol predictiv de pe suprafața celulelor tumorale (ex. receptorii pentru estrogen în cancerul mamar).
- Tehnicile de secvențiere genică a tumorii au potențialul de a identifica anomalii genetice specifice, care pot fi abordate terapeutic prin terapii anti-neoplazice țintite.

Examen clinic



Cadranul 6.3 Diagnosticul oncologic – aspecte practice pentru comunicarea dintre medic și pacient

- Când a fost pacientul diagnosticat?
- Își înțelege pacientul diagnosticul?
- Pacientului i s-au propus intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie sau alte forme de tratament?
- Ce înțelege pacientul referitor la scopul tratamentului antineoplazic (este curativ sau paliativ)?
- Ce înțelege pacientul referitor la prognosticul bolii?
- Care este opinia pacientului în legătură cu continuarea tratamentului antineoplazic?
- Cine îl spijină pe pacient în această perioadă și ce alte surse de suport ar mai avea (rețele sociale, religie etc.)?
- Prezintă efecte secundare cronice în urma tratamentului antineoplazic curativ?

cazuri de cancer continuă să crească, cu peste 300.000 de noi cancere înregistrate în 2016, echivalent cu 828 de cazuri noi, zilnic. Dintre acestea, peste 50% au fost reprezentate de tumori maligne mamare (15,3%), prostatice (13,4%), pulmonare (12,7%) și de colo-rectale (11,5%), deși la nivel global există variații semnificative în tiparul de incidență a bolilor maligne, reflectând diferențele în factorii de risc de mediu. Incidența globală a diferitelor tipuri de cancer este prezentată în **Fig. 6.1.** Cancerul este o boală a persoanelor în vârstă, cei cu vârsta peste 65 de ani reprezentând 65,3% din totalul cazurilor de cancer înregistrate.

Datele din Marea Britanie sugerează că, în timp ce majoritatea pacienților cu cancer sunt diagnosticați după prezentarea în sistemele de asistență medicală primară cu simptome de malignitate, aproximativ un sfert sunt diagnosticați în contextul unei prezentări în urgență care necesită o internare în spital. Pacienții diagnosticați într-o situație de urgență tind să aibă o evoluție nefavorabilă, deoarece cancerul este mai agresiv sau este mai avansat la prezentare.

Cunoașterea bazelor genetice și biologice ale cancerului este crucială pentru a înțelege modul în care boala progresează și modul în care funcționează diferitele modalități de tratament.

BIOLOGIA CANCERULUI

Majoritatea neoplasmelor umane au origine clonală, adică provin dintr-o singură populație de celule precursoare sau celule stem neoplazice. Acest proces este inițiat de obicei de aberații genetice în genomul acestei celule precursoare care pot fi moștenite (germinale) sau dobândite (somatice). Cancerul devine din ce în ce mai frecvent odată cu

înaintarea în vârstă și poate fi legat de o acumulare dependentă de timp a deteriorărilor ADN care nu sunt reparate prin mecanismele normale de întreținere a genomului, de toleranța la deteriorare și de căile punctelor de control. Caracteristicile fenotipului malign, apărute prin pierderea sau dobândirea de noi funcții, sunt prezentate în **Fig. 6.2**.

Experimentele de secvențiere a întregului genom pot identifica în prezent o heterogenitate genetică clonală semnificativă în cadrul tumorilor, inclusiv mutațiile „pasager" (inactive) și „driver" (active). Această heterogenitate este o sursă potențială de clone rezistente la tratament și este variabilă din punct de vedere temporal, astfel încât, la recidivă, se poate observa cum clona fondatoare predominantă care nu a fost eradicată a dobândit noi mutații; în mod alternativ, o subclonă, selectată prin presiunea impusă de tratament, poate suferi mutații suplimentare și produce o recurență. O descriere mai completă a bazelor genetice ale cancerului se găsește în Capitolul 2.

Pierderea controlului creșterii

De obicei, celulele tumorale nu sunt recunoscute și distruse de sistemul imun, din două motive principale:

- Absența exprimării moleculelor precum antigenul leucocitar uman (HLA) și moleculelor co-stimulatoare B7 care sunt necesare pentru activarea limfocitelor T citotoxice sau „ucigașe".
- Tumorile pot, de asemenea, secreta în mod activ citokine imunosupresoare și pot provoca o imunosupresie generalizată.

În cancerul renal și cel de prostată sunt în curs de dezvoltare strategii potențial eficiente, care ar putea depăși aceste obstacole utilizând vaccinuri anti-tumorale. Anticorpul monoclonal (AcMo) ipilimumab, care acționează împotriva moleculei cu rol inhibitor exprimată după activarea celulelor T, numită antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), este utilizat în melanom (vezi p. 113). Există un interes tot mai mare pentru calea morții celulare programate (PD, programmed death/PD-ligand), un inhibitor al punctelor de control imune (vezi p. 50) care afectează negativ răspunsul imun. Blocarea fie a receptorului PD-1 (pe celulele T), fie a ligandului său, PDL-1, care este prezent în unele tumori, a fost recent asociată cu un răspuns imun capabil să producă răspunsuri tumorale durabile. Tumorile obișnuite, cum ar fi cancerul pulmonar scuamos și carcinoamele cu celule tranziționale pot răspunde la imunoterapie, la fel ca și tumorile potențial susceptibile la terapii imunologice (melanom și cancer renal).

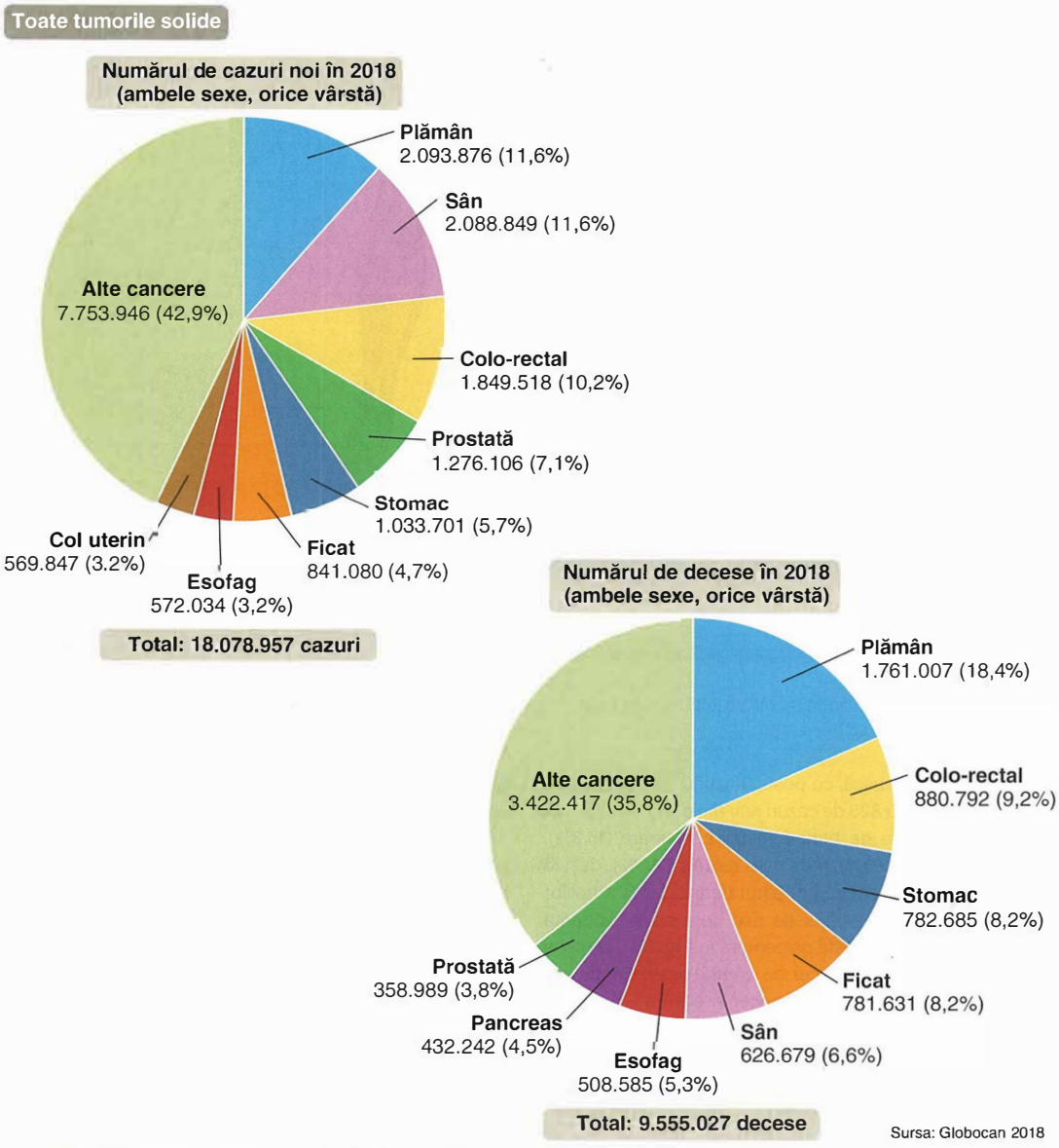


Fig. 6.1 Impactul cancerului la nivel mondial: cazuri noi și decese în anul 2018. *(GLOBOCAN 2018 Realizarea graficului: IARC (http://gco.iarc.fr/today) World Health Organization.)*

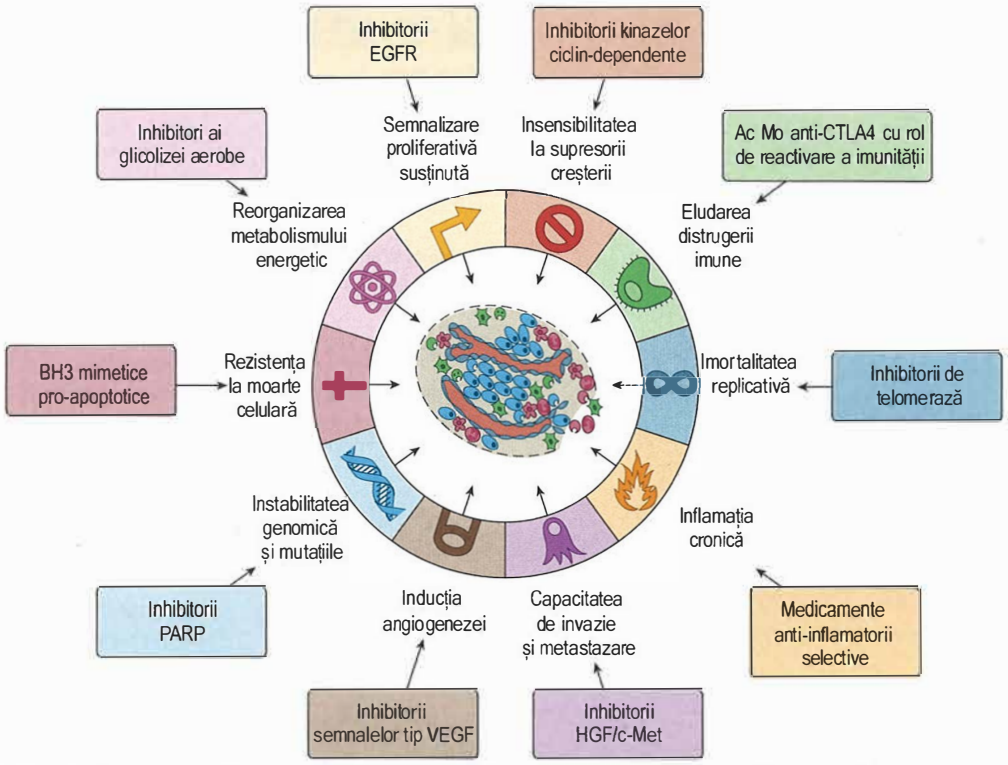


Fig. 6.2 Fenotipul malign. Zece capacități cu potențialul de a altera comportamentul biologic celular sunt dobândite în timpul dezvoltării multistadiale a tumorilor umane. Culori diferite indică acțiuni diferite ale celulelor maligne, așa este descris în cerc. Fiecare dintre aceste capacități poate fi vizată de medicamente antineoplazice, după cum arată diferitele cadrane colorate. În cazul afectării de către acestea a unor ținte multiple, toxicitatea la nivelul țesuturilor normale sănătoase devine o provocare majoră. BH3, membru al familiei de proteine bcl2/homolog BH3; CTLA4, antigen citotoxic asociat limfocitelor T; EGFR, receptorul factorului de creștere epidermal; HGF/c-Met, factor de creștere a hepatocitelor/complex de receptori c-Met; PARP, poli-ADP riboză polimerază; VEGF, factor de creștere endotelial vascular. *(După Hanahan D. The cancer wars 2: rethinking the war on cancer. Lancet 2014; 383:558–563, cu permisiune. Adaptat după Hanahan D, Weinberg PA. The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144:646–474).*

Inducerea angiogenezei

În multe tumori se înregistrează o încetinire progresivă a ritmului de creștere pe măsură ce devin mai mari. Acest lucru se întâmplă din mai multe motive, dar atingerea limitelor impuse de aportul de sânge al tumorii este un factor crucial. Formarea de noi vase (angiogeneza) este stimulată de o varietate de peptide produse atât de celulele tumorale, cât și de celulele inflamatorii ale gazdei, cum ar fi factorul bazal de creștere al fibroblaștilor (bFGF, basic fibroblast growth factor), angiopoietina 2 și factorii de creștere vasculari endoteliali (VEGF, vascular endothelial growth factors), care sunt stimulați de hipoxie. Bevacizumab, un anticorp monoclonal ce blochează receptorul VEGF, a avut succes în tratamentul cancerului colo-rectal și ovarian. Alternativ, pot fi utilizate molecule mici care vizează transmiterea semnalului intracelular post-receptor (inhibitori ai tirozin kinazei, TKI); exemplele includ sunitinib și pazopanib.

Invazia și metastazarea

Cancerele solide diseminează atât prin invazie locală, cât și prin metastazare la distanță (**Fig. 6.3**), prin vasele sangvine și limfatice. Infiltrarea în țesuturile înconjurătoare este asociată cu pierderea coeziunii intercelulare, care este mediată de molecule active de aderare celulară (CAM, cell adhesion molecules) homotipice. Caderina epitelială (E-caderina) este exprimată de multe carcinoame și suferă mutații în unele dintre acestea, cum ar fi carcinomul gastric familial (vezi p. 1178).

Invazia este, de asemenea, determinată de echilibrul activatorilor și inhibitorilor proteolizei. Metaloproteinazele matriciale (MMP) și inhibitorii tisulari ai acestora (TIMP) sunt implicați în creșterea tumorii, invazie, metastazare și angiogeneză și sunt vizați de noi medicamente pentru tratamentul cancerului.

Diseminarea celulelor tumorale are loc prin intravazare în vasele vasculare și limfatice și însămânțarea la distanță, parțial aleatorie, dar și în funcție de interacțiunile specifice dintre receptori și citokine găsite pe celulele stromale și tumorale, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF, tumour necrosis factor), interleukina 6 (IL-6) și chemokine.

Lecturi suplimentare

Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *N Engl J Med* 2013; 368:842–851.
Ding L, Ley TJ, Larson DE et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2012; 481:506–510.
Hanahan D. Rethinking war on cancer. *Lancet* 2014; 383:558–563.
Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57–70.
Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711–723.
Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011; 60:116–129.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

La majoritatea pacienților, cauza cancerului este necunoscută, reprezentând probabil o interacțiune multifactorială între predispozițiile genetice individuale și factorii de mediu.

Etiologie

Factori genetici

Aceștia sunt prezentați în paginile 37–8.

Factori de mediu

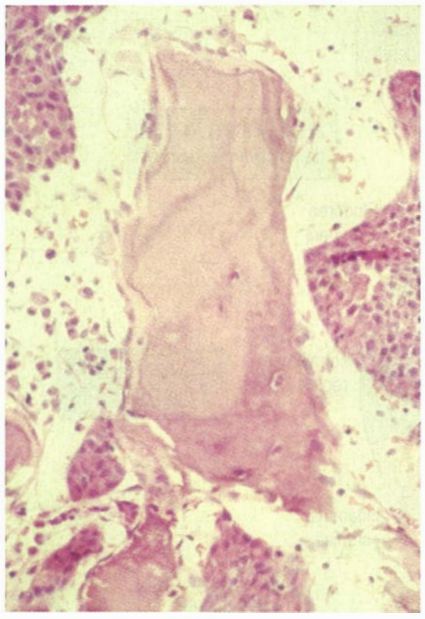


Fig. 6.3 Metastază osoasă cu activarea osteoclastelor și osteoblastelor.

O gamă largă de factori de mediu a fost identificată ca fiind asociată cu dezvoltarea malignității (**Cadranul 6.4**) și poate fi supusă acțiunilor preventive, cum ar fi renunțarea la fumat, modificarea dietei și imunizarea antivirală (**Cadranul 6.5**). Factorii de mediu interacționează cu predispoziția genetică. De exemplu, în cazul persoanelor care se deplasează din țări cu o incidență scăzută a cancerului de sân sau de colon, în țări cu o incidență ridicată, generațiile ulterioare ating incidența cancerului din țara în care s-au mutat, în timp ce europenii din țările nordice prezintă cel mai mare risc de dezvoltare a melanomului atunci când sunt intens expuși la radiații ultraviolete.

Tutunul

De la mijlocul anilor 1990, incidența cancerului pulmonar, atât la bărbați, cât și la femei, a crescut dramatic la nivel mondial, dar scade în prezent în multe țări cu venituri ridicate. Asocierea fumatului cu cancerul pulmonar este incontestabilă și au fost identificate mecanisme cauzale; tutunul din țigarete este responsabil pentru o treime din toate decesele cauzate de cancer în Marea Britanie. Fumatul nu provoacă doar cancer pulmonar, dar este asociat și cu cancerele cavității orale, laringelui, esofagului și vezicii urinare. Fumatul este discutat la pagina 963.

Alcoolul

Alcoolul este asociat cu cancerele tractului respirator superior și tractului gastro-intestinal și, de asemenea, interacționează cu tutunul în etiologia acestor tumori. Poate fi asociat cu un risc crescut de cancer mamar.

Dieta

O treime din decesele provocate de cancer au fost atribuite unor factori legați de dietă, deși sunt adesea dificil de diferențiat de alte cauze epidemiologice. De exemplu, incidența cancerului de stomac este deosebit de mare în Orientul Îndepărtat, în timp ce cancerele de sân și de colon sunt mai frecvente în țările occidentale cu venituri ridicate. Au fost observate multe asociații, fără a fi identificată o legătură cauzală, între incidența cancerului și consumul de fibre dietetice, carne roșie, grăsimi saturate, pește sărat, vitamina E, vitamina A și multe altele. Alimentația și rolul acesteia în etiologia cancerelor digestive sunt discutate în **Capitolul 33**. Nivelurile mai ridicate de obezitate în țările dezvoltate au fost corelate cu creșterea incidenței cancerelor asociate cu stimularea estrogenică, precum cancerele mamare și endometriale.

? Cadranul 6.4 Factori de risc pentru apariția cancerelor

Factor de risc	Tip cancer
Fumatul	Cancere ale cavității bucale, cancere de buză, faringiene, laringiene, esofagiene, pulmonare, sau de vezică urinară
Consumul de alcool	Cancere ale cavității bucale, cancere faringiene, laringiene, esofagiene, colorectale
Factori iatrogeni	
Agenți alchilanți	Cancer de vezică urinară, tumori ale măduvei osoase
Estrogeni	Cancer endometrial, vaginal, mamar, de col uterin
Androgeni	Cancer de prostată
Radioterapie (ex. radioterapia pentru limfomul cu celule în manta)	Cancer mamar și cancer bronho-pulmonar
Dieta	
Consum crescut de grăsimi, obezitate	Cancer colorectal
Factori ocupaționali/de mediu	
Poluarea atmosferică	Cancer bronho-pulmonar
Clorura de vinil	Cancer hepatic (angiosarcom)
Hidrocarburile policiclice	Tumori cutanare, cancer bronho-pulomar sau de vezică urinară
Aminele aromatice	Cancer de vezică urinară
Azbestul	Cancer bronho-pulmonar, mezoteliom
Radiațiile ultraviolete	Tumori cutanare, cancer de buză
Radiațiile	De ex. leucemiile, cancerul tiroidian
Aflatoxina	Cancer hepatocelular
Factori biologici	
Virusul hepatitic B	Cancer hepatocelular
Virusul hepatitic C	Cancer hepatocelular
Virusul Epstein-Barr	Cancer nazofaringian
Virusul papiloma uman subtipurile 16 și 18	Cancer de col uterin Cancer al cavității orale (subtipul 16)
Schistosoma japonicum	Cancer de vezică urinară
Helicobacter pylori	Cancer gastric

Radiația ultravioletă

Se știe că lumina ultravioletă (UV) crește riscul de cancere de piele (bazocelular, scuamocelular și melanom). Incidența melanomului este, prin urmare, deosebit de mare în populația albă anglo-celtică din Australia, Noua Zeelandă și Africa de Sud, unde expunerea la radiații UV este combinată cu predispoziția genetică a populației.

Contaminarea cu arsenic

Contaminarea cu arsenic a rezervelor de apă a fost legată de o incidență ridicată a cancerelor pulmonare și de colon în Asia de Sud-Est, în special în cazul în care apa potabilă este obținută din puțurile de foraj.

Factorii ocupaționali

În 1775, Percival Pott a descris asocierea dintre hidrocarburile cancerigene din funingine și dezvoltarea epitelioamelor scrotale la hornari. În prezent, principalele cauze sunt ***azbestul*** (cancerul pulmonar și mezotelial) și ***hidrocarburile policiclice*** din combustibilii fosili (cancere de piele, bronho-pulmonare și ale vezicii urinare). ***Substanțele chimice organice***, cum ar fi benzenul, pot cauza afecțiuni ale măduvei osoase, cum ar fi sindromul mielodisplazic sau leucemia mieloidă acută.

Agenți patogeni

Distribuția geografică a unor tumori maligne rare sugerează că acestea ar putea fi cauzate sau asociate cu un agent infecțios. Infecția

Cadranul 6.5 Recomandări pentru un stil de viață sănătos și pentru prevenția cancerelor

- Întreruperea fumatului
- Consumul moderat de alcool
- Menținerea greutății în parametri normali
- Exerciții fizice moderate
- Alimentație sănătoasă (fructe și legume, conținut crescut de fibre, conținut scăzut de sare, zahăr și grăsimi)
- Limitarea expunerii la soare
- Minimalizarea riscului ocupațional
- Minimalizarea expunerii la radiații
- Vaccinarea împotriva virusului hepatitic B și împotriva virusului papiloma uman

cronică persistentă asigură stimularea creșterii, în timp ce multe virusuri conțin oncogene virale transformante.

Leucemia cu celule T, observată aproape exclusiv la rezidenții din insula de sud a Japoniei și din Indiile de Vest, este cauzată de infecția cu retrovirusul endemic local – virusul leucemiei cu celule T uman (sau limfrotrop) de tip 1 (HTLV-1, human T-cell leukaemia virus) și integrarea oncogenei TAX în genomul celular.

Carcinomul hepatocelular apare la pacienții cu infecții cu virusurile hepatitei B și C, iar limfomul Burkitt și carcinomul nazofaringian sunt asociate cu virusul Epstein-Barr (EBV). EBV este, de asemenea, corelat cu limfomul Hodgkin (vezi p. 399).

Pacienții cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau imunosupresie indusă după transplantul de organe au o incidență crescută a limfomului asociat EBV și a sarcomului Kaposi asociat cu herpesvirusul-8.

Infecția cu virusul papilomului uman (HPV) tipurile 16 și 18, pentru care este acum disponibil un vaccin eficient, este o cauză stabilită a apariției cancerului de col uterin la femeile active sexual; mai recent, a fost asociat și cu o creștere a incidenței cancerelor capului și gâtului. Infecția bacteriană cu *Helicobacter pylori* predispune la dezvoltarea cancerului gastric și a limfomului gastric, în timp ce infecția cu *Schistosoma japonicum* predispune la dezvoltarea carcinoamelor scuamocelulare de vezică.

Medicamente

Estrogenii au fost implicați în dezvoltarea carcinomului vaginal, endometrial și mamar. Anumite medicamente citotoxice, precum cele administrate pentru limfomul Hodgkin (vezi p. 401), sunt ele însele asociate cu o incidență crescută a leucemiei mieloide acute secundare și a cancerului de vezică și bronho-pulmonar. Androgenii au fost corelați cu tumorile hepatice atât benigne, cât și maligne.

Radiațiile

Accidentale

Dezastrele nucleare din Hiroshima, Nagasaki și Cernobîl au condus la o incidență crescută a leucemiei după 5–10 ani în populația expusă, precum și la incidențe mai mari de cancer tiroidian și de sân. Expunerea profesională prezintă un risc mai mare de malignitate, cu excepția cazurilor în care se iau măsuri de precauție pentru a minimiza pericolul prin utilizarea ecranării personale și a mediului de lucru și prin înregistrarea și limitarea cantitativă a expunerii personale la radiații.

Terapeutice

Supraviețuitorii pe termen lung care au fost tratați cu radioterapie – cum ar fi pacienții cu limfom Hodgkin, care au fost tratați istoric cu câmpuri largi de radiații – au o incidență crescută a cancerului, în special la marginile câmpului de radiații. Acești pacienți ar trebui supravegheați sistematic: de exemplu, pentru identificarea precoce a cancerelor mamare în cohorta de pacienți cu boală Hodgkin.

Diagnostic

Procedurile de imagistică care implică expunerea la radiații sunt asociate cu un risc crescut de cancer. Acest risc este cumulativ, dependent de doză și de timp, astfel încât copiii prezintă un risc mai mare decât adulții. Riscul de cancer al unor investigații frecvent utilizate este prezentat în **Cadranul 6.6**. Toți medicii ar trebui să depună eforturi pentru a minimiza expunerea la radiații, acolo unde este posibil, utilizând modalități alternative, cum ar fi ultrasunetele sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Este necesară o bună documentare a dozelor de radiații, în special la copii și femeile gravide.

Cadranul 6.6 Expunerea la radiații în urma efectuării unor investigații imagistice de rutină[a]

Investigație imagistică	mSv
Radiografie toracică	0,02
Examen computer tomografic (CT) al toracelui	7
CT de abdomen	8–10
Examen CT corp întreg	20
Intervenție percutană la nivelul coronarelor	15
Evaluare imagistică de perfuzie a miocardului	15,6

[a]Radiația de fond în Marea Britanie este de 2,6 mSv pe an. Expunerea la 1 mSv se asociază cu un risc de a dezvolta un cancer pe parcursul vieții de 1 la 17.500, iar pentru 5 mSv riscul este de 1 la 3.500.
(Adaptat după Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R et al. Arch Intern Med *2009; 169: 2078–2086 and Fazel R, Krumholz HM, Wang Y et al.* N Engl J Med *2009; 361:849–857.)*

Epidemiologie

Incidența și mortalitatea globală prin cancer variază în funcție de tipul tumorii și regiunea geografică.

Distribuție geografică

Incidența cancerului în întreaga lume depinde de factorii locali de mediu, dieta și genetica populației (vezi mai sus) (**Fig 6.4** și **6.5**). Vârsta este, de asemenea, un factor, cele mai multe tipuri de cancer apărând la cei cu vârsta peste 65 de ani, care reprezintă 3,3% din populația din Africa, comparativ cu 15,2% în Europa. Comportamentul reproductiv influențează incidența cancerului de sân. Persoanele care migrează își asumă adesea riscurile asociate cu factorii locali de mediu.

Alți factori

Incidența și mortalitatea au o strânsă legătură în acele tipuri de cancer pentru care tratamentul nu a beneficiat încă de îmbunătățiri semnificative, cum ar fi cancerul bronho-pulmonar, gastric și hepatic. Cu toate acestea, în țările cu programe eficiente de screening, există o incidență crescândă, dar și o mortalitate în scădere, pentru cancerele de sân, col uterin, colo-rectal și prostată.

Lecturi suplimentare

Hoeijmakers JH. DNA damage, aging and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1475–1485.
McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364:340–350.
Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380:499–505.

SCREENING ȘI INVESTIGAȚII

Detectarea cazurilor asimptomatice prin screening

Cele mai frecvente tipuri de cancer sunt inițial clone microscopice focale de celule transformate, iar diagnosticul devine posibil numai după ce s-a acumulat o cantitate suficientă de celule tumorale pentru a provoca simptome sau semne clinice. În încercarea de a obține un

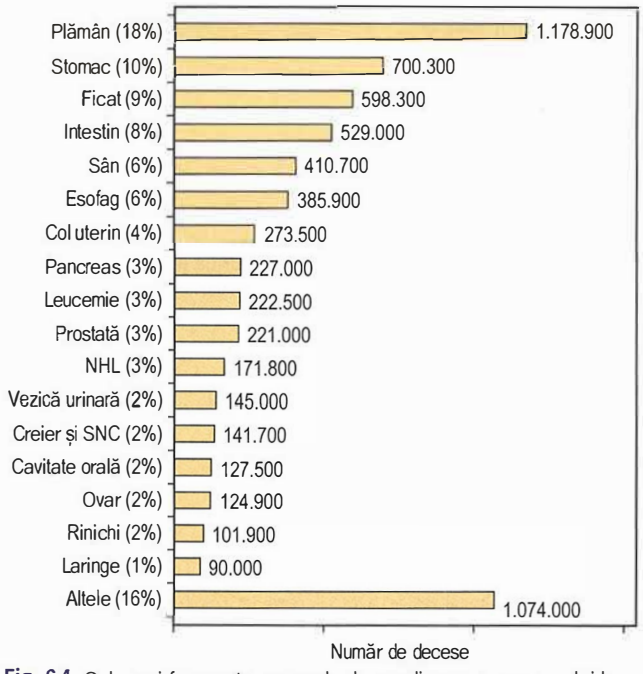


Fig. 6.4 Cele mai frecvente cauze de deces din cauza cancerului la nivel mondial: estimările pentru anul 2002. Sunt excluse cancerele de piele non-melanom. SNC, sistemul nervos central; NHL, limfom non-Hodgkin. *(După http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/the-global-picture/.)*

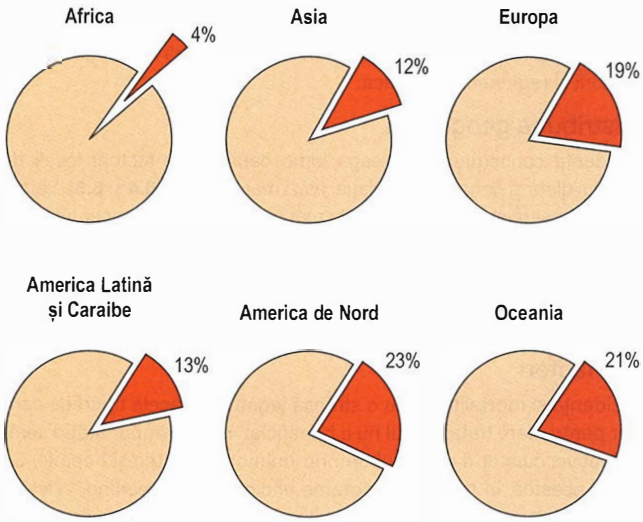


Fig. 6.5 Valoarea procentuală a tuturor deceselor cauzate de cancer în diferite regiuni ale lumii. *(După http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/the-global-picture/.)*

diagnostic precoce cu scopul creșterii șanselor de vindecare, sunt dezvoltate un număr din ce în ce mai mare de programe de screening care fie vizează stadiile asimptomatice sau preinvazive ale cancerului, de exemplu, colul uterin, sânul și colonul, fie folosesc markeri serici, ca în cazul cancerului de prostată sau celui ovarian. Screening-ul genetic poate fi folosit pentru a personaliza depistarea precoce a grupurilor cu cel mai mare risc de a dezvolta cancer, cum ar fi persoanele *BRCA1*-pozitive care pot dezvolta cancer de sân (**Cadranul 6.7**).

Scopul programelor de screening este ameliorarea supraviețuirii individuale sau populaționale prin detectarea cancerului în stadii foarte precoce, când pacientul este asimptomatic. Această strategie depinde de găsirea unor teste suficient de sensibile și specifice, folosind metode care să identifice neoplazia înainte ca acesta să disemineze și de aplicarea unor tratamente curative fezabile, care să permită și menținerea unui stil de viață normal și a unei calități a vieții satisfăcătoare.

În Marea Britanie, screening-ul populațional este oferit sistematic pentru cancerul de sân, de col uterin și de colon, precum și în mod individual prin controale anuale; alternativ, poate fi oportunist, atunci când pacienții își consultă medicul din alte motive.

Din păcate, diagnosticarea mai timpurie nu înseamnă neapărat supraviețuire mai lungă și sunt necesare studii randomizate pentru a dovedi beneficiul screening-ului. Prin scurtarea intervalului până la diagnostic (eroarea legată de timpul de avans-diagnostic, lead-time bias), în realitate pacientul doar începe tratamentul la o dată anterioară fără ca eficacitatea acestuia să fie de fapt mai mare și, prin urmare, supraviețuirea pare mai lungă; decesul survine însă după același interval de timp în relație cu momentul genezei cancerului (Fig. 6.6). În cazul erorilor legate de durata evoluției (length-time bias), prin screening-ul indivizilor asimptomatici se detectează un număr mai mare de tumori cu creștere lentă (comparativ cu diagnosticul bazat pe simptome, care detectează tumorile mai avansate/agresive), ducând la o falsă impresie a unei îmbunătățiri a supraviețuirii consecutiv implementării screening-ului.

Caracteristicile unui program de screening eficient sunt prezentate în **Cadranul 6.8**.

Cancerul de col uterin

Testul de screening al cancerului de col uterin (frotiu citodiagnostic) este ieftin și sigur, dar necesită un citolog bine instruit pentru a identifica modificările precoce (discarioză și neoplazie intraepitelială cervicală, CIN). Cu toate acestea, progresele în citologia lichidă și testarea concomitentă pentru ADN de HPV pot îmbunătăți rezultatele. Tratarea eficientă a modificărilor maligne pre-invazive cu risc ridicat reduce incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin, deși nu există studii randomizate. Screening-ul va continua să fie necesar, în ciuda introducerii vaccinării împotriva infecției cu HPV a femeilor înainte ca acestea să devină active sexual, deoarece timpul de latență dintre infecție și apariția bolii poate fi de ordinul a 40–50 de ani. În Marea Britanie, femeilor li se oferă un test de screening la fiecare 3 ani, între vârstele de 25 și 64 de ani.

Cancerul mamar

S-a demonstrat că Programul Național de Sănătate din Marea Britanie pentru screening-ul cancerului mamar (care implică mamografie biplanară la fiecare 3 ani pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani) reduce mortalitatea prin cancer de sân în studii randomizate controlate. Testul este acceptat de majoritatea femeilor; 50–75% dintre persoanele care sunt suficient de bine informate cu privire la beneficii acceptă să participe la screening. În America de Nord continuă dezbaterile în privința unui potențial beneficiu al mamografiei anuale cu debut de la o vârstă mai tânără.

Costul este estimat a fi între 250.000 și 1,3 milioane de lire sterline per viață salvată; fonduri care, potrivit criticilor, ar putea fi folosite mai adecvat în scopul identificării unui tratament mai bun.

Femeile care provin din familii cu mutații *BRCA1*, *BRCA2* și *p53* necesită screening intensiv începând cu o vârstă mai tânără, când mamografia este inexactă din cauza densității mai mari a sânilor și se preferă scanarea IRM.

Cancerul colorectal

Testul hemoragiilor oculte din materiile fecale este un test ieftin utilizat în depistarea cancerului colorectal. Studii mari randomizate au arătat o reducere de 15–33% a mortalității prin cancer. Cu toate acestea, ratele fals pozitive sunt ridicate, ceea ce înseamnă că se fac multe colonoscopii inutile (vezi p. 1219). Marea Britanie a introdus un program național de screening colonoscopic pe baza identificării hemoragiilor oculte din materiile fecale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani, pentru care testele pozitive identifică faptul că 10% au cancer și 40% au adenoame. Un studiu randomizat norvegian a

Cadranul 6.7 Cancere cu transmitere ereditară pentru care sceening-ul genetic ar putea fi util

Sindrom/boală	Genă	Tip cancer
Transmitere autozomal dominantă		
Retinoblastom	*RB1*	Tumori oculare
Tumora Wilms	*WT1*	Tumori renale
Sindromul Li-Fraumeni	*p53*	Sarcom/tumori cerebrale/ leucemii
Neurofibromatoza tip 1	*NF1*	Neurofibroame/leucemii
Polipoza adenomatoasă familială (PAF)	*APC*	Cancer de colon
Sindromul Lynch (anterior cunoscut ca și cancerul de colon ereditar non-polipozic, HNPCC)	*MLH1* și *MSH2*	Cancer de colon, cancer endometrial
Cancer gastric difuz familial	E-caderina	Cancer gastric
Agregare familială de tumori mamare/ovariene	*BRCA1* *BRCA2* *p53*	Cancer mamar/ovarian
Melanom	*p16*	Tumori cutanate
Boala Von Hippel-Lindau	*VHL*	Carcinom renal, hemangioblastom
Neoplazie endocrină multiplă tip 1	*MEN1*	Tumori de glandă pituitară, cancere pancreatice și de paratiroidă
Neoplazie endocrină multiplă tip 2	*RET*	Cancere tiroidiene, tumori suprarenaliene medulare
Transmitere autozomal recesivă		
Xeroderma pigmentosum	*XP*	Tumori cutanate

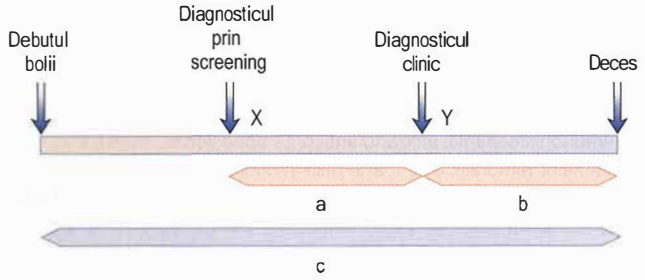


Fig. 6.6 Erori legate de timpul de avans-diagnostic (lead-time bias). Diagnosticul mai precoce (la momentul X) obținut prin teste de screening, înainte de diagnosticul clinic (momentul Y), sugerează o durată crescută de supraviețuire (a + b). Timpul real de supraviețuire (c) rămâne neschimbat.

descoperit un număr crescut de cancere în stadiu incipient în populația supusă examinării, dar și o incidență ridicată a cancerelor de interval, apărute între examenele bienale. Pacienților cu un risc crescut de a dezvolta cancer intestinal – cei cu antecedente familiale de polipoză adenomatoasă familială sau sindrom Lynch (cancer colorectal ereditar non-polipozic) – vor beneficia de un program de screening mai intens, începând cu o vârstă mai tânără.

Colonoscopia este „standardul de aur" pentru examinarea colonului și rectului și este investigația preferată pentru pacienții cu risc ridicat. Strategii universale de screening au fost recomandate în SUA, însă lipsa de endoscopiști calificați, costurile, necesitatea pregătirii complete a intestinului și riscul (deși mic) de perforație fac colonoscopia impracticabilă ca instrument de screening populațional în

Cadranul 6.8 Caracteristicile unui program de screening eficient

- Să aibă un cost pe care sistemul de sănătate să și-l permită
- Să fie acceptabil pentru toate grupurile țintă astfel încât să existe adresabilitate
- Să aibă o capacitate discriminatorie bună între leziunile benigne și cele maligne
- Să se asocieze cu o scădere a mortalității datorate acelui cancer

prezent; colonografia CT („colonoscopie virtuală") (vezi **Fig. 32.8B**) poate deveni o alternativă, împreună cu testarea genetică și testele ADN din scaun.

Cancerul de prostată

Screening-ul cancerului de prostată utilizând antigenul specific prostatic (PSA) seric este prezentat la pagina 294 și la pagina 1480.

Cancerul ovarian epitelial

Valoarea plasmatică a CA125 poate fi utilizată pentru depistarea precoce a acestui cancer și face obiectul unor studii continue. Poate fi demonstrată îmbunătățirea supraviețuirii populației examinate, dar cu prețul multor laparotomii inutile, astfel încât sunt investigate în prezent posibilități de ameliorare suplimentară prin teste seriate sau combinarea cu ecografia transvaginală.

Pacientul simptomatic cu cancer

Pacienții pot oferi informații despre condițiile predispozante și istoricul familial care avertizează clinicianul cu privire la probabilitatea unui diagnostic de cancer. Mulți prezintă simptome specifice neoplaziilor, și semne fizice, cum ar fi un nodul, care identifică cu ușurință sediul primar al cancerului (**Cadranul 6.9**). Simptomele cancerului se intensifică de obicei cu timpul și nu răspund la măsuri cum ar fi antibioterapia. Cu toate acestea, unii pacienți solicită asistență medicală numai atunci când apar simptome generalizate și nespecifice, cum ar fi pierderea în greutate, transpirații nocturne, febră, oboseală, infecții recurente și anorexie. Acestea indică de obicei un stadiu mai avansat al bolii, cu excepția cazului în care sunt determinate de sindroame paraneoplazice și sindroame endocrine ectopice. Alți pacienți sunt diagnosticați abia prin descoperirea metastazelor, consecutiv apariției unor semne și simptome cum ar fi distensia abdominală în cancerul ovarian, durerea de spate în cancerul de prostată metastatic sau hepatomegalia în cancerul gastro-intestinal metastatic.

Sindroamele paraneoplazice sunt efecte indirecte ale cancerului (**Cadranul 6.10** și **Fig. 6.7**) adesea asociate cu tipuri specifice de neoplazii și potențial reversibile după tratarea cancerului. Efectele și mecanismele acestora pot fi foarte diverse. De exemplu, în sindromul Lambert-Eaton (vezi p. 895), apare o reacție încrucișată între antigenele tumorale și receptorii normali ai acetilcolinei la nivelul joncțiunilor neuromusculare.

Coagulopatiile asociate cancerului se pot prezenta ca o tromboflebită, tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară, în special în cancerele de pancreas, stomac și sân. Aproximativ 18% dintre pacienții cu tromboembolism pulmonar recurent sunt ulterior diagnosticați cu cancer și mulți pacienți cu cancer prezintă un risc crescut de tromboembolism venos (TEV) după diagnostic. Sindromul Trousseau – tromboflebită superficială migratorie – se referă la desfășurarea acestui proces în sistemul venos superficial. Toți pacienții cu cancer activ internați în spital prezintă un risc crescut de TEV și ar trebui să primească profilaxie cu, de exemplu, heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutanat, în absența oricăror contraindicații (vezi p. 1014).

Alte simptome sunt legate de eliberarea de peptide sau hormoni, cum ar fi sindromul carcinoid sau sindromul Cushing.

Cașexia asociată cancerelor avansate apare ca o consecință a eliberării de chemokine precum TNF, precum și datorită faptului că pacienții își pierd apetitul. Pierderea inexplicabilă a mai mult de 10% din greutatea corporală a unui pacient ar trebui să stimuleze întotdeauna căutarea unei explicații.

Cadranul 6.9 Semne și simptome ale bolilor oncologice

Gradul de extensie	Localizarea anatomică	Exemple de manifestări clinice
Localizat	Masă	Nodul tiroidian, nev pigmentar, formațiune mamară, masă abdominală sau testiculară
	Infiltrarea locală a țesutului cutanat	Nodul cutanat, piele cu aspect de coajă de portocală, ulcerație
	Infiltrare locală a nervilor	Durere neuropată și impotență funcțională Sindrom Horner, sindrom de compresie medulară, sindrom Pancoast, deficit focal al SNC, hipopituitarism
	Infiltrare locală a vaselor	Tromboză venoasă, emboli tumorali, hemoragie (ex. gastro-intestinală)
	Obstrucție de organ sau de duct	Obstrucție de intestin subțire sau gros, disfagie, obstrucția venei cave superioare Uropatie obstructivă, insuficiență renală acută, retenție urinară, stridor, colaps lobar, pneumonie, icter colestatic
Local avansat (extensie ganglionară)	Periferică	Fosa supraclaviculară, ganglionul lui Virchow, limfedem
	Centrală	Mediastin - obstrucția venei cave superioare; fisura transversă a ficatului - icter obstructiv, ganglioni para-aortici și durere lombară
Metastatic	Pulmonar	Durere pleuritică, tuse, dispnee, limfangită și insuficiență respiratorie, pneumonii recurente
	Hepatic	Durere în hipocondrul drept, anorexie, febră, creșterea nivelului seric al enzimelor hepatice, icter
	Cerebral	Cefalee și vărsături secundare hipertensiunii intracraniene, deficit focal, comă, convulsii
	Osos	Durere osoasă, compresie medulară, fractură, hipercalcemie
	Pleural	Pleurezie, durere, dispnee
	Peritoneal	Ascită, tumori Krukenberg
	Suprarenalian	Boala Addison (insuficiență suprarenaliană)
	Ombilical	Nodulul Sister Mary Joseph

SNC, sistem nervos central.

Imunosupresia asociată cancerului poate duce la reactivarea infecțiilor latente precum herpes zoster (**Fig. 6.8**) și tuberculoza.

Markeri tumorali serici

Markerii tumorali sunt proteine intracelulare sau glicoproteine de suprafață celulară eliberate în circulație și detectate prin teste imunologice. Exemple sunt date în **Cadranul 6.11.** Valorile normale nu înseamnă neapărat absența bolii și un rezultat pozitiv trebuie coroborat cu examenul histologic, deoarece valori relativ crescute ale acestor markeri pot fi observate în multe afecțiuni benigne. Markerii sunt mai utili în monitorizarea seriată a răspunsului la tratament. MicroARN poate fi mai specific și oferă posibilitatea unei sensibilități crescute în comparație cu markerii tumorali clasici.

Imagistica în cancer

Investigațiile radiologice sunt necesare în diferite etape: în diagnosticarea inițială și stadializarea bolii, în timpul monitorizării eficacității tratamentului, la detectarea recurenței și pentru diagnosticarea și tratamentul complicațiilor.

Alegerea investigațiilor ar trebui să fie ghidată de simptomele și semnele prezentate de pacient, de sediul și histologia cancerului, de potențialul curativ sau paliativ al tratamentului și de utilitatea informațiilor oferite pentru ghidarea tratamentului. Investigațiile specifice pentru fiecare tip de tumoră sunt descrise în capitolele respective ale acestei cărți.

Substanțele de contrast sunt utilizate cu scopul îmbunătățirii calității imaginilor. Aceasta poate fi amplificată și mai mult dacă se utilizează imagistica funcțională cum ar fi examenul 18FDG-PET-CT ce se bazează pe identificarea țesuturilor metabolic active, fiind utilizat pe scară largă în cancerele capului și gâtului, cancerul pulmonar și limfoamele maligne. ***Imagistica prin radionuclizi*** a ganglionilor limfatici santinelă este utilizată pentru a ghida intervențiile chirurgicale de limfadenectomie în cancerul de sân și melanom. Substanțele de contrast cu tropism tumoral pot ameliora ratele de detectare; exemplele includ anticorpul monoclonal rituximab radiomarcat pentru limfom sau molecule mici radiomarcate, cum ar fi octreotidul pentru tumorile neuroendocrine. Cercetările privind utilizarea agenților care devin vizibili numai la activarea în mediul tumoral promit o sensibilitate și o specificitate mai mare.

Biopsia și examenul histologic

Chiar dacă un diagnostic de cancer este suspectat atât de pacient, cât și de medic, recomandările terapeutice pot fi de obicei formulate numai pe baza unui diagnostic tisular. Acesta poate fi realizat prin biopsie endoscopică, ghidată radiologic, biopsie chirurgicală sau prin citologie (ex. cancerul pulmonar poate fi diagnosticat prin citologia sputei). Leziunile maligne se pot distinge morfologic de cele benigne prin natura pleomorfă a celulelor, numărul crescut de mitoze, anomaliile nucleare de dimensiune, aspectul cromatinei și organizarea nucleolară și dovezi ale invaziei în țesuturile, respectiv vasele limfatice sau sangvine din jur. Gradul de diferențiere al tumorii are o semnificație prognostică: în general, tumorile bine diferențiate au un prognostic mai bun decât cele slab diferențiate sau anaplastice. În unele tumori, diagnosticul și tratamentul pot fi combinate într-o singură procedură chirurgicală, tipul și extensia acesteia fiind stabilite în funcție de prezența malignității. O opinie histologică provizorie intraoperatorie (examen extemporaneu) poate fi obținută rapid cu o probă de țesut prelucrată folosind tehnici de „înghețare a probei"; alternativ, examinarea unei probe fixate și incluse la parafină ar dura mai mult de o zi.

Imunohistochimia, utilizând anticorpi monoclonali (AcMo) împotriva antigenelor tumorale, este foarte utilă în diferențierea tumorilor limfoide de cele epiteliale și în stabilirea subtipurilor acestora (vezi **Cadranul 6.18**). Cu toate acestea, există o mulțime de suprapuneri în expresia acestor ***markeri tumorali tisulari***, iar unele adenocarcinoame și carcinoame scuamoase nu exprimă niciun marker imunohistochimic distinctiv care să orienteze diagnosticul în privința originii primare a tumorii.

Markerii moleculari ai anomaliilor genetice sunt utilizați de mult timp în neoplaziile hematologice și sunt din ce în ce mai mult disponibili în cancerele solide. De exemplu, ***hibridizarea fluorescentă in situ*** (FISH, fluorescence in situ hybridization; vezi p. 27) poate fi utilizată pentru a căuta translocații cromozomiale caracteristice, ca în limfom și leucemie, precum și deleții sau amplificări, ca în cazul cancerului de sân (vezi p. 38). Dezvoltarea de noi AcMo și TKI țintiți a fost ghidată de utilizarea tot mai frecventă a testelor ce identifică oncogenele comune, cum ar fi *RAS* și *RAF* în cancerul de colon și melanom. ***Testele tisulare de tip microarray*** pot identifica modificări genomice multiple și polimorfisme nucleotidice unice (SNP, single nucleotide polymorphism), ca în cazul cancerului de sân și a limfoamelor maligne (vezi p. 27), iar ***testele ARN*** prin reacția în lanț a reverstranscriptază polimerazei (RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction) pot fi utilizate pentru a identifica țesutul de origine, având relevanță prognostică și predictivă.

Genomica și proteomica sunt utilizate în definirea indicațiilor terapiilor noi (și costisitoare), cum ar fi imatinib în leucemia mieloidă cronică și tumorile stromale gastrointestinale (GIST, gastrointestinal

Cadranul 6.10 Sindroame paraneoplazice

Sindroame	Tip cancer	Anticorpi serici
Neurologice		
Sindromul Lambert-Eaton	Cancer bronho-pulmonar (microcelular)	Anti-VGCC
Neuropatie senzorială periferică	Cancer bronho-pulmonar (microcelular), cancer mamar, cancer ovarian, limfom	Anti-Hu
Degenerare cerebeloasă	Cancer bronho-pulmonar (în special microcelular), limfom	Anti-Yo
Opsoclonus/mioclonus	Cancer mamar, cancer bronho-pulmonar (microcelular)	Anti-Ri
Sindromul omului rigid	Cancer mamar, cancer bronho-pulmonar (microcelular)	Anti-amfifizină
Encefalită limbică, hipotalamică sau de trunchi cerebral	Cancer bronho-pulmonar	Proteina Anti-Ma
	Cancer testicular	Anti-NMDAR
Endocrinologice/metabolice		
SIADH	Cancer bronho-pulmonar (microcelular)	
Secreție ectopică de ACTH	Cancer bronho-pulmonar (microcelular)	
Hipercalcemie	Cancer renal, mamar, mielom, limfom	
Febră	Limfom, cancer renal	
Musculo-scheletale		
Osteoartropatia hipertrofică pneumică	Cancer bronho-pulmonar (non-microcelular)	
Degete hipocratice	Cancer bronho-pulmonar	
Dermatologice		
Dermatomiozită/polimiozită	Cancer bronho-pulmonar, cancere digestive superioare	
Acanthosis nigricans	Cancer gastric (în principal)	
Palme „de catifea"	Cancer gastric, cancer bronho-pulmonar (non-microcelular)	
Hiperpigmentare	Cancer bronho-pulmonar (microcelular)	
Hematologice		
Eritrocitoză	Cancer renal, hepatocelular, hemangioblastom cerebelos	
Trombocitoză	Cancer ovarian	
Tromboflebită migratorie	Adenocarcinom pancreatic	
Tromboză venoasă profundă	Adenocarcinom	
CID	Adenocarcinom	
Renale		
Nefropatie membranoasă (frecvent asociată cu sindrom nefrotic)	Cancer bronho-pulmonar, cancer gastric sau de colon	
Amiloidoză (debut cu sindrom nefrotic)	Mielom	

ACTH, hormon adrenocorticotrop; CID, coagulare intravasculară diseminată; NMDAR, Receptor pentru N-metil-D-aspartat; SIADH, sindromul de secreție inadecvată a hormonului anti-diuretic; VGCC, canale de calciu voltaj-dependente.

stromal tumours); trastuzumab și lapatinib în cancerul de sân; erlotinib și crizotinib în cancerul pulmonar sau cetuximab și bevacizumab în cancerul de colon.

Lecturi suplimentare

Fearon KCH. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365:565–567.
Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:725–732.
Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M et al. *Screening for Prostate Cancer* (Cochrane Review). Chichester: Cochrane Library; 2013; issue 1.
Paimela H, Malila N, Palva T et al. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *Br J Surg* 2010; 97:1567–1571.
Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981–990.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN CANCER

Obiectivele tratamentului

Tratamentul cancerului este condus, în mod optim, de către o echipă multidisciplinară care coordonează administrarea terapiilor anti-neoplazice adecvate, îngrijirile suportive și simptomatice și suportul psihosocial.

Stabilirea de strategii validate pentru pacienți a permis o administrare mai eficientă și la timp a terapiei și a reabilitării post-tratament. Implicarea pacientului, prin educarea sa cu privire la natura bolii pe care o are și la opțiunile de tratament disponibile, este esențială pentru acest efort.

Abordarea curativă

Pentru majoritatea tumorilor solide, controlul local este necesar, dar nu suficient pentru a asigura vindecarea, din cauza prezenței afectării sistemice (microscopice); pe de altă parte, neoplaziile hematologice sunt de obicei diseminate de la bun început. Ameliorarea ratei de

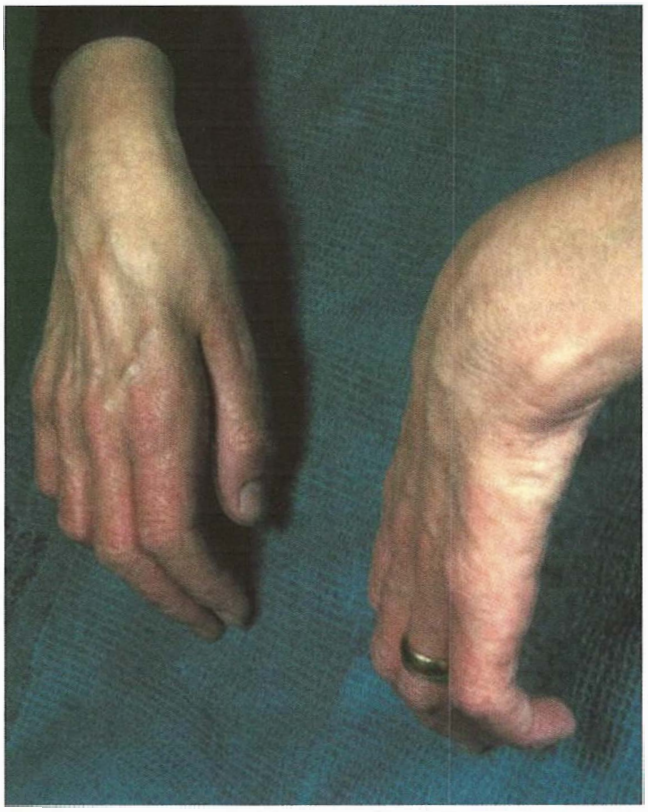


Fig. 6.7 Neuropatie periferică paraneoplazică. Se poate constata emacierea musculaturii mici a mâinilor.

Fig. 6.8 Infecție cu virus herpes zoster reactivată (zona zoster).

vindecare a majorității cancerelor depinde, așadar, de detectarea cât mai precoce, pentru a crește șansele de succes ale tratamentului local precum și de obținerea unui răspuns sistemic cât mai eficient. Probabilitatea de vindecare a bolii sistemice se bazează pe tipul de cancer și expresia tumorală de „ținte" terapeutice adecvate, pe sensibilitatea la medicația anti-neoplazică și volumul tumoral (microscopic sau detectabil clinic). Câteva tipuri rare de cancer sunt atât de chimio-sensibile, încât pot fi vindecate chiar dacă se prezintă cu o încărcătură tumorală mare (metastaze voluminoase): de exemplu, leucemii, limfoame, tumorile celulelor germinale gonadale și coriocarcinomul. Pentru majoritatea tumorilor solide, cum ar fi cancerul bronho-pulmonar, mamar sau colorectal, nu există în prezent posibilitatea vindecării metastazelor voluminoase (detectabile clinic), dar boala micrometastatică pentru care se administrează postoperator terapie sistemică adjuvantă (vezi mai jos) poate fi vindecată în 10–20% din cazuri.

Cadranul 6.11 Markeri tumorali serici

Marker tumoral seric	Tip de cancer
α-fetoproteina (AFP)	Hepatocarcinom, tumori germinale gonadale non-seminomatoase
β-gonadotrofina corionică umană (β-hCG)	Coriocarcinom, tumori cu celule germinale (testiculare), cancer bronho-pulmonar
Antigenul prostatic specific (PSA)	Cancer de prostată
Antigenul carcinoembrionar (CEA)	Cancere gastrointestinale
CA125	Cancer ovarian
CA19-9	Cancere gastrointestinale, în special cancerul pancreatic
CA15-3	Cancer mamar
Osteopontina	Diferite tipuri de cancer, inclusiv mezoteliomul
Calcitonina	Carcinom medular tiroidian
Tiroglobulina	Cancer tiroidian papilar sau folicular

Tratamentul adjuvant în neoplaziile solide

Diseminarea micrometastatică pe cale limfatică sau hematogenă apare adesea chiar de la începutul dezvoltării tumorii primare și poate fi demonstrată prin tehnici de biologie moleculară capabile să detecteze un număr mic (1 din 10^6) de celule circulante. Studiile de corelare a prognosticului cu caracteristicile histologice ale cancerului primar (cum ar fi diferențierea, invazia vaselor de sânge sau a ganglionilor limfatici regionali) și cu markeri moleculari precum receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2, human epidermal growth factor 2) în cancerul de sân, permit stratificarea riscului și o mai bună individualizare a terapiei.

- ***Terapia adjuvantă*** este definită ca fiind tratamentul administrat pacienților considerați la risc de a recidiva (după tratamentul adresat leziunii primare) datorită micrometastazelor, în absența unor metastaze evidente macroscopic.
- ***Terapia „neoadjuvantă"***, pe de altă parte, este administrată înaintea intervenției chirurgicale primare, atât cu scopul de a reduce dimensiunile tumorii (pentru a face posibilă o excizie locală radicală), cât și de a trata micrometastazele (în cazul în care ar fi prezente) cât mai curând posibil.

Succesul tratamentului adjuvant în mai multe tipuri de tumori se bazează pe o selecție atentă a pacienților (conform unor criterii de risc predefinite) și pe reducerea toxicității tratamentului (pentru a echilibra raportul risc/beneficiu). Cu toate acestea, majoritatea pacienților tratați astfel nu obțin beneficii pe termen lung, fie pentru că au fost deja vindecați prin chirurgie, fie pentru că tumora lor este rezistentă la tratamentul administrat. În prezent sunt dezvoltate teste – cum ar fi profilurile genetice sau identificarea celulelor tumorale circulante – mai eficiente în a identifica pacienții cu micrometastaze, cei care vor beneficia în realitate de tratamentul adjuvant sau neoadjuvant.

Abordarea paliativă

Atunci când vindecarea nu mai este posibilă, paliația – adică ameliorarea simptomelor legate de neoplazie, menținerea calității vieții și prelungirea supraviețuirii – rămâne un obiectiv rezonabil în multe tipuri de cancer, proporțional cu sensibilitatea acestora la medicația anti-neoplazică și la radioterapie. În medie, aceste tratamente obțin o creștere a speranței medii de viață cu 2–18 luni în tumorile solide (vezi tipurile specifice de tumori pentru detalii); pacienții cu cele mai sensibile tipuri de neoplazii au cel mai mare beneficiu. În plus, printr-o evaluare precoce în cursul tratamentului, este posibilă întreruperea

Cadranul 6.12 Stadializarea și supraviețuirea în cancerul colo-rectal. Sistemul TNM și clasificarea Dukes

Stadializare TNM	Descriere	Sistem de notare	Clasificarea Dukes' modificată	Supraviețuire la 5 ani (%)
Stadiul I (N0, M0)	Tumora invadează submucoasa Tumora invadează muscularis propria	T1 T2	A	90
Stadiul IIA (N0, M0) **Stadiul IIB**	Tumora invadează subseroasa Tumora invadează direct alte organe	T3 T4	B	70 65
Stadiul III (M0) **Stadiul IIIB**	T1, T2 + 1–3 ganglioni regionali invadați T3, T4 + 1–3 ganglioni regionali invadați	N1 N1	C	60 35
Stadiul IIIC	Orice T + 4 sau mai mulți ganglioni regionali invadați	N2	C	25
Stadiul IV	Orice T, orice N + metastaze la distanță	M1	D	7

acestuia în cazul în care nu înregistrează rezultate, astfel încât să se minimizeze expunerea pacientului la o terapie toxică și ineficace.

Evaluarea pre-terapeutică

Stadializarea

Înainte de a putea formula o decizie terapeutică, trebuie stabilite atât tipul de cancer, cât și extensia acestuia și localizarea eventualelor adenopatii și leziuni secundare (vezi **Cadranul 6.2**). În consecință, înainte de stabilirea planului de tratament se vor efectua diverse „investigații de stadializare". Pentru a fi util din punct de vedere clinic, sistemul de stadializare trebuie să poată repartiza pacienții în subgrupuri cu prognostice diferite, care să poată ghida decizia terapeutică. Clasificarea TNM (tumoră, ganglion (node), metastaze) (**Cadranul 6.12**) este adaptată pentru a fi aplicabilă celor mai multe cancere umane.

Statusul de performanță

O scală alternativă de evaluare a statusului de performanță este cea dezvoltată de către Karnofsky. La un status de performanță de 2 sau mai mare, răspunsul tumoral și supraviețuirea după tratament sunt mult reduse pentru majoritatea tipurilor de cancer. Suplimentar față de stadializarea anatomică, vârsta și starea generală de sănătate a pacientului trebuie luate în considerare în planificarea tratamentului. Aceasta din urmă, denumită „status de performanță", are semnificație prognostică pentru toate tipurile de tumori (**Cadranul 6.13**). Statusul de performanță reflectă efectele cancerului asupra capacității funcționale a pacientului.

Cadranul 6.13 Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Status	Descriere
0	Activ complet; capabil să desfășoare toate activitățile de dinainte de boală, fără restricții
1	Restricții în desfășurarea activităților fizice solicitante, dar mobil, capabil să desfășoare munci ușoare/sedentare/de birou
2	Mobil și capabil de autoîngrijire, dar incapabil de orice fel de muncă. Peste 50% din timp activ, sub 50% din timp petrecut în pat
3	Capacitate de autoîngrijire limitată, imobilizat la pat/fotoliu >50% din timp
4	Complet imobilizat la pat, incapabil de autoîngrijire

Evaluarea beneficiului terapeutic

Un răspuns măsurabil la un anumit tratament poate fi util ca marker surogat precoce în decizia de a se continua sau nu administrarea sa unui pacient individual. Studiile clinice în care s-a evaluat răspunsul la tratament în boala avansată au identificat agenți activi care să poată fi utilizați cu succes în cadrul potențial curativ al tratamentului adjuvant pentru boala în stadii incipiente.

Răspunsul la tratament poate fi subiectiv sau obiectiv.

Răspunsul subiectiv este cel perceput de pacient în termenii, de exemplu, ai ameliorării durerii și dispneei, creșterii poftei de mâncare, câștigului ponderal, sau reducerii astheniei și fatigabilității. Un astfel de răspuns subiectiv este un obiectiv major al celor mai multe tratamente paliative. Aprecierile cantitative ale acestor simptome (rezultat raportat de pacient, prescurtat PROM, patient-reported outcome measures) fac parte din evaluarea răspunsului la chimioterapie, în special în acele situații în care vindecarea nu este posibilă, iar scopul tratamentului este de a asigura prelungirea supraviețuirii, menținând totodată o bună calitate a vieții. În aceste circumstanțe, măsurătorile de calitate a vieții permit realizarea unei estimări a raportului între beneficiul obținut și efectele secundare alte tratamentului.

Răspunsul obiectiv la tratament este evaluat clinic și radiologic (**Fig. 6.9**). Termenul „remisiune" este adesea utilizat ca sinonim al celui de „răspuns", care, în cazul în care este complet, descrie absența leziunilor maligne detectabile – fără a implica însă neapărat și vindecarea cancerului. Termenii utilizați pentru a descrie răspunsurile tumorale sunt definiți în **Cadranul 6.14**. Pentru a afirma un răspuns complet, toate anomaliile clinice observate anterior ar trebui să fi fost rezolvate, acest fapt trebuind confirmat prin examinare clinică și imagistică, prin prelevarea de noi biopsii tumorale sau prin detectarea de nivele normale ale markerilor tumorali serici. Din punct de vedere imagistic, un răspuns parțial, conform definiției formulate în 1999 de convenția Criterii de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, ***R**esponse **E**valuation Criteria in **S**olid **T**umours*), reprezintă o reducere cu 30% sau mai mult a sumei tuturor diametrelor leziunilor măsurabile.

Utilizarea din ce în ce mai frecventă a PET-CT derivă din constatarea că răspunsurile metabolice (reducerea captării trasorului cu sau fără reducerea dimensională a tumorii) pot anticipa mai precis rezultatele pe termen lung; acest fapt este evident în special în cazul limfoamelor, pentru care există și o clasificare a răspunsului metabolic, precum și al tumorilor gastrointestinale stromale (GIST).

Evaluarea finală, definitivă, a rezultatelor tratamentului apreciază impactul terapiei asupra duratei remisiunii și supraviețuirii, adică ***rata de vindecare***. Aceste valori numerice ale supraviețuirii încorporează într-o măsură tot mai mare evaluări ale calității vieții, precum și o evaluare a sănătății din perspectivă economică, pentru a calcula numărul de ani de viață ajustat pentru calitatea acesteia (QALY, quality-adjusted life years) câștigați versus costurile tratamentului, pe baza acestor date formulându-se aprecieri cu privire la accesibilitatea financiară a sistemelor de sănătate (vezi p. 77).

Lecturi suplimentare

Biggi A, Gallamini A, Chauvie S et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013; 54:683–690.

Principiile chimioterapiei

Chimioterapia citotoxică reprezintă administrarea pe cale sistemică a unor medicamente care lezează direct ADN-ul (și ARN-ul) celular.

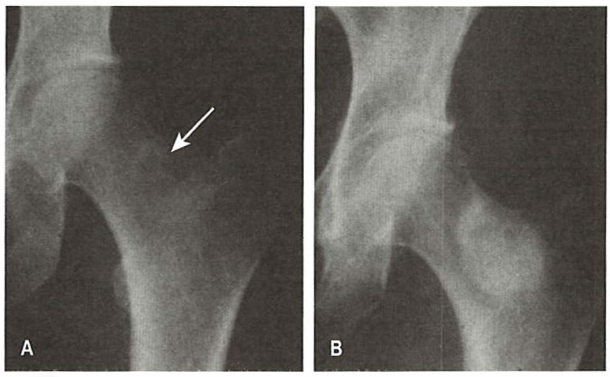


Fig. 6.9 Răspuns imagistic la chimioterapie și radioterapie: Radiografii demonstrând un răspuns la chimioterapie și radioterapie. (A) Săgeata indică o metastază osoasă litică. (B) Metastaze osoase care prezintă răspuns la chimioterapie și radioterapie, cu formare de material osos nou sclerotic.

i **Cadranul 6.14** Criteriile RECIST pentru evaluarea răspunsului la tratament în oncologie

Criteriu	Descriere
Răspuns complet	Dispariția tuturor leziunilor țintă
Răspuns parțial	Scădere cu peste 30% a dimensiunilor sumate ale leziunilor țintă față de evaluarea inițială (se măsoară cel mai lung diametru)
Boală progresivă	Creștere cu peste 20% a dimensiunilor sumate ale leziunilor țintă (se măsoară cel mai lung diametru) comparativ cu cea mai mică sumă obținută de la începerea tratamentului SAU apariția de leziuni noi
Boală stabilă	Orice modificare de dimensiuni care se incadrează între răspunsul parțial și boala progresivă
Leziuni țintă	Leziuni măsurabile (maxim 10 în total, maxim 5 per organ) selectate pe baza dimensiunii și replicabilității de măsurare
Leziuni non-țintă	Leziuni non-măsurabile care se notează ca fiind prezente sau absente pe evaluarea inițială și pe evaluările ulterioare
Leziuni măsurabile	Leziuni cu diametrul cel mai lung (măsurat într-o dimensiune) de peste 2 cm sau de peste 1 cm dacă este utilizat CT-ul spiral
Leziuni non-măsurabile	Ex. leziuni osoase, metastaze meningeale, ascită, pleurezie, cancer mamar inflamator, limfangita, leziuni chistice

RECIST, Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Aceasta distruge celulele prin inducerea apoptozei și, uneori, prin necroză propriu-zisă. Diferitele medicații citotoxice acționează în etape diferite ale ciclului celular (**Fig. 6.10**; vezi de asemenea **Fig. 2.10**).

Între dozele necesare pentru tratarea eficientă a cancerului și cele care provoacă toxicitate la nivelul țesuturilor normale există o fereastră terapeutică îngustă, deoarece medicamentele citotoxice nu sunt specifice cancerului (spre deosebire de unii dintre agenții biologici țintiți), iar proliferarea celulelor maligne, deși crescută, nu este adesea cu mult mai accelerată față de cea din țesuturile normale. Dozele și planificarea chimioterapiei sunt limitate de toleranța țesuturilor normale, în special pentru cele care proliferează mai intens, cum ar fi măduva osoasă sau mucoasele tractului gastro-intestinal. Orice țesut poate fi afectat de citostatice, în funcție de farmacocinetica medicamentului respectiv și de afinitatea acestuia pentru anumite țesuturi (ex. compușii metalelor grele au afinitate crescută pentru rinichi și nervi).

Efectul terapeutic asupra cancerului este obținut printr-o varietate de mecanisme care urmăresc să exploateze diferențele dintre celulele normale și celulele transformate malign. În timp ce majoritatea citostaticelor „clasice" (cum ar fi agenții alchilanți) au fost obținute prin testarea empirică a mai multor compuși diferiți, noile cunoștințe și tehnici de biologie moleculară permit în prezent abordări țintite ale unor defecte genetice specifice ale celulei maligne (vezi p. 113).

Toxicitatea la nivelul țesuturilor normale poate fi limitată în unele cazuri prin administrarea de factori de creștere, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor), sau de preparate de celule stem, pentru a diminua afectarea măduvei hematogene. Utilizarea, în combinație cu citotoxicele „clasice", a unor agenți biologici țintiți mai specifici, cu efecte pro-apoptotice relativ slabe, a ameliorat de asemenea indexul terapeutic (ex. trastuzumab în cancerul de sân; vezi p. 122). Anumite terapii citotoxice pot fi, de asemenea, administrate direct în spațiul pleural, peritoneu sau lichidul cefalorahidian (LCR), sau într-un ram arterial ce deservește o tumoră.

Cele mai multe tumori dezvoltă rapid rezistență la citostaticele administrate ca monoterapie, prin modificări adaptative ale transportului membranar și căilor de reparare a ADN. Din acest motiv, a fost dezvoltat principiul chimioterapiei combinate intermitente. Mai multe medicamente – selectate pe baza mecanismelor de acțiune diferite și a toxicităților non-superpozabile – sunt administrate în diverse combinații, pe o perioadă de una sau mai multe zile urmată de o pauză terapeutică de una până la patru săptămâni (în funcție de protocol), timp în care țesuturile normale au oportunitatea de a prolifera din nou. Dacă celulele sănătoase sunt mai competente în repararea ADN decât cele canceroase, poate fi posibilă epuizarea acestora din urmă, permițând în același timp refacerea țesuturilor normale între ciclurile de chimioterapie (**Fig. 6.11**).

Folosind o serie de modele tumorale experimentale, s-a demonstrat că există o relație logaritmică liniară între doza de medicament și numărul de celule maligne distruse și că doza maximă eficientă este foarte apropiată de doza maximă tolerată (la care se atinge toxicitatea doză-limitantă). În cazul unei tumori chimio-sensibile, creșteri relativ mici ale dozei pot avea un efect distructiv mare asupra celulelor tumorale. Prin urmare, este evident că, în cazul în care vindecarea este o opțiune realistă, doza administrată este critică și poate fi justificată încercarea de a o menține în ciuda toxicității. În situațiile în care vindecarea nu este posibilă și scopul terapiei este paliația, se va administra o doză suficientă doar pentru a depăși pragul terapeutic, dar nu și pentru a provoca toxicitate nejustificată, deoarece calitatea vieții pe termen scurt devine un deziderat major.

Clasificarea medicamentelor citotoxice

Vezi **Cadranul 6.15**.

Medicamente care alterează direct ADN-ul

Agenții alchilanți

Acestea acționează prin legarea covalentă a grupărilor alchil. Efectul lor major este legarea încrucișată a catenelor de ADN, interferând cu sinteza ADN și provocând rupturi uni- sau bicatenare. Exemple includ bendamustina și ciclofosfamida.

Derivații de platină

Cisplatin, carboplatin și oxaliplatin determină formarea de legături încrucișate în ADN și sunt în general considerați agenți alchilanți non-clasici. Au transformat radical tratamentul cancerului testicular (cisplatin) și joacă un rol major în tratamentul multor altor tumori.

Antimetaboliții

Antimetaboliții sunt de obicei analogi structurali ai metaboliților naturali ce interferă cu sinteza normală a acizilor nucleici prin falsa substituire a purinelor și pirimidinelor în căile metabolice.

Antagoniștii de acid folic

Această clasă include medicamentul Metotrexat (foarte asemănător structural cu acidul folic), care se leagă preferențial de dihidrofolat-reductază,

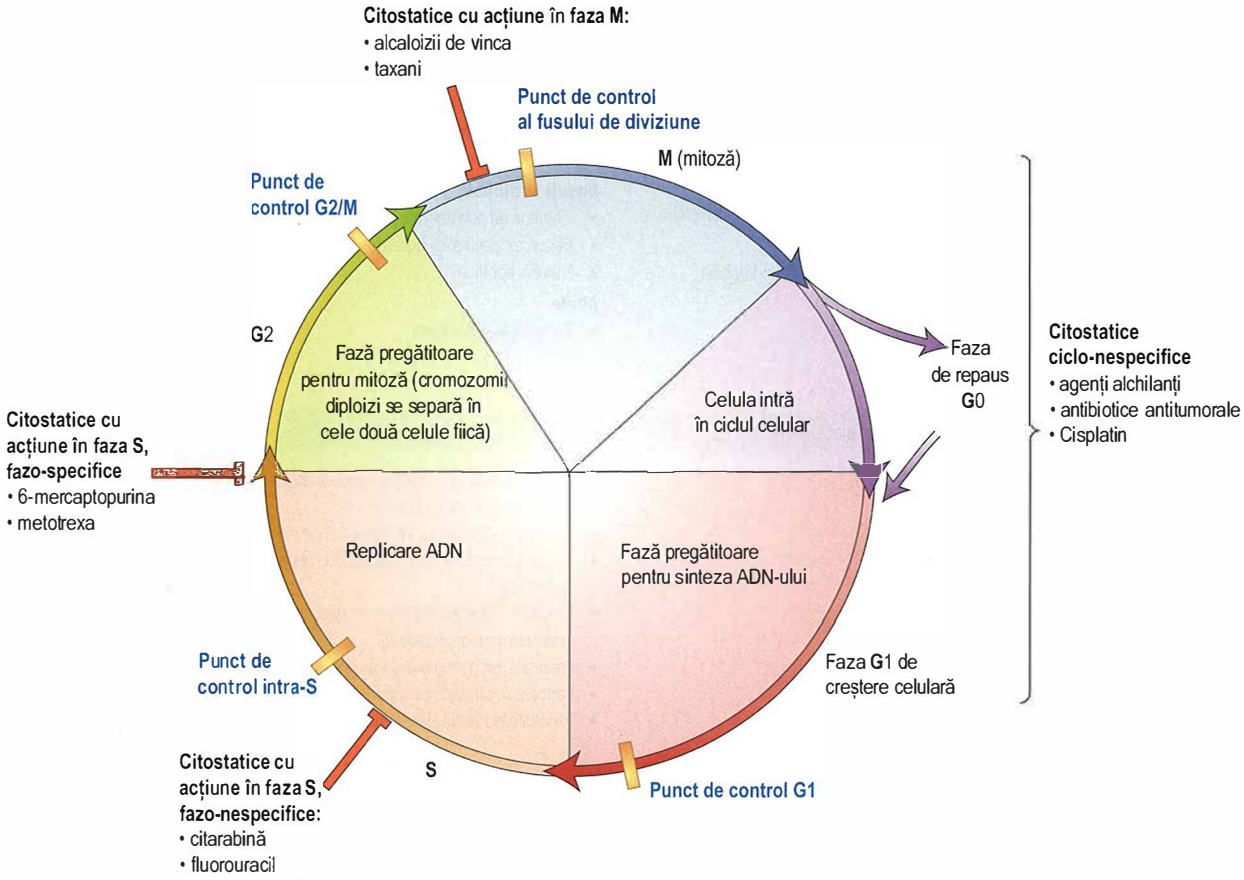


Fig. 6.10 Ciclul celular și chimioterapicele. Vezi de asemenea Figura 2.10.

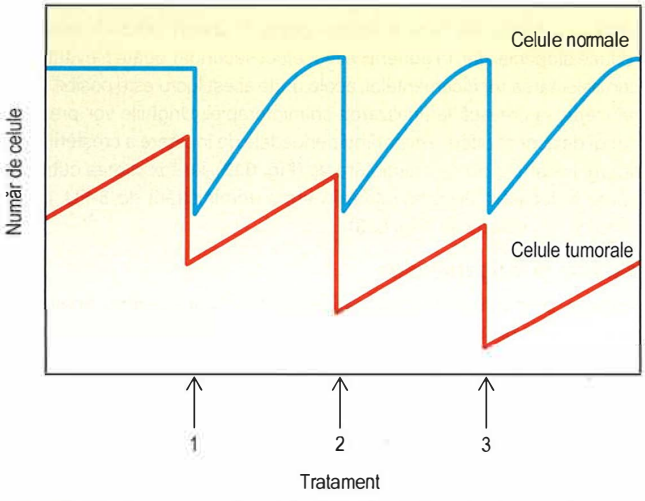


Fig. 6.11 Efectele mai multor cicluri de chimioterapie citotoxică. Este evidențiată scăderea numărului de celule cu fiecare ciclu administrat.

enzima responsabilă de conversia acidului folic în acid folinic. Este utilizat pe scară largă în tratamentul tumorilor solide și a neoplaziilor hematologice. Acidul folinic este adesea administrat pentru „salvarea" țesuturilor normale de efectele dozelor mari de metotrexat. Un medicament înrudit, pemetrexed, vizează enzimele timidilat-sintetază și glicinamid-ribonucleotid-formiltransferază (GARFT).

Antagoniștii pirimidinici

5-Fluorouracil (5-FU) constă dintr-o moleculă de uracil cu un atom de fluor substituit. Acționează prin blocarea timidilat-sintetazei, esențială pentru sinteza de pirimidine. Capecitabina orală este metabolizată la 5-FU, la fel ca și tegafur-uracil.

Arabinozidele

Arabinozidele împiedică sinteza de ADN prin inhibarea ADN-polimerazei. Citarabina este utilizată aproape exclusiv în tratamentul leucemiei acute mieloide, în cadrul căruia a rămas un element de bază.

Antagoniștii purinici

Această clasă include 6-mercaptopurina și 6-tioguanina, ambele utilizate aproape exclusiv în tratamentul leucemiilor acute.

Inhibitorii reparării ADN

Epipodofilotoxinele

Aceștia sunt derivați semisintetici ai podofilotoxinei, ce acționează prin inhibiția topoizomerazelor – enzimele care permit desfacerea și desplicaturarea ADN-ului supra-compactat – și menținerea rupturilor catenelor de ADN.

Antibioticele antitumorale

Antraciclinele acționează prin intercalarea între perechile de nucleotide adiacente pe aceeași catenă ADN și prin inhibarea reparării ADN mediate de topoizomeraza-II. Prezintă un larg spectru de activitate în neoplaziile solide și hematologice.

Agenții anti-tubulină

Alcaloizii de Vinca

Medicamente cum ar fi vincristina, vinblastina și vinorelbina acționează prin legarea la tubulină și inhibarea consecutivă a formării de microtubuli în timpul mitozei (vezi p. 23). Se asociază cu o neurotoxicitate crescută, datorită efectului asupra microtubulilor, și sunt letale în administrare intratecală.

Taxanii

Paclitaxel și docetaxel se leagă la dimerii de tubulină și împiedică asamblarea acestora în microtubuli.

Cadranul 6.15 Chimioterapie: exemple de agenți citotoxici

Citostatice cu efect de lezare a ADN-ului
- Radicali liberi:
  - Agenți alchilanți, ex. ciclofosfamidă, melfalan, clorambucil, ifosfamidă
  - Nitrozouree, ex. carmustin (BCNU), bendamustin, lomustin (CCNU), busulfan
  - Tetrazine, ex. dacarbazină, temozolomidă
- Formare de adducți ADN – sărurile de platină, ex. cisplatin, carboplatin, oxaliplatin

Antimetaboliți
- Sinteza pirimidinelor, ex. 5-fluorouracil, capecitabină, citarabină, fludarabină, gemcitabină, cladribină, clofarabină, nelarabină, azacitidină
- Sinteza purinelor, ex. mercaptopurină, tioguanină
- Antifolați, ex. methotrexat, pemetrexed

Inhibitori ai reparării ADN-ului
- Inhibitori de topoizomerază I, ex. irinotecan
- Inhibitori de topoizomerază II, ex. etopozid
- Antracicline, ex. daunorubicin, doxorubicin, epirubicin

Agenți antitubulină
- Inhibitori de polimerizare ai tubulinei – alcaloizi, ex. vincristină, vinorelbină
- Taxani, ex. paclitaxel, docetaxel
- Eribulin, epotilonă

Altele
- Bleomicină, mitomicină

Cadranul 6.16 Efecte secundare ale chimioterapiei

Comune tuturor citostaticelor
- Grețuri și vărsături
- Alopecie
- Mielosupresie
- Mucozită
- Astenie

Specifice unor anumite citostatice
- Cardiotoxicitate, ex. antracicline
- Fibroză pulmonară progresivă, ex. bleomicină, busulfan
- Neurotoxicitate, ex. cisplatin, alcaloizi de vinca, taxani
- Nefrotoxicitate, ex. cisplatin
- Toxicitate cutanată, ex. TKI anti-EGFR, molecule imunomodulatorii
- Toxicitate cutanată: dermatită palmo-plantară, ex. 5-fluorouracil, doxorubicină lipozomală
- Toxicitate digestivă: diaree, mucozită, ex. fluorouracil, metotrexat, etopozid, TKI, molecule imunomodulatorii
- Sterilitate, ex. agenți alchilanți, antracicline
- Cancere secundare, ex. agenți alchilanți, epipodofilotoxine, antracicline
- Toxicitate la nivelul sistemului nervos central, ex. TKI

EGFR, receptor pentru factorul de creștere epidermală; TKI, inihibtor tirozin-kinazic.

Efectele secundare ale chimioterapiei

Chimioterapicele prezintă un număr mare de efecte adverse potențiale și trebuie utilizate doar de către un personal medical special pregătit: totuși, cunoașterea celor mai frecvente astfel de toxicități este necesară oricărui medic, indiferent de specialitate, care are în îngrijire pacienți oncologici în curs de chimioterapie. Cele cinci cele mai frecvente efecte adverse sunt emeza, alopecia, astenia/fatigabilitatea, mielosupresia și mucozita (**Cadranul 6.16**). Efectele secundare sunt mult mai direct legate de doză decât efectele antitumorale și în practică administrarea medicamentelor citostatice se face la doze apropiate de doza maximă tolerată, deși acest lucru nu este întotdeauna necesar pentru a obține efectul antitumoral maxim. **Cadranul 6.17** ilustrează o serie de protocoale de chimioterapie frecvent utilizate.

Efecte secundare comune

Extravazarea medicației administrate intravenos

Medicamentele citotoxice trebuie administrate numai de către un personal special instruit. Administrarea para-venoasă (scurgerea lor în afara venei) cauzează necroză tisulară locală severă. Opriți perfuzia imediat și instituiți măsuri locale: de exemplu, aspirați cât mai mult posibil din medicament prin canulă, infiltrați zona afectată cu soluție salină 0,9% și aplicați comprese calde. Antihistaminicele și corticosteroizii pot obține ameliorarea simptomelor.

Grețurile și vărsăturile

Severitatea acestor efecte secundare comune variază în funcție de citotoxicitate și sunt în particular importante în relație cu derivații de platină. Pot fi eliminate la 75% dintre pacienți prin utilizarea de antiemetice moderne. În funcție de potențialul emetogen al chimioterapicelor administrate, trebuie utilizat un protocol anti-emetogen etapizat, cu antiemetice precum metoclopramid și domperidona, urmate de antagoniști 5-HT_3 (5-hidroxitriptamină, serotonină) (ex. Ondansetron, Granisetron) cu dexametazonă. ***Aprepitant***, un antagonist al receptorilor de neurokinină, este util în prevenirea greșturilor și a vărsăturilor acute și întârziate. Se utilizează împreună cu dexametazonă și un antagonist 5-HT_3. Medicamente precum ciclizina, olanzapina, levomepromazina și benzodiazepinele pot fi utilizate pentru a controla greața persistentă.

Efecte asupra părului, pielii și unghiilor

Multe medicamente citotoxice (dar nu toate) sunt capabile să provoace căderea părului. Răcirea scalpului poate fi uneori utilizată pentru a reduce alopecia, dar, în general, acest efect secundar poate fi evitat doar prin selectarea medicamentelor, acolo unde acest lucru este posibil. Părul reîncepe să crească la finalizarea chimioterapiei. Unghiile vor prezenta dungi de aspect diferit, reflectând perioadele de încetare a creșterii lor în timpul fiecărui ciclu de chimioterapie (**Fig. 6.12**), iar toxicitatea cutanată poate fi deosebit de pronunțată în urma administrării de 5-FU, capecitabină sau docetaxel (**Fig. 6.13**).

Astenia și fatigabilitatea

Acestea sunt adesea semnificative și pot continua după finalizarea terapiei. Alte probleme, cum ar fi anemia sau depresia, pot exacerba astenia și fatigabilitatea. Trebuie acordată o atenție particulară nutriției, hidratării, igienei somnului, exercițiilor fizice blânde, prioritizării sarcinilor, stabilirii unui ritm de activitate sustenabil și a unor obiective realiste, cu programarea unor perioade de odihnă în timpul zilei.

Supresia activității medulare și imunosupresia

Majoritatea medicamentelor citotoxice produc inhibarea producției de globule roșii, globule albe și trombocite, într-o manieră dependentă de doză (**Fig. 6.14**). Administrarea cu intenție curativă a unui tratament poate implica alegerea unor chimioterapice cu activitate mielosupresivă intensă, în ciuda capacității acestora de a induce evenimente potențial fatale, deși rare, de tipul infecțiilor sau hemoragiilor. Anemia și trombocitopenia pot fi gestionate prin transfuzii de celule roșii sau trombocite. Infecția neutropenică este prezentată la p. 116). Riscul problemelor infecțioase poate fi redus prin utilizarea profilactică de antibiotice, cum ar fi ciprofloxacin, sau utilizarea G-CSF ca prevenție primară în protocoalele de chimioterapie cu risc semnificativ de neutropenie febrilă, dar și pentru altele mai puțin intensive, administrate însă unor pacienți care prezintă un risc crescut datorită vârstei sau comorbidităților.

Cadranul 6.17 Protocoale de chimioterapie frecvent utilizate în oncologie

Cancer	Abreviere[a]	Protocol
Sân	AC	Adriamicină (doxorubicină), Ciclofosfamidă
Plămân	PE	Cisplatin, etoposid
Stomac	ECF	Epirubicină, cisplatin, 5-fluorouracil
Colorectal	FOLFOX	Oxaliplatin, 5-fluorouracil, acid folinic

[a]Unele dintre abrevieri sunt derivate din denumiri comerciale.

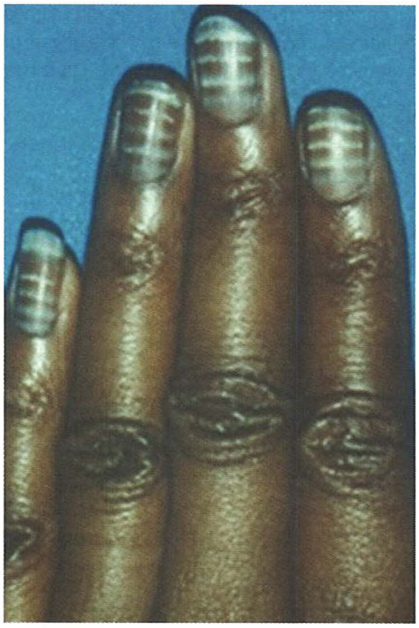


Fig. 6.12 Încetarea creșterii unghiilor cu fiecare ciclu de chimioterapie (liniile lui Beau).

Mucozita

Acest efect secundar comun al chimioterapiei reflectă sensibilitatea mucoaselor la agenți antimitotici. Mucozita provoacă dureri severe în regiunea orofaringiană și probleme de deglutiție și nutriție. Poate fi generalizată (la nivelul întregului tract digestiv) și poate provoca diaree potențial letală. Tratamentul presupune o igienă bucală strictă, incluzând utilizarea de ape de gură antiseptice și anti-micotice (Candida); dacă mucozita este severă, este necesară reechilibrarea hidroelectrolitică și antibioterapia, deoarece mucoasele reprezintă o poartă de intrare pentru microorganismele cu tropism enteral. Palifermin, un factor de creștere recombinant derivat din keratinocite, poate ameliora mucozita severă indusă de chimio- și radioterapie.

Alte toxicități

Cardiotoxicitatea

Este un efect advers rar al chimioterapiei, asociat de obicei cu utilizarea antraciclinelor (cum ar fi doxorubicina); se poate prezenta ca aritmie acută în timpul administrării chimioterapiei sau ca insuficiență cardiacă prin cardiomiopatie, după expunere pe termen lung (**Fig. 6.15**). Această toxicitate este dependentă de doză și poate fi prevenită în cele mai multe cazuri prin restricția cantității totale de antracicline administrate la intervalul considerat sigur (echivalent cu o doză cumulativă de doxorubicină de 450 mg/m² suprafață corporală). Riscul de cardiomiopatie indusă de antracicline este, de asemenea, dependent de alte tratamente, cum ar fi administrarea de trastuzumab sau radioterapia, precum și de alți factori de risc cardiac, ca de exemplu hipertensiunea, fumatul și hipercolesterolemia. Cardiotoxicitatea poate fi, de asemenea, redusă prin utilizarea unui analog al doxorubicinei (epirubicina) sau prin reducerea concentrațiilor maximale ale medicamentului prin administrarea de preparate cu eliberare întârziată, cum ar fi doxorubicina liposomală. 5-FU și pro-drogul său, capecitabina, pot provoca ischemie cardiacă.

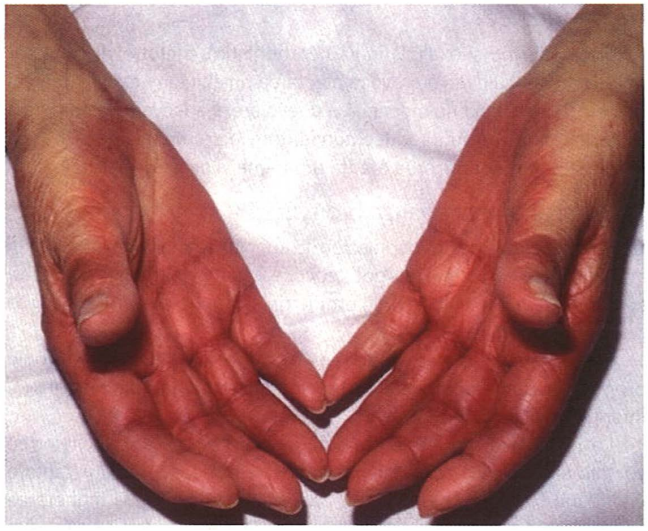


Fig. 6.13 Mâini care prezintă toxicitate cutanată palmo-plantară.

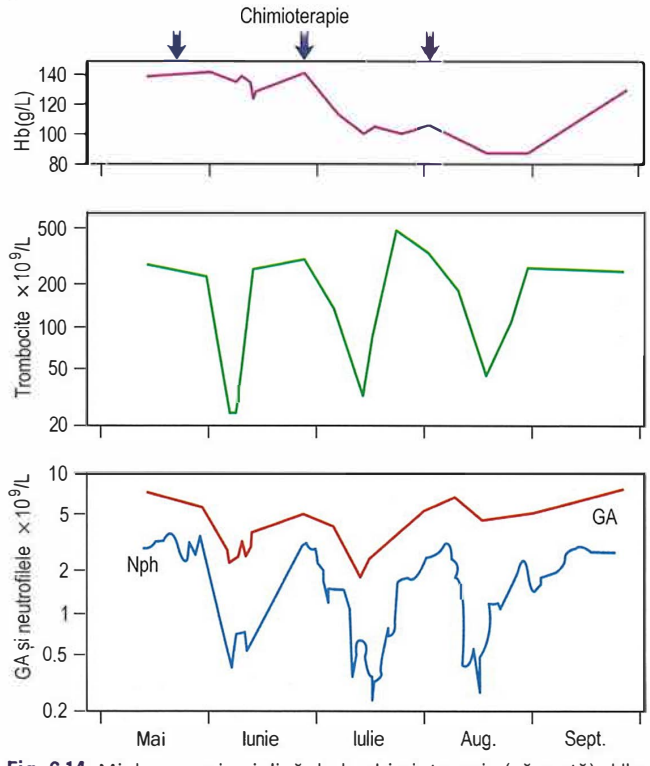


Fig. 6.14 Mielosupresia ciclică de la chimioterapie (săgeată). Hb, hemoglobină; Nph, neutrofile; GA, globule albe.

Neurotoxicitatea

Aceasta survine predominant în relație cu alcaloizii de Vinca, taxanii și derivații de platină (cu excepția carboplatin). Este dependentă de doză și cumulativă. Chimioterapia trebuie de obicei întreruptă înainte de apariția unei polineuropatii semnificative, care, odată dezvoltată, este doar parțial reversibilă. *Alcaloizii de Vinca, cum ar fi vincristina, nu trebuie administrați niciodată intratecal*, deoarece leziunile neurologice sunt progresive și fatale.

Nefrotoxicitatea

Cisplatin (dar nu și oxaliplatin sau carboplatin), metotrexat și ifosfamida au potențialul de a provoca afectarea rinichiului. Aceasta poate fi de obicei prevenită prin menținerea unei diureze adecvate pe parcursul tratamentului, pentru a reduce concentrațiile de medicament în tubii renali, și prin monitorizarea atentă a parametrilor funcției renale.

Sterilitatea și menopauza prematură

Unele medicamente antineoplazice, în special agenții alchilanți, dar și antraciclinele și docetaxel, pot provoca leziuni gonadice, rezultând sterilitate și, la femei, încetarea producției ovariene de estrogeni, care poate fi ireversibilă.

La bărbați, prezervarea spermei înainte de chimioterapie trebuie propusă pacientului atunci când chimioterapia este administrată cu intenție curativă.

La femei, cea mai eficientă metodă este colectarea ovocitelor ce vor fi fertilizate *in vitro* și crioconservate ca embrioni pentru implantare ulterioară; cu toate acestea, este posibilă și colectarea și înghețarea prin vitrificare a ovocitelor nestimulate. Crioconservarea țesutului ovarian și recuperarea ovocitelor viabile pentru fertilizare ulterioară sunt încă experimentale. Recuperarea funcției gonadice depinde de starea anterioară tratamentului; la femei, acest lucru este legat în principal de vârsta menarhei, cele cu vârsta sub 40 de ani având o rezervă ovariană semnificativ mai mare.

Cancere secundare

Medicamentele antineoplazice prezintă potențial mutagen, iar dezvoltarea unei a doua neoplazii, cel mai frecvent o leucemie acută, este un efect advers tardiv rar, dar în mod particular nefavorabil la pacienți de altfel vindecați de neoplaziile lor inițiale. Sunt implicați în mod particular agenții alchilanți, antraciclinele și epipodofilotoxinele.

Principiile hormonoterapiei

Estrogenii sunt capabili să stimuleze creșterea tumorilor maligne de sân și de endometru, iar androgenii pot stimula proliferarea celulară în cancerul de prostată. Eliminarea acestor factori de creștere prin manipularea mediului hormonal poate duce la apoptoză și regresia cancerului. Terapia endocrină poate fi curativă la o proporție de pacienți cu cancer de sân sau de prostată tratați în adjuvanță pentru boală micrometastatică, respectiv reprezintă un tratament cu toxicitate minimă, noncurativ (paliativ) în boala avansată sau metastatică. Prezența detectabilă a receptorilor hormonali celulari este puternic predictivă pentru răspunsul terapeutic. Totuși, acesta este modificat și de numeroasele interacțiuni moleculare dintre căile de activare ale, de exemplu, receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR, epidermal growth factor receptor), receptorului pentru androgeni (AR (vezi p. 128)) și receptorului de estrogen (ER) (vezi p. 122).

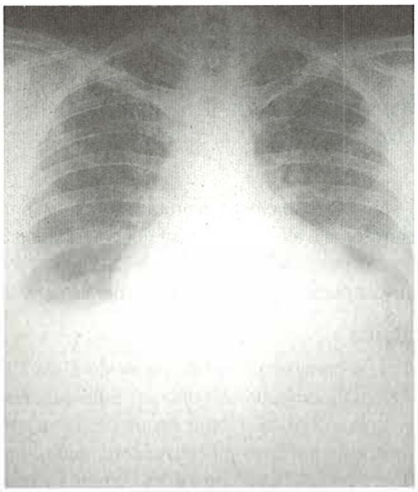


Fig. 6.15 Cardiomiopatie dilatativă determinată de antracicline, cu insuficiență cardiacă congestivă.

Principiile terapiei biologice și țintite

Imunoterapia

Anumite antigene specifice celulelor canceroase, cum ar fi secvențele de imunoglobulină tumorală din antigenele melanomului, au fost utilizate ca vaccinuri tumorale, împreună cu manipularea sistemului imunitar pentru a depăși toleranța. Receptorii himerici antigenici dezvoltați prin inginerie genetică (CAR, chimeric antigen receptors), ce direcționează celulele T către ținte antigenice specifice, au potențialul de a deveni un component important al tratamentului pentru o multitudine de tipuri de cancer.

Interferonii

Interferonii sunt citokine naturale care mediază răspunsul imun celular. Interferonul-alfa (IFN-α) a fost utilizat pentru a trata melanomul avansat și carcinomul cu celule renale.

Tratamentul cu IFN are efecte secundare (vezi p. 1281): cel mai frecvent, simptome pseudo-gripale, care tind să diminueze în timp, și fatigabilitate, care în general nu se ameliorează și poate deveni un factor limitant al tratamentului. IFN a fost administrat anterior zilnic, ca injecție subcutanată, dar conjugarea cu polietilen-glicol (PEG-interferon) a permis o reducere a frecvenței administrărilor și a severității efectelor secundare.

Interleukinele

Interleukina 2 (IL-2), o proteină recombinantă, este utilizată pentru a activa răspunsurile celulelor T, adesea concomitent cu activarea stimulată de IFN a celulelor B. A fost observată o activitate antitumorală în carcinomul cu celule renale și melanom, unde 10–20% dintre pacienți pot înregistra răspunsuri tumorale, ocazional menținute pe perioade lungi de timp. Toxicitatea este frecventă; cea precoce include sindromul de extravazare capilară cu hipotensiune și edem pulmonar, în timp ce tiroidita autoimună și vitiligo apar tardiv.

Inhibitorii punctelor de control imune

Acești noi agenți interferează direct cu relația dintre limfocitele T și celulele prezentatoare de antigeni sau celulele tumorale pentru a înlătura problemele (frecvente în cancer) legate de toleranța imună și anergie. Ipilimumab este un anticorp monoclonal (AcMo) ce blochează receptorul CD152 (CTLA4), responsabil pentru inhibarea răspunsurilor celulelor T, și este activ în tratamentul melanomului. Inhibitorii receptorului de moarte programată (PD-1, programmed death) sau ai liganzilor săi – PD-L1 și PD-L2 – de la nivelul celulelor T activate, reactivează limfocitele T citotoxice specific tumorale, astfel încât ipilimumab plus nivolumab (un blocant al receptorilor PD-1) au dublat rata de răspuns de la 20% la 40% în melanomul metastatic. O multitudine de studii clinice examinează acum acești agenți într-o varietate de alte tipuri de cancer.

Imunomodulatoare: talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă

Familia medicamentelor imunomodulatoare (IMID) este utilizată din ce în ce mai mult într-o serie de afecțiuni maligne, cum ar fi mielomul multiplu, leucemia limfatică cronică și sindroamele mielodisplazice, precum și în unele tumori solide. Au funcții anti-angiogenice, precum și efecte asupra producției de citokine, a interacțiunilor tumorale/stromale și a funcțiilor co-stimulatoare ale celulelor T. Toate sunt considerate teratogene și trebuie evitate la femeile cu potențial reproductiv, cu excepția cazului în care se iau măsuri de precauție suplimentare împotriva concepției. Conform unor evidențe din ce în ce mai solide, IMID par să funcționeze prin legarea proteinei ligaza E3, cereblon, care acționează prin degradarea a doi factori specifici de transcripție a celulelor B, IKZF1 și IKZF3.

Terapiile țintite

Domeniul terapiilor țintite, în rapidă dezvoltare, include AcMo, inhibitori ai kinazelor de receptor și molecule mici blocante de receptori. Exprimarea moleculei vizate („țintă") nu este suficientă în sine pentru a indica faptul că utilizarea medicamentului corespunzător va avea efect terapeutic, deoarece este, de asemenea, necesar ca acesta să poată întrerupe o cale critică pentru proliferarea acelui cancer.

Anticorpii monoclonali

Anticorpii monoclonali (AcMo; **Cadranul 6.18**) contra antigenelor tumorale de suprafață (ex. trastuzumab sau trastuzumab emtansine pentru cancerul mamar) pot fi „umanizați" și modificarea lor prin inginerie genetică le poate conferi funcții variate, incluzând:

- activitate ca moleculă de transport țintit pentru toxine sau radioizotopi contra celulelor tumorale
- activitate ca agenți anti-factor de creștere prin inhibarea dimerizării porțiunii extracelulare a receptorului corespunzător, eventual administrați împreună cu chimioterapia.

Efectele secundare sunt legate de reacțiile de hipersensibilitate la proteina străină și de reactivitățile încrucișate specifice: de exemplu, trastuzumab pentru miocard, bevacizumab pentru mucoase și cetuximab pentru foliculii cutanați.

Inhibitorii căilor de semnal intracelulare

Multe tipuri de celule maligne sunt transformate prin activitatea produselor proteice ale oncogenelor, care transmit semnale pro-proliferative prin fosforilarea reziduurilor de tirozină de la nivelul porțiunii intracelulare a receptorilor factorilor de creștere. Inhibitorii de molecule mici (**Cadranul 6.19**) au mai multe avantaje farmacocinetice față de inhibitorii de tip AcMo. Primul exemplu a fost inhibitorul de tirozin-kinază (TKI, tyrosine kinase inhibitor) imatinib, care inhibă în mod specific oncoproteina de fuziune BCR-ABL și c-Kit. Acest compus reprezintă un tratament extrem de eficient pentru leucemia mieloidă cronică și GIST, care se caracterizează prin prezența țintei c-Kit. Lapatinib, care inhibă HER2, a crescut supraviețuirea în cancerul de sân. TKI mai puțin specifici, sunitinib și pazopanib, care inhibă semnalizarea prin EGFR și receptorul factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor), s-au dovedit eficienți în cancerul renal metastatic, în timp ce afatinib, erlotinib și gefitinib au demonstrat activitate în cancerul pulmonar. Vemurafenib este un inhibitor kinazic specific pentru mutația BRAF-V600, fiind utilizat în melanomul malign (vezi p. 691). Multe alte molecule similare se află în stadii de dezvoltare preclinice sau clinice timpurii, dar eficacitatea lor este limitată de heterogenitatea intratumorală și de faptul că nu toate anomaliile genomice din tumora respectivă ar putea fi reprezentate într-un singur specimen de biopsie. Vandetanib, inhibitor atât al VEGF cât și al C-RET, este util în tratamentul cancerului tiroidian medular.

Inhibitorii proteasomului

Proteasomul degradează proteinele redundante sau deteriorate care au fost „etichetate" ca atare printr-un proces numit ubiquitinare. Astfel de proteine includ cicline și kinaze ciclin-dependente, precum și factori aparținând căii factorului nuclear kappa-B (NFκB). Inhibarea proteasomului duce la apoptoză în celulele canceroase și este sinergică cu alte tratamente, cum ar fi steroizii și chimioterapia. Bortezomib este primul astfel de inhibitor intrat în practica clinică și este utilizat în mielom, precum și în unele tipuri de limfom non-Hodgkin. Există, de asemenea, adăugiri recente la această clasă, inclusiv carfilzomib și ixazomib.

Terapia genică

Oligonucleotidele antisens sunt secvențe scurte de baze ADN care inhibă în mod specific secvențe complementare ale ADN sau ARN. Ca urmare, ele pot fi generate țintit contra unor secvențe genetice specifice celulelor tumorale. Dezvoltarea lor clinică a fost încetinită datorită captării slabe la nivelul celulelor tumorale și degradării rapide de către endonucleazele naturale. Cu toate acestea, s-a demonstrat că o secvență antisens îndreptată împotriva oncogenei *Bcl-2* are un efect antitumoral la pacienții cu limfom non-Hodgkin. Vectorii virali pentru transfecția celulelor tumorale in vivo sunt testați ca o modalitate de a oferi terapie genică de înlocuire specifică în cancerele capului și gâtului.

Cadranul 6.18 Anticorpi monoclonali (AcMo, monoclonal antibodies) utilizați în oncologie

Antigen	Mutație/amplificare	Cancer	AcMo
EGFR	amplificare *cERBB2/HER2*	Sân, gastric	**Trastuzumab**
	amplificare *cERBB2/HER2*	Sân	**Pertuzumab**
	RAS/BRAF wt	Colorectal, orofaringian	**Cetuximab**
	RAS/BRAF wt	Colorectal	**Panitumumab**
CTLA-4	+	Melanom	**Ipilumumab**
VEGFR	+	Colorectal, ovarian	**Bevacizumab**
PD-1	+	Melanom, boală Hodgkin limfom, NSCLC	**Nivolumab**
RANKL	+	Metastaze osoase	**Denosumab**

CTLA-4, proteina 4 asociată limfocitelor T citotoxice; EGFR, receptor pentru factorul de creștere epidermală; NSCLC, cancer bronho-pulmonar non-microcelular (non-small-cell lung cancer); PD-1, proteina 1 a morții celulare programate (programmed cell death protein 1); RANKL, receptor activator al ligandului nuclear factor kappa-B; VEGFR, receptor pentru factorul vascular de creștere endotelială.

Cadranul 6.19 Terapii inhibitorii ale semnalizării intracelulare utilizate în oncologie

Genă	Modificare genetică	Cancer	Agent terapeutic
Acțiune la nivelul receptorilor tirozin-kinazici			
EGFR	Mutație, amplificare	NSCLC	**Gefitinib, erlotinib, afatinib**
ERBB2	Amplificare	Sân	**Lapatinib**
PDGFRA	Mutație	GIST	**Sunitinib, imatinib, nilotinib**
PDGFRB	Translocație	Leucemie mielomonocitară cronică	**Sunitinib, sorafenib, imatinib**
ALK	Mutație sau amplificare	Plămân, neuroblastom	**Crizotinib, alectinib**
c-Met	Amplificare	NSCLC rezistent la Gefitinib, gastric	**Crizotinib**
c-Kit	Mutație	GIST	**Sunitinib, imatinib**
RET	Mutație, translocație	Cancer medular tiroidian	**Vandetanib**
Acțiune la nivelul serin-treonin kinazelor			
BRAF	Mutație (V600E)	Melanom	**Vemurafenib**
mTOR	Activare crescută	Carcinom renal, sân	**Everolimus**
Acțiune la nivelul ADN-ului (procese de distrucție/reparare)			
BRCA1 și *BRCA2*	Mutație (efect sintetic letal)	Sân, ovar	**Olaparib (inhibitor PARP)**

GIST, tumora gastro-intestinală stromală; NSCLC, cancer bronho-pulmonar non-microcelular (non-small-cell lung cancer).

depinde de sensibilitatea țesutului iradiat, de volumul țintă și de tipul de fracționare; din punct de vedere terapeutic, se recomandă măsuri suportive până la repararea tisulară fiziologică. Toxicitatea poate fi, de asemenea, mai severă în cazul expunerii concomitente la agenți radiosensibilizanți, cel mai frecvent din clasa citostaticelor, precum bleomicina, actinomicina, antraciclinele, cisplatinul și 5-fluorouracilul.

Efectele secundare cronice apar la mai multe luni sau ani după tratament și, deoarece au un mecanism diferit, nu se corelează cu prezența sau severitatea efectelor secundare acute. În general, sunt datorate pierderii celulelor lent proliferative și apariției unei endarterite locale ce determină ischemie și fibroză proliferativă ulterioară. Probabilitatea de apariție și severitatea efectelor secundare cronice depinde de doza totală de radiații și de tipul fracționării utilizate în protocol. Dacă radioterapia este administrată la nivelul oaselor ce încă prezintă cartilaj de creștere, aceasta se poate asocia cu tulburări de dezvoltare și anomalii scheletale la vârstă adultă.

La zece-douăzeci de ani după radioterapia curativă a unei tumori, există posibilitatea apariției unui al doilea cancer (cancer secundar) consecutiv expunerii la radiații. De obicei, malignitățile hematologice secundare apar mai devreme decât tumorile solide de la nivelul țesutului cu antecedente de iradiere. Mai mult, apariția acestora din urmă depinde foarte mult de statusul țesutului în momentul administrării radioterapiei – de exemplu, probabilitatea transformării maligne a unui țesut mamar iradiat este de 300 de ori mai mare dacă radioterapia a survenit la pubertate comparativ cu dacă radioterapia a survenit in a treia decadă de viață. Pacienții fumători au o probabilitate mai mare de a fi diagnosticați cu un cancer secundar de tip pulmonar. Tratamentul tumorilor apărute consecutiv expunerii la radiații poate fi curativ în contextul în care există măduvă disponibilă pentru reconstrucția sistemului hematopoietic sau dacă întregul țesut potențial malign poate fi rezecat (ex. cancer tidoidian după radioterapie pentru limfom).

URGENȚE ONCOLOGICE

Îngrijirea în regim de urgență a tuturor pacienților cu un diagnostic cunoscut de cancer este uneori denumită oncologie acută; în astfel de situații, este esențială coordonarea membrilor echipei multidisciplinare și accesul la tratamente din mai multe specialități cu scopul de a optimiza utilizarea resurselor disponibile. Mai mult, există urgențe oncologice comune tuturor pacienților cu cancer pentru care intervenția terapeutică promptă este esențială (**Cadranul 6.23**).

Neutropenia febrilă (sepsis neutropenic)

Neutropenia febrilă reprezintă cea mai frecventă cauză de adresare în urgență a pacientului oncologic și trebuie inclusă întotdeauna în diagnosticul diferențial pentru oricine raportează stare generală influențată la mai puțin de o lună de la administrarea chimioterapiei. Pacienții cu neutropenie au un risc crescut de infecții bacteriene și fungice, etiologia cel mai frecvent incriminată în aceste cazuri fiind flora intestinală. Din acest motiv, unele centre recomandă o dietă specifică pentru pacienții cu risc, dietă caracterizată prin contaminare bacteriană și fungică minimă (**Cadranul 6.24**). Toți pacienții trebuie informați referitor la posibilitatea apariției febrei în contextul neutropeniei. De asemenea, pot apărea și simptome nespecifice precum sindromul emetic, diareea, somnolența sau dispneea, inclusiv în absența febrei. Diagnosticul pozitiv este dat de hemoleucogramă. La pacienții ce au valori ale neutrofilelor $<1{,}0 \times 10^9$/L, se va iniția în urgență antibioterapie empirică cu spectru larg. Semnele de afectare sistemică, precum tahicardia, hipotensiunea sau oliguria sunt indicatori de gravitate, iar pacienții cu aceste modificări trebuie internați și tratați cu medicamente administrate intravenos (**Cadranul 6.25**). Odată ce rezultatele microbiologice devin disponibile, antibioterapia empirică inițiată trebuie revizuită în funcție de spectrul de sensibilitate.

Orice pacient cu sepsis neutropenic trebuie tratat în colaborare cu echipa multidisciplinară oncologică, iar spitalele ar trebui să aibă protocoale clare pentru inițierea antibioterapiei empirice cât mai rapid, ideal în mai puțin de o oră de la adresarea pacientului în departamentul de urgențe. În unitățile cu experiență în evaluarea și tratarea neutropeniei febrile, există posibilitatea implementării unei strategii diferențiate, cu evitarea internării pacienților cu risc scăzut și recomandarea antibioterapiei orale cu amoxiclav și ciprofloxacin la domiciliu. Pacienții cu un risc scăzut de complicații nu au la prezentare tahicardie, hipotensiune, hipoxie sau mucozită, iar durata estimată de recuperare a funcției medulare trebuie să fie relativ scurtă.

Embolia pulmonară

Embolia pulmonară reprezintă o complicație frecvent întâlnită la pacientul oncologic, fiind cel mai des un efect secundar al chimioterapiei (**Fig. 6.16**). Debutul este în general prin dispnee de etiologie neprecizată cu

Cadranul 6.23 Oncologie acută: semne/simptome și cauzele cele mai frecvente la pacientul cu cancer

Semn/simptom	Etiologie frecventă
Febră	Sepsis neutropenic
Dispnee	Embolie pulmonară, pleurezie Sepsis neutropenic Obstrucție bronșică și colapsul unui lob pulmonar Ascită în tensiune
Hipotensiune	Sepsis neutropenic Embolie pulmonară, tamponadă cardiacă
Edem facial	Obstrucția venei cave superioare
Pareza membrelor inferioare	Compresie medulară
Deteriorarea statusului mental	Hipercalcemie Hipertensiune intracraniană
Insuficiență renală	Uropatie obstructivă, sepsis Iatrogenă: anti-inflamatoare nesteroidiene, metotrexat, cisplatin Metabolică: hipercalcemie, hiperuricemie, proteine în cadrul mielomului, sindrom de liză tumorală
Hemoragie	Eroziune tumorală, trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată
Durere osoasă	Fractură pe os patologic
Abdomen acut chirurgical	Obstrucție intestinală și perforație
Icter	Masă obstructivă hepatică, distrucția parenchimului hepatic secundară invaziei tumorale sau medicamentelor

Cadranul 6.22 Efectele secundare ale radioterapiei

Efecte secundare acute temporare, dependente de regiunea iradiată
- Anorexie, sindrom emetic, stare generală influențată
- Mucozită, esofagită, diaree
- Alopecie
- Mielosupresie

Efecte secundare tardive
- Piele: ischemie, ulcerație
- Os: necroză, fractură, sarcom
- Cavitate orală: xerostomie, ulcerație
- Intestin: stenoză, fistulă, diaree
- Vezică urinară: fibroză, micțiuni frecvente, incontinență
- Vagin: dispareunie, stenoză
- Plămân: fibroză, dispnee
- Cord: fibroză pericardică, cardiomiopatie, vasculopatii
- Sistem nervos central: mielopatie
- Gonade: infertilitate, menopauză
- Cancere secundare: ex. leucemii, cancer tiroidian
- Altele: stenoză de arteră carotidă

acutizări periodice datorate embolilor de dimensiuni mici, durerea toracică fiind mai rar întâlnită. Embolia pulmonară trebuie inclusă în diagnosticul diferențial la orice pacient oncologic care se prezintă cu hipoxie, dispnee sau durere toracică. Evaluarea imagistică de elecție pentru confirmarea diagnosticului este reprezentată de angiografie pulmonară (angio-CT). Anticoagularea profilactică trebuie inițiată la toți pacienții oncologici imobilizați la pat (vezi p. 1013). Deoarece terapia cu warfarină este ineficientă, iar anticoagulantele orale directe nu sunt încă aprobate, heparina cu greutate moleculară mică este opțiunea de elecție în tratamentul coagulopatiei la pacienții oncologici.

Sindromul de venă cavă superioară

Sindromul de venă cavă superioară (obstrucția venei cave superioare) (**Fig. 6.17**) poate apărea în orice tumoră de mediastin superior, dar este în general asociată cu cancerul bronho-pulmonar și cu limfomul. Cel mai frecvent, pacientul se adresează pentru tulburări respiratorii și/sau de deglutiție, stridor, edem la nivelul faciesului și brațelor, congestie la nivelul venelor gâtului și distensia venelor de la nivelul toracelui superior și brațelor. Tratamentul constă în administrarea rapidă de corticosteroizi, urmată de chimioterapie (dacă tumora este considerată chimiosensibilă) și, în unele cazuri, de radioterapie la nivelul mediastinului. Poate fi necesară și inițierea terapiei anticoagulante sau stentarea vasculară. Unele tumori, precum limfoamele, cancerele bronho-pulmonare cu celule mici sau tumorile germinale sunt atât de chimiosensibile, încât inițierea chimioterapiei este preferabilă; un alt argument împotriva radioterapiei ca tratament de primă linie în aceste cazuri este că masele obstructive sunt în general de dimensiuni mari și boala este probabil metastatică la acel moment. Decizia referitoare la tratament trebuie luată cât mai repede și trebuie bazată pe prognosticul pacientului, ținând cont de faptul că poate fi necesar suport ventilator până la obținerea decompresiei.

Sindromul de compresiune medulară

Compresiunea medulară (vezi p. 823) trebuie diagnosticată cât mai repede, iar tratamentul trebuie inițiat în urgență, ideal în primele 24 de ore de la debutul parezei, pentru a recupera cât mai mult din capacitatea funcțională pre-existentă. La debut, simptomele neurologice pot fi

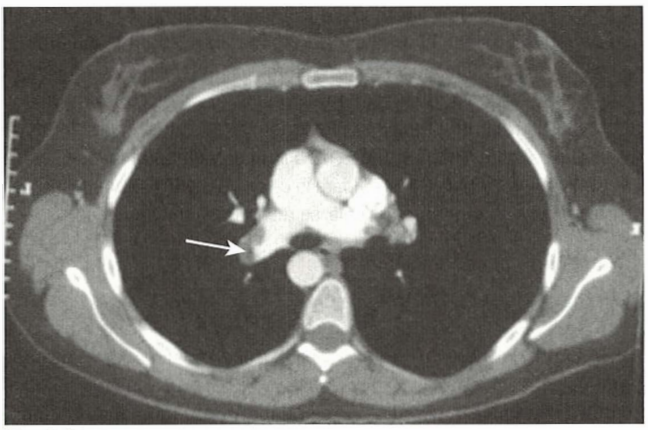


Fig. 6.16 Embolie pulmonară (săgeată) (observabilă ca un defect de umplere pe un examen angio-CT pulmonar).

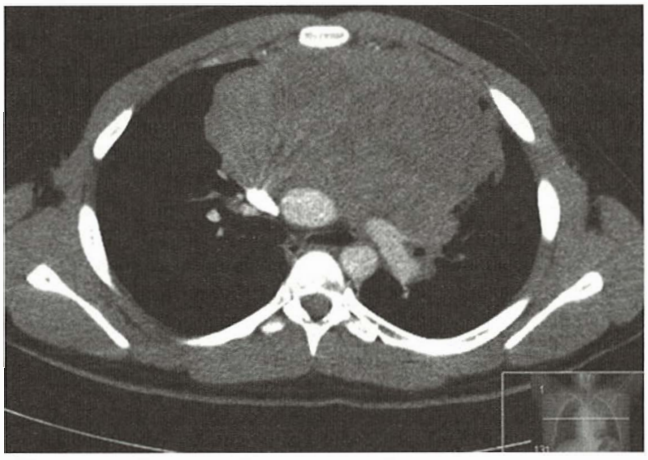


Fig. 6.17 Masă tumorală voluminoasă în mediastinul anterior la un pacient care se prezintă cu obstrucție de venă cavă superioară determinată de un limfom T-limfoblastic.

Cadranul 6.24 Dieta neutropenică

Alimente și băuturi ce trebuie evitate

- Toate legumele nepreparate termic și majoritatea fructelor – se va curăța inclusiv coaja subțire de pe banane sau portocale
- Carnea crudă sau gătită „în sânge"
- Peștele
- Ouăle crude sau insuficient preparate termic
- Mâncărurile achiziționate de la raionul de salate sau de delicatese
- Brânzeturi albastre moi/cu mucegai, ex. brie, camembert, stilton
- Apa din diferite tipuri de fântâni – se va fierbe timp de un minut înainte de a fi consumată

Alimente și băuturi considerate „sigure"

- Legume preparate termic
- Sucuri îmbuteliate și fructe de la conservă
- Carnea bine gătită
- Ouăle fierte tari (se vor evita gălbenușurile moi)
- Cărnurile vidate (se va evita carnea proaspăt tăiată)
- Lapte, brânză sau iaurt supuse procesului de pasteurizare
- Apă de la robinet (dacă sursa este cunoscută), apă îmbuteliată

Cadranul 6.25 Abordarea terapeutică a neutropeniei febrile

- Neutropenia febrilă se definește ca febră ≥38,5°C la o măsurare cu termometrul sau febră ≥38°C cu durata mai mare de o oră
- La pacienții cu tratament de fond cu antipiretice/corticosteroizi și pacienții vârstnici, febra poate lipsi
- Uneori, hipotermia sau deteriorarea clinică pot fi primul semn

Intervenția imediată este esențială

- Se va iniția administrarea de fluide intravenoase cât mai rapid pentru a restabili funcția circulatorie; se va monitoriza diureza, scorul Glasgow și presiunea venoasă centrală
- Se vor preleva hemoculturi, sumar de urină, scaun și spută pentru analiză microbiologică
- Se va evalua starea generală. Suportul inotrop pozitiv și internarea în secția de terapie intensivă trebuie luate în considerare încă din fazele incipiente
- Se va iniția antibioterapia empirică conform ghidurilor și sensibilităților microbiene locale:
  - Antibioticul pentru care se optează trebuie să aibă activitate împotriva bacteriilor enterice Gram-negative și împotriva *Pseudomonas*-ului, ex. ceftazidim sau piperacilină-tazobactam cu gentamicină; sau meropenem monoterapie
  - Poate fi necesară utilizarea unui antibiotic cu activitate împotriva stafilococilor, ex. vancomicină, în special la pacienții cu cateter venos central
- Dacă pacientul se deteriorează în continuare și/sau dacă în continuare are febră, se recomandă schimbarea antibioticului în funcție de rezultatul culturilor sau creșterea empirică a antibioticului cu acțiune pe Gram negativi, cu eventuala adăugare a unui antibiotic cu eficacitate pe Gram pozitivi. Decizia se va lua în colaborare cu departamentul de microbiologie.
- Dacă febra nu răspunde la antibioterapia cu spectru larg, se recomandă efectuarea unei evaluări imagistice (ex. CT) pentru a detecta o sursă ocultă a sindromului febril. De asemenea, se va evalua oportunitatea adăugării terapiei împotriva infecțiilor opotuniste:
  - Amfotericină B lipozomală sau voriconazol – *Candida* și *Aspergillus*
  - Co-trimoxazol în doză mare – *Pneumocystis*
  - Claritromicină – *Mycoplasma* și *Legionella*
  - Tratament tuberculostatic – *Mycobacterium tuberculosis*

incomplete, sunt predominant subiective și prezintă agravare progresivă. Investigația de elecție este reprezentată de examenul IRM al întregii coloane. Tratamentul inițial constă în administrarea de corticosteroizi în doză mare, cu implicarea echipei multidisciplinare în decizia terapeutică ulterioară. Neurochirurgul apreciază stabilitatea coloanei vertebrale, eventualele precauții ce trebuie luate la mobilizarea pacientului și rolul chirurgiei decompresive sau de consolidare în cazul bolilor cu extindere limitată. Dacă nu există indicație chirurgicală, se recomandă radioterapie.

Sindromul de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală apare atunci când există un proces de necroză masivă al celulelor tumorale după inițierea tratamentului anti-neoplazic. Se manifestă prin nivel seric crescut al potasiului, fosfatului și acidului uric, ceea ce determină hipocalcemie secundară. Aceste modificări biochimice pot determina aritmii cardiace și convulsii. Cristalele de acid uric se pot depune la nivelul tubilor renali, fenomenul fiind asociat cu insuficiență renală acută (nefropatie urică). Pentru acești pacienți este esențială o hidratare viguroasă astfel încât să fie menținută o diureză constantă. Cu toate acestea, o parte din cazuri vor necesita dializă pentru tratarea sindromului uremic, a oliguriei sau a dezechilibrelor hidro-electrolitice severe. La pacienții cu risc scăzut, profilaxia sindromului de liză tumorală se face prin administrarea pre-terapeutică de Allopurinol, un inhibitor al xantin-oxidazei. La pacienții cu risc crescut, profilaxia se realizează prin administrarea intravenoasă de rasburicază, o urat-oxidază recombinantă. Rasburicaza este utilă, de asemenea, și în tratamentul sindromului de liză tumorală.

Hipercalcemia acută

Simptomele cele mai frecvente ale hipercalcemiei acute sunt vărsăturile, sindromul confuzional, constipația și oliguria. Tratamentul include administrarea cu ritm rapid a fluidelor intravenos, pentru a restabili diureza, urmată de administrarea unui bisfosfonat intravenos – pamidronat sau, mai potent, acid zoledronic (vezi **Cadranul 21.56**). Identificarea și tratarea cauzei este esențială. Pentru cazurile refractare la terapia convențională, se poate utiliza denosumab sau calcitonină.

Sindromul de hipertensiune intracraniană

Creșterea presiunii intracraniene consecutiv prezenței metastazelor cerebrale determină cefalee, grețuri și vărsături. În general, nu sunt prezente semne de focalizare, iar edemul papilar este un semn infrecvent și foarte tardiv. Majoritatea cazurilor au un debut insidios cu simptome nespecifice precum somnolența sau deteriorarea mentală. Este necesară efectuarea unui IRM cerebral pentru confirmarea suspiciunii diagnostice. Tratamentul inițial este bazat pe corticosteroizi în doză mare. Dacă hipertensiunea intracraniană este datorată unei leziuni unice sau dacă metastaza afectează ventriculul IV, intervenția chirurgicală este tratamentul de elecție. Pentru celelalte cazuri, se recomandă radioterapia întregului creier sau RT stereotactică.

Obstrucția tumorală a căilor biliare

Principalul simptom este apariția icterului colestatic. Dacă obstrucția este secundară unui limfom, inițierea promptă a chimioterapiei specifice este tratamentul de elecție. Doar un procent mic din totalul tumorilor pancreatice și biliare sunt rezecabile chirurgical, cel mai frecvent acestea fiind localizate la nivelul căilor biliare distale. În consecință, tratamentul este exclusiv paliativ pentru majoritatea pacienților. Cu ajutorul progreselor tehnologice recente, tratamentul poate fi realizat endoscopic prin inserarea unor stenturi în arborele biliar pentru a restabili fluxul bilei. Stenturile metalice auto-expandabile au o perioadă de patență lungă, dar se asociază cu un risc infecțios crescut. Alternativ, pentru acei pacienți la care drenajul nu poate fi restabilit endoscopic, există varianta drenajului percutan.

Lecturi suplimentare

Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1844–1854.

ABORDAREA TERAPEUTICĂ A CELOR MAI FRECVENTE TUMORI SOLIDE

Mortalitatea secundară celor mai frecvente cancere este prezentată în **Cadranul 6.26**; în ultimii ani, se observă o creștere a supraviețuirii datorată progreselor înregistrate în domeniul prevenției, diagnosticului și tratamentului. Prezentarea, diagnosticul, istoria naturală și tratamentul celor mai des întâlnite cancere sunt descrise în diferite capitole ale acestei cărți; malignitățile hematologice sunt prezentate în **Capitolul 17**. Pentru a lua decizia de a începe o terapie anti-neoplazică cu viză curativă sau paliativă, sunt necesare informații detaliate referitoare la evoluția naturală a bolii, factorii prognostici și predictivi, statusul de performanță al pacientului și potențiala eficacitate a tratamentului. Abordarea terapeutică este, ideal, elaborată de o echipă multidisciplinară, în general condusă de un medic oncolog.

CANCERUL BRONHO-PULMONAR

Simptomatologia și diagnosticul cancerului bronho-pulmonar sunt prezentate pe larg în **Capitolul 28**. Opțiunile terapeutice curente sunt elaborate pe baza faptului că majoritatea pacienților sunt diagnosticați în stadii avansate de boală și au, implicit, un prognostic rezervat; în consecință, există numeroase studii clinice în derulare care evaluează diferite strategii de screening cu scopul de a diagnostica cancerul bronho-pulmonar în stadii precoce, aspect ce ar permite administrarea mai frecventă a unor terapii curative.

Cadranul 6.26 Index al supraviețuirii nete la 5 ani pentru diferite tipuri de cancer

Tip de cancer	Supraviețuire la 5 ani (%)	
	Bărbați	Femei
Pancreas	3,6	3,1
Plămân	8,4	11,6
Esofag	15,6	14,7
Stomac	19,5	17,7
Cerebral	17,8	19,5
Mielom multiplu	50	43,8
Ovar		46,4
Leucemie	53,3	49,1
Rinichi	56,7	55,6
Colon	59,2	57,3
Rect	56,6	59,8
Limfom Non-Hodgkin	68,1	69,7
Prostată	84,8	
Vezică urinară	56,5	45,3
Col uterin		67,5
Melanom	87,8	92,4
Sân		86,7
Limfom Hodgkin	84,1	86,3
Testicul	98	
Toate tipurile de cancer	49,2	59,2

(După Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population-based study. Lancet 2015; 385:1206–1218, cu permisiune.)

Prognostic

Din punct de vedere histologic, cancerul bronho-pulmonar este împărțit în două categorii (**Cadranul 6.27**):

- ***Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC, small-cell lung cancer)***, care se dezvoltă de la nivelul țesutului neuroendocrin și este caracterizat de tendința de a metastaza precoce.
- ***Cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC, non-small-cell lung cancer)***, care este mai probabil a fi diagnosticat într-un stadiu non-metastatic. Odată cu progresele înregistrate în domeniul terapiei, s-a ajuns la concluzia că și NSCLC-ul trebuie împărțit, la rândul său, în mai multe entități patologice deoarece abordarea terapeutică variază și unele medicamente sunt eficiente doar în anumite subtipuri.

Stadiul bolii la diagnostic și statusul de performanță al pacientului sunt elemente cheie în selectarea tratamentului și estimarea răspunsului sau prognosticului. Chiar dacă supraviețuirea generală la 5 ani a rămas de aproximativ 10%, noile abordări terapeutice încep să demonstreze avantaje de supraviețuire în subgrupuri selectate.

Stadializare

Dacă există posibilitatea, stadializarea se realizează cu ajutorul examinării PET-CT. Dacă nu sunt identificate metastaze la distanță, evaluarea suplimentară a adenopatiilor loco-regionale poate fi indicată în următoarele situații:

- ganglionii limfatici au dimensiuni crescute dar nu au o aviditate crescută pentru glucoză, *sau*
- ganglionii limfatici au dimensiuni normale, dar au afinitate crescută pentru glucoză.

În aceste cazuri, sunt necesare teste invazive pentru prelevarea unei mostre de țesut în vederea examenului anatomo-patologic: de exemplu, ultrasonografie endobronșică (EBUS) cu biopsie sau, în cazul unor adenopatii din vecinătatea esofagului, ecografie endoscopică (EUS) cu biopsie.

Principii de abordare terapeutică

Alegerea unei opțiuni de tratament depinde de stadiul bolii la diagnostic, de subtipul histologic, de prezența unor mutații genetice specifice, de statusul de performanță (vezi **Cadranul 6.13**) și, cel mai important, de preferința pacientului.

- Pentru tumori diagnosticate în ***stadiile 1-2***, tratamentul de elecție constă în intervenție chirurgicală (lobectomie sau pneumectomie) sau radioterapie stereotactică (SABR, stereotactic ablative radiotherapy) pentru cazurile în care chirurgia este contraindicată.
- Unii pacienți cu boală diagnosticată în ***stadiul 3A*** pot beneficia de tratament chirurgical, alternativa fiind o combinație între chimioterapie și radioterapie, tipul de combinație variind în funcție de subtipul histologic și rezultatele testelor de biologie moleculară.
- Pentru pacienții diagnosticați în ***stadii mai avansate***, sunt disponibili diferiți agenți terapeutici a căror administrare poate crește supraviețuirea. În plus, există terapii paliative specifice care pot ameliora simptomele și crește calitatea vieții.

Cadranul 6.27 Subtipuri histologice de cancer bronho-pulmonar

Subtip histologic	Procent din totalul cancerelor bronho-pulmonare
Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC)	15%
Cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC)	85%:
Adenocarcinom	40%
Cancer scuamocelular	35%
Carcinom cu celulă mare	10%
Altele (inclusiv tumori carcinoide și carcinoame sarcomatoide)	3%

(Adaptat după Wistuba I, Brambilla E, Noguchi M. Classic anatomic pathology and lung cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, eds. IASLC Thoracic Oncology, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier; 2018, pp. 143–146.)

Cancerul bronho-pulmonar non-microcelular

NSCLC este stadializat conform sistemului TNM (vezi **Cadranul 6.12** și **Cadranul 28.53**); în urma stadializării, boala este clasificată ca fiind localizată, local avansată sau metastatică, cu rate de supraviețuire la 5 ani care variază de la 55–67% la 23–40% și 1–3%, respectiv.

Tratament

Intervenția chirurgicală

Chirurgia poate reprezenta o opțiune terapeutică curativă în NSCLC (T1,N0,M0), deși doar 5–10% din totalul cazurilor sunt eligibile pentru rezecție, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70%. La pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, chirurgia nu reprezintă în general opțiunea de elecție, deoarece rata de mortalitate perioperatorie depășește frecvent supraviețuirea la cinci ani. O serie de studii clinice au subliniat potențialele beneficii ale chimioterapiei neoadjuvante, care poate converti o tumoră inoperabilă în operabilă și poate crește rata de supraviețuire la cinci ani la acei pacienți cu tumori operabile de la început.

Pentru neoplaziile diagnosticate într-un stadiu operabil – T1N0 până la T3N2 (stadiile I–IIIA), radioterapia și chimioterapia adjuvantă (post-operatorie) pot îmbunătăți prognosticul la pacienții cu un status de performanță bun. Beneficiile acestei abordări terapeutice au fost confirmate de Studiul internațional de adjuvanță în cancerul bronho-pulmonar (International Adjuvant Lung Cancer Trial) și de o meta-analiză a 12 studii clinice randomizate controlate. Chimioterapia pe bază de cisplatin a fost asociată cu un beneficiu în 60% din cazuri și a determinat o scădere a riscului relativ cu 11%, cu un beneficiu absolut de supraviețuire la 5 ani de 4% (de la 40,4% la 44,5%) pentru stadiile II și III. Nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative între administrarea chimioterapiei înainte de intervenția chirurgicală (neoadjuvantă) sau după (adjuvantă).

Evaluarea pre-operatorie include determinarea funcției pulmonare și a capacității de efort, care sunt utilizate pentru a aprecia statusul post-operator. După pneumectomie, de exemplu, posibilitatea de a avea o viață activă este scăzută dacă transferul de gaze este sub 50%.

Radioterapia curativă

La pacienții cu un status de performanță bun diagnosticați cu NSCLC stadiul 1, radioterapia în doză mare (65 Gy sau 6500 rads) se asociază cu o supraviețuire mediană de 27 de luni și cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 22%. Radioterapia este tratamentul de elecție pentru cazurile la care chirurgia nu este indicată, deși afectarea pre-existentă a capacității pulmonare poate fi o contraindicație relativă a radioterapiei. ***Pneumonita de iradiere*** (prezența unui infiltrat pulmonar pe topografia zonei iradiate în primele trei luni după radioterapie) este un efect secundar care poate apărea în 10–15% din cazuri. ***Fibroza radică***, definită ca o modificare fibrotică ce apare în zona iradiată și țesutul de vecinătate în primul an după radioterapie, apare cu grade diferite de severitate aproape la toți pacienții, dar este în general asimptomatică.

Inhibitorii tirozin-kinazici

Țesutul obținut prin biopsie este din ce în ce mai frecvent investigat cu ajutorul tehnicilor de secvențiere genică (NGS, next-generation sequencing, p.31) pentru a identifica prezența unor mutații activatoare oncogenice specifice (**Cadranul 6.28**). Acestea sunt mai frecvente la nefumători și sunt identificate în mai puțin de 5% din cazurile neselectate. Dacă se identifică prezența unei mutații, tratamentul de primă linie constă în administrarea unui inhibitor protein-kinazic (TKI) specific acestei mutații „driver" (**Cadranul 6.19**).

De exemplu, pentru pacienții care prezintă mutații la nivelul genei EGFR, poate fi ales un inhibitor tirozin-kinazic de generație 1 sau 2: afatinib sau erlotinib. Deși această terapie se asociază cu rate înalte de răspuns, pacienții cel mai frecvent progresează după 1–2 ani de la începerea tratamentului, moment în care se recomandă secvențierea genică a ADN-ului tumoral circulant pentru a identifica eventuala

Cadranul 6.28 Mutații activatoare întâlnite în cancerul bronho pulmonar non-microcelular

	EGFR	ALK	ROS-1	PDL-1	BRAF	NTRK
Adenocarcinom/ tumori neuroendocrine cu celulă mare	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Carcinom scuamos la nefumători	Y	Y		Y		Y
Carcinom scuamos la fumători				Y		

prezență a mutației T790, care generează rezistență la TKI-urile de linia întâi. Osimertinib, un TKI de generația a treia, este eficient în cazul tumorilor care dezvoltă acest mecanism de rezistență.

Imunoterapia

Lingandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PDL-1, programmed death ligand 1) și receptorul său, receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1, programmed death protein 1), sunt frecvent supra-exprimate în NSCLC, celulele tumorale putând astfel să evite detectarea și distrugerea de către sistemul imun. Pentru pacienții cu expresie PDL-1 crescută care nu prezintă nicio mutație care ar putea fi tratată cu TKI, pembrolizumab (un anticorp monoclonal ce acționează ca un antagonist PD-1) poate fi utilizat, uneori în combinație cu chimioterapia, tratamentul fiind asociat cu o îmbunătățire semnificativă a ratei de supraviețuire. Tratamentul cu durvalumab (un antagonist PDL-1) o dată la două săptămâni timp de un an, în combinația cu chimioterapia pe bază de cisplatin, a fost asociat cu o creștere a intervalului median până la progresia bolii de la 16 la 28 de luni la pacienții cu NSCLC.

Chimioterapia convențională

Chimioterapia se recomandă în absența identificării unor mutații specifice pentru care ar exista tratament țintit. Combinația dintre cisplatin (sau carboplatin) și gemcitabină reprezintă standardul de tratament. Combinația carboplatin-paclitaxel poate reprezenta o alternativă utilă în special pentru pacienții vârstnici. La progresie, în cazul în care pacienții mențin un status de performanță adecvat, se poate iniția mono-chimioterapie de linia a doua cu docetaxel.

Cancerul bronho-pulmonar microcelular

Prognostic

SCLC este o tumoră neuroendocrină cu agresivitate înaltă. Sistemul de stadializare utilizat este același ca pentru NSCLC, iar tumorile diagnosticate în stadiul I pot fi vindecate cu ajutorul intervenției chirurgicale. Tumorile care nu pot fi operate sunt, la rândul lor, împărțite în „stadiu limitat" și „stadiu extins". .

Tratament

Diagnosticul de SCLC stadiu limitat presupune ca tumora să fie limitată la o singură arie anatomică. Incidența este de aproximativ 30% din totalul pacienților cu SCLC, iar tratamentul de elecție constă în chimio-radioterapie concomitentă cu cisplatin sau carboplatin la care se asociază etopozid sau irinotecan. Adăugarea chimioterapiei la radioterapie crește supraviețuirea la 5 ani de la 15% la 25% (comparativ cu utilizarea radioterapiei ca unică metodă terapeutică). Recidiva survine cel mai frecvent la 6–12 luni, iar pentru pacienții cu un status de performanță bun la acel moment, se poate opta pentru o nouă linie de chimioterapie. Radioterapia cerebrală profilactică cu scopul prevenției metastazelor cerebrale poate reduce incidența simptomatologiei neurologice și crește supraviețuirea generală cu 5%.

SCLC în stadiul extins este tratat prin chimio-radioterapie concomitentă cu cisplatin și etopozid timp de patru cicluri, urmat de radioterapie cerebrală profilactică. Această abordare crește supraviețuirea mediană de la 6 luni la 9–13 luni, cu o rată de supraviețuire la 2 ani de 20%. La momentul recidivei, chimioterapia de linia a doua poate oferi beneficii paliative pentru pacienții cu un status de performanță bun.

Îngrijirea paliativă a pacienților cu cancer bronho-pulmonar

Prognosticul rămâne rezervat pentru majoritatea pacienților cu tumori pulmonare deoarece boala este cel mai frecvent diagnosticată în stadii avansate, iar comorbiditățile induse de fumat limitează opțiunile terapeutice. În consecință, o mare parte din medicamentele utilizate, fie că sunt agenți anti-tumorali, fie că sunt simptomatice, sunt recomandate cu viză paliativă. (Principiile de îngrijire paliativă sunt prezentate în **Capitolul 7**). Printre particularitățile cancerului bronho-pulmonar sunt incluse potențialul crescut de obstrucție bronșică și dispnee, precum și incidența crescută a sindromului algic local, pentru care se utilizează cel mai frecvent radioterapia în combinație cu analgezicele opioide. Alte opțiuni paliative sunt laserterapia, iradierea endobronșică și stenturile traheobronșice (vezi p. 980).

Metastazele pulmonare

La nivelul plămânului, metastazele sunt frecvent întâlnite și au aspectul imagistic de opacități rotunde cu diametrul de 1,5-3 cm. În general, sunt depistate cu ajutorul radiografiei pulmonare la pacienții diagnosticați cu un cancer cu altă localizare, deși pot uneori fi prezente încă de la debut. Metastazele pulmonare sunt cel mai frecvent secundare unor cancere renale, de prostată, mamare, osoase, de tract gastro-intestinal, col uterin sau ovar. Se dezvoltă în general la nivelul parenchimului pulmonar sau pleurei și sunt relativ asimptomatice, chiar dacă evaluarea imagistică indică prezența unei diseminări extensive. Rareori, metastazele pot apărea la nivelul bronșiilor, caz în care se asociază cu hemoptizii.

Carcinoamele metastatice (în special cele de la nivel gastric, pancreatic sau mamar) pot invada ganglionii mediastinali bilateral și disemina prin intermediul limfaticelor în ambii plămâni (***limfangită carcinomatoasă***), proces care se asociază cu dispnee severă progresivă. Diagnosticul nu poate fi susținut de radiografia toracică, deoarece aceasta relevă doar prezența adenopatiilor hilare și a unei voalări bazale, dar este dat de examenul CT, care arată semne caracteristice – îngroșarea neregulată a septurilor interlobulare într-o formă poligonală centrată de un vas cu pereți groși.

Rareori, un pacient fără diagnostic oncologic cunoscut, asimptomatic, poate avea o metastază pulmonară unică, ce apare pe radiografia toracică ca o umbră solitară cu formă rotundă. Cea mai frecventă tumoră primară cu această prezentare clinică este carcinomul renal.

Diagnosticul diferențial include:

- carcinomul pulmonar primar
- tuberculomul
- tumorile pulmonare benigne
- chistul hidatic.

Metastazele pulmonare unice pot fi rezecate chirurgical. Dacă se ia în considerare această opțiune terapeutică, nu este suficient diagnosticul radiografic, fiind necesară cel puțin o evaluare CT care poate identifica și alte metastaze de dimeniuni mici. Ideal, în aceste cazuri se efectuează și un examen PET-CT pre-operator.

Lecturi suplimentare

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D et al., KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078–2092.
Rosell R, Bivona T, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet* 2013; 382:720–731.
Soloman BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167–2177.
Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al., FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113–125.

CANCERUL MAMAR

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer la femeile care nu fumează. Programul de screening din Marea Britanie a îmbunătățit detectarea cancerului de sân în stadiile incipiente și vindecabile și este un model pentru alte programe de screening. Progresele în tratamentul multimodal au crescut, de asemenea, ratele generale de vindecare. Chirurgia conservatorie a sânului pentru pacientele cu boală incipientă a ameliorat foarte mult impactul psihosexual al bolii.

Etiologie și patologie

Majoritatea cancerelor de sân provin din celulele epiteliale ale canalelor galactofore și ale lobulilor. Acestea își reproduc trăsăturile histologice într-o varietate de modele (**Cadranul 6.29**), dintre care cel mai frecvent este carcinomul ductal infiltrativ.

Efecte hormonale

În momentul menarhei, receptorii de estrogen din țesutul mamar reacționează la estrogenii sintetizați la nivel ovarian. Această stimulare determină divizarea celulelor epiteliale ale canalelor galactofore (în principal prin activarea complexului enzimatic fosforilant dependent de cicline/ciclină D1, care fosforilează supresorul retinoblastomului, împiedicând progresia ciclului celular din faza G1 în faza S) și permite dezvoltarea fiziologică a sânului. Această cale a controlului diviziunii celulare la nivelul sânului rămâne importantă pe tot parcursul vieții, iar dereglarea acesteia este un factor decisiv în progresia cancerului de sân cu receptori estrogenici (RE) pozitivi (cancerele de sân care păstrează expresia receptorului de estrogen), acești receptori fiind de mare interes pentru terapie.

Expunerea pe termen lung la efectele promitotice ale estrogenilor este un factor predispozant pentru dezvoltarea cancerului de sân, deoarece mutațiile sunt mai susceptibile să apară în momentele de replicare a ADN-ului, iar hiperplazia pe termen lung indusă de estrogeni predispune la apariția cancerului. Astfel, femeile cu menarhă precoce și menopauză tardivă, precum și cele care urmează tratament de substituție hormonală pe durate lungi de timp, prezintă un risc mai mare de a dezvolta cancer de sân.

Predispoziția genetică

Aproximativ 5% dintre pacientele cu cancer de sân au o predispoziție genetică. Purtătorii mutațiilor familiale *BRCA* prezintă un risc foarte mare de cancer mamar și, de asemenea, cancer ovarian. Bărbații care sunt pozitivi pentru *BRCA* sunt expuși riscului de cancer mamar și – pentru mutanții *BRCA2* – de cancer de prostată. Produsul proteic al transcripției BRCA are rol supresor tumoral, și joacă un rol în mecanismele de reparare a ADN. Alte gene cu implicații în cancerele de sân familiale sunt deseori asociate cu defecte de reparare a ADN și, în cazul apariției unor deficiențe la nivelul lor, pot lăsa celulele mai expuse la apariția leziunilor ADN. Acest fenomen poate fi exploatat în terapie, iar o clasă de medicamente numită inhibitori de poli-ADP-riboză polimerază (PARP, poly-ADP-ribose polymerase) induce rupturi dublu catenare la nivelul ADN. În țesutul normal, aceste rupturi ale ADN-ului sunt reparate, dar ADN-ul celulelor tumorale (ex. cele lipsite de acțiunea eficientă de reparare a genei BRCA) nu poate fi reparat și astfel celula moare – fenomen descris ca „letalitate sintetică".

Pacientele cu cancer de sân tinere, cele cu antecedente familiale semnificative de cancer mamar la rude apropiate și pacienții de sex masculin cu cancer de sân necesită consiliere genetică (**Cadranul 6.30**).

Screening

Durata de timp dintre inițierea procesului de carcinogeneză la nivel mamar și invazie poate fi îndelungată. Termenul de cancer *„in situ"* se referă la dezvoltarea de celule tumorale epiteliale în ductele galactofore, fără ca acestea să invadeze încă membrana bazală a ductelor (și, prin urmare, nu au acces la căile de diseminare limfatică). Acest stadiu preneoplazic poate fi identificat prin mamografie într-o etapă curabilă, de obicei prin intervenții chirurgicale conservatorii (cu excepția cazului în care există modificări extinse la nivelul întregului sân, caz în care poate fi necesară o intervenție chirurgicală radicală). În Marea Britanie, tuturor femeilor cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani li se oferă screening prin mamografie digitală biplanară, adesea în clinici specializate sau în unități mobile de screening, la fiecare 3 ani. Pacientele cu mamografii anormale sunt programate pentru evaluări suplimentare.

Tablou clinic

Majoritatea femeilor cu cancer de sân simptomatic (nu detectat prin screening) prezintă o masă nedureroasă, cu creștere progresivă, care poate fi asociată, de asemenea, cu secreție mamelonară, modificări cutanate, ulcerații și, în cazurile de cancer mamar inflamator, edem și eritem. În cazul în care tumora pare să fie aderentă la mușchiul pectoral, medicul îi cere pacientei să contracte mușchiul punându-și mâinile pe crestele iliace și apăsând spre interior; în invazia profundă, tumora își pierde mobilitatea.

Clinicianul trebuie să documenteze:

- localizarea leziunii (leziunilor) în sân
- dimensiunea sa (lor) în centimetri
- prezența sau absența aderenței la planurile superficiale sau profunde

Cadranul 6.29 Histologia cancerului mamar

Non-invaziv
- Cancer ductal *in situ*
- Cancer lobular *in situ*

Invaziv
- Cancer ductal infiltrativ
- Cancer lobular infiltrativ
- Cancer metaplastic
- Cancer mucinos
- Cancer medular
- Cancer papilar
- Cancer tubular

Altele
- Adenoid chistic, secretor, cancere apocrine
- Boala Paget a mamelonului
- Tumora Phyllodes (sarcom)

Cadranul 6.30 Exemple de agregare familială a tumorilor mamare și ovariene cu suspiciune crescută de mutații ereditare *BRCA*

- Mama sau sora diagnosticată cu cancer mamar înaintea vârstei de 40 ani
- Două rude apropiate din aceeași parte a familiei diagnosticate cu cancer mamar, cel puțin una fiind mama/sora sau fiica.
- Trei rude apropiate diagnosticate cu cancer mamar, indiferent de vârstă
- Tatăl sau un frate diagnosticat cu cancer mamar, indiferent de vârstă
- Mama sau o soră cu cancer mamar bilateral, primul dintre cancere diagnosticat înaintea vârstei de 50 ani
- O rudă apropiată cu cancer ovarian și una cu cancer mamar, indiferent de vârsta la diagnostic, cel puțin una din cele două fiind mama/sora/fiica
- O rudă apropiată cu cancer mamar sau ovarian dacă persoana provine dintr-o comunitate a evreilor de rit aşkenaz
- O rudă apropiată diagnosticată cu cancer pancreatic și cancer mamar sau ovarian

- orice alte semne relevante, cum ar fi secreția mamelonară, edemul pielii (așa-numitul aspect „peau d'orange" –„în coajă de portocală") sau modificări inflamatorii
- prezența sau absența limfadenopatiei axilare.

Acolo unde există programe eficiente de screening, majoritatea cancerelor de sân sunt depistate precoce; în alte condiții, inclusiv în multe țări în curs de dezvoltare, un procent mult mai mare de paciente se prezintă cu boli avansate.

Investigații

Tripla evaluare a oricărei mase mamare simptomatice se face prin:

- palpare
- radiologie (mamografie, ultrasonografie și scanare IRM)
- citologie de aspirație cu ac fin.

Această combinație este eficientă în diferențierea cancerului de sân de masele benigne mamare, care sunt de 15 ori mai frecvente. Atunci când suspiciunea de cancer este înaltă, se face o biopsie cu ac gros (core needle biopsy), atât pentru a oferi confirmarea histologică cât și pentru a cuantifica markerii tisulari cu rol prognostic dar și predictiv ai răspunsului la tratament. Aceste caracteristici includ:

- ***gradul diferențierii tumorale***
- ***indicele de proliferare Ki-67,*** prin care se măsoară proporția de celule care colorează pozitiv proteina Ki-67 (un marker al proliferării celulare)
- ***statusul receptorilor de estrogen***, progesteron și HER2
- ***profilul molecular***, utilizând un test precum Oncotype DX, care cuantifică markeri moleculari pentru a evalua riscul de recurență și beneficiul chimioterapiei.

Evaluarea trebuie efectuată într-o clinică dedicată, care să poată oferi asistență adecvată și să poată direcționa pacientul ulterior. Stadializarea are în vedere:

- ***Dimensiunea tumorii și dovezi ale invaziei locale.***
- ***Statusul ganglionilor limfatici axilari,*** prin scanarea (și potențial prin biopsierea) ganglionilor „santinelă" care drenează zona sânului în care se află cancerul, identificată prin injectarea de colorant vital sau de substanțe radioactive. În prezent, doar 20% dintre paciente sunt diagnosticate fără a se identifica metastaze ganglionare microscopice.
- ***Examinarea organelor comune unde metastazează cancerul mamar*** avansat, PET-CT fiind cea mai sensibilă modalitate de investigație.

Tratamentul bolii localizate

Chirurgia

În boala incipientă, opțiunile chirurgicale includ excizia locală largă și sectorectomia, conservarea sânilor fiind preferată în cazul tumorilor cu diametrul mai mic de 3 cm; mastectomia simplă, cu sau fără reconstrucție, este utilizată pentru tumorile mai mari. Alegerea este dictată de localizarea și dimensiunile masei mamare și de preferința pacientei. Pentru intenția curativă, este important ca marginile de rezecție să fie la distanță de tumora excizată.

În absența dovezilor clinice sau ecografice ale invaziei ganglionare, intervenția chirurgicală la nivelul axilei poate fi redusă la minimum dacă extensia locală a fost exclusă prin tehnica ganglionului santinelă; în caz contrar, dacă există suspiciune clinică de implicare ganglionară, evidarea ganglionară până la nivelul trei al axilei este necesară, pentru a obține control local și a furniza informații prognostice pentru a ghida tratamentul adjuvant. Cu cât intervenția chirurgicală axilară este mai agresivă, cu atât este mai mare riscul de limfedem postoperator.

Radioterapia

Toate pacientele supuse unei intervenții chirurgicale conservatorii pentru cancer de sân incipient necesită radioterapie postoperatorie pe sânul restant pentru a obține rate de control local echivalente celor oferite de mastectomie (**Cadranul 6.31**). Pacientele la care mastectomia obține margini de siguranță oncologică reduse necesită, de asemenea, radioterapie la nivelul peretelui toracic și al ariilor ganglionare regionale. Regiunea axilară este scutită de radioterapie dacă axila a fost disecată (pentru a evita limfedemul brațului), dar este inclusă regiunea supraclaviculară, iar în cazurile cu risc înalt selectate sunt iradiați și ganglionii mamari interni.

Cadranul 6.31 Indicațiile radioterapiei adjuvante în cancerul mamar

- Chirurgie conservatorie a sânului
- Tumoră primară de dimensiuni mari, cu grad înalt
- Margini chirurgicale pozitive/apropiate
- Metastaze în ganglionii limfatici regionali

Terapia sistemică

Pentru cancerele de sân avansate local, terapia sistemică (***„terapie neoadjuvantă"***) este administrată uneori pentru a reduce stadiul bolii înainte de tratamentul loco-regional chirurgical și radioterapic. Această strategie poate facilita o rezecție conservatorie sigură la nivelul sânului la o pacientă cu boală care, la prezentare, ar fi necesitat mastectomie completă.

Termenul ***„terapie adjuvantă"*** definește tratamentul sistemic care se administrează după terapia loco-regională definitivă la o pacientă considerată a avea un risc semnificativ de recidivă. Scopul este de a distruge boala reziduală microscopică deja diseminată în altă regiune a corpului, iar studiile au arătat beneficii atât în privința tratamentul endocrin, cât și în privința chimioterapiei. Protocoalele tipice de chimioterapie sunt discutate mai jos, în „Tratamentul cancerului de sân avansat". Pacientele cu ganglioni pozitivi, tumori primare de mari dimensiuni, cancere ce nu exprimă receptori estrogenici și cancere HER2 pozitive sunt exemple bune în care s-ar putea obține un avantaj semnificativ de supraviețuire prin terapia sistemică adjuvantă.

Terapia țintită

Se poate utiliza o gamă de agenți, în funcție de gradul expresiei receptorilor de suprafață:

Boala HER2-pozitivă

Receptorul 2 al factorului de creștere epidermală uman (HER2, human epidermal growth factor receptor 2) este supraexprimat în 20% din toate cazurile de cancer de sân și acționează ca o oncogenă, favorizând progresia tumorală. Cancerele HER2-pozitive tind să se comporte agresiv, dar răspund la tratamentul cu inhibitori HER2, cum ar fi trastuzumab și pertuzumab; terapia endocrină este utilizată ulterior dacă tumorile sunt RE-pozitive. Dacă este indicată, radioterapia se administrează de obicei după terapia sistemică, logica fiind că terapia sistemică are șanse mai mari să vindece orice boală microscopică atunci când încărcătura tumorală este mai mică și că terapia sistemică tratează și boala regională și, prin urmare, trebuie administrată cât mai curând posibil.

Boala cu receptori estrogenici pozitivi

Pentru cancerele care prezintă un risc mai mic de recidivă și sunt RE-pozitive, se administrează terapie endocrină adjuvantă, adesea până la 10 ani după operație. Există două strategii de terapie endocrină:

- ***blocarea receptorilor de estrogen*** utilizând tamoxifen (un inhibitor competitiv al receptorului de estrogen) sau fulvestrant (care determină și degradarea receptorului de estrogen)
- ***deprivarea de estrogeni*** folosind inhibitori de aromatază, cum ar fi letrozol (care blochează sinteza de estrogeni din surse non-ovariene); prin urmare, inhibitorii aromatazei nu sunt activi la femeile aflate în premenopauză.

Într-un studiu comparativ, s-a dovedit un ușor avantaj pentru utilizarea inhibitorilor de aromatază ca terapie adjuvantă la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân RE-pozitiv în comparație cu

tamoxifen; în consecință, aceasta este acum terapia endocrină de primă linie în acest grup. La femeile aflate în premenopauză cu boală RE-pozitivă cu risc mai mare, există un avantaj pentru supresia ovariană completă (ooforectomie laparoscopică sau terapia cu agoniști ai hormonului care eliberează hormonul luteinizant (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone)) plus inhibarea aromatazei.

În cancerul de sân RE-pozitiv, calea efectoare care stimulează proliferarea celulară este mediată printr-o enzimă fosforilantă ciclină D/ciclină-dependentă, care reglează proteina RB (un supresor al tranziției ciclului de diviziune din faza G1 în faza S). Adăugarea inhibitorilor de ciclină (de exemplu, palbociclib, abemaciclib) la un inhibitor de aromatază sau fulvestrant îmbunătățește semnificativ rata de răspuns și durata acestei terapii endocrine în cancerul de sân RE-pozitiv.

Urmărire

După terminarea terapiei (sau în timpul terapiei endocrine adjuvante în curs sau a terapiei anti-HER2 în curs), pacientele sunt evaluate la fiecare 3–6 luni prin examinare clinică, urmărirea greutății, cuantificarea energiei și a bunăstării generale. Studiile de economie sanitară nu au arătat beneficii ale evaluării imagistice periodice la pacientele care nu au simptome de boală. Cu toate acestea, o mamografie anuală – atât pentru sânul index, cât și pentru sânul controlateral (unde, indiferent de riscul moștenit, există un risc crescut de apariție a unui nou cancer) – este recomandată cel puțin în primul deceniu de urmărire.

Tratamentul bolii avansate

Tratamentul pacienților care prezintă boală metastatică depinde de amploarea și localizarea bolii.

Boala metastatică viscerală

Pacientele li se recomandă să urmeze chimioterapie sistemică (cu sau fără terapie anti-HER2), urmată de terapie endocrină dacă neoplazia este RE-pozitivă. Este puțin probabil ca tratamentul să fie curativ, dar acesta poate întârzia decesul, timp în care calitatea vieții poate fi bună.

Chimioterapia recomandată pentru această situație se bazează pe combinații de medicamente, reducând astfel rezistența (aceeași premisă ca și în cazul terapiei antibiotice multidrog pentru infecția cu tuberculoză). Combinațiile de medicamente sunt selectate pentru activitatea lor antitumorală în cancerul de sân și pentru toxicitățile lor care nu se suprapun. Antraciclinele, taxanii, agenții alchilanți, 5-FU și alcaloizii de vinca apar toate în protocoalele de primă linie. Pentru cancerul de sân triplu-negativ (RE-negativi, RP-negativi, HER2 neamplificat), sărurile de platină au și ele un rol, posibil în combinație cu un inhibitor de reparare al ADN-ului. Interesant este faptul că neoplaziile triplu negative tind să aibă o încărcătură mutațională ridicată și sunt singurul grup de cancere de sân care pot răspunde bine la imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control și poate cu alte astfel de medicamente.

Boala metastatică limitată

Pentru pacienții care prezintă o singură leziune secundară sau un număr limitat de leziuni metastatice (boala oligometastatică), este posibil să existe încă o șansă de vindecare. Tratamentul agresiv cu terapie locală ablativă aplicată pe acele leziuni metastatice (ex. ablația prin radiofrecvență, radiația stereotactică sau metastazectomia chirurgicală) poate fi utilă la pacientele cu status bun de performanță.

Boală metastatică indolentă care nu pune în pericol imediat viața

Dacă neoplazia este RE-pozitivă, terapia endocrină primară poate stabiliza boala metastatică pentru perioade lungi de timp; chimioterapia poate fi întârziată până când cancerul va progresa în ciuda acestei terapii endocrine. Cancerele de sân cu expresie HER2 sau cele cu amplificarea căii mTOR (mammalian target of rapamycin) pot beneficia, de asemenea, de inhibitori de ciclină sau de inhibitori de mTOR, cum ar fi everolimus. O astfel de abordare nu reduce supraviețuirea generală comparativ cu chimioterapia și, într-o situație în care terapia nu este oricum curativă, există mari avantaje care să o recomande.

Boala metastatică limitată la ganglionii limfatici regionali

Un regim agresiv de chimioterapie neoadjuvantă, intervenții chirurgicale la nivelul sânilor și ganglionilor axilari, radioterapie regională și terapie endocrină pe termen lung sau anti-HER2 oferă șanse de vindecare.

Boala recidivantă după terapia sistemică anterioară

Terapia sistemică primită anterior trebuie luată în considerare înainte de instituirea unei noi linii de tratament. Durata de timp dintre momentul inițierii terapiei anterioare și momentul apariției recidivei este important, deoarece reintroducerea acelorași agenți poate fi posibilă numai dacă neoplazia nu a fost expusă acelui grup de medicamente timp de câțiva ani. Sunt de preferat agenții noi (cei la care cancerul nu a fost expus), iar eribulina este un agent chimioterapic valoros în această situație. În cancerul cu mutații *BRCA*, inhibitorii PARP (inhibitori ai reparării ADN-ului care par să accentueze efectele mutației *BRCA* într-un mod letal pentru celula malignă) pot spori eficacitatea anumitor medicamente, cum ar fi sărurile de platină, sau pot fi activi ca agenți unici. Uneori merită să se rebiopsieze recidiva pentru o analiză genomică subsecventă, întrucât evenimentele mutaționale apărute constant pe parcursul evoluției unui cancer provoacă noi mutații „driver", dintre care unele pot fi țintite medicamentos. De exemplu, calea de scăpare a fosfatidil-inozitol 3-kinazei (PI3K, phosphoinositide 3-kinase) poate deveni o forță motrice în progresia cancerului de sân și există acum inhibitori ai acestei căi de scăpare în cancerul de sân multiplu recidivat. Acest tip de mutație poate fi uneori detectată în sângele periferic și prin analiza ADNului tumoral circulant (ADNc).

Lecturi suplimentare

Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109–119.
Burstein HJ, Morrow M. Nodal irradiation after breast cancer surgery in the era of effective adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2015; 373:379–381.
Coudert B, Asselain B, Campone M et al. Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial. *Oncologist* 2012; 17:900–909.
Donker M, van Teinhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMROS): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1303–1310.
EBCTG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383:2127–2135.
Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication and prediction. *Lancet* 2011; 378:1812–1823.

CANCERELE TRACTULUI GASTROINTESTINAL SUPERIOR

Cancerul esofagian

Prezentarea și diagnosticul sunt descrise la pagina 1171. Diagnosticul precoce, așa cum a fost introdus în Japonia, unde există o incidență deosebit de ridicată, a arătat că poate îmbunătăți prognosticul unei boli care este de obicei diagnosticată numai atunci când au apărut deja metastaze locale.

Prognostic și tratament

Tipul histologic, stadiul, vârsta și starea de performanță sunt factori de prognostic esențiali pentru deciziile terapeutice, care ar trebui să fie luate de o echipă multidisciplinară în unități specializate cu expertiză chirurgicală, pentru a evita mortalitatea prin tratament. Prognosticul pentru majoritatea pacienților simptomatici este rezervat: 50% au metastaze la distanță în momentul diagnosticului, iar majoritatea celorlalți au boala extinsă loco-regional în structurile mediastinale adiacente. Stadializarea prin ultrasonografie endoscopică, tomografie și PET-CT a îmbunătățit selecția pacienților cu status de performanță

bun și boală cu adevărat localizată, pentru care poate fi încercat un tratament curativ. Cifrele globale de supraviețuire la 5 ani sunt reduse (vezi p. 1172), atingând doar 4% pentru cancerul în stadiul IV, 70% dintre pacienți prezentându-se cu boală în stadiul III sau mai mare.

Tratamentul bolii în stadiu incipient

Chirurgia oferă cele mai mari șanse de vindecare, în special pentru leziunile primare cu localizare inferioară, dar trebuie utilizată ca modalitate inițială numai atunci când imagistica a arătat că tumora nu s-a extins în afara peretelui esofagian (stadiul 1). Pacienților cu boală avansată local, dar potențial rezecabilă li se recomandă să primească chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin/5-FU înainte de operație; s-a demonstrat recent că tratamentul radio-chimioterapic neoadjuvant îmbunătățește supraviețuirea generală. Răspunsul la terapia neoadjuvantă este un factor prognostic semnificativ. Chimio-radioterapia definitivă singură este o abordare alternativă pentru pacienții cu carcinom cu celule scuamoase ale esofagului toracic, ce poate evita morbiditatea asociată intervenției chirurgicale. Pacienții cu adenocarcinom al joncțiunii eso-gastrice pot fi tratați cu chimioterapie perioperatorie într-o combinație cu docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil și leucovorin (FLOT).

Tratamentul bolii avansate sau metastatice

O paliație eficientă poate fi obținută folosind 5-FU sau chimioterapie cu capecitabină în aproximativ 30% din cazuri, procentul crescând la 45–55% după adăugarea de oxaliplatin sau irinotecan, pe o durată medie de 6–8 luni.

Tratamentul paliativ

Simptomele supărătoare precum disfagia pot fi ameliorate parțial prin inserția endoscopică de stent-uri metalice expandabile sau de tuburi percutane de gastrostomie montate endoscopic pentru a susține alimentarea enterală lichidă, iar ablația endoscopică poate fi utilă în controlul hemoragiilor. Pacientul și familia au nevoie de sprijin și explicații extensive pentru a înțelege că nutriția asistată, inclusiv metodele parenterale, nu îmbunătățește supraviețuirea dincolo de cea dictată de cancerul de bază și poate avea complicații cu efect detrimental asupra calității vieții.

Cancerul gastric

Tabloul clinic și diagnosticul cancerului gastric sunt descrise la pagina 1179.

Prognostic și tratament

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați într-un stadiu avansat, cu excepția Japoniei, care are o politică activă de supraveghere. Astfel, în Occident, prognosticul general nu s-a îmbunătățit, speranța de viață fiind de 10% la 5 ani. Anumite categorii de pacienți pot avea prognostic mai bun, iar gradul histologic și stadializarea, în ceea ce privește prezența invaziei seroasei (T3), afectarea ganglionară (N1–2) alături de statusul de performanță, sunt principalii factori în determinarea prognosticului și selectarea tratamentului.

Tratamentul bolii în stadiu incipient

Leziunile inițiale, non-ulcerate, ale mucoasei pot fi rezecate endoscopic. În caz contrar, intervenția chirurgicală rămâne cea mai eficientă formă de tratament dacă pacientul este considerat „operabil" lipsa invaziei directe și a extensiei ganglionare; selectarea cu atenție a cazurilor operabile a redus numărul intervențiilor chirurgicale și a îmbunătățit semnificativ ratele globale de supraviețuire la 5 ani la pacienții tratați chirurgical. Chimioterapia perioperatorie cu protocolul FLOT crește supraviețuirea generală la 3 ani la acest grup de pacienți de la 35% la 57%. Dacă un pacient nu a beneficiat de tratament neoadjuvant, se poate utiliza chimioterapia adjuvantă sau radio-chimioterapie postoperatorie.

Tratamentul bolii avansate

Tratamentul paliativ poate fi chimioterapia, cum ar fi oxaliplatin sau cisplatin combinate cu capecitabină sau 5FU pentru pacienții cu carcinom scuamocelular, cu un răspuns în 40–50% din cazuri, cu o mediană de 8-12 luni la acei pacienți cu status bun de performanță (vezi p. 107). Adăugarea de trastuzumab și pertuzumab în schema de tratament a tumorilor care supraexprimă HER2 (vezi p. 122) a crescut supraviețuirea mediană de la 11 la 16 luni. La pacienții cu deficiențe de reparare a secvenței nucleotidelor complementare (mismatch repair), niveluri ridicate de instabilitate a microsateliților sau supraexprimarea PD-L1, inhibitorii punctului de control imun care vizează PD-1 (pembrolizumab) au activitate în acest tip tumoral și pot fi luați în considerare în viitor pentru pacienții care au recidivat. Trifluridina/tipiracil, care interferează cu sinteza ADN tumoral, poate avea, de asemenea, activitate în boala recidivată.

Tratamentul paliativ

Îngrijirea paliativă a pacienților cu cancere gastro-intestinale superioare, mai mult decât în alte tipuri de neoplazii, trebuie să includă suportul nutrițional prin utilizarea stent-urilor endoscopice pentru ameliorarea obstrucțiilor, a sondelor nazo-gastrice de alimentație, a tuburilor de gastrostomie percutană de alimentație și, ocazional, a nutriției parenterale. Când boala progresează și tratamentul antitumoral activ nu mai este adecvat, gestionarea simptomelor obstructive dureroase poate include octreotid pentru a reduce secrețiile și, dacă este necesar, o gastrostomie de ventilație alimentație.

Tumorile gastrointestinale stromale

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST, gastrointestinal stromal tumours) sunt neoplasme rare, cu creștere lentă, care pot apărea în stomac sau în intestinul subțire sau gros. Prognosticul depinde de dimensiune, localizare, indicele de proliferare Ki-67 (vezi p. 1180) și asocierea cu neurofibromatoza de tip 1 (vezi p. 886). Imunohistochimia pentru CD117 și DOG-1 este de obicei pozitivă; dacă este negativă, diagnosticul poate fi demonstrat prin analiza situsurilor mutaționale cunoscute de la nivelul oncogenelor c-Kit sau PDGFRA. Aceste mutații prezic răspunsul la TKI, cum ar fi imatinib (vezi p. 113). Chirurgia este potențial curativă pentru boala localizată, iar terapia adjuvantă cu imatinib timp de 3 ani prelungește supraviețuirea. În boala metastatică, tratamentul cu imatinib ar trebui să continue până la progresie și poate induce remisiuni în 50-80% din cazuri pentru o durată mediană de 2 ani; sunt posibile răspunsuri suplimentare cu alți TKI, cum ar fi sunitinib și nilotinib.

Lecturi suplimentare

Al-Batran SE, Homann N, Schmalemberg H et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl; abstr 4004).
Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149:642–643.
Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1090–1098.

CANCERELE TRACTULUI INTESTINAL INFERIOR

Cancerul intestinului subțire

Factorii predispozanți pentru cancerul intestinului subțire, precum și diagnosticul și tratamentul acestuia, sunt detaliate la pagina 1196. Principiile tratamentului sunt determinate prin extrapolare din gestionarea cancerelor colorectale, mai frecvente.

Cancerul colorectal

Tabloul clinic și diagnosticul cancerului colorectal sunt descrise la pagina 1218.

Profilaxia

O dietă cu un ***conținut scăzut de grăsimi, bogată în fibre***, pentru prevenirea cancerului colorectal sporadic, împreună cu screening-ul colonoscopic, este recomandată pacienților la risc cu antecedente familiale puternice sau cu sindroame ereditare (ex. polipoză adenomatoasă familială, sindromul Lynch).

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau aspirina pot juca un rol în profilaxie. După 5 ani de tratament zilnic cu aspirină, apare o reducere de 35% a tuturor cazurilor de cancer gastro-intestinal, deși trebuie acordată o mare atenție riscului de eroziune gastrică.

Screening

Vezi paginile 294 și 1219.

Prognostic

Localizarea bolii (deasupra sau dedesubtul reflexiei peritoneale pelvine), stadiul TNM (vezi **Cadranul 6.11**), marginile de rezecție chirurgicală și statusul de performanță a pacientului (vezi **Cadranul 6.2**) sunt principalii factori de prognostic clinic (**Cadranul 6.32**). Obținerea profilului genomic, folosind de exemplu Oncotype DX sau Coloprint, poate identifica subgrupuri de prognostic, dar nu este predictiv pentru beneficiul tratamentului. Instabilitatea ridicată a microsateliților (MSI, microsatellite instability) are un prognostic mai bun și poate fi utilizată pentru a identifica pacienții cu risc scăzut pentru care este puțin probabil ca terapia adjuvantă să fie benefică. Mutațiile *BRAF* apar în 6–8% din cazuri și indică un prognostic nefavorabil, la fel ca mutațiile cu efect predictiv la nivelul KRAS (40%) și NRAS (10–15% din cancere).

Tratament

Tratamentul ar trebui să fie realizat de echipe multidisciplinare care lucrează în unități specializate. Aproximativ 80% dintre pacienții cu cancer colorectal sunt supuși unei intervenții chirurgicale, deși mai puțin de jumătate dintre aceștia supraviețuiesc mai mult de 5 ani. Procedura operatorie depinde de localizarea cancerului. Sistemul de stadializare TNM a înlocuit în mare măsură vechiul sistem de stadializare Dukes.

Intervenția chirurgicală

Cancerul rectal

Excizia totală a mezorectului (TME, total mesorectal excision) este utilizată pentru îndepărtarea atentă a întregului țesut mezorectal din jurul cancerului. Se efectuează apoi o anastomoză rectală joasă. Excizia abdomino-perineală, care necesită o colostomie permanentă, este rezervată tumorilor foarte joase, la mai puțin de 5 cm de marginea anală. Chirurgia transanală este utilizată în cazuri selectate, pentru cancerele rectale superficiale incipiente.

Cancerul de colon

Pentru cancerul colonului (non-rectal) se utilizează o rezecție segmentară urmată de anastomoză, cu îndepărtarea ganglionilor limfatici regionali până la rădăcina mezenterului. Chirurgia pacienților diagnosticați în ocluzie are o morbiditate și o mortalitate mai mare. Acolo unde este posibil din punct de vedere tehnic, montarea endoscopică a unui stent din plasă metalică ameliorează obstrucția; prin urmare, intervenția chirurgicală poate fi mai degrabă electivă decât de urgență și este probabil asociată cu o scădere a morbidității și mortalității.

i Cadranul 6.32 Factori prognostici și predictivi în cancerul colo-rectal

- Localizarea deasupra sau dedesubtul reflexiei peritoneale pelvine
- Stadiul TNM la diagnostic și statusul de performanță
- Rezecție în limite de siguranță oncologică
- Profil mutațional favorabil:
  - Instabilitate microsatelitară de grad scăzut
  - absența mutațiilor în gena *BRAF*
  - absența mutațiilor în gena *RAS*

Chimioterapia și radioterapia neoadjuvantă

Tratamentul neoadjuvant cu chimio-radioterapie concomitentă al cancerelor rectale avansate local, utilizând 5-FU sau capecitabină cu 5 săptămâni de radioterapie și apoi o așteptare de 2 luni, a crescut proporția tumorilor avansate local care pot fi rezecate cu margini chirurgicale libere și a îmbunătățit controlul local, dar nu a avut un efect benefic asupra recidivei metastatice la distanță și a supraviețuirii globale. Tratamentul preoperator, mai degrabă decât postoperator, a redus toxicitatea pentru celelalte structuri pelvine datorită păstrării relațiilor anatomice normale. Alternativele includ radioterapia de scurtă durată (o săptămână) cu intervenție chirurgicală imediată sau întârziată și tratamentul neoadjuvant complet cu chimioterapie înainte sau după radio-chimioterapie la pacienții cu cel mai mare risc de boală metastatică, deși această abordare nu a fost validată în studii randomizate de mari dimensiuni. La 20–30% dintre pacienți apare un răspuns clinic și radiologic complet la tratament după chimio-radioterapie, la acești indivizi putând fi posibilă evitarea intervenției chirurgicale dacă se poate face o urmărire strictă.

Chimioterapia și radioterapia adjuvantă

Chimioterapia adjuvantă cu oxaliplatin și 5-FU sau chimioterapia cu capecitabină crește supraviețuirea la pacienții cu cancer colorectal cu ganglioni pozitivi, cu o supraviețuire generală de 73% la 5 ani. Datele recente au demonstrat că la cei cu boală în stadiul III, cu risc redus, se poate scădea durata chimioterapiei adjuvante de la 6 luni la 3 luni fără a compromite supraviețuirea, scutind pacienții de neuropatia asociată tratamentului cu oxaliplatin. Beneficiul este mai mic în cazul tratamentului adjuvant pentru pacienții în stadiul II, cu ganglioni negativi. Cei cu factori de risc pot fi tratați în context adjuvant cu capecitabină monoterapie. Chimioterapia adjuvantă nu este eficientă dacă tumora este deficitară într-una din genele de reparare a erorilor de aliniere a nucleotidelor. Imunoterapia ar putea fi luată în considerare pentru aceste persoane, în cadrul unor studii clinice.

Urmărire

Toți pacienții planificați pentru intervenția chirurgicală sunt evaluați printr-o colonoscopie totală înainte de operație pentru a căuta leziuni suplimentare. Dacă colonoscopia preoperatorie este incompletă, este esențial ca pacientul să fie reevaluat în primele 6 luni de la operație. Pacienții cu boală în stadiul II sau III trebuie urmăriți periodic cu colonoscopie și prin dozarea antigenului carcinoembrionar (ACE); creșterea nivelurilor de ACE sugerează recidiva. Scanarea CT pentru a detecta metastazele hepatice operabile trebuie efectuată până la 5 ani după operație.

Cancerul colorectal metastatic

Pacienții cu cancer colorectal pot prezenta metastaze hepatice. Cu o selecție adecvată a pacienților care au un status bun de performanță și la care scanările IRM și PET-CT nu evidențiază metastaze în alte organe, tratamentul local poate prelungi supraviețuirea, cu o bună calitate a vieții. Se utilizează o varietate de metode, inclusiv rezecția chirurgicală, radioterapia stereotactică, ablația prin radiofrecvență, crioablația sau embolizarea arterei hepatice. Leziunile mici pot fi distruse prin metode ablative, dar cele mai mari sunt cel mai bine gestionate prin hepatectomie parțială sau o abordare combinată, în care embolizarea va fi urmată de o perioadă în care se produce regenerarea hepatică, rezecția finală fiind efectuată ulterior. Selecția pacienților este esențială; supraviețuirea pe termen lung fără recurență nu depășește 20% la 5 ani la cei cu o singură leziune mai mică de 4 cm identificată în primul an de la diagnosticul inițial. Mai mulți pacienți pot fi convertiți la operabilitate prin chimioterapie perioperatorie, cu protocoale precum cum ar fi FOLFOX (oxaliplatin, 5-FU, acid folinic) sau FOLFIRI (irinotecan, 5-FU, acid folinic) în asociere cu cetuximab dacă

gena *RAS* este de tip sălbatic. O abordare similară este utilizată pentru pacienții cu metastaze pulmonare.

Cancerul colorectal avansat netratat are o supraviețuire globală de 5–6 luni. Cu regimuri de chimioterapie secvențială (incluzând FOLFOX, CapeOX (oxaliplatin și capecitabină), FOLFIRI și Lonsurf (trifluridină-tipiracil)), aceasta poate crește la peste 2 ani. Pacienții fără mutații ale genei *KRAS* pot fi luați în considerare pentru tratamentul cu agenți țintiți anti-EGFR, cum ar fi cetuximab sau panitumumab. Imunoterapia poate fi utilă la pacienții cu mutații ale genelor de reparare a erorilor de aliniere a nucleotidelor.

Cancerul canalului anal

Carcinomul anal cu celule scuamoase este tratat radical cu chimio-radioterapie cu mitomicină C și 5-FU sau capecitabină. Acest tratament de prezervare permite pacientului să evite intervenția chirurgicală care ar duce la o colostomie. Rezecția abdomino-perineală de salvare poate fi utilizată dacă apar recurențe. Cancerul canalului anal metastatic este tratat cu chimioterapie cu carboplatin și paclitaxel. Imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control poate fi eficientă în aceste tumori, la fel ca în carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului.

Lecturi suplimentare

Boland CR, Goel A. Prognostic subgroups among patients with stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2016; 374:277–278.
Fiorica F, Cartei F, Licata A et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:539–549.
O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; 28:3937–3944.
Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31–41.

CANCERELE HEPATO-BILIARE ȘI PANCREATICE

Ficatul

Carcinomul hepatocelular

Carcinomul hepatocelular (HCC, hepatocellular carcinoma; vezi p. 1308) apare într-un ficat cirotic în 95% din cazuri și poate fi depistat și detectat prin imagistică și o creștere a α-fetoproteinei serice.

Prognostic și tratament

Rezecția chirurgicală a leziunilor unice cu diametrul mai mic de 5 cm, sau a maxim trei leziuni toate cu diametrul mai mic de 3 cm este asociată cu o supraviețuire mediană de 5 ani, deși pot apărea recidive pe ficatul restant. Transplantul de ficat are potențial curativ pentru pacienții cu leziuni mici, dar este adesea limitat de boala de bază hepatică (hepatită sau ciroză). Alte tratamente locale includ embolizarea și chemoembolizarea transarterială, radioembolizarea, ablația prin radiofrecvență și radioterapia stereotactică la pacienții cu tumori mici și funcție hepatică adecvată; acestea prelungesc supraviețuirea, deși cu rezultate inferioare chirurgiei.

În boala progresivă, medicația antiangiogenică poate fi utilă: Sorafenib prelungește supraviețuirea la 10 luni la pacienții cu tumori nerezecabile, iar Lenvatinib este un TKI care poate fi utilizat alternativ pentru a trata pacienții cu boală avansată în prima linie.

Tractul biliar

Cancerele tractului biliar pot fi intra- sau extrahepatice. Aceste tumori maligne reprezintă aproximativ 1% din toate cazurile de cancer. Printre factorii de risc putem enumera: chistul coledocian și infecția cronică a tractului biliar cu, de exemplu, *Clonorchis sinensis*. Există, de asemenea, corelații cu bolile autoimune, cum ar fi colangita sclerozantă primitivă și boala inflamatorie intestinală.

Carcinomul vezicii biliare

Vezi pagina 1322.

Colangiocarcinomul

Colangiocarcinomul (vezi și p. 1322) se prezintă de obicei cu icter și este detectat prin imagistică: inițial ultrasonografie și, cel mai important, colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography). Se răspândește, de obicei, prin limfaticele locale sau prin invazie regională. Colangiocarcinomul căilor biliare principale poate fi rezecabil, dar în majoritatea leziunilor proximale extensia locală contraindică chirurgia. Boala localizată justifică o abordare chirurgicală agresivă, inclusiv rezecția hepatică parțială. Transplantul hepatic pentru cazurile selectate, în stadiile I și II, poate oferi o supraviețuire la 5 ani de până la 80%.

Chimioterapia paliativă pentru pacienții cu status de performanță bun și boală avansată, utilizând gemcitabină și cisplatin, induce un răspuns în 50% din cazuri, cu o supraviețuire mediană de 12 luni. Chimio-radioterapia poate fi utilizată pentru tratarea colangiocarcinoamelor hilare de mici dimensiuni, iar radioterapia poate oferi o bună analgezie.

Pancreasul

Adenocarcinomul pancreatic

Tabloul clinic și investigațiile inițiale pentru cancerul pancreatic sunt detaliate la pagina 1333.

Prognostic

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru carcinoamele pancreasului este de aproximativ 2–5%, intervenția chirurgicală reprezentând singura șansă de supraviețuire pe termen lung. Aproximativ 20% din toate cazurile au o boală localizată ce poate beneficia de o rezecție, dar intervențiile chirurgicale majore pot fi contraindicate de prezența comorbidităților, mai ales la vârstnici.

Tratament

Tumorile aflate la limita rezecabilității pot fi abordate printr-o terapie neoadjuvantă în încercarea de a reduce stadiul tumorii, dar acest lucru ar trebui, în general, să fie făcut doar în cadrul unui studiu clinic. Chimioterapia adjuvantă cu gemcitabină și capecitabină poate fi utilizată în cazul în care tumora a fost rezecată. Cancerul pancreatic local avansat poate fi tratat cu combinații de chimioterapie, urmate de chimio-radioterapie concomitentă cu capecitabină. Această secvență terapeutică poate obține un răspuns în 30% din cazuri și o supraviețuire mediană de 17 luni.

În majoritatea cazurilor, tratamentul este paliativ. Obstrucția tractului biliar și icterul sunt complicații invalidante, adesea asociate cu prurit sever și, de asemenea, stare generală alterată, letargie și anorexie. Inserția endoscopică a endoprotezelor (stent-urilor) oferă o paliație excelentă.

Chirurgia paliativă are un rol în obstrucțiile duodenale (10% din cazuri), dar în boala avansată pot fi plasate stent-uri metalice autoexpandabile, cu rezultate excelente pe termen scurt.

Chimioterapia paliativă pentru boala avansată se face, de obicei, cu combinații de citostatice. Tratamentul de primă linie pentru pacienții cu un status bun de performanță este FOLFIRINOX (5-FU, leucovorin, irinotecan și oxaliplatin). S-a constatat că acest tratament combinat duce la o supraviețuire globală mediană de 11,1 luni. Un regim alternativ pentru pacienții care nu au un status de performanță suficient de bun pentru acest tratament este gemcitabina și nab-paclitaxel (paclitaxel legat de nanoparticule de albumină). Odată cu progresia bolii, durerea abdominală apare frecvent; uneori este extrem de dificil de tratat, dar poate fi ameliorată de radioterapie.

Lecturi suplimentare

Al-Rajabi R, Patel S, Ketchum NS et al. Comparative dosing and efficacy of sorafenib in hepatocellular cancer patients with varying liver dysfunction. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6:259–267.
Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371:224–233.
El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118–1127.
Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16:930–942.
Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501–513.

CANCERELE UROLOGICE

Cancerul renal

Tablou clinic și diagnostic

Vezi pagina 1407.

Investigații și tratament

La diagnostic, cancerul renal este stadializat prin examen CT și/sau IRM pentru a evalua operabilitatea și prezența sau absența metastazelor.

Boala limitată la rinichi

Este tratată prin nefrectomie, cu excepția situației în care se identifică prezența bilaterală a tumorilor, caz în care poate fi indicată o intervenție chirurgicală conservatorie. Prezervarea unui număr cât mai mare de nefroni este benefică pe termen lung, astfel încât trebuie efectuată o nefrectomie parțială ori de câte ori este posibil.

Boala metastatică

Prognosticul pacienților cu boală metastatică se realizează pe baza criteriilor Consorțiului internațional pentru baza de date în neoplasmul renal metastatic (IMDC, International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium, sau criteriile Heng). Pentru fiecare dintre următorii factori de prognostic nefavorabil se acordă câte un punct:

- stare generală alterată (scor 80% pe scala Karnofsky pentru statusul de performanță)
- valoarea hemoglobinei sub limita inferioară a normalului
- număr de neutrofile peste limita superioară a normalului
- număr de trombocite peste limita superioară a normalului
- valoarea calciului seric peste limita superioară a normalului
- interval <12 luni între diagnostic și momentul în care tratamentul sistemic a devenit necesar.

Pacienții fără factori de prognostic nefavorabil au o supraviețuire la 2 ani mai mare de 75% și se consideră că au un prognostic bun; cei cu unul sau doi factori sunt considerați ca având un prognostic intermediar și au o șansă de aproximativ 50% să supraviețuiască timp de 2 ani; iar cei cu trei factori sau mai mulți au un prognostic nefavorabil și o supraviețuire la 2 ani de 7%. Pacienții cu prognostic favorabil pot beneficia de o nefrectomie paliativă de citoreducție, care este uneori urmată de regresia metastazelor. Terapia adjuvantă reduce riscul de progresie, dar beneficiul trebuie evaluat în raport cu toxicitatea.

Terapia sistemică

TKI sunt componentul principal al terapiei pentru boala metastatică. Când prognosticul este favorabil, sunitinib sau pazopanib sunt administrați ca tratament de primă linie. Pentru pacienții cu prognostic intermediar sau nefavorabil, dar cu un status de performanță bun, combinația între AcMo pembrolizumab (anti-PD-1) și TKI axitinib crește supraviețuirea în comparație cu sunitinib (raportul ratelor de risc pentru deces (HR, hazard ratio) 0,53). O alternativă la acești pacienți este combinația dintre AcMo ipilimumab și nivolumab (HR 0,68 comparativ cu sunitinib). Pacienții cu prognostic favorabil pot beneficia de IL-2 în doză mare, care pare să crească supraviețuirea cu 5–10%. Utilizarea secvențială a altor medicamente, cum ar fi cabozantinib, lenvatinib și everolimus, poate obține răspunsuri suplimentare și ameliorarea controlului bolii. Metastazele izolate pot fi supuse intervenției chirurgicale sau iradierii stereotactice.

Cancerele uroteliale (de vezică urinară și de ureter)

Aceste tipuri de cancer sunt de obicei carcinoame cu celule tranziționale (TCC, transitional cell carcinomas), asociate cu fumatul și expunerea la o serie de agenți chimici, deși carcinomul cu celule scuamoase este un tip histologic frecvent în zonele în care schistosomiaza este endemică. Prezentarea lor clinică este descrisă la pagina 1407.

Tumorile superficiale

TCC vezicale superficiale (fără invazia membranei bazale) pot fi tratate prin rezecție transuretrală sau diatermie locală. Riscul de recurență variază în funcție de gradul de diferențiere și este necesară monitorizarea ulterioară prin cistoscopii și examinarea citologică a urinei. TCC superficiale recurente pot fi tratate prin instilarea vezicii urinare cu micobacteria BCG (bacilul Calmette-Guérin), care promovează distrugerea imună a celulelor canceroase; alternativ, poate fi utilizat un medicament citotoxic, cum ar fi gemcitabina sau mitomicina.

Cancerele invazive ale vezicii urinare

Pentru cancerele invazive, chimioterapia neoadjuvantă urmată fie de chirurgie (cistectomie), fie de chimio-radioterapie, este abordarea susținută de cel mai înalt nivel de evidență:

- ***Chimioterapia neoadjuvantă*** include de obicei cisplatin, cel mai frecvent asociat cu gemcitabină. Ameliorează supraviețuirea generală cu 10%. În termenii ratelor de supraviețuire la 5 ani, prognosticul în cancerele de vezică urinară variază între 80–90% pentru leziunile care nu invadează tunica musculară și 5–10% pentru tumorile care se prezintă în stadiul metastatic.
- ***Tratamentul chirurgical*** implică cistectomia, în general urmată de o derivație cu segment ileal și crearea unei stome; totuși, în unele cazuri este posibilă reconstrucția unei neo-vezici, ceea ce va permite o micțiune fiziologică. Această posibilitate depinde în cea mai mare măsură de poziționarea tumorii și de absența unei componente extensive de carcinom in situ.
- ***Strategiile de prezervare a vezicii*** pentru tumorile în stadiul T1 cu grading histologic 3, sau tumorile T2–T4, implică o abordare alternativă utilizând chimio-radioterapia cu mitomicină sau 5-fluorouracil. În multe cazuri, aceasta poate obține răspunsuri complete, prezervarea vezicii urinare cu o calitate bună a vieții, și o supraviețuire pe termen lung (30–50% la 5 ani) comparabilă cu cistectomia.

Cancerele uroteliale metastatice

Pacienții cu boală metastatică pot urma un tratament paliativ cu chimioterapie (bazată pe cisplatin sau carboplatin) sau imunoterapie (utilizând un inhibitor de punct de control PD-1/PDL-1 cum ar fi pembrolizumab sau atezolizumab). În aproximativ 25% din cazurile cu expresie PDL-1 se obțin răspunsuri tumorale. În Marea Britanie, aceste tratamente sunt aprobate în prezent la pacienții ineligibili pentru terapia pe bază de cisplatin, sau la care aceasta a eșuat.

Tumorile de tract urinar superior

Tumorile în stadii localizate sunt tratate prin nefro-ureterectomie. S-a demonstrat că adăugarea terapiei adjuvante cu cisplatin și gemcitabină pentru tumorile T2 non-metastatice reduce riscul de recurență la jumătate (HR 0,49).

Cancerul de prostată

Tablou clinic și diagnostic

Patogeneza, tabloul clinic, diagnosticul și investigațiile inițiale pentru cancerul de prostată sunt prezentate la pagina 1480.

Prognostic

În urma examenului anatomo-patologic, tumorile prostatice sunt gradate, acordându-li-se un scor Gleason (vezi **Fig. 40.5**). Împreună cu nivelul seric al PSA și aprecierea corectă a extensiei locale a bolii prin IRM pelvin (cu contrast dinamic) și ecografie endo-rectală, acest scor poate identifica grupe prognostice (vezi **Cadranul 40.6**). Decizia terapeutică trebuie să țină cont atât de vârsta și statusul de performanță al pacientului, cât și de comportamentul cancerului său, care poate fi în prezent anticipat în mod mai obiectiv odată cu progresele realizate în analiza profilurilor genice. Aceste date permit selectarea pacienților cu un prognostic bun, cărora nu li se va recomanda un tratament activ; pentru aceștia, supravegherea este o opțiune rezonabilă, care le va permite celor mai mulți să moară cu, dar nu din cauza, cancerului lor de prostată, la fel ca 75% dintre bărbații cu vârsta peste 80 de ani. Dacă este efectuat de un personal medical cu experiență, IRM-ul pre-biopsie poate permite o prelevare țintită de țesut prostatic, precum și identificarea cazurilor în care cancerul de prostată va deveni clinic semnificativ.

Tratament

Boala limitată la prostată

Aceste stadii pot fi gestionate prin rezecție chirurgicală, brahiterapie, radioterapie sau supraveghere activă periodică. Abordarea optimă depinde atât de caracteristicile bolii, cât și de contextul medical mai larg al pacientului. Tratamentul bolii localizate este prezentat la pagina 1481.

Boala local-avansată

Cancerul de prostată local avansat (T3,N0) fără metastaze la distanță este tratat optim prin deprivare androgenică (vezi mai jos) și radioterapie; această abordare ameliorează supraviețuirea la 10 ani de la 61% la 71%, comparativ cu hormonoterapia singură.

Boala metastatică

Tratamentul inițial pentru cancerul de prostată metastatic este reprezentat de obicei de deprivarea androgenică, pentru a obține castrarea medicamentoasă (vezi mai jos), aceasta putând obține o paliație eficientă la 70% dintre pacienți, cu o durată medie de 2 ani. Din momentul în care această abordare nu mai funcționează, boala este denumită „rezistentă la castrare"; opțiunile terapeutice ulterioare includ terapii hormonale mai potente (ca de exemplu blocanții receptorilor androgenici; vezi mai jos) sau chimioterapia convențională. Atunci când chimioterapia nu mai este eficientă, reluarea terapiei endocrine poate prelungi durata controlului bolii. Momentul optim de introducere a chimioterapiei în schema de tratament rămâne neclar; similar cu abordarea din cancerul mamar, poate fi amânată până la epuizarea tuturor opțiunilor de tratament hormonal, sau poate fi utilizată mai devreme.

Terapia endocrină

Cancerul de prostată este cea mai hormono-senzitivă neoplazie, receptorul pentru androgeni jucând un rol critic în evoluția sa. Cu toate acestea, țesutul prostatic malign este capabil să capteze androgeni circulanți, astfel încât nivelurile tisulare de androgeni să fie menținute, chiar și în prezența unor niveluri circulante de androgeni foarte reduse. Aceasta înseamnă că, în timp, se dezvoltă rezistența la terapia endocrină, implicând în mod obișnuit creșterea sensibilității receptorilor și modificarea legării ligandului (ceea ce permite altor steroizi să acționeze ca agoniști) și în cele din urmă ocolirea totală a receptorului pentru androgeni. O serie de strategii sunt utilizate pentru a reduce sau elimina stimularea androgenică a celulelor canceroase:

- ***Agoniștii hormonilor de eliberare a gonadotropinelor*** (GnRH, gonadotropin releasing hormone), ex. goserelin și leuprorelin, sunt la fel de eficienți ca și orhiectomia în a scădea nivelele de androgeni circulanți și a induce răspunsuri tumorale în cancerul de prostată. Cu toate acestea, în prima săptămână de administrare, agoniștii GnRH produc o creștere a hormonului luteinizant (LH, luteinizing hormone) și a testosteronului, ceea ce poate duce la o exacerbare tumorală simptomatică în boala metastatică; din acest motiv, trebuie combinați cu un antiandrogen (ex. flutamida) în fazele inițiale. O alternativă este utilizarea unui antagonist al gonadorelinului (ex. degarelix). Castrarea fizică, realizată prin orhiectomie bilaterală, obține o deprivare androgenică foarte eficientă, însă este invazivă, deseori inacceptabilă pentru pacienți și în general nenecesară.
- ***Blocanții receptorilor androgenici*** includ medicamente cum ar fi bicalutamida sau antagonistul mai puternic, enzalutamida. Aceștia blochează direct acțiunea testosteronului la nivelul celulelor prostatice.
- ***Inhibitorii sintezei de androgeni***, cum ar fi abiraterona, acționează prin inhibarea CYP17, o enzimă cheie în procesul de producție al testosteronului.
- ***Corticosteroizii și estrogenii*** pot fi de asemenea utili în boala care a devenit rezistentă la castrare.

Agenții hormonali pot fi utilizați, de asemenea, după chimioterapia pentru cancerul de prostată, atât enzalutamida cât și abiraterona fiind asociate cu o creștere a supraviețuirii în această situație. Folosită ca tratament adjuvant, terapia de deprivare androgenică (cum ar fi administrarea lunară de goserelin) nu ameliorează supraviețuirea după intervenția chirurgicală, dar poate extinde supraviețuirea la 3 ani pentru tumorile T1–T3 de la 62% la 78%, atunci când este administrată înainte și după radioterapie.

Terapia non-hormonală

În boala metastatică sunt folosite frecvent abordări terapeutice non-hormonale:

- ***Chimioterapia convențională.*** Utilizarea precoce de docetaxel în tratamentul bolii metastatice sensibile la castrare a condus la o îmbunătățire a supraviețuirii generale. Raportul ratelor de risc (HR) pentru beneficiul oferit de docetaxel este constant, dar dacă este utilizat precoce (într-un moment în care durata de supraviețuire este mai mare), beneficiul absolut în supraviețuirea generală este mai mare decât cel al utilizării după eșecul terapiei hormonale. În cancerul de prostată, momentul optim pentru inițierea chimioterapiei în raport cu tratamentul hormonal nu este clar în prezent: utilizarea precoce a abirateronei (inhibitor de sinteză androgenică), ca alternativă la docetaxel în tratamentul bolii metastatice sensibile la castrare, pare să confere beneficii similare. Nu se știe dacă combinarea celor două abordări va duce la îmbunătățiri suplimentare. În cazul în care chimioterapia nu mai înregistrează beneficii, revenirea la terapia hormonală poate prelungi controlul bolii. În prezent, nu există un consens asupra inițierii chimioterapiei – dacă ar trebui amânată până în momentul în care toate terapiile hormonale disponibile au eșuat, sau dacă ar trebui să fie utilizată mai devreme în cursul bolii, când aceasta este încă sub control.
- ***Inhibitorii PARP***. Este clar că o parte din cancerele de prostată prezintă deficite în repararea ADN, adesea asociate cu mutația genei *BRCA2*. Acești pacienți par să răspundă la inhibitorii PARP, cum ar fi olaparib, care previn repararea rupturilor catenelor ADN și determină moartea celulelor maligne.
- ***Terapia adresată leziunilor osoase.*** Medicamente precum alfaradin (^{223}Radium), acid zoledronic și denosumab, alături de radioterapia paliativă, pot fi utilizate pentru a trata metastazele osoase dureroase.

Cancerul penian

Cancerul penian este descris la pagina 1482.

Tumorile cu celule germinale testiculare și ovariene

Tumorile cu celule germinale sunt cele mai comune cancere ale bărbaților cu vârste între 15 și 35 de ani, dar reprezintă doar 1–2% din totalitatea cancerelor. Sunt mult mai rare la femei. Există două tipuri

histologice principale: ***seminom*** (denumit „disgerminom" la femei) și ***non-seminom***. Non-seminoamele pot fi alcătuite în proporții variabile din elemente mature și imature; elementele mature sunt acum cunoscute sub numele de teratom (anterior, acest termen se referea la toate non-seminoamele). La femei, teratoamele se prezintă ca și chisturi dermoide cu potențial malign scăzut (**Cadranul 6.33**). Tumorile cu celule germinale pot să apară, rar, și în localizări extragonadale de pe linia mediană, cum ar fi hipofiza, mediastinul sau retroperitoneul, dar trebuie tratate în mod similar.

Tablou clinic

Cei mai mulți bărbați se prezintă cu o masă tumorală testiculară. La femei, tumora poate determina simptome nespecifice la nivel pelvin, dar la vârste mai tinere decât cancerul epitelial ovarian, care este mai frecvent (vezi mai jos).

Investigații

- ***Ecografia sau IRM-ul*** de testicul sau ovar sunt necesare. Ecografia este foarte sensibilă și ieftină, fiind indicată în toate cazurile de suspiciune clinică. IRM-ul are sensibilitate și specificitate mai mare decât ultrasonografia; totuși, costurile crescute și disponibilitatea limitată îi reduc utilitatea ca instrument diagnostic inițial.
- ***Evaluarea markerilor tumorali serici*** include α-fetoproteina (AFP), gonadotropina corionică umană, subunitatea β (β-hCG, β-human chorionic gonadotropin) și lactat dehidrogenaza (LDH). Efectuarea unui test urinar de sarcină pentru hCG în unitățile de primiri urgențe a salvat viețile unor adulți tineri cu cancere cu celule germinale în stadiu metastatic.
- ***Examenul CT sau IRM*** se va efectua pentru a căuta eventuale metastaze la distanță.

Tratament

Intervenția chirurgicală

- ***La bărbați,*** intervenția chirurgicală se face prin abord inghinal (așa-numita orhiectomie radicală inghinală) pentru a evita inseminarea iatrogenă a acestor celule maligne cu potențial metastatic înalt la nivelul scrotului.
- ***La femei,*** intervenția chirurgicală cu scop diagnostic și de stadializare trebuie să fie întotdeauna conservatorie, cu prezervarea fertilității (având în vedere eficacitatea chimioterapiei), spre deosebire de abordarea pentru cancerul ovarian epitelial.

Seminoamele

Seminoamele sunt foarte radio- și chimio-sensibile. Se pot asocia cu un LDH seric crescut, numai rareori cu β-hCG ușor crescut și niciodată cu nivele crescute de AFP. Boala în stadiul I (limitată la gonadă) este asociată cu un risc de recurență de 10–30% la 5 ani în cazul în care intervenția chirurgicală este singura metodă de tratament utilizată, astfel încât se preferă adăugarea terapiei adjuvante, fie cu chimioterapie, fie cu radioterapie pe ganglionii limfatici para-aortici, deoarece astfel se obțin rate de vindecare mai mari de 95% în boala în stadiu incipient. Carboplatin reprezintă opțiunea principală, datorită comodității administrării, efectelor secundare acute reduse și absenței riscurilor pe termen lung de malignitate secundară pe care le asociază radioterapia. Alternativ, se poate opta pentru supraveghere activă post-operatorie, tratamentul sistemic fiind rezervat doar pacienților care vor recidiva; această abordare poate obține rate de vindecare la fel de mari, deoarece chimioterapia combinată (ex. cisplatin, etoposid și bleomicină, BEP) va vindeca peste 90% dintre pacienții cu boală metastatică decelabilă.

Cadranul 6.33 Histologia tumorilor germinale: clasificarea OMS

- Seminom
- Non-seminom
  - Carcinom embrionar
  - Coriocarcinom
  - Tumoră de sac Yolk
  - Teratom

Non-seminoamele

Boala localizată

Riscul de recidivă după intervenția chirurgicală pentru boala în stadiul I variază de la 5% la 50%, în funcție de factorii prognostici legați de diferențierea histologică, prezența elementelor embrionare și extensia invaziei locale și vasculare. La pacienții cu risc moderat până la înalt, un singur ciclu de chimioterapie adjuvantă cu protocolul BEP obține o rată de vindecare de 97%..

Boala metastatică

Aceasta implică în mod obișnuit ganglionii limfatici para-aortici și plămânul, dar se poate extinde rapid (mai ales dacă sunt prezente elemente trofoblastice, care produc β-hCG) și provoacă insuficiență respiratorie sau la nivelul altor organe, care pune viața în pericol. Diagnosticul poate fi stabilit rapid în prezența ginecomastiei și a unui test de sarcină urinar pozitiv, fiind urmat de inițierea precoce a unui tratament care poate salva viața pacientului. Aproximativ 80% dintre non-seminoame vor exprima fie β-hCG, fie AFP și aproape toate cazurile metastatice se vor asocia cu o creștere a markerului seric mai puțin specific, LDH.

Rata de vindecare variază de la 50% la 95%, în funcție de nivelele markerilor tumorali (AFP >10.000 și β-hCG >100.000 UI/L) și de localizarea metastazelor. Protocolul de chimioterapie cu cel mai clar dovedit beneficiu este BEP; de obicei se administrează 3–4 cicluri. Protocoale mai intensive par să ofere rate mai mari de supraviețuire fără progresie și pot fi preferabile la unii pacienți.

Boala recidivată

Pacienții care recidivează după chimioterapia inițială pot fi totuși vindecați prin administrarea ulterioară de tratamente sistemice: acestea implică cel mai frecvent protocoale diferite, însă tot pe bază de cisplatin, sau chimioterapie în doză mare (de obicei cu carboplatin și etoposid) asociată cu transplant de celule stem. Momentul optim pentru utilizarea chimioterapiei în doză mare este incert: unii clinicieni preferă să o amâne, recurgând la această abordare numai atunci când chimioterapia de salvare în doze standard eșuează. Alții consideră că rezultatele cele mai bune se vor obține dacă acest tratament este utilizat inițial (la prima recidivă).

Deși aproximativ 20% dintre bărbați vor fi deja infertili (prin azoospermie) la momentul diagnosticului, majoritatea celorlalți își vor păstra fertilitatea după chimioterapie și vor putea procrea normal. În mod similar, majoritatea femeilor își păstrează fertilitatea, însă sunt disponibile mai puține date referitoare la infertilitate la prezentarea inițială, datorită frecvenței mult mai reduse a tumorilor cu celule germinale la sexul feminin.

Lecturi suplimentare

Attard G, Parker C, Eeles RA et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387:70–82.
Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. and PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424–433.
Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697–1708.
Quinn DI, Lara PN Jr. Renal cell cancer – targeting an immune checkpoint or multiple kinases. *N Engl J Med* 2015; 373:1872–1874.
Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. and COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138–148.
Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737–746.

TUMORI ALE APARATULUI GENITAL FEMININ

Cele mai frecvente cancere ale aparatului genital feminin apar la nivelul colului uterin, corpului uterin (endometru) și ovarelor.

Simptomatologia de la debut și investigațiile necesare sunt prezentate în **Cadranul 39.8**. Tumorile aparatului genital feminin reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, iar în ultimii ani au fost înregistrate progrese semnificative din punct de vedere terapeutic.

Cancerul de col uterin

În majoritatea țărilor dezvoltate, incidența cancerului de col uterin invaziv a scăzut substanțial în ultimii ani datorită implementării programelor de screening și a vaccinării anti-HPV pe scară largă; cu toate acestea, incidența rămâne crescută la nivel mondial.

Etiologie și fiziopatologie

Cel mai important factor de risc pentru apariția cancerului de col uterin îl reprezintă infecția cu tulpini oncogene ale HPV. În prezent, genotipurile 16 și 18 sunt considerate principalele tulpini cu risc oncogen înalt, fiind identificate în 70% din cazurile de cancer cervical din Marea Britanie. Deși probabilitatea de a avea infecție cu HPV crește în cazul partenerilor sexuali multipli și a statusului socio-economic scăzut, infecția este des întâlnită și în populația generală. Alți factori de risc pentru cancerul de col uterin sunt fumatul și imunodeficiența.

Cancerul cervical se dezvoltă de la nivelul epiteliului scuamos al colului uterin. Inițial, apare sub forma unei leziuni non-invazive, cunoscută sub numele de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN, cervical intraepithelial neoplasia). Această etapă pre-malignă are, de obicei, o durată lungă de evoluție și se caracterizează prin faptul că tumora nu a invadat încă membrana bazală.

Screening

Datorită etapei pre-invazive îndelungate, cancerul de col uterin este ideal pentru screening, fiind curabil în aproape 100% din cazuri dacă este diagnosticat în stadiul de CIN. Programul de screening pentru cancerul cervical are o importanță crescută pentru prevenția secundară a cancerelor la nivel mondial și are beneficii chiar dacă acțiunea de screening se realizează la intervale mai mari de timp (ex. în India). În Marea Britanie, ghidurile în vigoare recomandă testare o dată la trei ani pentru femeile cu vârsta între 25 și 50 de ani și o dată la cinci ani pentru cele cu vârsta între 50 și 64 de ani.

Prognostic și tratament

În funcție de grosimea epiteliului cervical afectat, CIN se clasifică în trei grade: CIN1, CIN2, CIN3. Excizia reprezintă tratamentul de elecție pentru majoritatea CIN2 și CIN3 și este cel mai frecvent efectuată prin electrorezectie cu ansa diatermică sub control colposcopic (LEEP, loop electrosurgical excision procedure).

Boala localizată

Tumorile diagnosticate în stadii incipiente/localizate pot fi vindecate cu ajutorul unor intervenții chirurgicale conservatorii care prezervă funcționalitatea cervixului uterin și nu afectează fertilitatea. Tumorile cu un grad de invazie mai mare sunt și ele potențial curabile, însă necesită intervenții chirurgicale extinse precum histerectomia Wertheim ce presupune excizia uterului, ovarelor și ganglionilor pelvini, considerați a fi prima stație metastatică în majoritatea cazurilor. Dacă boala este diagnosticată într-un stadiu avansat sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza vârstei pacientei sau comorbidităților, se recomandă radioterapie pelvină, în general cu chimioterapie concomitentă pe bază de săruri de platină, urmată de brahiterapie cervicală transvaginală. Această abordare terapeutică duce la rate de vindecare similare cu chirurgia pentru boala local avansată.

Tratamentul bolii metastatice

Deși nu există opțiuni terapeutice curative, chimioterapia pe bază de săruri de platină, frecvent combinată cu un agent din clasa taxanilor, este indicată pentru pacientele cu un status de performanță bun și poate prelungi în cele mai multe cazuri timpul până la progresia bolii. O serie de studii clinice în derulare evaluează efectul imunoterapiei în boala avansată, însă rezultatele nu sunt încă cunoscute.

Cancerul endometrial

Cancerul de corp uterin are o incidență mai mică decât cancerul de col uterin și se dezvoltă de la nivelul stratului endometrial ce tapetează uterul. Cel mai frecvent, este un cancer care apare la femei în post-menopauză și se manifestă prin metroragie post-climax, acest simptom reprezentând, de altfel, un veritabil „semn de alarmă".

Etiologie

Principalii factori de risc pentru apariția cancerului de corp uterin sunt menarha precoce și menopauza tardivă, hiperplazia de endometru (tamoxifen, un agonist estrogenic parțial, poate determina apariția hiperplaziei) și obezitatea (la femeile în post-menopauză, țesutul adipos excesiv se asociază cu un nivel crescut de estrogeni, în special estronă). Nu a fost identificată o relație între cancerul endometrial și fumat; a fost identificat un risc ușor mai crescut la femeile cu antecedente heredo-colaterale de cancere ginecologice.

Diagnostic și tratament

Toate femeile cu metroragie post-climax trebuie investigate de urgență într-un serviciu ginecologic. Ecografia transvaginală poate identifica o îngroșare a endometrului pentru care se va efectua chiuretaj în vederea analizei histopatologice. Cel mai frecvent, pacientele sunt diagnosticate în stadii incipiente sau localizate deoarece sângerarea este un eveniment care apare precoce în cadrul istoriei naturale a cancerului endometrial.

Tratamentul în stadiul localizat

Dacă tumora a fost diagnosticată într-un stadiu incipient/localizat și este limitată la uter, se recomandă histerectomie, cu rate de supraviețuire la 5 ani de peste 80%. .

Tratamentul bolii local avansate și metastatice

Dacă boala este diagnosticată în stadii local avansate, radioterapia pelvină post-operatorie scade riscul de recurență locală în situațiile în care tumora invadează profund miometrul. Dacă boala este extinsă în afara uterului, chimioterapia poate prelungi intervalul până la progresia bolii. De asemenea, terapia țintită (calea de semnalizare mTOR, alterată frecvent în acest tip de tumori, poate fi inhibată prin tratament cu everolimus) și tratamentul cu progesteron ar putea avea un rol în încetinirea progresiei la pacienții cu boală avansată sau la cei la care nu se poate administra chimioterapie din cauza statusului de performanță deteriorat.

Cancerul ovarian

În cadrul acestui capitol, va fi prezentat cancerul ovarian care se dezvoltă de la nivelul celulelor epiteliale de suprafață (CEO, cancerul epitelial ovarian); există, însă, și variante histologice mai rare cu punct de plecare ovarian, precum tumorile germinale sau tumorile cu celule stromale (vezi subcapitolele anterioare și **Cadranul 6.34**).

Etiologie și epidemiologie

Neoplasmul ovarian reprezintă al șaptelea cel mai frecvent cancer la femei și are o incidență de 30 la 100.000 în populația Marii Britanii. Majoritatea cazurilor sunt raportate la femei vârstnice, peste jumătate fiind diagnosticate la paciente de peste 63 de ani.

În cazul femeilor mai tinere, trebuie luată în considerare existența unei modificări genetice cu transmitere ereditară. Mutațiile de la nivelul genelor *BRCA1* sau *BRCA2* sunt cel mai frecvent întâlnite, fiind responsabile de 10% din totalul cazurilor de cancer ovarian la tinere. La persoanele cu istoric familial de cancer mamar sau ovarian, analiza genetică poate fi recomandată în anumite situații. Femeile care sunt depistate ca având mutația *BRCA* pot opta pentru ovarectomie și mastectomie bilaterală profilactică (în condițiile în care nu își mai

Cadranul 6.34 Tumori ovariene

- Chistadenocarcinom seros
- Chistadenocarcinom papilar
- Carcinom endometroid
- Adenocarcinom
- Carcinom mucinos
- Carcinom cu celule clare
- Tumoră Müllerianā mixtă
- Tumori de granuloasă
- Tumori cu celule germinale:
  - Disgerminom
  - Carcinom embrionar
  - Tumoră de sac vitelin
  - Coriocarcinom
  - Teratom – matur/imatur
- Tumoră Brenner, tumoră cu celule Sertoli-Leydig, tumori carcinoide
- Alte tumori stromale

doresc copii) deoarece riscul de a dezvolta o neoplazie este foarte mare în aceste situații (**Cadranul 6.35**).

A fost identificată o relație directă între riscul de CEO și frecvența și durata ovulațiilor. Deși legătura nu este încă complet înțeleasă, ea explică riscul redus de CEO la femeile cu sarcină la vârstă precoce și la cele care utilizează contraceptive orale.

Tablou clinic

Cancerul ovarian este frecvent diagnosticat în stadii avansate sau metastatice deoarece este asimptomatic în stadiile incipiente. Tumora se dezvoltă de la nivelul celulelor epiteliale de pe suprafața ovarelor, celule care au tendința de a se descuama în momentul în care sunt transformate malign; în consecință, diseminarea peritoneală apare relativ precoce în evoluția naturală a bolii și determină apariția ascitei. În momentul în care lichidul intraperitoneal este în cantitate mare, poate determina creșterea în dimensiuni a abdomenului, discomfort, balonare sau alte simptome abdominale precum indigestie, sațietate precoce, boală de reflux sau chiar dispnee secundară creșterii presiunii intraabdominale (**Cadranul 6.36**). Deși simptomatologia din cancerul ovarian poate fi asemănătoare cu cea din sindromul de colon iritabil, acesta din urmă debutează rareori după vârsta de 50 de ani; în consecință, la femeile vârstnice cu acuze subiective digestive, diagnosticul de cancer ovarian ar trebui luat întotdeauna în considerare.

Diagnostic

Majoritatea pacientelor prezintă la adresare o masă tumorală pelvină și sunt diagnosticate în stadiile III (boală diseminată în cavitatea peritoneală) sau IV (diseminare extraperitoneală) de boală. Imagistic, se poate evidenția prezența ascitei, a unei formațiuni tumorale ovariene sau a depozitelor peritoneale. Cel mai frecvent, pacienta este inițial evaluată prin ecografie transvaginală, urmată de un examen IRM (de elecție pentru regiunea pelvină) și de un PET-CT pentru a obține o stadializare completă. Indicele riscului de malignitate (RMI, risk of malignancy index) (**Cadranul 6.37**) poate estima probabilitatea ca o masă tumorală anexială să fie malignă, dar diagnosticul trebuie confirmat prin citologie din lichidul de ascită sau prin examen anatomo-patologic al unei biopsii.

Screening-ul (vezi p. 102-3) cu ajutorul markerului seric CA125 și a ecografiei transvaginale poate detecta unele cancere ovariene în stadiul incipient, cu beneficiu pe supraviețuire. Cu toate acestea, este utilizat în prezent doar în cercetare, dorindu-se a fi perfecționat prin adăugarea de testări seriate pentru a scădea numărul laparotomiilor ne-necesare.

Prognostic

Cei mai importanți factori prognostici pentru aprecierea supraviețuirii în cancerul ovarian sunt subtipul histologic (prognostic negativ pentru tumorile cu celulă clară și cele mucinoase), gradul de diferențiere, stadiul la diagnostic, prezența bolii reziduale după intervenția chirurgicală (absența bolii reziduale vs. restanță microscopică vs. restanță macroscopică) și statusul de performanță (**Cadranul 6.38**).

Statusul genei *BRCA* trebuie evaluat la pacientele cu istoric familial pozitiv (vezi **Cadranul 6.30**) și la femeile cu adenocarcinom seros de grad înalt diagnosticat la vârstă mai tânără de 50 de ani. Supraviețuirea la 5 ani variază semnificativ la pacientele diagnosticate în stadiul III de boală în funcție de statusul genei *BRCA* și este de 44% la cele cu *BRCA1*, 61% la cele cu *BRCA2* și de 25% la cele fără mutație *BRCA*. Statusul BRCA este, de asemenea, și un factor predictiv pentru sensibilitatea crescută la anumite terapii, precum citostaticele din familia derivaților de platină și a antraciclinelor și inhibitorii PARP (olaparib).

Cadranul 6.35 Riscul de cancer asociat mutațiilor germinale de la nivelul genelor *BRCA1* sau *BRCA2*

Tip cancer	Populația generală	Persoane cu mutație *BRCA1*	Persoane cu mutație *BRCA2*
Cancer mamar	12%	50–80%	40–70%
Al doilea cancer la nivelul sânului	3,5% la 5 ani	27% la 5 ani	12% la 5 ani
Ovar	1–2%	24–40%	11–18%
Prostată	15% (Nordul Europei) 18% (Afro-americani)	<30%	<39%
Pancreas	0,5%	1–3%	2–7%

(Preluare din http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/)

Cadranul 6.36 Simptome care pot ridica suspiciunea de cancer ovarian și necesită investigații

- Distensie abdominală persistentă (pacientele o descriu frecvent ca balonare)
- Senzație de plenitudine post-prandială sau sațietate precoce și pierderea apetitului
- Durere pelvină sau abdominală
- Imperiozitate micțională sau polakiurie

Box 6.37 Indexul de risc pentru malignitate (RMI, risk of ovarian malignancy index)

- RMI combină trei elemente de evaluare – scorul ecografic (U), statusul menopauzal (M) și nivelul seric al markerului CA125 (CA125): RMI = U × M × CA125
- Ecografic, se acordă câte un punct pentru fiecare din următoarele caracteristici: chisturi multiloculare, arii solide, metastaze, ascită, leziuni bilaterale: U = 0 (pentru un scor ecografic de 0), U = 1 (pentru un scor ecografic de 1), U = 3 (pentru un scor ecografic de 2–5).
- Statusul menopauzal se punctează astfel: 1 – status pre-menopauzal, 3 – status post-menopauzal. Femeile sunt considerate ca având un status post-menopauzal dacă nu au mai avut nicio menstruație de peste un an sau dacă au vârsta de peste 50 de ani și sunt histerectomizate.
- Valorile markerului CA125 se măsoară în UI/mL și pot varia între zero și câteva sute sau mii.
- Dacă RMI este >250, probabilitatea unui cancer ovarian este foarte înaltă.

Tratament

Boală localizată

Abordarea terapeutică curativă este reprezentată de intervenția chirurgicală (laparotomie cu salpingo-ooforectomie bilaterală, histerectomie și omentectomie). Deoarece riscul de diseminare peritoneală este foarte ridicat, aproape toate pacientele (cu excepția celor cu tumori incipiente,

Cadranul 6.38 Supraviețuirea în cancerul ovarian epitelial invaziv

Stadiu	Supraviețuire relativă la 5 ani
I	89%
IA	94%
IB	91%
IC	80%
II	66%
IIA	76%
IIB	67%
IIC	57%
III	34%
IIIA	45%
IIIB	39%
IIIC	35%
IV	18%

(După Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95(Suppl 1):S161–192, cu permisiune.)

localizate exclusiv ovarian) au indicație de chimioterapie adjuvantă post-operatorie, care este recomandată chiar dacă boala a fost rezecată complet la nivel macroscopic. Datele din studii clinice arată că administrarea chimioterapiei post-operatorii reduce riscul de recidivă loco-regională și la distanță.

Boala local avansată sau metastatică

În cazul pacientelor care prezintă boală peritoneală diseminată sau metastaze la distanță, se indică inițierea chimioterapiei primare cu scopul de a micșora tumora înainte de a se practica chirurgie citoreductivă. Agenții citotoxici cei mai eficienți atât în adjuvanță cât și în boala avansată sunt derivații de platină, combinați de obicei cu un medicament din clasa taxanilor. Marea majoritate a tumorilor ovariene avansate răspund la această combinație terapeutică. Bevacizumab, un inhibitor VEGF, poate reprezenta, de asemenea, o adiție utilă în cazurile avansate.

Boala recidivată

Răspunsul la tratament poate fi evaluat clinic, prin imagistică sau prin determinări seriate ale markerului tumoral ovarian CA125. O creștere a acestui marker poate fi sugestivă pentru recidiva tumorală. Deși sunt disponibile diferite regimuri de chimioterapie pentru boala recidivată, există o clasă nouă de agenți care a modificat abordarea terapeutică pentru aceste cazuri. În ultimii ani, a fost identificată o relație între progresia cancerului ovarian și defectele de reparare de la nivelul ADN-ului și a fost evidențiat rolul proteinei PARP1 în repararea ADN-ului. În consecință, inhibitorii PARP au început să fie utilizați în tratamentul cancerului ovarian avansat, în special în tumorile cu un defect de reparare al ADN-ului cunoscut, precum cele cu mutații la nivelul genelor *BRCA* sau *PALB2*. Combinația dintre inhibitorii PARP și o „toxină" ADN care determină rupturi mono- sau bi-catenare (ex. derivații de platină) induce o „letalitate sintetică" – concept nou în oncologie, pentru prima oară descris în cancerul ovarian. Studiile în derulare indică și un potențial rol al imunoterapiei în cancerul ovarian avansat sau metastatic, dar nu există date clare până la acest moment.

Terapii paliative

Rata de supraviețuire în cancerul ovarian metastatic este de până la 30% la 5 ani, deși scade la 5–10% dacă nu se poate efectua intervenție chirurgicală citoreductivă sau dacă tumora este extinsă în afara cavității peritoneale. Un volum tumoral mare localizat intraperitoneal determină cel mai frecvent ocluzie intestinală progresivă, care poate necesita chirurgie paliativă sau îngrijire paliativă specializată pentru fazele terminale ale bolii.

Lecturi suplimentare

Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC et al. Ovarian cancer. *Lancet* 2014; 384:1376–1388.

TUMORILE CEREBRALE

Cele mai frecvente tumori maligne intracraniene sunt metastazele cerebrale, care pot fi unice sau multiple. Tumorile cerebrale primare reprezintă 3% din totalitatea cancerelor în Marea Britanie. Descrierea modalităților de prezentare clinică și investigațiile inițiale pentru tumorile cerebrale se regăsește la paginile 875–876.

Metastazele cerebrale

Orice tumoră malignă poate metastaza la nivel cerebral, însă cele în care acest lucru se întâmplă cel mai frecvent sunt cancerele:

- pulmonare
- mamare
- cutanate (melanomul malign)
- renale.

Abordare terapeutică

Edemul cerebral care înconjoară tumorile răspunde la corticoterapie. O mare parte dintre tratamentele sistemice administrate pentru a controla tumora primară nu traversează bariera hemato-encefalică și, prin urmare, nu afectează metastazele cerebrale. În consecință, în ultimii ani, a apărut tendința de a trata metastazele cerebrale mai agresiv, iar în unele cazuri este posibilă rezecția neurochirurgicală a acestor leziuni. O opțiune alternativă este utilizarea radioterapiei stereotactice (γ-knife/CyberKnife sau iradiere administrată cu ajutorul unui accelerator liniar de particule). Prin aceste tehnici, se administrează radioterapie în doze mari concentrate în zone mici din creier, ceea ce poate ameliora supraviețuirea globală. Ocazional, radioterapia se poate administra la nivelul întregului creier, atunci când există un număr mare de metastaze cerebrale sau acestea sunt prea voluminoase pentru a fi tratate prin radioterapie stereotactică.

Tumorile cerebrale primare

Glioamele

Glioamele pot fi de grad scăzut sau înalt; acest lucru are impact asupra prognosticului, deși în cele din urmă tumorile de grad scăzut se transformă aproape întotdeauna în tumori de grad înalt. Supraviețuirea este în general limitată, cu o durată mediană totală de 12–18 luni (cu tratament) pentru glioblastom (astrocitom de gradul 4).

Cunoașterea biologiei moleculare a tumorii poate de asemenea orienta prognosticul, anticipa răspunsul la tratament, și chiar – în viitor – ar putea dicta alegerea terapiei:

- ***Mutațiile izocitrat dehidrogenazelor 1 și 2 (IDH1 sau IDH2)*** indică posibilitatea ca o tumoră cerebrală să aibă o rată de proliferare mai redusă. Atunci când sunt identificate la un pacient cu o tumoră de grad înalt, ar putea semnifica faptul că aceasta nu este nou-apărută, ci s-a dezvoltat dintr-o tumoră de grad redus preexistentă.
- ***Pierderea heterozigozității genelor 1p și 19q*** este prezentă în oligodendroglioame, și se asociază cu un prognostic mai bun și cu răspunsul la tratament.
- ***Metilarea promoter-ului genei O6-metilguanin-ADN metiltransferază (MGMT)*** determină inactivarea genei și prezice un răspuns favorabil la chimioterapia cu temozolomidă, conferind un prognostic favorabil.

Tratament

Tratamentul glioamelor depinde de grad, de modificările genetice (dacă sunt cunoscute), de localizarea tumorii, de statusul de performanță și de dorințele pacientului. Opțiunile includ:

- ***Supravegherea.*** Tradițional, tumorile de grad redus au fost doar urmărite, prin evaluări imagistice seriate; o abordare proactivă, implicând intervenții terapeutice mai precoce, este, de asemenea, considerată o opțiune în prezent.
- ***Chirurgia.*** Dacă este posibil, se efectuează craniotomie și o rezecție chirurgicală maximală. Fezabilitatea acestei intervenții depinde de localizarea gliomului, deoarece nu este posibilă rezecția unei tumori situate într-o zonă a creierului a cărei îndepărtare ar provoca dizabilități semnificative. Deoarece glioamele se extind de-a lungul tractusurilor de substanță albă, rezecția completă a unui gliom de grad înalt nu este niciodată posibilă. O biopsie stereotactică printr-o gaură de trepan, cu unicul scop de a stabili diagnosticul, poate fi o opțiune preferabilă intervenției chirurgicale.
- ***Terapia adjuvantă.*** Tratamentul post-chirurgical poate include radioterapia, cu sau fără chimioterapie. Citostaticul ales trebuie să traverseze bariera hemato-encefalică: opțiunea primară este temozolomida (un agent alchilant oral), frecvent utilizată atât concomitent cu radioterapia (în cazul tumorilor de grad înalt), cât și după finalizarea acesteia.

La momentul recidivei, se poate recurge la intervenții chirurgicale subsecvente, radioterapie și/sau chimioterapie (temozolomidă, sau procarbazină cu lomustină și vincristină (protocolul PCV)). Rolul imunoterapiei în tratamentul pacienților cu glioame este încă în curs de investigare, ca și agenții care vizează *IDH1* și inhibitorii PARP, ce sensibilizează cancerele la efectul radioterapiei. Medicamentele antiangiogenice pot avea, de asemenea, un rol în cazul recidivei, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățesc supraviețuirea.

Meningioamele

Majoritatea meningioamelor sunt de grad scăzut, dar nu toate vor evolua de o manieră „benignă", deoarece pot provoca pacientului dizabilități semnificative: de exemplu, prin producerea efectului de masă, distrugerea structurilor adiacente sau obstrucționarea fluxului de LCR. Chirurgia este tratamentul definitiv, dar poate să nu fie fezabilă din cauza amplasării tumorii. Radioterapia externă fracționată și radiochirurgia stereotactică pot juca un rol în tratamentul meningioamelor inoperabile, recurente și reziduale.

Neurofibroamele/schwannoamele

Radiochirurgia stereotactică este frecvent utilizată pentru a trata aceste tumori și a preveni hipoacuzia prin leziuni neurologice; alternativ, poate fi necesară intervenția chirurgicală.

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Termenul „cancere ale capului și gâtului" se referă în general la carcinoamele scuamocelulare care își au originea în mucoasa tractului aero-digestiv. (Cancerul tiroidian este discutat la paginile 621–622.)

Etiologie și fiziopatologie

Stimularea constantă a celulelor scuamoase de la nivelul mucoasei pentru a multiplica și repara defectele apărute este un fenomen premalign important; mitoza este cel mai vulnerabil moment din ciclul celular în care pot surveni erori de replicare a ADN, iar unele dintre aceste erori scapă de mecanismele de reparare ale ADN-ului. Acumularea mutațiilor în genomul celulelor-fiică poate duce la un moment dat la apariția unui cancer.

Factorii predispozanți pentru cancerele capului și gâtului sunt reprezentați de elemente care fie stimulează diviziunea celulară și repararea la nivelul mucoaselor, fie cauzează direct deteriorarea ADN-ului. Aceștia includ:

- efectele iritante ale condimentelor, băuturilor spirtoase și fumatului
- igienă orală precară, ceea ce determină o inflamație parodontală de grad redus (dar cronică), sau iritația limbii prin frecare de un fragment ascuțit de dinte
- efectele mutagene ale poluării aerului sau ale fumatului
- efectele virusurilor (HPV pentru cancerul orofaringian și EBV pentru cancerul nazofaringian)
- unele afecțiuni inflamatorii cronice (cum ar fi lichenul plan al gurii).

Cancerele scuamoase ale capului și gâtului reprezintă un grup de neoplazii care diseminează „logic": inițial la nivelul ganglionilor limfatici regionali (în grupul orizontal – occipital, post-auricular, pre-auricular, facial, submandibular și submentonier, sau vertical în lanțul cervical profund) înainte de a se extinde la alte organe – frecvent la plămân. În plus, extensia dincolo de situsul tumoral inițial și ganglionii regionali se produce după o perioadă de timp considerabilă. Acest lucru oferă o șansă mai mare de vindecare prin intermediul terapiilor locale și regionale, cum ar fi rezecția chirurgicală cu radioterapie locală. Cele mai multe cazuri localizate de cancer al capului și gâtului sunt vindecabile.

Tablou clinic

La prezentare, simptomele depind de localizarea cancerului. Disfonia este un „semn de alarmă" pentru medicii generaliști, deoarece este un simptom precoce al cancerului laringian, în timp ce un nodul sau o ulcerație persistente în cavitatea bucală reprezintă un astfel de „semnal de alarmă" pentru stomatologi, deoarece poate fi un semn clinic precoce al cancerului oral. De asemenea, un nodul palpabil la nivelul gâtului (care persistă după o infecție evidentă a tractului respirator superior) trebuie privit cu suspiciune. Examinarea clinică a urechii, nasului și gâtului este justificată, cu luarea în considerare a efectuării unei biopsii sau puncții-citologie.

Stadializare

Cancerele confirmate bioptic trebuie stadializate folosind sistemul TNM. Examenul PET este deseori util pentru stadializarea extensiei la distanță, în timp ce IRM-ul este cea mai bună metodă pentru a obține detalii anatomice asupra extensiei locale și profunzimii invaziei. Prezența infecției virale (HPV sau EBV) poate avea implicații asupra tratamentului. Analiza genomică și testele predictive pentru răspunsul la imunoterapie pot fi utile în cazurile recidivate.

Tratament

Boala localizată

În cazurile în care tumora a fost diagnosticată în stadii incipiente și este rezecabilă, cu margini de siguranță oncologică negative, intervenția chirurgicală este, de obicei, curativă. Disecția electivă a lanțului cervical profund este uneori indicată pentru a trata „cu un pas înaintea diseminării cancerului": adică rezecția următorului situs care poate cel mai probabil conține boală microscopică reziduală. În cazul în care rezecția chirurgicală a tumorii primare poate implica o morbiditate secundară crescută (ex. laringectomie pentru cancerul laringian precoce), iar radioterapia (la care acest tip de cancer este sensibil) ar putea oferi șanse echivalente de vindecare, aceasta din urmă este de preferat. Pe de altă parte, cazurile în care cancerul invadează cartilajul sau osul sunt considerate relativ radio-rezistente, intervenția chirurgicală putând fi în această situație o opțiune mai bună.

Boala local avansată

În cazurile mai avansate la nivel local pentru care se alege radioterapia, administrarea chimioterapiei (de obicei cisplatin) în combinație cu radioterapia intensifică efectul terapeutic al radiațiilor. Inhibitorul EGFR cetuximab poate fi utilizat pentru a inhiba transducția semnalului în celulele maligne, tot în asociere cu radioterapia.

Boala metastatică

Plămânul și osul sunt cele mai frecvente situsuri de metastazare, după ganglionii limfatici. Chimioterapia cu protocoale pe bază de cisplatin, adesea administrat împreună cu 5-FU, este terapia de primă linie în care, din nou, cetuximab poate avea un rol. Agenții imunoterapici, cum ar fi inhibitorul PD-1 nivolumab, pot avea eficacitate semnificativă și pot induce remisiuni remarcabile în unele cazuri, probabil

datorită încărcăturii mutaționale ridicate și nivelului crescut al expresiei PD-L1 în aceste cancere scuamoase.

METASTAZELE CU PUNCT DE PLECARE NEPRECIZAT

Pacienții care se prezintă cu simptome sugestive pentru anumite metastaze, sau cu astfel de leziuni descoperite imagistic accidental, fără ca o tumoră primară să poată fi evidențiată prin investigații ulterioare, reprezintă o problemă clinică comună (5–10% dintre pacienții unui centru oncologic specializat). Recomandările ghidurilor clinice se bazează pe câteva studii sistematice, unele cu verificare postmortem. Pentru pacienții al căror prognostic este estimat ca nefavorabil (pe baza statusului de performanță, histologiei, localizării și extensiei bolii), disconfortul investigațiilor intensive poate fi evitat, acordându-li-se în schimb îngrijiri paliative adecvate.

Cadranul 6.39 Adenocarcinom cu punct de plexare neprecizat: situații în care identificarea tumorii primare poate aduce un beneficiu terapeutic

- Cancer mamar, ex. adenopatii axilare izolate
- Cancer ovarian, ex. carcinomatoză peritoneală
- Cancer de prostată, ex. adenopatii pelvine
- Cancer de colon, ex. metastaze hepatice

Diagnostic

Diagnosticul necesită în primul rând o evaluare histologică, considerată de importanță maximă deoarece va duce la identificarea mai multor grupuri distincte.

- ***Cancerele scuamoase*** sunt identificate cel mai frecvent în ganglionii limfatici ai regiunii cervicale; 80% dintre acestea sunt asociate cu tumoră primară ocultă a capului și gâtului, restul provenind din plămân. Adenopatiile inghinale indică, de obicei, un cancer primar al tractului genital sau al canalului anal. Radioterapia și chimioterapia sunt potențial curative, în special pentru neoplaziile din sfera capului și gâtului, chiar și în absența unei tumori primare identificabile prin pan-endoscopie.
- ***Cancerele slab diferențiate sau anaplazice*** pot avea ca origine unele neoplazii potențial curabile, cum ar fi limfoamele de grad înalt sau tumorile cu celule germinale, acestea trebuind suspectate la orice pacient tânăr care se prezintă cu formațiuni tumorale dispuse pe linia mediană. În unele cazuri, pot fi identificate pe seama markerilor tumorali circulanți și imunohistochimici. Markerii genetici, ca de exemplu i12p pentru tumorile cu celule germinale sau

Cadranul 6.40 Carcinom cu punct de plecare neprecizat

Marker imunhistochimic	Țesutul de origine cel mai probabil
Antigen epitelial membranar (EMA, epithelial membrane antigen)	Tumori epiteliale
Antigenul comun leucocitar (LCA, leucocyte common antigen)	Tumori limfoide
Citokeratina 7+ 20+	Cancer pancreatic 65%, colangiocarcinom 65%
	Cancer gastric 40%, carcinom cu celule tranziționale 65%, carcinom ovarian mucinos 90%
Citokeratina 7+ 20–	Carcinom ovarian (histologie non-mucinoasă) 100%, cancer mamar 90%, adenocarcinom pulmonar 90%, cancer endometrial 85%, tumori cu celule tranziționale 35%, adenocarcinom pancreatic 30%, colangiocarcinom 30%, cancer tiroidian 100%, mezoteliom 65%
Citokeratina 7– 20+	Adenocarcinom colo-rectal 80%, adenocarcinom gastric 35%, carcinom cu celule Merkel 70%
Citokeratina 7– 20–	Hepatocarcinom 80%, tumori carcinoide 80%, cancer bronho-pulmonar microcelular și scuamocelular 75%, cancer de prostată 85%, adenocarcinom renal 80%, tumori suprarenaliene 100%, tumori germinale 95%, cancere scuamoase ale capului și gâtului și esofagului 70%, mezoteliom 35%
Factor de transcripție tiroidian 1 (TTF-1, thyroid transcription factor 1)	Cancer bronho-pulmonar, cancer tiroidian
Tiroglobulină	Cancer tiroidian
Receptor estrogenic (RE), receptor progesteronic (RP) și receptor HER2	Cancer mamar
Antigen prostatic specific (PSA)	Cancer de prostată, cancer mamar
Antigen carcino-embrionar (CEA)	Tumori gastrointestinale
CDX2	Cancer colorectal, cancer de intestin subțire
Villină	Tumori gastrointestinale
Antigen peritoneal CA125	Cancer ovarian, cancer tubar, tumori primare peritoneale, cancer mamar
WT1	Cancer seros ovarian, mezoteliom, tumori desmoplazice, tumora Wilms
S100, melanina și HMB45	Melanom
Miozina, desmina, factorul VIII	Sarcom de părți moi
Cromogranina și enolaza neuron-specifică	Tumori neuroendocrine
α-fetoproteina (AFP)	Tumori germinale, hepatocarcinom
β-gondaotrofina corionică umană (β-hCG)	Tumori germinale și Tumori trofoblastice
CD117	Tumori stromale gastrointestinale

BCL-2 pentru limfoame, sunt din ce în ce mai mult disponibili pentru a asista diagnosticarea unui cancer primar ocult. Tratamentul și prognosticul sunt cele descrise pentru limfoame (vezi **Cap. 17**) și tumorile cu celule germinale (p. 129).

- ***Adenocarcinoamele*** formează majoritatea cazurilor de boală metastatică cu origine necunoscută. Investigarea lor ar trebui să fie ghidată de dorința de a identifica variantele de diagnostic cu cele mai mari șanse de a fi tratabile, ținând cont și de faptul că pentru cea mai mare parte dintre acestea punctul de pornire se va dovedi a fi plămânul sau pancreasul, ambele neoplazii cu perspective relativ reduse de a răspunde la tratament.

Investigații

Investigațiile ar trebui să înceapă întotdeauna cu o reevaluare aprofundată a histologiei și imagisticii, cum ar fi examenul CT al toracelui, abdomenului și pelvisului. La bărbați, evaluarea ar trebui să includă suplimentar dozarea PSA seric și ecografia endorectală pentru a identifica cancerele de prostată; la femei, trebuie efectuată o mamografie și un IRM de sân pentru identificarea unui cancer mamar ocult și IRM pelvin pentru un eventual cancer ovarian (**Cadranul 6.39**).

Markerii tumorali tisulari pot susține diagnosticul (**Cadranul 6.40**) și, din ce în ce mai mult, evaluarea profilurilor genetice este capabilă să identifice organul de origine folosind paneluri de expresie genică și RT-PCR. Analiza mutațională a devenit mai accesibilă, fiind utilă în identificarea potențialelor ținte pentru tratament, ca de exemplu *RAS, EGFR* și *RET*; cu toate acestea, vor fi în continuare necesare studii clinice pentru a stabili dacă inhibitorii căii de semnal respective au într-adevăr un efect terapeutic la acești pacienți.

Pentru pacienții cu prognostic bun care sunt de acord să primească chimioterapie paliativă, sunt indicate investigații, cum ar fi cele endoscopice, pentru a identifica tumori primare pulmonare, colo-rectale sau gastrice și pentru a ghida alegerea agenților chimioterapici, deși randamentul diagnostic (4–5%) trebuie să fie pus în balanță cu disconfortul și riscurile implicate de aceste investigații. Deși foarte sensibili, markerii tumorali serici pentru alte tipuri de tumori solide sunt prea nespecifici, iar creșterea nivelurilor lor este prea inconstantă pentru a-i face utili ca instrumente de diagnostic în această situație.

PET–CT poate fi necesar ca investigație suplimentară pentru cancerele capului și gâtului, cele pulmonare și, eventual, alte tumori primare, la fel ca imagistica cu radio-izotopi pentru tiroidă și tumorile carcinoide. PET–CT poate fi, de asemenea, utilizat pentru a căuta alte situsuri metastatice, în cazul în care se are în vedere o intervenție chirurgicală pentru o leziune secundară aparent unică.

Prognostic

Cele mai multe studii pe serii mari de cazuri raportează o supraviețuire mediană globală de 12 săptămâni, dar și unele rezultate considerabil mai bune în subgrupuri de pacienți cum ar fi cei care se prezintă cu metastaze ganglionare izolate. Faptul că aceștia au un prognostic semnificativ mai bun decât majoritatea celor cu metastaze viscerale și/sau osoase poate justifica investigații mai extinse.

Tratament

Chiar dacă investigațiile efectuate nu au reușit să identifice tumora primară, poate fi luată în considerare o intervenție chirurgicală pentru o metastază unică de adenocarcinom cu origine necunoscută (ACUP, adenocarcinoma of unknown primary) într-un ganglion limfatic, plămân, ficat sau creier (mai ales se suspicionează un melanom malign), ceea ce crește potențialul de a obține o supraviețuire pe termen lung.

La sexul feminin, o metastază izolată a ganglionilor limfatici axilari trebuie tratată ca un cancer mamar cu ganglioni limfatici pozitivi; această abordare conferă o probabilitate comparabilă de vindecare pe termen lung, fără a fi necesară și o intervenție chirurgicală la nivelul sânului. Pentru ascita malignă, la femei trebuie tentat tratamentul citostatic, similar unui cancer peritoneal primar, uterin sau ovarian epitelial. Prognosticul pacientelor care răspund la chimioterapie este același cu cel al bolii a cărei origine primară este cunoscută. Atunci când chimioterapia primară obține un răspuns excelent conform criteriilor imagistice și CA125, trebuie urmată de o intervenție chirurgicală de citoreducție; dacă are succes, aceasta poate oferi o supraviețuire mediană de peste 4 ani.

La bărbați, descoperirea fortuită a unui cancer de prostată ocult prin intermediul unor nivele serice crescute de PSA oferă unele perspective de tratament paliativ.

Pentru pacienții care se prezintă cu metastaze hepatice (cel mai frecvent asociate cu o tumoră primară ocultă cu sediu gastro-intestinal) există o gamă tot mai largă de agenți de chimioterapie eficace în cancerele tubului digestiv care au potențialul de a reprezenta un tratament paliativ optim.

Atunci când se obține un răspuns excelent, pentru pacienți selectați pot fi luate în considerare chiar ablația sau rezecția hepatică. Dacă, după toate eforturile, nu a putut fi identificată nicio tumoră primară, chimioterapia paliativă poate obține totuși rate de răspuns de 20–40% în subgrupuri foarte bine selectate se pacienți, care vor înregistra o supraviețuire mediană de 9–10 luni, 5–10% fiind în viață la 5 ani.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Greco FA, Spigel DR, Yardley DA et al. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010; 15:500–506.
Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014; 371:757–763.

7 Îngrijiri paliative şi controlul simptomelor

Chloe Chin, Catherine Moffat, Sara Booth

Introducere şi aspecte generale 137
Controlul simptomelor 139
Durerea 139
Simptome gastrointestinale 142
Simptome respiratorii 143
Alte simptome fizice 145
Probleme psihosociale 146
Îngrijiri paliative în bolile non-maligne 146
Insuficienţa cardiacă 146
Boala respiratorie cronică 146
Afecţiunile renale 147
Afecţiunile neurologice 147
Copiii şi tinerii 148
Îngrijirea pacienţilor în fază terminală 148
Indicaţii de neresuscitare şi planuri de escaladare a terapiei 148

APTITUDINI ŞI NOŢIUNI DE BAZĂ

Îngrijirea paliativă reprezintă îngrijirea activă totală a pacienţilor care au boală avansată, progresivă, care scurtează viaţa pacientului. Se bazează pe nevoile identificate şi nu pe diagnostic şi este necesară atât în bolile non-maligne, precum şi în neoplazii. Cunoaşterea principiilor medicinei paliative este esenţială pentru toţi profesioniştii din domeniul sănătăţii şi poate fi aplicată în întreaga practică medicală, astfel încât toţi pacienţii, în toate locaţiile de îngrijire, primesc şi au acces la îngrijiri paliative de bună calitate.

Îngrijirea paliativă este furnizată de echipe multidisciplinare care includ medici, asistenţi medicali, terapeuţi, preoţi, psihologi şi asistenţi sociali. Aceasta poate fi oferită la domiciliul pacientului, în timpul internărilor în spital şi prin centre de îngrijiri paliative, care oferă de obicei atât servicii de spitalizare cât şi de ambulatoriu. Se pune accent pe abordarea tuturor aspectelor nevoilor de îngrijire ale unui pacient, promovarea independenţei şi sprijinirea pacienţilor şi a familiilor acestora pe întreg parcursul bolii până la deces.

Abilităţile cheie ce trebuie dobândite în îngrijirea paliativă includ:

- învăţarea comunicării cu pacienţii în mod deschis şi cu empatie despre dizabilitate, incertitudine, deteriorare şi deces
- învăţarea despre gama de intervenţii utilizate în gestionarea simptomelor frecvent întâlnite, cum ar fi durerea şi greaţa
- lucrul în cadrul unei echipe multidisciplinare pentru a oferi o îngrijire holistică pacienţilor.

Oportunităţile de învăţare a acestor abilităţi includ vizitarea unor centre de îngrijire şi interacţiunea cu pacienţii şi aparţinătorii lor, însoţirea diferiţilor membri ai unei echipe de îngrijiri paliative în timp ce aceştia vizitează pacienţii şi participarea la consultaţii de îngrijire paliativă pentru a observa modul în care profesioniştii din domeniul sănătăţii comunică cu pacienţii şi răspund nevoilor acestora.

INTRODUCERE ŞI ASPECTE GENERALE

Îngrijirea paliativă reprezintă o abordare relevantă în medicină pe tot parcursul bolii cronice progresive, nu numai în ultimele săptămâni de viaţă premergătoare decesului printr-o boală malignă. Pacienţii cu boli cronice non-maligne, cum ar fi insuficienţele de organ (cardiacă, pulmonară şi renală) şi bolile neurodegenerative s-au dovedit a avea o prevalenţă similară sau mai mare a simptomelor comparativ cu persoanele cu cancer, putând trăi mulţi ani cu aceste afecţiuni. Prin urmare, aceştia necesită o abordare paliativă timpurie şi acces la îngrijiri paliative de specialitate (SPC, specialist palliative care) pentru afecţiuni complexe (**Cadranul 7.1**). În plus, supravieţuirea bolnavilor cu boli maligne fiind în continua creştere, aceştia se confruntă pe termen lung cu sechele ale cancerului sau ale tratamentului acestuia. Stadiile terminale pot fi mai imprecis delimitate la aceşti pacienţi, dar principiile controlului simptomelor rămân aceleaşi: evaluarea holistică, tratamentul factorilor reversibili şi sprijinul multiprofesional.

Scopul îngrijirilor paliative este de a atinge cea mai bună calitate posibilă de viaţă pentru pacienţi şi persoanele care îi îngrijesc prin:

- gestionarea problemelor fizice, psihologice, sociale şi spirituale pentru a oferi un control excelent al simptomelor
- respectarea preferinţelor pacienţilor vizând locul preferat pentru a fi îngrijiţi la finalul vieţii şi locul unde vor să decedeze
- permiterea acceptării morţii ca un proces normal atunci când tratamentele ce vizează prelungirea vieţii nu mai îmbunătăţesc sau menţin calitatea vieţii
- oferirea posibilităţii aparţinătorilor de a-şi lua rămas bun şi de a reduce riscul de doliu complicat.

Pe tot parcursul bolii, este esenţială o discuţie atentă, deschisă despre posibilele opţiuni viitoare ale pacientului în concordanţă cu dorinţele acestuia. Este utilă discutarea din timp a alegerilor dificile şi gestionarea potenţialelor incertitudini legate de starea pacienţilor. Aceste discuţii sunt purtate în mod ideal atunci când pacientul este relativ bine şi în afara unui episod de suferinţă acută. Discuţiile amânate până la momentul de criză când pacientul necesită internare de urgenţă pot duce la acceptarea unui tratament invaziv şi potenţial non-benefic care este regretat ulterior de pacient şi/sau cei dragi (**Cadranul 7.2**).

Cine oferă îngrijiri paliative?

Un semn distinctiv al îngrijirii paliative este echipa multiprofesională, deoarece un profesionist de unul singur nu poate oferi întreaga expertiză necesară. Cerinţele emoţionale ale activării în acest domeniu necesită sprijinul echipei pentru a permite îngrijiri profesionale echilibrate, pline de compasiune. Membrii echipei pot include, dar nu se limitează la aceştia, asistenţi medicali, medici, psihologi, terapeuţi (ocupaţionali, meloterapeuţi şi terapie prin artă), preoţi/capelani şi asistenţi sociali. În unele centre se foloseşte termenul de ***îngrijire de susţinere*** în locul celui de îngrijirii paliative.

Cadranul 7.1 Puncte cheie în îngrijirea paliativă și componentele cheie ale unui serviciu modern de îngrijire paliativă

Puncte cheie în îngrijirea paliativă

- Pacienții trebuie să fie întotdeauna implicați în deciziile privind îngrijirea lor.
- Calitatea vieții crește atunci când obiectivele tratamentului sunt clar înțelese de toată lumea, inclusiv de pacient și de îngrijitor.
- Echipa multidisciplinară oferă un standard ridicat de îngrijire, dar trebuie să existe realism și onestitate cu privire la ceea ce se poate realiza.
- Îngrijirea la sfârșitul vieții este oferită în toate mediile: locul de reședință obișnuit al pacientului, spitale și în locații de tip hospice.
- Îngrijirea la domiciliu trebuie încurajată cât mai mult timp posibil, chiar dacă locul de deces preferat al pacientului este în altă parte.
- Discuțiile despre planificarea îngrijirii la sfârșitul vieții se desfășoară cel mai bine în afara perioadelor de criză, cu clinicienii cu care pacientul are o relație bună. O admitere neplanificată poate fi un factor declanșator pentru discuții de planificare a îngrijirii în avans.
- Discuțiile trebuie înregistrate și făcute cunoscute tuturor celor implicați în îngrijirea pacientului.

Componentele cheie ale unui serviciu modern de îngrijire paliativă

- Tratamentul bazat pe nevoi, nu pe diagnostic: povara simptomelor bolii non-maligne este adesea egală cu cea a cancerului.
- Îngrijire indiferent de locația în care se află pacientul, acest lucru ajutându-i pe pacienți să rămână acasă, dacă este posibil, evitând internările nedorite la spital.
- Recuperare pentru persoanele cu boli avansate.
- Sprijin pentru îngrijitori.
- Îngrijirea în perioada de doliu pentru persoanele sever îndurerate, cu doliu patologic.
- Sfaturi pentru alți medici; diseminarea cunoștințelor de îngrijire paliativă.
- Educație (îngrijirea paliativă și la sfârșitul vieții) pentru clinicienii de toate disciplinele și toate nivelurile.

Cadranul 7.2 Probleme care apar atunci când îngrijirea paliativă de specialitate este amânată până la sfârșitul vieții

- Nu există timp suficient pentru a obține un control bun al simptomelor prin combinarea componentelor non-farmacologice și farmacologice.
- Serviciile de îngrijire paliativă de specialitate sunt considerate mai puțin acceptabile de către pacient și familie, fiind asociate cu „moartea", „renunțarea" sau „cedarea în fața bolii".
- Stresul psihologic și simptomele fizice devin intratabile și contribuie la doliul patologic.
- Devine prea târziu pentru a adopta o abordare de reabilitare sau pentru a îi învăța/utiliza intervenții non-farmacologice care necesită un grad de antrenament și motivație din partea pacientului (ex. abordări comportamentale cognitive, meditație pentru sănătatea mintală, participare la terapia zilnică).

Toți furnizorii de servicii medicale ar trebui să dețină competențe de bază în îngrijirea paliativă și să știe cum să acceseze echipa SPC. Aceste echipe specializate de îngrijire paliativă pot proveni din spitale, azile sau din comunitate, deoarece îngrijirile paliative există în toate mediile de asistență medicală. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de serviciile pe care echipele lor locale specializate de îngrijiri paliative le oferă și să recunoască momentul oportun pentru a recomanda pacienților aceste servicii. Îngrijirea paliativă poate fi utilizată de la momentul diagnosticării unei boli care poate pune viața în pericol sau care limitează viața, chiar și atunci când vindecarea este considerată posibilă („speranța pentru ce este mai bine, pregătirea pentru ce este mai rău"). O abordare bazată pe gestionarea problemelor generate de boală va asigura că pacienții și îngrijitorii obțin acces la servicii de sprijin adecvate, inclusiv SPC, și vor evita o abordare exclusivistă (fie tratament curativ, fie îngrijire paliativă).

Pacienții pot avea relații foarte strânse cu echipa lor medicală obișnuită și este necesară o abordare integrată pentru a permite optimizarea intervenției îndreptate spre boală, concomitent cu paliația. Comunicarea excelentă între toți membrii echipei de asistență medicală și între pacient și îngrijitor stă la baza gestionării cu succes a bolilor avansate și a îngrijirii la sfârșitul vieții. De asemenea, este esențială o legătură eficientă între spital, asistența primară și hospice/centru de îngrijiri.

Când trebuie evaluate nevoile de îngrijire paliativă – mai degrabă probleme existente decât prognostic?

Evaluarea timpurie a nevoilor pacienților este crucială pentru obținerea celui mai bun rezultat pentru menținerea sau îmbunătățirea calității vieții, atât pentru pacient cât și pentru îngrijitor. Îngrijirea paliativă este cea mai eficientă atunci când este inclusă ca parte a îngrijirii de rutină cât mai curând posibil după diagnostic, alături de terapia specifică bolii. Recomandarea timpurie leagă îngrijirea paliativă de îmbunătățirea calității vieții; asocierile pozitive cresc probabilitatea ca pacienții și familiile lor să continue să utilizeze servicii de îngrijire paliativă atunci când au nevoie de ele pe parcursul bolii. În cancer există dovezi solide că integrarea îngrijirilor paliative alături de tratamentul antitumoral la

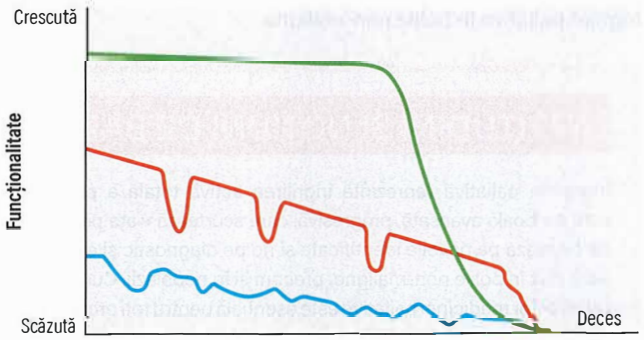


Fig. 7.1 Traiectoriile diferitelor tipuri de boli. Verde = cancer, roşu = boli cronice non-maligne , albastru = morbiditati multiple şi fragilitate crescândă. *(Din Murray SA, Kendall M, Boyd K et al. Illness trajectories and palliative care. BMJ 2005; 330:1007.)*

Cadranul 7.3 „Întrebarea surpriză"

Ați fi surprins dacă acest pacient ar muri în următoarele 12 luni

Lecturi suplimentare

Downar J, Goldman R, Adhikari N. The 'surprise question for predicting death' in seriously ill patients: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2017; 189:E484–493.

https://www.goldstandardsframework.org.uk/ *The Gold Standards Framework, 2011*

scurt timp după diagnostic reduce suferința pe termen lung și chiar crește supraviețuirea în cazuri selectate.

Prin considerarea îngrijirii paliative ca fiind relevantă doar pentru faza de sfârșit a vieții, pacienților li se refuză ajutorul de specialitate pentru simptome complexe. Gestionarea în timp util a problemelor fizice și psihosociale în perioada inițială a bolii previne apariția ulterioară a problemelor non-tratabile (vezi **Cadranul 7.2**). Poate fi dificil de decis când să fie luată în considerare îngrijirea paliativă în condițiile bolilor non-maligne datorită traiectoriei variabile a acestor boli (**Fig. 7.1**), dar utilizarea „Întrebării surpriză" (**Cadranul 7.3**) poate ajuta clinicienii să decidă; această întrebare reprezintă baza instrumentului Gold Standards Framework care este utilizat în mod obișnuit pentru adaptarea îngrijirii la momentul și locul potrivit. Oricine are simptome sau probleme familiale complexe, indiferent de prognosticul lor, poate beneficia de sprijinul echipei de îngrijiri paliative.

Care sunt nevoile pacientului și care este nivelul de înțelegere al pacientului?

Cauzele simptomelor unui pacient sunt adesea multifactoriale, iar o evaluare holistică (**Cadranul 7.4**) este esențială pentru un tratament optim. Evaluarea înțelegerii bolii de către pacient, înțelegerea dorințelor și recunoașterea preocupărilor sale va ajuta echipa să planifice și să

Cadranul 7.4 Domenii ale unei evaluări holistice[a1]

Mnemonic	Domeniu	Lucruri de luat în considerare
P	Fizic	Evaluarea simptomelor: poate implica instrumente specifice de evaluare a simptomelor sau evaluarea de către alți profesioniști, ex. kinetoterapeuți, specialiști clinicieni
E	Emoțional	Evaluarea psihologică, inclusiv înțelegerea așteptărilor pacienților: poate implica instrumente de evaluare psihologică, ex. termometru de distres, și trimiterea ulterioară pentru sprijin adecvat
P	Personal	Nevoi culturale, etnice, spirituale și religioase
S	Suport social	Muncă și finanțe, familie și relații apropiate, activități recreative: pot beneficia de recomandări pentru servicii sociale sau sfaturi pentru terapie ocupațională
I	Informație și comunicare	Înțelegerea de către pacient a planului de tratament, comunicarea rezultatelor echipei multidisciplinare, identificarea persoanelor cheie
C	Control și autonomie	Capacitatea mentală de a lua decizii, posibilitatea pacientului de a decide asupra opțiunilor/planurilor de tratament, locul preferat de îngrijire și deces
O	Servicii în afara programului	Planificarea avansată a îngrijirii, conștientizare asupra locului de accesare a serviciilor în afara programului
L	Conviețuirea cu boala	Reabilitarea, gestionarea activităților de zi cu zi, așteptări viitoare și planificarea îngrijirii la sfârșitul vieții
A	Îngrijirea de după deces	Aranjamente funerare, nevoi în perioada de doliu, sprijin viitor pentru familie
		Aranjamente funerare, nevoi în perioada de doliu, sprijin viitor pentru familie

[a1]În fiecare domeniu instrumentul identifică anticipativ potențialele probleme și preocupări ale pacienților, întrebări cheie de adresat pacienților și îngrijitorilor și resurse pentru profesioniștii spre care trebuie să se orienteze. Adaptat din Gold Standards Framework

pună în aplicare un sprijin eficient. Au fost dezvoltate chestionare validate, cum ar fi Scala integrată a rezultatelor îngrijirii paliative (iPOS, integrated Palliative care Outcome Scale), care sunt utilizate în mod obișnuit pentru a sprijini evaluarea. Pacienții vor necesita informații diferite și vor face față „veștilor proaste" în moduri diferite. Este importantă folosirea unei abordări blânde, care respectă cerințele individuale.

Cum pot pacienții să utilizeze serviciile de îngrijire paliativă?

Modificări în furnizarea serviciilor SPC au fost generate de creșterea numărului de pacienți care supraviețuiesc bolilor maligne („care trăiesc cu și dincolo de cancer"), de îmbătrânirea și creșterea ratelor de multimorbiditate a populației, precum și de recunoașterea nevoilor pacienților cu boli non-maligne. Serviciile de îngrijire paliativă pot fi accesate pentru tratamentul specializat al simptomelor și sprijin psihologic, nu doar pentru îngrijirea din ultimele câteva săptămâni și zile de viață, iar pacienții ar trebui informați cu privire la acest lucru. Aceștia pot utiliza servicii SPC pentru spitalizare pentru o perioadă limitată (de la zile la săptămâni) pentru ca problemele complexe să fie abordate intensiv, și apoi pot fi externați cu urmărire ulterioară prin servicii la domiciliu de îngrijire paliativă. Pot fi reinternați din nou dacă este nevoie. Mulți pacienți sunt gestionați acasă de echipe de îngrijiri paliative comunitare aflate în strânsă legătură cu serviciile de asistență primară.

Lecturi suplimentare

Etkind S, Bone A, Gomes B et al. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Medicine* 2017; 15:102–112.
Kelley AS, Morrison RS. Palliative care for the seriously ill. *N Engl J Med* 2015; 373:747–755.
Temel J, Greer J, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733–742.

CONTROLUL SIMPTOMELOR

O bună îngrijire paliativă integrează abordări non-farmacologice, cum ar fi gestionarea anxietății și reabilitarea, cu controlul farmacologic al simptomelor. Medicamentele trebuie raționalizate pentru a reduce polipragmazia. O componentă cheie, de obicei inițială, a îngrijirilor paliative este identificarea și gestionarea activă a problemelor reversibile care ar putea contribui la controlul inadecvat al simptomelor (**Cadranul 7.5**). Gestionarea simptomelor se face în paralel cu aceste tratamente etiologice.

Durerea

Durerea este cel mai temut simptom de la sfârșitul vieții. Cel puțin două treimi dintre persoanele cu cancer suferă dureri semnificative. Durerea are o serie de cauze și nu toate durerile răspund la fel de bine la analgezicele opioide. Durerea poate fi cauzată de tumoră fie direct (ex. presiunea asupra structurilor înconjurătoare), fie indirect (ex. datorită pierderii în greutate sau leziunilor ulcerative de decubit) sau poate fi rezultatul unor comorbidități, cum ar fi artrita. Pot fi utilizate diferite scale pentru a evalua durerea unui pacient (**Fig. 7.2**). Suferința emoțională și spirituală poate fi exprimată ca durere și poate la rândul ei exacerba durerea fizică.

Termenul „durere totală" cuprinde o varietate de influențe care contribuie la generarea durerii:

- ***biologice:*** boala în sine, terapii modificatoare de boală (citostatice, chirurgie, radioterapie)
- ***sociale:*** suferință familială, pierderea independenței, probleme financiare
- ***psihologice:*** frica de a muri, de durere sau de a fi internat în spital; furie ca reacție la pierdere sau întârzieri percepute în procesul de diagnosticare cu anxietate și/sau depresie care decurg din toate acestea
- ***spirituale:*** frică de moarte, întrebări despre sensul vieții, vinovăție, de ce eu?

Cadranul 7.5 Exemple de probleme reversibile care pot fi tratate pentru ameliorarea simptomelor

Pacientul 1
Domnul K are cancer de prostată cu metastaze multiple cunoscute la nivelul coloanei vertebrale. El se plânge de agravarea durerilor de spate și a slăbiciunii picioarelor. Acest lucru impune efectuarea urgentă a IRM-ului pentru a exclude compresia metastatică a măduvei spinării, care ar putea fi tratată cu steroizi și radioterapie, ducând la o ameliorare a simptomelor și o îmbunătățire a funcționării acestuia.

Pacientul 2
Doamna S are cancer de sân metastatic. Ea descrie un istoric de deteriorare generală, greață, dureri abdominale, constipație și dispoziție bazală scăzută. Acest lucru justifică un set de teste de sânge care ar putea indica o hipercalcemie. Aceasta se poate îmbunătăți cu fluide intravenoase și bifosfonați; poate exista chiar rezolvarea simptomelor.

Pacientul 3
Doamna B are cancer ovarian metastatic. Ea are o istorie similară cu cea a doamnei S. Un examen clinic amănunțit ar putea indica o ascită cu abdomen tensionat ce cauzează disconfortul abdominal, greața și constipația. Acestea ar putea fi atenuate prin paracenteză.

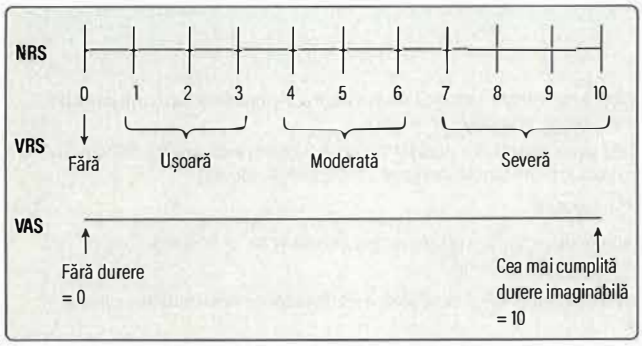


Fig. 7.2 Scale unidimensionale folosite în mod uzual pentru evaluarea durerii. O scală numerică de evaluare cu 11 puncte (NRS), scala analog vizuală (VAS, care poate fi 0–10 sau 0–100) şi o scală de evaluare verbală (VRS). *(Adaptat din Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM et al. Assessment of pain. Br J Anaesthesia 2008; 101:17–24.)*

Scara de analgezie a OMS

Majoritatea durerilor cauzate de cancer pot fi tratate cu preparate antialgice administrate oral sau transdermic. Scara de analgezie a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) ghidează alegerea analgezicului în funcţie de ***severitatea*** durerii (**Fig. 7.3**).

Dacă utilizarea *regulată* a dozei optime de analgezic de treapta 1 (ex. paracetamol de 1 g de patru ori pe zi) pentru pasul 1 nu controlează durerea, atunci este prescris un analgezic de pe treapta următoare a scarei OMS. Deoarece durerea poate avea etiologii diferite, poate fi necesară precrierea unui co-analgezic: de exemplu, gabapentina pentru durerea neuropată (vezi **Cadranul 7.9**).

Medicamente opioide puternice

Titrarea dozei şi calea de administrare

Morfina este medicamentul de elecţie şi, în majoritatea cazurilor, trebuie administrat în mod regulat pe cale orală. Doza trebuie adaptată nevoilor individuale, permiţând titrarea dozelor „după cum este necesar" la fiecare 1–2 ore. Morfina administrată pentru durerile date de cancer nu are un efect de „plafon", dar poate exista o limită a utilităţii opioidelor în durerea cronică non-canceroasă. Dacă un pacient a avut nevoie de alte doze în plus faţă de doza zilnică obişnuită şi au fost eficiente, atunci cantitatea din dozele suplimentare poate fi adăugată la doza obişnuită din ziua următoare. Această creştere a dozelor (titrarea) poate fi repetată până când doza zilnică devine stabilă (**Cadranul 7.6**). Când s-a stabilit o doză zilnică eficientă, morfina poate fi schimbată într-un preparat cu eliberare modificată şi pacientul poate primi doze de morfină cu eliberare imediată „după cum este necesar", care sunt de obicei a şasea parte din doza zilnică totală de morfină.

Doza iniţială de morfină cu care se începe titrarea este de obicei de 5–10 mg la fiecare 4 ore, în funcţie de greutatea pacientului, funcţia renală şi de administrarea concomitenta a unui opioid slab. Dacă o persoană este deja pe pasul 2 al scării OMS, explicarea conversiilor între medicamente poate fi utilă pentru a câştiga încrederea pacientului. De exemplu, doza maximă de codeină (60 mg de patru ori pe zi, adică 240 mg codeină) este echivalentă cu un total de 24 mg morfină pe zi (**Cadranul 7.7**). Dacă există disfuncţie renală, morfina trebuie utilizată în doze mici sau luată în considerare oxicodona pentru disfuncţie renală uşoară până la moderată (metabolism hepatic). Preparatele cu eliberare modificată ar trebui evitate în acest caz. Cu toate acestea, dacă disfuncţia renală este semnificativă (rata estimată de filtrare glomerulară <30 mL/min) ar trebui luat în considerare un opioid alternativ, cum ar fi alfentanilul, din cauza riscului de acumulare a metaboliţilor morfinei. Dacă există disfuncţie hepatică semnificativă

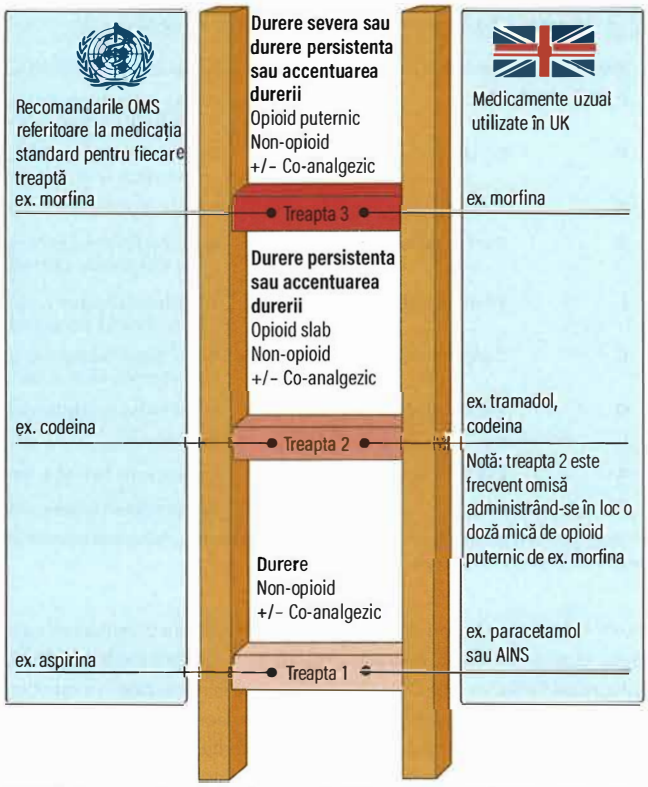


Fig. 7.3 Scara analgezică a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii pentru durerea din cancer şi durerea cronică. Medicamentele co-analgezice sunt listate în Cadranul 7.9. AINS, medicament anti-inflamator nesteroidian.

Cadranul 7.6 Exemple de titrare a opioidelor

Scenariul 1

Un pacient ia în mod regulat 20 mg de sulfat de morfină cu eliberare imediată la fiecare 4 ore. Cu ce preparat cu acţiune îndelungată ar putea începe?

20 mg la fiecare 4 ore = 120 mg morfină pe zi
= 60 mg de două ori pe zi dintr-un preparat cu eliberare modificată (MR) de 12 ore de sulfat de morfină

Scenariul 2

Acelaşi pacient a început cu sulfat de morfină MR 60 mg de două ori pe zi combinată cu 20 mg morfină cu eliberare imediată „la nevoie" la fiecare 1–2 ore. Câteva luni mai târziu, durerea lor creşte din cauza progresiei bolii şi necesită încă 4 doze de morfină cu eliberare imediată pe zi. Ce doza si ce prepartat de morfina lor cu acţiune îndelungată ar trebui administrat?

20 mg × 4 = suplimentar 80 mg morfină pe zi
Doza zilnică totală de morfină, inclusiv morfina MR = 200 mg
= 100 mg de două ori pe zi sulfat de morfină de 12 ore MR

Sfat important: verificaţi întotdeauna cu atenţie conversiile dozelor. Dozarea nu este o ştiinţă exactă – discutaţi cu un specialist de paliaţie dacă nu sunteţi sigur.

concomitentă, oxicodona trebuie evitată. Titrarea nu este o ştiinţă exactă în îngrijirea paliativă: sfatul poate fi solicitat de la echipa SPC.

Unele opioide puternice apar sub forma preparatelor transdermice, cum ar fi buprenorfina sau plasturii cu fentanil (**Cadranul 7.8**). Acestea sunt utile la pacienţii cu durere stabilă. Nivelurile serice nu se schimbă rapid cu *plasturii* transdermici; prin urmare, aceştia pot fi periculoşi dacă stimulul dureros este eliminat şi sunt greu de de utilizat pentru titrare la pacienţii cu durere în creştere sau instabilă. Pacientul ar trebui să fie reevaluat şi să se caute motivele intensificării durerii; dacă este necesar, ar trebui solicitat sfatul echipei specilizate de îngrijiri paliative. Reţineţi că plasturii transdermici pot fi administraţi la fiecare 72 de ore, în funcţie de doză şi de marcă – verificaţi întotdeauna acest lucru la prescriere.

Dacă un pacient nu poate lua medicamente orale din cauza asteniei, dificultăţilor de înghiţire sau greaţurilor şi vărsăturilor, opioidul trebuie administrat parenteral. Aceasta se poate face prin

Cadranul 7.7 Doze opioide echianalgezice

Medicament/cale administrare	Doze	Echivalentă cu morfina orală
Codeina/p.o.	100 mg	1:10
Diamorfina/s.c.	3 mg	3:1
Morfina/p.o.	10 mg	1:1
Morfina/s.c.	5 mg	2:1
Oxicodona/p.o.	6.6 mg	1,5–2:1
Oxicodona/s.c.	3.3 mg	3:1
Tramadol/p.o.	100 mg	1:10
Alfentanil/s.c.	0,3 mg	30:1

p.o., per os; s.c., subcutanat. *(Adaptată după https://bnf.nice.org.uk/guidance/prescribing-in-palliative-care.html.)*

Cadranul 7.8 Buprenorfina şi fentanilul sistem transdermic

Echivalent de morfină orală zilnică	Plasture
12 mg	Buprenorfina 5 µg/h
24 mg	Buprenorfina 10 µg/h
36 mg	Buprenorfina 15 µg/h
30 mg	Fentanil 12 µg/h
60 mg	Fentanil 25 µg/h
120 mg	Fentanil 50 µg/h
180 mg	Fentanil 75 µg/h

(Adaptat din https://bnf.nice.org.uk/guidance/prescribing-in-palliative-care.html*)*

perfuzie subcutanată continuă, prin care doza de opioid este administrată continuu printr-o seringă automată pe parcursul a 24 de ore.

Medicii și pacienții pot prezenta îngrijorări precum frica de dependență, ceea ce are drept consecință faptul că nu sunt prescrise sau administrate doze adecvate de opioide. Dependența iatrogenă este foarte rară (risc <0,01%), dar efectele adverse și morbiditatea cauzate de durerea necontrolată sunt mult mai mari. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc ar trebui să fie liniștiți cu privire la raționamentul utilizării medicamentelor, oferirea informațiilor scrise cu privire la opiacee fiind o practică bună. Este necesară o monitorizare regulată pentru a obține un control optim al durerii, inclusiv o reevaluare periodică pentru a distinge severitatea durerii de suferința cauzată de durere.

Epidemia generată de opioide

În 2018, în SUA au existat 6.000 de decese cauzate de supradozajul cu opioide. Aceste decese au avut loc în principal la tinerii care au devenit mai întâi dependenți de opioide sub formă de droguri disponibile legal ca și medicamente, unii trecând apoi la alte opioide mai puternice din surse ilegale. Mulți dintre cei implicați provin din medii stabile, de clasă mijlocie. Epidemia de dependență de opioide a avut consecințe sociale profunde și începe să afecteze uzul medical al opioidelor, de exemplu, există o prescripție postoperatorie mai scurtă a medicamentelor, iar opioidele pentru durerea non-malignă au fost retrase. Este posibil ca dependența de opioide să aibă încă un impact suplimentar, deoarece se iau măsuri legale împotriva companiilor farmaceutice pentru furnizarea de informații înșelătoare în „vânzarea" de opioide: de exemplu, afirmația lor conform căreia oxicodona cu eliberare modificată nu creează dependență. Fiți conștienți de potențialul de dependență al opioidelor pe termen lung și asigurați-vă că membrii familiei cunosc pericolele utilizării medicamentelor pentru durere și dispnee.

Efecte secundare

Cele mai frecvente efecte secundare ale opioidelor puternice sunt:

- ***Greața și vărsăturile.*** Acestea pot fi gestionate folosind antiemetice.
- ***Constipația.*** Acest efect secundar este uzual și ar trebui anticipat; recomandările privind cele mai bune practici susțin că *toate* opioidele ar trebui să fie prescrise împreună cu laxative. Laxativele mai noi pentru constipația indusă de opioide – ex. naloxegol sau metilnaltrexonă, antagoniști ai receptorilor opioizi cu acțiune periferică – pot fi folosite dacă răspunsul la alte laxative este slab.

Dacă efectele secundare sunt non-tratabile, adesea este utilă o schimbare a opioidului. Unii pacienți consideră că preparatele opioide transdermice sunt mai puțin constipante.

Toxicitatea

Confuzia, somnolența persistentă și nejustificată, mioclonii, coșmarurile și halucinațiile indică toxicitate opioidă. Acestea pot fi urmarea creșterii rapide a dozei și răspund la reducerea dozei și la retitrarea mai lentă sau pot indica durerea care este parțial responsivă la opioide și nevoia adăugării de co-analgezice. Pacienții trebuie evaluați pentru a determina factorii reversibili care contribuie la reducerea toleranței la opioide, cum ar fi septicemia. Important, depresia respiratorie (frecvența respiratorie <8 respirații/min) este un semn tardiv și indică o toxicitate semnificativă care are nevoie de gestionare urgentă. Luați în considerare oprirea oricărui preparat opioid cu acțiune îndelungată și administrarea naloxonei dacă depresia respiratorie este severă. Dependența fizică apare la utilizarea opioidele pe termen lung și înseamnă că reversarea bruscă (cu naloxonă) sau oprirea bruscă a opioidelor nu este recomandabilă, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Antipsihoticele, cum ar fi haloperidolul, pot ajuta la soluționarea suferinței pacientului, în așteptarea eliminării toxicității. Unele persoane vor tolera mai bine un opioid alternativ, cum ar fi oxicodona, sau o cale alternativă, cum ar fi injecția subcutanată.

Co-analgezice și tratamente alternative

Cadranul 7.9 prezintă cele mai frecvent utilizate co-analgezice. Durerea neuropată răspunde adesea bine la adjuvanții din clasa antidepresivelor triciclice sau antiepilepticelor. Alte tratamente, precum radioterapia sau chimioterapia, metode intervenționale în terapia durerii (ex. blocuri nervoase, epidurale) și stimularea nervoasa electrica transcutanata (TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation) pot fi utile la pacienți selectați. Munca în echipă multidisciplinară este esențială pentru gestionarea optimă a durerii pacienților, iar colaborarea între îngrijirea paliativă și echipele de durere ajută la realizarea acestui deziderat.

În plus, pentru a-și îmbunătăți simptomele și starea generală, pacienții care se confruntă cu boli incurabile apelează tot mai mult la terapii mai puțin convenționale pentru a completa și a servi ca alternative la tratamentele medicale prescrise. Acestea includ acupunctura și terapii pe bază de plante și masaj. Deși este posibil să nu existe o bază solidă de dovezi care să susțină unele dintre acestea, acest lucru nu înseamnă că acestea nu au o contribuție benefică de adus la îngrijirea holistică a pacienților. Recent, a existat un interes semnificativ pentru anumiți agenți, cum ar fi canabinoizii. Se acumulează dovezi care indică beneficiile canabisului medicinal într-o mare varietate de condiții ca acesta prezintă un bun profil risc beneficiu. Acest lucru a determinat anumite țări să legalizeze canabisul și să permită prescrierea acestuia. Ca întotdeauna, sunt necesare mai multe cercetări cu privire la acești compuși și terapii pentru a demonstra eficacitatea lor în mod clar. Instituțiile și organizațiile dezvoltă din ce în ce mai multe ghiduri și politici orientative în domeniu.

Lecturi suplimentare

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58–e68.

Cadranul 7.9 Co-analgezice utilizate frecvent

Medicamente	Indicații
Anti-inflamatorii nesteroidiene (AINS), ex. naproxen (250–500 mg de două ori pe zi)	Dureri osoase, durere inflamatorie
Antiepileptice, ex. gabapentin (300–2.400 mg zilnic în doze divizate) sau pregabalin (50–600 mg zilnic în doze divizate)	Durere neuropată
Antidepresive triciclice, ex. amitriptilina (10–75 mg zilnic)	Durere neuropată
Bisfosfonați, ex. acid zoledronic, denosumab (inhibitor RANKL)	Boala osoasă metastatică
Dexametazona	Durere neuropatică, durere inflamatorie (ex. durere prin distensie capsula hepatică), cefalee prin edem cerebral datorat metastazelor cerebrale

RANKL, receptor al ligandului factorului nuclear kappa B.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline CG140: Palliative Care for Adults: Strong Opioids for Pain Relief.* NICE 2016; https://www.nice.org.uk/Guidance/CG140.

Simptome gastrointestinale

Greața și vărsăturile

Aceste simptome sunt frecvente și pot avea numeroase cauze: pot contribui la generarea lor atât factori fizici, cât și psihologici. Este esențială alegerea atentă a antiemeticului direcționat către cauza principală a greții și/sau vărsăturilor.

Greața și vărsăturile sunt asociate cu:

- ***Chimioterapie.*** Anumiți agenți, de ex. cisplatină, conferă un risc ridicat de greață și vărsături. Totodată, poate fi de ajutor utilizarea unui antagonist al 5-hidroxitriptaminei 3 (5-HT3), cum ar fi ondansetron de 8 mg adminstrat de trei ori pe zi,. Aprepitant-ul, un antagonist al neurokininei-1 (NK-1), este din ce în ce mai utilizat ca adjuvant în greața și vărsăturile induse de chimioterapie.
- ***Cauze chimice***, ex. hipercalcemie, insuficiență hepatică, uremie sau medicamente. Haloperidolul 0,5–1,5 mg, adminstrat după cum este necesar la fiecare 4 ore, până la maximum 5 mg pe zi, este de elecție.
- ***Stază gastrică și distensie.*** Metoclopramidul de 10 mg administrat de trei ori pe zi este prokinetic și favorizează golirea gastrică. Efectele prochinetice sunt benefice și pot ameliora și constipația.
- ***Presiune intracraniană crescută***, ex. tumori cerebrale. Cea mai utilă este ciclizina 50 mg de trei ori pe zi.
- ***Cauze mecanice ale vărsăturilor.*** Poate fi necesar să începeți terapia antiemetică parenteral prin perfuzie subcutanată continuă pentru a obține controlul simptomului. Dacă pacientul are obstrucție gastro-intestinală sau absorbție orală/gastro-intestinală deficitară, este necesar să se continue utilizarea căii parenterale. Levomepromazina este un antiemetic de a doua linie dacă terapia inițială nu are succes; se recomandă 6,25 mg, după cum este necesar, până la maximum 25 mg pe zi. Alte medicamente utile pentru greață și vărsături includ corticosteroizii, în special în cazul obstrucției intestinului, unde reducerea edemului tumoral poate atenua obstrucția și ameliora simptomele.

Constipația

Acest simptom este frecvent, apărând la până la 45% dintre pacienții din centrele de paliație și 90% dintre pacienții în tratament cu opioide. Este cel mai bine gestionat cu o combinație de strategii farmacologice și non-farmacologice. Măsurile non-farmacologice pot include menținerea hidratării, mobilității, sfaturi dietetice, poziționare optimă, intimitate și confort pentru a ajuta la relaxare în momentul defecației.

Cadranul 7.10 Tipuri de laxative

Tip	Nume	Doze sugerate
Stimulant	Senna Bisacodil	2–4 tablete seara 5–10 mg seara
De înmuiere	Docusate sodium	100–200 mg de două ori pe zi
	Macrogol	1–3 plicuri zilnic
Osmotic	Bisacodil Clisme cu fosfat	10 mg 1
Supozitoare – materii fecale moi	Glicerol	1
Supozitoare – materii fecale dure		

Strategiile farmacologice – adică utilizarea de laxative (**Cadranul 7.10**) – sunt direcționate către cauza constipației și este necesară efectuarea unei anamneze atente. Adesea, constipația indusă de opioide răspunde la o combinație de laxative de înmuiere și stimulare, ex. docusate și senna. Dozele vor necesita titrare individuală. Unii pacienți pot avea nevoie de supozitoare sau clisme. Cei cu senzație și mobilitate redusă – de exemplu, din cauza compresiei măduvei spinării – pot necesita administrarea de supozitoare regulat și întreținerea unui scaun relativ ferm pentru a facilita cea mai bună îngrijire. Este posibil ca mulți să aibă nevoie să continue regulat tratamentul cu laxative, deoarece vor dezvolta din nou constipație supărătoare la încetarea administrării acestor medicamente.

Ocluzia intestinală

Este un fenomen frecvent în cancerul avansat (3%), mai ales în cazurile de cancer ginecologic și colorectal. Este cauzată de obstrucția mecanică a lumenului intestinal și/sau insuficiența peristaltică datorată infiltrării nervilor. Simptomele de debut includ durere, vărsături, colici și constipație. Ocluzia poate fi parțială sau completă, în locații unice sau multiple și are un prognostic rezervat. Gestionarea paliativă a obstrucției intestinale se concentrează pe administrarea de medicamente pentru ameliorarea simptomelor, spre deosebire de abordarea chirurgicală, care utilizează un tub nazogastric cu alezaj mare (pentru decomprimare) și fluide intravenoase, concomitent cu întreruperea administrării pe cale orală a alimentelor și a fluidelor. Ar trebui să se acorde atenție nutriției, inclusiv celei parenterale. Ar trebui luate în considerare prognosticul pacientului și opțiunile de tratament suplimentare.

Efectul prokinetic al ***metoclopramidului*** poate fi utilizat în obstrucția parțială pentru a îmbunătăți tranzitul intestinal. Cu toate acestea, ar trebui să fie evitat în obstrucția completă în cazul în care intestinul este blocat fizic, deoarece va agrava colicile. În această situație este preferat un antispastic, cum ar fi bromura de butil hioscină, împreună cu analgezia regulată și un antiemetic precum haloperidolul. De obicei este recomandată o doză de 60–120 mg/24 ore s.c., dar pot fi necesare doze mult mai mari (300–480 mg), deoarece bromura de butil hioscină parenterală poate fi rapid inactivată.

Octreotidul (un analog al somatostatinei) este utilizat ca tratament de linia a doua în ocluzia intestinală pentru a îmbunătăți simptomele, prin reducerea secrețiilor intestinale și a volumului vomei. În orice caz, există doar puține dovezi în ceea ce privește beneficiile sale în gestionarea simptomelor și un număr mic de studii clinice randominaze care nu au demonstrat nici un beneficiu. Sunt necesare studii suplimentare. **Ranitidina** poate avea un rol în reducerea secrețiilor gastrice.

Măsurile fizice, cum ar fi o colostomie de evacuare sau o gastrostomie, pot fi utile. Ocazional, o obstrucție a intestinului gros este rezolvată cu inserarea unui stent sau rezecția transrectală a tumorii în cazuri selectate. Steroizii pot scurta durata episoadelor de obstrucție, dacă aceasta este reversibilă.

În cazul ***bolilor avansate***, unde obstrucția este ireversibilă, pacienții trebuie încurajați să bea și să utilizeze cantități mici dintr-o dietă

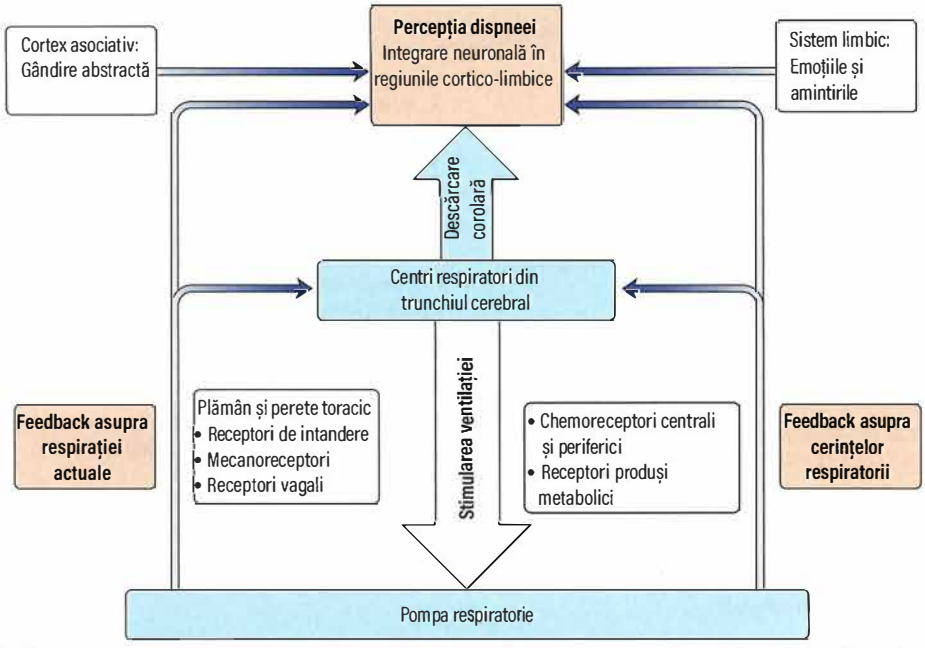


Fig. 7.4 Mecanisme de producere a dispneei. *(Adaptat din Moosavi S, Booth S. The genesis of breathlessness. In: Cambridge Breathlessness Intervention Service Treatment Manual. Cambridge: Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust; 2011.)*

semisolidă pentru confort, după dorința lor. Cu o bună toaletă locală a cavității bucale (vezi mai târziu), senzația de sete poate fi gestionată și este posibil să nu fie necesare lichide parenterale. Dacă acestea sunt indicate, atunci ar trebui introduse ca o încercare pentru îmbunătățirea simptomelor și pacienții ar trebui sfătuiți cu privire la beneficii și riscuri, inclusiv contribuția lor posibilă la creșterea secrețiilor intestinale și volumului de vărsături; în acest caz, lichidele pot fi oprite.

Anorexia, scăderea în greutate și starea de rău

Acestea rezultă din sindromul caşexiei asociat bolii avansate și sunt factori de prognostic negativ. Deși trebuie acordată atenție nutriției, sindromul este mediat prin stimularea cronică a răspunsului de fază acută și a substanțelor secretate de tumori. Astfel, numai suportul proteic hipercaloric oferă un beneficiu limitat; s-a demonstrat că hrana parenterală nu face nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea pacientului sau calitatea vieții.

Tratamentul este în general unul de sprijin, iar sfaturile dieteticienilor pot fi de ajutor. Pacienții și persoanle care îi îngrijesc ar trebui să fie liniștiți prin explicarea că este de așteptat să apară această scădere a poftei de mâncare, iar în aceste condiții recomandarea „puțin și des" și „ceea ce doriți, când doriți" poate fi utilă.

Corticosteroizii sunt folosiți ocazional ca stimulenți ai apetitului. Cu toate acestea, greutatea câștigată este de obicei reprezentată de retenția de lichide, iar catabolismul muscular este accelerat, provocând miopatie proximală. Orice beneficiu în stimularea apetitului tinde să fie de scurtă durată, ceea ce trebuie explicat în mod clar pacienților și persoanelor care îi îngrijesc. Astfel, utilizarea corticosteroizilor trebuie limitată pe termen scurt și revizuită în mod regulat.

Alte intervenții – de exemplu, un program de îngrijire paliativă reabilitatoare care cuprinde suplimentarea nutrițională și exercițiile fizice în cancerul avansat – sunt în curs de evaluare.

Lecturi suplimentare

Obita GP, Boland EG, Currow DC et al. Somatostatin analogues compared with placebo and other pharmacologic agents in the management of symptoms of inoperable malignant bowel obstruction: a systematic review. *J Pain Symp Manage* 2016; 52:901–919.
Roila, F, Molassiotis A, Herrstedt et al on behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals Onc* 2016; 27(Suppl 5):v119–v133.

Simptome respiratorii

Dispneea

Dispneea este un simptom frecvent, dar înspăimântător, al multor boli maligne și non-maligne avansate, care rămâne adesea nerecunoscut și netratat. Trăsăturile sale au fost descrise ca „senzație de lipsă de aer care persistă în ciuda tratamentului optim al cauzei fiziopatologice subiacente și care duce la dizabilitate". Este un simptom terifiant și pentru îngrijitorii pacienţilor, care se simt adesea neajutorați. Anxietatea îngrijitorului poate exacerba dispneea unui pacient și, prin urmare, este esențial ca îngrijitorii să fie implicați în strategiile de tratament și să fie la rândul lor susținuți. Progresele recente au contribuit la stabilirea unor tratamente eficiente pentru a reduce impactul lipsei de aer, dar îngrijirea paliativă este adesea necesară pentru a oferi îngrijire optimă.

Senzația de dispnee este generată în sistemul nervos central prin integrarea semnalelor periferice și centrale printr-o rețea complexă care implică structuri din mezencefal, regiuni corticale superioare și sistemul limbic (**Fig. 7.4**). Evaluarea individuală este esențială, la fel ca și înlăturarea oricăror factori contributivi prin optimizarea tratamentului afecțiunilor medicale subiacente, deși în boala avansată, mulți dintre aceștia sunt ireversibili.

Primul pas în evaluarea dispneei (**Cadranul 7.11**) este să întrebați direct despre aceasta, deoarece mulți pacienți cu dispnee severă nu vor avea manifestări ale acesteia în repaus. Cea mai bună practică în gestionarea senzației de dispnee se bazează pe o intervenție complexă ce cuprinde o serie de abordări non-farmacologice și farmacologice (**Cadranul 7.11** și **7.12**). Evaluarea atentă a pacientului – de exemplu, utilizând modelul „Respirație, Gândire, Funcționare" (**Fig. 7.5**) – ghidează alegerea abordării inițiale non-farmacologice (**Cadranul 7.12**). Măsurile farmacologice trebuie rezervate celor cu dispnee severă la efort sau de repaus sau cu boli progresive avansate, cum ar fi cancerul pulmonar incurabil sau insuficiența cardiacă. Morfina este medicamentul cu cele mai bune evidențe științifice vizând eficiența sa; alte tratamente cum ar fi mirtazapina sunt încă în cercetare. Benzodiazepinele nu trebuie utilizate în mod obișnuit pentru a controla senzația de dispnee, deoarece nu există dovezi ale beneficiului lor; acestea pot fi, totuși, prescrise la cei ce se află la sfârșitul vieții sau când există un prognostic limitat. Oxigenul nu

Cadranul 7.11 Evaluarea și tratamentul dispneei

Pasul 1

- Întrebați direct despre dispnee: „Vă deranjează dispneea?"
- Întrebați despre alte simptome respiratorii: „Vă deranjează tusea?"
- Întrebați despre fatigabilitate: „Sunteți tulburat de oboseală sau oboseală extremă care nu dispare dacă dormiți și vă odihniți?"
- Faceți un istoric complet al fiecărui simptom, mai ales dacă pacientul este dispneic în repaus sau la cel mai mic efort, cum ar fi periajul părului sau mâncatul
- Întrebați despre părerile, gândurile și sentimentele îngrijitorului legate de dispneea pacientului
- Aflați ce se întâmplă atunci când pacientul are un „puseu" de dispnee

Pasul 2

- Evaluați dacă disfuncția respirației („Respirația"), decondiționarea și lipsa exercițiului („Funcționarea") sau gândurile și sentimentele pacienților despre dispnee („Gândirea") sunt cele mai tulburătoare/invalidante pentru pacient
- Alegeți un tratament inițial pe baza acestei evaluări

Tratamentul inițial

Toți pacienții

- Ventilator de mână
- Oferirea de informații despre dispnee și cauzele acesteia

Ciclul respirației – respirație disfuncțională, ineficientă

- Tehnici de respirație și reeducare respiratorie cu ajutorul unui kinetoterapeut
- Poziționare

Ciclul de funcționare

- Reabilitare pulmonară
- Program de exerciții individuale din îngrijirea paliativă
- Stabilirea ritmului și a priorităților cu ajutorul terapeutului ocupațional
- Ajutor și adaptări pentru mobilitate și activități din viața de zi cu zi

Ciclul de gândire – credințe, gânduri și sentimente despre dispnee (credințele îngrijitorului, de asemenea)

- Abordați concepțiile greșite
- Exerciții de relaxare și sănătate mintală
- Ajutor psihologic de specialitate

Tratament farmacologic pentru dispneea severă sau la sfârșitul vieții (solicitați sfatul specialistului în îngrijiri paliative)

- Utilizați opioide orale sau parenterale
- Luați în considerare mirtazapina
- Luați în considerare benzodiazepinele
- Pacienții pe moarte, cu dispnee, vor avea nevoie de opioide și midazolam administrate subcutanat

Cadranul 7.12 Intervenții cheie non-farmacologice pentru dispnee

Intervenții	Mecanism putativ de acțiune	Foarte util
Ventilator de mână	Zona de răcire este deservită de a doua și a treia ramură a nervului trigemen	Pentru reducerea duratei episoadelor de dispnee la efort sau în repaus
	Reduce temperatura aerului care trece peste receptorii nazali, modificând transmiterea semnalului spre trunchiului cerebral și schimbând astfel modelul respirator	Pentru a da încredere pacientului și îngrijitorului în intervenția pe care o pot folosi Utilizarea trebuie explicată
Exercițiul	Oprește dezvoltarea spiralei dizabilității	La pacienții care sunt încă destul de mobili
	Schimbă structura musculară: se produce mai puțin acid lactic	La pacienții la care încă nu a debutat dispneea, diminuarea/amânarea simptomelor prin reducerea decondiționării
Reducerea anxietății, ex. CBT (are nevoie de clinician calificat pentru administrare) sau terapie simplă de relaxare	Funcționează pe percepția centrală a dispneei, reducând impactul	La persoanele cu niveluri mai ridicate de anxietate la momentul inițial (la prima vedere)
	Întrerupe ciclul de panică – anxietate	La pacienții dispuși să persevereze în învățarea unei noi abilități
Asistență pentru îngrijitor	Reduce anxietatea și suferința îngrijitorilor, care fac parte din ciclul „total" de anxietate-panică	Acolo unde îngrijitorul este izolat, sub presiuni suplimentare (ex. îngrijirea părinților vârstnici, divorțul)
Reeducare respiratorie	Îmbunătățește eficacitatea mecanică a aparatului respirator	Acolo unde dispneea este disproporționată față de severitatea bolii din cauza unui model de respirație disfuncțional sau a anxietății
Ritmul (găsirea unui echilibru între activitate și odihnă, prioritizarea activităților zilnice)	Evită efortul exagerat, care poate duce la epuizare, inactivitate și decondiționare ulterioară	La pacienții capabili și dispuși să își modifice rutina zilnică
Stimulare electrică neuromusculară	Crește volumul muscular, simulând efectul exercițiului	La pacienții care: trăiesc singuri, nu se pot alătura unui grup de reabilitare au un prognostic prost sau care au comorbidități care împiedică exercițiile fizice

CBT, cognitive behavioural therapy; SOB, shortness of breath (breathlessness).

este de ajutor în ameliorarea senzației de dispnee, dar poate fi esențial în gestionarea stării medicale subiacente și îmbunătățirea capacității de efort . Există instrumente de evaluare specifice, cum ar fi „Dispneea-12" și scale de evaluare numerică (SEN), care pot ajuta la gestionarea inițială și la monitorizarea ulterioară a tratamentului.

Tusea

Aceasta este un simptom neplăcut care poate afecta atât viața pacientului cât și a îngrijitorului. Abordările medicamentoase (ex. opioidele sau gabapentin) au un impact limitat, dar pot fi necesare. Recent, au fost dezvoltate abordări non-farmacologice multidisciplinare atât pentru boala non-malignă cât și pentru cea malignă.

Secrețiile

Secrețiile respiratorii excesive la sfârșitul vieții pot fi tratate cu ***glicopironiu*** 200–400 µg la fiecare 2–4 ore, doza maximă pe 24 de ore fiind de 1,2–2,4 mg, sau ***bromură de butil hioscină*** 20 mg la fiecare 1–2 ore, maxim 120 mg pe 24 de ore. Acestea pot fi administrate prin perfuzie subcutanată continuă. Ambele dau xerostomie și trebuie avut grijă să nu se producă uscăciunea excesivă a secrețiilor la un pacient care este încă capabil să tușească bine, deoarece acestea pot deveni prea aderente pentru a fi expectorate, ducând la disconfort semnificativ.

Lecturi suplimentare

Johnson MJ, Yorke J, Currow D. A delphi process defining 'chronic breathlessness syndrome': A distinct clinical entity. *Eur Resp J* 2016; 48:PA3754.

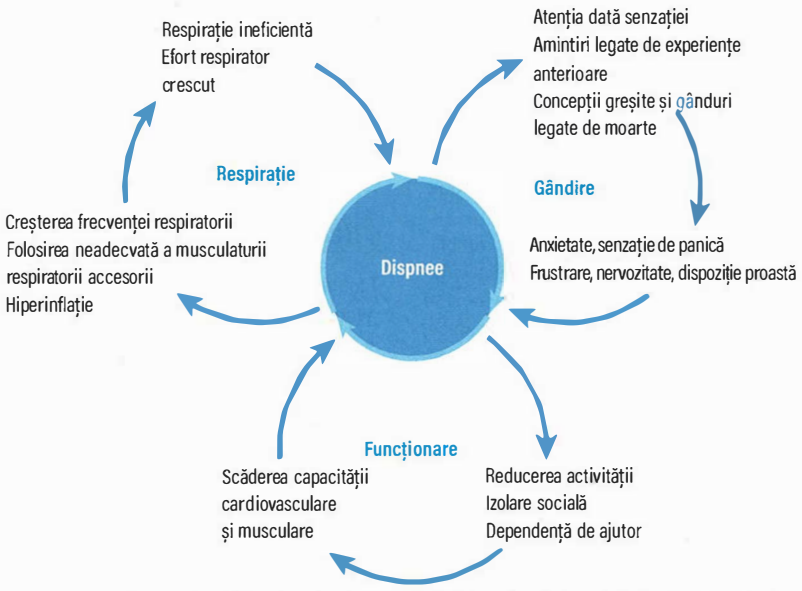


Fig. 7.5 Modelul clinic „Respirație, Gândire, Funcționare". *(Din Spathis A, Booth S, Moffat C et al. The Breathing, Thinking, Functioning clinical model: a proposal to facilitate evidence-based breathlessness management in chronic respiratory disease. NPJ Prim Care Respir Med 2017; 27:27. Reproduced with kind permission of Dr Anna Spathis, University of Cambridge and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.)*

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:435–452.
Spathis A, Booth S, Moffat C et al. The Breathing, Thinking, Functioning clinical model: a proposal to facilitate evidence-based breathlessness management in chronic respiratory disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27:27.

Alte simptome fizice

Persoanele cu cancer pot dezvolta alte simptome fizice cauzate direct (ex. hemiplegie datorată metastazelor cerebrale) sau indirect (ex. sângerări sau tromboembolism venos datorat coagulopatiei) de către tumoră. Simptomele pot fi generate de asemenea de tratament, cum ar fi limfedemul în cancerul de sân sau insuficiența cardiacă secundară chimioterapiei. Ar trebui aplicate principiile evaluării holistice, tratamentul factorilor reversibili și implicarea adecvată a echipei multidisciplinare.

Fatigabilitatea

Fatigabilitatea este o problemă semnificativă și debilitantă pentru pacienții din paliație. Are componente fizice, cognitive și afective; spre deosebire de oboseala normală, nu este ușurată de somnul obișnuit sau de odihnă. Trebuie efectuată o evaluare a factorilor contributivi reversibili, cum ar fi anemia, hipokaliemia sau suprasedarea datorată medicației slab optimizate. Strategiile de tratament sunt în principal non-farmacologice: relaxare, igienă a somnului, odihnă „proactivă", mai degrabă decât așteptarea apariției epuizării și planificare, ritmarea și prioritizarea activităților zilnice. În prezent sunt în studiu agenți farmacologici – cum ar fi metilfenidatul, un stimulent al sistemului nervos central – dar abordările non-farmaologice rămân cele mai bune practici, deoarece studiile anterioare controlate randomizate au dovedit că medicamentele sunt ineficiente în această situație.

Simptome la nivelul cavității bucale

Xerostomia (uscăciunea gurii) este frecventă în bolile avansate și poate fi rezultatul unor medicamente utilizate pentru tratarea altor simptome, cum ar fi durerea sau greața. Poate fi gestionată cu înlocuitori de salivă artificială și o bună îngrijire a cavității orale pentru a menține mucoasa umedă. Inspecția atentă a gurii identifică orice cauză reversibilă care contribuie la disconfortul oral: de exemplu, candidoză, care este frecventă la imunocompromiși și este tratabilă cu antifungice. Pe măsură ce pacienții pierd în greutate, protezele dentare pot deveni necorespunzătoare, provocând ulcerații ale gingiilor. Acest lucru poate fi gestionat cu analgezie, ajustarea protezelor și tratamente topice pentru a anestezia zonele dureroase.

Pacienții care efectuează sedințe de radioterapie pentru boli hematologice sau cancere ORL pot dezvolta mucozită dureroasă (durere și inflamație a mucoasei, care se poate prezenta ca o ulcerație dureroasă a cavității bucale care poate afecta o parte sau chiar toată suprafața orală). Aceasta este un motiv frecvent pentru solicitarea echipele de îngrijire paliativă de spitale, chiar și atunci când tratamentul efectuat este cu intenție curativă. Tratamentul constă în îngrijirea meticuloasă a gurii, inclusiv utilizarea soluțiilor orale pentru a menține igiena orală, precum și tratament pentru a oferi ameliorarea durerii. Unii pacienți cu mucozită severă vor necesita hrănire enterală și gestionarea durerii lor prin analgezice administrate în perfuzie subcutanată continuă până când mucozita se ameliorează.

Pierderea funcționalității, dizabilitatea și reabilitarea

Unele dintre cele mai apăsătoare griji includ fragilitatea fizică progresivă, pierderea independenței și percepția de a fi o povară pentru alții. Dovezile sugerează că problemele funcționale nu sunt evaluate de rutină și nu sunt gestionate la fel de bine ca și celelalte simptome.

Reabilitarea paliativă în bolile cronice progresive ce evoluează pe termen lung are ca scop să permită pacienților să își atingă prioritățile funcționale și sociale în contextul declinului fizic, precum și să se adapteze la pierderea capacității fizice, a modificărilor rolului și imaginii de sine. Pacienții și îngrijitorii lor se axează adesea pe focalizarea a ceea ce este încă posibil, mai degrabă decât pe ceea ce este pierdut.

Reabilitarea poate include exerciții pentru a aborda declinul fizic reversibil și fatigabilitatea, care pot fi evidente în special după o exacerbare sau recidivă. Este de înțeles că susținerea motivației pentru a menține activitatea fizică poate fi dificilă. Stabilirea unor obiective mici și realizabile poate ajuta la menținerea motivației și la promovarea autoeficacității. Implicarea îngrijitorilor bolnavilor în sesiunile de reabilitare poate reduce tendința acestora de supraprotecție.

Reabilitarea include sprijinirea adaptării prin încurajarea pacienților să facă lucrurile diferit, inclusiv utilizarea mijloacelor sau echipamentelor pentru mobilizare. Echipamentele ajutătoare și adaptările pot fi văzute de către unii pacienți ca simboluri ale „renunțării". Acestea trebuie să fie prezentate într-o lumină pozitivă ca „facilitatori" care îi ajută pe oameni să își atingă obiectivele și care pot reduce, de asemenea, povara îngrijitorilor. Poate fi necesar sprijinul psihologic pentru a accepta schimbarea.

Centrele de îngrijiri/hospice-urile adoptă o „abordare de reabilitare", majoritatea centrelor având terapeuți fizici și ocupaționali și echipamente pentru exerciții. Pentru acești pacienți poate fi adecvată recomandarea includerii în programe ale centrului de zi hospice, reabilitarea pulmonară, grupurile de exerciții comunitare sau terapia fizică sau ocupațională la domiciliu. Cu toate acestea, pacienții trebuie să aibă o dorință activă de a se angaja în procesul de reabilitare. Unii pot vedea terapia ca o pierdere suplimentară nedorită de timp, tocmai de aceea dorințele lor ar trebui să fie cunoscute și de asemenea, avantajele și dezavantajele implicării lor ar trebui discutate cu aceștia.

Problemele funcționale și oboseala nu trebuie privite ca fiind inevitabile și insolubile. Toți profesioniștii din domeniul sănătății au un rol în promovarea beneficiilor menținerii activității pacienților cu boli cronice progresive cu evoluție pe termen lung, pe măsura capacității acestora, pentru a facilita menținerea performanței și forței motrice a acestora. Barierele care apar în acest sens sunt reprezentate atât de concepțiile greșite despre activitatea fizică și informațiile eronate conform cărora aceasta ar avea efect dăunator, cât și de barierele psihologice, precum anxietatea și depresia. De-a lungul bolii, este necesar să se țină seama de schimbarea statusului de performanță, precum și de modificările obiectivelor și priorităților.

Tulburările de somn

Acest lucru este frecvent, iar pacienții pot avea dificultăți de somn apărute cu mult timp înaintea apariției bolii, însă care odată cu instalarea bolii se agravează. Disconfortul produs de tulburările de somn duce la agravarea problemelor pacientului prin agravarea simptomelor, dar și a preocupărilor psihologice legate de starea și de viitorul lor. Evidențierea și ascultarea grijilor pacienților, explicarea conceptului de igienă a somnului și descurajarea perioadelor îndelungate de somn în timpul zilei, poate fi utilă, precum și rearanjarea patului de către echipa de terapeuți și furnizarea de echipamente care vor optimiza gestionarea simptomelor. Măsurile farmacologice – de exemplu, hipnotice precum zopiclona sau melatonina – ar trebui utilizate numai temporar și nu reprezintă soluții pe termen lung pentru problemele de somn. Terapiile complementare sunt disponibile atât în centrele de îngrijiri, cât și în unele spitale și pot oferi relaxare pentru a ajuta la inducerea somnului.

Probleme psihosociale

Depresia este o caracteristică comună a bolilor care invalidează și limitează viața și este adesea nerecunoscută sau etichetată ca fiind „de înțeles". Cu toate acestea, poate răspunde la medicamente antidepresive și/sau la măsuri non-farmacologice, cum ar fi terapia comportamentală cognitivă, sprijin social sporit și sprijin pentru relațiile de familie. Antidepresivele necesită câteva săptămâni pentru a intra în vigoare și, prin urmare, trebuie să se ia în considerare prognosticul pacientului dacă sunt inițiate. „Efectele secundare" ale anumitor medicamente antidepresive sunt uneori utilizate în beneficiul pacienților. De exemplu, mirtazapina poate îmbunătăți somnul, anxietatea, pofta de mâncare și starea de spirit scăzută, dar poate fi, de asemenea, utilă pentru tratarea durerii și a greței; recent s-au evidențiat, de asemenea, beneficii în gastropareză. Astfel de intervenții pot face o mare diferență în calitatea vieții și capacitatea pacientului de a-și gestiona situația.

Lecturi suplimentare

Hudson PL, Remedios C, Thomas K. A systematic review of psychosocial interventions for family carers of palliative care patients. *BMC Palliat Care* 2010; 9:17.

ÎNGRIJIRI PALIATIVE ÎN BOLILE NON-MALIGNE

Insuficiența cardiacă

Există considerații speciale cu privire la medicația cardiacă în bolile avansate:

- ***Medicamente asociate.*** Multe medicamente utilizate în mod obișnuit pentru îngrijirea paliativă pot prelungi intervalul QT și, prin urmare, sunt contraindicate în insuficiența cardiacă; acestea includ amitriptilină și multe antiemetice. Altele pot precipita simptome agravante: de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot exacerba retenția de lichide. Cu toate acestea, utilizarea anumitor medicamente care pot fi dăunătoare pe termen lung poate deveni adecvată atunci când pacientul este pe moarte, iar riscurile și beneficiile sunt ponderate și discutate cu pacientul și familia.
- ***Moartea subită.*** Acest lucru este mai frecvent decât la pacienții cu malignitate. Bolnavii pot prezenta defibrilator cardiac, iar acest dispozitiv trebuie reprogramat pe modul de cardiostimulare la persoanele cu boli avansate. Defibrilatoarele implantate nu s-au dovedit a îmbunătăți supraviețuirea în cazul insuficienței cardiace severe și va fi dificil pentru pacient, îngrijitor și personal dacă defibrilatorul se descarcă pe măsură ce pacientul moare.
- ***Edem periferic.*** Acesta poate deveni o problemă majoră, poate fi progresiv şi tot mai rezistent la terapia diuretică; este necesară o echilibrare atentă a regimurilor de medicamente. În cele din urmă, ameliorarea simptomelor este prioritară față de funcția renală.
- ***Medicamente.*** Medicamentele prescrise pentru prevenția secundară pe termen lung (ex. statine) pot fi oprite, dar pot fi continuate cele care ajută la controlul simptomelor (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, care aduc un beneficiu de supraviețuire), raționalizând astfel medicamentele și reducând polifarmacia. Este posibil ca beta-blocantele să fie oprite dacă pacientul are hipotensiune simptomatică. Un studiu randomizat de renunțare versus continuarea terapiei statine la cei despre care se crede că se află în ultimul an de viață, nu a arătat niciun efect negativ asupra calității vieții odată cu abandonarea acestora.

Boala respiratorie cronică

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este cea mai frecventă boală respiratorie cronică. Pacienții cu BPOC pot trăi cu limitări progresive, mai degrabă ani decât luni sau săptămâni, odată ce devin dispneici. Acest lucru poate duce la depresie, izolare, frustrare și uneori vinovăție asociată cu obiceiurile anterioare – fumatul. La fel ca în cazul multor afecțiuni cronice, pacienții pot ajunge la o vârstă mai înaintată înainte de a deveni foarte invalizi, iar povara îngrijirii fizice semnificative cade adesea în sarcina unui soț/soție în vârstă.

Serviciile de îngrijire paliativă suportivă pentru dispnee pot fi foarte utile pentru pacienții incapabili să gestioneze reabilitarea pulmonară sau pentru cei cu nevoi psihosociale complexe care necesită evaluare individuală. Internările de urgență în spital din motive non-medicale se datorează adesea anxietății severe (la pacient și/sau îngrijitor), iar sprijinul oferit de serviciile comunitare de îngrijire paliativă și/sau serviciile de dispnee pot ajuta la reducerea acestora.

În cazul bolii avansate, pacienții pot utiliza ventilație noninvazivă (VNI) în mod regulat la domiciliu. Acest lucru poate oferi o ameliorare considerabilă a simptomelor, dar ar trebui să aibă loc discuții timpurii

cu privire la gestionarea VNI în timpul exacerbărilor BPOC și la sfârșitul vieții.

Fibroza pulmonară, o altă afecțiune respiratorie cronică care necesită adesea îngrijiri paliative, are o traiectorie similară cu cea a cancerului, cu dezvoltarea rapidă a dispneei și tusei. Dispneea în fibroza pulmonară poate fi deosebit de înspăimântătoare, dar poate răspunde bine la opioide; accesul timpuriu la serviciile de îngrijire este deosebit de relevant pentru a ajuta la controlul simptomelor și la anxietate. Terapia cu oxigen pe termen lung poate fi necesară pentru a trata hipoxemia severă și pentru a menține funcția la acești pacienți.

Titrarea opioidelor în bolile respiratorii non-maligne

În afecțiunile respiratorii non-maligne, titrarea opioidelor trebuie să urmeze un model diferit de cel utilizat în boala malignă, în care mulți pacienți sunt deja tratați cu opioide pentru controlul durerii înainte de a dezvolta dispneea. Este esențială o evaluare individuală. Unii clinicieni recomandă o abordare prudentă la inițierea opioidelor la pacienții cu dispnee cronică care au boală non-malignă, dar dovezile indică faptul că cei cu *funcție renală adecvată* și fără insuficiență respiratorie de tip 2 pot fi inițiați în siguranță cu 5–10 mg pe zi de morfină cu eliberare modificată, cu o monitorizare adecvată. Depresia respiratorie semnificativă nu a fost observată în diferite studii care au evaluat tratamentul cu opioide în bolile respiratorii avansate.

Lecturi suplimentare

Johnson MJ, Booth S. Palliative and end-of-life care for patients with chronic heart failure and chronic lung disease. *Clin Med (London)* 2010; 10:286–289.

Bolile renale

Întreaga îngrijire a pacienților cu boli renale cronice în fază terminală (BRC) este direcționată către menținerea sau îmbunătățirea funcției renale. Prescrierea medicației este complicată, mai ales pentru pacienții care sunt în program de dializă. Datorită dializei, medicamentele sunt adesea înlăturate din circulație și acest lucru trebuie luat în considerare; baza de date care cuprinde medicația în bolile renale (vezi „Lecturi suplimentare") este utilă în aceste situații. Îngrijirea trebuie realizată în așa fel încât să nu afecteze funcția renală prin administrarea unei medicații cu potențial nefrotoxic, iar o relație strânsă cu medicii nefrologi este obligatorie.

La pacienții care suferă de BRC, co-morbiditățile precum bolile cardiovasculare, diabetul sau osteoporoza, pot cauza probleme mai mari decât boala renală în sine. Cei care au simptome fluctuante, cei 25–33% care au o boală cardiacă co-existentă, adesea se confruntă cu simptome fizice și psihologice mai apăsătoare

Oprirea dializei

Retragerea din programul de dializă este necesară atunci când efortul de a o efectua devine împovărător, când există puține șanse de îmbunătățire a calității vieții și/sau impactul altor comorbidități devine intruziv.

Dacă nu există funcție renală reziduală (pacientul este anuric), supraviețuirea după întreruperea dializei va fi probabil cel mult de câteva zile. În schimb, pacienții care au o anumită funcție reziduală pot trăi luni sau chiar un an după oprirea dializei. Pacienții și îngrijitorii trebuie să înțeleagă aceste diferențe pentru a face alegeri în cunoștință de cauză.

Pacienții care nu fac dializă

La vârstnici este posibil să nu existe niciun beneficiu de supraviețuire conferit de începerea dializei comparativ cu tratamentul conservator al disfuncției renale. Tratamentul conservator poate permite acestor pacienți reducerea timpului petrecut în spital, dar și o calitate mai bună a vieții,. Maximizarea și păstrarea funcției renale reziduale sunt considerente critice pentru a decide ce medicamente pot sau ar trebui să fie prescrise.

- Medicația care accelerează pierderea funcției renale, cum ar fi AINS, poate reduce semnificativ supraviețuirea la pacienții care pot trăi cu funcția renală foarte redusă.
- Trebuie luat în considerare impactul renal atât al dozei, cât și al alegerii medicamentului. De exemplu, metaboliții morfinei și diamorfinei se acumulează doar în disfuncția renală dîn stadiul final; astfel ar trebui folosite opioide alternative, cum ar fi alfentanil sau fentanil. Acestea trebuie să fie administrate parenteral.

Lecturi suplimentare

Kane PM, Vinen K, Murtagh FE. Palliative care for advanced renal disease: a summary of the evidence and future direction. *Palliat Med* 2013; 27: 817–821.
https://renaldrugdatabase.com *Prescribing guide for renal practitioners.*

Bolile neurologice

Persoanele cu boli neurologice cronice degenerative au o povară considerabilă dată de nevoile de îngrijire paliativă, precum:

- dificultăți la înghițire (ex. în boala de neuron motor și scleroza multiplă)
- dificultăți excesive la eliminarea secrețiilor și tuse ineficientă care duce la frica de sufocare
- pierderea progresivă a funcțiilor fiziologice cu dureri asociate și zone vulnerabile la presiune
- pierderea capacității mentale (vezi p. 83), anxietate și depresie.

Echipa multidisciplinară este vitală pentru îngrijirea acestor pacienți și poate oferi fizioterapie și terapie ocupațională pentru a gestiona pierderea funcționalitătii, precum și logoterapie pentru a optimiza comunicarea. Discuțiile cu privire la preferințele de îngrijire și dorințele practice ale pacientului (ex. scrierea unui testament) ar trebui să aibă loc din timp, astfel încât acestea să poată fi realizate când pacientul poate participa și atunci când comunicarea este mai ușoară.

Boala de neuron motor

Boala de neuron motor progresează de obicei rapid, necesitând adesea sprijin de tip centru de îngrijiri . Poate fi necesară alimentarea prin gastrostomă percutanată endoscopică. Secrețiile, cum ar fi excesul de salivă, pot fi problematice, iar tratamentul poate presupune o administrare atentă a medicației anti-secretorii: de exemplu, bromhidrat de hioscină, care este disponibil ca preparat transdermic. În plus, dacă pacientul dezvoltă insuficiență respiratorie ventilatorie, poate fi necesară VNI (ventilația noninvazivă). Pacienții și îngrijitorii lor trebuie să înțeleagă:

- de ce a fost recomandat acest tratament (pentru a preveni hipercapnia, dar și cefaleea matinală și confuzia; poate conferi un beneficiu asupra supraviețuirii
- când trebuie întrerupt acest tratament (când nu mai ajută la menținerea sau îmbunătățirea calității vieții în fața bolii care avansează; sunt disponibile ghiduri pentru a sprijini discuțiile pe aceste teme de specialitate).

Pacienții trebuie să înțeleagă foarte clar care sunt alternative terapeutice ulterioare de control a simptomelor care se vor agrava odată cu întreruperea VNI.

Scleroza multiplă

Durerea este adesea prezentă în scleroza multiplă din cauza spasmului muscular. Tratamentul durerii se realizează prin fizioterapie regulată, medicamente și, în cazuri severe, toxină botulinică, blocuri nervoase sau intervenții chirurgicale. Pacienții pot deveni prea deteriorați pentru a se putea deplasa la policlinică pentru consult, ceea ce poate duce la

mai puțină monitorizare și sprijin. Centrele de zi de îngrijire, reabilitarea și sprijinul pentru familie pot avea un impact imens asupra calității vieții. O persoană poate trăi mulți ani cu dizabilități și simptome, iar în aceste situații, supravegherea și sprijinul regulat devin esențiale.

Demența

Nevoile de îngrijire paliativă legate de demență apar în contextul afecțiunilor neurologice care:

- tind să apară la persoanele în vârstă (boala Alzheimer și demența vasculară)
- afectează, de asemenea, persoanele mai tinere (ex. boala Parkinson, scleroza multiplă, boala Huntington).

Este adesea dificil să se stabilească dacă acești pacienți suferă de durere. Pot fi utile instrumente de evaluare care evaluează răspunsul comportamental la durere, cum ar fi scala durerii Abbey sau Doloplus; acestea se bazează pe vocalizare (ex. gemete), expresia feței (ex. încruntarea) și limbajul corpului (agitat, legănat), comportament (ex. confuzie, refuzul de a mânca) și schimbări fizice.

Trebuie luate în considerare evaluarea capacității mentale și garanția privării de libertate (DoLS, Deprivation of Liberty Safeguards) în momentul în care pacientul este efectiv privat de libertate într-un centru de îngrijiri sau într-un spital.

Lecturi suplimentare

Hussain J, Allgar V, Oliver D. Palliative care triggers in progressive neurodegenerative conditions: an evaluation using a multi-centre retrospective case record review and principle component analysis. *Palliat Med* 2018; 32:716–725.

Copiii și tinerii

Un număr tot mai mare de copii trăiesc cu boli amenințătoare de viață și care limitează viața, cum ar fi fibroza chistică și paralizia cerebrală severă. Îngrijirea paliativă îi sprijină pe acești copii și familiile lor pentru a atinge cea mai bună calitate a vieții și a îngrijirii. Modelul de îngrijire paliativă la tineri este diferit de cel din serviciile pentru adulți, întrucât mulți copii sunt susținuți ani de zile prin hospice-uri; în general, sunt îngrijiți în propriile case și numărul deceselor este mic în comparație cu cel al adulților. Multe afecțiuni sunt extrem de rare și pot fi transmise genetic. Pe lângă gestionarea simptomelor, centrele de îngrijiri pot oferi „o pauză de respiro" familiilor care îngrijesc copiii grav bolnavi. Un număr din ce în ce mai mare dintre acești pacienți pot supraviețui acum până la vârsta adultă, iar asigurarea unei tranziții line către serviciile pentru adulți este un domeniu în dezvoltare.

Lecturi suplimentare

https://www.togetherforshortlives.org.uk *Help to support seriously ill children who are expected to have short lives.*

ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR ÎN FAZĂ TERMINALĂ

Majoritatea oamenilor își exprimă dorința de a muri în propriile case, cu condiția ca simptomele lor să fie controlate și persoanele care-i îngrijiesc să fie sprijinite. Cu toate acestea, pacienții mor în diferite locații și, prin urmare, toți profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să fie capabili să ofere îngrijire la sfârșitul vieții.

Spitalele și comunitățile au dezvoltat planuri de îngrijire individualizate sau personalizate pentru ultimele zile ale vieții, care ajută la stimularea discuțiilor în jurul procesului morții și modul în care vor fi abordate aspectele fizice, psihologice, sociale, spirituale și de îngrijire (**Cadranul 7.13**). Decizia de a oferi sprijin printr-un plan de îngrijire personalizat pentru ultimele zile de viață ale pacientului este luată de o echipă multiprofesională prin evaluarea atentă a pacientului, excluderea cauzelor reversibile de deteriorare și comunicarea excelentă cu îngrijitorii sau familia.

Spitalele din Anglia participă la audituri naționale anuale pentru a evalua îngrijirea la sfârșitul vieții. Datele sunt utilizate pentru a permite dezvoltarea unor programe de îmbunătățire continuă a calității și îngrijirii la sfârșitul vieții.

Indicații de neresuscitare și planuri de escaladare a terapiei

Statusul de resuscitare al fiecărui pacient ar trebui să fie discutat de către medici în momentul internării în spital sau când se observă deteriorarea clinică, considerată a fi ireversibilă. Această decizie trebuie să fie clar documentată în foaia de îngrijire a pacientului. Planurile de escaladare a tratamentului și „plafoanele de îngrijire" care determină ce tratamente sunt susceptibile de a fi benefice sau inutile trebuie discutate în același timp, în conformitate cu dorințele pacientului.

Spitalele și comunitățile au formulare specifice pentru neresuscitare (DNAR, „do not attempt resuscitation"). Decizia status-ului de resuscitare a unei persoane reprezintă o balanță între risc și beneficiu. Trebuie luate în considerare comorbiditățile, calitatea vieții înainte de boală și dorințele pacientului.

Ordinele DNAR și planurile de escaladare a tratamentului sunt decizii de tratament medical. Cu toate acestea, pacientul și familia trebuie să fie implicați în discuții, cu excepția cazului în care au solicitat în mod special să nu fie, și ar trebui explicat raționamentul din spatele acestor decizii. În Marea Britanie, în 2014, Curtea de Apel a decis în cazul *Tracey vs Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust* că eșecul de a discuta luarea unui ordin DNAR cu un pacient care și-a exprimat dorința de a fi implicat în luarea deciziilor, constituie în îngrijirea oferită de ei o încălcare a drepturilor lor umane. Îngrijorarea cu privire la posibila suferință a pacientului nu este o justificare pentru a nu discuta despre resuscitare, dar va ghida modul în care subiectul este abordat cu pacientul. Doar dacă se crede că vor exista efecte psihologice sau fizice semnificative rezultate din discuție, acest proces poate fi amânat. Dacă pacientul solicită ca resuscitarea cardiopulmonară să nu se efectueze în caz de stop cardiopulmonar, acest lucru trebuie respectat.

Amintiți-vă că o decizie de a nu resuscita un pacient nu este aceeași cu o decizie de a renunța la alte tratamente. Un pacient „care nu este pentru resuscitare" poate fi în continuare eligibil și poate beneficia de antibiotice, lichide, endoscopie și chiar operație. Tratamentul cazului ar trebui să rămână pozitiv și proactiv, permițând pacientului să moară fără suferință și cu demnitate.

Cadranul 7.13 Componente ale planurilor de îngrijire personalizate pentru ultimele zile de viață

- Recunoașterea fazei terminale și comunicarea cu pacientul și îngrijitorii
- Evaluare inițială (care include înțelegerea, dorințele și starea psihologică a pacientului și a îngrijitorilor)
- Statusul de resuscitare și planurile de escaladare a tratamentului
- Discuții despre modul în care simptomele vor fi gestionate
- Discuție despre alimentație și hidratare
- Evaluare și monitorizare continuă
- Sprijin pentru îngrijitori după moartea pacientului

ReSPECT (Planul sumar recomandat pentru îngrijire și tratament de urgență) începe să fie implementat în multe spitale. Este un proces care creează și înregistrează recomandări personalizate pentru îngrijirea clinică a unei persoane într-o situație de urgență viitoare în care aceasta nu este capabilă să facă sau să exprime alegeri. Acest process este posibil să fie util la pacienții cu nevoi complexe de sănătate, deoarece integrează discuțiile din jurul DNAR și escaladarea tratamentului.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Etheridge Z, Gatland E. When and how to discuss 'do not resuscitate' decisions with patients. *BMJ* 2015; 350:h2640.
General Medical Council. *Treatment and Care Towards the End of Life: Good Practice in Decision Making*. London: GMC; 2010.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline NG31: Care of Dying Adults in the Last Days of Life*. NICE 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng31.

Bibliografie

British National Formulary. *Guidance on Prescribing: Prescribing in Palliative Care. British National Formulary*. London: BMJ Group and RPS Publishing; http://www.bnf.org.
Twycross R, Wilcock A, Howard P. *Palliative Care Formulary*, 6th edn; 2018; www.pharmpress.com.
Watson M, Armstrong P, Back I et al. *Palliative Adult Network Guidelines*, 4th edn; 2016; https://book.pallcare.info.

Site-uri importante

http://uk.sagepub.com/en-gb/eur/journal/palliative-medicine *Palliative medicine.*
http://www.cancerresearchuk.org *UK charity.*
http://www.cuh.org.uk *Cambridge University Hospitals breathlessness information.*
http://www.macmillan.org.uk *UK patient organization.*
http://www.palliativedrugs.com *Palliative drugs information.*

8 Sepsisul și tratamentul infecțiilor bacteriene

Mark Melzer, Andrew Leitch, David Wareham

Abilități clinice în infecții și sepsis 151
Introducere 154
Fiziopatologie 154
Disfuncția de organ 154
Definiție (consensul Sepsis-3) 154
Șocul septic 154
Recunoașterea sepsisului 154
Grupele aflate la risc 154
Supravegherea intraspitalicească 155
Originea sepsis-ului 155
Tablou clinic 156
Sepsisul în situații speciale 156
Tratamentul sepsisului 157
Ghidurile campaniei „Surviving Sepsis" 157
Administrarea tratamentul antimicrobian 159
Obiective specifice în Marea Britanie 159
Aspecte de avut în vedere înaintea începerii antibioterapiei empirice 159
Antibioterapia după 72 de ore 159
Antibioterapia parenterală în ambulatoriu 159
Evaluarea riscului alergic 160
Chemoprofilaxia antibiotică 161
Terapiile antibiotice 161
Antibiotice utilizate frecvent în tratamentul sepsisului 161
Tratamentul infecțiilor cauzate de organisme multirezistente 167

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Sepsisul este o complicație importantă a infecției, în care răspunsul imun inadecvat determină disfuncție de organ și, uneori, deces. Reprezintă ultima etapă fiziopatologică la pacienții care decedează secundar unei infecții. Se estimează că, la nivel mondial, 49 de milioane de oameni dezvoltă anual sepsis și 11 milioane decedează din cauza acestuia.

Sepsisul reprezintă o urgență medicală; antibioterapia empirică trebuie prescrisă în interval de o oră de la prezentare și revizuită la 72 de ore, când devin disponibile rezultatele antibiogramei.

Întreg personalul medical, indiferent de specialitate, trebuie să fie familiarizat cu sepsisul, cu care se poate întâlni în cazul pacienților care se prezintă în departamentul de urgență sau care poate apărea la pacienții internați pe secțiile medicale sau chirurgicale. Pacienții care prezintă complicații severe ale sepsisului pot necesita îngrijiri specializate în unitățile de terapie intensivă. Medicii specializați în boli infecțioase (BI) sunt implicați în tratamentul pacienților cu infecții complexe sau diseminate și pot coordona antibioterapia în regim ambulatoriu (OPAT, Outpatient Antibiotic Treatment) și în cabinetele de boli infecțioase.

Abilitățile esențiale descrise în acest capitol includ:

- diagnosticarea sepsisului și inițierea tratamentului de urgență folosind pachetul de îngrijiri Sepsis Six
- evaluarea complicațiilor potențiale ale sepsisului și recunoașterea nevoii de escaladare a tratamentului la pacienții cu simptome acute sau care prezintă deteriorare clinică
- familiarizarea cu utilizarea corespunzătoare a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor frecvent întâlnite.

Mijloacele prin care studenții pot deveni familiari cu noțiunile de sepsis și infecție constau în examinarea pacienților cu suspiciune de infecție în departamentele de primiri urgențe, compartimentele de terapie intensivă sau a celor specializate în boli infecțioase, sau a pacienților care prezintă deteriorare secundară suprapunerii unor infecții pe secțiile de medicină internă, prin participarea în gărzi. Observarea de către studenți a specialiștilor de BI și a celor din OPAT (inclusiv întâlnirile multidisciplinare) duce la asimilarea cunoștințelor necesare urmăririi pe termen lung a pacienților cu infecții.

ABILITĂȚI CLINICE ÎN INFECȚII ȘI SEPSIS

Anamneza

Anamneza trebuie să fie facută astfel încât să includă punctele descrise în **Cadranul 8.1** care sunt foarte relevante în cazul pacientului suspect de sepsis sau infecție.

Tratamentul sepsisului

Sepsisul este o urgență medicală, abordarea cazurilor bazându-se pe pachetul de îngrijiri Sepsis Six, care asigură tratament și investigații eficiente; pacienții sunt îngrijiți în unitățile potrivite nevoilor lor. Vezi **Fig. 8.1**.

Cadranul 8.1 Caracteristici anamnestice relevante în sepsis

Simptome

- Durata
- Simptome asociate răspunsului inflamator: febră, frisoane, rigiditate, indispoziție, confuzie, vărsături
- Localizarea simptomelor indică sediul infecției:
  - Torace: tuse, spută, dispnee
  - Tract urinar: disurie, incontinență urinară, durere în flancuri
  - Sistem nervos central: cefalee, meningism
  - Tract biliar: durere în abdomenul superior, icter, vărsături
  - Tegumente și țesuturi moi: semne de celulită, durere

Antecedente personale patologice

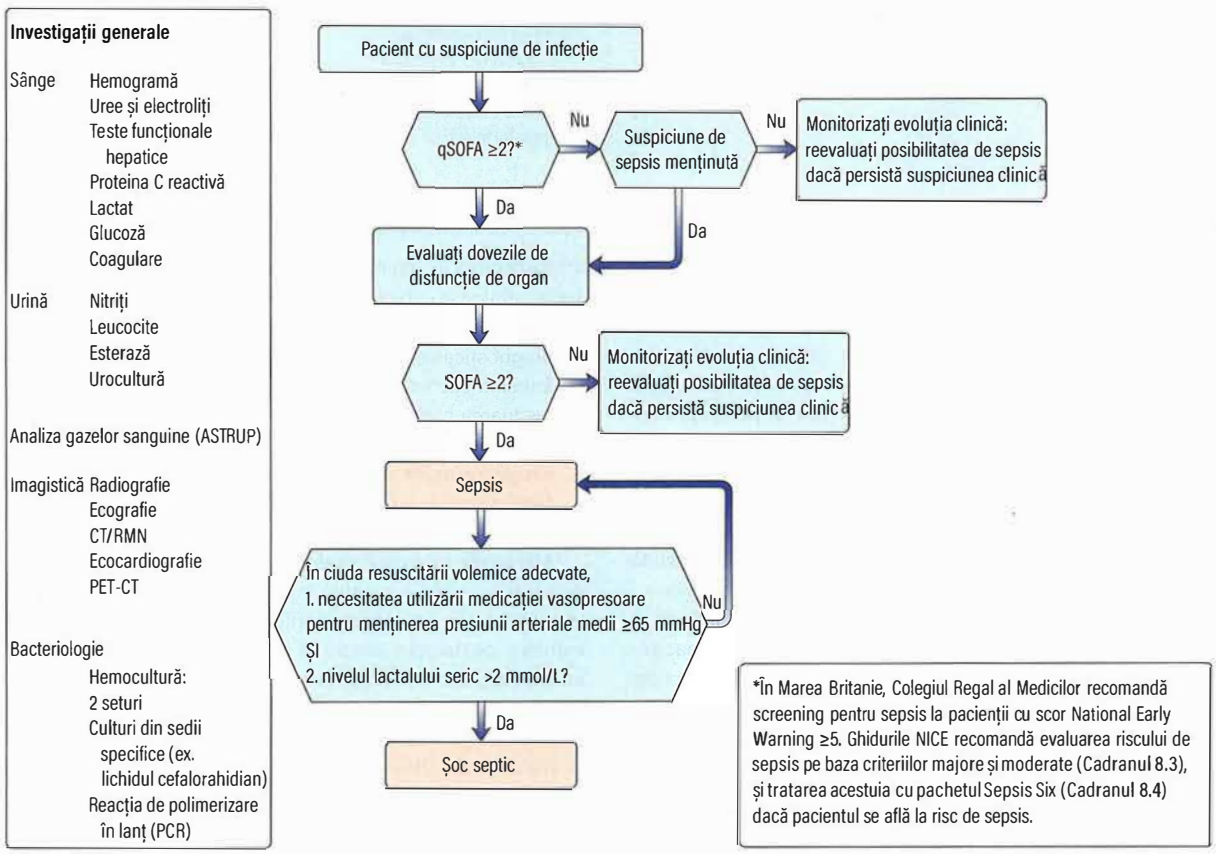
- Imunosupresie (diabet, asplenism, infecție cu virusul imunodeficienței umane etc.)
- Sepsis în antecedente

Istoric de medicație

- Medicație imunosupresoare
- Tratament antibiotic recent

Factori de risc pentru anumite tipuri de patogeni

- Contact recent cu instituții medicale
- Infecții cu organisme rezistente la antibiotice în antecedente
- Istoric de călătorie



Insuficiență terminală de organ

- Tensiune arterială sistolică (SBP, systolic blood pressure) <90 mmHg sau sădere cu >40 mmHg sub valoarea de bază sau tensiune arterială medie (MAP, mean arterial pressure) <65 mmHg
- Infiltrate pulmonare bilaterale fără necesitate nou instalată de oxigenoterapie pentru a menține saturațiile >90% sau cu PaO_2 (presiunea oxigenului arterial)/FiO_2 (fracția inspiratorie de oxigen) <300 mmHg sau 39,9 kPa
- Lactat seric >2,0 mmol/L
- Creatinina serică >170 µmol/L sau diureză <0,5 mL/kg pe oră pentru 2 ore succesive
- INR >1,5 sau un timp de tromboplastină parțial (activată) – (PTT) >60 sec
- Trombocite <100 × 10^9/L
- Bilirubina >32 µmol

Fig. 8.1 Abordarea pacientului cu suspiciune de sepsis. CCU, critical care unit; GCS, Glasgow Coma Scale score; CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FBC, full blood count; FiO_2, fraction of inspired oxygen; Hb, haemoglobin; INR, international normalized ratio; LFTs, liver function tests; MAP, mean arterial pressure; MRI, magnetic resonance imaging; MSU, mid-stream specimen of urine; NAAT, nucleic acid amplification technique; PaO_2, arterial oxygen tension; PCR, polymerase chain reaction; PET, positron emission tomography; SOFA, sequential organ failure assessment; WBC, white cell count. *(Modified from Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA *2016; 315:801–810.)*

Examenul obiectiv

Localizările infecției cel mai frecvent responsabile de sepsis sunt subliniate cu roșu împreună cu semnele clinice asociate. Această listă nu este exhaustivă și, la un pacient care prezintă sepsis fără o sursă de infecție clară, examinarea atentă este esențială pentru stabilirea diagnosticului inițial.

SEDII ȘI SEMNE DE INFECȚIE

Parametri de urmărit
Febră
Tahipnee (semn cheie al deteriorării clinice)
Tahicardie și hipotensiune
Hipoxie (poate sugera infecția tractului respirator inferior)

Observații generale
Aspect „suferind"
Tegumente calde
Confuzie sau stare de conștiență diminuată

Puls
Tahicardie frecventă; posibilă fibrilație atrială acută
Poate avea amplitudine mare („amplu") din cauza vasodilatației
Poate avea volum scăzut dacă „periferia este închisă" din cauza hipovolemiei relative

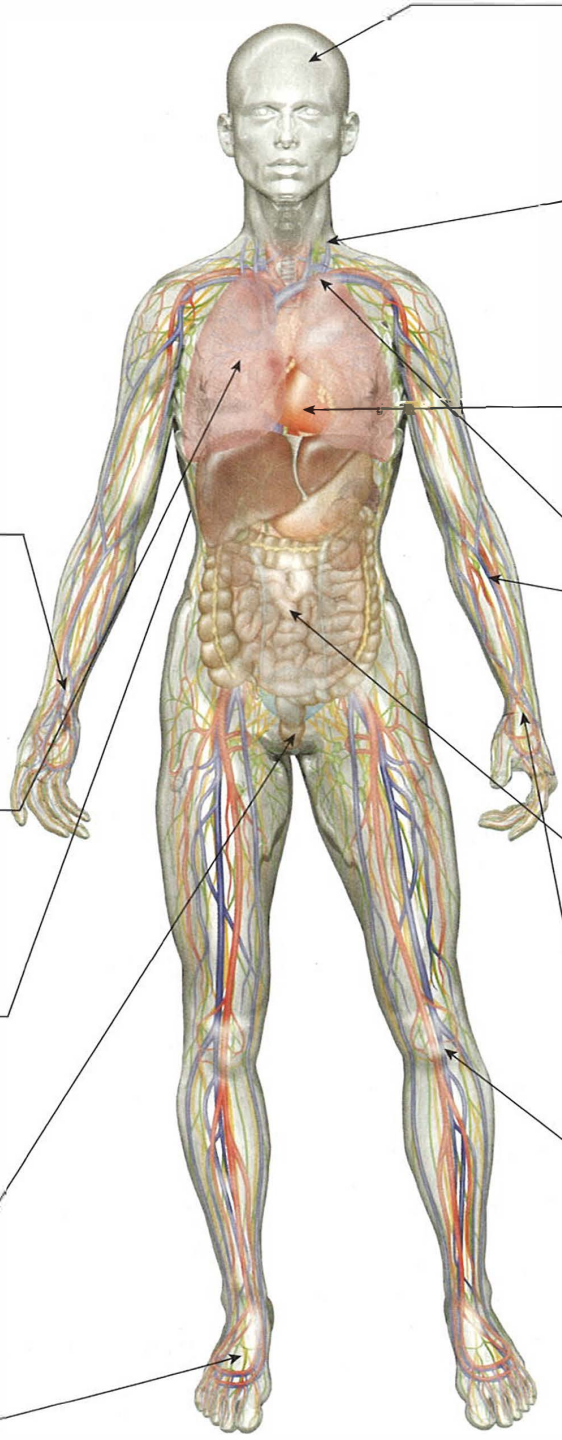
Torace
Tahipnee
Consolidări prezente în infecțiile de tract respirator inferior

Spate
Sensibilitatea localizată poate indica discită sau abces spinal

Sensibilitatea în flancuri este frecventă în pielonefrită

Examinarea genitală
Bărbați – semne de orhiepididimită
Femei – boală inflamatorie pelvină; de luat în considerare tampoane rămase în vagin care pot provoca sindromul șocului toxic

Picioare
Ulcere infectate (mai ales la pacienții diabetici)



Sistem nervos central
Somnolență și confuzie – semne frecvente de sepsis la vârstnici
Examinare pentru semne de meningită

Presiune venoasă jugulară
Poate fi redusă în deshidratare/depleție volemică

Cord
Un suflu nou sau modificat poate indica endocardita infecțioasă

Dispozitive fixe (ex. cateter Hickman)
Examinare pentru semne de infecție asociată dispozitivelor intravenoase, precum scurgere sau indurație
Obținere de culturi adiționale de la nivelul cateterului când e posibil

Abdomen
Examinare pentru semne de peritonită
Sensibilitate localizată în cadranul superior drept frecventă în sepsis biliar
Sensibilitate localizată în cadranul inferior drept frecventă în apendicită, boala inflamatorie pelvină și cistită
Sensibilitate în flancul stâng comună în diverticulită

Extremități
Răceală (poate indica hipotensiune sau depleție volemică intravasculară)

Celulita sau infecția de țesuturi moi (de luat în considerare infecțiile severe precum fasceita necrozantă – vezi p. 669)

Suspiciune ridicată de artrită septică dacă articulațiile sunt tumefiate

154 Sepsisul și tratamentul infecțiilor bacteriene

INTRODUCERE

Sepsisul este o complicație rară dar severă a unei infecții. Sindromul ia naștere când răspunsul imun la infecție devine inadecvat și determină disfuncție de organ. Disfuncția multiplă de organ din șocul septic reprezintă mecanimul fiziopatologic final prin care pacienții decedează din cauza infecției.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia sepsisului este complexă. Pattern-urile moleculare asociate patogenilor (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) includ componente ale patogenilor bacterieni, fungici și virali; acestea activează sistemul imunitar înnăscut, format mai ales din macrofage, monocite, granulocite, limfocite natural killer și celule dendritice (vezi p. 43). Această activare are loc prin receptori Toll-like și receptori de lectină tip C, aflați pe suprafața celulelor, a receptorilor NOD-like (NOD, nucleotide-binding oligomerization domain) și a receptorilor RIG-I like (RIG-I, retinoic acid-inducible gene-I) aflați în citosol. Efectele consecutive acestor evenimente, mediate prin supraexpresia a multiple gene, includ producția de citokine inflamatorii, ca factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α, tumor necrosis factor-α) și interleukinele (IL, interleukin) 1 (IL-1) și 6 (IL-6). Consecințele sunt creșterea apărării imune înnăscute, producția de proteine hepatice de fază acută (ex. complement, fibrinogen și proteina C-reactivă (CRP, C-reactive protein), eliberarea de microparticule conținând lipide și proteine pro-oxidante și procoagulante și secreția de capcane neutrofile extracelulare (NETs, neutrophil extracellular traps), reprezentând fragmente de ADN, proteine și enzime antimicrobiene. Eliberarea de microparticule și de NETs, împreună cu creșterea expresiei factorilor tisulari intravasculari determină apariția fenomenului de „imunotromboză", prin care microbii sunt prinși în microtrombi, care la rândul lor atrag și activează leucocitele.

Acest răspuns înnăscut și bine conservat este foarte eficient în controlarea și neutralizarea infecției locale. Când răspunsul depășește un anumit prag, afectarea gazdei devine evidentă clinic. Aceasta poate fi mediată de disfuncția mitocondrială, având drept consecință o producție deficitară de adenozin trifosfat (ATP, adenosine triphosphate) și prin imunotromboză difuză, pe măsură ce activarea complementului crește permeabilitatea vasculară și provoacă coagulare intravasculară diseminată (CID); consecința este accentuarea inflamației, deteriorarea perfuziei microvasculare și apoi disfuncția de organ. Sepsisul devine un fenomen fiziopatologic autoîntreținut, asociat cu un catabolism marcat care îl alimentează.

Disfuncția de organ

La nivel de organ, sepsisul constituie un dezechilibru puternic al homeostaziei: disfuncția fiecărui sistem de organe afectează negativ funcția celorlalte. Solicitarea fiziologică necesită creșterea debitului cardiac, atinsă la majoritatea pacienților după repleție lichidiană. Totuși, sindromul în sine și acidoza asociată pot exercita o influență inotrop negativă asupra cordului. Vasoplegia duce la o reducere a rezistenței periferice totale, și extravazarea capilară de plasmă și fluid bogat în proteine provoacă edem tisular care, la rândul său, reduce livrarea de oxigen către celule. La nivelul plămânilor, poate cauza leziuni pulmonare acute și sindrom de detresă respiratorie a adultului. Lezarea epiteliului intestinal duce nu doar la malabsorbție, ci și la translocarea de bacterii în fluxul sanguin, amplificând mai departe agresiunea septică. Afectarea renală acută este frecventă și se asociază cu o creștere a mortalității. Disfuncția cerebrală se manifestă ca encefalopatie septică, variind de la somnolență și confuzie până la comă.

Definiția (Consensul Sepsis-3)

Complexitatea sindromului septic nu poate fi evaluată printr-un simplu test de diagnostic. Au fost propuși mulți biomarkeri dar niciunul nu are suficientă specificitate pentru a diagnostica această afecțiune.

În 1991, prima conferință pentru definirea sepsisului l-a aliniat conceptului de sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome). Această definiție a fost ușor revizuită în 2001. În lumina cercetărilor curente și a îmbogățirii cunoștințelor, a fost publicată o noua definiție în 2016. Această definiție poartă denumirea de „Sepsis-3" anticipând astfel viitoare actualizări, odată cu o mai bună înțelegere a evoluției sindromului.

În prezent, sepsisul este definit ca ***„o disfuncție de organ amenințătoare de viață provocată de un răspuns anormal al gazdei la infecție".*** „SIRS" nu mai este utilizat pentru definirea sepsisului; termenul de „sepsis" este rezervat sindromului descris anterior, spre deosebire de o simplă infecție. Clinicienii trebuie să folosească adecvat diagnosticul. De exemplu, folosirea necorespunzătoare a termenului de „urosepsis" pentru a descrie infecția de tract urinar (ITU) este derutantă și distorsionează statisticile medicale.

Examinarea unei baze de date electronice cu fișe ale pacienților a permis autorilor definiției Sepsis-3 să definească criterii clinice care pot prezice cel mai bine care sunt pacienții cu infecție ce vor dezvolta disfuncție organică amenințătoare de viață; în acest scop, s-a folosit ca estimare surogat mortalitatea intraspitalicească. În terapie intensivă, acest lucru s-a concretizat prin modificări ale scorului SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (**Cadranul 8.2**). Cel mai bun predictor al decesului sau al necesității unei durate de spitalizare de 3 sau mai multe zile în unitatea de terapie intensivă este „qSOFA" (quick SOFA), un concept nou. Scorul qSOFA al unui pacient este considerat pozitiv dacă se întrunesc minim două din criteriile următoare:

- scor de comă Glasgow <15 (vezi **Cadranul 26.28**)
- frecvența respiratorie ≥22 respirații/minut
- presiune arterială sistolică ≤100 mmHg.

În Marea Britanie, Colegiul Regal al Medicilor recomandă ca indicator pentru un risc ridicat de sepsis la un pacient o valoare de 5 sau mai mare a scorului National Early Warning (NEWS 2, National Early Warning Score 2) (vezi **Fig. 10.1**). Trebuie ținut minte că nici qSOFA şi nici NEWS 2 nu au rol diagnostic pentru sepsis; acestea indică doar că pacientul prezintă risc ridicat de a dezvolta sepsis și trebuie evaluat pentru această patologie.

Șocul septic

Termenul de „șoc septic" este rezervat pacienților cu sepsis al căror risc de deces este crescut semnificativ prin prezența disfuncțiilor circulatorie și metabolică. Clinic, au șoc septic pacienții care necesită suport vasopresor pentru menținerea unei tensiuni arteriale medii de cel puțin 65 mmHg sau mai mare, și care prezintă o concentrație ridicată a lactatului seric (>2 mmol/L) în pofida resuscitării volemice adecvate.

Lecturi suplimentare

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-810.

RECUNOAȘTEREA SEPSISULUI

Grupele aflate la risc

Evoluția unei infecții simple spre sepsis sau nu depinde de o serie de factori, printre care virulența agentului patogen, încărcătura microbiană, locul infecției și răspunsul gazdei. Cel din urmă este influențat de

Cadranul 8.2 Scorul SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)[a]

	0	1	2	3	4
Respirator					
P/F (kPa[b])	≥53,3	<53,3	<40	<26,7 and MV	<13,3 and MV
Coagulare					
Trombocite ($\times 10^9$/L)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepatic					
Bilirubina (μmol/L)	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Cardiovascular	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamină < 5 μg/kg/min sau dobutamină (orice doză)	Dopamină 5,1–15 μg/kg/min sau epinefrină sau norepinefrină ≤0.1 μg/kg/min	Dopamină > 15 μg/kg/min sau epinefrină sau norepinefrină >0,1 μg/kg/min
Sistem nervos central					
Scorul de comă Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinina (μmol/L)	<110	110–170	171–299	300–440	>440
Diureza (mL/zi)	–	–	–	<500	<200

[a]O creștere a scorului SOFA cu ≥2 puncte identifică pacienții cu disfuncție de organ în contextul definiției Sepsis-3. Toți acești pacienți trebuie luați în considerare pentru internare într-o secție ATI.
[b]PaO_2/FiO_2 (FiO_2 ca o fracție ≤1).
PAM, presiunea arterială medie; VM, ventilat mecanic.

fondul genetic, comorbidități, antecedente sau tratamente cronice. Grupele aflate la risc crescut de a dezvolta sepsis includ:

- vârstnicii (>65 de ani) și pacienții foarte tineri (nou-născuți)
- pacienții care au prezentat în antecedente sepsis
- pacienții cu afecțiuni medicale imunosupresoare (HIV, asplenism, ciroză, boli autoimune)
- paienți imunodeprimați iatrogen (cei aflați pe tratament imunosupresor, inclusiv corticoizi sistemici)
- pacienții cu dispozitive medicale permanente, mai ales dacă acestea traversează barierele normale împotriva infecțiilor
- gravidele
- dependenții de alcool sau droguri intravenoase.

Supravegherea intraspitalicească

Pacienții internați prezintă risc mai ridicat de a dezvolta sepsis decât pacienții din comunitate. Spitalele trebuie, așadar, să identifice precoce pacienții care se agravează, și să posede proceduri de răspuns medical prompt. Scorului NEWS 2 (vezi mai sus) utilizat în Marea Britanie se atribuie pe baza examinării pacienților, fiind calculat în funcție de gradul de deviere față de valorile normale. Este cunoscut faptul că stopul cardiac este de obicei precedat de alterări fiziologice progresive, reflectate de scor NEWS 2 crescut.

Majoritatea spitalelor autorizează personalul secției să solicite ajutor la un anumit prag al scorului NEWS 2. În multe cazuri, acest lucru se bazează pe un scor NEWS total de 2 din 5 sau mai mare, sau pe baza semnelor clinice, care primează față de scorurile numerice. Necesitatea asistenței (exprimată prin utilizarea abordării SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendation), de exemplu; vezi p. 11) trebuie să declanșeze reevaluare medicală de urgență, inclusiv screening pentru sepsis.

Nu există un test binar pentru sepsis. Screening-ul constă în evaluarea riscului de către un clinician experimentat și informat, a posibilității ca un pacient care se deteriorează să dezvolte sepsis. Această probabilitate crește în prezența unei alterări fiziologice extreme, în suspiciuni semnificative legate de istoricul medical recent, în prezența unei leziuni renale acute sau la valori crescute ale lactatului seric, așa cum se descrie în ghidurile NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (vezi **Cadranul 8.3**). Diagnosticul trebuie pus pe baza observațiilor clinice și a unor teste la patul bolnavului (POC, point of care), pentru a minimiza timpul până la instituirea tratamentului. Dat fiind faptul că antibioterapia timpurie poate schimba parcursul natural al sindromului, este contraproductivă așteptarea prealabilă a rezultatelor de laborator și a altor investigații. Când este disponibilă, poate fi foarte utilă măsurarea lactatului printr-un test POC. Nivelul lactatului are valoare prognostică la pacienții cu sepsis; o valoare ridicată nu trebuie ignorată și este un semn de insuficiență organică, chiar și la pacienții care aparent evoluează bine.

Originea sepsisului

Sepsisul poate fi dobândit în comunitate sau este asociat asistenței medicale ambulatorii sau intraspitalicești. Afecțiunea dobândită comunitar este definită ca sepsis instalat în primele 48 de ore de la internarea în spital, în timp ce afecțiunea dobândită în spital se instalează după peste 48 de ore. Sepsisul asociat asistenței medicale, un subgrup al sepsisului dobândit comunitar, se definește ca sepsis instalat la:

- pacienți externați în ultimele 30 de zile
- pacienți din unități de îngrijiri cronice dar nu cei care locuiesc în comunități închise
- pacienții care accesează tratament medical ambulator (ex. pacienții care necesită hemodializă).

Infecțiile dobândite comunitar au tendința să fie severe și sunt adesea cauzate de microorganisme virulente dar mai degrabă sensibile la antibiotice. Exemple sunt *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Neisseria meningitidis*. Cele mai frecvente origini ale infecției sunt tractul urinar, tractul biliar și tractul respirator inferior (pneumonie); mai rar originea poate fi endocardita infecțioasă sau meningita.

De cealaltă parte, microorganismele care cauzează ***infecțiile nosocomiale*** sunt mai puțin virulente dar adeseori multirezistente; sunt prin urmare mai dificil de tratat. Exemplele includ *Stenotrophomonas maltophilia* și *Acinetobacter baumannii*. Infecțiile sunt deseori asociate unor proceduri sau montării dispozitivelor medicale. Riscul sepsisului dobândit în urma procedurilor medicale (ex. proceduri chirurgicale sau biopsie) poate fi redus prin profilaxie antibiotică adecvată. În sepsisul asociat prezenței dispozitivelor medicale (ex. cateter urinar blocat sau cateter intravascular infectat), acestea trebuie îndepărtate („controlul sursei").

156 Sepsisul și tratamentul infecțiilor bacteriene

Cadranul 8.3 Instrument de stratificare a riscului la adulți, copii și tineri având 12 ani sau mai mult la care se suspicionează sepsis

Categorie	Criterii de risc înalt	Criterii de risc moderat spre crescut	Criterii de risc scăzut
Istoric	Dovezi obiective de alterare a statusului mental	Istoric oferit de pacient, prieten sau familie despre un comportament alterat nou instalat sau status mental alterat Istoric de deteriorare acută a abilităților funcționale Sistem imun deficitar (boală sau droguri, inclusiv steroizi orali) Traumă, intervenție chirurgicală sau proceduri invazive în ultimele 6 săptămâni	Comportament normal
Respirator	Frecvența respiratorie crescută: ≥25 respirații/min Nevoie nou instalată de oxigen (40% sau mai mult) pentru menținerea saturației >92% (sau >88% în boala pulmonară obstructivă cronică)	Frecvența respiratorie crescută: 21–24 respirații/min	Fără riscuri
Tensiune arterială	Tensiune arterială sistolică: ≤90 mmHg, sau presiune arterială sistolică >40 mmHg sub valorile normale	Tensiune arterială sistolică: 91–100 mmHg	Fără riscuri
Circulație și hidratare	Alură ventriculară crescută: peste 130 bătăi/min Fără diureză în ultimele 18 ore Pacienți cateterizați urinar: diureză <0,5 mL/kg de urină pe oră	Alură ventriculară crescută: 91–130 bătăi/min (la gravide 100–130 bătăi/min) sau aritmie nou instalată Fără diureză în ultimele 12–18 ore Pacienți cateterizați urinar: diureză 0,5–1 mL/kg de urină pe oră	Fără riscuri
Temperatura		Temperatura timpanică <36°C	
Tegument	Tegumente marmorate sau cenușii Cianoză tegumentară, a buzelor sau a limbii Erupții cutanate care nu se decolorează la vitropresiune	Semne potențiale de infecție, inclusiv eritem, tumefiere sau scurgere din situl chirurgical, sau delabrarea plăgii	Fără erupții cutanate care nu se decolorează la vitropresiune

(Din ghidurile National Institute for Health and Care Excellence(NICE). 51: Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. © NICE 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng51. All rights reserved.)

Tablou clinic

Sepsisul poate fi dificil de diagnosticat în faza timpurie. Semnele și simptomele evoluează în mod variabil de-a lungul unui continuum, de la infecții localizate (ex. tuse, disurie) până la semne sistemice ale disfuncției de organ (ex. confuzie, oligurie, peteșii). Insuficiența de organ evoluează progresiv la unii pacienți, pe când alții pot manifesta o deteriorare abruptă, în decursul a câteva ore, de la simptome minore spre disfuncție multiplă de organ. Nu există simptome patognomonice dar, în general, pacienții acuză rigiditate, dispnee, dureri musculare, vărsături, tegumente marmorate și senzație de rău, pe lângă simptomele infecției subiacente. Semnele corespund originii infecției și se asociază cu cele ale inflamației sistemice, precum tahicardie, tahipnee, hipotensiune, periferie caldă, vasodilatație periferică, oligurie, confuzie și somnolență. Pacienții imunodeprimați pot prezenta puține semne și simptome ale inflamației, deși cele asociate răspunsului fiziologic ar trebui să fie prezente.

Investigațiile relevă markeri nespecifici ai inflamației și ai disfuncției de organ, precum leucocitoză și valoarea crescută a CRP, creșterea creatininei și a bilirubinei, trombocitopenie, posibile infiltrate pulmonare evidențiate pe radiografia de torace și aritmii pe electrocardiogramă (ECG). Imagistica poate ajuta la identificarea originii infecției.

Sepsisul în situații speciale

Pacienții întorși din călătorii

Sunt necesare un istoric amănunțit al bolii, datele călătoriei, zonele vizitate și momentul de debut al simptomelor. Expunerile care generează risc de infecție tropicală (ex. înțepături de insecte, înotul în ape dulci) trebuie investigate și pacienții trebuie chestionați cu privire la profilaxia malariei sau o imunizare anterioară călătoriei. Trebuie evaluată posibilitatea febrei hemoragice virale (la pacienții cu febră în primele 21 de zile de la întoarcerea dintr-o regiune endemică, vezi p. 531) și cea a coronavirusului Sindromului respirator al Orientului Mijlociu (MERS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) (la pacienții cu debut al simptomelor respiratorii în primele 14 zile de la întoarcere, vezi p. 521). Investigațiile minime includ hemoculturi și screening al malariei, în plus față de analizele sanguine de rutină. Abordarea pacientului întors din străinătate este tratată în detaliu în **Capitolul 20**.

Dependenții de droguri injectabile

Majoritatea episoadelor de sepsis sunt legate de tromboflebite infectate sau de abcese locale la nivelul injecției sau în jurul ei. Cele mai frecvente bacterii cauzatoare de sepsis sunt *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA, meticilin-sensitive *Staphylococcus aureus*) sau rezistent la meticilină (MRSA, meticilin-resistant *Staphylococcus aureus*) și *Streptococcus pyogenes*. Uneori, infecțiile stafilococice pot disemina spre localizări distante, printre care valvele cardiace, coloana vertebrală și articulațiile (vezi **Cadranul 20.23**). Dacă se infectează valva tricuspidă, se poate produce embolismul pulmonar, având ca rezultat abcese pulmonare multiple. Pacienții necesită adesea tratament antibiotic săptămâni în plus după controlul sursei (ex. drenarea colecțiilor paraspinale, lavajul artroscopic și, rareori, înlocuirea valvei tricuspide).

Pacienții dependenți de droguri injectabile sunt mai predispuși la pneumonie de aspirație sau la empiem din cauza reflexului diminuat de tuse și a nivelului fluctuant de conștiență. Rareori, când sucul de lămâie este folosit ca solvent, fungii din sânge pot produce endoftalmită. Îngrijirile optime includ implanturi intravitroase cu amfotericină și tratament antifungic prelungit.

Pacienții neutropenici

Sepsisul apare la pacienții hemato-oncologici cel mai adesea după chimioterapie (vezi **Capitolul 17**). Din cauza riscului crescut de infecții cu bacil piocianic, tratamentul antibiotic empiric cuprinde piperacilină/tazobactam (tazocin) cu sau fără un aminoglicozid.

Pacienții imobilizați

În faza acută, acești pacienți sunt îngrijiți cel mai frecvent într-o unitate de terapie intensivă. Cel mai mare risc îl reprezintă dispozitivele medicale (ex. catetere venoase centrale, catetere urinare și sonde endotraheale). Implementarea unor pachete de îngrijire legate de instalarea și întreținerea acestor dispozitive minimizează riscul de infecție cauzată de organisme multidrog rezistente, care este mai greu de tratat. Escarele pot fi prevenite cu ajutorul saltelelor potrivite și prin rotirea periodică a pacientului. Indivizii care au leziuni ale măduvei spinării prezintă semne și simptome de disautonomie mai degrabă decât de infecție dacă localizarea acesteia din urmă este sub nivelului leziunii nervoase.

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 51: Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management*. NICE 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/NG51.
Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the Assessment of Acute-illness Severity in the NHS. Updated Report of a Working Party*. London: RCP, 2017.

TRATAMENTUL SEPSISULUI

Ghidurile campaniei „Surviving Sepsis"

Piatra de temelie în abordarea terapeutică a sepsisului o reprezintă tratamentul imediat al infecției și compensarea insuficienței de organ. Foarte probabil pacientul va necesita internarea într-o unitate de terapie intensivă pentru a primi îngrijiri specializate. Suspiciunea de sepsis este însă o urgență medicală, prin urmare tratamentul și resuscitarea trebuie inițiate fără întârziere. Sepsis Six este un pachet de îngrijiri ce include antibioterapia cu spectru larg (**Cadranul 8.4**).

Campania „Surviving Sepsis" (SSC, Surviving Sepsis Campaign) elaborează regulat ghiduri internaționale actualizate pentru tratamentul sepsisului și al șocului septic. Recomandările și sugestiille sunt diferențiate în funcție de calitatea rezultatelor experimentale disponibile. Recomandările principale sunt prezentate în **Cadranul 8.5**.

Cadranul 8.4 Sepsis Six

1. Administrați oxigen pentru a menține SpO_2 >94%
2. Recoltați hemoculturi
3. Începeți tratament cu antibiotic cu spectru larg
4. Administrați lichide rapid
5. Măsurați nivelul lactatului
6. Monitorizați diureza și bilanțul hidric orar

Corectarea insuficienței circulatorii: resuscitarea volemică

Resuscitarea volemică este primul pas pentru menținerea perfuziei organelor. SSC recomandă infuzia a cel puțin 30 mL/kg de soluții cristaloide în primele 3 ore de la stabilirea diagnosticului. Această resuscitare timpurie cu volume mari este o practică comună a sistemelor de sănătate cu resurse suficiente. Se acumuleaza totuși dovezi din studii clinice care stabilesc că resuscitarea în bolus nu este benefică tuturor pacienților. Două studii clinice de înaltă calitate, efectuate în țări cu venituri mici, au demonstrat că resuscitarea volemică la pacienții cu sepsis crește mortalitatea, în ciuda îmbunătățirii inițiale a indicilor de perfuzie. Explicațiile propuse pentru aceste concluzii neașteptate includ o lipsă a tratamentului care să contracareze efectele secundare nocive ale resuscitării volemice cu volume mari și leziunea de reperfuzie excesivă care poate fi mai severă la o populație care se prezintă la medic tardiv în evoluția bolii.

Anihilarea factorului microbian: terapia antimicrobiană și controlul sursei de infecție

Un studiu retrospectiv pe pacienții cu sepsis a evidențiat că, după instalarea hipotensiunii, riscul de deces a crescut cu câte 7,6% pentru fiecare oră de întârziere în administrarea tratamentului antibiotic cu spectru larg. Date mai recente, colectate de la 49.331 de pacienți care s-au prezentat în departamentul de urgență din statul New York, au confirmat creșterea mortalității proporțional cu timpul până la prima administrare de antibiotic. Această concluzie este plauzibilă biologic, dat fiind că încărcătura microbiană este responsabilă de răspunsul imun care, la rândul său, potențează sindromul septic.

Nu orice infecție poate fi vindecată folosind doar tratament antimicrobian. Colecțiile infectate cu vascularizație neadecvată sau absentă, cum sunt abcesele profunde, protezele infectate sau dispozitivele intravasculare, necesită îndepărtare. Acest proces, fie că necesită chirurgie deschisă, fie drenaj percutan, poartă denumirea de control al sursei (vezi ulterior).

Cadranul 8.5 Campania Surviving Sepsis: recomandări principale pentru abordarea terapeutică timpurie

Resuscitarea inițială
- Începeți resuscitarea volemică intravenoasă cu soluții cristaloide 30 mL/kg în primele 3 ore
- Continuați administrarea de lichide în funcție de evaluarea hemodinamică și utilizați variabile dinamice pentru a stabili răspunsul
- Mențineți tensiunea arterială medie la 65 mmHg
- Ghidați resuscitarea pentru normalizarea valorii lactatului la pacienții cu valori ridicate ale acestuia

Screening
- Pregătiți sisteme de screening ale sepsisului la pacienți acuți cu risc ridicat

Diagnostic
- Obțineți culturi înainte de a începe tratamentul antibiotic

Terapia antimicrobiană
- Administrați antibiotice intravenos în prima oră de la recunoașterea sepsisului
- Începeți cu terapie empirică cu spectru larg, cu scopul dezescaladării odată cu identificarea patogenului și a sensibilității acestuia; evaluați zilnic dezescaladarea

Controlul sursei
- Stabiliți cât mai rapid diagnosticul anatomic și pregătiți controlul sursei de urgență
- Îndepărtați dispozitivele de acces vascular infectate cât de repede după montarea unui nou acces vascular

Terapia lichidiană
- Administrați lichide rapid când e nevoie
- Utilizați soluții cristaloide, fluidul de primă intenție recomandat
- Luați în calcul albumina umană când sunt necesare volume mari de lichid
- Evitați soluțiile de hidroxietil amidon

Probe biologice utile și examinarea în laborator

Există întotdeauna timp suficient pentru recoltare de hemoculturi înaintea inițierii tratamentului antibiotic empiric. Acest lucru este foarte important, chiar și la pacientul cu sepsis acut sau decompensat. La adulți se recoltează minim 5 mL de sânge, care se inoculează în flacoanele de cultură aerobă și anaerobă. Singura excepție este suspiciunea de septicemie meningococică în care administrarea de antibiotice nu trebuie întârziată. Antibioterapia înainte de recoltare poate duce la rezultat negativ al hemoculturilor, dar testarea prin reacția de polimerizare în lanț (PCR, polymerase chain reaction) pentru ADN bacterian din sânge poate detecta agentul patogen bacterian (**Cadranul 8.6**).

În alte infecții acute, posibilitatea de a recolta probe înainte de inițierea antibioterapiei va depinde de stabilitatea stării pacientului. Exemplele includ urină din jet mijlociu (MSU, mid-stream urine), lichid cefalorahidian (LCR), scaun, vârfuri de catetere vasculare și puroi. Când bacteriile cresc în cultură pură, informația contribuie la definirea sediilor de infecție. Laboratorul poate furniza, de asemenea, date despre susceptibilitatea bacteriilor, mai ales când rezistența la antibioticele uzuale nu poate fi anticipată. Un astfel de exemplu este infecția de tract urinar inferior asociată cu bacteriemie cu germeni Gram-negativi, ca *E. Coli* sau *K. Pneumoniae*, în care este greu de anticipat susceptibilitatea la beta-lactamine, chinolone și aminogliozide, utilizate adesea ca terapie empirică. La pacienții stabili al căror sediu de infecție rămâne nedefinit, investigațiile imagistice pot evidenția colecții care necesită drenaj sau intervenție chirurgicală.

Metodele moleculare de identificare a patogenilor, fără însămânțare si cultivare, pot îmbunătăți viteza și sensibilitatea diagnosticului microbiologic, deși utilizarea acestor tehnologii nu este încă răspândită (vezi **Cadranul 8.6**). De exemplu, dacă însămânțările dintr-o probă tisulară sunt negative după expunere la antibiotic, acestea trebuie testate și cu ajutorul PCR 16S, un test molecular capabil să identifice ADN-ul bacterian.

La pacienții cu infecții cronice stabile (ex. picior diabetic, osteomielită și insuficiențe respiratorii cronice), care prezintă rareori semne de sepsis, tratamentul empiric poate fi temporizat până la obținerea de probe de la nivel tisular profund, puroi sau spută. Tampoanele superficiale sunt utilizate rar și pot compromite decizia. Probele trebuie întotdeauna transportate cu promptitudine la laborator. Majoritatea rezultatelor sunt valabile după 72 de ore, acesta fiind momentul în care se poate trece la raționalizarea utilizării antibioticelor.

Controlul sursei

Tratamentul infecției necesită nu doar antibioterapie adecvată dar și o înțelegere a originii infecției. Ocazional, sunt necesare manevre în aceste locuri, termen denumit „controlul sursei". De exemplu:

- Dispozitivele biomedicale sunt asociate frecvent cu infecția și controlul sursei necesită îndepărtarea caterelor intravasculare și urinare infectate, în special când acestea sunt blocate.
- Obstrucția tracturilor biliare și urinare este cauză frecventă de sepsis, prin urmare poate fi necesară recurgerea la stent biliar, cateter urinar sau nefrostomă.
- Colecțiile intrabdominale, empiemul și colecțiile paraspinale necesită drenare.
- Dacă există infecție intraarticulară, este necesar un lavaj artroscopic iar în cazul unei proteze articulare sunt necesare debridare și ablația endoprotezei.
- Valvectomia este utilizată tot mai mult pentru optimizarea tratamentului endocarditei infecțioase, mai ales în infecțiile acute cauzate de S. aureus.
- Debridarea chirurgicală a țesutului infectat este un pas al tratamentului fasceitei necrozante monomicrobiene cauzată de *S. pyogenes* sau al gangrenei Fournier.

Lecturi suplimentare

Andrews B, Semler MW, Muchemwa L et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1233–1240.
Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC et al. Effect of piperacillin-tazobactam versus meropenem on 30-day mortality for patients with E. coli or K. pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomised clinical trial. *JAMA* 2018; 320:984–994.
Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596.
Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483–2495.
Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:668–678.

Cadranul 8.6 Identificarea moleculară a agenților infecțioși care provoacă sepsis

În timp ce metodele care implică prelevarea de culturi rămân standardul de aur, dezavantajele lor includ:

- Întârzierea obținerii rezultatelor (în general durează în jur de 24 de ore pentru pozitivare, și 48 de ore pentru o identificare bacteriană fermă)
- Culturile pot fi negative dacă înainte de recoltare au fost administrate antibiotice.

Două metode au fost acceptate în practica clinică:

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) 16S

- ARN ribozomal 16S este o componentă a subunității 30S a tuturor ribozomilor la procariote
- Din cauza evoluției lente a zonelor „conservate" din interiorul genelor, la care primerii ADN se pot alipi (permițând amplificare PCR), secvențierea regiunilor hipervariabile poate fi utilizată pentru detectarea și încadrarea într-o anumită specie a bacteriei dintr-o varietate de specimene clinice (ex. puroi și mostre de țesut
- Spre deosebire de culturi, acest test diagnostic nu oferă date despre susceptibilitate, dar prezintă valoare în special pentru probele clinice care sunt negative din cauza expunerii la antibiotice

Spectroscopie în masă prin sistemul MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight

- Tulpinile bacteriene sunt fixate într-o matrice, care este apoi fragmentată și supusă spectroscopiei în masă
- Fiecare fragment al matricei care conține proteine are masă/sarcină diferit, permițând generarea unui profil spectral unic pentru fiecare specie de bacterii
- Uneori, genele care conferă rezistența la antibiotice sunt detectate de sistemul MALDI-TOF, ex. *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) produce un profil spectral diferit de cel al *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MSSA)

ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN

Administrarea tratamentului antimicrobian – utilizarea cu prudență a antibioticelor este o componentă cheie în lupta împotriva apariției organismelor multirezistente. Este o prioritate de sănătate publică atât națională, cât și internațională. Pe scurt, este definită ca administrare a antibioticului potrivit pentru boala potrivită, în doza potrivită, cu durata potrivită.

Obiective specifice în Marea Britanie

În 2017, Comisia pentru Calitate și Inovație (CQUIN, Commissioning for Quality and Innovation) a introdus în Marea Britanie obiective pentru spitalele din Sistemul Național de Sănătate (NHS, National Health Services). Indicatorii de performanță (KPIs, Key performance indicators) sunt reducerea prescrierii de antibiotice, mai ales a carbapenemelor și a piperacilina-tazobactamului (tazocin) și revizuirea la 72 de ore a antibioticelor prescrise. În anii următori, reducerea prescrierii de antibiotice a continuat iar practicienii sunt acum obligați să specifice diferite opțiuni de prescriere la 72 de ore (vezi mai jos). În practica generală, KPIs se bazează pe reducerea utilizării de ciprofloxacină și amoxicilină/acid clavulanic și, pentru infecțiile de tract urinar inferior necomplicate, prescrierea de nitrofurantoină în loc de trimetoprim (este mai eficientă împotriva patogenilor urinari, inclusiv a *E. coli* multirezistent).

Aspecte de avut în vedere înaintea începerii antibioterapiei empirice

În majoritatea spitalelor există o politică a antibioterapiei empirice. Aceasta diferă în funcție de prevalența locală a rezistenței antimicrobiene. Pentru a prescrie în mod corespunzător antibiotice, trebuie identificată poarta de intrare a infecției pe baza examinării clinice și a altor investigații. Rezultatele microbiologice anterioare, cum sunt infecțiile/colonizările cu Enterobacteriacee producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL, extended-spectrum beta-lactamase), sunt utile în alegerea antibioterapiei potrivite: de exemplu, dacă este oportună prescrierea unei carbapeneme.

Parametrii care trebuie evaluați la alegerea inițială a regimului antibiotic includ:

- calea de administrare
- frecvența administrării
- durata tratamentului
- monitorizarea posibilei toxicități
- unde este necesar, niveluri terapeutice (ex. înaintea administrarii de gentamicină sau amikacină)
- ajustarea dozelor în insuficiența hepatică/renală
- nevoia de terapie adjuvantă (ex. rifampicină sau acid fusidic în infecția severă cu *S. aureus*)
- antibioterapie alternativă pentru alergiile la penicilină, severe sau nu.

Antibioterapia după 72 de ore

La 72 de ore, când majoritatea culturilor devin disponibile, trebuie luată una dintre următoarele cinci decizii:

- ***Oprirea tratamentului antibiotic.*** Simptome de sepsis, precum confuzia, pot fi cauzate de un număr mare de factori. După o perioadă de supraveghere și reevaluare a investigațiilor, încetarea antibioterapiei este potrivită dacă se consideră că pacienții nu au avut totuși infecție.
- ***Dezescaladarea antibioterapiei către tratament per os.*** În infecțiile necomplicate, de exemplu în pneumonie sau pielonefrită, tratamentul poate fi schimbat de la intravenos la tratament per os după 2–3 zile, dacă pacientul este stabil clinic și prezintă o îmbunătățire clinică.
- ***Schimbarea tratamentului.*** Acest lucru poate fi necesar din cauza unui sediu al infecției neanticipat (ex. endocardita infecțioasă care necesită tratament antibiotic intravenos prelungit) sau a rezistenței neanticipate (urosepsisul și bacteriemia cauzate de *E. coli* producător de ESBL necesită tratament intravenos cu carbapeneme).
- ***Continuarea tratamentului intravenos.*** Pacientul prezintă o infecție complicată sau dificil de tratat, cum sunt meningita sau artrita septică.
- ***Externarea pacientului cu tratament antibiotic parenteral.*** Se referă la asigurarea tratamentului intravenos cu antibiotice la pacienții externați fie în comunitate fie într-un centru ambulatoriu. Pentru afecțiuni precum infecțiile cutanate sau de țesuturi moi, infecțiile de tract urinar, osoase sau articulare care se însoțesc de o stare de sănătate a pacientului relativ bună, tratamentul poate fi continuat în ambulator, cu condiția existenței unor condiții bine definite (vezi mai jos).

Principalul aspect al administrării prudente a tratamentului antimicrobian, dacă se face dezescaladarea către un tratament oral, este alegerea unui antibiotic cu spectru îngust, atunci când rezultatele culturilor sunt disponibile. Se reduc astfel riscul infecției cu *Clostridium difficile* și cel al colonizării cu organisme multirezistente, în condiții de siguranță pentru pacient și asigurând eficiența din punct de vedere al costului.

Antibioterapia parenterală în ambulatoriu

Antibioterapia parenterală în ambulatoriu (OPAT, outpatient parenteral antimicrobial treatment) reprezintă una dintre cele cinci opțiuni decizionale din recomandările Departamentului de Sănătate din Marea Britanie privind administrarea antibioticelor după 72 de ore de tratament. Aceasta poate fi disponibilă în mai multe feluri:

- prin departamentul de urgență sau ambulatoriu, unde pacienții pot fi evaluați clinic și poate fi început tratamentul intravenos pentru afecțiuni precum celulita membrelor inferioare care nu necesită internare; OPAT este utilizat tot mai mult pentru evitarea internării.
- după o internare pentru o afecțiune infecțioasă ce necesită îngrijiri intraspitalicești (precum pneumonia comunitară severă cu necesar de oxigen suplimentar), după ce pacientul este ameliorat clinic dar necesită continuarea antibioterapiei intravenoase.
- după o internare pentru controlul sursei de infecție (ex. ablația unei endoproteze articulare infectate); OPAT reprezintă o opțiune pentru un grup atent selecționat de pacienți, dat fiind că permite externarea mai rapidă.

OPAT se însoțește de un grad înalt de satisfacție a pacienților, deoarece majoritatea preferă tratamentul ambulatoriu. Supravegherea clinică este limitată, astfel trebuie implementate proceduri stricte și trebuie respectate ghidurile clinice elaborate atât în Marea Britanie, cât și în Statele Unite ale Americii.

Condiții potrivite pentru serviciile OPAT

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi – în particular, celulita membrelor inferioare – sunt cele mai frevente afecțiuni medicale îndrumate către servicii OPAT. Pacienții sunt tratați 3–5 zile cu antibiotice intravenoase, dar cei cu limfedem sau afecțiuni tegumentare subiacente necesită cure mai lungi. Tot mai frecvent, infecțiile de tract urinar cu germeni multirezistenți pot fi tratate în comunitate cu antibiotice intravenoase și pacienții pot fi înrolați pentru OPAT printr-o recomandare

făcută de laborator după identificarea unui organism multirezistent în culturi. Pacienții cu infecție osoasă sau articulară, precum osteomielita vertebrală sau infecția articulară nativă sau de endoproteză, necesită fără excepție tratament antibiotic prelungit. Alte afecțiuni potrivite pentru OPAT includ ulcerele de picior diabetic (cu sau fără osteomielită), endocardita infecțioasă, empiemul sau abcesele cerebrale sau hepatice, odată ce pacienții sunt considerați stabili clinic.

Pentru ca un pacient să fie considerat potrivit pentru a primi OPAT, este necesară o examinare atentă, importante fiind vârsta, comorbiditățile și severitatea infecției. Pentru OPAT, pacienții trebuie să fie complianți la tratament. Prin urmare nu sunt eligibili utilizatorii de droguri intravenoase și pacienții cu afecțiuni psihiatrice severe.

Furnizarea de servicii OPAT

Antibioticele frecvent utilizate sunt administrate în doză zilnică unică și reduc timpul de nursing, deși unele echipe administrează antibiotic intravenos chiar și de patru ori pe zi. Exemple de antibiotice potrivite pentru a fi administrate în doză unică zilnică sunt ceftriaxona, ertapenem, amikacina, teicoplanina și daptomicina. Unele servicii insistă ca la pacienții care prezintă alergie medicamentoasă, prima doză de antibiotic să fie administrată în spital, dar multe altele administrează prima doză în ambulator. Echipele OPAT pot avea nevoie să monitorizeze nivelul medicamentelor în sânge (ex. nivelul predoză de teicoplanină pentru eficacitate sau nivelul de amikacină pentru nefrotoxicitate). Dacă se administrează antibiotice intravenos, hemograma, ureea, electroliții, CRP și profilul funcțional hepatic trebuie monitorizate cel puțin săptămânal.

Calea de administrare a antibioticelor poate fi o canulă intravenoasă periferică, dar pentru un tratament de lungă durată (>7 zile) se preferă un cateter Hickman sau un cateter central inserat periferic (PICC, peripherally inserted central catheter). Montarea acestora de către un cadru medical calificat sau de către un radiolog intervenționist reduce riscul de infecție. Pacienții pot fi instruiți, de asemenea, să își administreze singuri tratamentul, sau se pot atașa „dispozitive de infuzie", denumite și pompe elastomerice, care economisesc timpul asistentelor.

Există diferite tipuri de OPAT. Acestea sunt de ***tip comunitar*** (asistentele oferă tratamentul la domiciliul pacientului) sau ***cu sediul în spital*** (pacienții se prezintă zilnic într-un spital sau într-un ambulatoriu de specialitate pentru administrarea tratamentului antibiotic intravenos). În mod ideal, o echipă multidisciplinară OPAT trebuie să fie formată din medici, asistente, asistente comunitare și farmacist.

Monitorizarea pacienților în serviciile OPAT

Pacienții trebuie monitorizați corespunzător și evaluați clinic, prin teste de laborator și, unde este relevant, cu investigații imagistice. Unele trusturi NHS includ pacienții în saloane virtuale, pentru facilitarea monitorizării clinice. Buna practică include întâlniri regulate ale echipelor multidisciplinare (unde cazurile sunt discutate împreună cu un infecționist), recoltarea de sânge și organizarea altor investigații. În timp ce multe patologii pot fi gestionate exclusiv de către un microbiolog sau de către un specialist în boli infecțioase, pentru infecțiile ortopedice și neurochirurgicale este necesară expertiza combinată. Tratamentul celulitei membrelor inferioare poate fi gestionat de către asistente și necesită implicare minimă a personalului medical.

În cazul în care nu există un cadru bine procedurat, există riscuri asociate OPAT ca urmare a supravegherii clinice reduse. Reacțiile adverse la medicamente nu sunt rare iar accesul venos central este asociat cu infecții locale și tromboflebite. Utilizarea excesivă a antibioticelor intravenoase cu spectru larg poate fi asociată cu infecții cu *C. difficile* și, în funcție de afecțiunea tratată, pot sa apară recidive și reinternare în spital. Din acest motiv, e necesară implementarea unor modalități de acces la îngrijiri secundare. Dovezile sugerează că OPAT este sigur, dacă acesta este gestionat de un serviciu desemnat, este conceput să minimizeze riscul, iar medicii și asistenții colaborează în serviciile primare și secundare. Probabil că în Marea Britanie serviciile OPAT se vor extinde, datorită datelor favorabile existente privind siguranța, satisfacția pacienților și eficiența sistemelor de sănătate.

Evaluarea riscului alergic

În jur de 10% din populație relatează un istoric de alergie la penicilină, dar datele atestă că adevărata valoare este doar în jur de 1%. În anumite infecții penicilina este antibioticul de primă intenție, alți agenți antimicrobieni fiind mai puțin eficienți.

Anafilaxia la penicilină sau la oricare alt antibiotic poate fi fatală, astfel încât este necesară o evaluare atentă. Apariția reacției are importanță maximă:

- ***Reacțiile de hipersensibilitate imediată***, care includ anafilaxia, sunt mediate de imunoglobulina E (IgE, immunoglobulin E) și debutează clasic într-o oră de la prima doză, adesea chiar în câteva minute. Se caracterizează în mod obișnuit prin edem facial, erupție și dispnee severă.
- ***Reacțiile întârziate*** apar adeseori după doze multiple de tratament, tipic după zile sau săptămâni. Deși sunt mediate imun, acestea nu sunt asociate cu anafilaxia chair dacă în cazuri rare pot conduce la afecțiuni severe sau amenințătoare de viață precum sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (vezi p. 697).

Când un pacient acuză o alergie la antibiotic, este necesară obținerea următoarelor informații:

- numele antibioticului(celor) la care pacienții sunt alergici
- timpul dintre începutul administrării antibioticului și apariția semnelor și a simptomelor
- natura semnelor și simptomelor, cu accent pe erupție, respirație șuierătoare, edem și pierderea conștienței
- timpul până la încetarea simptomelor
- dacă au mai luat antibioticul respectiv sau antibiotice similare.

Alergia severă este o reacție de hipersensibilitate, dar ocazional poate fi și o reacție întârziată. În tipul 1 (alergia IgE-mediată, p. 62) și în alte alergii severe la penicilină trebuie de asemenea evitate cefalosporinele și carbapenemele.

Alergia non-severă nu este mediată de obicei de IgE și este descrisă ca o erupție blândă. În această situație, cefalosporinele, carbapenemele și monobactamii pot fi utilizați cu prudență. Utilizarea altor clase de antibiotice este o alternativă sigură.

Pacienții selectați care au raportat alergie la penicilină trebuie îndrumați către centrele de alergologie pentru o testare structurată. Aceștia sunt:

- pacienții cu istoric de reacții plurialergice, ex. în timpul anesteziei generale
- pacienții alergici la antibiotice multiple
- pacienții la care nu există o alternativă sigură de antibiotic
- pacienții care necesită un tratament antibiotic de lungă durată și prezintă alergie la tratamentul „gold standard"
- pacienții care au nevoie absolută de tratament cu penicilină, ex. sifilis cerebral, imunodeficiențe sau afecțiuni cardiace valvulare care necesită profilaxie, sau post-splenectomie
- pacienții care necesită cure repetate de antibiotic, ex. cancere hematologice, fibroză chistică sau boli inflamatorii intestinale.

Desensibilizarea pacienților este posibilă cu doze progresive de antibiotic țintă administrate cu grijă. De exemplu, pentru cotrimoxazol a fost introdus un protocol de desensibilizare încă de la sfârșitul anilor 1990.

Chemoprofilaxia antibiotică

Valoarea chemoprofilaxiei cu antibiotice a fost pusă la îndoială, deoarece sunt puține studii clinice controlate care să dovedească eficiența acesteia. Un exemplu este chemoprofilaxia împotriva endocarditei infecțioase. Ghidurile elaborate de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) confirmă existența unor proceduri care cauzează bacteriemie dar nu cu risc semnificativ de endocardită infecțioasă. Nici chiar pacienții cu „risc înalt", cum sunt cei cu istoric de endocardită infecțioasă, proteze valvulare cardiace și șunturi chirurgicale, nu necesită întotdeauna tratament profilactic (**Cadranul 8.7**). Există totuși anumite situații în care tratamentul antibiotic profilactic este încă recomandat. Acestea includ proceduri chirurgicale care se însoțesc de un grad înalt de infecție (ex. chirurgia colonului) sau de consecințe infecțioase importante (transplantul de organe, sepsis postsplenectomie). Alegerea agentului (agenților) este determinată de probabilitatea riscului infecțios și de evaluarea eficacității și siguranței tratamentului. Profilaxia antibiotică pentru majoritatea intervențiilor chirurgicale sau a procedurilor radiologice nu trebuie să depășească 24 de ore postprocedural și, pentru majoritatea operațiilor, este suficientă o doză unică la inducție.

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 15: Antimicrobial Stewardship: Systems and Processes for Effective Antimicrobial Medicine Use*. NICE 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng15.

TERAPIILE ANTIBIOTICE

Administrarea la timp a antibioticelor active împotriva patogenului infecțios este esențială pentru tratamentul eficient al sepsisului. Este dovedit că întârzieri în administrarea terapiei antimicrobiene au impact asupra supraviețuirii și evoluției pacienților aflați în șoc septic.

Alegerea unui antibiotic, fie empirică, fie ca tratament definitiv, necesită o cunoaștere a elementelor farmacocinetice standard ale absorbției, distribuției, metabolismului și excreției (vezi p. 253). Administrarea parenterală este de obicei indicată în cazurile severe, pentru a asigura o concentrație sanguină și tisulară rapidă, ridicată și susținută. Alt factor care influențează alegerea antibioticului se referă la capacitatea antibioticului de a omorî bacteriile (bactericid) versus doar de a inhiba creșterea organismelor (bacteriostatic) în focarul de infecție. Antibioterapia trebuie administrată în doze optime, stabilite în funcție de indicatori farmacocinetici/farmacodinamici, sumarizați pentru antibioticele utilizate frecvent în sepsis în **Cadranul 8.8**.

Antibiotice utilizate uzual în tratamentul sepsisului

Antibiotice betalactamice (peniciline, cefalosporine, monobactami) și carbapeneme

Betalactaminele sunt antibioticele cele mai utilizate în medicina umană. Sunt derivați naturali care au în structură un nucleu comun. Modificări ale nucleului β-lactamic și/sau ale lanțului adiacent pot

Cadranul 8.7 Chemoprofilaxia antibiotică

Problema clinică	Scop	Regimul de administrare[a]
General		
Splenectomie/disfuncție splenică	Prevenirea sepsisului sever meningococic	Fenoximetilpenicilina 500 mg doză dublă zilnică
Reumatism articular acut	Prevenirea recurenței și a leziunilor cardice ulterioare	Fenoximetilpenicilina 250 mg doză dublă zilnică sau sulfadiazina 1 g dacă există alergie la penicilină
Meningită:		
Datorată menigococilor	Prevenirea infecției la contacți	Adulți: rifampicină 600 mg doză dublă zilnică pentru 2 zile Copii: <1 an: 5 mg/kg; >1 an: 10 mg/kg Alternativă (doză unică) ciprofloxacină 500 mg (p.o.) sau ceftriaxonă 250 mg (i.m.)
Datorată *Haemophilus influenzae* tip B	Reducerea portajului nazofaringian și prevenirea infecției contacților	Adulți: rifampicină 600 mg zilnic 4 zile Copii: <3 luni 10 mg/kg; >3 luni 20 mg/kg
Tuberculoză	Prevenirea infecțiilor la indivizii negativi la tuberculină (contacți), la copiii cu mame infectate și la pacienții imunosuprimați	Izoniazidă oral 300 mg zilnic pentru 6 luni Copii: 5–10 mg/kg zilnic
Endocardita[b]		
Profilaxia antibiotică și gargara cu clorhexidină *nu* sunt recomandate pentru prevenirea endocarditei la pacienții care urmează proceduri dentare		
Profilaxia antibiotică *nu* este recomandată pentru prevenirea endocarditei la pacienții care urmează proceduri la nivelul: - tractului respirator superior și inferior (inclusiv proceduri din sfera otorinolaringologiei și bronhoscopie) - tractului genitourinar (inclusiv proceduri urologice, ginecologice și obstetricale) - tractului gastrointestinal superior și inferior		
Orice infecție la pacienții aflați la risc de endocardită trebuie investigată prompt și tratată corect, pentru a reduce riscul de endocardită		
Dacă pacienții cu risc de endocardită urmează proceduri ale tractului gastrointestinal sau genitourinar la un sediu în care infecția este suspectată, trebuie să primească terapie antibacteriană corespunzătoare, care acoperă organismele ce cauzează endocardită		
Pacienții cu risc de endocardită trebuie: - sfătuiți să mențină o bună igienă orală - instruiți cum să recunoască semnele endocarditei infecțioase și sfătuiți să ceară ajutor medical		

[a] Dacă nu este specificat, dozele recomandate sunt pentru adulți. Pentru intervențiile chirurgicale, consultați procedurile individuale din text.

[b] Ghidurile NICE pentru adulți și copii supuși procedurilor interventionale, martie 2008, actualizate în 2016.

(Adaptat din Joint Formulary Committee. British National Formulary, *70th edn. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2015.)*

Cadranul 8.8 Doze ale medicamentelor utilizate frecvent în tratamentul sepsis-ului

Medicament	Doză standard	Doză maximă	Situații speciale
Peniciline			
Amoxicilină i.v.	1g × 3–4 i.v. (în curs de revizuire)[a]	2g × 6 i.v.	Meningită: 2g × 6 i.v.
Amoxicilină p.o.	0,5g × 3[a]	0,75g–1g × 3[a]	*H. influenzae:* doar doza maximă
Amoxicilină/acid clavulanic i.v.	(1 g amoxicilină + 0,2 g acid clavulanic) × 3-4 i.v. (în curs de revizuire)[a]	(2g amoxicilină + 0,2g acid clavulanic) × 3 i.v.	
Amoxicilină/acid clavulanic p.o.	(0,5g amoxicilină + 0,125g acid clavulanic) × 3[a]	(0,875g amoxicilină + 0,125g acid clavulanic) × 3[a]	*H. influenzae:* doar doza maximă
Piperacilină/tazobactam	(4g piperacilină + 0,5g tazobactam) × 3 i.v.	(4g piperacilină + 0,5g tazobactam) × 4 i.v.	*Pseudomonas* spp.: doar doza maximă
Flucloxacilină	1g × 3 p.o. sau 2 g × 4 i.v. (sau 1g × 6 i.v.)[a]	1g × 4 oral sau 2g × 6 i.v.	
Cefalosporine			
Cafotaxim	1g × 3 i.v.	2g × 3 i.v.	Meningită: 2g × 4 i.v. *S. aureus:* doar doza maximă
Ceftazidim	1g × 3 i.v.	2g × 3 i.v. *or* 1g × 6 i.v.[a]	*Pseudomonas* spp.: High dose only
Cefuroxim i.v.	0,75g × 3 i.v.	1,5g × 3 i.v.	*E. coli, Klebsiella* spp. (cu excepția *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. și *P. mirabilis:* doar doza maximă
Cefuroxim oral	0,25–0,5g × 2 în funcție de specie și/sau tipul de infecție	Niciuna	
Carbapeneme			
Ertapenem	1g × 1 i.v. în 30 min	Niciuna	
Imipenem	0.5g × 4 i.v. în 30 min	1g × 4 i.v. în 30 min	*Pseudomonas* spp.: doar doza maximă
Meropenem	1g × 3 i.v. în 30 min	2g × 3 i.v. în 3 h[a]	Meningita: 2g × 3 i.v. în 30 min (sau 3 ore)
Fluorochinolone			
Ciprofloxacin	0,5 g × 2 p.o. sau 0,4 g × 2 i.v.	0,75 g × 2 p.o. sau 0,4 g × 3 i.v.	*Pseudomonas* spp.: doar doza maximă *Staphylococcus* spp.: doar doza maximă + combinație
Levofloxacin	0,5 g × 1 p.o. sau 0,5 g × 1 i.v.	0,5 g × 2 p.o. sau 0,5 g × 2 i.v.	*Pseudomonas* spp.: doar doza maximă *Streptococcus* grup A, B, C și G: doar doza maximă *S. pneumoniae*: doar doza maximă
Aminoglicozide			
Amikacină	20 mg/kg × 1 i.v.	30 mg/kg × 1 i.v.	*Enterobacterales*: doar doza maximă *Pseudomonas* spp.: doar doza maximă *Acinetobacter* spp.: doar doza maximă
Gentamicină	5 mg/kg × 1 i.v.	7 mg/kg × 1 i.v.	*Enterobacterales*: doar doza maximă *Pseudomonas* spp.: doar doza maximă *Acinetobacter* spp.: doar doza maximă
Glicopeptide și lipoglicopeptide			
Teicoplanină	0,4 g × 1 i.v.	0,8g × 1 i.v.[a]	
Vancomicină	0,5 g × 4 i.v. sau 1 g × 2 i.v. sau 2 g × 1 infuzie continuă	Niciuna	Pe baza greutății corporale. Monitorizarea dozei terapeutice trebuie să ghideze dozarea
Macrolide, lincosamide și streptogramine			
Azitromicină	0.5g × 1 oral *or* 0.5 g × 1 i.v.	Niciuna	Gonorrhoea: 2g oral as a single dose
Claritromicină	0.25g × 2 oral	0.5g × 2 oral	
Tetracicline			
Doxiciclină	0,1 g × 1 p.o.	0,2 g × 1 p.o.	
Oxazolidinone			
Linezolid	0,6 g × 2 p.o. sau 0,6 g × 2 i.v.	Niciuna	
Diverse			
Fosfomicină p.o.	3 g × 1 p.o. doză unică	Niciuna	
Metronidazol	0,4 g × 3 p.o. sau 0,4 g × 3 i.v.	0,5 g × 3 p.o. sau 0,5 g × 3 i.v.	
Nitrofurantoin	50–100 mg × 3–4 p.o.[a]	Niciuna[a]	Doza este dependentă de formula medicamentului
Trimetoprim	0,16 g × 2 p.o.	Niciuna	
Trimetoprim/ sulfametoxazol	(0,16 g trimetoprim + 0,8 g sulfametoxazol) × 2 p.o. sau (0,16 g trimetoprim + 0,8 g sulfametoxazol) × 2 i.v.	(0,24 g trimetoprim + 1,2 g sulfametoxazol) × 2 p.o. sau (0,24 g trimetoprim + 1,2 g sulfametoxazol) × 2 i.v.	*Stenotrophomonas maltophilia:* doar doza maximă

[a]Limitele de susceptibilitate definite de Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) se bazează pe aceste doze. Schemele alternative de dozare care rezultă printr-o expunere echivalentă sunt acceptate. Tabelul nu trebuie considerat un ghid complet al dozării în practica clinică și nu înlocuiește ghidurile specifice locale, naționale sau regionale cu privire la dozarea medicamentelor.

extinde spectrul antimicrobian pentru a include organisme Gram-negative și Gram-pozitive. După descoperirea penicilinei, au fost dezvoltate pentru uz clinic o mulțime de medicamente β-lactamice (de la prima până la a cincea generație), fie din surse bacteriene sau fungice (ex. cefalosporine, carbapeneme), fie prin inginerie chimică a nucleului β-lactamic. Toate antibioticele β-lactamice blochează sinteza peretelui celular bacterian prin legarea și inactivarea proteinelor specifice legate de penicilină, peptidaze, care sunt implicate în ultima etapă a formării peretelui celular și a diviziunii. Sunt în general bactericide pentru celulele bacteriene susceptibile într-o manieră dependentă de timp.

O mulțime de bacterii produc enzime β-lactamice, care inactivează antibioticele din această clasă. Apariția organismelor Gram-negative producătoare de β-lactamază cu spectru extins (ESBLs) și carbapenemază (vezi mai jos) a făcut ca unele bacterii să devină rezistente la toate antibioticele β-lactamice.

Penicilinele

Benzilpenicilinele pot fi administrate doar parenteral și continuă să fie antibioticele de primă intenție în anumite infecții severe. În infecțiile severe nu trebuie totuși utilizate empiric, fără confirmarea de laborator că microorganismul este sensibil la penicilină, din cauza creșterii rezistenței la antibiotice. Indicațiile utilizării lor includ infecții severe streptococice (inclusiv endocardita infecțioasă), grupul de streptococi A (*Streptococcus pyogenes*), care produc fasceită necrozantă sau gangrenă gazoasă (în general combinate cu alte antibiotice).

Flucloxacilina este utilizată în infecțiile cauzate de streptococi producători de penicilinaze și rămâne alegerea de primă intenție în infecțiile severe cauzate de MSSA.

Amoxicilina este susceptibilă la β-lactamază dar activitatea sa antimicrobiană include streptococi, penumococi și enterococi, precum și Gram-negativi ca *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli, Haemophilus influenzae* și *Proteus* spp. ***Ticarcilina***, o penicilină cu spectru extins, este activă împotriva infecțiilor cu *Pseudomonas*, cum este și ***piperacilina***, din clasa ureidopenicilinelor, în combinație cu tazobactam (tazocin).

Pivmecilina este utilizat în tratamentul infectiilor de tract urinar și acționează împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *E. coli* producător de ESBL, *Klebsiella, Enterobacter* și *Salmonella* spp. dar nu și *Pseudomonas aeruginosa*.

Temocilina este activă doar împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv împotriva multora producătoare de ESBL. Favorizează în mai mică măsură infecția cu *C. difficile*, și este tot mai des utilizată datorită rezistenței și pentru a proteja carbapenemele. Nu este activă împotriva *Pseudomonas* sau *Acinetobacter* spp.

Penicilinele sunt în general sigure. Pot să apară hipersensibilitate (erupții tegumentare, urticarie și anafilaxie), encefalopatie și nefrită tubulointerstițială. Amoxicilina și ampicilina produc o erupție la 90% din pacienții cu mononucleoză infecțioasă (febră glandulară) care primesc acest tratament, din cauza hipersensibilității. Amoxicilina/acid clavulanic (co-amoxiclav) (vezi mai jos) produce icter colestatic de șase ori mai frecvent decât amoxicilina, la fel de des ca flucloxacilina.

Cefalosporinele

Cefalosporinele (**Fig. 8.2**) sunt superioare penicilinelor prin faptul că nu sunt inactivate de penicilinazele stafilococice. Excepție fac cefalosporinele de generația a cincea ***ceftarolina*** și ***ceftobiprol***, care nu sunt active împotriva MRSA. Activitatea lor se extinde asupra multor bacterii Gram-negative și Gram-pozitive, cu excepția enterococilor și a bacteriilor Gram-negative anaerobe. Doar anumite cefalosporine (ex. ***ceftazidima*** și ***cefepim***) sunt active împotriva *P. aeruginosa*.

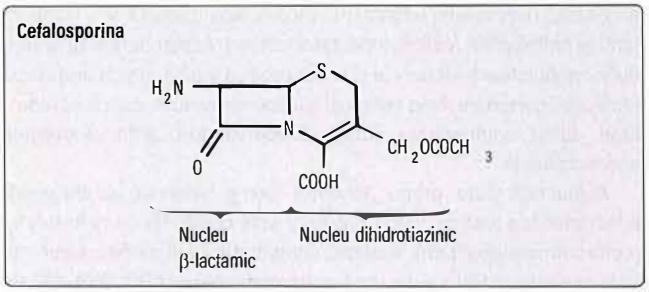


Fig. 8.2 Structura unei cefalosporine.

Cefalosporinele de generația a doua și a treia sunt rezervate pentru tratamentul anumitor infecții severe, deoarece tratamentul empiric împotriva infecțiilor cu bacterii Gram-negative poate deveni ineficient din cauza producției de ESBL și este asociat cu risc crescut de infecție cu *C. difficile*.

Toxicitatea este similară cu cea a penicilinelor dar este mai rară. 10% dintre pacienții care prezintă reacții alergice la o clasă, sunt alergici și la restul claselor. Cefalosporinele timpurii au cauzat leziuni de tub proximal dar derivații mai noi au mai puține efecte nefrotoxice.

Monobactami

Aztreonam este singurul membru disponibil din această clasă. Este un antibiotic β-lactamic sintetic și, spre deosebire de peniciline și cefalosporine, nu are alt inel decat cel β-lactamic: de aici denumirea de monobactam. Spectrul antibioticului aztreonam este limitat la bacilii Gram-negativi aerobi. Este utilizat ca alternativă la aminoglicozide în terapie combinată, mai ales pentru tratamentul sepsisului cu punct de plecare abdominal, fiind activ împotriva unor tulpini cu rezistență la carbapeneme care produc metalo-β-lactamază. Este utilizat de asemenea în infecțiile cu *P. aeruginosa* (inclusiv în infecțiile pulmonare din fibroza chistică).

Carbapenemele

Carbapenemele sunt antibiotice β-lactamice semi-sintetice și includ ***imipenem, meropenem, doripenem*** și ***ertapenem***. Au cel mai larg spectru antibiotic, fiind active împotriva majorității bacteriilor Gram-pozitive, Gram-negative și a bacteriilor anaerobe (dar nu împotriva MRSA). Ertapenem, spre deosebire de celelalte, nu este activ împotriva *Pseudomonas* sau *Acinetobacter* spp. Aceste antibiotice au doză și frecvență de administrare diferite. Imipenem este parțial inactivat enzimatic în rinichi, motiv pentru care este administrat în combinație cu cilastatin.

Carbapenemele sunt elementul cheie în tratamentul infecției severe cu bacterii Gram-negative producătoare de ESBL (ex. sepsis urinar sau biliar) și sunt de asemenea folosite în infecțiile nozocomiale, atunci când se suspectează prezența bacililor multirezistenți Gram-negativi sau a infecțiilor mixte cu aerobi și anaerobi.

Efectele secundare sunt asemănătoare cu cele asociate antibioticelor β-lactamice. Greața, vărsăturile și diareea sunt prezente în mai puțin de 5% din cazuri. Imipenem și ertapenem pot produce convulsii și nu trebuie administrate în tratamentul meningitei, alternativa fiind meropenem.

Combinații de antibiotice β-lactamice/inhibitori de β-lactamază

O strategie de abordare a problemei rezistenței mediate de β-lactamază constă în combinarea antibioticelor β-lactamice cu molecule „inhibitorii" (BLIs, β-lactamase inhibitors). „Inhibitorii" clasici includ acidul clavulanic, sulbactam și tazobactam în combinație cu amoxicilina (amoxicilină/acid clavulanic), ticarcilina (ticarcilina/acid clavulanic),

ampicilina (ampicilina/sulbactam), piperacilina (piperacilina/tazobactam) și ceftolozona (ceftolozona/tazobactam). Acești BLIs sunt la rândul lor antibiotice β-lactamice și acționează ca inhibitori prin protejarea moleculei partenere, fiind compuși suicidari care sunt mai rapid hidrolizați decât componenta activă, conservându-i astfel activitatea antimicrobiană.

Avibactam este primul inhibitor non-β-lactamic al enzimelor β-lactamice; a fost dezvoltat recent și este combinat cu ceftazidima (ceftazidimă/avibactam). Această combinație pare să fie neafectată de majoritatea ESBLs și de unele carbapenemaze (KPC, OXA-48) ale Enterobactericeelor.

Chinolonele

Grupul chinolonelor inhibă sinteza de ADN bacterian prin inhibarea topoizomerazei IV și a ADN girazei, enzimele responsabile de menținerea super-helixului ADN-ului.

Chinolonele cu spectru larg, cum este ***ciprofloxacina***, au activitate împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa*, și a unor bacterii Gram-pozitive. Sunt utilizate în infecții hematogene cu bacterii Gram-negative, infecții osoase și articulare, infecții urinare și ale tractului respirator, la purtătorii de meningococ, în unele boli cu transmitere sexuală cum sunt gonoreea și uretrita nespecifică datorată *Chlamydia trachomatis*, precum și în cazurile severe de diaree a călătorului. Chinolonele orale noi (ex. ***levofloxacina, moxifloxacina***) sunt o alternativă a antibioticelor β-lactamice în tratamentul infecțiilor comunitare de tract respirator inferior și sunt eficiente împotriva *S. pneumoniae, H. influenzae* și a patogenilor respiratori „atipici". Pot fi utilizate și în tratamentul tuberculozei.

În multe țări, un procent mare de *E. coli* și *Klebsiella* spp. sunt în prezent rezistente (>80%). Rezistența este în creștere și la *Salmonella, Vibrio cholerae, S. pneumoniae* și *S. aureus*.

Pot apărea tulburări gastrointestinale, erupții prin fotosensibilizare și, ocazional, neurotoxicitate. Utilizarea lor trebuie evitată în sarcină și la copii și la pacienții tratați cu corticosteroizi dacă beneficiul nu depășește riscul. Pot apărea leziuni ale tendoanelor, inclusiv ruptură, în primele 48 de ore de utilizare. Infecțiile nozocomiale cu MRSA și *C. difficile* au fost corelate cu o rată ridicată de prescriere a chinolonelor, mai ales când tulpina hipervirulentă O27 de *C. difficile* era endemică în majoritatea spitalelor din Marea Britanie. Utilizarea aestora este descurajată atunci când este disponibilă o alternativă eficace. Există îngrijorări cu privire la prelungirea intervalului QT astfel încât, când este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Aminoglicozidele

Aminoglicozidele (**Fig. 8.3**) întrerup sinteza de proteine bacteriene prin inhibarea funcției ribozomilor (citirea ARN mesager și legarea ARN de transfer). ***Gentamicina*** și ***tobramicina*** sunt administrate parenteral. Sunt eficiente împotriva a numeroase organisme Gram-negative, inclusiv *Pseudomonas* spp. În doze mici, prezintă sinergism cu penicilinele împotriva *Enterococcus* spp. și *Streptococcus viridans*, fiind astfel utilizate în endocardită. ***Amikacina*** are un spectru similar dar este mai rezistentă la enzimele care modifică aminoglicozidele (fosforilare, adenilare sau acetilare) produse de unele bacterii, mai ales de Enterobacteriile producătoare de ESBL. Utilizarea acestui antibiotic trebuie limitată la organismele rezistente la gentamicină.

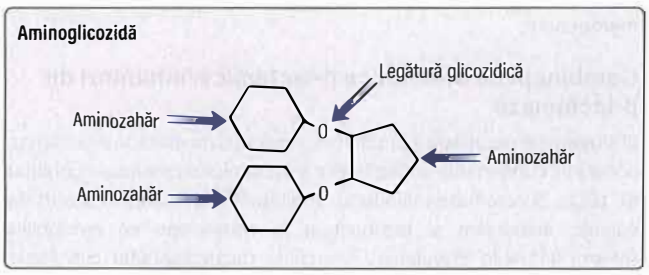


Fig. 8.3 Structura unei aminoglicozide.

Pot să apară nefrotoxicitate dependentă de doză și ototoxicitate (vestibulară și auditivă), mai ales la pacienții vârstnici. Nefrotoxicitatea este accentuată prin asociere cu alte medicamente nefrotoxice, iar ototoxicitatea prin asocierea cu unele tratamente diuretice. Mutația m.1555A>G a fost asociată cu ototoxicitatea dată de gentamicină dar apare la mai puțin de 1% din populația generală. Pentru asigurarea concentrațiilor medicamentoase terapeutice și non-toxice este necesară monitorizarea tratamentului. În majoritatea cazurilor este indicată doza unică zilnică, cu determinarea nivelului seric al medicamentului la 6–14 ore după administrare, iar apoi se folosește nomograma corespunzătoare pentru determinarea frecvenței dozelor (ex. la fiecare 24 sau 48 de ore). Când aminoglicozidele sunt utilizate în tratamentul endocarditei, se prescriu doze mici la fiecare 12 ore, cu ținte diferite ale nivelului pre și post-administrare comparativ cu utilizarea dozelor zilnice unice. Alternativ și simplificat, poate fi verificat un nivel pre-doză înainte de administrarea medicamentului iar următoarele doze sunt ajustate corespunzător. Blocajul neuromuscular apare la asocierea cu curarizante: aminoglicozidele trebuie evitate la pacienții cu miastenia gravis.

Glicopeptidele

Glicopeptidele sunt active împotriva bacteriilor Gram-pozitive și acționează prin inhibarea sintezei peretelui celular.

Vancomicina este administrată intravenos pentru MRSA, alte bacterii multirezistente și organisme Gram-pozitive. Are acțiune lent bactericidă (spre deosebire de antibioticele β-lactamice). Este utilizată si pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor cu Gram-pozitivi la pacienții cu alergie la penicilină. Este administrată în meningita cu *S. pneumoniae*, în combinație cu alte antibiotice eficiente, când boala este cauzată de o tulpină cu rezistență la penicilină.

Vancomicina poate provoca ototoxicitate și nefrotoxicitate, astfel că nivelul seric pre-administrare trebuie monitorizat regulat. Pentru optimizarea eficienței tratamentului, sunt de asemenea monitorizate nivelurile serice la o oră după administrarea dozei. Trebuie evitată injectarea perivenoasă deoarece provoacă necroză și tromboflebită. Infuzia prea rapidă poate produce eliberare simptomatică de histamină (sindromul omului roșu).

Teicoplanina este mai puțin nefrotoxică decât vancomicina. Are proprietăți farmacocinetice mai favorabile, permițând administrarea în doză unică zilnică sau de trei ori pe săptămână. Administrarea se face intravenos și nivelurile serice pre-administrare sunt monitorizate pentru optimizarea eficienței.

Lipopeptidele

Daptomicina este un lipopeptid cu un spectru similar vancomicinei și este administrată intravenos. Este utilizată mai ales în infecțiile complicate ale pielii și ale țesuturilor moi, inclusiv cele cauzate de MRSA, fiind de asemenea folosită ca alternativă în endocardită, infecțiile osoase și ale articulațiilor și în septicemii cu organisme Gram-pozitive. Lipopeptidele cu timp de eliminare prelungit, precum ***dalbavancina***, sunt utilizate ca tratament în doză unică pentru infecțiile tegumentare și ale țesuturilor moi.

Oxazolidinonele

Linezolidul a fost primul antibiotic din clasa oxazolidinonelor. ***Tedizolid*** a fost recent aprobat pentru tratamentul infecțiilor tegumentare.

Aceste medicamente acționează prin inhibarea sintezei proteice, legându-se de ARN-ul ribozomal bacterian 23S al subunității 59S, împiedicând astfel formarea unui complex funcțional 70S care este esențial în translația bacteriană.

Oxazolidinonele sunt active împotriva unei game variate de patogeni Gram-pozitivi, inclusiv împotriva *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină (deși au fost raportate organisme rezistente), MRSA și *S. pneumoniae* rezistent la penicilină. Sunt de asemenea active împotriva streptococilor de grup A și B. Experiența clinică cu linezolid a demonstrat eficiența acestuia la mulți pacienți spitalizați cu infecții severe până la amenințătoare de viață, inclusiv bacteriemie, pneumonie nozocomială, infecții tegumentare și de țesuturi moi și infecții osoase și articulare. Aceste medicamente pot fi administrate atât intravenos cât și per os și au 100% biodisponibilitate prin administrare orală la pacienții cu absorbție gastrică normală.

Oxazolidinonele interacționează reversibil ca inhibitori non-selectivi de monoaminoxidază și au potențialul de a interacționa cu agenții serotoninergici și adrenergici. Efectele adverse includ tulburări gastrointestinale, cefalee, erupție, hipertensiune, citopenii reversibile dar potențial severe și, ocazional, neuropatii optice și periferice la pacienții în tratament cu linezolid pentru mai mult de 28 de zile. Tedizolid este mai puțin medulotoxic și poate fi administrat în doză unică zilnică (în contrast cu doza dublă zilnică a linezolidului). Este obligatorie monitorizarea săptămânală a hemogramei pentru citopenie și pentru alte efecte adverse severe. Nu a fost confirmată siguranța în sarcină, dar linezolidul a fost utilizat cu success în infecțiile severe la copii.

Tetraciclinele

Acestea sunt medicamente bacteriostatice care posedă patru nuclee de hidronaftacen (**Fig. 8.4**). În clasa tetraciclinelor sunt incluse ***tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina*** și ***minociclina***. ***Tigeciclina*** este o glicilciclină injectabilă care este înrudită structural cu tetraciclinele.

Tetraciclinele inhibă sinteza de proteine bacteriene prin întreruperea funcției ribozomale (se leagă de ARN de transfer) și sunt active împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative. Tigeciclina este activă împotriva a numeroase organisme rezistente la tetraciclină, deoarece evită pompele de eflux bacterian. Sunt incluși enterococi rezistenți la vancomicină, MRSA și bacilli Gram-negativi, ca *Acinetobacter baumanii*, dar nu și *Pseudomonas* sau *Proteus* spp. Tigeciclina este utilizată din ce în ce mai mult în combinație cu alte antibiotice (ex. polimixine) pentru a trata infecții provocate de bacterii Gram-negative foarte rezistente, producătoare de carbapenemază. Indicațiile acceptate sunt infecții complicate tegumentare și ale țesuturilor moi și sepsis intraabdominal. Tigeciclina este de asemenea utilizată în tratamentul infecțiilor cauzate de spirochete și ricketsii, dar și în profilaxia malariei. Totuși, un avertisment din 2010 din partea Administrației Alimentelor și Medicamentelor (FDA, Food and Drug Administration) din Statele Unite ale Americii indică îndoieli cu privire

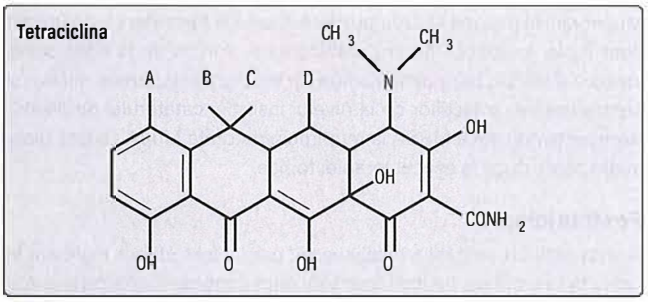


Fig. 8.4 Structura unei tetracicline. Înlocuirea CH_3, OH sau H în pozițiile A-D produce variante ale tetraciclinei.

la eficiența tigeciclinei în infecții severe (mai ales pneumonia asociată ventilației mecanice), când trebuie utilizată sub îndrumare profesionistă. Eficiența tetraciclinelor este redusă de antiacide și terapia de substituție cu fier.

Tetraciclinele sunt medicamente în general sigure dar pot intensifica insuficiența renală constituită sau incipientă, deși doxiciclina este mai sigură. Ele cauzează colorarea maronie a dinților aflați în dezvoltare, astfel încât nu este administrată copiilor sau femeilor însărcinate. Fotosensibilitatea apare la 1 din 20 de pacienți. Greața și vărsăturile sunt cele mai frecvente reacții adverse ale tigeciclinei.

Macrolidele

Macrolidele inhibă sinteza proteinelor prin întreruperea funcției ribozomale. ***Eritromicina*** are un spectru antibacterian asemănător (dar nu identic) cu cel al penicilinei și poate fi utilizată la pacienții cu alergie la penicilină, mai ales în tratamentul infecțiilor respiratorii bacteriene. Poate fi administrată per os sau parenteral, dar administrarea per os este asociată cu efecte adverse gastrointestinale, în timp de administrarea intravenoasă este iritantă și cauzează flebită. Din acest motiv, este adesea preferată ***claritromicina*** (care are proprietăți antimicrobiene similare dar mai puține efecte adverse). Aceste medicamente sunt utile în tratamentul pneumoniilor cauzate de *Legionella* și *Mycoplasma* spp. Sunt eficiente și în tratamentul infecțiilor provocate de *Bordetella pertussis* (tuse convulsivă), *Campylobacter* și *Chlamydia* spp. În rest, macrolidele nu sunt utilizate curent pentru infecțiile severe sau amenințătoare de viață, cum sunt endocardita sau meningita.

Alte macrolide includ ***azitromicina*** și ***telitromicina***. Acestea au un spectru larg care acoperă selectiv organisme Gram-negative (*Salmonella, Shigella*). Comparativ cu eritromicina, ele au proprietăți farmacocinetice superioare, având penetrabilități tisulară și intracelulară ridicate și un timp de înjumătățire mai lung, care permite administrarea zilnică în doză unică. Biodisponibilitatea serică scăzută face problematică utilizarea azitromicinei în bacteriemii. Azitromicina este utilizată și în tratamentul trahomului, holerei și al unor boli cu transmitere sexuală.

Eritromicina și alte macrolide interacționează cu teofiline, carbamazepină, digoxin și ciclosporine, necesitând ajustarea atentă a dozelor acestor medicamente. Diareea, vărsăturile și durerea abdominală sunt principalele efecte secundare ale eritromicinei (mai puțin ale claritromicinei și azitromicinei), fiind consecința proprietăților intestinale prokinetice ale macrolidelor. Prelungirea intervalului QT este un efect cardiac recunoscut al macrolidelor și poate duce la apariția „torsadei vârfurilor" (vezi p. 1064), un sindrom amenințător de viață. Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care cauzează prelungirea intervalului QT trebuie evitată când nu este absolut necesară.

Polimixinele (polimixina B, colistimetat sodic (polimixina E))

Aceasta este o clasă de antibiotice veche care, până de curând, a fost puțin utilizată în practica clinică, deoarece prezintă neuro- și nefrotoxicitate. Apariția bacteriilor Gram-negative multirezistente, mai ales a Enterobacteriilor producătoare de carbapenemază, a dus la creșterea utilizării acestei clase de antibiotice ca ultimă alegere, adesea în combinație cu alte antibiotice. Colistimetatul sodic (CMS, colistimethate sodium) este un prodrog inactiv metabolizat *in vivo* în compusul activ ***colistin***. Aceasta complică strategiile de dozare și crește potențialul de toxicitate. Mecanismul bactericid al polimixinelor este considerat ruperea membranei celulare bacteriene ca urmare a legării de componenta lipopolizaharidică (LPS, lipopolysaccharide). Sunt active împotriva majorității bacililor Gram-negativi (cu excepția *Proteus* și *Providencia* spp.) și sunt administrate intravenos în infecțiile severe. Recent, a fost descrisă rezistență mediată de plasmide, datorată

enzimei fosfoetanolamina MCR-1 care modifică LPS bacteriană însă mai ales la tulpini de interes veterinar din sudul și sud-estul Asiei.

Fusidatul de sodiu

Fusidatul de sodiu are o structură asemănătoare cu a sărurilor biliare și este un inhibitor potent al sintezei proteice bacteriene. Intrarea sa în celule este facilitată de proprietățile de detergent inerente în structura sa. Este administrat în infecțiile cauzate de *S. aureus* producător de penicilinaze, precum osteomielită (asigură o concentrație bună la nivel osos) sau endocardită, și ca agent adjuvant în alte infecții stafilococice însoțite de septicemie. Medicamentul are absorbție orală bună dar trebuie administrat în combinație cu alt agent antistafilococic pentru a preveni rezistența care poate apărea rapid.

Fusidatul de sodiu provoacă frecvent efecte adverse gastrointestinale și poate fi ocazional hepatotoxic; cu toate acestea este în general un medicament sigur și poate fi administrat în sarcină dacă este necesar. Utilizarea comcomitentă a statinelor trebuie evitată. Fusidatul de sodiu este disponibil și în preparate topice pentru utilizarea în afecțiuni tegumentare minore (impetigo) dar trebuie evitat pentru a limita riscul apariției rezistenței.

Sulfamidele și trimetoprimul

Sulfamidele sunt derivați ai prototipului sulfanilamidă și acționează blocând sinteza timidinei și purinelor prin inhibarea sintezei acidului folic microbian. Trimetoprim-ul este o 2,4-diaminopirimidină care previne reducerea bacteriană a dihidrofolatului la tetrahidrofolat.

Sulfametoxazolul este administrat mai ales în combinație cu trimetoprim (***co-trimoxazol***). Din cauza efectelor adverse, utilizarea acestuia în țările dezvoltate a fost restricționată la tratarea și prevenția infecției cu *Pneumocystis jiroveci* și a listeriozei; totuși, prescrierea acestuia în spitale pentru tratarea altor infecții, precum exacerbarea acută a bronșitei cronice și infecțiilor de tract urinar, are avantajul unui risc scăzut de declanșare a infecției cu *C. difficile* și în consecință rămâne util în unele infecții cu Gram-negativi rezistenți. Poate fi administrat și în toxoplasmoză și nocardioză. Ca antibiotic unic, ***Trimetoprim*** este utilizat în tratamentul empiric al infecțiilor de tract urinar.

Rezistența la sulfamide este adesea mediată de plasmide și rezultă din producția de dihidropteroat-sintetază sulfonamid-rezistentă. Sulfamidele potențează anticoagulantele orale și unii agenți hipoglicemianți.

Efectele adverse ale co-trimoxazolului sunt datorate componentei sulfonamidice. Sulfamidele provoacă după administrare îndelungată numeroase erupții cutanate, inclusiv necroliză epidermică, sindrom Stevens-Johnson, trombocitopenie, deficit de folat și anemie megaloblastică. Pot provoca hemoliză la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și nu trebuie utilizate la acești pacienți. Trimetoprim-ul este similar ca structură moleculară cu diureticul economisitor de potasiu, amilorid; monitorizarea funcției renale este necesară în tratamentul cu trimetoprim sau co-trimoxazol, mai ales când pacientul urmează tratament cu medicamente economisitoare de potasiu (ex. inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei – IECA) și în tratament prelungit, pentru evitarea hiperpotasemiei.

Nitroimidazolii

Acești agenți sunt activi împotriva bacteriilor anaerobe și a unor protozoare. Cel mai frecvent utilizat antibiotic este ***metronidazolul*** (**Fig. 8.5**). Altele includ ***tinidazol*** și ***nimorazol***. După reducerea grupului „nitro" la un grup nitrozohidroxil amino de către enzime microbiene, nitroimidazolii provoacă ruperea catenei de ADN bacterian.

Metronidazolul joacă un rol important în tratamentul infecțiilor cu bacterii anaerobe, mai ales cele datorate *Bacteroides* spp. Este utilizat ca tratament profilactic în chirurgia colonului. Poate fi administrat per os, ca supozitor (absorbție bună și ieftin) sau intravenos (mai scump). Este tratamentul de elecție în infecția moderată cu *C. difficile*, amibiază, giardiază și în infecția cu **Trichomonas vaginalis**.

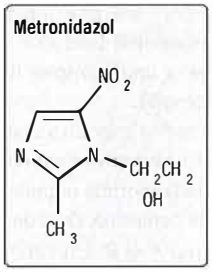


Fig. 8.5 Structura metronidazolului, un nitroimidazol.

Nitroimidazolii pot produce o reacție de tip disulfiram cu etanolul și intensifică efectul anticoagulant al warfarinei; pacienții trebuie avertizați să nu consume alcool în timpul tratamentului. Sunt cancerigeni pentru animale și mutageni pentru bacterii, deși efectul cancerigen nu a fost descris la oameni. Provoacă un gust metalic și polineuropatie în tratamentul de lungă durată. Dozele ridicate trebuie evitate în sarcină și în timpul alăptării dacă beneficiile nu depășesc riscurile.

Alte antibiotice

Clindamicina

Nu este utilizată pe scară largă, din cauza asocierii sale cu infecția cu *C. difficile*. Este activă împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv a stafilococilor rezistenți la penicilină și este un agent util în celulita severă streptococică sau stafilococică. Are efectul de a inhiba toxina 1 a sindromului șocului toxic stafilococic (TSST-1, toxic shock syndrome toxin 1) și producția de toxină alfa și joacă un rol în infecțiile cauzate de *S. aureus* secretor de leucocidină Panton Valentine (PVL, Panton Valentine leukocidin). Este de asemenea activă împotriva anaerobilor, mai ales a *Bacteroides*. Asigură concentrație ridicată la nivel osos și este folosită în tratamentul osteomielitei.

Nitrofurantoina

Acesta este un agent vechi, utilizat încă pe scară largă ca tratament oral în ITU (infecție de tract urinar) necomplicate. Este activă împotriva majorității patogenilor urinari, cu excepția *Proteus* spp., și rezistența se menține rară. Este metabolizată substanțial, doar 20% din componentul activ este excretat urinar, fiind astfel nepotrivită în ITU complicate sau pielonefrită. Greața este principalul efect secundar, există raportări rare de neuropatie periferică, de obicei la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Poate provoca hemoliză la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, drept care trebuie evitat tratamentul la acest grup.

Mupirocinul

Mupirocin-ul previne sinteza proteică și a ARN bacterian. Este utilizat doar topic, în special pentru eradicarea *S. aureus* de la nivel nazal, inclusiv a MRSA, dar poate fi utilizat și în infecțiile cutanate minore și pentru tratarea infecțiilor de la nivelul inserției cateterului de dializă. Rezistența ridicată a MRSA la mupirocin datorată MupA codată plasmidic poate duce la eșecul terapiei topice.

Fosfomicina

Acesta este un antibiotic relativ vechi, care a fost utilizat mulți ani în unele țări europene. Inhibă biosinteza peptidoglicanilor bacterieni. Are nevoie de un sistem de transport glucidic (glucozo-6-fosfat) pentru

absorbția de către ordinul Enterobacterales, prin urmare sunt necesare modificări ale standardelor de susceptibilitate la metodele de testare. Este activă împotriva multor organisme Gram-pozitive și *E. coli*, dar alte bacterii Gram-negative produc o enzimă (FosA) care este capabilă să distrugă medicamentul. Semnificația clinică a rezistenței mediate de FosA nu este clară. Fosfomicina rămâne activă împotriva *E. coli* producătoare de ESBL, astfel continuă să fie de actualitate. Este tot mai utilizată în Marea Britanie, mai ales pentru ITU rezistente, fiind disponibilă ca tratament per os sau intravenos.

Rifaximina

Rifaximina este o rifamicină cu absorbție gastrointestinală scăzută. Este utilizată în tratamentul encefalopatiei portosistemice (vezi p. 1297) și în prevenția diareei călătorului; poate fi de folos pe termen scurt în sindromul intestinului iritabil.

Tratamentul infecțiilor cauzate de organisme multirezistente

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină

Rezistența la meticilină este mediată de modificări ale proteinei 2a de legare a penicilinei din peretele celular, o enzimă care catalizează sinteza peretelui bacterian și pe care meticilina sau flucloxacilina nu o pot inhiba. Infecțiile necomplicate sunt asociate cu catetere intravasculare sau alte dispozitive; în aceste cazuri, îndepărtarea cateterului (controlul sursei) trebuie să facă parte din tratament. În aproximativ 5% dintre cazuri, infecția poate disemina, cu răspândire hematogenă spre oase, articulații și valvele cardiace.

Zeci de ani, tratamentul de primă intenție a fost ***vancomicina*** intravenos; pentru o eficiență terapeutică maximă sunt necesare niveluri de 15–20 mg/L. Funcția renală trebuie atent monitorizată deoarece vancomicina este nefrotoxică. Durata minimă a tratamentului este de două săptămâni iar pentru infecțiile complicate trebuie luată în considerare adăugarea unui al doilea medicament (ex. acid fusidic, rifampicină, gentamicină sau ciprofloxacină). Totuși, nu există dovezi de îmbunătățire a rezultatelor clinice: recent, în Marea Britanie, un studiu al rolului adjuvant al rifampicinei nu a demonstrat un beneficiu clinic în infecțiile stafilococice.

O alternativă la tratamentul intravenos cu vancomicină este ***linezolidul***, din clasa oxazolidinonelor. Avantajul major este administrarea per os și lipsa nefrotoxicității. Totuși, poate cauza mielosupresie reversibilă, în special trombocitopenie, astfel încât este necesară monitorizarea săptămânală a hemogramei. Pe termen lung, există risc scăzut de neuropatie periferică sau nevrită optică.

În Marea Britanie, MRSA se asociază cu dispozitivele intravasculare, în timp ce în SUA a fost descris ca agent cauzator de infecții severe cutanate și ale țesuturilor moi. Prin urmare, tratamentul empiric include antibiotice ca linezolid, clindamicină sau co-trimixazol.

Enterococi rezistenți la vancomicină

Rezistența la vancomicină a enterococilor este mediată prin modificări la nivelul precursorilor de peptidoglican de la D-Ala-D-Ala la D-Ala-D-Lac, ce previn legarea glicopeptidelor (vancomicină și teicoplanină) de acești precursori ai peretelui celular și inhibă sinteza lui. Multe infecții cauzate de enterococi rezistenți la vancomicină (VRE, vancomycin-resistant enterococci) sunt nozocomiale. Această bacterie are virulență scăzută dar este dificil de tratat și, cu excepția endocarditei infecțioase, infecția cu VRE are consecințe reduse. Cele mai frecvente localizări ale infecției includ tractul urinar și cel biliar. Singurul tratament oral este reprezentat de ***linezolid***; tratamentul intravenos include ***daptomicina*** și ***tigeciclina***.

Pseudomonas rezistent la carbapeneme

Cea mai frecventă cauză a rezistenței la carbapeneme a *Pseudomonas* este reprezentată de creșterea expresiei sistemelor de eflux sau de impermeabilitate crescută prin scăderea expresiei porinelor. *Pseudomonas* rezistent la carbapeneme cauzează adesea infecții legate de dispozitivele medicale sau infecții ale tractului respirator inferior. Dacă boala prezintă monorezistență, opțiunile de tratament includ ***ciprofloxacina, gentamicina, ceftazidima*** și ***piperacilina/tazobactam*** (tazocin). Totuși, bacteriile sunt frecvent multirezistente – mai puțin la tratamentul intravenos cu ***colistin***. Acesta trebuie dozat corespunzător și trebuie măsurate nivelurile de medicament preadministrare, pentru a minimiza riscul nefrotoxicității și al neurotoxicității. Recent a devenit disponibilă ceftolazona/tazobactam, fiind eficientă împotriva *Pseudomonas* multirezistent și mai puțin toxică decât colistinul.

Enterobacterii producătoare de β-lactamază cu spectru extins

ESBL sunt enzime inactive care conferă rezistență la majoritatea antibioticelor β-lactamice, inclusiv peniciline, cefalosporine și aztreonam. În Marea Britanie, *E. coli* producător de ESBL aparținând tipului CTX-M-15 a apărut brusc în 2004 și aproximativ 15% din tulpinile de E. coli sunt acum producătoare de ESBL. Alte Enterobactericee, mai ales *K. pneumoniae*, sunt producătoare de ESBL. Cel mai frecvent sediu de infecție al Enterobactericeelor producătoare de ESBL este tractul urinar și, mai puțin frecvent, tractul gastrointestinal și cel hepatobiliar. Tulpinile ambelor bacterii sunt adesea multirezistente pentru antibiotice ca ciprofloxacina, co-trimoxazolul și gentamicina. Principalul tratament este o carbapenemă, fie ***meropenem*** intravenos de trei ori pe zi, fie, dacă OPAT este luată în considerare, tratament intravenos cu ***ertapenem*** în doză unică zilnică. Opțiunile de protejare a carbapenemei includ ***amikacină*** intravenos sau ***temocilină*** intravenos dar alegerea antibioticului este în funcție de sediul de infecție. Trebuie asociată o carbapenemă chiar dacă microorganismul infectant este sensibil la peniciline în concentrație minimă inhibitorie (MIC, minimum inhibitory concentration), deoarece piperacilina/tazobactam este inferioară carbapenemelor.

Enterobacterii rezistente la carbapeneme

Rezistența la carbapeneme este mediată prin producția de enzime care inactivează carbapenemele împreună cu majoritatea β-lactamilor, fiind de aceea numite carbapenemaze. La fel ca Enterobacteriile producătoare de ESBL, Enterobacteriile rezistente la carbapeneme (CRE, carbapenem-resistant Enterobactericeae) provoacă cel mai frecvent ITU. La nivel mondial, cele mai comune tipuri de carbapenemaze sunt carbapenemaza *K. pneumoniae* (KPC, *K. pneumoniae* carbapenemases), New Delhi metalo-β-lactamaza (NDM, New Delhi metallo-β-lactamases), metalo-β-lactamaza codată în integronul Verona (VIM, Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), imipenemaza (IMP, imipenemase) metalo-β-lactamaza și oxacilin carbapenemaza (OXA). În Marea Britanie, cele mai frecvente tipuri de CRE sunt OXA-48, NDM și KPC. Tulpinile rezistente la carbapeneme producătoare de OXA-48 sau KPC sunt susceptibile la chinolone și aminoglicozide, astfel încât sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice. Rezistența la ceftazidimă/avibactam a bacteriilor producătoare de KPC și OXA-48 rămâne rară. Tulpinile care produc NDM tind să fie rezistente la antibioticele obișnuite, cu excepția ***colistinului, fosfomicinei*** și a ***tigeciclinei***. Testarea susceptibilității pentru fiecare dintre aceste medicamente

împotriva tulpinilor CRE nu este bine standardizată. Analiza genetică sugerează că *Klebsiella* este rezistentă la fosfomicină și că poate să apară heterorezistența la colistin și tigeciclină în cursul tratamentului. În aceste circumstanțe, colistinul este principalul tratament iar tigeciclina și uneori fosfomicina sunt utilizate ca terapie adjuvantă, în funcție de susceptibilitate. Meropenemul, în bolus sau infuzie, este de asemenea util ca terapie țintită când microorganismele prezintă sensibilitate intermediară, cu o MIC de 8–16 mg/L. Înțelegerea mecanismului producției CRE este prin urmare de ajutor în alegerea opțiunilor de tratament.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017; 43:1021–1032.

http://www.eucast.org *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.*

9 Echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic

M. Magdi Yaqoob și Kieran McCafferty

Aptitudini clinice pentru echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic 170
Evaluarea dezechilibrelor acido-bazice 171
Apa și electroliții 172
Creșterea volumului extracelular 177
Scăderea volumului extracelular 181
Dezechilibrele concentrației sodiului 183
Hiponatremia 183
Hipernatremia 186
Tulburări ale concentrației potasiului 187
Hiperpotasemia 187
Tulburări ale concentrației magneziului 191
Hipomagneziemia 191
Hipermagneziemia 192
Tulburări ale concentrației fosfatului 192
Hipofosfatemia 193
Hiperfosfatemia 195
Dezechilibrele acido-bazice 195
Fiziologia echilibrului acido-bazic 196
Etiologia dezechilibrelor acido-bazice 198
Acidoza și alcaloza respiratorie 198
Acidoza și alcaloza metabolică 198

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Învățarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și a fiziologiei acido-bazice poate deveni o experiență descurajatoare în egală măsură pentru studenții la medicină cât și pentru practicieni. Totuși aceste tulburări reprezintă cauze frecvente de prezentări la spital și ar putea complica o gamă largă de alte boli, astfel încât toți medicii trebuie să fie siguri în abordarea lor.

Acest capitol trece în revistă fiziologia echilibrelor hidro-electrolitic și acido-bazic și dezbate tulburările biochimice determinate de regimul alimentar, suferințele medicale subiacente, și tratamentele medicale. Aceste dezechilibre pot fi acute sau cronice, pot avea grade diferite de severitate, și pot fi sau nu parțial compensate de mecanismele reglatoare ale organismului.

Aptitudinile cheie care trebuie să fie însușite de studenți includ:

- evaluarea completă a echilibrului hidric al pacientului și prescrierea cu încredere a lichidelor cu administrare intravenoasă și a diureticelor adecvate
- dezvoltarea unui algoritm diagnostic adecvat al tulburărilor electroliților, inclusiv al sodiului și potasiului
- înțelegerea implicațiilor dezechilibrelor pH-ului sanguin și diagnosticarea cauzelor frecvente ale acidozei și alcalozei.

Aceste aptitudini pot fi însușite cel mai bine prin experiență – în special prin evaluarea pacienților care se prezintă în serviciul de urgență sau care au fost internați în unitățile de terapie intensivă. Profitați de ocazia de a analiza bilanțul hidric al pacienților în timpul vizitelor medicale și încercați (sub supraveghere) să exersați prescrierea adecvată a necesarului de lichide intravenoase. Revedeți rezultatele analizelor gazelor sanguine și analizați anomaliile care apar.

APTITUDINI CLINICE PENTRU ANALIZA ECHILIBRULUI APEI, LICHIDELOR ȘI ELECTROLIȚILOR

Evaluarea statusului hidric al unui pacient este o aptitudine cheie pentru toți medicii, care necesită cunoștințe clinice cheie pentru luarea anamnezei (**Cadranul 9.1**), examinare (figura din partea de jos a paginii) și interpretarea datelor (**Cadranul 9.2**). Mulți pacienți sunt hipovolemici la internarea în spital ca urmare a bolii acute. Algoritmul de la pagina 182 vă ajută să luați decizii referitoare la terapia cu lichide intravenoase la acești pacienți. Alții vor manifesta semne de creștere a volumului extracelular și vor necesita tratament diuretic (vezi p. 173).

Evaluarea stării hidrice a pacientului

Cadranul 9.1 Indicii despre starea volemică la examenul clinic

	Volum extracelular crescut	Volum extracelular scăzut
Simptome	Edem periferic Dispnee de efort Ortopnee Dispnee paroxistică nocturnă	Sete Vertij
Antecedente medicale	Insuficiență cardiacă Ciroză Boală renală cronică avansată Administrare intravenoasă de fluide	Diaree sau vărsături recente Simptome sugestive pentru sepsis Utilizarea diureticelor

Cadranul 9.2 Indicii asupra stării volemice la investigațiile de bază

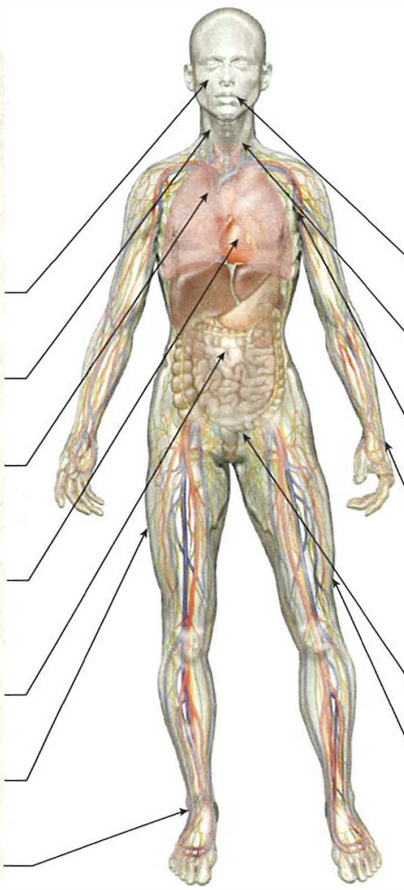
Dovezi ale volumului extracelular crescut

- „Hemodiluție": scăderea concentrației hemoglobinei și a hematocritului
- Supraîncărcare cu lichide la Rx pulmonar (vezi p. 928)
- Dovezi ale supraîncărcării volemice sau disfuncție cardiacă la ecocardiografia transtoracică

Dovezi ale volumului extracelular scăzut

- „Hemoconcentrație": creșterea nivelului hemoglobinei sanguine și a hematocritului
- Injurie renală acută (vezi p. 1387)
- Creșterea disproporționată a ureei serice comparativ cu valorile creatininei
- Creșterea sodiului seric și a osmolalității
- Urina concentrată: greutate specifică (măsurată cu dipstick) >1.025

Indicii despre starea volemică la examenul clinic



Semne de volum extracelular crescut

Foaia de observație
Hipoxie în cazul edemului pulmonar dacă sunt prezente revărsatele pleurale
TA poate fi mare (mai ales în supraîncărcarea volemică asociată cu boală renală) sau scăzută (în insuficiența cardiacă sau ciroză)

Facies
Edem periorbital

Regiune cervaicală
Presiune venoasă jugulară (PVJ) crescută (vezi p. 1031)

Torace
Raluri crepitante fine inspiratorii bazal bilateral
Semne de revărsat pleural

Cord
Ritm de galop cu zgomotul al treilea prezent
Șoc apexian accentuat

Abdomen
Ascită

Edem al coapselor/feselor/regiunii sacrale (în special la pacienții imobilizați la pat)

Edeme periferice

Semne de volum extracelular scăzut

Foaia de observație
Tahicardie
Hipotensiune în cazul depleției volemice severe
Hipotensiune posturală (scăderea TA sistolice >20 mmHg după ortostatism timp de 2 min)

Facies
Gură uscată

Regiune cervicală
PVJ scăzută

Axile
Lipsa transpirației axilare

Membre superioare
Periferie rece
Puls de amplitudine redusă
Timp de reumplere capilară prelungit (>2 sec)
Cianoză periferică

Debit urinar
Oligurie (urină <0,5 mL/kgc)

Tegumente
Turgor scăzut

Evaluarea tulburărilor acido-bazice

Analiza gazometriei sângelui arterial sau venos se efectuează rapid în majoritatea spitalelor cu ajutorul analizoarelor compacte (**Fig. 9.1**), care măsoară:

- pH-ul sanguin
- presiunile parțiale ale dioxidului de carbon (PCO_2) și oxigenului (PO_2)
- excesul de baze calculat (BE, base excess) și bicarbonatul (HCO_3^-)
- electroliții sanguini, inclusiv concentrațiile sodiului și ale potasiului
- alte molecule, inclusiv glucoza și lactatul.

Această informație este vitală pentru evaluarea insuficienței respiratorii, a bolilor critice (eșecul menținerii pH-ului în limite normale este deseori un semn de prognostic prost), ca și a bolilor cronice care afectează homeostazia acido-bazică.

În **Fig. 9.2** este prezentat algoritmul pas cu pas al interpretării analizei gazelor sanguine. Analizați în întregime un rezultat gazometric, care prezintă toate anomaliile existente, înainte de a le concentra într-o descriere completă.

Fig. 9.1 Analizorul de gaze ABL800FLEX. *(Din Al-Shaikh B, Stacey SG. Essentials of Equipment in Anaesthesia, Critical Care and Peri-Operative Medicine, 5th edn. Edinburgh: Elsevier, 2019, Fig. 13.5, prin bunăvoința Radiometer Ltd.)*

1: Care este valoarea pH-ului sanguin?

- <7.35 reprezintă acidemie
- >7.45 reprezintă alcalemie
- 7.35–7.45 poate fi normal, sau poate reprezenta corecția totală a unei suferințe subiacente printr-un mecanism compensator

↓

2: Care este componenta respiratorie?

- PCO_2>6.0 kPa constituie **acidoză respiratorie**
- PCO_2<4.5 kPa constituie **alcaloză respiratorie**

↓

3: Care este componenta metabolică?

- HCO_3^-<22 mmol/L constituie **acidoză metabolică**
- HCO_3^->28 mmol/L constituie **alcaloză metabolică**

Dacă este prezentă acidoza metabolică, utilizați electroliții serici disponibili pentru a **calcula gaura anionică**, care poate fi normală sau mare

↓

4: Există dovezi de insuficiență respiratorie?

- **Tipul 1 de insuficiență respiratorie**: PO_2 <8.0 kPa with PCO_2<6.0 kPa
- **Tipul 2 de insuficiență respiratorie**: PO_2 <8.0 kPa with PCO_2>6.0 kPa

↓

5: Ce alte informații mai sunt disponibile?

Analizoarele de gaze moderne ne pot oferi o gamă de alte teste diagnostic utile:

- Creșterea lactatului seric implică **acidoză metabolică**
- Creșterea glucozei la un diabetic de tip 1 poate sugera **acidocetoza diabetică**
- Creșterea creatininei poate implica acidoză metabolică datorată **insuficienței renale**

↓

Rezumând:

- Determinați prezența anomaliei primare, care este aproape întotdeauna cea care determină pH-ul anormal – în general este imposibil să „supracompensezi", deși dacă pH-ul este normal uneori este mai complicat să determini care este procesul primar și care este cel compensator
- Este posibil (și nu rareori) ca diferite anomalii primare să coexiste, ex. o acidoză respiratorie combinată cu acidoză metabolică, în mod special la bolnavii în stare gravă
- Încercați să determinați cauza oricărei anomalii primare identificată, utilizând liste de cauze frecvente sau de algoritmi de diagnostic bazate pe teste adiționale, ex. nivelul clorului urinar în alcalozele metabolice
- Gândiți-vă întotdeauna la necesitatea tratamentului de urgență: un pH anormal implică întotdeauna o disfuncție a fiziologiei, ceea ce poate necesita măsuri de corecție urgente

Fig. 9.2 Interpretarea pas cu pas a analizei gazelor sanguine.

APA ȘI ELECTROLIȚII

La persoanele sănătoase, apa totală a organismului reprezintă 50–60% din masa slabă la bărbați și 40–50% la femei. La un bărbat sănătos de 70 kg, apa totală a organismului este de aproximativ 42 L. Ea este repartizată în trei compartimente majore:

- lichidul intracelular (28 L, aproximativ 35% din masa slabă)
- extracelular – lichidul interstițial care scaldă celulele (9,4 L, aproximativ 12%)
- plasma (de asemenea extracelular) (4,6 L, aproximativ 4–5%).

În plus, cantități mici de apă sunt conținute în oase, țesut conjunctiv dens și secreții epiteliale, cum sunt secrețiile digestive și lichidul cefalorahidian (LCR).

Lichidele intracelulare și interstițiale sunt separate de membranele celulare; lichidul interstițial și plasma sunt separate de pereții capilari (**Fig. 9.3**). În absența electroliților, moleculele de apă se deplasează aleatoriu și în număr egal în ambele direcții traversând membranele semipermeabile. Totuși, dacă se adaugă electroliți de o parte a membranei, forțele de coeziune intermoleculare reduc activitatea moleculelor de apă. Drept urmare, apa tinde să rămână în compartimentul care conține electroliții pentru că difuziunea liberă transmembranară este mai redusă. Abilitatea de a menține apa într-un compartiment reprezintă presiunea osmotică.

Presiunea osmotică

Presiunea osmotică este factorul determinant principal al distribuției apei între cele trei compartimente majore. Concentrațiile electroliților majori din compartimente sunt diferite, fiecare dintre compartimente având un electrolit conținut preponderent în acel compartiment, care determină presiunea sa osmotică:

- ***Lichidul intracelular*** conține în principal potasiu (K^+) (majoritatea ionilor de Mg^{2+} din mediul intracelular sunt legați și osmotic inactivi).
- În compartimentul extracelular, sărurile de Na^+ predomină în ***lichidul interstițial*** și proteinele în plasmă.

Reglarea volumului plasmatic este mai complexă din cauza tendinței proteinelor plasmatice de a reține apa în spațiul intravascular prin efect oncotic parțial contracarat de presiunea hidrostatică din capilare generată de contracția cordului (vezi **Fig. 9.3**). Compoziția electrolitică a lichidelor intracelulare și extracelulare este detaliată în **Cadranul 9.3**.

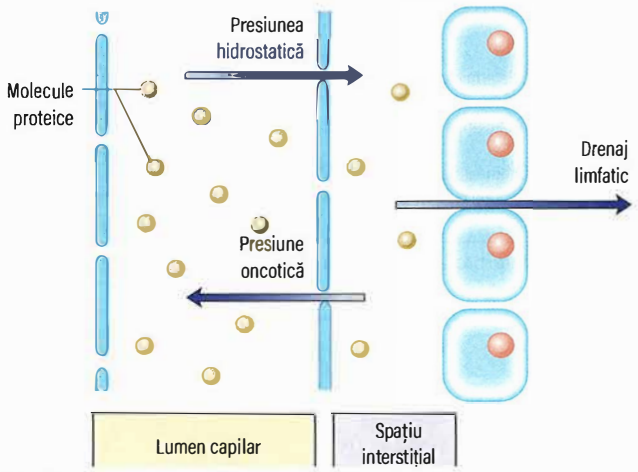


Fig. 9.3 Distribuția apei între spațiile vascular și extravascular (interstițial). Aceasta este determinată de echilibrul dintre presiunea hidrostatică, care tinde să forțeze ieșirea lichidului din capilare, și presiunea oncotică, care acționează pentru a menține lichidele în vase. Fluxul net de lichide înspre exterior este echilibrat de „aspirația" lichidelor în vasele limfatice, care le vor returna fluxului sanguin. Volumele spațiilor peritoneal și pleural sunt guvernate de principii similare.

Electroliții osmotic activi nu-și pot părăsi în mod liber compartimentul. Pereții capilari, de exemplu, sunt relativ impermeabili pentru proteinele plasmatice, iar membranele celulare sunt „impermeabile" pentru Na^+ și K^+ pentru că pompa de Na^+/K^+ – adenozintrifosfataza (ATP-aza) determină distribuția preponderentă a Na^+ în spațiul extracelular și a K^+ în lichidul intracelular. În schimb, Na^+ traversează pereții capilarelor și atinge concentrații similare în interstițiu și plasma; ca urmare el nu va contribui la distribuția lichidelor între aceste compartimente. În mod similar, ureea traversează atât pereții capilari cât și membranele celulare, fiind osmotic inactivă. Astfel, retenția ureei în insuficiența renală nu modifică distribuția apei totale.

Cantitatea totală de Na^+ în organism este factorul determinant principal al volumului lichidului extracelular. Astfel, volumul extracelular – și totodată perfuzia tisulară – sunt menținute de modificările adecvate ale excreției Na^+. De exemplu, dacă crește aportul de Na^+, Na^+ suplimentar va fi adăugat inițial lichidului extracelular. Creșterea asociată a osmolalității extracelulare va face ca apa să părăsească celulele, ducând la creșterea volumului extracelular. Echilibrul va fi refăcut prin excreția urinară a excesului de Na^+.

Distribuția diferitelor tipuri de lichide de substituție

În **Figura 9.4** sunt prezentate efectele relative asupra compartimentelor prin adăugarea unor volume identice de apă, ser fiziologic sau de soluții coloidale. Un litru de apă administrat intravenos ca și glucoză 5% (care este rapid metabolizată pentru a genera energie, apă și bioxid de carbon) va fi distribuit egal între toate compartimentele, în timp ce aceeași cantitate de ser fiziologic va rămâne în compartimentul extracelular. Acesta din urmă devine astfel tratamentul corect al depleției de apă extracelulară – sodiul menținând apa în acest compartiment. Un litru de soluție coloidală adăugat va rămâne în compartimentul vascular datorită presiunii sale oncotice ridicate și era utilizat pentru tratamentul hipovolemiei, deși acum se utilizează în general soluțiile saline de 0,9%.

Reglarea volumului extracelular

Volumul extracelular este determinat de concentrația sodiului. Reglarea volumului extracelular depinde de controlul strict al echilibrului sodiului, realizat de rinichii normali (**Fig. 9.5**). Excreția renală a Na^+ variază direct proporțional cu volumul circulant efectiv. La un bărbat de 70 kg, lichidul plasmatic reprezintă o treime din volumul extracelular (4,6 L; din acesta, 85% (3,9 L) se află în circulația venoasă și numai 15% (0,7 L) sistemul arterial.

i **Cadranul 9.3** Compoziția electrolitică a lichidelor intracelulare și extracelulare (mmol/L)

	Plasmă	Lichid interstițial	Lichid intracelular
Na^+	142	144	10
K^+	4	4	160
Ca^{2+}	2.5	2.5	1.5
Mg^{2+}	1.0	0.5	13
Cl^-	102	114	2
HCO_3^-	26	30	8
PO_4^{2-}	1.0	1.0	57
SO_4^{2-}	0.5	0.5	10
Acizi organici	3	4	3
Proteină	16	0	55

Principalul determinant al excreției renale de sodiu și apă este starea de plenitudine a compartimentului vascular arterial (VASE, ***volumul arterial sanguin efectiv***): adică, ***volumul circulant efectiv*** în slujba homeostaziei lichidelor corporale.

Plenitudinea compartimentului arterial depinde de relația dintre debitul cardiac și rezistența vasculară periferică. Astfel, scăderea VASE va fi inițiată de o diminuare a debitului cardiac sau de o reducere a rezistenței vasculare periferice (o creștere a capacitanței patului vascular arterial). Expansiunea VASE determină creșterea excreției urinare a Na^+, care poate depăși 100 mmol/L (1 mmol Na^+ = 1 mEq Na^+). Prin contrast, urina poate deveni liberă de Na^+ în mod virtual în cazul depleției VASE cu funcție renală normală.

Aceste modificări ale excreției Na^+ sunt rezultatele modificării sarcinii de filtrare, determinate primar de rata filtrării glomerulare (RFG), și de reabsorbția tubulară, care este afectată de factori multipli. În general, modificările reabsorbției tubulare constituie principalul răspuns adaptativ la fluctuațiile volumului circulant efectiv. Modul în care aceste lucruri au loc poate fi văzut în **Cadranul 9.4** și în **Fig. 9.6**, și **Fig. 36.3**, care ilustrează locurile și factorii determinanți ai reabsorbției Na^+. Deși ansa lui Henle și tubii distali au o contribuție majoră generală în manipularea netă a Na^+, transportul în aceste segmente variază în funcție de cantitatea de Na^+ livrată; aceasta înseamnă că reabsorbția depinde de flux. Prin comparație, reglarea neuro-umorală a reabsorbției Na^+ în funcție de nevoile organismului apare primar în tubii proximali și în tubii colectori. Bolile asociate cu malfuncția fiecărei secțiuni a tubilor apar în **Cadranul 9.5**.

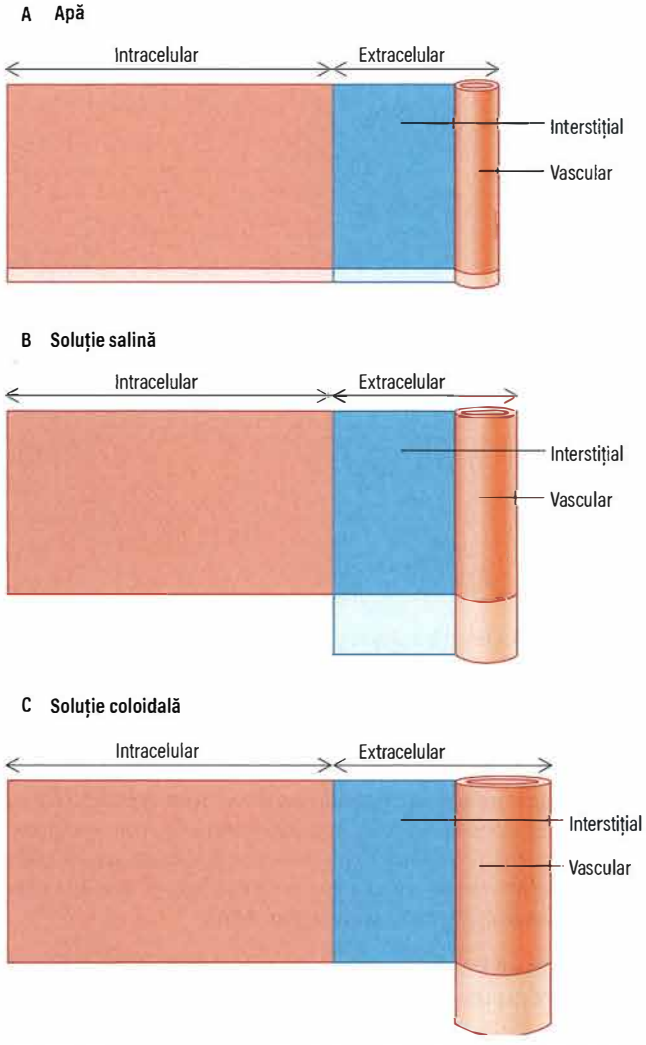


Fig. 9.4 Efectele relative ale adăugării unui litru de apă **(A)**, **(B)** soluție salină 0,9% și coloidală **(C)**. Vezi textul pentru explicații mai detaliate.

Reglarea neuro-hormonală a volumului extracelular

Aceasta este mediată de receptorii de volum care sunt sensibili la variațiile VASE mai degrabă decât la modificările concentrației sodiului. Acești receptori sunt distribuiți atât în sistemul cardiovascular, cât și renal.

- ***Receptorii intrarenali.*** Receptorii din vasele arteriolelor glomerulare aferente aparținând aparatului juxtaglomerular răspund la modificările perfuziei renale, și controlează activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (vezi p. 1347). În plus, concentrațiile sodiului din tubii distali și activitatea nervoasă simpatică modifică eliberarea reninei din celulele juxtaglomerulare. Prostaglandinele I_2 și E_2 sunt generate de rinichi ca răspuns la angiotensina II, menținând RFG, excreția apei și sodiului, și modulând efectul de reținere a sodiului a acestui hormon.
- ***Receptorii extrarenali.*** Aceștia sunt localizați în atriul stâng și venele toracice majore, dar și în corpul sinusului carotidian și în arcul aortic. Acești receptori de volum răspund la o reducere ușoară a volumului sanguin circulant efectiv ducând la creșterea activității nervoase simpatice și a catecolaminelor. În plus, receptorii de volum de la nivel atrial controlează eliberarea unui hormon natriuretic puternic – peptidul natriuretic atrial (ANP, atrial natriuretic peptide) – din granulațiile localizate în pereții atriali (vezi p. 1346).

Receptorii de presiune arterială înaltă (carotidieni, din arcul aortic, aparatul juxtaglomerular) au influență mai mare asupra controlului volumului lichidian la mamifere comparativ cu receptorii de volum de joasă presiune.

Aldosteronul și posibil ADH sunt responsabili de variațiile zilnice ale excreției Na^+, prin capacitatea lor de a crește și diminua reabsorbția Na^+ în tubii colectori.

- O ***încărcare cu sare***, de exemplu, duce la creșterea volumului circulant efectiv și al celui extracelular, ridicând atât presiunea de perfuzie renală, cât și presiunile de umplere atrială și arterială. Creșterea presiunii de perfuzie renală scade secreția reninei, subsecvent și a angiotensinei II și a aldosteronului (vezi **Fig. 36.6**), în timp ce creșterea presiunilor de umplere atrială și arterială cresc eliberarea de ANP. Acești factori se combină pentru a reduce reabsorbția Na^+ în ducturile colectoare, astfel promovând excreția excesivă a Na^+.
- Prin contrast, la pacienții cu un ***aport scăzut de Na⁺*** sau la cei cu depleție volemică ca urmare a vărsăturilor sau diareei, scăderea volumului efectiv potențează activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și reduce secreția de ANP. Efectul net este creșterea reabsorbției Na^+ în ducturile colectoare, ducând la scăderea excreției Na^+. Aceasta va crește volumul extracelular spre normal.

Dacă ***hipovolemia se accentuează***, scăderea RFG va duce la creșterea reabsorbției Na^+ la nivel proximal și în ansa ascendentă, ceea ce contribuie la retenția Na^+. Acest lucru e realizat prin accentuarea activității simpatice cu acțiune directă asupra rinichilor și indirect prin stimularea secreției de renină/angiotensină II (vezi **Fig. 9.5B**) și eliberare non-osmotică a hormonului antidiuretic hipofizar (ADH), numit și vasopresină. Fenomenul de natriureză presională este mecanismul final adaptativ pentru modificările volumului sanguin circulant efectiv. Hipovolemia marcată persistentă duce la hipotensiune arterială sistemică și la creșterea reabsorbției de apă și sodiu în tubii proximali și în brațul ascendent al ansei lui Henle. Acest proces este parțial mediat de variațiile presiunii hidrostatice interstițiale și a producției de prostaglandine locale și de oxid nitric. Episoade recurente de hipovolemie pot, în timp, să ducă la boală cronică renală (BCR), astfel ca în recentul descris sindrom de nefropatie mezoamericană, a cărui cauză se crede că ar fi

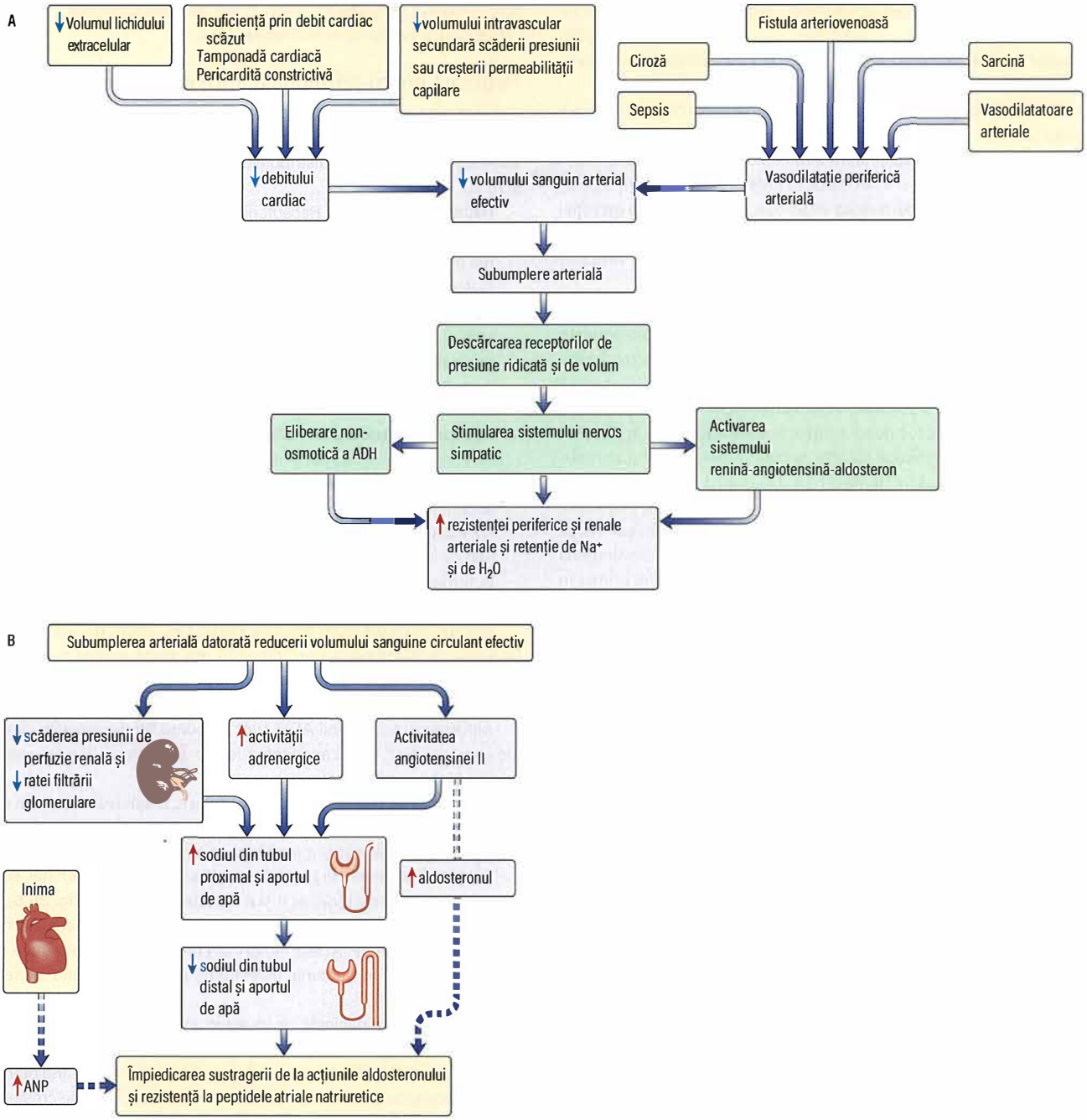


Fig. 9.5 Reglarea volumului extracelular. (A) Secvența evenimentelor unde o scădere a debitului cardiac sau dilatarea arterială periferică inițiază retenția renală de sodiu și apă. (B) Mecanismul împiedicării sustragerii de la acțiunile aldosteronului și rezistența la peptidele atriale natriuretice (ANP). ADH, hormon natriuretic. *(Modificat cu permisiunea Schrier RW. Renal and Electrolyte Disorders, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.)*

episoade recurente de stres termic la bărbați agricultori tineri și de vârstă medie aflați de-a lungul coastei Pacificului și din America Centrală.

Reglarea volumului lichidian în afecțiuni care evoluează cu edem

Sodiul și apa sunt reținute în ciuda volumului extracelular crescut în cazul stărilor edematoase, ca insuficiența cardiacă, ciroza hepatică și hipoalbuminemie în aceste afecțiuni, cauza retenției de apă și sodiu este fenomenul de subumplere arterială datorată scăderii debitului cardiac sau scăderii rezistenței arteriale periferice. Subumplerea arterială în aceste situații duce la scăderea presiunii de întindere (ex. „descărcarea" receptorilor arteriali de volum), ceea ce duce la activarea sistemului nervos simpatic, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a eliberării non-osmotice a ADH. Acești mediatori neuro-hormonali promovează retenția de apă și sare chiar și în cazul creșterii volumului extracelular (vezi **Fig. 9.5A**).

Mecanismul împiedicării sustragerii de la acțiunile aldosteronului și rezistenței la ANP

Activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este crescută în stările edematoase ca insuficiența cardiacă, ciroza hepatica și hipoalbuminemia, și acțiunea aldosteronului este mai persistentă față

Cadranul 9.4 Mecanismele transportului sodiului în diferite segmente ale nefronului

	Sodiu filtrat reabsorbit (%)	Mecanisme majore ale intrării luminale a Na^+	Factori majori reglatori ai transportului
Tubi proximali	60–70	Schimb de Na^+–H^+ și co-transportul Na^+ cu glucoza, fosfatul și alți compuși organici	Angiotensina II Noradrenalina (norepinefrina)
Ansa lui Henle	20–25	Co-transport de Na^+–K^+–$2Cl^-$	Flux Natriureză de presiune mediată de oxidul nitric
Tubi distali	5	Co-transport de Na^+–Cl^-	Flux
Ducte colectoare	4	Canale de Na^+	Aldosteron Peptidă atrială natriuretică

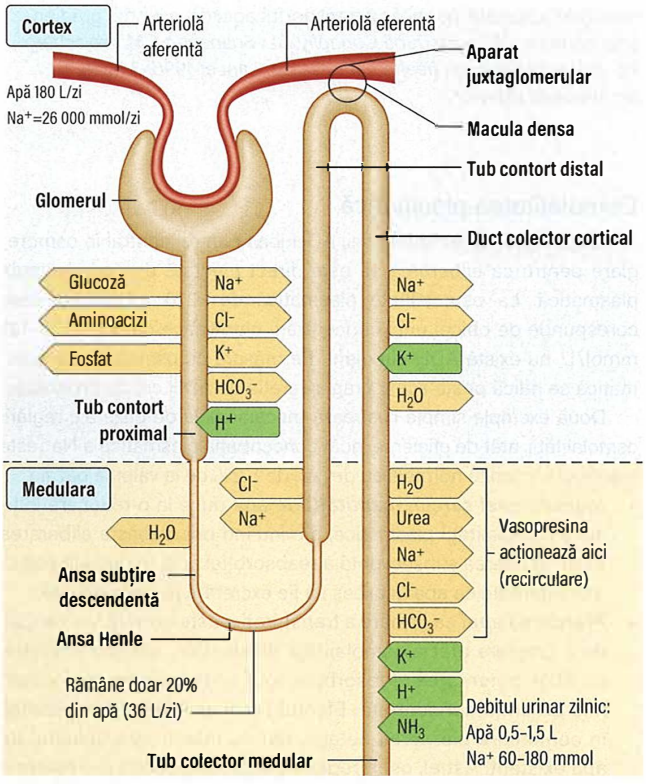


Fig. 9.6 Schimbul de electroliți și apă la nivelul nefronului. O cantitate de apă de 180 L și 26.000 mmol de sodiu intră zilnic în nefroni pe cale arterelor aferente renale. Îndepărtarea sau adăugarea de electroliți duce la excreția a aproximativ 1 L de apă și a 60–180 mmol de sodiu/zi.

de subiecții normali și pacienți cu hiperaldosteronism primar (Sindromul Conn), care au secreție crescută de aldosteron (vezi p. 606).

La subiecții normali, doze ridicate de mineralocorticoizi cresc inițial retenția de sodiu așa încât volumul extracelular crește cu 1,5–2 L. Ulterior, retenția de sodiu încetează, echilibrul sodiului se restabilește, și nu apare edemul. Această sustragere de la retenția de sodiu mediată prin mineralocorticoizi explică de ce edemele nu sunt o trăsătură caracteristică

Cadranul 9.5 Funcțiile majore ale fiecărei secțiuni din tubuli și bolile asociate

Locul	Funcția	Bolile asociate cu această secțiune a nefronului
Tub contort proximal (TCP)	TCP precoce: Reabsorbția solviților: glucoză, aminoacizi, bicarbonat, fosfat, proteine cu masa moleculară mica TCP tardive: Secreție/absorbție de urați TCP directă: Secreția medicamentelor (diuretice de ansă și tiazidice) și a metaboliților medicamentelor	Sindromul Fanconi: incapacitatea de a reabsorbi solviți și proteine cu masa moleculară mică. Duce la glucozurie, fosfaturie, aminoaciduria și proteinuria cu greutate moleculară mică. Poate fi cauzat de medicamente, mielom, boala Wilson și boli genetice rare Tipul 2 de acidoză tubulară renală (vezi p. 199)
Ansa lui Henle	Loc al concentrării în contracurent, care reglează funcția ansei, permițând controlul concentrației finale a urinei	Sindromul Barter (vezi p. 187)
Tub contort distal	Implicarea transportului sodiului și clorului, și a reabsorbției calciului și magneziului	Sindromul Gitelman (vezi p. 187) Sindromul Gordon (vezi p. 189)
Ducte colectoare	Reabsorbția Na^+ și apei Secreția potasiului Secreția bicarbonatului sau H^+	Sindromul Liddle (vezi p. 188) Pseudohipoaldosteronism de tip 1 (vezi p. 189) Diabet insipid nefrogen: rezistență la acțiunile vasopresinei. Duce la volume mari de urină diluată cu poliurie/polidipsie Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic hipofizar (SIADH; vezi p. 643) Tipul 1 de acidoză tubulară renală (vezi p. 199)

hiperaldosteronismului primar. Sustragerea depinde de creșterea ofertei de sodiu la nivelul locului de acțiune al aldosteronului în tubii colectori. Creșterea distală a ofertei de sodiu e obținută prin supraîncărcarea arterială mediată de creșterea volumului extracelular. Aceasta suprimă activitatea simpatică și generarea angiotensinei II, și crește eliberarea cardiacă de ANP cu creșterea rezultantă a presiunii de perfuzie renală și a RFG. Rezultatul net al acestor evenimente este reducerea absorbției sodiului în tubii proximali și creșterea ofertei de sodiu distal, care copleșește acțiunile de retenție a sodiului exercitate de aldosteron.

La pacienții cu suferințele edematoase descrise, ca insuficiența cardiacă, sustragerea de la acțiunile de retenție a sodiului datorate aldosteronului nu are loc și de aceea ei continuă să rețină apa ca răspuns la aldosteron. Acești pacienți manifestă natriureză substanțială la administrarea spironolactonei, care blochează receptorii mineralocorticoizi. Stimularea alfa-adrenergică și creșterea angiotensinei II cresc transportul sodiului în tubii proximali, iar perfuzia renală și RFG reduse cresc în continuare absorbția sodiului din tubii proximali prin prezentarea unei cantități mai reduse de sodiu și de apă în lichidul tubular. Scade oferta de sodiu pentru porțiunea distală a nefronului, și astfel și a tubului colector. În mod similar, creșterea eliberării de ANP cardiac în aceste condiții necesită concentrații optime de sodiu la locul de

acțiune al acestuia, în tubii colectori, pentru obținerea efectelor natriuretice dorite. Reducerea ofertei de sodiu la nivelul tubilor colectori este explicația retenției persistente a sodiului mediate de aldosteron, a lipsei fenomenului de sustragere și rezistenței la peptidele natriuretice la acești pacienți (vezi **Fig. 9.5B**).

Reglarea excreției apei

Homeostazia apei din organism este reglată de sete și de funcțiile de concentrare și diluție ale rinichiului. Acestea, la rândul lor, sunt controlate de osmoreceptorii intracelulari, aflați în principal în hipotalamus, de receptorii de volum din vasele de capacitanță din apropierea inimii, și pe calea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Dintre acestea, controlul major și cel mai bine înțeles este cel realizat prin intermediul osmoreceptorilor. Modificările concentrațiilor plasmatice de Na^+ și a osmolalității sunt sesizate de osmoreceptorii care influențează atât setea cât și eliberarea de ADH (vasopresină) din nucleii supraoptici ADH-ul joacă un rol central în concentrarea urinei prin creșterea permeabilității la apă a ducturilor colectoare corticale și medulare care sunt în mod normal impermeabile. Pentru vasopresină (ADH), există trei receptori majori cuplați cu proteina G:

- V_{1A} din celule musculare netede: activarea induce vasoconstricție.
- V_{1B} din pituitara anterioară și din creier: aceștia mediază efectul ADH asupra pituitarei, ducând la eliberarea de hormon adrenocorticotrop (ACTH).
- V_2 din celulele principale ale tubilor contorți distali renali și din ducturile colectoare: aceștia mediază răspunsul la ADH.

Capacitatea ADH de a crește osmolalitatea urinei e indirect legată de transportul din porțiunea ascendentă a ansei lui Henle, care absoarbe NaCl fără apă. Acest proces, care este pasul primar al mecanismului de contra-curent, are două efecte: diluează lichidul tubular și concentrează lichidul interstițial medular. În absența ADH, se reabsoarbe o cantitate limitată de apă în ducturile colectoare, și se excreta urină diluată. Din contră, prezența ADH promovează reabsorbția apei în ducturile colectoare în funcție de gradientul osmotic dintre lichidul tubular și interstițiul mai concentrat. Apare drept urmare creșterea osmolalității urinare și scăderea volumului urinar.

Ducturile colectoare corticale au două tipuri de celule (vezi și p. 1343) cu funcții diferite:

- ***Celulele principale*** (aproximativ 65%) au canale de sodiu și de potasiu în membrana apicală și, ca și în toate celelalte celule care reabsorb sodiu, au și pompe cu activitate de Na^+/K^+-ATP-ază în membrana bazo-laterală.
- ***Celulele intercalate***, comparativ, nu transportă NaCl (au o activitate de nivel mai redus Na^+/K^+-ATP-azică), dar joacă rol în manipularea hidrogenului și a bicarbonatului și în reabsorbția potasiului în stările cu depleție de potasiu.

Creșterea permeabilității pentru apă a ductelor colectoare, indusă de ADH, apare în mod primar în celule principale. ADH acționează asupra receptorilor de vasopresină V_2 localizați pe suprafața bazolaterală a celulelor principale, ducând la activarea adenilciclazei. Aceasta duce la activarea proteinkinazei și la mobilizarea veziculelor citoplasmatice preformate care conțin niște canale de apă unice (numite aquaporine) spre membrana luminală și mai apoi la inserția lor în aceasta. Canalele de apă deschid membrana luminală și permit pătrunderea apei în celule conform unui gradient osmotic (**Fig. 9.7**). Apa este apoi redată rapid circulației sistemice prin membrana bazolaterală. Când efectul ADH s-a epuizat, canalele de apă sunt îndepărtate din membranele luminale prin endocitoză și returnate citoplasmei. Apariția unui defect la oricare pas al acestei căi, cum ar fi în momentul atașării ADH de receptorul său ori în funcționarea canalelor de apă, determină rezistența la acțiunea ADH și creșterea debitului urinar. Această afecțiune se numește ***diabet insipid nefrogen***.

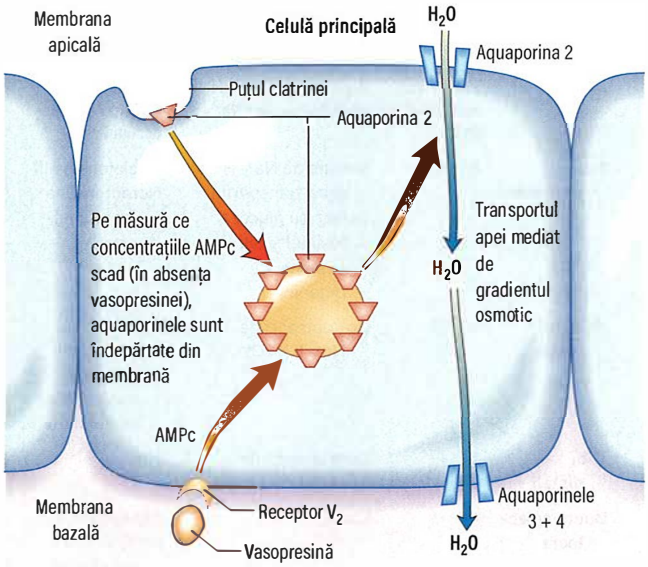


Fig. 9.7 Transportul apei mediat de aquaporine în tubii colectori renali. Stimularea receptorului de vasopresină 2 determină inserția mediată de adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc) a aquaporinei în membrana apicală, permițând transportul apei de-a lungul gradientului osmotic. *(Adaptat după Connolly DL, Shanahan CM, Weissberg PL. Water channels in health and disease. Lancet 1996; 347:211, cu permisiunea Elsevier.)*

Osmolalitatea plasmatică

Pe lângă reglarea excreției apei, ADH joacă un rol central în osmoreglare pentru că eliberarea sa este direct afectată de osmolalitatea plasmatică. La osmolalitate plasmatică de <275 mOsm/kg, care corespunde de obicei unei concentrații plasmatice de Na^+ <135–137 mmol/L, nu există ADH circulant. Pe măsură ce osmolalitatea plasmatică se ridică peste acest prag, secreția de ADH crește progresiv.

Două exemple simple ilustrează mecanismele de bază ale reglării osmolalității, atât de eficiente încât concentrația plasmatică a Na^+ este menținută în limite normale cu devieri de 1–2% de la valorile bazale.

- ***Ingestia unei sarcini (cantități) de apă*** duce la o reducere inițială a osmolalității plasmatice, diminuând prin aceasta eliberarea ADH. Scăderea subsecventă a reabsorbției apei în ductele colectoare permite ca apa în exces să fie excretată în urina diluată.
- ***Pierderea apei*** ca urmare a transpirației este urmată secvențial, de o creștere atât a osmolalității plasmatice, cât și a secreției de ADH, potențarea reabsorbției apei, și de excreția unui volum mic de urină concentrată. Efectul renal al ADH minimalizează în continuare pierderea de apă, dar nu înlocuiește deficitul de apă existent. Astfel, osmoreglarea optimă necesită o creștere a aportului de apă, care este stimulată de sete. Importanța setei poate fi ilustrată de studii ale pacienților cu diabet insipid central, care au deficit de ADH. Acești pacienți prezintă poliurie marcată, cauzată de declinul reabsorbției apei în ducturile colectoare. Totuși, ei nu devin hipernatremici pentru că pierderea urinară de apă este contrabalansată de mecanismul de sete.

Osmoreglarea versus reglarea volemică

Se crede frecvent eronat că reglarea concentrației plasmatice a Na^+ se află în strânsă legătură cu reglarea excreției de Na^+. De fapt, aceasta se află în strânsă legătură cu reglarea volemiei, care are senzori și efectori diferiți (receptori de volum) de cei implicați în echilibrul apei și osmoreglare (osmoreceptori).

Rolurile acestor două căi trebuie să fie separate când se evaluează pacienții.

- O ***încărcare cu apă*** este rapid excretată (în 4–6 ore) prin inhibarea eliberării ADH așa încât să nu existe decât reabsorbție neglijabilă sau deloc în ductele colectoare. Acest proces este în mod normal atât de eficient încât reglarea volumului nu este afectată și nu apar modificări ale eliberării ANP sau ale activității sistemului renină-angiotensină aldosteron. Astfel se va excreta o urină diluată cu mici modificări ale excreției Na^+.
- Administrarea de ***soluție salină 0,9%***, dimpotrivă, determină o creștere a volumului fără modificări ale osmolalității plasmatice. În acest context secreția de ANP este crescută, secreția de aldosteron e diminuată, iar cea de ADH nu se modifică. Efectul net este excreția adecvată a excesului de Na^+ într-o urină relativ izoosmotică.

În unele cazuri sunt modificate atât volumul cât și osmolalitatea și ambele căi sunt activate. De exemplu, dacă o persoană cu funcție renală normală ingerează chipsuri sau alune sărate fără să bea apă, excesul de Na^+ va ridica valoarea osmolalității plasmatice, determinând ieșirea osmotică a apei din celule și creșterea volumului extracelular. Creșterea osmolalității va stimula atât eliberarea ADH, cât și setea (principalul motiv pentru care multe restaurante și baruri oferă gustări gratuite sărate), în timp ce hipervolemia va potența secreția de ANP și o va suprima pe cea de aldosteron. Efectul net este creșterea excreției de Na^+ fără apă.

Principiul căilor reglatoare separate pentru volemie și osmolalitate este evident și în cazul ***sindromului secreției inadecvate de hormon antidiuretici hipofizar*** (***SIADH***, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Pacienții cu SIADH (vezi p. 643) manifestă afectarea excreției apei și hiponatremie (de diluție) cauzată de prezența persistentă a ADH. Totuși, eliberarea ANP și a aldosteronului nu sunt împiedicate și astfel, manipularea Na^+ rămâne intactă. Aceste observații au implicații în corectarea hiponatremiei în acest context, care necesită inițial restricția aportului de apă.

ADH este de asemenea secretat de stimuli non-osmolari ca stresul (ex. intervențiile chirurgicale, trauma), de reducerea marcată a volumului sanguin circulant efectiv (ex. insuficiență cardiacă, ciroză hepatică), de afecțiuni psihiatrice și greață, indiferent de osmolalitatea plasmatică. Aceasta e mediată de efectele activității simpatice exagerate la nivelul nucleilor nucleilor supraoptici și paraventriculari. Pe lângă retenția apei, eliberarea de ADH în aceste condiții promovează vasoconstricția datorată activării receptorilor de tip V_{1A} (vasopresină) distribuiți în celulele musculare netede din pereții vasculari.

Creșterea volumului extracelular

Creșterea volumului extracelular apare în numeroase afecțiuni. Semnele clinice depind de distribuirea volumului excesiv și de tipul creșterii, local sau sistemic. După principiile Starling, distribuția depinde de:

- tonusul venos, care determină capacitanța compartimentului sanguin și astfel presiunea hidrostatică
- permeabilitatea capilară
- presiunea oncotică – în principal dependent de albumina serică
- drenajul limfatic.

În funcție de acești factori, acumularea lichidelor poate duce la expansiunea volumului interstițial, a volumului sanguin sau a ambelor.

Tablou clinic

Edemul periferic este datorat expansiunii volumului extracelular cu cel puțin 2 L (15%). Prima parte a corpului care este afectată sunt gleznele. Edemele pot apare la față, mai ales dimineața, iar în cazul imobilizării la pat, edemele se pot acumula în regiunea sacrată. Expansiunea volumului interstițial poate determina edem pulmonar, revărsate pleurale, pericardice și ascită. Expansiunea volumului sanguin determină creșterea presiunii venelor jugulare, cardiomegalie, zgomote cardiace supraadăugate și crepitații bazale, ca și creșterea tensiunii arteriale.

Etiologie

Expansiunea volumului extracelular se datorează retenției renale de clorură de sodiu. Creșterea aportului oral de sare nu duce în mod normal la expansiune volemică din cauza mecanismelor homeostatice rapide care cresc excreția sării. Totuși, o perfuzie rapidă intravenoasă a unui volum mare de soluție salină va cauza expansiune volemică.

Insuficiența cardiacă

Reducerea debitului cardiac și scăderea consecutivă a volumului sanguin circulant efectiv și a presiunii de umplere duc la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la eliberarea non-osmotică de ADH, și la creșterea activității nervoase simpatice pe calea receptorilor de volum și a baroreceptorilor (vezi **Fig. 9.5B**). Stimularea sistemului nervos simpatic în exces crește indirect ADH-ul și răspunsul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în aceste condiții. Efectul cumulativ al acestor mediatori duce la creșterea rezistenței vasculare periferice și cea a arteriolelor renale și la retenția de sodiu și apă. Acești factori duc la expansiunea volumului extracelular și la creșterea presiunii venoase, determinând formarea edemelor.

Ciroza hepatică

Mecanismul este complex, dar implică vasodilatația periferică datorată creșterii generării de oxid nitric, care duce la reducerea VACE (volum arterial circulant efectiv) și a umplerii arteriale. Aceasta duce la activarea unui lanț de evenimente comune și altor afecțiuni cu vasodilatație periferică marcată și insuficiență cardiacă (vezi **Fig. 9.5**). Efectul cumulativ duce la retenția apei și a sodiului, cu formarea edemelor.

Sindromul nefrotic

Edemul interstițial este o caracteristică clinică comună hipoalbuminemiei, particular în sindromul nefrotic. Expansiunea compartimentului interstițial este secundară acumulării sodiului în compartimentul extracelular. Aceasta se datorează unui dezechilibru între aportul oral (sau parenteral) de sodiu și pierderea urinară de sodiu, ca și modificărilor transferului de lichide prin pereții capilarelor. Locul intrarenal de retenție a sodiului este reprezentat de ductele colectoare corticale (DCC), unde expresia și activitatea Na^+/K^+-ATP-azei sunt crescute de trei ori de-a lungul suprafeței bazolaterale (vezi **Fig. 9.6**). În plus, activitatea canalelor de sodiu epiteliale sensibile la amilorid este de asemenea crescută în DCC. Retenția renală a sodiului ar trebui contrabalansată în mod normal prin creșterea secreției de sodiu în ducturile colectoare medulare interioare, cauzată de eliberarea de ANP. Această cale reglatoare este modificată la bolnavii cu sindrom nefrotic prin creșterea catabolismului ***specific renal*** al guanozinmonofosfatului ciclic (GMPc, al doilea mesager pentru ANP) care urmează activării fosfodiesterazei.

Generarea edemelor a fost atribuită în mod clasic scăderii presiunii oncotice plasmatice și creșterii subsecvente a gradientului oncotic transcapilar. Totuși, presiunea oncotică și gradientul oncotic transcapilar rămân nemodificate și nici gradientul hidrostatic transcapilar nu este modificat.

Mecanismul edemelor din sindromul nefrotic este creșterea conductivității hidraulice capilare (o măsură a permeabilității). În plus, creșterea ANP circulant poate crește conductivitatea hidraulică capilară prin modificarea permeabilității complexelor intercelulare

joncționale. Mai mult, reducerea volumului sanguin circulant efectiv și scăderea subsecventă a debitului cardiac și a umplerii arteriale pot antrena un lanț de evenimente, ca în insuficiența cardiacă și ciroză (vezi anterior și **Fig. 9.2**). Acești factori duc la expansiunea volumului extracelular și la formarea edemelor.

Retenția sodiului

Scăderea RFG va reduce capacitatea rinichiului de a excreta sodiul. Aceasta poate fi acută, ca în sindromul nefritic acut (vezi p. 1360), sau poate apare ca parte a manifestării BCR. În insuficiența renală terminală, volumul extracelular este controlat de echilibrul dintre aportul de sare și îndepărtarea acesteia prin dializă.

Numeroase medicamente pot cauza retenție de sodiu, mai ales la acei pacienți la care funcția renală este deja afectată:

- ***Estrogenii*** determină o ușoară retenție de sodiu, din cauza unui efect slab aldosteron-like. Aceasta e motivul câștigului ponderal din faza premenstruală.
- ***Mineralocorticoizii și lemnul dulce (liquorice)*** (acesta din urmă potențează acțiunea cortizolului de retenție a sodiului) au acțiuni aldosteron-like.
- ***Medicamentele antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS)*** determină retenție de sodiu în prezența activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron în insuficiența cardiacă, în ciroză și stenoza arterei renale.
- ***Tiazolidindionele (TZD***; vezi p. 718) sunt larg utilizate în tratamentul diabetului de tip 2. Mecanismul lor de acțiune este atribuit legării de și activării sistemului de receptori gama activați de proliferarea peroxizomului (PPAR-γ). PPAR sunt factori transcriptori nucleari, esențiali în controlul metabolismului energetic, care sunt modulați prin legarea de metaboliții acizilor grași cu specificitate tisulară. Din cele trei izoforme ale PPAR, forma γ a fost studiată extensiv și prezentă în cantități mari în țesuturile adipos și hepatic, macrofage, celulele β pancreatice și celulele principale ale ductelor colectoare. Aceste medicamente au fost asociate cu retenția de sare și apă și sunt contraindicate la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Edemul indus de TZD se datorează și suprareglării canalelor epiteliale transportoare de Na (ENaC) dar prin căi diferite. Diureticele de elecție pentru edemele induse de TZD sunt amilorodul și triamterenul.

Cantități importante de sodiu și de apă pot fi acumulate în organism fără apariția edemelor evidente și fără dovezi de creștere a presiunii venoase centrale. În particular, în spațiul pleural sau ca ascită se pot acumula mai mulți litri de lichid; aceste spații devin astfel „spațiul al treilea". Oasele pot acționa ca și „scurgere" pentru sodiu și apă.

Alte cauze ale edemelor

- Inițierea tratamentului cu insulină în diabetul de tip 1 și realimentarea după malnutriție sunt ambele asociate cu dezvoltarea edemelor trecătoare. Mecanismul este complex dar implică suprareglarea ENaC în celulele principale ale ductelor colectoare. Acest transportor este sensibil la amilorid, ceea ce face ca amiloridul sau triamterenul să devină diureticul de elecție în cazul edemelor induse de insulină.
- Edemele pot fi și rezultatul creșterii presiunii capilare datorată relaxării arteriolelor precapilare. Cel mai bun exemplu sunt edemele periferice cauzate de blocanții canalelor de calciu dihidropiridinice ca amlodipina, care afectează până la 10% din pacienți. Edemele dispar de obicei odată cu încetarea administrării medicamentului.
- Edemul mai poate fi cauzat și de creșterea presiunii oncotice interstițiale ca rezultat al creșterii permeabilității capilare la proteine. Aceasta poate apare ca parte a unui sindrom rar de deficiență a complementului; la utilizarea terapeutică a interleukinei 2 în chimioterapia din cancer; sau în sindromul de hiperstimulare ovariană (vezi p. 632).

Edemele idiopatice

Acestea au tendința să apară la femeile fără insuficiență cardiacă, hipoalbuminemie și boli renale sau endocrine. Edemele sunt intermitente și deseori se accentuează în faza premenstruală. Starea se remite după menopauză. Pacientele acuză edemul feței, mâinilor, sânilor și coapselor și de senzația de balonare. Retenția de sodiu din cursul zilei și creșterea excreției sodiului în timpul decubitului dorsal sunt caracteristice; cauza ar putea fi scăderea anormală a volumului plasmatic la ridicare datorată creșterii permeabilității capilare la proteine. Edemele pot răspunde la diuretice, dar reapar la întreruperea acestora. Un sindrom similar de retenție de sodiu dependentă de diuretice poate fi determinat de abuzul de diuretice – de exemplu, ca parte a unei tentative de slăbire – și sindromul a fost descris înaintea introducerii diureticelor în scopuri clinice, așa încât cauza rămâne neclară.

Creșterea locală a edemelor

Aceasta nu reflectă tulburările controlului volumului extracelular per se dar poate induce confuzie clinică. Exemplele sunt edemul gleznelor datorat leziunilor venoase sau limfatice ca urmare a trombozei sau chirurgiei, edemele glezniere sau ale membrelor datorate imobilizării, edemele brațelor datorate trombozei subclaviei și edemul facial prin obstrucția venei cave superioare.

Tratament

Se va trata cauzal de câte ori va fi posibil. De exemplu, insuficiența cardiacă trebuie tratată, iar medicația cu potențial nociv, precum AINS, trebuie oprită.

Restricția de sodiu are numai un rol limitat dar e utilă la pacienții cu rezistență la diuretice. Aportul de sodiu poate fi redus cu ușurință la aproximativ 100 mmol (2 g) zilnic; scăderile sub aceste valori sunt deseori dificil de obținut fără a afecta gustul alimentelor.

Manevrele care cresc întoarcerea venoasă (ex. repausul strict la pat sau scufundarea în apă) stimulează excreția de sare și apă prin efecte asupra debitului cardiac și eliberarea de ANP, dar au rareori valoare practică.

Baza tratamentului constă în utilizarea ***agenților diuretici***, care cresc excreția de sodiu, clor și apă în rinichi (**Cadranul 9.6**). Acești agenți acționează interferând cu pompele membranare ionice prezente în nenumărate tipuri de celule; ele sunt specifice mai ales pentru rinichi fiind secretate în tubii proximali, ducând la concentrații mai mari în lichidul tubular decât în alte părți ale corpului.

Utilizarea clinică a diureticelor

Diureticele de ansă

Aceste diuretice puternice sunt utile în tratamentul oricărei cauze de supraîncărcare sistemică extracelulară. Ele stimulează excreția atât de clorură de sodiu cât și de apă prin blocarea canalelor de sodiu-potasiu-2-clorură (NKCC2) în poțiunea groasă ascendentă a ansei lui Henle (**Fig. 9.8**) și sunt utile în stimularea excreției apei în stările cu supraîncărcare relativă. Ele acționează de asemenea prin creșterea capacitanței venoase, efect ce apare înaintea instalării diurezei, cu ameliorare clinică rapidă a bolnavilor cu insuficiență ventriculară stângă, care precedă diureza. Efectele nedorite includ:

- retenție de urați, care determină guta
- hipopotasemie
- hipercalciurie care determină creșterea riscului formării calculilor pe bază de calciu
- hipomagneziemia
- scăderea toleranței la glucoză
- tubulonefrită alergică și alte reacții alergice
- mialgii – mai ales la utilizarea dozelor mari de bumetanidă

Cadranul 9.6 Tipuri de diuretice și utilizarea lor clinică

Clasa	Acțiune majoră	Exemple	Utilizare clinică	Potență
Diuretice de ansă	↓ Co-transportul Na^+-Cl^--K^+ în brațul gros ascendent al ansei lui Henle	Furosemid Bumetanidă Torasemid	Supraîncărcare volemică (ICC, sindrom nefrotic, BCR) SIADH	+++
Tiazide și diuretice înrudite	↓ Co-transportul Na^+-Cl în tubul contort proximal	Bendroflumetiazidă Clortalidona Metolazol Indapamid	Hipertensiune Supraîncărcare volemică (ICC) Hipercalciurie	++
Diuretice cu efect de economisire a potasiului	↓ Reabsorbția Na^+ (la schimb cu K^+) în ductele colectoare (celule principale)	Antagoniști ai aldosteronului, de ex. Spironolactona, Eplerenona Altele: amilorid, triamteren	Hiperaldosteronism (primar și secundar) Sindrom Bartter Insuficiență cardiacă Ciroză cu supraîncărcare hidrică Prevenția deficitului de K^+ în combinație cu diuretice de ansă sau tiazidice	+
Inhibitori de anhidrază carbonică	↓ Reabsorbția Na^+ HCO_3^- în ductele colectoare proximale ↓ Aqueous humour formation	Acetazolamida	Alcaloză metabolică Glaucom	±
Vasopresina/blocanți ai receptorilor de ADH (aquaretice)	Blocarea receptorilor V_2 în ductele colectoare producând diureza apei libere	Lixivaptan Tolvaptan Satavaptan Conivaptan iv (blochează și V_{1A})	Insuficiență cardiacă, ciroză, SIADH	+

ICC, insuficiență cardiacă congestivă; BCR, boală renală cronică; SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic.

- ototoxicitate (datorată acțiunii asupra activității pompei de sodiu din urechea internă) – mai ales la furosemid
- interferență cu excreția litiului, ducând la intoxicații.

Având în vedere oferta redusă în această clasă de medicamente, alegerea este simplă. Bumetadina orală are biodisponibilitate mai bună decât furosemidul, mai ales la pacienții cu edeme periferice severe, și are mai multe efecte benefice decât furosemidul asupra capacitanței în insuficiența ventriculară stângă.

Diureticele tiazidice

Diureticele tiazidice (vezi p. 1073) sunt mai puțin puternice decât diureticele de ansă. Ele acționează prin blocarea unui canal de sodiu în ***tubul contort distal*** (producând o formă indusă de sindrom Gitelman, care este asociată cu scăderea funcției acestui canal; vezi p. 188) (**Fig. 9.9**). Ele determină o retenție relativ mai mare de urați, intoleranță la glucoză și hipokaliemie comparativ cu diureticele de ansă. Ele interferează cu excreția apei și pot cauza hiponatremie, mai ales în combinație cu amiloridul și triamterenul. Acest efect este util clinic în diabetul insipid. Tiazidele reduc rezistența vasculară periferică prin mecanisme care nu sunt complet înțelese, dar care nu par să depindă de acțiunea lor diuretică, și sunt larg utilizate în tratamentul hipertensiunii esențiale. Sunt utilizate extensiv și în insuficiența cardiacă ușoară sau moderată. Tiazidele reduc excreția calciului. Acest efect este util pacienților cu hipercalciurie idiopatică, dar poate determina hipercalcemie. Sunt disponibili un număr mare de agenți, cu timpi de înjumătățire variabili dar fără alte caracteristici care ar putea facilita alegerea. Efectele Metolazonului nu depind de acțiunile asupra RFG, păstrându-și astfel efectul potent în tulburările renale.

Diureticele economisitoare de potasiu

Diureticele economisitoare de potasiu (**Fig. 9.10**) sunt de două tipuri:

- ***Antagoniști ai aldosteronului***, care intră în competiție cu aldosteronul în tuburile colectoare și scad absorbția sodiului, ex. spironoactona și eplerenona (care are un timp de înjumătățire mai scurt). Spironolactona este utilizată la pacienți cu insuficiență cardiacă pentru că reduce semnificativ mortalitatea la acești indivizi prin antagonizarea efectului fibrotic al aldosteronului asupra inimii. Eplerenona poate fi preferată pentru că este lipsită de proprietăți antiandrogenice sau antiprogesteronice.

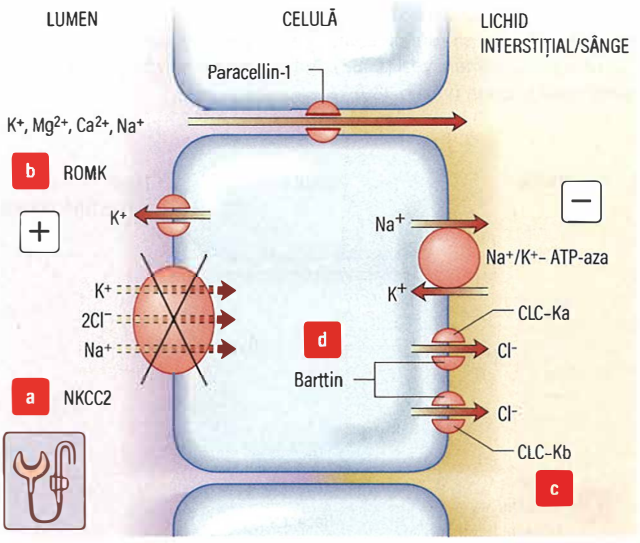


Fig. 9.8 Mecanismele de transport din brațul ascendent al ansei Henle. Clorura de sodiu este reabsorbită în porțiunea groasă ascendentă prin co-transportorul de sodiu-potasiu-2-clor sensibil la bumetadină (NKCC2), care este ținta diureticelor de ansă ca furosemidul. Transportorul electroneutru este condus de concentrațiile scăzute intracelulare de sodiu și clor generate de Na^+/K^+-ATP-ază și de canalele de clor bazolaterale specifice pentru rinichi (CLC-Kb). Disponibilitatea potasiului intraluminal este limitativă pentru NKCC2, iar reciclarea potasiului prin canalele de potasiu reglate de ATP (canale de K^+ medulare externe, ROMK) asigură funcționarea eficientă a NKCC și generează un potențial transepitelial pozitiv în lumen. Calciul și magneziul, odată cu sodiul și potasiul, sunt de asemenea absorbite paracelular în ansa groasă ascendentă. Sindromul Bartter: pierderea mutațiilor funcționale pentru diferitele tipuri de sindrom. (a) NKCC2 (tipul I). (b) ROMK (tip II). (c) CLC-Kb (tipul III). (d) Barttin (tipul IV). În plus, tipul V poate fi cauzat de o mutație cu câștig funcțional a receptorului sensibil la calciu (nu apare).

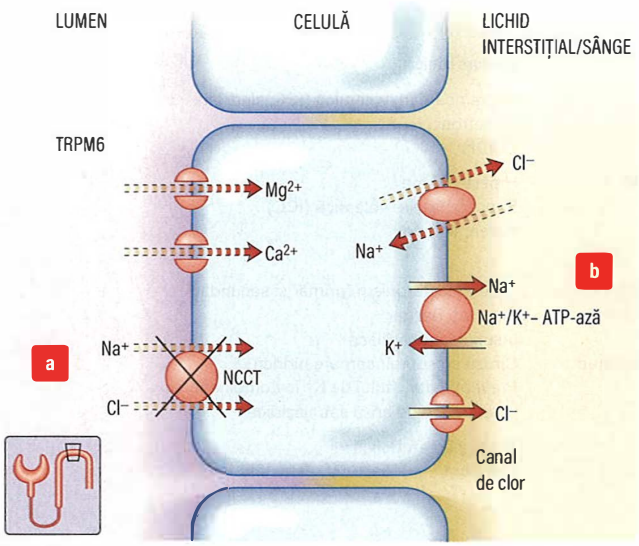


Fig. 9.9 Mecanismele de transport în tubul contort distal. (a) Clorura de sodiu este de obicei reabsorbită apical de co-transportorul clorurii de sodiu *sensibil la tiazide* (*NCCT*) în tubul contort distal. (b) Transportorul electro-neutru este activat de concentrațiile intracelulare scăzute de sodiu și de clor generate de Na^+/K^+-ATP-ază, și de un canal bazolateral de clor nedefinit. În acest segment al nefronului există un schimbător de canal pentru calciu situat apical și unul bazolateral cuplat cu sodiul. Mecanismele pentru transportul magneziului sunt similare celor pentru calciu, implicând *TRPM6*, un membru al familiei de receptori tranzitori potențiali. Mutația NCCT duce la reducerea reabsorbției clorurii de sodiu și la creșterea absorbției calciului (*Sindromul Gitelman*, vezi p. 188). Activitatea excesivă a NCCT duce la *sindromul Gordon* (vezi p. 189).

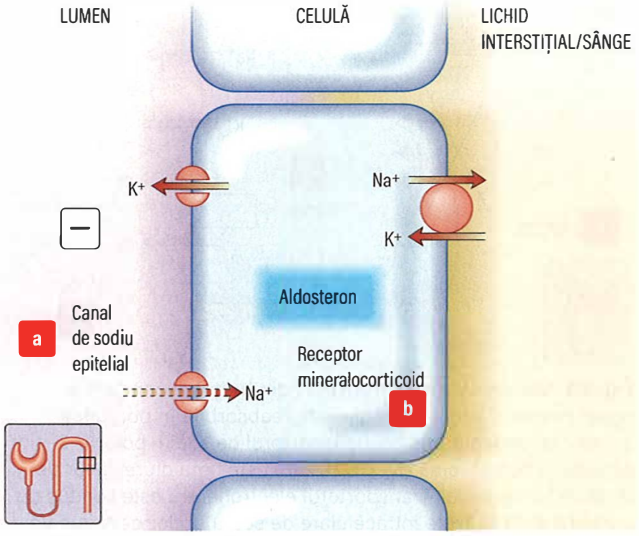


Fig. 9.10 Transportul reglat de aldosteron în ductele colectoare corticale. În condiții normale, *canalele epiteliale de sodiu* reprezintă bariera limitatoare de viteză pentru pătrunderea normală a sodiului din lumen în celulă. Voltajul rezultant transepitelial negativ în lumen (indicat de semnul minus) conduce secreția potasiului din celulele principale și secreția de protoni din celulele α-intercalate (vezi Fig. 9.15). (a) Locul de acțiune a amiloridului și triamterenului: mutația genei canalului epitelial de sodiu (*Sindromul Liddle*) determină reabsorbția sodiului și creșterea secreției potasiului (nu apare). (b) Locul de acțiune al antagoniștilor aldosteronului: mutația genei care codifică receptorul mineralocorticoid duce la pierderea de sare și scăderea secreției de potasiu.

- ***Amiloridul și triamterenul***, care inhibă preluarea sodiului prin blocarea canalelor epiteliale de sodiu în tubii colectori și scad excreția potasiului prin reducerea voltajului transepitelial negativ intraluminal. Sunt utilizați în special ca agenți economisitori ai potasiului cu tiazidice sau cu diuretice de ansă.

Inhibitorii anhidrazei carbonice

Aceștia sunt diuretice relativ slabe și sunt utilizate rareori, cu excepția tratamentului glaucomului. Ei determină acidoză metabolică și hipokaliemie.

Aquareticele (vasopresina și antagoniștii ADH)

Antagoniștii receptorilor de vasopresină V_2 sunt agenți foarte utili pentru tratamentul suferințelor asociate cu nivele ridicate de vasopresină, ca în insuficiența cardiacă, ciroză și SIADH (vezi p. 643). Antagoniștii receptorilor de vasopresină V_2 nepeptidici sunt eficienți în producerea diurezei apei libere la oameni. Studii efectuate asupra pacienților cu insuficiență cardiacă și ciroză sugerează că acești agenți ar permite normalizarea osmolalității serice cu restricție mai redusă de apă (vezi p. 186).

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

Această clasă de medicamente dezvoltată recent pentru diabetul de tip 2 a demonstrat efecte semnificative de protecție cardiacă și renală în studii clinice ample și acționează prin blocarea reabsorbției glucozei și sodiului în tubii proximali ducând la diureză osmotică și natriureză. Inhibitorii SGLT2 provoacă din acest motiv glicozurie (cu un deficit caloric modest) și ameliorarea controlului diabetului odată cu un efect modest antihipertensiv și diuretic, care poate fi parțial responsabil de efectele de protecție cardiovasculară.

Rezistența la diuretice

Rezistența poate apărea ca rezultat al:

- biodisponibilitate redusă
- scăderea RFG, care poate fi datorată reducerii volumului circulant în ciuda edemelor (ex. sindrom nefrotic, ciroză cu ascită), sau bolii renale intrinseci
- activarea mecanismelor de retenție a sodiului, mai ales aldosteronul.

Administrarea intravenoasă a diureticelor poate fi necesară pentru obținerea diurezei, și sunt necesare doze mari de diuretice de ansă pentru atingerea concentrațiilor adecvate în tubuli în cazul scăderii RFG. Totuși, doza zilnică de furosemid trebuie să fie limitată la un maxim de 2 g pentru adulți din cauza ototoxicității. Soluțiile de albumină administrate intravenos restabilesc temporar presiunea oncotică plasmatică în sindromul nefrotic și permit mobilizarea edemelor dar nu cresc efectul natriuretic al diureticelor de ansă.

Combinațiile diferitelor clase de diuretice sunt extrem de utile la pacienții cu edeme rezistente. Un diuretic de ansă cu un tiazidic inhibă două site-uri de reabsorție a sodiului; acest efect poate fi în continuare potențat de asocierea unui diuretic cu efect de cruțare a potasiului. Metolazona în combinație cu un diuretic de ansă este mai ales utilă în insuficiența cardiacă congestivă refractară pentru că acțiunea sa este mai puțin dependentă de filtrarea glomerulară. Totuși, această combinație puternică poate determina dezechilibre electrolitice severe.

Efecte asupra funcției renale

Toate diureticele pot crește concentrația plasmatică a ureei prin creșterea reabsorbției ureei în medulara renală. Tiazidicele pot de asemenea să promoveze dezmembrarea proteinelor. În unele situații, diureticele pot scădea RFG:

- Diureza excesivă determină depleție volemică și insuficiență pre-renală.
- Diureticele pot cauza nefrită tubulointerstițială alergică.
- Tiazidele pot determina direct o scădere a RFG; mecanismul este complex și neînțeles în întregime.

Lecturi suplimentare

Baum M. Inherited disorders of tubular transport. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29:165–167.
Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 16:1964–1975.
Knepper MA, Kwon T-H, Nielson S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med* 2015:1349–1358.
Peri A, Grohé C, Berardi R et al. SIADH: differential diagnosis and clinical management. *Endocrine* 2017; 55:311–319.

Scăderea volumului extracelular

Deficiența sodiului și a apei determină contractarea atât a spațiului interstițial cât și a volumului sanguin și poate afecta funcția organelor.

Talou clinic

Simptome

Simptomele sunt sete, crampe musculare, grețuri și vărsături, amețeala posturală. Depleția severă a volumului sanguin circulant efectiv determină hipotensiune și afectează perfuzia cerebrală, cauzând confuzie și eventual comă.

Semne

Semnele pot fi împărțite în cele datorate pierderii lichidului interstițial și cele datorate pierderii volumului circulant.

- ***Pierderea lichidului interstițial*** duce la pierderea elasticității cutanate („turgor") – rapiditatea revenirii la normal după pensare. Turgorul cutanat scade cu vârsta, mai ales la periferie. Turgorul din zona triunghiului anterior al gâtului sau de pe frunte este mai puțin dependent de vârstă, astfel că poate fi mai util.
- ***Pierderea volumului circulant*** duce la scăderea presiunii din compartimentele venoase și (dacă este severă) din cele arteriale. Pierderea până la 1 litru de lichid extracelular la un adult poate fi compensată prin venoconstricție și poate să nu ducă la apariția semnelor fizice.

  Pierderea unei cantități mai mari duce la următoarele:
- ***Hipotensiune posturală*** În mod normal, presiunea arterială crește în ortostatism, ca urmare a creșterii întoarcerii venoase datorată venoconstricției (aceasta menține presiunea de perfuzie cerebrală). Pierderea lichidului extracelular (subumplerea) împiedică acest fenomen și determină o scădere a tensiunii arteriale. Acesta este unul din cele mai timpurii și mai specifice semne ale depleției volemice, atâta vreme cât celelalte cauze de hipotensiune posturală sunt excluse (**Cadranul 9.7**).
- ***Presiune jugulară venoasă scăzută*** La pacienții hipovolemici, pulsațiile venoase jugulare pot fi văzute numai în poziție de decubit dorsal, sau chiar cu capul decliv, pentru că presiunea atriului stâng este mai mică de 5 cmH_2O.
- ***Venoconstricție periferică*** Aceasta produce piele rece cu venele periferice goale (dificil de canulat chiar atunci când pacientul are cea mai mare nevoie de tratament intravenos!). Semnul acesta lipsește deseori în sepsis, când vasodilatația periferică contribuie la hipovolemia efectivă.
- ***Tahicardie*** Aceasta nu este întotdeauna un semn de încredere. Tahicardia poate fi împiedicată de betablocante și de alte antiaritmice, iar hipovolemia poate activa mecanisme vagale și poate determina chiar bradicardie.

Etiologie

Sarea și apa pot fi pierdute din rinichi, tractul gastrointestinal sau din piele (**Cadranul 9.8**).

În plus, există un număr de situații în care semnele depleției volemice apar în ciuda unui volum de apă și de sare normal sau chiar crescut:

- Septicemia determină vasodilatație atât a arteriolelor, cât și a venulelor, ducând la o creștere marcată a capacitanței spațiului vascular. În plus, creșterea permeabilității la proteinele plasmatice duce la pierderea lichidelor din spațiul vascular spre interstițiu.
- Tratamentul cu diuretice a insuficienței cardiace sau a sindromului nefrotic poate duce la reducerea rapidă a volumului plasmatic. Mobilizarea edemelor poate dura mult mai mult.
- Tratamentul inadecvat al edemelor cu diuretice (ex. atunci când cauza este mai degrabă locală decât sistemică), ceea ce determină hipovolemie sistemică.

Investigații

Testele sanguine nu sunt în general utile pentru determinarea volumului extracelular. Ureea plasmatică poate fi crescută din cauza reabsorbției sale crescute și mai târziu, din cauza insuficienței prerenale (când crește și nivelul creatininei), dar este o modificare nespecifică. Sodiul urinar este scăzut dacă rinichii funcționează normal, dar induce în eroare în cazul în care cauza depleției volemice implică rinichii (ex. diuretice, boală renală intrinsecă). Osmolalitatea urinară este ridicată în depleția volemică (datorită reabsorbției crescute a apei), dar de asemenea induce deseori în eroare.

Evaluarea stării volemice apare în **Cadranul 9.9**.

Tratament

Principiul de bază este înlocuirea a ceea ce lipsește.

Hemoragia

Tratamentul rațional al hemoragiei acute este perfuzarea unei combinații de hematii și de substituenți plasmatici sau (dacă nu dispunem de aceștia) sânge integral. (Anemia cronică determină retenție de

? Cadranul 9.7 Hipotensiune posturală: câteva cauze de scădere a tensiunii arteriale la trecerea din decubit în ortostatism

Volum circulant diminuat (hipovolemie)

Insuficiență autonomă
- Diabet zaharat
- Amiloidoză sistemică
- Sindromul Shy-Drager
- Boala Parkinson
- Îmbătrânirea

Interferența medicației cu funcția autonomă
- Antidepresive triciclice

Interferența medicației cu vasoconstricția periferică
- Nitrații
- Blocanții canalelor de calciu
- Medicamente care blochează α-adrenoreceptorii

Repaus la pat prelungit (afectare cardiovasculară)

? Cadranul 9.8 Cauzele depleției volemului extracelular (hipovolemia)

Hemoragie
- Externă
- Ascunsă, ex. anevrismul aortic fistulizat

Arsuri

Pierderi gastrointestinale
- Vărsături
- Diaree
- Pierderi prin ileostomă
- Ileus

Pierderi renale
- Utilizarea diureticelor
- Defecte de conservare tubulară a sodiului
- Nefropatia de reflux
- Necroza papilară
  - Nefropatia datorată consumului de analgezice
  - Diabetul zaharat
  - Anemia falciformă (siclemie)

sodiu și de apă mai degrabă decât depleție volemică printr-un mecanism comun stărilor care evoluează cu vasodilatație periferică).

Pierderea de plasmă

Pierderea de plasmă, ca în arsuri sau peritonite severe, trebuie tratată cu plasmă umană sau cu un substituent al acesteia (vezi p. 221).

? Cadranul 9.9 Evaluarea statusului volemic

Se obține cel mai bine prin observații clinice simple, examen pe care trebuie să îl faceți personal (vezi figura de la p. 170). Verificați:

- Presiunea venoasă jugulară
- Presiunea venoasă centrală atât bazală cât și după proba de încărcare cu lichide (vezi p. 210)
- Modificările posturale ale tensiunii arteriale
- Radiografia toracelui
- Măsurarea seriată a greutății pacientului
- Măsurarea debitului urinar la intervale regulate

Pierderea de apă și electroliți

Pierderile de apă și electroliți, ca în vărsături, diaree sau pierderi renale excesive, trebuie tratate prin înlocuirea pierderilor. Dacă este posibil, acest lucru trebuie realizat prin aport oral de apă și săruri de sodiu. Acestea sunt disponibile ca și sodiu lent (600 mg, aproximativ 10 mmol pentru fiecare, Na^+ sau Cl^- pe tabletă), din care doza uzuală este de 6–12 tablete/zi în 2–3 L de apă. Ele sunt utilizate în cazul depleției cronice ușoare sau cronice de apă și sare, ca cea asociată pierderilor de sare renală.

Bicarbonatul de sodiu (500 mg, 600 mmol de Na^+ și de HCO_3^- pe tabletă) se administrează în doze de 6–12 tablete/zi cu 2–3 L de apă. Acestea sunt folosite în deplețiile ușoare sau cronice de sodiu cu acidoză (ex. BCR, insuficiența renală post-obstructivă, acidoza tubulară renală). Bicarbonatul de sodiu este mai puțin eficient decât clorura de sodiu în determinarea unei balanțe pozitive de sodiu. Soluțiile pentru rehidratare orală sunt descrise în **Cadranul 20.36**.

Lichidele intravenoase

Uneori este necesară administrarea lichidelor intravenoase (**Cadranul 9.10**, **Fig 9.11**). Perfuzarea rapidă (ex. 1.000 mL pe oră sau chiar

i Cadranul 9.10 Preparate lichide intravenoase pentru tratamentul tulburărilor hidroelectrolitice

Lichid i.v.	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	HCO_3^- (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	Indicații[a]
Valori plasmatice normale	**142**	**4.5**	**26**	**103**	
Clorură de sodiu 0.9%	150	–	–	150	1
Clorură de sodiu 0.18% + Glucoză 4%	30	–	–	30	2
Glucoză 5% + Clorură de potasiu 0.3%	–	40	–	40	3
Bicarbonat de sodiu 1.26%	150	–	150	–	4
Soluție Hartmann[b]	131	5	29 (ca lactat)	111	4,5
Plasma-Lyte	140	5	27 (ca acetat) 23 (ca gluconat)	98	4,5

[a] 1. Expansiune volemică la pacienții hipovolemici. Rar, pentru menținerea echilibrului hidric când există pierderi mari de sodiu. Sodiul (150 mmol/L) este mai ridicat în plasmă și rezultatul poate fi hipertensiunea. Deseori este necesar să se adauge KCl 20-40 mmol/L.
2. Menținerea echilibrului hidric la pacienții normovolemici, normonatriemici.
3. Pentru înlocuirea apei. Poate fi administrat cu sau fără clorură de potasiu. Poate fi administrat alternativ cu soluție salină de 0,9% ca și alternativă la (2).
4. Pentru expansiune volemică, la pacienții hipovolemici, acidotici, alternând cu (1). Ocazional, pentru menținerea echilibrului hidric combinat cu (2) la pacienții cu pierderi de sare, acidotici.
5. Pentru expansiune volemică la pacienții hipovolemici. Poate fi mai bun decât soluția salină de 0,9% la pacienții cu sepsis și hipovolemie relativă.

[b] Soluția Hartmann de asemenea conține 2 mmol/L de calciu.

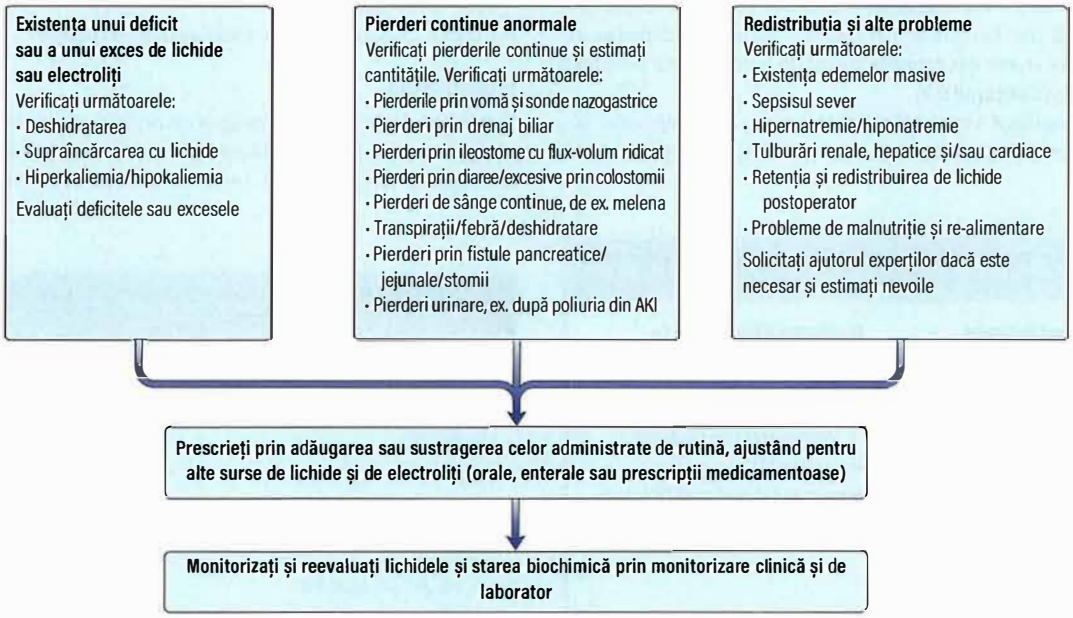


Fig. 9.11 Tratamentul intravenos cu lichide. AKI, injurie renală acută.

mai rapid) de NaCl 0,9% este necesară în cazul hipotensiunii și a tulburărilor de perfuzie de organ (ex. oligurie, confuzie). Totuși, la pacienții critici utilizarea soluțiilor cristaloide balansate (sol Hartmann sau Plasma-Lyte, care au concentrații de clor mai mici decât cele saline) au dus la rate mai scăzute de deces de orice cauză, de terapii de substituție renale noi sau de disfuncție renală comparativ cu utilizarea serului fiziologic, în special în cazul administrării volumelor mari de substituție.

În aceste situații sunt vitale evaluările clinice repetate. Hipovolemia severă induce vasoconstricție, care menține întoarcerea venoasă, corectarea suprarapidă nu dă timp ca aceasta să fie reversată, ducând la semne de supraîncărcare circulatorie (ex. edem pulmonar), chiar dacă ramâne un deficit de lichid extracelular total. În formele mai puțin severe de depleție de lichid extracelular, lichidul ar trebui înlocuit cu o viteză de 1.000 mL la fiecare 4–6 ore, din nou cu evaluări clinice repetate. Pentru evitarea depleției lichidiene în perioada intervenției chirurgicale, se pot administra 1–2 L în 24 ore, amintindu-ne că intervenția chirurgicală este un stimul pentru retenția de sodiu și apă și că supraîncărcarea poate fi la fel de periculoasă ca subadministrarea. Este crucială monitorizarea regulată a fișelor de echilibru hidric, a greutății corporale și a analizelor de biochimie.

Pierderea de apă

Aceasta determină depleția volumului extracelular doar în cazurile severe pentru că pierderea este distribuită în mod egal între toate compartimentele hidrice ale organismului. În situațiile rare în care există un deficit adevărat numai de apă, ca în diabetul insipid sau la un pacient incapabil să bea (ex. postchirurgical), tratamentul corect constă în administrarea apei.

În cazul în care este necesar tratament intravenos, apa este administrată sub forma glucozei 5% cu K^+ pentru că apa pură ar duce la liza osmotică a hematiilor.

Lecturi suplimentare

El Gkotmi N, Kosmeri C, Filippatos TD et al. Use of intravenous fluids/solutions: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2017; 33:459–471.
Huang L, Zhou X, Yu H. Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: a meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 51:1–9.
Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829–839.

TULBURĂRILE CONCENTRAȚIEI DE SODIU

Acestea sunt cel mai frecvent considerate ca fiind tulburări ale conținutului de apă. Așa cum s-a discutat mai sus, conținutul de sodiu este reglat de receptorii de volum; conținutul de apă este ajustat pentru a menține, la persoanele sănătoase, o osmolalitate normală și (în absența electroliților osmotic activi în mod anormal) o concentrație normală de sodiu. Tulburările concentrației sodiului sunt cauzate de tulburări ale echilibrului apei.

Totuși, studiile de rezonanță magnetică nucleară recentă neinvazivă cantitativă cu sodiu (Na-IRM) efectuate pe pacienți au arătat că:

- cantități remarcabile de Na sunt depozitate în mușchi, oase și tegumente fără apă
- lichidele din interstițiul tegumentar sunt hipertone comparativ cu plasma
- stresul osmotic interstițial activează mecanisme locale în celulele imune și capilarele limfatice pentru clearance-ul electroliților și pentru menținerea mediului intern, sugerând că homeostazia Na necesită mecanisme reglatorii adiționale extrarenale.

Hiponatremia

Hiponatremia (Na <135 mmol/L) este cea mai comună anomalie biochimică la pacienții spitalizați, până la 35% din cei internați dezvoltând hiponatremie în perioada internării. Cauzele depind de modificările asociate ale volumului extracelular:

- hiponatremie cu hipovolemie
- hiponatremie cu euvolemie
- hiponatremie cu hipervolemie.

Rareori hiponatremia poate fi „pseudohiponatremie". Aceasta apare în hiperlipidemie (fie prin hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie) sau hipernatremie unde apare o valoare fals scăzută a sodiului, sodiul fiind reținut în faza apoasă dar având concentrația exprimată pentru volumul total de plasmă. În acest caz osmolalitatea plasmatică este normală și de aceea tratamentul „hiponatremiei" nu este necesar. Rețineți că trebuie să excludeți „hiponatremia" artefactală, determinată de recoltarea sângelui din brațul în care se perfuzează lichid cu concentrație scăzută de sodiu.

Hiponatremia cu hipovolemie

Aceasta se datorează pierderii excesive de apă; cauzele sunt enumerate în **Cadranul 9.11**. În această situație, secreția de ADH este suprimată inițial (pe calea osmoreceptorilor hipotalamici) dar, pe măsură ce volumul hidric se pierde, receptorii de volum depășesc osmoreceptorii stimulând atât setea cât și eliberarea de ADH. Aceasta este o tentativă a organismului de a conserva volumul circulant pe seama osmolalității.

Cu pierderile extrarenale și rinichii normofuncționali, excreția urinară de sodiu scade ca răspuns la depleția volemică, la fel și excreția apei, ducând la o urină concentrată care conține <10 mmol/L de sodiu. Totuși, în boala renală cu pierdere de sare, compensarea renală nu mai poate să apară și singura protecție fiziologică rămâne creșterea aportului de apă ca răspuns la sete.

Talou clinic

Odată cu depleția sodiului, tabloul clinic este dominat de obicei de semne de depleție volemică (vezi p. 181). Diagnosticul este evident de obicei în cazul istoricului de pierderi intestinale, diabet zaharat cu hiperglicemie semnificativă, sau abuz de diuretice. Examinarea pacientului este deseori mai utilă decât investigațiile biochimice, care includ electroliții plasmatici și urinari și osmolalitatea.

Cadranul 9.12 arată pierderile zilnice potențiale de apă și electroliți din intestin. Pierderile datorate bolilor renale sau adrenocorticale pot fi mai greu de identificat dar o concentrație urinară de sodiu de >20 mmol/L, n prezența unei depleții volemice clinic evidentă, sugerează o pierdere renală.

? Cadranul 9.11 Cauzele hiponatremiei cu scăderea volumului extracelular (hipovolemie)

Extrarenală (sodiu urinar <20 mmol/L)	Renală (sodiu urinar >20 mmol/L)
• Vărsături	• Diureză osmotică (ex. hiperglicemia, uremia severă)
• Diaree	• Diuretice
• Hemoragie	• Insuficiență adrenocorticală
• Arsuri	• Boală renală tubulointerstițială
• Pancreatită	• Faza de recuperare a necrozei tubulare acute

Cadranul 9.12 Concentrațiile medii și pierderile potențiale zilnice de apă și electroliți pe cale intestinală

	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	Volum (mL în 24 h)
Stomac	50	10	110	2500
Intestin subțire				
Ileostomie recentă	120	5	110	1500
Ileostomie adaptată	50	4	25	500
Bila	140	5	105	500
Suc pancreatic	140	5	60	2000
Diaree	130	10–30	95	1000–2000+

Tratament

Acesta este direcționat la cauza primară de câte ori este posibil la un pacient sănătos:

- Administrați amestecuri orale de electroliți-glucoză (vezi p. 543).
- Creșterea aportului de sodiu cu sodiu lent de 60–80 mmol/zi.

La un pacient cu vărsături sau depleție volemică severă:

- Administrați lichide intravenoase cu suplimente de potasiu, adică 1,5–2 L de glucoză 5% (cu 20 mmol K^+) și 1 L de soluție salină 0,9% în 24 ore plus pierderile măsurate.
- Corectarea anomaliilor acido-bazice nu este de obicei necesară.

Hiponatremia cu euvolemie

Hiponatremia cu euvolemie (**Cadranul 9.13**) rezultă dintr-un aport oral de apă mai mare decât capacitatea rinichilor de excreție (hiponatremie de diluție); nu există modificări ale conținutului de sodiu al organismului dar osmolalitatea plasmatică este scăzută.

- La pacienții cu funcție renală normală, hiponatremia de diluție este rară chiar dacă acesta bea aproximativ 1 L pe oră.
- Cea mai comună cauză iatrogenă este perfuzia de glucoză 5% cu potasiu în exces la pacienții din postoperator; în această situație, hiponatremia este exacerbată de o creștere a secreției de ADH ca răspuns la stres.
- Hiponatremia postoperatorie este o problemă comună (văzută la aproximativ 1% din pacienți) cu hiponatremie *simptomatică* care apare la 20% din acești pacienți.
- Alergătorii de maraton care beau apă excesiv pot deveni hiponatremici. Chiar și acele așa-zise „băuturi sportive izotone" pot duce la hiponatremie, pentru că ele conțin puțin sodiu, osmolalitatea lor datorându-se hidraților de carbon, care sunt metabolizați la apă și energie.
- Femeile în perioada de premenopauză sunt cele mai expuse la riscul de a dezvolta encefalopatie hiponatremică postoperatorie, valorile postoperatorii de ADH, la femeile tinere, fiind de 40 de ori mai mari decât la bărbații tineri.

Pentru a preveni hiponatremia, evitați să utilizați lichide hipotone postoperator și administrați soluție salină de 0,9% doar dacă nu este contraindicată. Sodiul seric trebuie să fie măsurat zilnic la fiecare pacient care primește lichide parenteral continuu.

Un oarecare grad de hiponatremie este obișnuit în injuria renală oligurică, în timp ce în BCR este cel mai des datorată indicațiilor greșite de a administra volume mari de lichide.

Sindromul de secreție inadecvată de ADH

Acesta este descris la pagina 643. Există o secreției excesivă de ADH, care determină retenție de apă și hiponatremie.

Cadranul 9.13 Cauze de hiponatremie cu volum extracelular normal (euvolemie)

Eliberare anormală de hormon antidiuretic (ADH)
- Neuropatie vagală (insuficiența inhibiției eliberării de ADH)
- Deficit de hormon adrenocorticotrop (ACTH) sau de glucocorticoizi (boala Addison)
- Hipotiroidism
- Depleție severă de potasiu

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic hipofizar (SIADH)
- Vezi Cadranul 21.54

Boli psihice
- „Polidipsia psihogenă"
- Tratament antidepresiv

Creșterea sensibilității la ADH
- Clorpropamid
- Tolbutamid

Substanțe ADH-like
- Oxitocină
- Desmopresină

Substanțe osmotic active nemăsurate care stimulează osmotic eliberarea de ADH
- Glucoză
- Utilizarea cronică eronată a alcoolului
- Manitol
- Sindrom de celulă bolnavă (pierderi de ioni intracelulari)

Talou clinic

Simptomele hiponatremiei de diluție sunt comune în cazul dezvoltării rapide a acesteia (<48 ore, deseori postoperator). Simptome inechivoce neurologice apar rareori până nivelul seric al sodiului scade sub 125 mmol/L, și sunt asociate mai frecvent cu valori în jur de 115 mmol/L sau mai joase, mai ales în cazurile cronice. La pacienții vârstnici totuși, chiar și forme medii de hiponatremie cu valori de 130–135 mmol/L au fost asociate cu creșterea riscului de cădere și cu modificări subtile ale stării cognitive. Ele se datorează migrării apei în celulele cerebrale ca răspuns la scăderea osmolalității extracelulare.

Encefalopatia hiponatremică

Simptomele și semnele includ cefalee, confuzie și neliniște ducând la o stare de amețeală, mioclonii, convulsii generalizate și eventual comă. Rezonanța magnetică nucleară (IRM) cerebrală poate releva un edem cerebral, dar în contextul anomaliilor electrolitice și a simptomelor neurologice, ea poate fi de folos în formularea unui diagnostic de confirmare.

Factori de risc pentru dezvoltarea encefalopatiei hiponatremice

Adaptarea creierului la hiponatremie presupune inițial depleția sângelui și LCR, dar și a sodiului, potasiului și osmoliților organici, în scopul scăderii osmolalității cerebrale. Adaptarea poate fi compromisă de factori care interferează. Acești factori sunt cei care, mai degrabă decât modificările valorilor absolute ale sodiului seric, sunt predictivi pentru encefalopatia hiponatremică.

- ***Copiii*** sub 16 ani sunt la risc crescut din cauza raportului relativ mare dintre volumele cerebral și intracranian comparativ cu adulții.
- ***Femeile în perioada de premenopauză*** sunt mai predispuse la dezvoltarea encefalopatiei decât femeile postmenopauză și decât bărbații datorită efectelor inhibitorii ale hormonilor sexuali și ale vasopresinei asupra circulației cerebrale, ducând la vasoconstricție și hipoperfuzie cerebrală.
- ***Hipoxemia*** este un factor de risc major pentru encefalopatia hiponatremică. Pacienți cu hiponatremie care dezvoltă hipoxie, de orice cauză, prezintă un risc ridicat de mortalitate. Hipoxia este cel mai puternic predictor al mortalității la pacienții cu hiponatremie simptomatică.

Investigații

Etiologia hiponatremiei cu volum extracelular aparent normal necesită investigații:

- ***Tulburări ale electroliților urinari și plasmatici.*** Concentrațiile plasmatice ale sodiului, clorului și ale ureei sunt mici, determinând osmolalitate joasă. Concentrația urinară de sodiu este în general ridicată și osmolalitatea urinară este tipic mai mare decât osmolalitatea plasmatică.
- ***Continuarea investigațiilor.*** Este necesară excluderea bolii Addison, a hipotiroidismului, a sindromului de secreție inadecvată de ADH (SIADH) și a retenției apei determinată de medicație, ex. clorpropamida.

Depleția potasiului și magneziului potențează eliberarea ADH și reprezintă cauze ale hiponatremiei asociată diureticelor.

SIADH este deseori supradiagnosticat. Unele cauze sunt asociate cu prag mai scăzut pentru eliberarea ADH, mai degrabă decât cu eliberare complet autonomă a ADH; unul din aceste exemple este consumul cronic de alcool.

Tratament

De câte ori este posibil, trebuie corectată cauza subiacentă (**Cadranul 9.14**).

- ***Majoritatea pacienților.*** Majoritatea cazurilor sunt gestionate simplu prin restricția aportului de apă (la 1.000 sau chiar la 500 mL/zi) cu revizuirea tratamentului diuretic. Deficiențele de magneziu și de potasiu trebuie să fie corectate. În deficiența de sodiu medie este suficientă administrarea lentă a unei soluții de clorură de sodiu 0,9% (1 L în 24 ore).
- ***Debut acut cu simptome.*** Cea mai comună cauză de hiponatremie acută la adulți este hiponatremia postoperatorie iatrogenă. Alte cauze sunt ingestia exagerată de apă asociată psihozelor, ca în cazul maratoniștilor și utilizatorilor de Ecstasy (un drog recreațional). Toate acestea sunt urgențe medicale acute și trebuie tratate imediat și agresiv. Pentru pacienții cu semne neurologice severe, cum ar fi convulsiile, coma sau edemul cerebral, trebuie utilizate ***soluții saline hipertone*** (3%, 513 mmol/L) Administrarea trebuie să fie foarte lentă (nu mai mult de 70 mmol/ore), obiectivul fiind creșterea sodiului seric cu 4–6 mmol/L în primele 4 ore, dar creșterea absolută nu trebuie să depășească 15–29 mmol/L în 48 ore. În general sodiul plasmatic nu trebuie corectat >125–130 mmol/L. Presupunând că apa totală a organismului reprezintă 50% din greutate, 1 mL/kg din soluția de clorură de sodiu de 3% va crește sodiul plasmatic cu 1 mmol/L.
- ***Hiponatremia simptomatică la pacienții cu patologie intracraniană.*** Acesta trebuie tratată agresiv și imediat cu soluție salină 3%, ca și în hiponatremia acută.
- ***Hiponatremia cronică/asimptomatică.*** Dacă hiponatremia s-a dezvoltat lent, cum se întâmplă în majoritatea cazurilor, creierul se va fi adaptat prin reducerea osmolalității intracelulare, iar hiponatremia trebuie corectată lent.

Totuși, din punct de vedere clinic, este dificil de știut de cât timp a apărut hiponatremia, administrarea soluției salină de 3% fiind necesară.

Cadranul 9.14 Elemente cheie în tratamentul hiponatremiei

- Tratați întotdeauna cauza subiacentă
- Care este statusul volemic al pacientului?
  - Dacă este hipovolemic: rehidratare cu soluție salină 0,9%
  - Dacă este euvolemic (SIADH): restricție lichidiană la 500–700 mL/zi
  - Dacă este hipervolemic (boală renală cronică/insuficiență cardiacă): restricție lichidiană și salină, considerați administrarea unui diuretic de ansă
- Hiponatremie simptomatică prezentă (convulsii/comă)?
  - Da: terapie intensivă; soluție salină 3% 1 mL/kg într-o oră
- Hiponatremie acută or cronică prezentă?
  - Acută: cel mai probabil va dezvolta hiponatremie simptomatică
  - Cronică: risc crescut de demielinizare osmotică ca urmare a corectării rapide
  - Dacă nu se știe sigur: administrați foarte lent soluție salină 3%
- Verificați frecvent nivelul seric de sodiu: chiar la interval de 1–2 ore
- Corecția nu trebuie să depășească 8 mmol în primele 24 ore și 18 mmol în 48 ore

Sindromul de demielinizare osmotică

Evitarea sindromului de demielinizare osmotică

O creștere rapidă a osmolalității extracelulare, mai ales dacă există o „ascensiune" spre valori ridicate ale sodiului și osmolalității, va duce la sindromul de demielinizare osmotică (SDO), cunoscut în trecut sub numele de demielinizare centrală pontină, o complicație neurologică devastatoare. Concentrația plasmatică a sodiului la pacienții hiponatremici nu trebuie să crească cu mai mult de 8 mmol/L/zi. Viteza de creștere a sodiului plasmatic trebuie să fie chiar mai mică la pacienții cu risc crescut de SDO: de exemplu, la cei care consumă alcool excesiv, cirotici, malnutriți sau hipokaliemici. Alți factori predispozanți la demielinizare sunt hipoxemia preexistentă și iradierea sistemului nervos central. Diagnosticul SDO se bazează pe apariția unor leziuni caracteristice hipodense pe imaginile T_1 și leziuni hiperdense la imaginile T_3 pe IRM; ele au nevoie de 2 sau 3 săptămâni pentru apariție.

Fiziopatologia SDO nu este pe deplin înțeleasă. Cea mai plauzibilă explicație este aceea că creierul pierde osmoliți organici foarte repede pentru a se adapta la hiponatremie astfel încât osmolaritatea este similară în compartimentele intracelular și extracelular. Totuși, neuronii preiau osmoliți organici încet în faza de corectare rapidă a hiponatremiei, rezultând un compartiment intracelular hipoosmolar și contracția celulelor endoteliale ale vaselor cerebrale. Ca urmare, bariera hematoencefalică va fi invalidată funcțional, permițând pătrunderea cerebrală a limfocitelor, complementului și citokinelor, lezarea oligodendrocitelor, activarea celulelor microgliale și demielinizarea.

Problema crucială a tratamentului hipovolemiei este ***evitarea corectării rapide*** pentru că aceasta poate fi fatală. O creștere rapidă a sodiului plasmatic se datorează aproape întotdeauna diurezei apoase, care apare de câte ori acțiunea vasopresinei (ADH) se oprește brusc; de exemplu odată cu repleția volemică la bolnavii cu depleție volemică intravasculară, la suplimentarea cortizolului la bolnavii cu boală Addison, sau cu rezoluția stimulilor non-osmotici pentru eliberarea vasopresinei, cum ar fi grețurile sau durerea. Uneori, totuși hiponatremia cronică poate să apară în absența excesului de vasopresină. Chiar și în aceste cazuri, diureza apoasă datorată ***creșterii filtratului distal*** este cauza principală a creșterii rapide a sodiului plasmatic.

În absența vasopresinei, *se presupune în general*, că volumul total de urină este egal cu volumul filtratului livrat la nivelul nefronului distal, adică RFG minus volumul reabsorbit în tubul contort proximal. Aproximativ 80% din RFG se reabsoarbe în tubul contort proximal în condiții normale (și reabsorbția crește și mai mult în prezența depleției volemice intravasculare). Totuși, în *realitate*, excreția apei va fi mai mică decât volumul de filtrat care ajunge distal, chiar și în absența vasopresinei, pentru că se reabsoarbe o cantitate semnificativă de apă în porțiunea interioară a ductelor colectoare medulare datorită permeabilității reziduale la apă a acestora, accelerată de o forță osmotică foarte mare în interstițiu (vezi **Fig. 36.3**).

Chiar o diureză apoasă modestă la vârstnici cu masă musculară redusă poate determina creșterea rapidă a sodiului plasmatic. Mai mult, există un risc mai ridicat de SDO dacă există și hipokaliemie. În astfel de cazuri, dacă sodiul plasmatic crește prea rapid din cauza diurezei apoase anticipate, administrarea desmopresinei pentru a opri diureza apoasă este benefică. Dacă totuși sodiul plasmatic crește, cea mai bună strategie este să se scadă nivelul sodiului plasmatic la limita maximă de corecție (<8 mmol/L) prin administrare de glucoză 5%.

Hiponatremia reversibilă convertită la hipernatremie

La mulți pacienți, cauza retenției apei este reversibilă (ex. hipovolemie, diuretice tiazidice). Prin corectarea cauzei, nivelele de vasopresină scad și sodiul plasmatic crește cu până la 2 mmol/L pe oră ca rezultat al excreției unei urini diluate. Această diureză excesivă apoasă trebuie anticipată și prevenită prin utilizarea desmopresinei.

Pacienții cu hiponatremie cronică și hipokaliemie concomitentă sunt în special susceptibili la supracorecție. Sodiul plasmatic este o funcție a raportului dintre sodiul schimbabil plus potasiul din organism și apa totală, așa încât administrarea de potasiu va crește concentrația de sodiu. De exemplu, un pacient cu simptomatologie ușoară și cu sodiul plasmatic <120 mmol/L și potasiul <2 mmol/L are potențialul de a dezvolta SDO ca urmare a hipercorecției hiponatremiei simplu ca și rezultat direct al înlocuirii deficitului masiv de potasiu.

Antagoniștii hormonului antidiuretic (antagoniștii vasopresinei antagonists)

Antagoniștii receptorilor de vasopresină V_2 (vezi p. 180), care produc diureză cu apă liberă, sunt utilizați în studii clinice pentru tratamentul encefalopatiei hiponatremice. Trei agenți orali, lixivaptan, tolvaptan și satavaptan, au acțiune selectivă asupra receptorilor V_2 (antidiuretici), în timp ce conivaptanul blochează atât receptorii V_{1A} cât și V_2.

Acești agenți produc o diureză apoasă selectivă fără a afecta excreția sodiului și potasiului; ei cresc concentrația plasmatică a sodiului la bolnavii cu hiponatremie cauzată de SIADH, insuficiență cardiacă și ciroză.

Eficacitatea tolvaptanului oral la pacienții ambulatori a fost demonstrată la indivizii hiponatremici (valoare medie a sodiului plasmatic de 129 mmol/L) datorată SIADH, insuficienței cardiace sau cirozei care au avut o creștere susținută a sodiului plasmatic la 136 mmol/L timp de 4 săptămâni. Tolvaptanul a fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu hiponatremie euvolemică și la cei cu SIADH. În plus este disponibil și conivaptanul pentru administrare intravenoasă și a fost aprobat și pentru tratamentul hiponatremiei euvolemice (ex. SIADH) în unele țări. Doza aprobată de conivaptan este de 20 mg în 1–4 zile. Perfuzarea continuă crește riscul de flebită, ceea ce impune utilizarea unor vene de diametru mare și schimbarea locului perfuziei la fiecare 24 ore.

Hiponatremia cu hipervolemie

Cauzele cele mai frecvente ale hiponatremiei datorate apei în exces apar în **Cadranul 9.15**. În aceste condiții, există de obicei un element al reducerii RFG cu reabsorbția avidă a sodiului și clorului în tubii proximali. Aceasta duce la scăderea ofertei de clor în ansa ascendentă de „diluție" a lui Henle și la scăderea abilității de a genera „apă liberă", cu incapacitatea consecutivă de a excreta urina diluată. Acest lucru este agravat în continuare de administrarea de diuretice care blochează reabsorbția clorului și interferează cu diluția filtratului fie în ansa lui Henle (diuretic de ansă), fie distal (tiazidice).

Cadranul 9.15 Cauze ale hiponatremiei cu creșterea volumului extracelular (hipervolemia)

- Insuficiența cardiacă
- Insuficiența hepatică
- Injuria renală oligurică
- Hipoalbuminemia

Hipernatremia

Aceasta este mult mai rară decât hiponatremia și indică aproape întotdeauna un deficit de apă. Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 9.16**.

Hipernatremia este întotdeauna asociată cu creșterea osmolalității plasmatice, ceea ce este un stimulent puternic al setei. Niciunul dintre acești factori, enumerați în **Cadranul 9.16** nu va determina hipernatremie decât dacă senzația de sete este anormală sau dacă accesul la apă limitat. Spre exemplu, un pacient cu diabet insipid va menține o concentrație normală de sodiu prin păstrarea unui aport ridicat de apă până la împiedicarea acestuia de o afecțiune intercurentă. Senzația de sete este în mod frecvent deficientă la vârstnici, expunându-i la depleția de apă. Hipernatremia poate apărea în prezența unui volum extracelular normal, expandat sau redus, și nu implică în mod necesar creșterea sodiului total al organismului.

Talou clinic

Simptomele hipernatremiei sunt nespecifice. Pot apărea greață, vomă, febră și confuzie. Un istoric de poliurie de durată, polidipsie și sete sugerează diabetul insipid. Resuscitarea va fi ghidată de evaluarea stării volumului extracelular. Trebuie evaluată și starea mentală. Hipernatremia severă se asociază cu convulsii.

Investigații

Osmolalitatea simultană plasmatică și urinară și sodiul trebuie măsurate. În hipernatremie vom avea osmolalitate plasmatică ridicată. Urina cu osmolalitate mai scăzută decât plasma în această situație este în mod clar anormală și indică diabetul insipid. În diabetul pituitar, osmolalitatea urinară va crește după administrarea desmopresinei; acest medicament (analog al vasopresinei) nu are efect în diabetul insipid nefrogen (vezi p. 643). Dacă osmolalitatea urinară este crescută, aceasta sugerează fie o diureză osmotică datorată unui solvit nemăsurat (ex. în alimentația parenterală) sau pierderi extrarenale exagerate (ex. în șocul termic).

Tratament

Tratamentul este cel al cauzei subiacente. De exemplu:

- În deficitul de ADH, substituiți ADH cu desmopresină, un analog de ADH stabil, non-presor.
- Amintiți-vă să opriți medicația nefrotoxică când este posibil și înlocuiți apa pierdută fie oral, fie intravenos la nevoie.

Cadranul 9.16 Cauze ale hipernatremiei

Deficit de hormon antidiuretic (ADH)
- Diabetul insipid hipofizar (vezi p. 641)

Iatrogenă
- Administrarea soluțiilor de sodiu hipertone
- Administrarea medicamentelor cu conținut ridicat de sodiu (ex. piperaciclina)
- Utilizarea soluției de 8,4% de bicarbonat de sodiu după oprirea cardiacă

Lipsa de sensibilitate la ADH (diabetul insipid nefrogen)
- Litiu
- Tetraciclinele
- Amfotericina B
- Necroza tubulară acută
- Diureza osmotică
- Nutriția parenterală totală
- Status hiperosmolar hiperglicemic (vezi p. 725)

Plus
- Deficit de aport hidric: senzație de sete sau stare de conștiență afectate
- Pierderi excesive de apă prin tegumente sau plămâni

În hipernatremia ***severă*** (>170 mmol/L) trebuie utilizată inițial soluția salină de 0,9% (150 mmol/L). Evitați scăderile bruște ale concentrației de sodiu plasmatic; obiectivul este corecția în 48 ore, pentru că o corecție excesiv de rapidă poate duce la edem cerebral.

În hipernatremia ***mai puțin severă*** (ex. >150 mmol/L) tratamentul constă în administrarea de glucoză 5% sau 2,5%; în coma diabetică hiperosmolară este evident de preferat concentrația de 2,5%. În cazul diabetului insipid pot fi necesare volume foarte mari de lichid – 5 L/zi sau mai mult.

Când există semne clinice evidente ale depleției volemice (vezi p. 181), aceasta implică existența unui deficit de sodiu ca și de apă. Tratamentul acestora este prezentat la pagina 185.

Lecturi suplimentare

Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:991–1001.
Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)* 2017; 17:263–269.
Fogarty J, Loughrey C. Hyponatraemia in hospitalised adults: a guide for the junior doctor. *Ulster Med J* 2017; 86:84–89.
Hofmeister LH, Perisic S, Titze J. Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch* 2015; 467: 551–558.
Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med* 2016; 128:299–306.
Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences and correction. *N Engl J Med* 2015; 372:55–65.

TULBURĂRILE CONCENTRAȚIEI POTASIULUI

Reglarea concentrației de potasiu seric

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă un aport de 90 mmol/zi pentru scăderea tensiunii arteriale; majoritatea oamenilor au un regim de ingestie între 80–150 mmol de potasiu/zi, în funcție de aportul de fructe și legume. Majoritatea potasiului din organism (3.500 mmoL la un adult) se găsește intracelular. Nivelul potasiului seric este controlat de:

- preluarea K^+ în celule
- excreția renală
- pierderile extrarenale (ex. gastrointestinale).

Intrarea potasiului în celule este reglată de activitateaNa⁺/K⁺-ATP-azei din membranele celulare și de concentrația H^+.

Intrarea potasiului în celulă este ***stimulată*** de:

- insulină
- stimulare β-adrenergică
- teofilină.

Aceasta este ***diminuată*** de:

- stimulare α-adrenergică
- acidoză cu schimbul K^+ cu H^+ prin membranele celulare
- lezarea sau moartea celulară – care duce la eliberare masivă de K^+.

Rinichiul joacă un rol major în menținerea echilibrului potasiului prin variația secreției sale în funcție de modificarea aportului. Peste 90% din potasiul filtrat este reabsorbit în tubul proximal și ansa lui Henle și doar < de 10% din sarcina filtrată ajunge în porțiunea proximală a tubului distal. Absorbția potasiului în tubul proximal este în întregime pasivă și o urmează pe cea a sodiului și apei, în timp ce reabsorbția în porțiunea groasă ascendentă a ansei lui Henle este mediată de co-transportorul de sodiu-potasiu-2-clor. Totuși, potasiul este secretat de către celulele principale în tubii colectori corticali și medulari externi. Secreția în aceste segmente este foarte strâns reglată la persoanele sănătoase și poate varia în funcție de necesitățile individuale: ea este responsabilă de majoritatea excreției urinare de potasiu.

Excreția renală de potasiu este crescută de aldosteron, care stimulează secreția K^+ și H^+ la schimb cu Na^+ în celule principale ale tuburilor colectori (vezi **Fig. 9.10**). Deoarece H^+ și K^+ sunt interschimbabile în cadrul mecanismului de schimb, acidoza va reduce, iar alcaloza va crește secreția de K^+. Secreția aldosteronului este stimulată de hiperkaliemie și de nivele crescute de angiotensină II, ca și de unele medicamente, iar aceasta are rol de protecție a organismului față de hiperkaliemie și față de depleția volemică extracelulară. Organismul se adaptează la deficitul de aport de potasiu prin reducerea secreției de aldosteron. Totuși, deoarece aldosteronul este influențat și de starea volemiei, conservarea potasiului este relativ ineficientă, iar deficitul prelungit al aportului poate duce la o depleție semnificativă de potasiu.

Unele medicamente afectează homeostazia K^+ prin modificarea eliberării aldosteronului (ex. heparina, AINS) sau modifică direct manipularea renală a potasiului (ex. diureticele).

Alte proteine endogene și metaboliți afectează de asemenea homeostazia potasiului. Klotho, o proteină împotriva îmbătrânirii prezentă în tubii distali (și în alte organe), crește excreția potasiului, iar CD63, o proteină cu patru domenii (tetra), inhibă excreția acestuia. Mai mult, fosforilarea mediată de proteinkinazele A și C inhibă conductanța canalelor de K^+ în celule principale ale ductelor colectoare, dar metabolitul acidului arahidonic (11-12-epoxieicosatrienoic), mediat de P450- epoxigenază, activează aceste canale și joacă un rol în homeostazia generală a potasiului.

În mod normal, numai aproximativ 10% din aportul zilnic de potasiu este excretat în tubul digestiv. Voma conține cam 5–10 mmol/L de K^+, dar vărsăturile prelungite determină hipokaliemie prin inducerea depleției sodice stimulând aldosteronul, care va crește excreția renală de potasiu. Potasiul este secretat de colon, iar lichidele diareice conțin 10–30 mmol/L de K^+; diareea profuză poate induce din acest motiv hipokaliemie. Adenoamele viloase colorectale pot determina rareori diaree profuză și pierderi marcate de K+.

Hipokaliemia

Etiologie

Cauze comune

Cea mai frecventă cauză de hipokaliemie cronică este tratamentul cu diuretice (mai ales tiazidice) și hiperaldosteronismul. La pacienții internați, hipokaliemia acută este cauzată cel mai des de diuretice (tiazidice sau de ansă) și de administrarea intravenoasă de lichide fără potasiu, mai ales în cetoacidoza diabetică (vezi p. 722), unde utilizarea lichidelor fără potasiu combinată cu tratamentul cu insulină poate cauza o scădere rapidă a potasiului seric. Cauzele cele mai frecvente apar în **Cadranul 9.17**.

Cauze rare

Aceste cauze rare sunt discutate în detaliu pentru că ele ilustrează mecanismele prin care diureticele afectează rinichii.

Sindromul Bartter

Sindromul Bartter (clinic similar cu efectele tratamentului cu diuretice de ansă) constă în alcaloză metabolică, hipokaliemie, hipercalciurie, ocazional hipomagneziemie (vezi p. 191), tensiune arterială normală, și creșterea reninei și aldosteronului plasmatic. Defectul primar al aceste afecțiuni este tulburarea absorbției sodiului și clorului în ansa lui Henle porțiunea groasă, ascendentă (vezi **Fig. 9.8**). Mutația genei care codifică fie co-transportorul de sodiu-potasiu-2-clor (*NKCC2*), canalul de potasiu reglat de ATP din stratul medular exterior (*ROMK*)

Cadranul 9.17 Cauze ale hipokaliemiei

Excreție renală crescută
(K^+ urinar >20 mmol/zi)
- Diuretice:
  - Tiazide
  - Diuretice de ansă

Secreție crescută de aldosteron
- Insuficiență hepatică
- Insuficiență cardiacă
- Sindrom nefrotic
- Sindrom Cushing
- Sindrom Conn
- Tumori generatoare de hormon adrenocorticotrop (ACTH)

Mineralocorticoizi exogeni
- Corticosteroizi
- Liquoriția – lemn dulce (potențează acțiunile renale ale cortizolului)

Boli renale
- Acidoza tubulară renală tipurile 1 și 2
- Leziuni renale tubulare (faza diuretică)
- Leucemia acută
- Nefrotoxicitate:
  - Amfotericina B
  - Aminoglicozide
  - Medicamente citotoxice
- Eliberarea tractului urinar obstruat
- Sindrom Bartter
- Sindrom Liddle
- Sindrom Gitelman

Aport redus de K^+
- Lichide intravenoase fără K^+
- Dietă deficitară

Redistribuire la nivel celular
- Stimulare β-adrenergică
- Infarct miocardic acut
- Beta-agoniști, ex. salbutamol, fenoterol
- Tratament cu insulină, ex. tratamentul cetoacidozei diabetice
- Corecția anemiei megaloblastice, ex. Deficit de vitamina B_{12}
- Alcaloză
- Paralizie periodică hipokaliemică

Pierderi la nivel gastrointestinal
(K^+ urinar <20 mmol/zi)
- Vărsături
- Diaree severă
- Abuz de purgative
- Adenom vilos
- Ileostomie sau uretero-sigmoidostomie
- Fistule
- Ileus/ocluzie intestinală

sau canalele de clor specific-renale bazolaterale (*CLC-Kb*) determină tipurile de sindrom Bartter I, II și III – cauzând pierderea funcției acestor canale, cu afectarea consecutivă a reabsorbției sodiului și clorului. Mutațiile care duc la pierderea funcției proteinei Bartin cauzează sindromul Barrter de tip IV, asociat cu surditate senzorio-neurală și cu insuficiență renală.

În rezumat, aceste defecte ale transportului clorurii de sodiu inițiază următoarea secvență, aproape identică cu cea din ingestia cronică a diureticelor de ansă: pierderea inițială de sare duce la o depleție de volum ușoară, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron; combinația dintre hiperaldosteronism și creșterea fluxului distal (datorată defectului de reabsorbție) accentuează secreția potasiului și a protonilor în locurile secretoare ale tubilor colectori, ducând la hipokaliemie și alcaloză metabolică.

Indicatorii diagnostici includ valori ridicate ale potasiului și ale clorului urinar, în ciuda valorilor serice scăzute, ca și renina plasmatică crescută. (N.B. În aldosteronismul primar, nivelele reninei sunt scăzute). Hiperplazia aparatului juxtaglomerular se identifică la biopsia renală (este necesară excluderea abuzului de diuretice). Hipercalciuria este o caracteristică frecventă dar pierderea de magneziu, deși rară, apare de asemenea.

Tratamentul se face cu combinații de suplimente de potasiu, amilorid și rar indometacin pentru blocarea prostaglandinei, ceea ce va restaura răspunsul vascular la angiotensina II și la potasiu.

Sindromul Gitelman

Sindromul Gitelman (similar efectelor tratamentului cu diuretice tiazidice) este o variantă fenotipică a sindromului Bartter caracterizată prin hipokaliemie, alcaloză metabolică, hipocalciurie, hipomagneziemie, tensiune arterială normală, și creșterea reninei plasmatice și a aldosteronului. Există similitudini șocante între sindromul Gitelman și anomaliile biochimice induse de administrarea cronică a tiazidelor. Tiazidele acționează asupra tubilor contorți distali unde inhibă funcția co-transportorului apical de sodiu-clor (NCCT, apical sodium–chloride co-transporter) (vezi **Fig. 9.9**). Analiza genei care codifică NCCT a identificat mutațiile cu pierderea funcției din sindromul Gitelman.

Ca și în cazul sindromului Bartter, funcția defectă a NCCT duce la creșterea ofertei de solviți în ductele colectoare, cu pierderea lor consecutivă, contracție de volum și o creștere a secreției de potasiu și de hidrogen mediată de aldosteron. Afectarea funcției NCCT determină hipocalciurie, la fel ca administrarea tiazidelor. Afectarea reabsorbției sodiului prin membrana apicală, cuplată cu efluxul de clor intracelular continuu prin membrana bazolaterală determină hiperpolarizarea celulelor. Aceasta va stimula la rândul său reabsorbția calciului prin canale de sodiu activate de voltaj, situate apical. Scăderea sodiului intracelular facilitează de asemenea efluxul de calciu pe calea schimbătorului bazolateral de sodiu-calciu. Mecanismul pierderii urinare de magneziu este descris la paginile 190–192.

Tratamentul constă în suplimentarea potasiului și magneziului ($MgCl_2$) și un diuretic economizor de potasiu. De obicei nu este necesară resuscitarea volemică, pentru că pacienții nu sunt deshidratați.

Sindromul Liddle

Acesta este caracterizat prin pierderi de potasiu, hipokaliemie și alcaloză, dar este asociat cu producție redusă de renină și aldosteron și tensiune arterială crescută. Există o mutație a genei care codifică canalele de sodiu epiteliale sensibile la amilorid din tuburile colectoare distale. Această activare constitutivă a canalelor de sodiu epiteliale duce la reabsorbție excesivă de sodiu cu secreție cuplată a potasiului și hidrogenului. Reabsorbția nereglată a sodiului prin tubii colectori determină expansiune volemică, inhibiția secreției de renină și aldosteron, și dezvoltarea hipertensiunii cu renină scăzută (vezi **Fig. 9.10**).

Tratamentul constă în restricția sodiului, asociată administrării de amilorid și triamteren. Ambele sunt diuretice economizoare de potasiu care închid direct canalele de sodiu. Antagonistul de mineralocorticoid, spironolactona, este ineficientă, devreme ce creșterea activității canalelor de sodiu nu este mediată de aldosteron.

Tablou clinic

Hipokaliemia este de obicei asimptomatică dar hipokaliemia severă (<2.5 mmol) determină slăbiciune musculară. Depleția potasiului poate produce de asemenea hiponatremie simptomatică (vezi p. 184).

Hipokaliemia este asociată cu creșterea frecvenței extrasistolelor atriale și ventriculare. Această asociere nu este întotdeauna cauzală pentru că activarea adrenergică (de exemplu, postinfarct miocardic) duce atât la hipokaliemie cât și la creșterea iritabilității cardiace. Hipokaliemia la bolnavii fără boală cardiacă e puțin probabil să determine aritmii serioase.

Hipokaliemia crește alarmant riscul de intoxicație digitalică prin creșterea legării digoxinului de celule cardiace, potențându-i acțiunea și reducându-i clearance-ul.

Hipokaliemia cronică se asociază cu boala interstițială renală dar patogeneza nu este complet înțeleasă.

Tratament

De câte ori este posibil, trebuie identificată și tratată cauza hipokaliemiei. **Cadranul 9.18** arată câteva exemple.

Hipokaliemia acută se poate corecta spontan. În majoritatea cazurilor, suprimarea diureticelor orale sau a purgativelor, însoțită de administrarea orală a suplimentelor de potasiu sub forma potasiului cu eliberare lentă sau a formei efervescente, este tot ceea ce este necesar să se întreprindă. Administrarea intravenoasă de potasiu este necesară numai în cazul aritmiilor cardiace, a asteniei musculare sau a cetoacidozei diabetice severe. Dacă se utilizează tratamentul intravenos în cazul

Cadranul 9.18 Tratamentul hipokaliemiei

Cauza	Tratament
Aport deficitar	Crește aportul de fructe/legume proaspete sau suplimente orale de potasiu (20–40mg/zi) (Suplimentele de potasiu pot determina iritare gastrointestinală)
Hiperaldosteronism, ex. ciroză, tratament cu tiazide	Spironolactona/eplerona Co-administrarea diureticelor economisitoare de potasiu cu instalare și durată de acțiune similare
Administrarea intravenoasă a lichidelor de substituție	Adăugați 20 mmol of K^+/L cu monitorizare Asigurați verificarea potasiului cel puțin zilnic până la 48 ore după oprirea suplimentării acestuia

Cadranul 9.19 Cauzele hiperkaliemiei

Reducerea excreției
- Injuria renală acută[a]
- Medicamente:[a]
  - Amilorid
  - Triamteren
  - Spironolactonă/eplerenon
  - Inhibitori de ECA /blocanți ECA
  - AINS
  - Ciclosporina
  - Heparina
- Deficitul de aldosteron
- Hipoaldosteronismul hiporeninemic (ATR de tip 4)
- Boala Addison
- Acidoza[a]
- Sindromul Gordon

Creșterea eliberării din celule
(Scăderea activității Na^+/K^+-ATP-azei)
- Acidoză
- Cetoacidoză diabetică
- Rabdomioliză/leziuni tisulare
- Liză tumorală
- Succinilcolina (amplificată de denervarea mușchilor)
- Intoxicația cu digoxin
- Efort fizic marcat (α-adrenergic; tranzitor)

Creșterea aportului exogen
- Clorură de potasiu
- Substituenți de săruri
- Transfuzia sângelui conservat[a]

Falsă
- Eliberare *in vitro* din celule anormale
- Leucemie
- Mononucleoză infecțioasă
- Trombocitoză
- Pseudohiperkaliemie familială, ex. hemoliză în seringă
- Creșterea eliberării din mușchi
- Strângerea viguroasă a pumnului în timpul recoltării

ECA, enzima de conversie a angiotensinei; AINS, antiinflamatoare nonsteroidiene; ATR, acidoză tubulară renală;

[a]Cauze frecvente.

unei funcții renale afectate, se vor folosi numai viteze de administrare de <2 mmol pe oră, cu monitorizarea orară a potasiului seric și a modificărilor electrocardiografice. Fiolele de potasiu trebuie amestecate atent cu soluție salină de 0,9%; nu folosiți soluții de glucoză, pentru că acestea vor agrava hipokaliemia.

Tratamentul tulburărilor adrenergice este descris în Capitolul 21.

Eșecul corectării hipokaliemiei se poate datora hipomagneziemiei concomitente. Trebuie măsurat magneziul seric și orice deficiență va fi corectată.

Hiperkaliemia

Etiologie

Cauze frecvente

Hiperkaliemia acută autolimitantă apare în mod normal după eforturi fizice marcate și nu are semnificație patologică. Hiperkaliemia în orice alte situații se datorează fie creșterii eliberării din celule, fie din cauza eșecului eliminării (**Cadranul 9.19**). Cele mai comune cauze sunt suferința renală și interferența cu excreția potasiului. Combinația dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC A) și diureticele economisitoare de potasiu sau AINS este periculoasă în mod special.

Cauze rare

Hipoaldosteronismul hiporeninemic

Acesta este cunoscut și sub numele de tipul al 4-lea de acidoză tubulară renală (vezi p. 199). Hiperkaliemia apare din cauza acidozei și hipoaldosteronismului.

Pseudohipoaldosteronismul de tip 1 (tipurile auto˝omal recesiv și dominant)

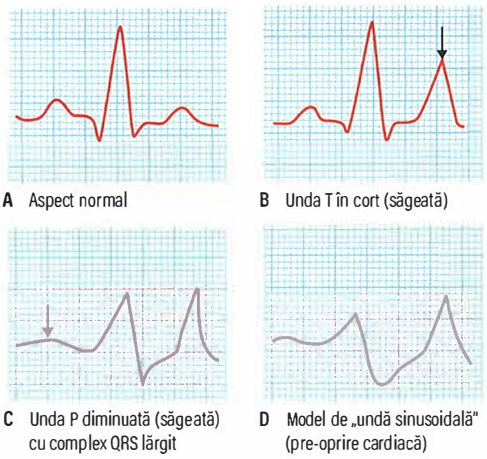
Aceasta este o boală a copilăriei, aparent datorată rezistenței la acțiunea aldosteronului. Se caracterizează prin hiperkaliemie și evidențe de pierdere a sodiului (hiponatremie, depleția volumului extracelular). Formele autozomal recesive apar datorită pierderii funcției din cauza unor mutații a genei dedicate activității canalelor epiteliale de sodiu (opusul sindromului Liddle). Pseudohipoaldosteronismul de tipul 1 implică sisteme multiple de organe și este mai marcat în special în perioada neonatală. Acești copii pot supraviețui cu corectarea agresivă a pierderii de sare și controlul hiperkaliemiei, iar tulburarea pare să fie mai puțin severă cu vârsta. Tipul autozomal dominant se datorează mutațiilor care afectează receptorii mineralocorticoizi (vezi **Fig. 9.10**). Acești pacienți se prezintă cu pierdere de sare și hiperkaliemie dar nu implică alte sisteme de organe.

Paralizia periodică hiperkaliaemică

Paralizia periodică hiperkaliemică (vezi p. 897) este precipitată de efort și este cauzată de o mutație autozomală dominantă a genei canalelor de sodiu din mușchii striați.

Sindromul Gordon (hipertensiunea familială hiperkaliemică, pseudohipoaldosteronismul de tipe 2)

Acesta pare să fie imaginea în oglindă a sindromului Gitelman (vezip.188), retenția primară a sodiului determină hipertensiune, expansiune volemică, scăderea renină/aldosteron, hiperkaliemia și acidoză metabolică. Există și o creștere a sensibilității reabsorbției sodiului la diureticele tiazidice, sugerând implicarea co-transportorului sodiu-clor sensibil la tiazide (NCCT) (vezi **Fig. 9.9**). Studiile genetice totuși au exclus anomalii ale NCCT. A fost evidențiată și implicarea a doi loci de pe cromozomii 1 și 12 și heterogenitate genetică. Aceste gene nu corespund transportorilor ionici, ci unor proteine neașteptate, WNK (*fără* lizin-kinază) 1 și WNK 4, care sunt doi membri strâns înrudiți cu o nouă familie a serin-treonin-kinazei. WNK 4 inhibă în mod normal NCCT prin împiedicarea translocării membranare din citoplasmă. Mutația caracterizată prin pierderea funcției *WNK 4* duce la eliberarea NCCT din inhibiția normală și la hiperactivitatea sa, așa cum apar ele în fenotipul pacientului. WNK 1 este un inhibitor al WNK 4 și, la unii pacienți cu sindrom Gordon, mutația manifestată printr-un câștig de funcție în WNK1, duce la deficiența funcțională a WNK4 și la supraactivitatea NCCT. Utilizarea inhibitorilor de calci-neurină poate determina hipertensiune din cauza unui fenotip de tip sindrom Gordon dobândit și poate răspunde la tratamentul cu diuretice tiazidice.



A Aspect normal **B** Unda T în cort (săgeată) **C** Unda P diminuată (săgeată) cu complex QRS lărgit **D** Model de „undă sinusoidală" (pre-oprire cardiacă)

Fig. 9.12 Modificările ECG progresive cu creșterea hiperkaliemiei..

Suxametoniul și alți relaxanți depolarizanți ai musculaturii

Acesta determină eliberarea potasiului din celule. Inducerea paraliziei musculare în timpul anesteziei generale poate duce la o creșterea potasiului de până la 1 mmol/L. Acest lucru nu reprezintă o problemă de obicei, dacă nu există hiperkaliemie anterioară.

Tablou clinic

Potasiul seric de >7.0 mmol/L reprezintă o urgență medicală și se asociază cu modificări ECG (**Fig. 9.12**). Hiperkaliemia severă poate fi asimptomatică și poate predispune la moarte subită prin oprire cardiacă în asistolă. Deseori singurul simptom este astenia musculară, doar dacă (cum se întâmplă de obicei) hiperkaliemia se asociază cu acidoza metabolică, cauzând respirație Kussmaul. Hiperkaliemia determină depolarizarea membranelor celulare, crescând excitabilitatea cardiacă, producând hipotensiune, bradicardie și în final asistolă.

Tratament

Hiperkaliemia reprezintă o urgență cu potențial letal întâlnită foarte frecvent în practica spitalicească.

Tratamentul hiperkaliemiei severe necesită măsuri de urgență, acute și subacute pentru a împiedica oprirea cardiacă și a păstra un nivel de potasiu mai scăzut, așa cum sunt prezentate în **Cadranul 9.20**. Trebuie identificată și tratată cauza hiperkaliemiei.

Nivelele crescute de potasiu sunt cardiotoxice, pentru că ele inactivează canalele de sodiu. Cationii bivalenți, ex. calciul, restabilesc dependența de voltaj a canalelor. ***Ionii de calciu*** protejează membranele celulare de efectele hiperkaliemiei, dar nu modifică concentrația potasiului.

Administrarea suprafiziologică a insulinei intravenos (10–20 unități) introduce potasiul în celule și scade nivelul potasiului în plasmă cu 1 mmol în 60 min, dar trebuie să fie asociată cu un supliment de glucoză pentru a evita hipoglicemia. Glicemia trebuie măsurată în mod regulat, la intervale de 6 ore după utilizarea insulinei și se va asigura existența glucozei gata de administrare la nevoie. Utilizarea numai a glucozei la pacienții nediabetici pentru a stimula eliberarea insulinei endogene nu realizează nivelele de insulină necesare și de aceea nu este recomandată.

Administrarea intravenoasă sau prin nebulizare a salbutamolului (10–20 mg) nu s-a răspândit larg și poate determina tremor muscular la dozele necesare.

Corectarea acidozei cu bicarbonat de sodiu hiperton (8,4%) determină expansiune volemică datorată concentrației mari de sodiu și trebuie utilizată exclusiv în situații de urgență; se utilizează concentrația de 1,26% în acidoza severă (pH <6.9). Aspirația stomacului îndepărtează potasiul și provoacă alcaloză.

Patiromerul și ***ciclosilicatul de sodiu zirconiu*** (ZS9) sunt agenți noi neabsorbabili care leagă potasiul în tractul gastrointestinal (GI) pentru facilitarea excreției fecale. Studiile clinice asupra patiromerului și ZS9 au adus evidențe clare asupra unui efect de scădere a potasiului dependent de doză. Patiromerul și ZS9 sunt superioare comparativ cu rășinile schimbătoare de ioni deja învechite în tratamentul hiperkaliemiei și sunt utilizate în prezent mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă și ACD (acidocetoză diabetică) pentru atenuarea hiperkaliemiei induse de IECA/sartani (ARB, blocanți ai receptorilor de angiotensină).

Rășinile schimbătoare de ioni (rășina de polistiren sulfonat, SPS, așa cum este calciu resonium) sunt o formă mai veche de tratament de menținere a kaliemiei scăzute instituită după tratamentul de urgență cu acțiune asupra intestinului. Ele utilizează fluxurile ionice care apar în intestin pentru a îndepărta potasiul. Ele pot cauza supraîncărcare cu lichide (resonium conține Na^+) sau hipercalcemie (calciu resonium). Rășinile nu par să potențeze în mod semnificativ excreția de potasiu, dincolo de diareea pe care o provoacă indusă prin catarctice osmotice sau secretorii, și utilizarea lor este acum depășită de noii chelatori ai potasiului cu acțiune intestinală descriși mai sus.

În general, toate aceste măsuri sunt doar moduri simple de a câștiga timp, fie pentru a corecta tulburarea subiacentă, fie pentru a organiza îndepărtarea potasiului prin dializă, care constituie tratamentul definitiv al hiperkaliemiei din insuficiența renală acută severă sau cronică.

Cadranul 9.20 Corectarea hiperkaliemiei severe

Aceasta este o urgență potențial letală. Tratamentul se împarte în tratamentul urgenței, a manifestării acute și subacută.

Managementul de urgență

- Monitorizare ECG și acces iv.

Protecția miocardului

- 10 mL gluconat de calciu 10% i.v. în 5 min
- Efectul este trecător, dar doza poate fi repetată după 15 min

Managementul acut

Introduceți K^+ în celule

- Insulină 10 U + 50 mL de glucoză 50% i.v. timp de 10–15 min, urmată de verificări regulate ale glicemiei și kaliemiei. Notă: conștientizați riscul hipoglicemiei în următoarele 1–2 ore după insulină/dextroză și repetați glicemia la nevoie
- Aveți în vedere corectarea acidozei severe (pH <6.9) – perfuzați $NaHCO_3$ (1.26%)
- Aveți în vedere administrarea salbutamolului 0,5mg în 100 mL de glucoză 5% în 15 min (rareori utilizat)
- Opriți administrarea potasiului, și a medicamentelor care scad excreția urinară de potasiu

Subacut

Depleția de K^+ (pentru a reduce plasma K^+ plasmatic în următoarele 24 ore)

- Noi chelatori de potasiu (patiromer sau ciclosilicat de sodiu zirconiu)
  - Acțiunea se poate instala mai rapid/mai bine tolerați
- Chelatori mai vechi ai potasiului
  - Rășini de sulfonat de polistiren (ex. resoniu de calciu): 15 g oral până la de trei ori pe zi cu laxative; 30 g rectal urmate 9 ore mai târziu de o clismă
- Hemodializă sau dializă peritoneală dacă cele de mai sus eșuează

Lecturi suplimentare

Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid* 2017; 23:11–24.
Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29:179–186.
Tutakhel OAZ, Moes AD, Valdez-Flores MA et al. NaCl cotransporter abundance in urinary vesicles is increased by calcineurin inhibitors and predicts thiazide sensitivity. *PLoS One* 2017; 21:e0176220.

TULBURĂRILE CONCENTRAȚIEI MAGNEZIULUI

Magneziul (Mg^{2+}) joacă un rol determinant în multe procese biologice ca reacțiile enzimatice, transcripția genică, remodelarea osoasă și stabilitatea neuromusculară. Aproximativ 99% din Mg^{2+} din organism se află în compartimentul intracelular, mai ales în oase (aproximativ 85%), mușchi și țesuturile moi (aproximativ 14%). Restul de 1% se află în lichidul extracelular.

Nivelul magneziului plasmatic este menținut între 0,7–1,1 mmol/L (1,4–2,2 mEq/L). Aportul mediu zilnic de magneziu este de 15 mmol, care sunt absorbiți mai ales în intestinul subțire și, în mai mică măsură, în colon. La adultul sănătos, nu există câștiguri sau pierderi nete din oase, așa încât echilibrul este obținut prin excreția urinară a cantității nete de magneziu absorbită. Rinichii reabsorb între aproximativ 85% și 98% din Mg^{2+} filtrat și joacă un rol major în menținerea concentrației plasmatice a Mg^{2+} în limite normale.

Controlul și manipularea renală a magneziului

Ansa groasă ascendentă a lui Henle în zona corticală

Aproximativ 30% din Mg^{2+}este legat de proteinele plasmatice, dar fracția rămasă este liber filtrabilă. Locul major al transportului magneziului este porțiunea groasă ascendentă a ansei lui Henle, unde se reabsoarbe 65–70% din sarcina filtrată, numai 10–20% fiind reabsorbit în tubul proximal (vezi **Fig. 9.8**). Acest transport este pasiv, paracelular și realizat de proteinele de joncțiune strânsă (paracelina-1 și claudinele). Procesul este condus de gradientul electrochimic pozitiv în lumen, caracteristic acestui segment. Gradientul de voltaj este creat de transportul apical net disproporționat a doi ioni de Cl^- pentru unul de Na^+ (prin transportorul de sodiu-potasiu-2-clor sensibil la bumetadină) și de secreția K^+ (via ROMK) (vezi **Fig. 9.8**). Mutațiile cu pierderea funcției proceselor de reabsorbție cheie duc la hipomagneziemie ca parte a sindroamelor clinic distincte descrise mai jos.

Sindromul Bartter

Hipomagneziemia este rară în sindromul Bartter (vezi p. 187). Aceasta apare pentru că voltajul transepitelial, care este responsabil de reabsorbția magneziului, este păstrat și orice cantitate de magneziu filtrată adițional va fi neutralizată de o creștere compensatorie a absorbției în tubul contort distal.

Hipomagneziemia familială, hipercalciuria și nefrocalcinoza

Hipomagneziemia familială, hipercalciuria și nefrocalcinoza (FHHNC) se caracterizează prin pierderi excesive renale de magneziu și calciu; defectul principal se află la cTAL. Au fost identificate zece mutații diferite într-o genă nouă care codifică paracelina-1 și complexul de claudine 16/19, din proteinele de joncțiune strânsă.

Subiecții dezvoltă nefrocalcinoză bilaterală și BCR progresivă. Pacienții au și nivele ridicate de hormoni paratiroidieni, care preced orice scădere a RFG. O proporție mare de pacienți manifestă acidoză renală distală incompletă, hipocitraturie și hiperuricemie. Au fost raportate și implicări extrarenale, ca miopia, nistagmusul și chorioretinita.

Tubul contort distal

Rata absorbției din tubul contort distal (TCD) – 10% – este mult mai scăzută decât în cTAL, dar ea definește excreția urinară finală, pentru că nu există reabsorbție semnificativă în ducturile colectoare; 3–5% din magneziul filtrat este excretat în urină în final. Reabsorbția magneziului în TCD este transcelulară și activă (vezi **Fig. 9.9**). TCD are un voltaj luminal ușor negativ de aproximativ -5mV. Concentrația intraluminală de Mg^{2+} din TCD este cuprinsă între 0,2 și 0,7 mmol/L, în timp ce concentrația intracelulară de Mg^{2+}este estimată între 0,2–1,0 mmol/L. De aceea diferența de voltaj prin membrana apicală joacă un rol cheie în transportul Mg^{2+} în TCD.

Proteinele magneziotropice

Acestea includ următoarele:

- ***TRPM6***, membrul 6 al receptorului potențial tranzitor al canalului de melastatină, este un canal permeabil la Mg^{2+} care există și în membrana luminală a epiteliului intestinal.
- ***Factorul de creștere pro-epidermal (EGF***, the pro-epidermal growth factor*)* își are locul pe suprafața bazolaterală a celulelor TCD. Terapiile oncologice care inhibă EGF cauzează hipomagneziemie prin mecanismul de mai sus.
- ***Co-transportorul de Na^+-Cl^+ din TCD sensibil la tiazidă*** are rol în absorbția sodiului și clorului și în menținerea voltajului lumen-negativ. Mutațiile cu pierderea funcției acestui co-transportor duc la ***sindromul Gitelman*** (vezi p. 188 și **Fig. 9.9**). Hipomagneziemia se datorează verosimil scăderii TRPM6. Hipocalciuria care a fost observată se datorează creșterii reabsorbției tubulare proximale, un proces care apare ca răspuns la ușoara depleție volemică.
- Subunitatea ***γ a Na^+/K^+ ATP-azei*** din zona bazolaterală a TCD joacă un rol esențial în absorbția sodiului și clorului și în menținerea voltajului lumen-negativ (o necesitate-cheie pentru absorbția magneziului) în acest segment al nefronului.
- ***Rectificatorul interior canalului de potasiu 10 sensibil la ATP (Kir4.1)*** este prezent pe suprafața bazolaterală a TCD. El permite ionilor de K^+ să se recicleze prin membrana bazolaterală, asigurând în acest fel un aport de K^+ adecvat pentru susținerea activității ridicate a Na^+/K^+ ATP-azei observate în acest segment.

Hipomagneziemia

Pe lângă cauzele familiale descrise anterior, hipomagneziemia se dezvoltă deseori ca rezultat al aportului deficient, al absorbției intestinale afectate (asociată utilizării inhibitorilor pompei de protoni), sau al pierderilor excesive intestinale sau urinare (**Cadranul 9.21**). Ea poate să apară și în pancreatita acută, posibil din cauza legării magneziului în ariile de necroză adipoasă și a tratamentului cu aminoglicozide și compuși ai cisplatinei. Din cauza efectelor severe ale hipomagneziemiei, la pacientul critic trebuie efectuate determinări de rutină ale Mg^{2+} seric, ca și la pacienții expuși medicamentelor sau altor afecțiuni asociate cu deficitul de Mg^{2+}.

Tablou clinic

Simptomele și semnele (care indică un deficit de 0,5–1 mmol/kg) includ iritabilitatea, tremorul, ataxia, spasmele carpopedale, hiperreflexia, confuzia, halucinațiile și convulsiile. La ECG pot apărea prelungirea intervalului QT, unde T largi și aplatizate și ocazional scurtarea segmentului ST.

Tratament

Acesta presupune retragerea agenților precipitanți, ca diureticele sau purgativele. Dacă este simptomatică (sau cu hipocalcemie), administrați parenteral o soluție de 50 mmol clorură de magneziu într-un litru de glucoză 5% sau alt lichid izoton în 12–24 ore. Aceasta se va repeta zilnic și va fi continuată timp de două zile după atingerea valorilor plasmatice normale.

Cadranul 9.21 Cauzele hipomagneziemiei

Absorbție scăzută de magneziu
- Malabsorbție (severă)
- Malnutriție
- Exces de alcool
- Inhibitori de pompă de protoni

Creșterea excreției renale
- Medicamente:
  - Diuretice de ansă
  - Tiazide
  - Digoxin
- Cetoacidoză diabetică
- Hiperaldosteronism
- SIADH
- Exces de alcool
- Hipercalciuria
- Deficit de 1,25-(OH)-vitamina D_3
- Intoxicație medicamentoasă:
  - Amfotericină B
  - Aminoglicozide
  - Cisplatin
  - Ciclosporină

Pierderi digestive
- Aspirație nazo-gastrică prelungită
- Laxative în exces
- Fistule gastrointestinale/biliare
- Diaree severă

Pierderi tubulare moștenite
- Sindromul Bartter
- Hipomagneziemia familială, hipercalciuria și nefrocalcinoza
- Hipomagneziemia izolată dominantă
- Sindromul Gitelman (vezi p. 188)
- Hipomagneziemia izolată recesivă
- Hipomagneziemie cu hipocalcemie secundară
- Sindromul EAST (Epilepsie, Ataxie, Surditate nervoasă senzorială și Tubulopatie)

Diverse
- Pancreatita acută

Relațiile dintre hipomagneziemie și calciul plasmatic

Deficitul de calciu se dezvoltă de obicei, dar nu întotdeauna în asociere cu hipomagneziemia. Hipomagneziemia poate fi divizată în trei grupe principale:

- ***Hipercalciurie cu hipomagneziemie.*** Aceasta apare datorită defectelor de absorbție a Mg^{2+} în cTAL, așa ca în câteva forme ale sindromului Bartter, după administrarea diureticelor de ansă și în FHHNC (hipomagneziemia familială primară cu hipercalciurie și nefrocalcinoză).
- ***Normocalciurie.*** Acesta include hipomagneziemia autozomală dominantă datorată mutațiilor genei *EGF*.
- ***Hipocalciuria cu hipomagneziemie.*** Aceasta este o caracteristică a utilizării diureticelor tiazidice și a sindromului Gitelman și a fost raportată și în sindromul EAST, datorat mutațiilor *NCC* și *Kir4.1*. Defectele genetice ale funcțiilor celulelor β și hipomagneziemia izolată dominantă (HDI) duc de asemenea la hipomagneziemie cu hipocalciurie.

Relațiile dintre hipomagneziemie și potasiul plasmatic

Depleția magneziului poate duce la hipokaliemie refractară. Concentrația normală a magneziului intracelular blochează de obicei curenții secretori de K^+ prin canalele ROMK. Depleția magneziului promovează pierderea K^+ prin eliberarea ROMK de inhibiția mediată de magneziu. Este necesară monitorizarea atentă cu suplimentarea potasiului la nevoie la pacienții simptomatici care se prezintă cu nivele plasmatice de magneziu scăzute.

Hipermagneziemia

Aceasta apare primar la pacienții cu BCR datorată laxativelor ce conțin magneziu sau antiacide. Ea poate fi indusă și de clismele care conțin magneziu. O hipermagneziemie ușoară poate apărea la pacienții cu insuficiență adrenală. Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 9.22**.

Cadranul 9.22 Cauzele hipermagneziemiei

- Afectarea excreției renale:
  - Boală renală cronică
  - Injurie renală acută
- Creșterea aportului de magneziu:
  - Purgative, ex. sulfat de magneziu
  - Antiacide, ex. trisilicat de magneziu
- Hemodializă cu dializat cu $[Mg^{2+}]$ ridicat

Tablou clinic

Simptomele și semnele sunt datorate depresiei cardiovasculare și neurologice, și includ astenie cu hiporeflexie care evoluează spre narcoză, paralizie respiratorie și defecte de conducere cardiacă. Simptomele se dezvoltă de obicei atunci când nivelul plasmatic al magneziului depășește 2 mmol/L (4 mEq/L).

Tratament

Tratamentul necesită retragerea oricărei terapii cu magneziu. Se administrează o injecție intravenoasă cu 10 mL gluconat de calciu 10% (2,5 mmol de calciu) pentru antagonizarea efectelor hipermagneziemiei, alături de glucoză și insulină (ca pentru hiperkaliemie; vezi p. 189) pentru scăderea nivelului plasmatic de magneziu. La bolnavii cu boală renală cronică severă poate fi necesară dializa.

Lecturi suplimentare

Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 2):179–188.
Wolf MT. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29:187–198.

TULBURĂRILE CONCENTRAȚIEI FOSFAȚILOR

Fosfații formează o parte esențială a majorității sistemelor biochimice. Reglarea nivelului de fosfat plasmatic este legată strâns și direct de cel al calciului.

Aproximativ 85% din întregul fosfor al organismului se află în oase, nivelul fosfatului plasmatic variind între 0,80 și 1,15 mmol/L (2,5-3,6 mg/dL) și reprezentând numai 1% din fosfatul total al organismului. Totuși, nivelele de fosfat plasmatic se corelează în majoritatea cazurilor cu sodiul total. Reabsorbția fosfatului din filtratul glomerular se desfășoară activ în întregime în tubul renal proximal și este reglată hormonal. Ea este scăzută de hormonul paratiroidian (PTH), mediată de un mecanism dependent de adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc); astfel, hiperparatiroidismul primar este asociat cu nivele reduse de fosfat seric. Alți factori cunoscuți pentru controlul reabsorbției fosfatului în tubul proximal sunt 1,25-dihidroxivitamina D_3, oferta de sodiu la nivelul tubului proximal, concentrațiile serice ale calciului, bicarbonatul, presiunea dioxidului de carbon, glucoza, alanina, serotonina, dopamina și activitatea simpatică.

Factorii fosfaturici secretați de osteoblaști (fosfatoninele), ca factorul de creștere al fibroblaștilor 23 (FGF23), fosfoglicoproteina , fosfoglicoproteina matricei extracelulare (MEPG) și proteina 4 frizată (FRP-4), joacă un rol în homeostazia fosfatului. FGF23 este cea mai extensiv investigată fosfatonină. Ea se leagă de receptorul său, FGFR1 în rinichi și determină fosfaturie; tot ea reglează și vitamina D prin inactivarea 1α-hidroxilazei (CYP27B1) și reglarea pozitivă a enzimelor 24 hidroxilazice (CYP24A1), având drept rezultat net sinteza redusă de 1,25- vitamină D. FGF23 seric este și cel mai precoce marker al manipulării anormale a fosfatului la pacienții cu BCR, care apar înaintea modificărilor fosfatului seric, calciului sau PTH (**Fig. 9.13**). Mai

mult, FGF23 are nevoie de Klotho (vezi p. 187) pentru a acționa ca și co-receptor cu FGFR1 pentru activitatea sa. Mutațiile cu pierderea funcției, fie a FGF23 fie la nivelul Klotho, duc la un fenotip similar cu durată de viață limitată, îmbătrânire prematură și hiperfosfatemie, și, după cum e de așteptat conform modului de acțiune, nivele crescute de vitamina D1, 25. Klotho poate de asemenea să inhibe absorbția fosfatului direct în absența FGF23 sau a PTH.

Absorbția fosfatului este un proces activ îndeplinit de o familie de co-transportori de sodiu-fosfat (NPT) din intestin și rinichi. NPT2a și NPT2c sunt exprimați în marginea în perie a tubului renal proximal în timp ce NPT2b este exprimat în plămâni și intestine. NPT2a joacă un rol central în reabsorbția renală a fosfatului, dar necesită o proteină de însoțire numită factorul 1 reglator al schimbului de sodiu hidrogen (NHERF1) pentru selectarea membranelor. Absorbția intestinală este realizată de NPT2b, dar mutația sa nu produce nicio modificare a fosfatului seric din cauza compensării prin expresia renală a NPT2a și posibil a NPT2c. În condiții normale, nivelele fosfatului plasmatic sunt menținute constante; de exemplu, după o masă bogată în fosfați, are loc eliberarea osoasă a FGF23 care va inhiba NPT2a și cauzează excreția fosfatului. Mai mult, fosfații din plasmă determină eliberarea PTH, fie direct, fie indirect prin scăderea calciului ionizat. PTH inhibă de asemenea NPT2a, NPT2C și NHERF1, ducând la fosfaturie (vezi **Fig. 9.13**). Aceste două mecanisme principale păstrează nivelele de fosfat plasmatic zilnic în limite normale.

Hipofosfatemia

Într-un număr de situații clinice se poate instala hipofosfatemia (<0.4 mmol/L sau <1. 25 mg/dL) datorită redistribuției în celule, pierderilor renale sau unui aport redus (**Cadranul 9.23**).

Aspectele clinice includ:

- slăbiciune musculară, ex. astenie diafragmatică, contractilitate cardiacă scăzută, rabdomioliză a musculaturii scheletice
- deviere la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (reducerea 2,3-bisfosfogliceratului, 2,3-BPG și rar hemoliză
- confuzie, halucinații și convulsii.

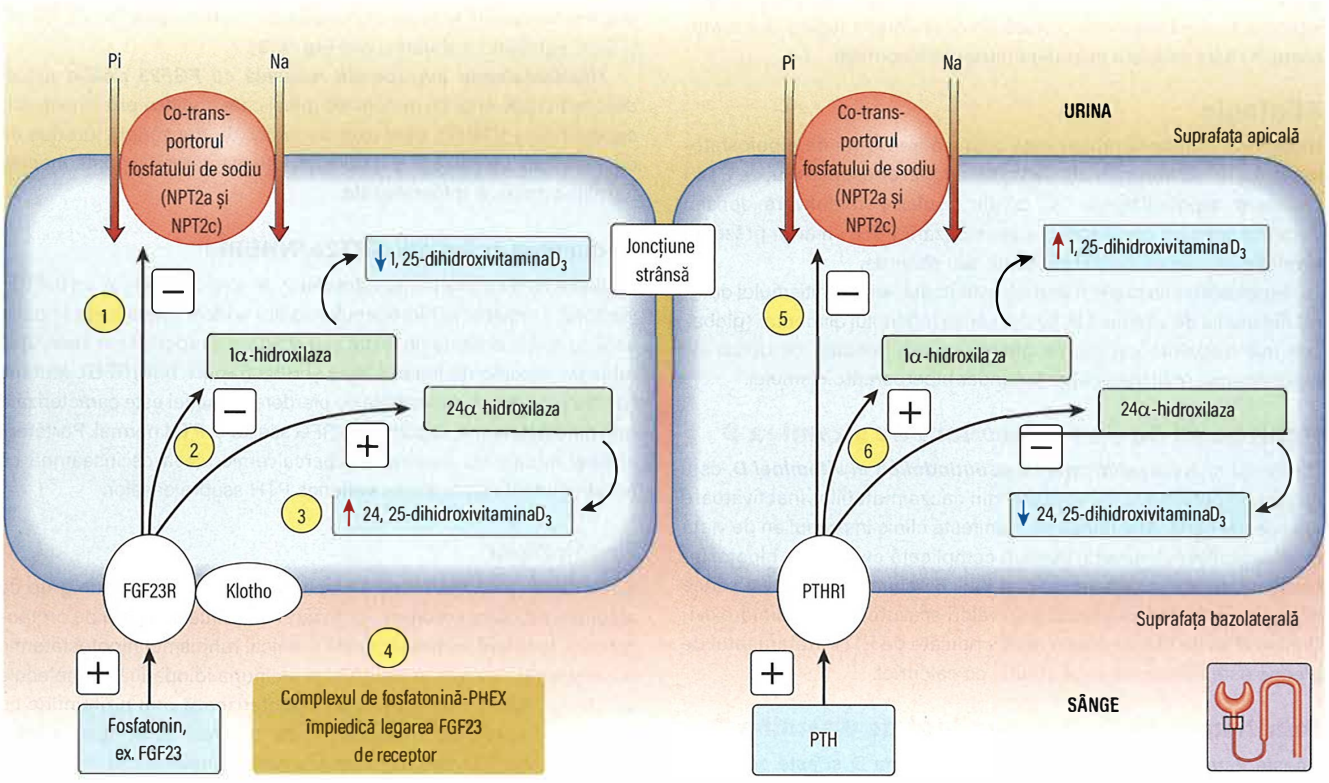


Fig. 9.13 Reglarea transportului fosfatului prin *PHEX* și PTH și metabolismul vitaminei D în tubul proximal.

(1) ***Factorul 23 de creștere al fibroblaștilor (FGF23)*** inhibă co-transportorul sodiu-fosfat (NPT2a, c) care determină fosfaturie.
(2) ***Legarea FGF23 de complexul FGFR1-Khloto*** duce la nivele mai reduse ale formei active a ***vitaminei D*** (1,25-vitamin D) prin inhibiția 1α-hidroxilazei.
(3) Acesta crește de asemenea nivelul ***vitaminei D inactive*** (24,25-vitamin D) prin stimularea 24α-hidroxilazei.
(4) ***Gena PHEX (reglatoare a fosfatului cu omologi pe endopeptidaza de pe cromozomul X)*** acționează ca un inhibitor competitiv, legând FGF23 și blocându-i acțiunea.
(5) ***Hormonul paratiroidian (PTH)*** inhibă de asemenea NPT2a, ceea ce duce la fosfaturie.
(6) ***PTH-ul are efecte opuse metabolismului vitaminei D*** comparativ cu FGF23 prin stimularea 1⊠-hidroxilazei și inhibând 24α-hidroxilaza.

Cadranul 9.23 Cauzele hipofosfatemiei

Redistribuția
- Alcaloza respiratorie
- Tratamentul cetoacidozei diabetice (insulina conduce potasiul în celule)
- Realimentarea (mai ales cu carbohidrați) după post sau înfometare
- Post paratiroidectomie (boala oaselor flămânde)

Reducerea aportului/absorbției
- Regim
- Malabsorbție
- Vărsături
- Chelatori intestinali ai fosfatului, ex. sevelamerul
- Deficitul vitaminei D
- Sevrajul de alcool

Pierderi renale
- Hiperparatiroidism
- Defecte tubulare renale
- Diuretice
- Tratamentul cu tenofivir

Rahitismul hipofosfatemic
- Rahitismul dependent de vitamina D de tip I și II
- Osteomalacia indusă tumoral (TIO)
- Autozomal dominant și recesiv
- Rahitismul dominant legat de X (XLR)
- Boala Dent

Hipofosfatemia ușoară se rezolvă deseori fără tratament specific. Totuși, astenia diafragmatică poate fi severă în hipofosfatemia acută și poate împiedica sevrajul de aparatul de ventilație mecanică. În mod interesant, hipofosfatemia cronică (în cazul formei legate de cromozomul X) este asociată cu putere musculară normală.

Etiologie

Hiperparatiroidismul primar este o cauză frecventă de hipofosfatemie. Foarte rar, mutațiile cu câștig funcțional a receptorului de PTH1 cauzează hipofosfatemie și condrodisplazia metafizară Jensen datorată activării constitutive a semnalizării PTH, chiar în prezența nivelelor circulante de PTH scăzute sau absente.

Hipofosfatemia poate fi parte a osteomalaciei și rahitismului datorat deficitului de vitamină D, fie din cauza regimului alimentar (global, cea mai frecventă cauză), fie genetic și este însoțită de obicei de hipocalcemie (calcipenică) și secundar hiperparatiroidismului.

Rahitismul de tip I dependent de vitamina D

Cunoscut și drept ***rahitismul cu pseudodeficit al vitaminei D***, este cauzat de deficitul 1α-hidroxilazei din cauza mutațiilor inactivatoare ale acestei gene. Afecțiunea se manifestă clinic în primul an de viață prin hipocalcemie severă, deseori complicată cu tetanie, hipofosfatemie moderată și hipoplazia smalțului. Biochimic apar nivele serice normale de 25-hidroxivitamină D, valori scăzute de 1,25-dihidroxivitamina D și, de obicei, nivele relativ ridicate de PTH. Tratamentul de elecție este tratamentul substitutiv cu calcitriol.

Rahitismul de tip II dependent de vitamina D

Acesta este o formă de rezistență la vitamina D și este cunoscut drept ***rahitism rezistent la vitamina D***. Este o tulburare autozomală recesivă și este determinată de obicei de mutații care duc la pierderea funcției genei care codifică activitatea receptorului D. Manifestările clinice variază larg în funcție de tipul mutației din receptorul vitaminei D și a activității reziduale acestuia. Copiii care sunt afectați dezvoltă rahitism în primii doi ani de viață, cu alopecie în două treimi din cazuri, datorată lipsei activității receptorului vitaminei D din keratinocite. Tratamentul implică un test terapeutic cu calcitriol și suplimentarea calciului. La pacienții cu rezistență severă la tratament, alternativa poate fi perfuzia îndelungată de calciu. Tratamentul oral cu calciu poate fi suficient odată ce apare vindecarea radiografică.

Scăderea reabsorbției renale a fosfatului

Excesul de fosfatonine (FGF23)

Această stare apare la pacienții care suferă de ***osteomalacie indusă tumoral*** (OIT), ***rahitism hipofosfatemic legat de cromozomul X dominant*** (RLX) și ***rahitism hipofosfatemic autozomal dominant*** (RHAD). Aceste sindroame au fenotipuri similare biochimice și osoase. Pacienții au osteomalacie sau rahitism, reabsorbție tubulară redusă a fosfatului, hipofosfatemie, calciu seric redus sau normal, PTH și concentrații de proteine înrudite cu PTH normale, și 1,25-dihidroxivitamina D_3 normale sau scăzute. Nivelul AMPc urinar este în general în limite normale.

În ***OIT*** există o producție excesivă de agenți fosfaturici (care sunt în mod normal produși de osteoblaști și funcționează ca și hormoni prin acțiunea lor asupra rinichilor și reglează absorbția fosfatului și activarea vitaminei D): de exemplu, FGF23, MEPG și FRP-4. Aceasta duce la inhibarea excesivă a co-transportorului de sodiu-fosfat în tubul proximal și la fosfaturie.

În ***RHAD***, FGF23 a suferit o mutație așa încât a devenit rezistentă la proteoliza prin PHEX (gena reglatoare a fosfatului cu omologi ai endopeptidazei de pe cromozomul X).

În **RLX**, mutațiile PHEX împiedică legarea de FGF23 și de FRP-4, ducând la un exces relativ de fosfatonine.

Adaptarea normală crește sinteza 1,25-dihidroxivitaminei D3 ca răspuns la nivelele scăzute de potasiu, dar nu mai apare în OIT, RHAD și RLX, agravând fosfaturia (vezi **Fig. 9.13**).

Hipofosfatemia autozomală recesivă cu FGF23 ridicat a fost descrisă la pacienții cu mutații ale genei care codifică proteina matricei dentinei 1 (*DMP1*), care este un factor de transcripție produs de odontoblaști, osteoblaști și osteocite. Este secretată și poate modula formarea matricei mineralizante.

Reducerea activității NPT2a/NHERF1

Mutațiile NPT2a (co-transportorului 2 de sodiu-fosfat) și a NHERF1 (factorul 1 reglator al hidrogenului sodic) au fost identificate la pacienții cu nivele scăzute de fosfat și o scădere a raportului reabsorbției tubulare maxime de fosfat (TmP) și RFG (raport TmP/RFG). Mutația NPT2a și NHRF1 heterozigotă cu pierderea funcției este caracterizată prin hipofosfatemie, raport TmP/RFG scăzut și PTH normal. Purtătorii acestei mutații nu manifestă hipercalcemie, ceea ce înseamnă că aceste mutații nu afectează acțiunea PTH asupra oaselor.

Boala Dent

Boala Dent este denumirea acceptată în general pentru un grup de afecțiuni tubulare ereditare, incluzând nefrolitiaza legată de cromozomul X recesivă cu boală renală cronică, rahitismul hipofosfatemic recesiv legat de cromozomul X și proteinuria idiopatică cu molecule cu greutate moleculară mică. Se caracterizează prin proteinurie cu molecule cu greutate moleculară mică, hipercalciurie, hiperfosfaturie, nefrocalcinoză, calculi renali și eventual insuficiență renală, unii pacienți dezvoltând rahitism sau osteomalacie.

Boala Dent este cauzată în 60% din cazuri de mutații cu pierderea funcției unui canal de clor endozomal din tubul proximal, CIC5. Mutațiile OCRL 1 apar în 15% din cazuri. Acest canal de clor, alături de pompa de protoni, este esențial pentru acidifierea endozomilor din tubii proximali. Procesul este legat de endocitoza normală, de degradarea și reciclarea proteinelor absorbite, a vitaminelor și hormonilor. Acidifierea endozomală deficitară (datorată genei care a suferit mutații *CLC5*), duce la afectarea degradării endozomale și reciclării hormonilor endocitozați ca PTH, cu fenotipul clinic al hiperparatiroidismului. Mai mult, receptorii pentru reabsorbția proteinelor cu masă moleculară mică și a albuminei în tubii proximali (megalina și cubilina) sunt

scăzuți în boala Dent. Aceasta explică proteinuria cu molecule cu masă moleculară mică și pierderile urinare excesive de citokine, hormoni și chemokine. Acest profil urinar este asociat fibrozei renale progresive și declinului mai rapid al funcției renale.

Sindromul de realimentare

Hipofosfatemia poate apărea și ca parte a „sindromului de realimentare" (vezi p. 1253), care apare la pacienții sever malnutriți (ex. la cei cu anorexie nervoasă) care își reiau rapid alimentația pe cale orală, enterală sau parenterală.

Ca urmare a înfometării, depozitele de fosfat ale organismului sunt scăzute prin aport redus. După încărcarea cu hidrați de carbon se va elibera insulina, ceea ce va determina preluarea celulară rapidă a fosfatului, odată cu potasiu și magneziu, ducând la scăderea concentrațiilor serice ale acestor electroliți.

Mai mult, insulina stimulează producția de adenozintrifosfat (ATP) crescând astfel necesarul celular de fosfat. Din cauza cantității insuficiente de fosfat apare incapacitatea fosforilării ADP la ATP, ceea ce determină disfuncție cardiacă și aritmii, insuficiență respiratorie din cauza asteniei diafragmatice, rabdomioliză și convulsii.

Sindromul de realimentare poate fi prevenit prin corectarea dislectrolitemiilor înaintea reluării alimentației și prin evitarea creșterilor rapide ale aportului caloric peste necesarul energetic de repaus.

Tratamentul este esențial suportiv; pacienții pot necesita spitalizare pentru substituția electroliților și monitorizare.

Diagnostic

Bolnavilor cu hipofosfatemie trebuie să li se măsoare fracția de excreție urinară a potasiului. O valoare <0,7 mmol/L indică pierdere renală de fosfat. Dacă nivelele de PTH sunt crescute, pacientul suferă foarte probabil de hiperparatiroidism, fie primar, fie secundar deficitului de vitamină D (dobândit sau genetic) sau boala Dent. Dacă nivelele de PTH sunt mici, atunci singura cauză posibilă poate fi mutația PTH1R cu câștig funcțional. Când nivelele de PTH sunt normale, trebuie evaluat nivelul FGF23. Nivele serice ridicate ale FGF23 vor evoca o posibilă mutație genetică a FGF23/Klotho, PHEX și DMP1. Nivele normale de FGF23 și de PTH indică mutații ale NPT2a, NPT2c și NHERF1.

Tratament

În cazul deficitului de vitamină D este necesară suplimentarea orală cu calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D).

Tratamentul ***hipofosfatemiei acute*** constă în administrarea de fosfat intravenos la o rată maximă de 9 mmol la fiecare 12 ore. Sunt necesare determinări repetate ale nivelelor de calciu și de fosfat, pentru că administrarea prea rapidă a fosfatului poate duce la hipocalcemie severă, mai ales în prezența alcalozei. ***Hipofosfatemia cronică*** poate fi corectată cu fosfat de sodiu efervescent oral. Un agent terapeutic nou este anticorpul neutralizant anti-FGF23 (burosumab) care a reversat cu succes manifestările biochimice și clinice fenotipice la pacienții cu nivele de FGF23 ridicate genetic și ar putea deveni standardul terapeutic pentru acești pacienți.

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia este frecventă la bolnavii cu BCR (vezi p. 1394; **Cadranul 9.24**). Ea este de obicei asimptomatică dar poate duce la precipitarea fosfatului de calciu, mai ales în prezența unui nivel de calciu ridicat sau a alcalozei. Pruritul uremic poate fi datorat unei

? Cadranul 9.24 Cauzele hiperfosfatemiei

- Injurie renală acută
- Boală cronică renală
- Clisme cu conținut de fosfat
- Hiperparatiroidism/pseudohiperparatiroidism
- Liză tumorală
- Rabdomioliză
- Calcinoză familială tumorală"

producții ridicate de fosfat calcic. Hiperfosfatemia prelungită determină hiperparatiroidism și calcificări periarticulare și vasculare.

Calcinoza tumorală familială se caracterizează prin calcificarea mușchilor, a pielii, a pleoapelor și a vaselor și prin hiperostoză. În această stare, lipsa glicozilării FGF23 îl face pe acesta instabil și mai sensibil la proteoliză, ceea ce va determina un deficit al acestuia și va duce la hiperfosfatemie datorată creșterii reabsorbției fosfatului pe cale renală prin creșterea activității NPT2a.

De obicei, nu este necesar tratamentul hiperfosfatemiei acute, cauzele ei fiind autolimitate. Tratamentul hiperfosfatemiei cronice constă în administrarea de chelatori ai fosfatului intestinal și dializă (vezi p. 1395).

Lecturi suplimentare

Insogna KL, Briot K, Imel EA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 2018; 33:1383–1393.
Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J et al. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 4):iv45–54.

DEZECHILIBRELE ACIDO-BAZICE

Concentrația ionilor de hidrogen la nivelul compartimentului intracelular și extracelular este foarte strict controlată, modificări foarte mici având potențialul de provoca disfuncții celulare majore. pH-ul sangvin este strict reglat și în mod normal menținut între 7,38 și 7,42. Orice deviere în afara acestui interval indică o modificare substanțială a concentrației ionilor de hidrogen [H^+] pentru că pH-ul sangvin este logaritmul negativ al [H^+] (**Cadranul 9.25**). La un pH fiziologic de 7,40, concentrația [H^+] este de 40 nmol/L. O creștere a [H^+] (o scădere a pH-ului) este denumită acidemie. O scădere a [H^+] (o creștere a pH-ului sangvin) este denumită alcaliemie. Afecțiunile ce produc aceste modificări la pH-ului sangvin se numesc acidoză, respectiv alcaloză.

i Cadranul 9.25 Relația dintre [H+] și pH

pH	[H^+] (nmol/L)
6,9	126
7,0	100
7,1	79
7,2	63
7,3	50
7,4	40
7,5	32
7,6	25

Fiziologia echilibrului acido-bazic normal

În mod normal, dieta unui adult conține 70–100 mmol de acid (H^+). Organismul dispune de sisteme tampon ce minimalizează orice modificare a pH-ului sangvin datorată ingestiei de ioni de hidrogen. Astfel de sisteme tampon includ proteine intracelulare (ex. hemoglobină) și componente tisulare (ex. carbonatul de calciu și fosfatul de calciu de la nivel osos), precum și sistemul format din perechea bicarbonat – acid carbonic generată de hidratarea dioxidului de carbon. Această pereche este cea mai relevantă din punct de vedere clinic, în parte datorată posibilității de măsurare a contribuției acestui sistem tampon și în parte pentru că modificări ale acestui sistem evidențiază modificări ale tuturor sistemelor tampon. Ionii de bicarbonat [HCO_3^-] și acidul carbonic (H_2CO_3) există în echilibru; în prezența anhidrazei carbonice, acidul carbonic este disociat în dioxid de carbon și apă, cum este prezentat în ecuația următoare:

$$H^+HCO_3^- \leftrightarrows H_2CO_3 \xleftrightarrow{\text{anhidraza carbonică}} CO_2 + H_2O.$$

Adăugarea ionilor de hidrogen deviază reacția spre dreapta, scăzând concentrația plasmatică a bicarbonatului [HCO_3^-] și crescând presiunea arterială a dioxidului de carbon (P_aCO_2). Cum este arătat în ecuația următoare, denumită ***ecuația Henderson-Hasselbalch***, scăderea plasmatică a [HCO_3^-] duce la o creștere a [H^+] și scade pH-ul sangvin:

$$[H^+] = 181 \times P_aCO_2 [HCO_3^-]$$

în care [H^+] este exprimat în nmol/L, P_aCO_2 în kilopascali, [HCO_3^-] în mmol/L și 181 este coeficientul de disociere al acidului carbonic. În mod alternativ, ecuația poate fi exprimată ca și:

$$pH = pK + \frac{\log[HCO_3^-]}{[H_2CO_3^-]}$$

în care pK = 6,1. Astfel, bicarbonatul utilizat în procesul de tamponare trebuie să fie regenerat pentru a menține un echilibru acido-bazic normal.

Cu toate că acidemia induce hiperventilație, acțiune ce diminuează modificările pH-ului, creșterea ventilației nu regenerează bicarbonatul utilizat în procesul de tamponare. Astfel, rinichiul trebuie să excrete ionii de hidrogen pentru a readuce la normal nivelul plasmatic al [HCO_3^-]. Menținerea nivelului plasmatic normal al [HCO_3^-] în condiții fiziologice depinde de regenerarea zilnică a bicarbonatului, dar și de reabsorbția bicarbonatului filtrat la nivelul capilarelor glomerulare.

Reabsorbția renală a bicarbonatului

[HCO_3^-] plasmatic este în mod normal menținut la valoarea de aproximativ 25 mmol/L. În cazul pacienților ce au o rată a filtrării glomerulare (RFG) (120 mL/min), aproximativ 4.500 mmol de bicarbonat sunt filtrați în fiecare zi. Dacă acest bicarbonat nu ar fi reabsorbit, [HCO_3^-] plasmatic ar scădea, odată cu pH-ul sanguin. Astfel, menținerea nivelului plasmatic al [HCO_3^-] necesită ca tot bicarbonatul de la nivelul filtratului glomerular să fie reabsorbit (**Fig. 9.14**).

Tubul contort proximal este responsabil de aproximativ 85–90% din reabsorbția bicarbonatului filtrat; în contrast, la nivelul nefronului distal, se reabsoarbe foarte puțin. Această diferență este datorată prezenței unei cantități mai mari de anhidrază carbonică intraluminal (la nivelul marginii în perie) la nivelul tubului proximal decât la nivelul nefronului distal. Datorită acestor modificări cantitative, bicarbonatul ce nu este reabsorbit la nivelul tubului proximal este excretat în urină.

Reabsorbția bicarbonatului la nivelul tubului contort proximal este catalizată de pompa de Na^+/K^+-ATPază localizată la nivelul membranei celulare bazolaterale. Prin schimbul peritubular de ioni de potasiu pentru ioni de sodiu intracelulari, pompa menține nivelul intracelular de sodiu scăzut, permițând în acest mod ionilor de sodiu să intre în

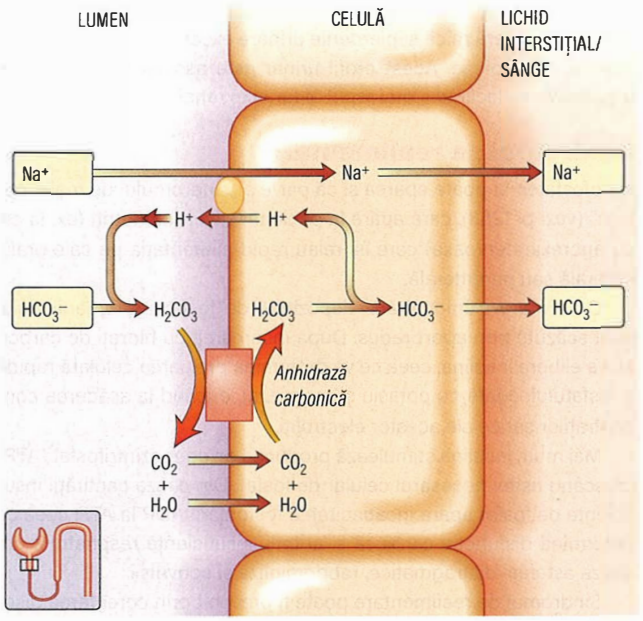


Fig. 9.14 Resorbția bicarbonatului de sodiu la nivelul tubilor renali (în special proximal). Bicarbonatul este recaptat prin secreția de H^+ la schimb cu Na^+ la nivelul tubilor. Aceasta va duce la formarea de H_2CO_3, care este apoi descompus în CO_2. Acesta este reabsorbit și reconvertit în H_2CO_3, care se va disocia formând H^+ și HCO_3^-. Rezultatul concret ca fi reabsorbția de Na^+ și HCO_3^-. Acest proces este dependent de anhidraza carbonică în interiorul celulelor și pe suprafața luminală a celulelor tubulare.

celulă în sensul gradientului de concentrație al sodiului din lumenul tubular spre interiorul celulei. Ionii de hidrogen sunt transportați în direcția opusă (la nivelul Na^+–H^+ antiporter), astfel menținând o stare de neutralitate electrică. Înainte ca bicarbonatul sa pătrundă în tubul proximal, se combină cu ionii de hidrogen secretați, formând acid carbonic. În prezența anhidrazei carbonice luminale (CA-IV), acidul carbonic disociază rapid în dioxid de carbon și apă, care apoi poate foarte repede să pătrundă la nivelul celulei tubului proximal. În interiorul celulei, dioxidul de carbon este hidratat de anhidraza carbonică citozolică (CA-II), formând bicarbonatul, care este apoi transportat în sensul unui gradient electric din interiorul celulei, prin membrană în fluidul peritubular, și la nivel sangvin. În timpul acestui proces, fiecare ion de hidrogen secretat la nivelul lumenului tubului proximal este reabsorbit și poate fi resecretat; nu există o pierdere netă de ioni de hidrogen sau un câștig net de ioni de bicarbonat.

Excreția renală de [H^+]

La nivelul tubului proximal se secretă mai mult acid (până la 4.500 nmoli ion hidrogen zilnic) decât în oricare segment al nefronului (**Fig. 9.15**). Totuși, ionii de hidrogen secretați în tubul proximal sunt aproape în întregime reabsorbiți odată cu bicarbonatul; astfel că, secreția ionilor de hidrogen la nivelul tubului proximal nu contribuie în mod semnificativ la eliminarea ionilor de hidrogen din organism. Excreția încărcării zilnice cu acid necesită secreția ionilor de hidrogen în segmentele mai distale ale nefronului.

Majoritatea ionilor de hidrogen provin din aminoacizi conținând grupare thiol care sunt metabolizați la acid sulfuric (H_2SO_4), care apoi reacționează conform:

$$H_2SO_4 + 2NaHCO_3 \rightarrow Na_2SO_4 + 2CO_2 + 2H_2O.$$

Sulfatul în exces este secretat în urină, ionii de hidrogen sunt tamponați de bicarbonat, iar nivelul plasmatic al [HCO_3^-] scade. Această

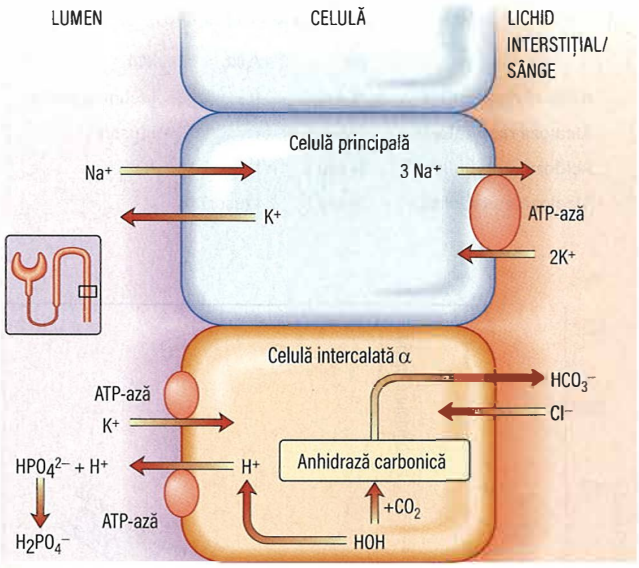


Fig. 9.15 Excreția renală a H^+. Excreția H^+ este controlată indirect de aldosteron în ductele colectoare de la nivel cortical. Aldosteronul crește absorbția sodiului și excreția potasiului prin deschiderea canalelor de sodiu și stimularea activității Na^+/K^+-ATP-azei în celula principală. Aceste acțiuni crează un gradient electrochimic care favorizează excreția H^+. Aldosteronul facilitează excreția H^+ și prin stimularea H^+-ATP-azei în celulele intercalate.

scădere a nivelului plasmatic al $[HCO_3^-]$ duce la o scădere minoră a pH-ului sangvin, cu toate că ar fi avut loc o scădere mai mare dacă sistemele tampon nu ar fi fost disponibile. Excreția ulterioară a ionilor de hidrogen are loc primordial la nivelul tubului colector și are ca rezultat regenerarea a 1 mmol de bicarbonat pentru fiecare mmol de ion de hidrogen excretat în urină.

Tubul colector are trei tipuri de celule:

- ***celule principale*** ce au receptori pentru absorbția Na^+ sensibili la aldosteron. Aceste celule reabsorb Na^+ și H_2O și secretă K^+ sub influența aldosteronului.
- ***celule intercalate α,*** ce posedă o pompă protoni pentru secreția activă de ioni de hidrogen în schimbul reabsorbției de ioni de K^+. Aldosteronul crește secreția ionilor de H^+.
- ***celule intercalate β*** care sunt imagini în oglindă ale celulelor intercalate α. La acest nivel, pompa de H^+-ATP-ază este localizată predominant la nivelul membranei bazocelulare, nu la nivelul membranei apicale unde ionii de H^+ sunt secretați în capilarele peritubulare. Ionii de HCO_3^-, în schimb, sunt secretați la nivelul lumenului tubular printr-un schimbător de anioni la nivelul membranei apicale. Identitatea acestui transportor este incertă, transportor care nu seamănă cu cel de Cl^- -HCO_3^- prezent la nivelul membranei bazocelulare la celulelor intercalate secretoare de H^+.

Secreția ionilor de hidrogen de la nivelul tubilor colectori corticali este în mod indirect legată de reabsorbția sodiului.

- Aldosteronul are câteva efecte ce facilitează secreția ionilor de hidrogen. Aldosteronul deschide canalele de sodiu la nivelul membranei luminale a ***celulelor principale*** și crește activitatea Na^+/K^+-ATP-azei. Mișcarea ulterioară a sodiului cationic în celulele principale creează o încărcare negativă la nivelul lumenului tubular. Ionii de potasiu din celulele principale și ionii de hidrogen din celulele intercalate α se mișcă din celule în sensul unui gradient electrochimic înspre lumen.
- Aldosteronul stimulează direct H^+-ATP-aza din celulele intercalate α, accentuând și mai mult secreția ionilor de hidrogen. H^+ ce trebuie secretat este format prin reasocierea H_2O și CO_2 în prezența anhidrazei carbonice; astfel, o moleculă de bicarbonat este regenerată de fiecare dată când H^+este eliminat în urină.

Când ionii de hidrogen sunt secretați în lumenul tubului colector, o mică fracțiune, dar cu importanță fiziologică critică, din acest exces de hidrogen rămâne în soluție. Aici, cresc nivelul urinar de H^+ și scad pH-ul urinar sub 4,0. Totuși, la un pH urinar sub această valoare, inhibarea pompelor de secreție, cum este H^+-ATP-aza, restricționează semnificativ secreția renală a mai multor ioni de hidrogen. În consecință, secreția ionilor de hidrogen depinde de prezența sistemelor tampon în urină pentru a menține pH-ul urinar la un nivel mai mare de 4,0.

În prezența unui exces de elemente alcaline, nevoile homeostazice sunt inversate. Cu toate că rinichiul poate să excrete încărcare alcalină excesivă prin reducerea reabsorbției bicarbonatului filtrat în tubul tubul proximal și distal, și tuburile colectoare contribuie prin secreția bicarbonatului generat prin utilizarea celulelor intercalate β. Această schimbare și utilizare a celulelor intercalate β facilitează secreția bicarbonatului și conservarea ionilor H^+.

Sistemele tampon în excreția acizilor

Două sisteme tampon sunt implicate în secreția acizilor: acizii titrabili, cum este fosfatul, și sistemul amoniacului. Fiecare sistem este responsabil de excreția a aproximativ jumătate din încărcarea zilnică cu acid de aproximativ 50–100 mmol în condiții fiziologice (vezi **Fig. 9.15**).

Acizi titrabili

Acizii titrabili sunt substanțe tampon filtrate ce au un anion conjugat ce poate fi titrat în intervalul de pH ce apare în mod fiziologic la nivel urinar. Acidul fosforic (pK_a 6.8) este tamponul urinar titrabil uzual. Ionii de hidrogen se leagă de anionii conjugați ai acidului titrabil și sunt excretați în urină. Pentru fiecare ion de hidrogen excretat sub această formă, un ion de bicarbonat este regenerat în interiorul celulei și reintrodus în sânge (vezi **Fig. 9.15**).

Amoniul (NH_4^+)

În contextul unei acidoze metabolice, nivelul de acizi titrabili nu poate să crească semnificativ pentru că disponibilitatea de acid titrabil este determinată de concentrația plasmatică a sistemului tampon și de RFG. Sistemul tampon al amoniului, în contrast, poate sa crească de câteva sute de ori dacă este necesar. În consecință, excreția renală deficitară este întotdeauna asociată cu un defect de excreție al amoniacului (**Fig. 9.16**).

Tot amoniacul utilizat pentru tamponarea ionilor de hidrogen urinari în tubii colectori este sintetizat în tubul contort proximal. Sursa principală de amoniac este glutamina. Trece printr-un proces de dezaminare catalizată de glutaminază, având ca rezultat acid α-cetoglutaric (**Fig. 9.16**) și amoniac. Odată format, amoniacul poate difuza în lumenul tubului proximal și este acidifiat, formând amoniu. Aflat în lumenului tubului proximal, amoniul se mișcă de-a lungul tubului la nivelul interstițiului medular. Amoniul disociază apoi în amoniac ducând la o creștere a nivelului interstițial al amoniacului. Noțiunea ce sugera capacitatea amoniacului de a difuza în sensul gradientului de concentrație în lumenul tubilor colectori a fost pusă sub semnul întrebării odată cu descoperirea faptului că glicoproteinele rhesus asociate pot acționa ca și proteine de transport pentru amoniac, denumite și RhCG/Rhcg, care sunt exprimate la nivelul suprafețelor bazolaterale și apicale ale tubilor contorți distali, tubilor colectori intramedulari și la nivelul celulelor intercalate α. Aceste proteine joacă un rol fundamental în excreția renală a amoniacului în ambele circumstanțe, acid sau bazic. Odată secretat, NH_3 reacționează cu ionii de hidrogen secretați de celulele tubilor colectori pentru a forma amoniul. Pentru că amoniul (NH_4) nu este liposolubil, este blocat în lumen și excretat în urina sub

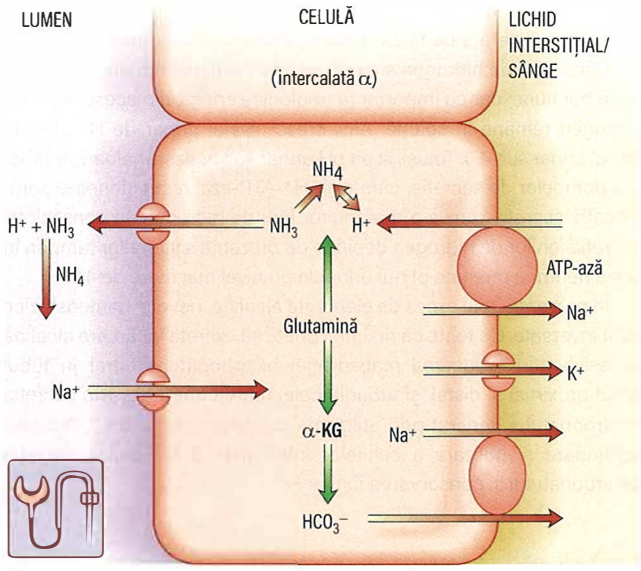


Fig. 9.16 Sistemul tampon al amoniacului la nivel renal. Amoniacul utilizat pentru tamponarea H^+ în ductul colector este sintetizat în tubul contort proximal, glutamina fiind sursa principală de amoniac. În urma metabolizării glutaminei rezultă α-ketoglutarat (α-KG), care se descompune în bicarbonat care este apoi secretat în lichidul peritubular către un co-transportor Na^+-HCO_3^-.

formă de clorură de amoniu. Două circumstanțe favorizează sinteza de amoniac la nivelul celulelor tubilor proximali: acidoza sistemică și hipopotasemia.

Etiologia dezechilibrelor acido-bazice

Dezechilibrele acido-bazice pot fi cauzate de:

- eliminare anormală a CO_2 la nivel pulmonar (acidoză și alcaloză „respiratorie")
- anomalii ale reglării bicarbonatului și a altor sisteme tampon de la nivel sangvin (acidoză și alcaloză „metabolică").

Ambele pot, și de obicei, coexista. De exemplu, acidoza metabolică produce hiperventilație (prin chemoreceptori medulari, vezi **Fig. 28.5**), ducând la creșterea eliminării CO_2 la nivel pulmonar și compensarea parțială a acidozei. În schimb, acidoza respiratorie este acompaniată de retenție renală de bicarbonat, ce poate fi în mod greșit interpretată ca și alcaloză metabolică primară. Situația este și mai complexă dacă pacientul are și o boală pulmonară și o tulburare metabolică primară.

Diagnostic

Anamneza și examinarea clinică de obicei pun în evidență diagnosticul corect. **Cadranul 9.26** arată modificările tipice la nivel sangvin, dar în cazul pacienților cu dezechilibre complicate nomogramele acido-bazice (**Fig. 9.17**) sunt foarte importante. $[H^+]$ și P_aCO_2 sunt măsurate în sângele arterial (pentru precauție), la fel și bicarbonatul. Dacă valorile unui pacient se află doar într-o bandă a diagramei, este foarte probabil ca doar o anomalie să fie prezentă. Dacă $[H^+]$ este crescut (pH scăzut) dar P_aCO_2 este normal, diagrama va arăta valorile pacientului între două benzi: pacientul are disfuncție respiratorie ce duce la eliminare deficitară a CO_2, dar aceasta este parțial compensată de acidoza metabolică, ce stimulează respirația și eliminarea CO_2 (aceasta este cea mai comună anomalie „combinată" în practică).

i **Cadranul 9.26** Modificări ale gazelor arteriale

	pH	P_aCO_2	HCO_3^-
Acidoză respiratorie	N sau ↓	↑↑	↑ (compensată)
Alcaloză respiratorie	N sau ↑	↓↓	↓ (ușor)
Acidoză metabolică	N sau ↓	↓	↓↓
Alcaloză metabolică	N sau ↑	↑ (ușor)	↑↑

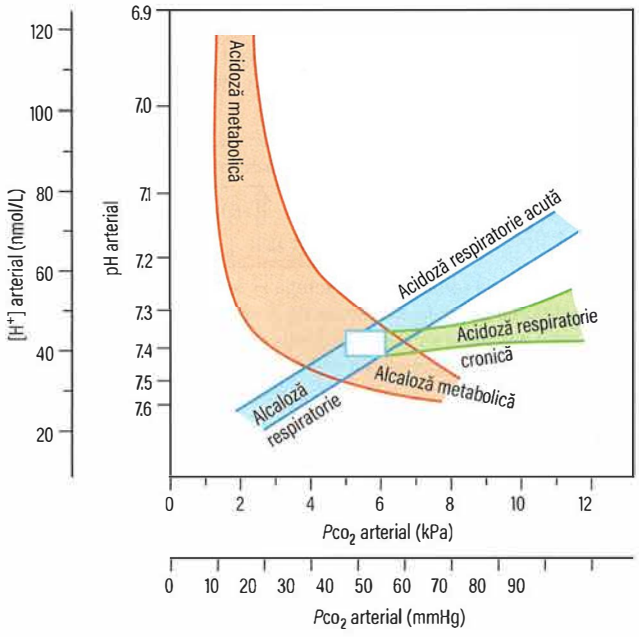


Fig. 9.17 Nomograma acido-bazică Flenley. Aceasta a fost obținută prin urmărirea unui număr mare de pacienți cu tulburări respiratorii sau metabolice „pure". Benzile ilustrează limitele intervalului de confidență de 95% reprezentând varietățile individuale de dezechilibre acido-bazice. Careul central de culoare albă reprezintă limitele aproximative ale pH și PCO_2 arterial la persoanele normale.

Acidoza și alcaloza respiratorie

Acidoza respiratorie

Aceasta este cauzată de retenția de CO_2, în mod normal observată în cazul bronhopneumoniei obstructive cronice (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). P_aCO_2 și $[H^+]$ cresc. Retenția renală de bicarbonat poate compensa parțial, aducând valoarea $[H^+]$ spre normal (vezi p. 214).

Alcaloza respiratorie

Intensificarea pierderilor de CO_2 este cauzată de hiperventilație, astfel că are loc o scădere a P_aCO_2 și $[H^+]$ (vezi p. 214).

Acidoza și alcaloza metabolică

Acidoza metabolică

Aceasta apare datorită acumulării oricărui alt acid decât cel carbonic, și are loc o scădere a nivelului plasmatic de $[HCO_3^-]$. Mai multe patologii pot duce la acidoză metabolică: administrarea de acid, generare de acid (ex. acidoză lactică în caz de șoc sau stop cardio-respirator), eliminare anormală de acid la nivel renal, sau

pierderi de bicarbonat la nivel gastrointestinal sau renal. Calcularea găurii anionice este foarte utilă în diagnosticul diferențial.

Gaura anionică

Primul pas îl reprezintă stabilirea cauzei, dacă acidoza este determinată de retenția de H^+Cl^- sau alt acid. Acest lucru se realizează prin calcularea găurii anionice.

- Cationii prezenți în mod normal în plasmă sunt Na^+, K^+, Ca^{2+} și Mg^{2+}.
- Anionii ce se regăsesc în mod normal în plasmă sunt Cl^-, HCO_3^- și sarcinile negative prezente pe albumină, fosfat, sulfat, lactat și alți acizi organici.
- Sumele sarcinilor pozitive și negative trebuie să fie egale.
- Dozările nivelelor plasmatice de $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Cl^-]$ și $[HCO_3^-]$ de obicei sunt disponibile.

Pentru că de obicei sunt mai mulți anioni nemăsurați decât cationi, ***gaura anionică normală*** este 12–16 mmol/L, deși măsurători mai sensibile sugerează o valoare de 3–9 mmol/L. În mod normal albumina reprezintă cea mai mare parte din anionii nemăsurați. Ca și rezultat, o scădere a concentrației plasmatice a albuminei de la valoarea de 40g/L la 20 g/L poate reduce gaura anionică chiar și cu 6 mmol/L pentru că 1 g/L de albumină are o sarcină negativă de 0,2–0,28 mmol/L.

Acidoza metabolică cu gaură anionică normală

Dacă gaura anionică este normală în prezența acidozei, acest lucru sugerează că H^+Cl^- este reținut sau $Na^+HCO_3^-$ este pierdut. Cauzele acidozei cu gaură anionică normală sunt prezentate în **Cadranul 9.27**. În aceste condiții, bicarbonatul plasmatic scade și este înlocuit de cloruri pentru a menține neutralitate electrică. În consecință, aceste tulburări sunt în mod general denumite acidoză hipercloremică.

Acidoza tubulară renală

Termenul „acidoză renală tubulară" (ATR) se referă la acidoza sistemică cauzată de alterarea capacității tubilor renali de a menține echilibrul acido-bazic. Acest grup de patologii este foarte puțin întâlnit și rareori produc manifestări clinice semnificative.

Acidoza tubulară renală de tip 4

Aceasta apare ca urmare a unui răspuns deficitar sau absent la aldosteron și, astfel, ATR tip 4 este denumită „hipoaldosteronism hiporeninemic". Acesta este cel mai des întâlnit tip de ATR. Caracteristicile cardinale ale acestei patologii sunt hiperpotasemia și acidoza ce apar la un pacient cu o formă ușoară de boală renală cronică (BCR), de obicei cauzată de o boală tubulointerstițială (ex. nefropatie de reflux) sau diabet. Hiperpotasemia menține acidoza prin mecanismul de alterare a producției de amoniac la nivelul tubului proximal ce are ca efect o reducere a excreției nete de acid. Sindromul Gordon (vezi p. 189) prezintă anomalii biochimice similare, dar diferă prin prezența hipertensiunii și a unei RFG normale. Aldosteronul și renina plasmatică sunt scăzute, chiar și după măsuri ce în mod normal ar duce la creșterea nivelului acestora. Elementele clinice ale ATR tip 4 sunt prezentate în **Cadranul 9.28**. Un sindrom identic este cauzat de ingestia cronică de antiinflamatoare nesteroidiene, care alterează secreția de renină și aldosteron. În prezența acidozei, pH-ul urinar poate fi scăzut. Tratamentul este fludrocortizon, bicarbonat de sodiu, diuretice sau medicație ce leagă potasiu în tubul digestiv, sau o combinație între acestea. Soluționarea hiperkaliemiei poate corecta acidoza metabolică prin creșterea excreției de amoniu. Doar dieta cu restricție de potasiu nu este eficientă.

Acidoza tubulară renală de tip 3

Această condiție este foarte rară, și reprezintă o combinație între tipul 1 și tipul 2 de ATR. ATR de tip 3 ereditară este provocată de mutații ce produc deficiențe ale anhidrazei carbonice tip II, patologie caracterizată prin prezența osteoporozei, ATR de tip mixt, calcificări cerebrale și retard mental.

Cadranul 9.27 Cauzele acidozei metabolice cu gaură anionică normală

Pierderi crescute de bicarbonat la nivel gastrointestinal
- Diaree
- Ileostomie
- Ureterosigmoidostomie

Pierderi crescute de bicarbonat la nivel renal
- Tratament cu acetazolamid
- Acidoză tubulară renală proximală (tip 2)
- Hiperparatiroidism
- Leziuni tubulare, ex. medicamente, metale grele, paraproteine

Scăderea excreției renale de ioni de hidrogen
- Acidoză tubulară renală distală (tip 1)
- Acidoză tubulară renală tip 4 (prin deficiență de aldosteron)

Creșterea producției de HCl
- Ingestie de clorură de amoniu
- Catabolism accentuat al of lizinei, argininei

Acidoză tubulară renală de tip 2 („proximală")

Această condiție este foarte rară în cazul adultului. Este provocată de o anomalie de reabsorbție a bicarbonatului de sodiu la nivelul tubului proximal. Caracteristicile cardinale sunt acidoza, hipopotasemia, o imposibilitate de a scădea pH-ul urinar sub 5,5 în ciuda acidozei sistemice și prezența bicarbonatului în urină în ciuda unui nivel plasmatic sub normal al bicarbonatului. Această patologie apare în mod normal ca o parte a unui defect tubular generalizat, asociind glicozurie și aminoacidurie printre alte caracteristici. Forme izolate ereditare de ATR de tip 2 sunt descrise ca având transmitere autozomal atât dominantă cât și recesivă, unde mutațiile putative au loc la antiporter-ul Na^+–H^+ al membranei apicale și respectiv la co-transportorul Na^+–HCO_3^- din membrana bazolaterală la nivelul celulelor tubului proximal (vezi **Fig. 9.10**). Tratamentul presupune administrarea de bicarbonat sodiu; doze masive sunt necesare pentru a compensa pierderile renale.

Acidoza tubulară renală de tip 1 („distală")

Aceasta apare datorită unei deficiențe de excreție a H^+ a nivelul tubului distal (**Cadranul 9.29**). Este caracterizată prin:

- acidoză
- hipopotasemie (câteva excepții)
- imposibilitatea de a scădea pH-ul urinar sub 5,3 în ciuda prezenței acidozei sistemice
- producție urinară scăzută de amoniu.

Aceste caracteristici pot fi prezente doar în circumstanțe de producție crescută de acid, de aceea este necesar un test de încărcare cu acid pentru diagnostic (**Cadranul 9.30**). Alte trăsături includ:

- Citrat urinar scăzut (datorită creșterii absorbției citratului la nivelul tubului proximal, unde poate fi convertit în bicarbonat)
- Hipercalciurie.

Aceste anomalii duc la osteomalacie, formare de calculi renali și infecții urinare recurente:

- ***Osteomalacia*** este cauzată de tamponarea H^+ de Ca^{2+} în os, rezultând în scăderea calciului din os.
- ***Formarea de calculi renali*** este provocată de hipercalciurie, hipocitraturie (citratul inhiba precipitarea fosfatului de calciu) și urină alcalină (fapt ce favorizează precipitarea fosfatului de calciu).
- ***Infecții urinare recurente*** cauzate de calculi renali.

Atât modele ereditare autozomal dominante cât și recesive pot fi întâlnite în ATR primară distală. În cazul ATR distale recesive, o proporție dintre pacienți au hipoacuzie neurosenzorială, și aceasta este

Cadranul 9.28 Caracteristicile acidozei tubulare renale de tip 4 (hipoaldosteronism hiporeninemic)

- Hiperkaliemia (în absența medicamentelor cu efect hiperkaliemic)
- Nivel plasmatic redus de bicarbonat și hipercloremie
- Test normal de stimulare a hormonului adrenocorticotrop (ACTH) (vezi p. 590)
- Nivel urinar bazal de aldosteron scăzut în 24 ore
- Răspuns redus la stimulare a reninei plasmatice și a aldosteronului plasmatic: probe recoltate în decurs de 2 ore în poziție declivă repetate după administrarea a 40 mg furosemid (80 mg dacă creatinina >120 µmol/L) și 4 ore în poziție verticală
- Corecția hiperkaliemiei cu fludrocortizon 0,1 m pe zi

Cadranul 9.29 Cauzele acidozei tubulare renale distale de tip 1

Primare
- Idiopatice
- Genetice
- Sindrom Marfan
- Sindrom Ehlers-Danlos
- Anemia falciformă (siclemia)

Nefrocalcinoza
- Hipercalcemia cronică
- Rinichi spongios medular

Status hipergamaglobulinemic
- Amiloidoza[a]
- Crioglobulinemia
- Boală hepatică cronică

Medicamente și substanțe toxice
- Amfotericina B
- Carbonat de litiu
- AINS

[a] Poate produce și acidoză tubulară renală proximală.

Cadranul 9.30 Diagnosticul acidozei tubulare renale

HCO_3^- plasmatic <21 mmol/L, pH urinar >5.3 = acidoză tubulară renală.

Acidoză tubulară renală distală: defect de excreție al acizilor de dietă. pH urinar constant >5.5

Acidoză tubulară renală proximală: defect de reabsorbție a bicarbonatului. pH urinar variabil

Testul de perfuzare cu bicarbonat
Diferențiază acidoza tubulară renală proximală de cea distală:
- Se utilizează o perfuzie cu bicarbonat (0,5–1 mmol/kg pe oră) pentru a crește nivelul de bicarbonat seric la 18–20 mmol/L.
- Dacă pH-ul urinar crește >7,5 și excreția fracționată a bicarbonatului ($Fe\ HCO_3$)[a] crește >15%, defectul este de reabsorbție a bicarbonatului iar diagnosticul este acidoză tubulară renală proximală.
- Dacă apare o modificare ușoară a pH-ului urinar și excreția fracționată a bicarbonatului rămâne scăzută, diagnosticul este acidoză tubulară renală distală.

Testul de încărcare cu acid
Se efectuează dacă HCO_3^- este >21 mmol/L dar există suspiciune de acidoză tubulară renală parțială (ex. boală asociată nefrocalcinozei):
- Se administrează pe cale orală 100 mg/kg clorură de amoniu.
- Se verifică la intervale de o oră pH-ul urinar și la 3 ore HCO_3^- plasmatic.
- HCO_3^- plasmatic trebuie să scadă sub 21 mmol/L dacă pacientul nu varsă (caz în care testul se repetă după administrarea unui antiemetic).
- Dacă pH-ul urinar se menține >5,3 în ciuda unui nivel de HCO_3^- plasmatic de 21 mmol/L, diagnosticul se confirmă.

asociată cu o mutație ce duce la pierderea funcției a H^+-ATP-azei la nivelul suprafeței apicale a celulelor intercalate.

Tratamentul îl reprezintă bicarbonatul de sodiu, suplimentare de potasiu și citrat. Diureticele tiazidice sunt utile pentru că produc contracție a volumului și o creștere a reabsorbției bicarbonatului la nivel proximal.

Gaura anionică urinară

Un alt instrument util în evaluarea acidozei metabolice cu gaură anionică normală este gaura anionică urinară:

GAURA ANIONICĂ URINARĂ = {[Na^+] urinar + [K^+] urinar} – [Cl^-] urinar.

Aceste calcule pot fi utilizate pentru a diferenția între acidoza cu gaură anionică normală cauzată de diaree (sau alte pierderi gastrointestinale alcaline) și cea cauzată de ATR distală. În ambele patologii potasiul plasmatic este în mod caracteristic scăzut. Pacienții cu ATR au pH-ul urinar întotdeauna mai mare de 5,3.

Cu toate că excreția urinară de ioni de hidrogen în cazul pacientului cu diaree ar trebui sa acidifieze urina, hipopotasemia duce la creșterea sintezei de amoniac la nivelul celulelor tubulare proximale. În ciuda acidemiei, sistemele de tampon urinar cresc pH-ul urinar la o valoare peste 5,3 în cazul unor pacienți cu diaree. De câte ori este excretat acid urinar sub formă de clorură de amoniu, creșterea excreției urinare de cloruri duce la scăderea găurii anionice urinare. Astfel, gaura anionică urinară ar trebui sa fie negativă în cazul unui pacient cu diaree, indiferent de pH-ul urinar. Pe de altă parte, cu toate ca hipopotasemia poate duce la o creștere a sintezei de amoniac la nivel tubular proximal în cazul ATR distale, imposibilitatea de a secreta ioni de hidrogen în tuburile colectoare în această boală limitează formarea și excreția de clorură de amoniu; astfel, gaura anionică urinară este pozitivă în ATR distală.

Acidoza metabolică cu gaură anionică crescută

Dacă gaura anionică este crescută, există un anion nemăsurat prezent în cantități crescute. Acesta este fie unul dintre acizii aflați în mod normal în cantități mici dar nemăsurate, cum este lactatul, sau un acid exogen. În paginile următoare și în **Cadranul 9.31** sunt descrise cauze de acidoza cu gaură anionică crescută.

Boala renală cronică (BCR)

Acidoza cronică este cel mai frecvent cauzată de BCR, circumstanță în care există o deficiență de excreție de acid fixat. Până la 40 mmol de ioni de hidrogen se pot acumula zilnic. Aceștia sunt tamponați la nivel osos, în schimbul calciului. Acidoza cronică este astfel un factor de risc major pentru osteodistrofie renală și hipercalciurie.

Acidoza cronică a fost identificată ca factor de risc pentru pierderea masei musculare din insuficiența renală și poate contribui la progresia inexorabilă a unor tipuri de insuficiențe renale.

Boala renală produce acidoză în mai multe moduri:
- Reducerea numărului de nefroni funcționali ce scade capacitatea de excreție a amoniacului și a H^+ în urină.
- Boala tubulară poate produce pierderi de bicarbonat.

Acidoza este o caracteristică tipică a acelor tipuri de BCR în care afectarea este predominant tubulară, cum este nefropatia de reflux și uropatia cronică obstructivă.

Acidoza uremică ar trebui să fie corectată datorită efectelor ce le are asupra oaselor, creșterii și dezvoltării musculare. Administrarea orală de bicarbonat în doze de 2–3 mmol/kg pe zi este de obicei de ajuns pentru a menține nivelul seric al bicarbonatului peste 20 mmol/L dar poate contribui la supraîncărcarea cu sodiu. Carbonatul de calciu ameliorează acidoza și acționează ca un liant al fosfatului și supliment de calciu, și este frecvent utilizat. Acidoza în boala renală terminală este de obicei corectată prin dializă.

Acidoza lactică

Creșterea producției de acid lactic apare când respirația celulară este anormală, fie din cauza lipsei de oxigen la nivel tisular ***(„tip A")***, fie datorită unei anomalii metabolice, cum este aceea indusă de medicamente ca metforminul ***(„tip B")***. Cea mai frecventă formă de acidoză lactică întâlnită în practică este cea de tip A, ce apare spre exemplu în șocul septic sau cardiogen (vezi p. 218). Poate apărea acidoză semnificativă în ciuda unei tensiuni arteriale normale și a unui P_aCO_2 normal, datorită vasoconstricției la nivel splahnic și periferic. Acidoza înrăutățește funcția cardiacă și vasoconstricția, contribuind într-un cerc vicios, ce are ca rezultat producția fulminantă de acid lactic.

Cadranul 9.31 Cauzele acidozei metabolice cu gaură anionică crescută: GOLD MARK

- Glicoli (etilen și propilen): ingestie (vezi p. 273)
- Oxoprolina (acid piroglutamic): ingestie cronică de paracetamol
- L-lactat: tip A și tip B
- D-lactat: proliferare bacteriană la nivelul intestinului subțire
- Metanol: ingestie acută (vezi p. 274)
- Aspirină: supradozaj de salicilați (vezi p. 271)
- Insuficiență renală: acumulare de acizi organici
- Cetoacidoză: diabetică, înfometare, alcool

(Din Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. Lancet *2008; 372(9642):892).*

Nivel crescut al izoformei lactat D apare ca urmare a fermentației glucozei de către flora anormală în sindromul de intestin subțire.

Cetoacidoza

Vezi și pagina 722. Există acidoza cu gaură anionică crescută datorită acumulării de acid acetoacetic și hidroxibutiric, cauzat de producția crescută și parțial de reducerea utilizării periferice în cetoacidoza diabetică. Cetoacidoza fără hiperglicemie apare în înfometare și după supradozare de alcool.

Acidoza metabolică mixtă

Ambele tipuri de acidoză pot coexista. De exemplu, holera ar trebui sa provoace acidoză cu gaură anionică normală datorită pierderilor gastrointestinale masive de bicarbonat, dar gaura anionică este frecvent crescută datorită insuficienței renale și a acidozei lactice ce rezultă în urma hipovolemiei.

Pentru a fi mai facilă evaluarea prezenței unei acidoze cu gaură anionică normală, de exemplu, o cetoacidoză, se calculează valoarea delta a găurii anionice. Aceasta reprezintă diferența între valoarea de referință superioară a găurii anionice și valoarea calculată a găurii anionice. Această valoare ar trebui să fie egală cu scăderea concentrației bicarbonatului de la valoarea minimă de referință (normală). Dacă bicarbonatul este semnificativ ***mai mic*** (>5 mmol/L), atunci există și o ***acidoză*** cu gaură anionică normală simultan. În mod similar, dacă bicarbonatul este cu >5 mmol/L ***mai mare*** decât valoarea așteptată, există și o ***alcaloză*** cu gaură anionică normală simultan.

Elementele clinice ale acidozei

Clinic, cel mai evident efect este stimularea respirației, ce duce la un semn clinic de „sete de aer", sau respirație Kussmaul. În mod interesant, pacienții cu hiperventilație profundă poate să nu acuze dispnee, cu toate că unii se pot prezenta doar pentru acest motiv.

Acidoza crește livrarea de oxigen la nivel tisular prin devierea curbei de disociere a oxihemoglobinei la dreapta, dar duce și la inhibarea producției de acid 2,3-bisfosfogliceric (2,3 BPG), fapt ce deviază curba spre normal (vezi **Fig. 10.3**) Disfuncția cardiovasculară este frecvent observată în cazul pacienților acidotici, cu toate că este foarte greu de a diferenția între numeroasele cauze ce pot duce la această disfuncție. Acidoza are efect inotropic negativ. Acidoza severă poate provoca venoconstricție, fenomen ce duce la redistribuția sângelui din periferie spre circulația centrală, și o creștere a presiunii venoase sistemice, ce poate accentua edemul pulmonar provocat de depresia miocardică. Are loc și vasodilatație arteriolară, ce contribuie și mai mult la hipotensiune.

Disfuncția cerebrală este variabilă. În contextul acidozei severe se observă frecvent confuzie și convulsii, dar multe alte cauze sunt posibile.

Cum a fost menționat anterior, acidoza stimulează pierderea de potasiu de la nivel celular, ce poate duce la deficit de potasiu dacă funcția renală este normală, sau la hiperpotasemie daca excreția renala este alterată.

Măsuri generale de tratament ale acidozei

Tratamentul trebuie să aibă ca scop principal corectarea cauzei primare. În acidoza lactică provocată de perfuzia tisulară deficitară („tip A"), tratamentul ar trebui să fie ghidat către maximalizarea livrării de oxigen către țesuturi prin protejarea căii aeriene, și optimizarea respirației și circulației. Acest lucru necesită de obicei agenți inotropici, ventilație mecanică și monitorizare invazivă. În cazul acidozei lactice „tip B" tratamentul este direcționat către tulburarea primară, ce generează acidoza – de exemplu:

- insulina în cazul cetoacidozei diabetice
- tratamentul cu etanol al intoxicației cu metanol sau etilen glicol
- îndepărtarea salicilaților prin dializă.

Întrebarea dacă acidoza severă trebuie tratată cu bicarbonat este extrem de controversată:

- Corecția rapidă a acidozei poate duce la tetanie sau convulsii datorită scăderii rapide a calciului ionizat.
- Administrarea de bicarbonat de sodiu (8,4%), ce conține 1 mmol/mL de sodiu, poate duce la expansiunea volumului extracelular, accentuând edemul pulmonar.
- Tratamentul cu bicarbonat crește producția de CO_2 și va corecta acidoza doar dacă ventilația va fi crescută pentru a îndepărta surplusul de CO_2.
- Cantitatea crescută de CO_2 generată poate să difuzeze mai repede decât bicarbonatul la nivel intracelular, accentuând acidoza intracelulară.

Administrarea de bicarbonat de sodiu (50 mmol, sub forma a 50 mL din soluția de bicarbonat 8,4% intravenos) este ocazional utilizată în timpul resuscitării în stop cardio-respirator și este frecvent necesar pentru tratamentul tulburărilor de ritm. Corecția hiperkaliemiei asociată acidozei este un beneficiu incontestabil. În alte circumstanțe, nu există dovezi clinice care să suporte noțiunea că tratamentul acidozei îmbunătățește prognosticul, dar este o practică standard administrarea de bicarbonat de sodiu când $[H^+]$ este peste 126 nmol/L (pH <6.9), folosind bicarbonat de sodiu intravenos în concentrație de 1,26% (150 mmol/L), administrat în 2–3 ore, monitorizând electroliții și pH-ul. Lactat de sodiu intravenos nu ar trebui administrat niciodată.

Alcaloza metabolică

Alcaloza metabolica este frecventă, însumând aproximativ jumătate din tulburările acido-bazice ale pacienților internați. Această constatare nu ar trebui sa fie surprinzătoare în condițiile în care vărsăturile, utilizarea diureticelor și aspirația nazogastrică sunt frecvente în cazul pacienților internați. Mortalitatea asociată alcalozei metabolice este substanțială; rata mortalității este de 45% în cazul pacienților cu pH de 7,55 și 80% când pH-ul este peste 7,65. Cu toate că relația nu este neapărat cauzală, prezența alcalozei metabolice severe trebuie sa fie motiv de îngrijorare.

Clasificare și definiții

Alcaloza metabolică a fost clasificată pe baza mecanismelor fiziopatologice (**Cadranul 9.32**):

- ***pierdere de cloruri***, cea mai frecventă cauză, care poate fi corectată fără repletie de potasiu
- ***pierdere de potasiu***, de obicei datorită excesului de mineralocorticoizi
- ***alcaloza metabolică***, datorată atât pierderilor de potasiu cât și de cloruri.

Cadranul 9.32 Cauzele alcalozei metabolice

Depleție de clor
- Pierderi gastrice: vărsături, drenaj mecanic, bulimie
- Diuretice cloruretice, ex. bumetanid, furosemid, clorotiazide, metolazon
- Status diareic: adenom vilos, cloridoreea congenitală
- Fibroză chistică (transpirație bogată în clor)

Depleție de potasiu/exces de mineralocorticoizi
- Aldosteronism primar
- Aldosteronism secundar
- Exces aparent de mineralocorticoizi: exces primar de deoxicorticosteron: deficit de 11α- și 17α-hidroxilază
- Droguri: liquoriția (acid glicirizic) ca atare sau ca aditiv pentru gust, carbenoxolona
- Sindrom Liddle
- Sindroame Bartter și Gitelman și variante ale acestora
- Abuz de laxative, ingestie de lut

Status hipercalcemic
- Hipercalcemia din bolile maligne
- Sindromul laptelui alcalin acut sau cronic

Altele
- Tratament cu amoxicilină sau penicilină
- Ingestie de bicarbonat: ingestie masivă sau în cantitate redusă cu boală renală
- Recuperare după înfometare
- Hipoalbuminemia

Pierderile de ***cloruri*** pot sa aibă loc la nivelul tubului digestiv, la nivel renal sau tegumentar. Pierderea de fluid gastric bogat în acizi duce la alcaloză pentru că bicarbonatul generat în timpul producției gastrice de acid este reintrodus în circulație. În sindromul Zollinger–Ellison (vezi p. 1336) sau obstrucția evacuării gastrice, aceste pierderi pot fi foarte mari. Cu toate că pierderile de sodiu și potasiu din sucul gastric sunt variabile, pierderile renale obligatorii ale acestor cationi sunt intensificate de bicarbonaturie, ce apare în timpul acestor dezechilibre.

Agenții ce elimină cloruri produc în mod direct pierderi de cloruri, sodiu și fluid în urină. Aceste pierderi favorizează instalarea alcalozei metabolice prin câteva mecanisme:
- Creșterea livrării de sodiu la nivelul nefronului distal datorită diureticelor ce duce la accentuarea eliminării de ioni de hidrogen și potasiu.
- Contracția volumului extracelular stimulează secreția de renină și aldosteron, lucru ce scade pierderile de sodiu, dar accelerează excreția potasiului și a ionilor de hidrogen.
- Pierderile de potasiu accentuează reabsorbția bicarbonatului la nivelul tubului proximal și stimulează producția de amoniac, care la rândul lui va crește excreția urinară netă de acid.

Pierderile urinare de cloruri depășesc pierderile de sodiu și se asociază cu alcaloza, chiar dacă pierderile de potasiu sunt prevenite. Terminarea procesului ce a generat alcaloza nu va fi obligatoriu acompaniată de rezoluția alcalozei. O ipoteză pe larg acceptată pentru persistența alcalozei este reprezentată de pierderile de cloruri, nu de depleția volemică. Cu toate că funcționarea normală a tubilor proximali este esențială pentru reabsorbția bicarbonatului, tubii colectori par să fie segmentul nefronului cu rolul cel mai important în persistența și rezoluția alcalozei metabolice datorită alterării transportului de electroliți și protoni. În timpul fazei de persistență, celulele intercalate α din tubul contort distal nu secretă bicarbonat pentru că nu este disponibilă o cantitate suficientă de cloruri pentru schimbul de bicarbonat. Când se administrează cloruri și concentrațiile luminale sau celulare de cloruri cresc, bicarbonatul este imediat eliminat și alcaloza se corectează.

Alcaloza metabolică în contextul ***hipopotasemiei*** este generată în primul rând printr-o migrare intracelulară a ionilor de hidrogen, provocând acidoză intracelulară. Pierderile de potasiu se asociază și cu o creștere a producției de amoniac și o creștere a excreției nete acide obligatorii. Acest aspect este corolar pentru acidoza observată cu hiperkaliemia din ATR de tip 4. Infuzia de potasiu poate să corecteze alcaloza sistemică și acidoza intracelulară pentru că celulele vor schimba potasiul extracelular pentru ionii de hidrogen intracelulari, care apoi pot tampona bicarbonatul extracelular.

Sindromul lapte-alcaline, în care atât bicarbonatul cât și calciul sunt ingerate, produce alcaloză prin vărsătură, absorbție de bicarbonat indusă de calciu și scădere a RFG.

Caracteristici clinice

Simptomele alcalozei metabolice sunt dificil de diferențiat în funcție de mecanism, pierderi de cloruri, volum sau potasiu. Tetania (vezi **Cadranul 21.58**), apatia, confuzia, somnolența, aritmiile cardiace și iritabilitate neuromusculară sunt comune în cazul alcalozei severe. Curba de disociere a oxihemoglobinei este deplasată spre stânga. Respirația poate fi deprimată.

Tratament

Alcaloza metabolică responsivă la cloruri

Cu toate că suplimentarea și corectarea deficitului de cloruri sunt esențiale în circumstanțe de pierderi de cloruri, alegerea cationilor ce trebuie administrați – sodiu, potasiu sau protoni – depinde de evaluarea status-ului volemic extracelular (vezi p. 182), prezența sau absența pierderilor de potasiu, și gradul de reversie al deprecierii RFG. Dacă funcția renală este normală, bicarbonatul și echivalenții bazici vor fi excretați împreună cu sodiu și potasiu, și alcaloza metabolică va fi rapid corectată după suplimentarea cu cloruri.

Dacă există pierderi de cloruri și volum extracelular concomitent, atunci soluțiile izotonice reprezintă tratamentul potrivit.

În contextul clinic de supraîncărcare volemică, administrarea de soluții saline este contraindicată. În astfel de situații se poate administra intravenos soluție de acid clorhidric sau clorură de amoniu. Dacă RFG este adecvată, acetazolamida, ce produce eliminarea bicarbonatului prin inhibarea anhidrazei carbonice, poate fi utilizată. Când rinichiul nu este capabil sa răspundă suplimentării de cloruri, este necesară dializa.

Alcaloza metabolică rezistentă la cloruri

Alcaloza metabolică datorată pierderilor de potasiu este tratată prin corecția patologiei principale (vezi „Hipopotasemia" p. 187). Alcaloza ușoară și moderată necesită administrare orală de clorură de potasiu. Totuși, în prezența tulburărilor de ritm cardiac sau a slăbiciunii generalizate este necesară administrarea intravenoasă de clorură de potasiu.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Berend K. Diagnostic use of base excess in acid-base disorders. *N Engl J Med* 2018; 378:1419–1428.
Berend K. Review of the diagnostic evaluation of normal anion gap metabolic acidosis. *Kidney Dis (Basel)* 2017; 3:149–159.
Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2015; 372:1078–1079.
Seifter JL, Chang HY. Disorders of acid-base balance: new perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2017; 2:170–186.
Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transporters and their role in acid-base balance. *Physiol Rev* 2017; 97:465–494.

10 Terapie intensivă

Stephen Shepherd, Colette Coyle, Andrew Leitch, Parjam Zolfaghari

Introducere 203
Abordarea clinică a pacientului critic 203
Recunoașterea și diagnosticarea bolilor critice 203
Aspecte generale ale tratamentului pacienților critici 204
Externarea din secțiile de TI/HDU 206
Fiziologie cardiorespiratorie aplicată în practica clinică 206
Transportul și consumul de oxigen 206
Debitul cardiac 208
Evaluarea cardiovasculară și monitorizarea pacienților critici 209
Tehnici minim invazive de evaluare a funcției cardiace și de ghidare a repleției volemice 212
Tulburări ale echilibrului acido-bazic 214
Șocul, sepsisul și tulburările hemodinamice acute 214
Insuficiența respiratorie 224
Sindromul de detresă respiratorie acută 232
Leziunea renală acută 234
Terapia intensivă neurologică 234
Rezultate 236
Limitarea și întreruperea tratamentului 236
Moartea cerebrală și donarea de organe 236

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Terapia intensivă asigură tratamentul predominant al pacienților cu afecțiuni acute în cadrul unor unități medicale specializate. În plus față de cazurile de urgență, terapiile intensive (TI) internează electiv pacienți postoperator cu risc crescut după o intervenție chirurgicală majoră. Proporția resurselor unui spital dedicate terapiei intensive variază mult pe plan internațional, Regatul Unit (UK) oferind 6,6 paturi de TI și terapie intensive intermediară (HDU, High Dependency Unit) pentru 100.000 de locuitori, pe când Germania asigură 29,2 paturi.

Personalul de terapie intensivă oferă îngrijire în întregul spital prin intermediul echipelor de urgență și de asistență medicală. Aceste echipe recunosc pacienții critici și asigură resuscitare și transport în siguranță spre TI. De asemenea, aceștia identifică pacienții care se deteriorează în timpul spitalizării pe secții medicale sau chirurgicale și intervin devreme, potențial prevenind nevoia pentru internare în cadrul terapiei intensive.

Aptitudinile cheie oferite de specialiștii în terapie intensivă includ:

- recunoașterea și gestionarea pacienților cu afecțiuni acute și a pacienților deteriorați, și punerea în aplicare a resuscitării de bază, precum și a tratamentului medical avansat;
- apartenența la o echipă multidisciplinară care include servicii medicale, asistență medicală și personal medical din alte specialități medicale;
- dezvoltarea abilității de a comunica eficient, evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului de TI, în mod special când tratamentul este în zadar sau nu este în interesul pacientului.

Oportunitățile pentru învățarea abordării terapeutice în terapia intensivă includ participarea la vizitele în TI și HDU, însoțirea echipelor de TI care examinează pacienții care se deteriorează pe secții, participarea în timpul procedurilor cheie, cum ar fi intubația orotraheală sau inserția cateterului venos central și observarea titrării terapiei suportivă de organ pe măsură ce parametrii clinici se modifică.

INTRODUCERE

Terapia intensivă descrie ansamblul îngrijirilor acordate celor mai bolnavi pacienți internați în spital (**Cadranul 10.1**). Acestea pot fi acordate inițial de către echipele mobile de asistență în cadrul departamentului de urgență sau pe secțiile medicale și chirurgicale, urmând ca apoi pacienții corespunzători să fie transferați transferați la TI sau HDU.

Secțiile de TI sunt rezervate pacienților cu disfuncție de organ instituită sau în curs de instituire și oferă facilități de diagnostic, prevenire și tratament a disfuncției multiple de organ. Sunt echipate complet, cu facilități tehnice și de monitorizare, inclusiv un laborator adiacent și dispozitive de „testare rapidă a pacienților" pentru determinarea imediată a gazelor sanguine și a elementelor biochimice simple, cum ar fi potasiul seric, glicemia și nivelul de lactat seric. Progresele tehnologice au introdus dispozitive mai compacte și complexe de gestionare a ventilației mecanice, a suportului cardiac și renal. Echipamentele de ecografie portabilă și ecocardiografie sunt disponibile în mod uzual. Cel mai important, pacienții beneficiază de asistență medicală continuă și nursing specializat și de atenția personalului medical instruit corespunzător.

Terapiile intensive intermediare (HDU, high-dependancy unit) oferă un nivel de îngrijire între cel disponibil pe secțiile generale și cel din TI. Asigură monitorizarea și suportul pentru pacienții cu disfuncție unică acută de organ (sau cronică acutizată) și pentru cei care au potențialul de a dezvolta insuficiență de organ.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CRITIC

Recunoașterea și diagnosticarea bolilor critice

Recunoașterea timpurie, resuscitarea imediată și stabilizarea sunt fundamentale pentru tratamentul de succes al pacientului critic. Pentru a identifica pacienții cu risc internați pe secții generale și implicarea la timp a echipei de TI s-au implementat diverse sisteme de alarmare timpurie (early warning sistems, ex. MEWS, Modified Early

Cadranul 10.1 Indicații pentru internarea în terapie intensivă

Urgențe chirurgicale
- Urgențe intra-abdominale supraacute:
  - perforații de organ, în special cu contaminarea fecaloidă a peritoneului (adesea complicat de sepsis/șoc septic)
  - anevrism aortic abdominal rupt/fisurat
- Traumatism (adesea complicat cu șoc hipovolemic și ulterior sepsis/șoc septic):
  - Leziuni multiple
  - Pierdere masivă de sânge
  - Leziuni severe cerebrale

Urgențe medicale
- Insuficiență respiratorie:
  - Exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)
  - Astm sever acut
  - Pneumonie severă (adesea complicată de sepsis/șoc septic)
- Insuficiență cardiacă (șoc cardiogen) frecvent, în urma infarctului miocardic, aritmiilor și stopului cardiac
- Infecție meningococică
- Status epilepticus
- Cetoacidoză diabetică severă
- Comă

Chirurgia electivă
- Procedură extinsă/prelungită (ex. esofagogastrectomie)
- Chirurgie cardiotoracică
- Chirurgie majoră a capului și a gâtului
- Boli cardiovasculare sau respiratorii coexistente

Urgențe obstetricale
- Preeclampsie severă /eclampsie
- Hemoragie
- Embolie cu lichid amniotic

Warning Score). Acestea se bazează pe deteriorarea parametrilor fiziologici și pot fi utilizați suplimentar intuiției clinice. În UK, scorul MEWS a fost înlocuit de National Early Warning Score (NEWS2), care a fost optimizat pentru recunoașterea sepsisului și stării confuzionale recent instalate (**Fig. 10.1**).

Aceste sisteme de alarmare timpurie nu sunt infailibile și nu au fost implementate universal. Prin urmare, este imperativ ca clinicienii să fie instruiți să recunoască pacienții bolnavi critici. Evaluarea inițială poate evidenția semne importante. Pacientul poate fi agitat în mod nejustificat sau, poate mai îngrijorător, poate fi nonresponsiv. O preocupare deosebită impune pacientul care nu este capabil să-și protejeze propria cale aeriană de aspirația de conținut gastric sau oral. Sforăitul, mormăitul sau alte sunete respiratorii pot sugera obstrucția de cale aeriană, care poate fi cauzată de deplasarea posterioară a limbii datorită musculaturii orofaringiene hipotone la un pacient comatos, sau poate, prin secrețiile din orofaringe la un pacient cu un reflex de tuse alterat. Utilizarea evidentă a mușchilor respiratori accesorii sau semnul lui Oliver reprezintă indicii sensibile ale unei decompensări respiratorii iminente. Pacienții cu dificultăți respiratorii severe stau frecvent în ortopnee și nu pot termina propoziții într-o singură respirație. Revizuirea observațiilor consecutive îngrijirii medicale poate evidenția o deteriorare bruscă a parametrilor înregistrați, cum ar fi creșterea accentuată a temperaturii, creșterea ritmului cardiac, scăderea tensiunii arteriale sau scăderea debitului de urină.

La examinare, periferiile reci în asociere cu diaforeza indică stimulare simpatică crescută și poate fi un semn al șocului cardiogen, hipovolemiei sau hipoglicemiei. În contrast, periferiile calde pot fi un semn al circulației hiperdinamice, precum sepsisul (vezi Cap. 8). ***Catastrofele abdominale*** sunt o cauză comună a deteriorărilor acute; întotdeauna trebuie efectuat un examen abdominal care poate evidenția un abdomen destins, dureros și adesea, cu tranzit intestinal absent sau cu sunete alterate, în concordanță cu perforația de organ sau ischemia intestinală. ***Analiza gazelor sanguine*** ar trebui efectuată cât mai repede posibil. Statusul acido-bazic, concentrația hemoglobinei, glicemia și nivelurile de electroliți obținute dintr-o probă de sânge arterial sunt utile în evaluarea cauzei și severității bolii acute. Nivelurile crescute de lactat indică de obicei o afectare severă. ***Electrocardiograma (ECG)*** permite diagnosticarea rapidă a unor afecțiunilor tratabile, la fel ***radiografia toracică***.

Frecvent, diagnosticul precis este inițial neclar dar, în toate cazurile, obiectivul imediat este păstrarea vieții și prevenirea, tratarea sau reducea la minimum a deteriorării organelor vitale, cum ar fi plămânii, creierul, rinichii și ficatul. Trebuie adoptată o abordare sistematică a recunoașterii și tratamentului inițial al bolilor acute, precum și efectuarea investigațiilor pentru a identifica cauza principală. De asemenea, trebuie realizată o evaluare rapidă de tip ABC (Airway, Breathing, Circulation; vezi **Fig. 10.24**), cu instituirea simultană a tratamentului. În practică, resuscitarea, evaluarea și diagnosticul se desfășoară de obicei, în paralel.

Aspecte generale ale tratamentului pacienților critici

Pacientul critic necesită o abordare multidisciplinară care include următoarele aspecte.

Asistenți medical instruiți în terapie intensivă

În Marea Britanie, aceasta implică, de obicei, un raport de asistentă medicală de 1:1 la pacient de TI (îngrijire de nivel 3) sau 1:2 într-un HDU (îngrijire de nivel 2). Sunt necesare frecvent observații clinice și măsuri de tratament.

Fizioterapie specializată

Aceasta ar trebui să includă fizioterapia respiratorie, mobilizare și reabilitare.

Tratamentul durerii și al stresului

Ar trebui să existe o administrare judicioasă de analgezice și sedative (vezi p. 227).

Reasigurare constantă și sprijin

Pacienții critici devin dezorientați cu ușurință; delirul (alterarea tranzitorie a stării de conștiență, atenției, orientării, percepției sau comportamentului) este frecvent. Delirul poate fi hipoactiv, agitat (hiperactiv) sau o combinație dintre cele două. Durerea, vârsta avansată, deprivarea de somn, administrarea de sedative (în special benzodiazepine), sevrajul la alcool/droguri, afectarea neurologică, afecțiunile severe și comorbiditățile medicale, toate joacă un rol în apariția delirului. Pacienții cu delir sunt mai dificil de sevrat de pe ventilator, necesită doze mai mari de sedative și au o mortalitate mai crescută și o durată mai lungă de internare în spital. Tratamentul se concentrează asupra controlului eficient al durerii, reducând la minimum privarea senzorială, mobilizarea precoce, evitarea benzodiazepinelor și limitarea administrării de sedative. Agenții sedativi mai noi, cum ar fi agonistul α2 dexmedetomidina, pot reduce incidența delirului și a timpului de ventilație mecanică.

Protecție gastrică

Antagoniștii receptorilor H_2 sau inhibitorii pompei de protoni reduc aciditatea gastrică și previn ulcerul de stres. În același timp, pot încuraja dezvoltarea în exces de bacterii în tractul gastrointestinal superior și predispune pacienții la pneumonie asociată ventilației mecanice; sunt, de asemenea, asociați cu colita cu *Clostridium difficile*.

Parametru fiziologic	3	2	1	Scor 0	1	2	3
Frecvența respiratorie (pe minut)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Scala 1 SpO_2 (%)	≤91	92-93	94-95	≥≥96			
Scala 2 SpO_2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 cu aer	93-94 cu oxigen	95-96 cu oxigen	≥97 cu oxigen
Aer sau Oxigen?		Oxigen		Aer			
Tensiunea arterială sistolică (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Puls (pe minut)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Conștiență				Alert			CVPU
Temperatură (°C)	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	

Fig. 10.1 Sistemul național de avertizare timpurie (NEWS2, The National Early Warning Score system. Scala 1 SpO_2 trebuie utilizată la toți pacienții, cu excepția celor la care există o insuficiență respiratorie hipercapnică confirmată și documentată anterior și demonstrată la analiza gazelor din sânge. Scorurile agregate de 0–4 (risc clinic scăzut) necesită un răspuns din partea personalului de pe secție, iar cele de 5–6 (risc mediu) necesită un răspuns urgent din partea echipei clinice. Scorul agregat de 7 sau mai mult (risc clinic ridicat) ar trebui să primească un răspuns de urgență de la personalul de îngrijire critică. CVPU, confuzie, voce, stimul dureros, fără răspuns. *Reprodus din: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.)*

Profilaxia trombozei venoase profunde

Aceasta ar trebui prevenită cu ajutorul șosetelor compresibile, manșetelor pneumatice compresive sau a heparinei cu greutate moleculară mică administrată subcutanat.

Toaleta orală, periajul dinților și aspirația oro-traheală

Aceste măsuri ajută la reducerea infecțiilor nosocomiale și a pneumoniei asociate ventilației mecanice prin reducerea florei orale patologice care poate fi aspirată în arborele traheo-bronșic. Toaleta cu clorhexidină ar putea să reducă încărcătura cu microorganisme multirezistente.

Profilaxia constipației și a escarelor

Trebuie luate măsuri pentru a preveni constipația și escarele.

Suportul organelor vitale

De exemplu, pentru suportul cardiovascular poate fi necesar un vasopresor sau un inotrop, ventilația invazivă sau noninvazivă pentru insuficiența respiratorie și dializa pentru insuficiența renală. Unitățile specializate pot oferi suport ECMO (oxigenare extracorporeală prin membrană) pentru insuficiență respiratorie severă, suport circulator mecanic pentru insuficiența cardiacă și suport avansat pentru insuficiența hepatică (ex. MARS, sub formă de dializă hepatică).

Suportul nutrițional

(Vezi p. 1231). Deficitul de proteine este frecvent întâlnit la bolnavii critici și este asociat cu slăbiciune musculară, catabolism, mobilizare întârziată, sevraj anevoios de ventilator, imunitate compromisă și vindecarea deficitară a plăgilor. ***Nutriția enterală*** care, în general este administrată printr-o sonda nazo-gastrică, este de preferat deoarece are un cost mai scăzut, păstrează integritatea mucoasei intestinale, este fiziologică și este asociată cu mai puține complicații. Cu toate acestea, valoarea nutriției enterale în prima fază a bolii critice rămâne incertă. Daca nutriția enterală nu este posibilă datorită dismotilității intestinale și a malabsorbției, alternativa este ***nutriția parenterală*** (vezi p. 1255). Aceasta este mai invazivă și mai costisitoare și poate da complicații ca hipertrigliceridemie, hiperglicemie, transaminaze crescute, putând crește susceptibilitatea la infecțiile nosocomiale. Nutriția enterală hipocalorică se continuă de obicei până la o săptămână la pacienții fără deficit nutrițional inițial, înainte ca nutriția parenterală să fie luată în considerație, deoarece administrarea nutriției parenterale precoce poate fi dăunătoare.

Cu toate că o nutriție corectă ar trebui să conțină carbohidrați, proteine, lipide și micronutrienți, formula optimă exactă e incertă. Suplimentarea cu glutamină are avantaje teoretice în anumite situații (arsuri și traumă), dar nu în disfuncția multiplă de organe. Acizii grași omega-3, derivați din uleiul de pește, au de asemenea, o potențială acțiune antioxidantă, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățesc prognosticul, spre deosebire de suplimentarea cu micronutrienți: seleniu, cupru, mangan, zinc, fier, vitamine.

Mulți pacienți critici sunt la risc de a dezvolta ***„sindromul de realimentare"*** (vezi p. 1235) atunci când suportul nutrițional este inițiat, de aceea, acesta trebuie monitorizat îndeaproape.

Tratamentul cu insulină

Insulina ar trebui administrată pentru hiperglicemia indusă de starea critică. Este nevoie de cele mai multe ori de o doză mare, datorită rezistenței periferice la insulină si hiperglicemiei (aceasta este asociată cu infecțiile intraspitalicești, disfuncția renală și vindecarea defectuoasă a plăgilor, vezi p. 738). Cu toate că glicemia controlată strâns (valori între 70 și 95 mg/dL) a arătat inițial un prognostic favorabil, studiile ulterioare au demonstrat posibilitatea unei mortalități crescute datorită

incidenței mari a hipoglicemiei. Recomandările actuale sunt de a menține o valoare a glicemiei între 140–180 mg/dL.

Externarea din secțiile de TI/HDU

Externarea pacienților din terapie intensivă ar trebui să fie plănuită în avans și să se desfășoare în timpul programului de zi. În mod frecvent, atunci când starea clinică a pacientului se îmbunătățește, acesta este transferat in Unitatea de îngrijiri intermediare (HDU, nivel 2 de îngrijire). Transferul neplanificat din terapie intensivă sau din Unitatea de îngrijiri intermediare, mai ales pe timpul nopții, a fost asociat cu mortalitate mai mare și ar fi bine să fie evitat. Un sumar scris al istoricului internării împreună cu punctele importante de urmărit ar trebui să însoțească fiecare externare din terapie intensivă, precum și o predare verbală amănunțită făcută echipei care preia pacientul. Echipa de terapie intensivă trebuie să continue să urmărească pacientul (starea acestuia se poate deteriora) și să fie pregătită să contribuie la tratamentul acestuia. În acest fel, deteriorarea și reinternarea în terapie intensivă pot fi evitate.

Acest capitol se focusează pe problemele cardiovasculare, respiratorii, renale și neurologice. Mulți pacienți au de asemenea, disfuncții ale altor organe (ex. disfuncție hepatică). Tratamentul acestora este discutat în detaliu în următoarele capitole.

Lecturi suplimentare

Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S et al. Critical care and the global burden of critical illness. *Lancet* 2010; 376:1339–1341.

Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2398–2408.

Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370:1227–1236.

Frost PJ, Wise MP. Early management of acutely ill ward patients. *BMJ* 2012; 345:e5677.

Fullerton JN, Perkins GD. Who to admit to intensive care? *Clin Med* 2011; 11:601–604.

NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1293–1297.

Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370:444–454.

Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

Singer P, Blaser AR, Berger MM et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38:48–79.

Vincent JL. Critical care – where have we been and where are we going? *Crit Care* 2013; 17(Suppl 1):S2.

FIZIOLOGIE CARDIORESPIRATORIE APLICATĂ ÎN PRACTICA CLINICĂ

Transportul și consumul de oxigen

Funcționarea normală a celulelor, țesuturilor și organelor depinde de transportul adecvat de oxigen necesar mitocondriei, transport care la rândul său depinde funcționarea sistemelor cardiovascular, respirator și hematologic. Un flux sanguin adecvat nevoilor tisulare necesită funcționarea optimă a celor trei componente ale sistemului circulator și anume: funcția de pompă, volumul sanguin circulant și rezistența arterială periferică la fuxul de sânge destinat perfuziei tisulare distale. Fiecare dintre cele trei componente dispune de propriile mecanisme de reglare și poată dezvolta diverse patologii specifice.

Termenul de transport de oxigen (DO_2) reprezintă cantitatea totală de oxigen livrată tuturor țesuturilor organismului în unitatea de timp (**Fig. 10.2**). Principalii determinanți ai transportului de oxigen sunt: cantitatea de sânge care traversează microcirculația ca urmare a generării debitului cardiac (DC) și conținutul în oxigen a sângelui arterial (C_aO_2). Cea mai mare parte a oxigenului transportat în sânge este reprezentată de către oxigenul legat de hemoglobină: această cantitate este determinată atât de capacitatea hemoglobinei de fixare a oxigenului (de obicei, 1,34 mL de oxigen/1 g hemoglobină) cât și de procentul de hemoglobină saturată în oxigen (SO_2). Oxigenul este de asemenea, transportat și dizolvat în plasmă; această cantitate depinde de presiunea parțială a oxigenului (PO_2) și reprezintă de obicei, o cantitate nesemnificativă.

Conceptul de transport „global" al oxigenului (DO_2) are relevanță clinică limitată deoarece țesuturile au necesități diferite atât metabolice cât și de flux sanguin. În general, transportul de oxigen este adecvat necesităților metabolice individuale. Unele organe (cordul, de exemplu) au un necesar crescut de oxigen raportat la fluxul lor sanguin (de exemplu, coronarian) și din acest motiv pot primi o cantitate de oxigen insuficientă nevoilor lor, deși transportul global de oxigen (DO_2) este adecvat. Fluxul sanguin la nivelul microcirculației este de asemenea, redus prin creșterea vâscozității sângelui.

Oxigenarea sângelui

Curba de disociere a oxihemoglobinei

Saturația în oxigen a hemoglobinei este determinată de presiunea parțială a oxigenului (PO_2), iar această relație este descrisă de curba de disociere a oxihemoglobinei (**Fig. 10.3**). Forma sigmoidă a curbei are mai multe semnificații:

- Scăderea modestă a presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial (P_aO_2) are un efect minim asupra conținutului în oxigen a sângelui arterial (CaO_2) atâta timp cât saturația rămâne peste 92%.
- Platoul curbei: creșterea valorilor P_aO_2 peste normal (100 mm Hg) are doar un efect minim asupra conținutului în oxigen a sângelui arterial cu excepția situației în care se administrează oxigen hiperbar (conținutul în oxigen a sângelui arterial va crește semnificativ).
- Pe panta descendentă a curbei de disociere (unde S_aO_2 este sub 90%,) scăderea chiar mică a valorilor P_aO_2 poate determina o scădere marcată a conținutului în oxigen a sângelui arterial; pe de altă parte, creșterea ușoară a P_aO_2 , ex. prin administrarea de oxigen 28% unui pacient cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) poate asigura o creștere utilă a conținutului și a saturației în oxigen a sângelui arterial.

O creștere a PCO_2 generează deplasarea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, facilitând astfel eliberarea oxigenului la nivel tisular (efectul Bohr).

Valoarea P_aO_2 este determinată la rândul ei de: presiunea parțială a oxigenului la nivel alveolar (P_aO_2), eficiența schimbului gazos la nivel pulmonar, dar și de presiunea parțială a oxigenului din sângele venos amestecat ($P_{\bar{v}}O_2$).

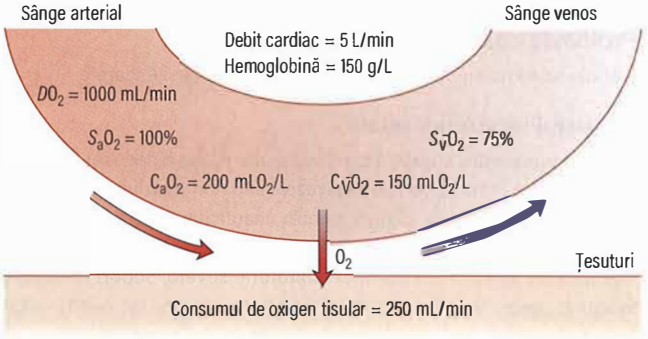


Fig. 10.2 Transportul și consumul de oxigen pentru o persoană normală, de 70 kg care respiră aer atmosferic. Transportul de oxigen (DO_2) = debitul cardiac × (concentrația de hemoglobină × saturația în oxigen (S_aO_2) × 1,34). La adulții normali, transportul de oxigen este de aproximativ 1.000 mL/min, din care 250 mL sunt preluați de țesuturi. Sângele venos amestecat este așadar 75% saturat cu oxigen. C_aO_2, conținutul în oxigen al sângelui arterial, $C_{\bar{v}}O_2$, conținutul în oxigen al sângelui venos amestecat); $S_{\bar{v}}O_2$, saturația în oxigen a sângelui venos amestecat.

Presiunea parțială a oxigenului la nivel alveolar (P_AO_2)

Presiunile parțiale ale gazelor din aerul inspirat sunt ilustrate în **Fig. 10.4**. La nivel alveolar, aerul ajunge în totalitate saturat cu vapori de apă la temperatura corpului (37°C), cu o presiune parțială de 6,3 kPa (47 mmHg) și conține CO_2 la o presiune parțială (P_ACO_2) de aproximativ 5,3 kPa (40 mmHg); presiunea parțială a oxigenului la nivel alveolar (P_aO_2) este astfel redusă la aproximativ 13,4 kPa (100 mmHg).

Medicul poate influența semnificativ valoarea P_aO_2 fie prin administrarea de oxigen suplimentar, fie prin creșterea presiunii barometrice (terapia cu oxigen hiperbar).

Schimburile gazoase pulmonare

Chiar și în condiții *fiziologice*, există o mică diferență între presiunea parțială a oxigenului la nivel alveolar (P_AO_2) și presiunea parțială a oxigenului la nivel arterial (P_AO_2). Această diferență (gradient) de oxigen alveolo-arterială ($P_A\text{–}_aO_2$) se datorează:

- existenței unui minim gradient de presiune (0,133 kPa = 1 mmHg) la nivelul membranei alveolare;
- unei cantități mici de sânge (2% din totalul debitului cardiac) venos care by-pasează plămânii (nu participă la schimburile gazoase pulmonare), via venele bronșice și venele lui Thebesius;
- unui mic grad de alterare a raportului ventilație/perfuzie.

Sunt descrise trei cauze patologice care determină o creștere a gradientului de oxigen alveolo-arterial ($P_A\text{–}_aO_2$):

- ***Tulburările de difuziune***. Nu reprezintă o cauză majoră a hipoxemiei, chiar și în prezența fibrozei pulmonare, când membrana alveolo-capilară este considerabil îngroșată. Nici difuziunea prin membrana capilară a dioxidului de carbon nu este afectată în tulburările de difuziune, acest gaz fiind mai solubil decât oxigenul.
- Șunturile dreapta-stânga. În bolile cardiace congenitale cianogene sau ca urmare a colabării unui segment pulmonar, un procent din sângele venos ajunge în circulația sistemică fără a lua parte la schimburile gazoase pulmonare, ceea ce duce la apariția hipoxemiei arteriale care nu poate fi corectată prin administrarea de oxigen, în vederea creșterii P_AO_2 deoarece sângele care părăsește alveolele normofuncționale este deja complet saturat; astfel, creșteri suplimentare ale PO_2 nu vor influența considerabil conținutul în oxigen al sângelui arterial. Pe de altă parte, datorită formei curbei de disociere a dioxidului de carbon (**Fig. 10.5**), valoarea crescută a PCO_2 din sângele șuntat este compensată prin hiperventilația alveolelor normofuncționale, de aceea mulți pacienți cu șunt dreapta-stânga acut hiperventilează și vor prezenta valori scăzute sau normale ale P_aCO_2.
- Alterarea raportului ventilație/perfuzie (vezi p. 933). Acest proces se produce când anumite zone pulmonare alveolare se ventilează dar fără să existe un flux sanguin bun la acest nivel (ex. embolia pulmonară), sau când anumite alveole au flux sanguin dar nu se ventilează, așa cum se întâmplă în bolile parenchimatoase pulmonare (pneumonie, edem pulmonar). În ambele situații descrise mai sus rezultatul final este hipoxemia. Creșterea spațiului mort (cazul emboliei pulmonare) poate fi compensată prin creșterea ventilației globale. Spre deosebire de hipoxemia generată de șuntul intracardiac dreapta-stânga, hipoxemia generată de prezența la nivel pulmonar a unor zone alveolare cu un raport scăzut ventilație/perfuzie

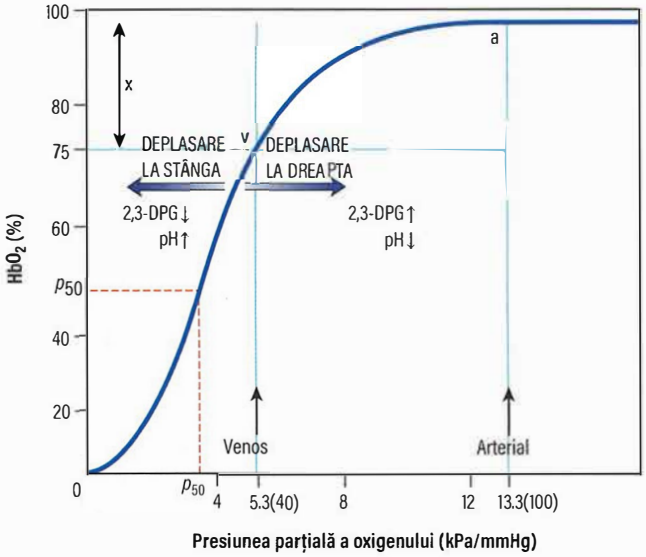


Fig. 10.3 Curba de disociere a oxihemoglobinei. HbO_2 (%) reprezintă procentajul saturației cu oxigen a hemoglobinei. Curba se va deplasa la dreapta în prezența acidozei (metabolică sau respiratorie), a temperaturii crescute sau în cazul creșterii concentrației de 2,3-difosfoglicerat din eritrocit (2,3-DPG). Pentru o anumită diferență arterio-venoasă a conținutului de oxigen, valoarea PO_2 a sângelui venos amestecat va fi mai mare. În plus, dacă valoarea PO_2 a sângelui venos amestecat nu se modifică, diferența arterio-venoasă a conținutului de oxigen crește și mai mult oxigen este eliberat la nivel tisular (vezi p. 326). P_{50} (valoarea PO_2 la care hemoglobina este pe jumătate saturată cu O_2) este un indice util pentru aceste deplasări ale curbei – cu cât este mai mare P50 (prin deplasare la dreapta), cu atât este mai mică afinitatea hemoglobinei pentru O_2. a, punct arterial; v, punct venos; x, diferență arterio-venoasă a conținutului de oxigen.

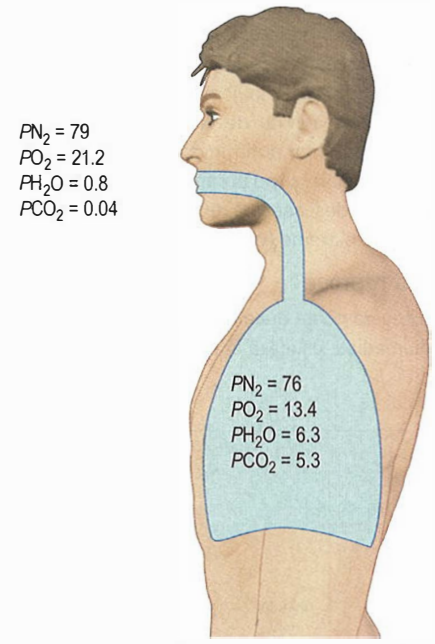


Fig. 10.4 Compoziția gazului inspirat și a celui alveolar. (Presiuni parțiale în kPa.)

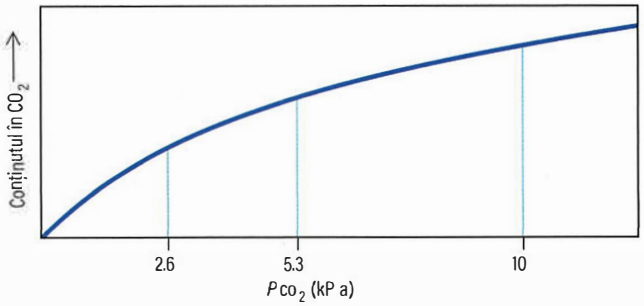


Fig. 10.5 Curba de disociere a dioxidului de carbon. De reținut că în intervalul fiziologic, curba este în esență liniară.

($\dot{V}/\dot{Q}$) poate fi parțial corectată prin administrarea de oxigen, care va duce la creșterea P_AO_2.

Cascada oxigenului

După eliberarea oxigenului la nivel tisular și difuzia acestuia spre mitocondrie, conținutul sanguin dar și presiunile parțiale și saturația oxigenului vor fi mult mai scăzute. Conținutul în oxigen la nivel tisular este variabil, fiind dependent de distanța parcursă local de la nivelul capilarelor tisulare la mitocondrie. Unele mitocondrii continuă să funcționeze la valori chiar și foarte joase de PO_2 de 0,07 kPa (0,5 mmHg) (**Fig. 10.6**).

Saturația și presiunea parțială a oxigenului din sângele venos amestecat

Presiunea parțială a oxigenului din sângele venos amestecat ($P_{\bar{v}}O_2$) reprezintă presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial pulmonar ce a fost amestecat eficient la nivelul cordului drept. Presupunând faptul că P_aO_2 rămâne constantă, atât $P_{\bar{v}}O_2$ cât și saturația oxigenului din sângele venos amestecat ($S_{\bar{v}}O_2$) scad odată cu creșterea ratei de extracție a oxigenului de la nivel tisular. O valoare scăzută a $S_{\bar{v}}O_2$ sugerează fie un transport de oxigen (DO2) inadecvat, fie o creștere a necesităților tisulare de oxigen dincolo de posibilitățile de compensare prin creșterea debitului cardiac. Aceste situații pot exacerba consecințele unui șunt pulmonar pre-existent. Astfel, agravarea hipoxemiei nu sugerează neapărat o degradare a funcției pulmonare. Invers, creșterea conținutului în oxigen a sângelui venos poate reflecta un deficit în extracția oxigenului la nivel tisular, datorită unei disfuncții la nivelul microcirculației și/sau scăderii utilizării oxigenului la nivel tisular datorită disfuncției mitocondriale, așa cum se întâmplă în sepsisul sever sau în intoxicații (vezi mai jos). Monitorizarea saturației în oxigen a sângelui venos central de la nivelul venei cave superioare ($S_{cv}O_2$) este o metodă mai puțin invazivă decât măsurarea $S_{\bar{v}}O_2$ la nivelul arterei pulmonare și poate aproxima $S_{\bar{v}}O_2$ cu până la 5% în majoritatea cazurilor, deși această relație devine mai puțin predictibilă în situații fiziologice extreme (vezi p. 224).

Adaptarea la hipoxie

Hipoxia acută severă poate duce la moarte subită, dacă mecanismele compensatorii imediate eșuează în transportul eficient a oxigenului la nivel mitocondrial. Pe de altă parte, expunerea cronică la presiuni parțiale scăzute ale oxigenului, oferă timp mecanismelor compensatorii să funcționeze eficient, printre aceste mecanisme numărându-se mai ales creșterea debitului cardiac, realizată în principal prin creșterea frecvenței cardiace. Datorită relației de reciprocitate dintre presiunea parțială a oxigenului și cea a dioxidului de carbon la nivel alveolar, definită de către ecuația gazelor alveolare ($P_AO_2 = P_IO_2 - P_ACO_2/R$, unde R reprezintă coeficientul respirator (de obicei 0,8)), o creștere a frecvenței respiratorii determină scăderea PCO_2 alveolar și implicit creșterea PO_2 alveolar (vezi **Fig. 10.4**). Odată cu trecerea timpului, creșterea producției de eritropoietină stimulează sinteza hemoglobinei, ducând astfel la o creștere importantă a hematocritului. Pe termen lung, densitatea patului vascular de la nivelul anumitor țesuturi este ajustată conform cerințelor fiziologice. În cazul celor care trăiesc de mai multe generații la mare altitudine, stimulul ventilator hipoxic și răspunsul vasoconstrictor pulmonar se adaptează și evoluează pentru a maximiza utilizarea oxigenului. În 2007, o serie de probe de sânge au fost recoltate de la alpiniștii aflați pe Muntele Everest (vezi „Lecturi suplimentare"). Studiul a inclus o perioadă de aclimatizare de 4 luni la altitudine iar probele de sânge au fost prelevate în final, la o altitudine de 8.400 m, în aer atmosferic. Valoarea medie a P_AO_2 a fost de 3,2 kPa (24,6 mmHg). Aceste valori evidențiază atât efectele adaptării acute (hiperventilația) cât și pe cele ale adaptării cronice (nivelul crescut al hematocritului) la hipoxia hipobarică.

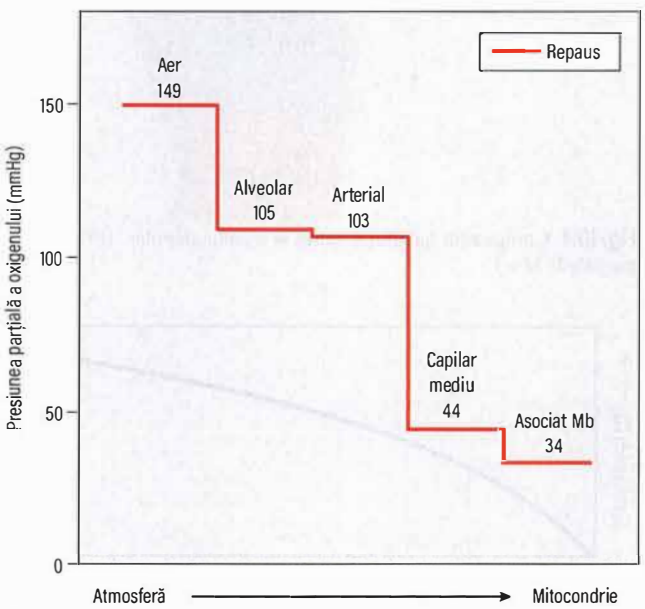


Fig. 10.6 Cascada oxigenului. Nivelul oxigenului exprimat ca presiune parțială, scade (vezi graficul) pe măsură ce oxigenul este eliberat la nivel tisular și difuzează către mitocondrie. Mb, mioglobină.

Further reading

Grocott MPW, Martin DS, Levett DZH et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 2009; 360:140–149.

Debitul cardiac

Debitul cardiac este dat de produsul dintre frecvența cardiacă și volumul-bătaie (**Fig. 10.7**). Atunci când frecvența cardiacă crește, durata sistolei nu se modifică semnificativ, însă durata diastolei și deci timpul destinat umplerii ventriculare se scurtează progresiv iar în final, valoarea volumului-bătaie se va diminua dramatic. În condiții fiziologice, procesul descris anterior apare la o frecvență cardiacă de 160 bătăi pe minut sau mai mult, însă la cei cu patologii cardiace preexistente, îndeosebi cei cu umplere ventriculară restrictivă (ex. stenoză mitrală), poate apărea la frecvențe mult mai scăzute. Tahicardia crește consumul miocardic de oxigen și poate precipita apariția ischemiei în zone coronariene cu perfuzie limitată. Invers, când frecvența cardiacă scade mult, creșterea compensatorie a volumului-bătaie devine ineficientă iar debitul cardiac scade sever. De asemenea, tulburările de ritm (ex. fibrilația atrială sau blocul atrio-ventricular complet) împiedică umplerea ventriculară eficientă, accentuând prăbușirea volumului-bătaie.

Volumul-bătaie

Volumul de sânge eliberat după o contracție unică este dat de diferența dintre volumul end-diastolic ventricular (VEDV) și volumul end-sistolic ventricular (VESV) (volumul bătaie = VEDV – VESV). Fracția de ejecție (FE) este raportul procentual dintre volumul-bătaie și VEDV (FE = (VEDV – VESV)/VEDV×100%) și reprezintă un indicator al performanței miocardice.

Volumul-bătaie este determinat de trei factori interdependenți (vezi p. 1025.)

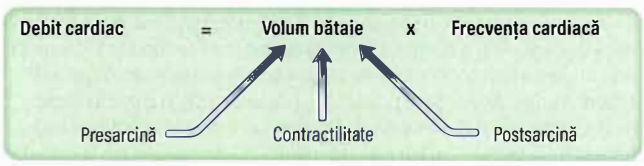


Fig. 10.7 Determinanții debitului cardiac.

Presarcina

Presarcina este definită ca fiind tensiunea fibrelor miocardice la sfârșitul diastolei și este dependentă de gradul de întindere al fibrelor miocardice. Pe măsură ce volumul end-diastolic al ventriculului crește, gradul de întindere al fibrelor miocardice este mai mare iar volumul-bătaie rezultat din acest ciclu contractil va crește și el (**Fig. 10.8**). Consumul miocardic de oxigen ($\dot{V}_mO_2$) crește doar foarte puțin atunci când crește presarcina (ex. în urma unei „probe de umplere", vezi mai jos) și prin urmare, administrarea de volum este modul cel mai eficient de a îmbunătăți debitul cardiac.

Contractilitatea miocardică

Contractilitatea miocardică se referă la capacitatea cordului de a efectua lucru mecanic (contracție), independent de modificările presarcinii sau postsarcinii. Statusul contractilității miocardice determină amploarea răspunsul ventricular la modificările presarcinii sau postsarcinii. Contractilitatea este adesea diminuată la pacienții critici, fie ca rezultat al unei leziuni miocardice pre-existente (ex. boală cardiacă ischemică) fie datorită unui disfuncției acute cardiace (ex. sepsis). Modificările contractilității miocardice alterează panta și poziția curbei Starling; o performanță ventriculară deficitară este ilustrată printr-o curbă aplatizată, cu o pantă puțin abruptă (vezi **Fig. 10.8** și **30.5**). Substanțele inotrope sunt utilizate pentru a crește contractilitatea miocardică (vezi mai jos).

Postsarcina

Este definită ca tensiunea parietală miocardică dezvoltată în timpul ejecției sistolice ventriculare. În cazul ventriculului stâng, rezistența dată de valva aortică, rezistența vasculară periferică și elasticitatea vaselor mari, reprezintă determinanții majori ai postsarcinii. Tensiunea parietală ventriculară va crește prin dilatație ventriculară, prin creșterea presiunii intraventriculare sau prin scăderea grosimii peretelui ventricular.

Scăderea postsarcinii (prin vasodilatație, datorată fie efortului fizic, fie sepsisului sau administrării de medicamente vasodilatatoare) poate crește volumul-bătaie obținut pentru o presarcină dată (**Fig. 10.9**) și în același timp produce o scădere a $\dot{V}_mO_2$. Diminuarea tensiunii parietale duce de asemenea, la o creștere a fluxului sanguin coronarian, îmbunătățind astfel raportul cerere/ofertă a oxigenului la nivel miocardic. Diminuarea excesivă a postsarcinii va produce hipotensiune arterială.

Creșterea postsarcinii (prin vasoconstricție datorată activității simpatice crescute sau a medicamentelor vasoconstrictoare) poate cauza o prăbușire a volumului-bătaie și o creștere a $\dot{V}_mO_2$. Postsarcina ventriculului drept este în mod normal neglijabilă deoarece rezistența circulației pulmonare este foarte mică, dar în condiții patologice cum este hipertensiunea pulmonară, postsarcina ventriculului drept este crescută. Spre deosebire de ventriculul stâng, ventriculul drept tolerează foarte prost modificările de postsarcină, iar o creștere acută a rezistenței vasculare pulmonare poate duce la șoc.

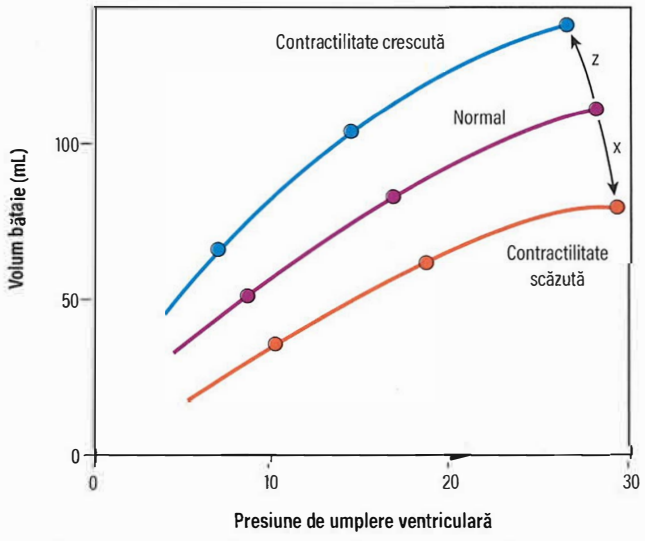


Fig. 10.8 Legea Frank–Starling: pe măsură ce presarcina crește, volumul bătaie crește. Dacă ventriculul este hiperdestins, volumul bătaie scade (x). În insuficiență cardiacă, curba este deprimată și aplatizată. Creșterea contractilității, ca în cazul stimulării simpatice, deplasează curba în sus și la stânga (z).

Evaluarea cardiovasculară și monitorizarea pacienților critici

Tehnicile de monitorizare hemodinamică ajută clinicianul la stabilirea sau confirmarea unui diagnostic, estimează severitatea cazului, permit urmărirea evoluției pacientului, ghidează intervențiile terapeutice și evaluează răspunsul la tratament. Monitorizarea invazivă este indicată de obicei pacienților critici și celor care nu răspund la tratamentul de resuscitare inițial. Tehnicile de monitorizare invazive sunt însoțite de un risc crescut al complicațiilor, sunt costisitoare și pot produce disconfort pacientului. Prin urmare, acestea trebuie utilizate numai când beneficiile sunt mai mari decât riscurile și pentru o perioadă minimă necesară de timp.

Evaluarea perfuziei tisulare

- ***Tegumentele palide și reci,*** întârzierea umplerii la nivel capilar și absența vizibilității venelor superficiale de la nivelul membrelor superioare și inferioare sunt indicii ale perfuziei tisulare deficitare. Deși măsurarea temperaturii cutanate periferice poate orienta evaluarea clinică, cel mai precoce răspuns compensator la hipovolemie sau la un debit cardiac scăzut este vasoconstricția splanhnică. Vasoconstricția splanhnică este de asemenea, ultima tulburare hemodinamică care se rezolvă după o resuscitare eficientă.
- ***Acidoza metabolică cu creșterea concentrației de lactat seric*** sugerează că perfuzia tisulară este suficient de compromisă încât să determine apariția hipoxiei celulare și a glicolizei anaerobe. Acidoza lactică persistentă și severă este asociată cu un prognostic nefast. Nivelul lactatului seric servește nu doar monitorizării gradului de insuficiență cardiovasculară și a perfuziei tisulare deficitare, dar este frecvent utilizat în ghidarea resuscitării. Valorile mult crescute ale lactatului seric ce nu răspund resuscitării volemice sugerează existența unui flux sanguin splanhnic diminuat și a ischemiei mezenterice. În sepsis, acidoza lactică

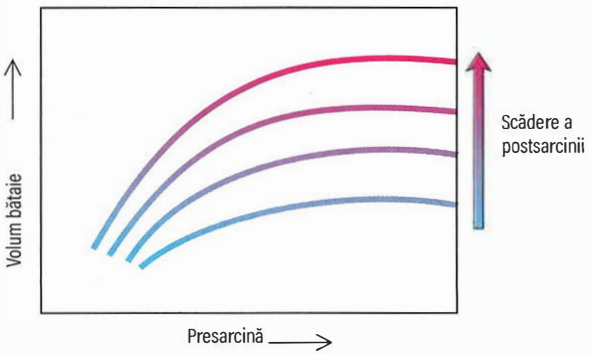


Fig. 10.9 Efectul modificării postsarcinii asupra curbei funcției ventriculare. Pentru orice presarcină dată, scăderea postsarcinii crește volumul bătaie.

poate fi datorată și disfuncției metabolice fără legătură cu hipoxia tisulară, fiind exacerbată de diminuarea clearence-urilor, secundar disfuncției hepatice sau renale, precum și de administrarea de adrenalină (epinefrină).

- ***Debitul urinar*** reprezintă un bun indicator atât al perfuziei renale cât și al performanței hemodinamice.

Presiunea arterială

Modificările valorilor presiunii arteriale sunt deseori interpretate ca reflectări ale modificărilor debitului cardiac. Totuși, când există vasoconstricție cu rezistență periferică crescută, presiunea arterială poate rămâne în limite normale, deși debitul cardiac este diminuat. Dimpotrivă, pacienții cu vasodilatație pot fi hipotensivi în ciuda prezenței unui debit cardiac mult crescut.

Prezența hipotensiunii pune în pericol perfuzia organelor vitale. Definirea unei presiuni arteriale ca adecvate sau nu pentru un anume pacient trebuie făcută în raport cu valorile tensionale anterioare bolii acute. Presiunea arterială este măsurată tradițional cu ajutorul unui sfigmomanometru; dacă însă sunt anticipate fluctuații rapide ale presiunii arteriale, este indicată monitorizarea continuă invazivă prin inserția unui cateter intra-arterial (**Cadranul 10.2** și **Fig. 10.10**).

Presiunea venoasă centrală

Măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) este o metodă simplă dar aproximativă de evaluare a volumului sanguin circulant și a presarcinii. Pe de altă parte, răspunsul pacientului la „proba de umplere" (infuzia a 100–200 mL de fluid în câteva minute; **Fig. 10.11**) oferă mai multe informații decât valoarea absolută a PVC. Pacientul hipovolemic va răspunde inițial infuziei rapide de fluide printr-o modificare mică sau chiar absentă a valorii PVC dar va fi vizibilă îmbunătățirea funcției cardiovasculare (scade frecvența cardiacă, crește presiunea arterială, cresc temperatura periferică și debitul urinar). La atingerea statusului noromovolemic, valoarea PVC-ului poate crește ușor și atinge o valoare de platou, în timp ce alte variabile ale monitorizării hemodinamice se stabilizează. În acest moment este indicat ca repleția volemică să fie încetinită ca ritm de administrare sau chiar sistată.

La pacientul cu insuficiență cardiacă, valoarea PVC este de obicei mare iar administrarea de fluide nu mai îmbunătățește starea pacientului; continuarea administrării de volum va determina doar creșterea, uneori chiar dramatică, a valorilor PVC.

Utilizarea valorii PVC pentru estimarea funcției cardiovasculare reprezintă o metodă controversată, care a fost înlocuită de metode mai noi, mai ales de tehnicile de monitorizare prin analiza conturului pulsului (analiza curbei presiunii arteriale) sau Doppler-ul esofagian (vezi mai jos).

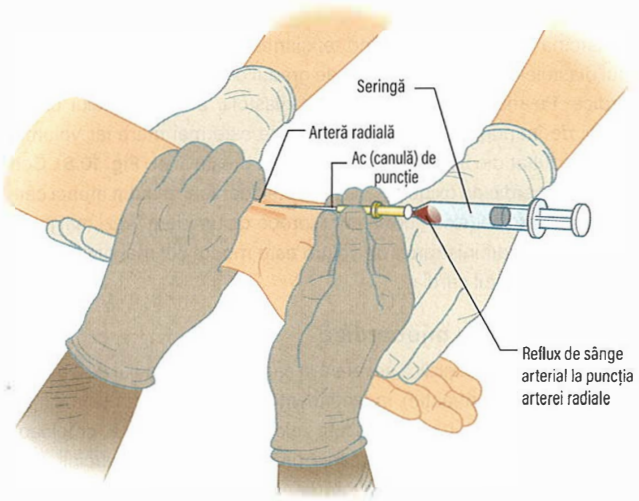


Fig. 10.10 Canularea percutană a arterei radiale.

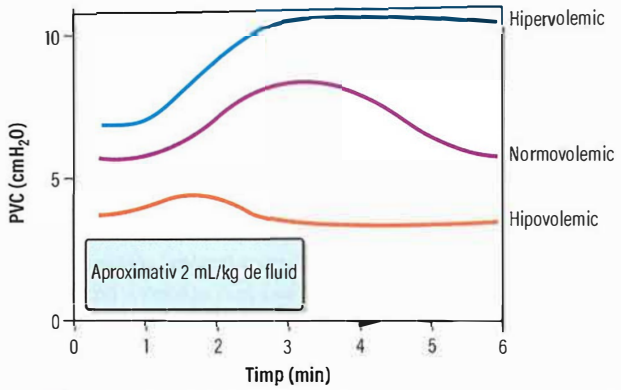


Fig. 10.11 Efectele administrării rapide a unui „test provocare cu fluide" asupra presiunii venoase centrale (PVC), la pacienții cu valori ale PVC în limite normale.

De obicei, cateterele venoase centrale sunt inserate prin puncționarea percutană a venei subclavii sau a venei jugulare interne, utilizând tehnica ghidului metalic flexibil (**Cadranul 10.3**; **Fig. 10.12** și **10.13**). Obiectivul cateterizării venoase centrale constă în plasarea vârfului cateterului la joncțiunea dintre vena cavă superioară și atriul drept. De obicei, aceste catetere prezintă mai multe lumene, putând

Cadranul 10.2 Canularea arterei radiale

Tehnică

1. Se explică procedura pacientului și, dacă este posibil, se obține consimțământul acestuia.
2. Se va ruga un asistent să susțină brațul pacientului, încheietura mâinii fiind ținută în extensie (Trebuie folosite mănuși).
3. Se dezinfectează pielea cu clorhexidină, iar ulterior se vor respecta toate măsurile de asigurare a sterilității pe tot parcursul procedurii.
4. Se palpează artera radială la nivelul capului radial.
5. La pacientul conștient se va injecta un anestezic local, care va produce o mica umflătură la acest nivel, având grijă să nu fie puncționată artera sau să nu se mai simtă pulsațiile acesteia.
6. Se poate face o mică incizie cutanată la locul de puncție.
7. Se folosește o canulă venoasă cu ac (flexulă) mică (20 gauge pentru adulți, 22 gauge pentru copii) pentru a permite sângelui să curgă continuu prin aceasta.
8. Se inseră canula cu ac la nivelul punctului unde pulsațiile au intensitatea maximă și se va avansa în direcția vasului la un unghi de aproximativ 30 de grade.
9. Se va urmări refluxul de sânge pe canula cu ac, ceea ce indică puncționarea arterei radiale.
10. Pentru siguranța faptului că vârful canulei de plastic va înainta în vas, se reduce unghiul sub 30 grade (prin coborârea canulei cu ac) și se avansează câțiva milimetri în vas.
11. Se avansează canula de plastic pe ac în vas, iar acul este retras.
12. Se conectează canula la o linie de conectare necompliantă, la manometru, umplută cu ser. Apoi se va conecta printr-un transductor și un set de perfuzie (care conține soluție heparinată sub presiune, pentru spălare rapidă) la un monitor care măsoară invaziv presiunea arterială.

Complicații posibile

- Tromboză
- Ischemie distală, ex. necroză digitală (rar)
- Injectarea de medicamente accidental – poate produce ocluzie vasculară
- Deconectarea – pierdere rapidă de sânge
- Pierderea pulsațiilor arteriale
- Infecție

Cadranul 10.3 Canularea venei jugulare interne

Tehnică

1. Se explică pacientului procedura și, dacă este posibil, se obține consimțământul acestuia.
2. Se poziționează pacientul cu capul în jos, pentru a destinde venele centrale (aceasta facilitează canularea și reduce riscul de embolism gazos, dar poate exacerba detresa respiratorie și e periculoasă la cei cu presiune intracraniană crescută).
3. Se curăță și dezinfectează pielea cu soluție antiseptică precum clorhexidina iar ulterior se vor respecta toate măsurile de asigurare a sterilității pe tot parcursul procedurii.
4. Se injectează intradermic anestezic local (lidocaină 1%), care produce o deformare (umflătură) la nivelul vârfului triunghiului, format de cele două capete ale mușchiului sternocleidomastoidian, baza fiind constituită din claviculă.
5. Se poate face o mică incizie la nivelul deformării produsă de injectarea anesteziculuui local.
6. Se inseră canula cu ac sau după caz, acul prin incizie și se direcționează lateral, inferior și posterior, înspre mamelon, până se punctionează vena, imediat sub piele dar în profunzime față de capătul lateral al mușchiului sternocleidomastoidian. Puncția ecoghidată este recomandată pentru a reduce incidența complicațiilor.
7. Se verifică dacă sângele venos este ușor de aspirat.
8. După caz, se avansează canula de pe ac înspre venă sau se va introduce (cu blândețe) ghidul metalic prin ac (vezi Fig. 10.13).
9. Se conectează linia de presiune venoasă centrală la un manometru sau la un transductor.
10. Se efectuează o radiografie toracică de control pentru a verifica dacă vârful cateterului este poziționat la nivelul venei cave superioare și pentru a exclude pneumotoraxul.

Complicații posibile

- Hemoragie
- Puncție arterială accidentală (carotidiană sau subclaviculară)
- Pneumotorax
- Lezarea ductului toracic (abord pe partea stângă)
- Embolie aeriană
- Tromboză
- Sepsis legat de prezența cateterului

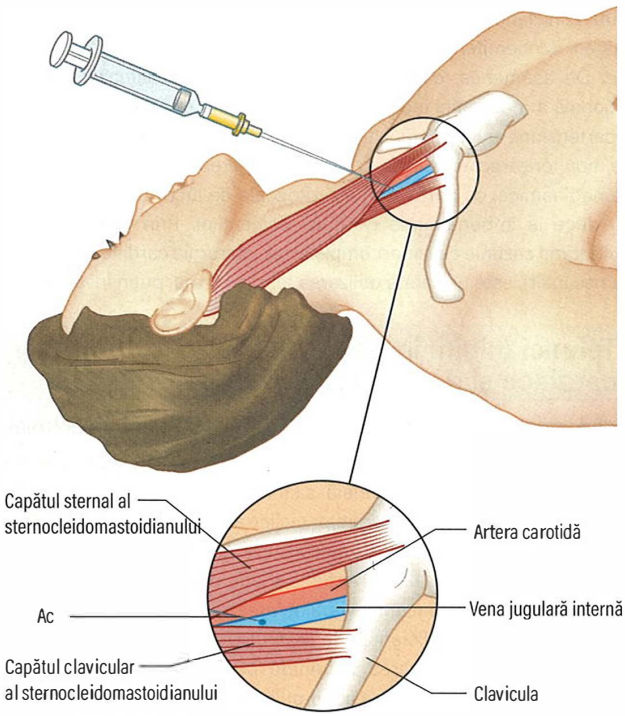


Fig. 10.12 Canularea venei jugulare interne drepte.

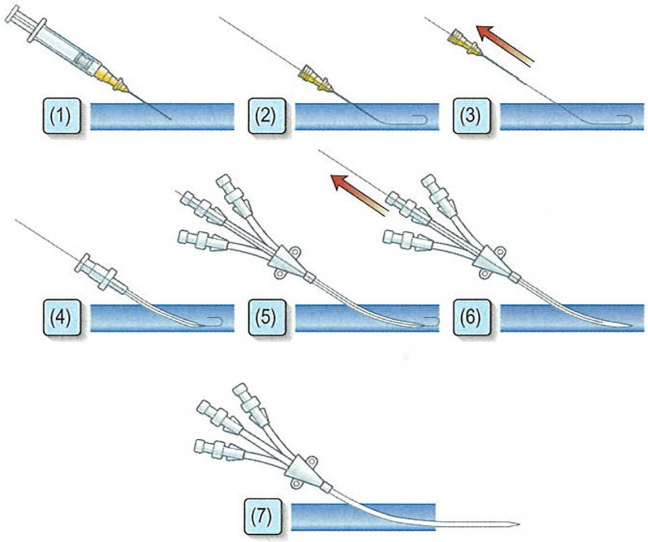


Fig. 10.13 Tehnica Seldinger – inserția unui cateter cu ajutorul unui ghid metalic. (1) Puncția vasculară cu un ac. (2) Avansarea ghidului. (3) Îndepărtarea acului. (4) Dilatarea vasului. (5) Avansarea cateterului pe ghid. (6) Îndepărtarea ghidului. (7) Cateter *in situ*.

deci fi utilizate pentru administrarea concomitentă dar pe lumene separate, a fluidelor, medicamentelor vasoactive, etc. Vena femurală poate fi de asemenea, cateterizată iar în acest caz, vârful cateterului va fi situat la nivelul venei cave inferioare. Totodată, prin tehnica ghidului flexibil se pot introduce și catetere cu dublu lumen necesare hemofiltrării precum și catetere arteriale pulmonare. Utilizarea de rutină a ghidajul ecografic în cursul canulării venelor centrale reduce rata complicațiilor acestor manevre invazive.

Curba și valoarea PVC sunt de obicei monitorizate prin conectarea cateterului la un transductor (celulă) de presiune ce transformă semnalul mecanic în semnal electric și apoi într-un semnal electronic care apare sub forma undei de presiune venoasă centrală afișată continuu pe monitor. PVC poate fi măsurată și intermitent, cu ajutorul metodei manometrice. În cazul măsurătorilor invazive, este esențială poziționarea tansductorului de presiune la nivelul atriului drept pentru a limita erorile de măsurare a presiunilor. În acest sens, pot fi folosite diferite repere pentru nivelul atriului drept (ex. incizura sternală pentru pacientul în poziție supină; unghiul sternal sau linia medio-claviculară când pacientul este poziționat la 45 de grade), dar alegerea rămâne la latitudinea clinicianului, atâta timp cât un singur reper este utilizat constant la același pacient.

Presiunea atrială stângă

În cazul pacienților fără patologie severă pre-existentă, interpretarea judicioasă a PVC poate estima rezonabil presiunile de umplere atât din cordul drept cât și din cel stâng. La unii pacienți critici există însă o discrepanță între funcția celor doi ventriculi. Cel mai adesea este diminuată performanța ventriculului stâng astfel încât curba de performanță a ventriculului stâng este deplasată în jos și la dreapta (**Fig. 10.14**). Situațiile care asociază presiuni mari de umplere ventriculară dreaptă cu presiuni atriale stângi normale sau scăzute sunt mai puțin frecvente; totuși această situație se întâlnește în cazul disfuncției ventriculare drepte cu rezistențe vasculare pulmonare crescute (adică creșterea postsarcinii ventriculului drept) ca în insuficiența respiratorie acută sau embolia pulmonară.

Presiunea din artera pulmonară

„Cateterul cu balonaș flotant" denumit și cateterul arterial pulmonar (Swan–Ganz) permite cateterizarea în condiții de siguranță a arterei pulmonare; acesta este inserat tot prin cateterizarea unei vene centrale

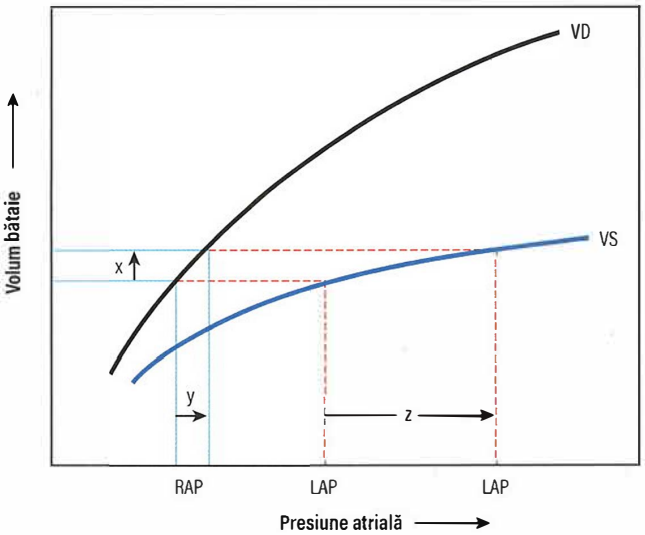


Fig. 10.14 Curbele funcției ventriculului stâng (VS) și ventriculului drept (VD) la un pacient cu disfuncție de ventricul stâng. Având în vedere că volumul bătaie a celor doi ventriculi trebuie să fie același, (excepție, poate, pentru câteva bătăi, în timpul ajustării circulatorii), presiunea în atriul stâng (LAP, left atrial pressure) trebuie să fie mai mare decât presiunea din atriul drept (RAP, right atrial pressure). În plus, o creștere a volumului bătaie (x) produsă de expansiunea volumului circulator poate fi asociată cu o mică creștere a presiunii în atriul drept RAP (y), dar cu o marcată creștere a LAP (z).

Cadranul 10.4 Introducerea cateterului arterial pulmonar cu balonaș flotant

Cateterul se inseră prin cavitățile cordului până în poziția blocată „wedged".

1. Se explică procedura pacientului și, dacă este posibil, se obține consimțământul acestuia. Se pune pacientul în poziție, cu capul în jos.
2. Se introduce cateterul arterial pulmonar printr-o venă mare (vezi în text).
3. Se urmăresc oscilațiile respiratorii odată ce cateterul este în torace. Se avansează cateterul spre vena cavă superioară/atriul drept (vezi Fig. 10.15A), în zona unde oscilațiile de presiune devin mai pronunțate dar cu valori mici (curbă „venoasă"). Se umflă balonașul când acesta este în atriul drept și se avansează cateterul.
4. Când cateterul a ajuns în ventriculul drept (vezi Fig. 10.15B), se observă creșterea bruscă a presiunii prin apariția unei curbe pe care nu este prezentă o incizură dicrotă, iar presiunea diastolică este aproape de 0. Se revine cu pacientul în poziție orizontală sau se ridică ușor capul acestuia, înainte de a avansa mai departe cateterul.
5. Când cateterul ajunge la nivelul arterei pulmonare (vezi Fig. 10.15C), apare incizura dicrotă și o creștere a presiunii diastolice. Se avansează cateterul în continuare, cu balonul umflat.
6. Reapariția unei curbe „venoase" indică poziția blocată „wedged" a cateterului. Se dezumflă balonul pentru a obține presiunea de arteră pulmonară. Se umflă intermitent balonașul pentru a obține presiunea de ocluzie a arterei pulmonare (cunoscută și ca presiunea capilară pulmonară blocată „wedged", vezi Fig. 10.15D).

(vezi **Fig. 10.12**). Pasajul cateterului Swan–Ganz de-a lungul venelor centrale, apoi prin cavitățile inimii drepte în artera pulmonară și în poziția „blocată" este monitorizat și ghidat de modificările curbei de presiune și a valorilor înregistrate la nivelul lumenului distal al cateterului (**Cadranul 10.4** și **Fig. 10.15**). Întotdeauna, verificarea poziționării finale corecte a cateterului Swan–Ganz presupune efectuarea unei radiografii toracice (**Fig. 10.16**).

Odată aflat în poziția corectă, cateterul Swan–Ganz măsoară presiunile arteriale pulmonare medii, sistolice și end-diastolice (PAEDP). Pentru măsurarea presiunii de ocluzie arteriale pulmonare (POAP, sau presiunea în capilarului pulmonar „blocat"), este necesară umflarea balonașului situat la vârful cateterului, manevră care va produce apariția unei coloane de sânge continue și statice între lumenul distal al cateterului și atriul stâng. În consecință, valoarea POAP estimează rezonabil valoarea presiunii din atriul stâng.

Tehnica cateterizării arterei pulmonare este în general, sigură; majoritatea complicațiilor ce pot apărea, precum „înnodarea" cateterului, traumatismul valvular sau ruptura de arteră pulmonară (ce poate fi fatală), sunt datorate lipsei de experiență a celui care efectuează manevra.

Debitul cardiac

Metoda gold-standard de măsurare și monitorizare a debitului cardiac este obținută prin utilizarea unui cateter arterial pulmonar modificat care transmite căldura obținută prin încălzirea unei rezistențe (filament termic) încorporate în cateter, sângelui din jurul cateterului. O curbă de termodiluție pulmonară este ulterior construită, prin măsurarea gradului de disipare a căldurii, utilizând un termistor situat la vârful cateterului, distal de rezistența încălzită. Gradul de disipare a căldurii este direct proporțional cu valoarea debitului cardiac. Unele catetere care utilizează fibre optice pot măsura, monitoriza și afișa în manieră continuă valorile S_vO_2.

În general, cateterele arteriale pulmonare sunt utilizate pentru a ajuta clinicianul în optimizarea debitului cardiac și a transportului de oxigen, concomitent cu minimalizarea riscului supraîncărcării cu lichide. De asemenea, cateterul arterial pulmonar facilitează utilizarea rațională a medicației inotrope și vasoactive, în special la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Utilizarea neselectivă a acestor dispozitive de monitorizare, fără a avea în vedere atingerea unor anume obiective hemodinamice, ca parte a unor protocoale de lucru bazate pe dovezi nu duce la îmbunătățirea evoluției pacienților. Prin urmare, astăzi, exceptând cazurile cele mai complexe (ex. chirurgia cardiacă la pacienți cu risc înalt), este preferată utilizarea tehnicilor mai puțin invazive.

Tehnici minim invazive de evaluare a funcției cardiace și de ghidare a repleției volemice

Rolul variației presiunii arteriale în diagnosticul hipovolemieia

În timpul inspirului mecanic prin ventilație cu presiune pozitivă intermitentă, presiunea arterială sistolică scade (vezi p. 227). S-a demonstrat că amploarea variațiilor ciclice ale presiunii arteriale sistolice se corelează mult mai strâns cu prezența hipovolemiei decât alți parametri monitorizați uzual. Astfel, variația presiunii sistolice (sau a presiunii pulsului) la pacienții ventilați mecanic, poate fi utilizată ca o metodă simplă și eficientă de estimare a volumului circulant. Răspunsul la administrarea de fluide poate fi prezis prin simpla observare a modificărilor presiunii pulsului în cursul testului de ridicare pasivă a membrelor inferioare („passive leg raising").

Metoda Doppler esofagian

Volumul bătaie, debitul cardiac și funcția miocardică pot fi evaluate non-invaziv prin utilizarea ecografiei Doppler. Astfel, o sondă plasată la nivel esofagian poate monitoriza de manieră continuă velocitatea fluxului sanguin din aorta descendentă (**Fig. 10.17**). Deși metoda oferă o estimare rezonabilă a volumului bătaie și debitul cardiac poate fi și el calculat, această tehnică este rezervată mai ales analizei tendinței parametrilor hemodinamici de mai sus și mai puțin măsurării valorilor absolute ale acestora. Această metodă este valoroasă mai ales în optimizarea perioperatorie a volumului sanguin circulant și a performanței cardiace, la pacientul sub anestezie generală. Contraindicațiile acestui tip de monitorizare sunt reprezentate de patologia orofaringiană/esofagiană pre-existentă.

Analiza curbei presiunii arteriale

Diluția litiului combinată cu analiza conturului pulsului nu necesită cateterizarea arterei pulmonare și nici instrumentarea esofagului; în consecință, poate fi utilizată în siguranță și la pacienții conștienți. Prin

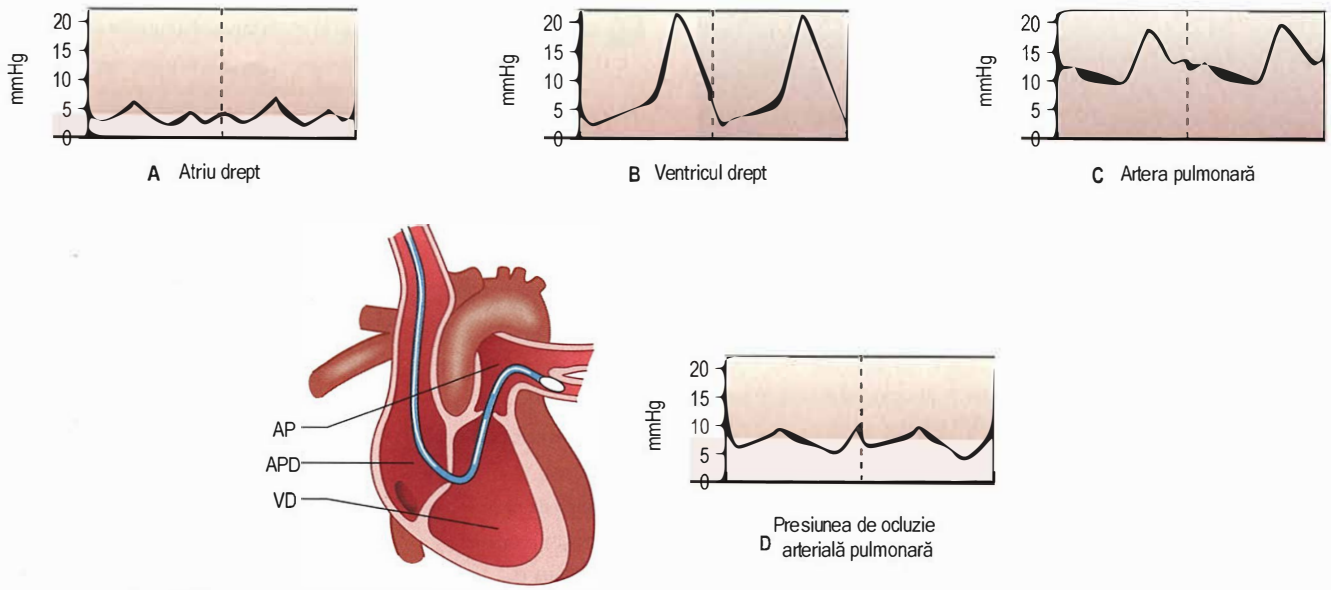


Fig. 10.15 Pasajul cateterului arterial pulmonar cu balonaș flotant (Swan-Ganz) prin cavitățile cardiace. Cateterul poate fi avansat până în poziție blocată („wedged") pentru a măsura presiunea de ocluzie a arterei pulmonare (vezi Cadranul 10.4). AP, artera pulmonară (trunchiul comun); APD, artera pulmonară dreaptă; VD, ventricul drept.

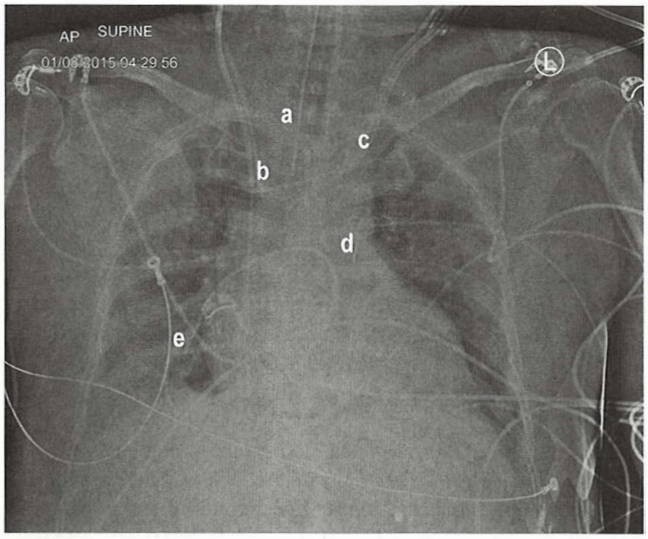


Fig. 10.16 Radiografia toracică a unui pacient critic, ventilat mecanic. Radiografia evidențiază: (a) sonda endotraheală; (b) vârful cateterului venos central se vede medial de orificiul proximal al cateterului arterial pulmonar; (c) cateterul cu lumen dublu pentru terapia continuă de substituție renală, plasat via vena jugulară internă stângă; (d) vârful balonului de contrapulsație aortică venind din artera femurală; și (e) cateterul arterial pulmonar. De remarcat că vârful cateterului arterial pulmonar este poziționat prea distal; a fost necesară, așadar, retragerea acestuia cu câțiva centimetri.

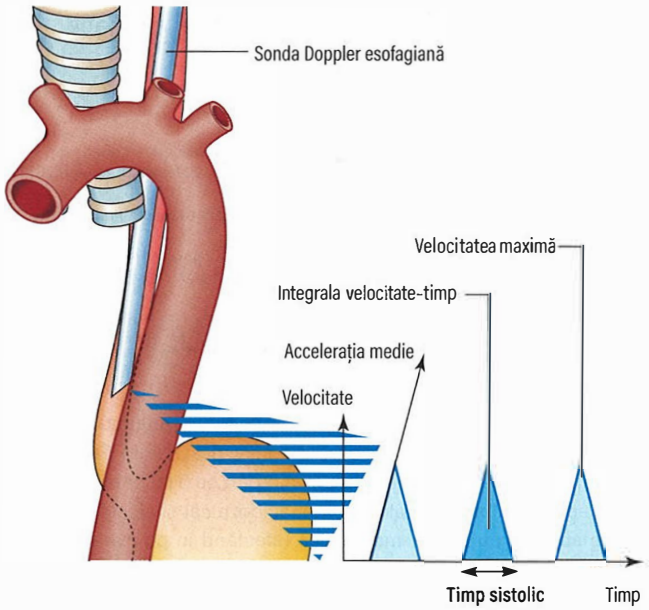


Fig. 10.17 Ecografia Doppler. Curbele de velocitate sunt obținute folosind ecografia Doppler. *(Reprodus după Singer M, Bennett, ED. Noninvasive optimization of left ventricular filling using esophageal Doppler.* Crit Care Med *1991;19:1132-1137, cu permisiune. © 1991 The Williams & Wilkins Co., Baltimore.)*

cateterul venos central se administrează un bolus de clorură de litiu și se măsoară variația concentrației acestuia cu ajutorul unui senzor care conține un electrod litiu-sensibil. Senzorul poate fi conectat la orice linie arterială pre-existentă, cu ajutorul unui robinet cu trei căi. Valoarea debitului cardiac măsurat prin metoda diluției litiului este utilizată apoi pentru a calibra programul care analizează curba presiunii arteriale („conturul undei de puls") și care va monitoriza într-o manieră continuă modificările debitului cardiac. Există și aparate necalibrate, care analizează curba de puls și oferă valori continue ale debitului cardiac.

Alte aparate folosesc termodiluția ca tehnică de calibrare. În acest caz, un mic volum de lichid rece (ser fiziologic, glucoză) este injectat pe un cateter venos central, modificarea de temperatură este detectată prin intermediul unui senzor la nivel arterial și folosită pentru construirea unei curbe de termodiluție transpulmonare care va permite măsurarea debitului cardiac. După calibrare, analiza computerizată a curbei presiunii arteriale permite măsurarea și afișarea continuă (bătaie-cu-bătaie) a valorilor debitului cardiac.

Variația volumului-bătaie măsurat fie prin Doppler esofagian fie prin metodele descrise mai sus (care utilizează analiza curbei presiunii arteriale), împreună cu variația presiunii pulsului sunt parametrii hemodinamici importanți, care pot fi folosiți în ghidarea repleției volemice.

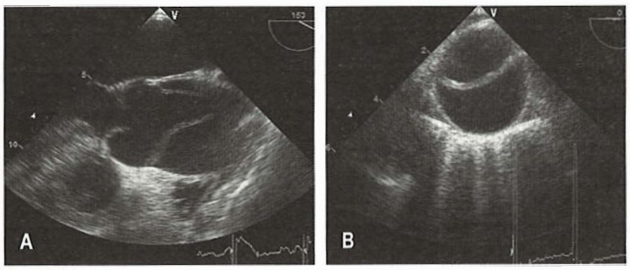


Fig. 10.18 Disecție de aortă (ecocardiografie transesofagiană, ETE). (A) Secțiune medio-esofagiană, ax lung care evidențiază disecția de aortă de tip A. (B) Secțiune ax scurt la nivelul aortei descendente, cu vizualizarea faldului intimal, cu lumenul fals și cel adevărat. *(Din Hinds CJ, Watson JD.* Intensive Care: A Concise Textbook, *3rd edn. Edinburgh: Saunders; 2008. Cu permisiunea Dr C. Rathwell.)*

Ecocardiografia

Ecocardiografia este din ce în ce mai mult utilizată la pacientul critic pentru a obține informații rapide asupra structurii și funcției miocardice (contractilitatea miocardică, umplerea ventriculară). Deși ecocardiografia transesofagiană (ETE) este preferabilă ecocardiografiei transtoracice datorită imaginilor de o claritate superioară (**Fig. 10.18**), această din urmă tehnică este o metodă mult utilizată, fiind non-invazivă și mult mai la îndemână.

Elemente cheie ale monitorizării funcției cardiace

Acestea sunt evidențiate în **Cadranul 10.5**.

Lecturi suplimentare

Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M et al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med* 2012; 38:1105–1117.
Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1.
Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:165–172.

TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Fiziologia controlului echilibrului acido-bazic este prezentată la pagina 196. Tulburările echilibrului acido-bazic sunt descrise în **Figura 9.14** (care arată P_aCO_2 reprezentată grafic în raport cu [H^+] arterial).

În acest context se întâlnește atât acidoza cât și alcaloza, fiecare dintre acestea putând fi: metabolică (afectând în principal componenta de bicarbonat a sistemului) sau respiratorie (afectând în principal P_aCO_2). Simultan, pot fi prezente și modificări compensatorii. În practica clinică valori ale [H^+] arterial în afara intervalului 18–126 nmol/L (pH 6,9–7,7) rareori sunt întâlnite.

Valorile normale ale echilibrului acido-bazic și a gazelor sanguine sunt prezentate în **Cadranul 10.6.** (Pentru analiza gazelor sanguine, vezi p. 225.)

Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie este cauzată de retenția dioxidului de carbon. În cursul acidozei respiratorii cresc P_aCO_2 și [H^+]; un P_aCO_2 crescut cronic este compensat de retenția renală de bicarbonat și [H^+] care îl readuce la normal. Concentrația constantă a bicarbonatului arterial se restabilește, de obicei într-un interval de 2–5 zile. În acest caz avem o acidoză respiratorie primară cu alcaloză metabolică compensatorie (vezi p.198). Cele mai comune cauze ale acidozei respiratorii sunt: insuficiența ventilatorie și BPOC (insuficiență respiratorie de tip II, cu P_aCO_2 crescut și P_aO_2 scăzut, vezi p. 224).

Cadranul 10.5 Puncte cheie în monitorizarea funcției cardiace

- Dacă există o discrepanță între semnele clinice și variabilele (parametrii) monitorizate, se presupune că erorile de măsurare aparțin monitorului, până când toate sursele eventuale de eroare au fost verificate și eliminate.
- De reținut că modificările și trendul variabilelor monitorizate aduc informații mai importante decât o singură citire a unei valori absolute.
- Utilizarea monitorizării non-invazive trebuie luată în discuție ori de câte ori este posibil.
- Îndepărtarea dispozitivelor invazive de monitorizare trebuie făcută cât mai curând posibil.

Cadranul 10.6 Valori ale gazelor arteriale sanguine și valori acido-bazice

Parametru	Interval normal de referință
H^+	35–45 nmol/L (pH 7,35–7,45)
PO_2 (în aerul ambiental)	10.6–13.3 kPa (80–100 mmHg)
PCO_2	4.8–6.1 kPa (36–46 mmHg)
Deficit de baze	±2,5
HCO_3^- plasmatic	22–26 mmol/L
Saturație O_2	95–100%

Alcaloza respiratorie

În acest caz, apare situația inversă, existând o scădere a P_aCO_2 și [H^+], adesea cu o ușoară reducere a concentrației de bicarbonat. Dacă persistă hipocapnia, poate apărea un anumit grad de compensare renală, producându-se o acidoză metabolică, deși, în practică, acest lucru este neobișnuit. Alcaloza respiratorie poate apărea intenționat sau neintenționat, atunci când pacienții sunt ventilați mecanic; poate fi, de asemenea observată și la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică (tip I) (vezi p. 224), la cei cu hiperventilație spontană și la cei care trăiesc la altitudini ridicate.

Acidoza metabolică

Acidoza metabolică (vezi p. 198) se poate datora producerii excesive de acid, adesea acid lactic (acidoză lactică), ca o consecință a metabolismului anaerob, în timpul unui episod de șoc sau în urma unui stop cardiac. Acidoza metabolică se poate dezvolta ca urmare a insuficienței renale cronice sau în cetoacidoza diabetică. De asemenea, poate apărea în urma pierderii de bicarbonat prin intestin sau prin rinichi, în acidoza tubulară renală. Compensarea respiratorie pentru acidoza metabolică este ușor întârziată, deoarece bariera hematoencefalică împiedică inițial centrul respirator să sesizeze creșterea [H^+] din sânge. Totuși, după această scurtă întârziere, pacientul hiperventilează și elimină (prin expir) dioxidul de carbon, producând o alcaloză respiratorie compensatorie. Există o limită la această compensare respiratorie, în practică, valori ale P_aCO_2 mai mici, de aproximativ de 1,4 kPa (11 mmHg) fiind rareori atinse. Compensarea respiratorie spontană nu poate apărea dacă ventilația pacientului este controlată sau dacă centrul respirator este deprimat (ex. prin medicamente sau leziuni cerebrale).

Alcaloza metabolică

Alcaloza metabolică poate fi cauzată de pierderi de acid – de exemplu, de la nivelul stomacului prin aspirație nazogastrică, în ocluzie intestinală înaltă sau după administrarea excesivă de substanțe alcaline absorbabile. Uneori, tratamentul excesiv cu bicarbonat de sodiu intravenos este o cauză a alcalozei metabolice. Compensarea respiratorie pentru alcaloza metabolică este de regulă, ușoară, o valoare a P_aCO_2 de peste 6,5 kPa (50 mmHg) fiind rar întâlnită, chiar și în alcaloza severă.

SOCUL, SEPSISUL ȘI TULBURĂRILE ACUTE ALE HEMODINAMICII

Șocul este termenul utilizat pentru a descrie insuficiența circulatorie acută cu perfuzie tisulară inadecvată, care determină hipoxie celulară generalizată și/sau incapacitatea celulelor de a utiliza oxigenul.

Etiologia șocului

Turburările perfuziei tisulare pot rezulta din:

- incapacitatea inimii de a acționa ca o pompă eficientă
- obstacolele mecanice care perturbă fluxul sanguin
- pierderea volumului circulator
- anomalii ale circulației periferice.

Cauzele șocului sunt prezentate în **Cadranul 10.7**; vezi și pagina 154 pentru definițiile sepsisului. Frecvent, șocul poate fi rezultatul combinării acestor factori (ex. în sepsis, șocul distributiv este frecvent complicat de hipovolemie și disfuncție miocardică).

Fiziopatologie

Răspunsul simpatico-adrenergic la șoc

Hipotensiunea stimulează baroreceptorii și într-o măsură mai mică, chemoreceptorii, provocând o activitate nervoasă simpatică crescută cu eliberare excesivă de noradrenalină (norepinefrină) în circulație. Ulterior, acest lucru este amplificat de eliberarea de catecolamine (preponderent adrenalină (epinefrină)) din medulosuprarenală. Vasoconstricția rezultată, împreună cu contractilitatea miocardică și frecvența cardiacă crescute, ajută la refacerea tensiunii arteriale și a debitului cardiac (**Fig. 10.19**).

Reducerea perfuziei cortexului renal stimulează eliberarea de renină de către aparatul juxtaglomerular. Renina transformă angiotensinogenul în angiotensină I, care la rândul ei, este transformată în plămâni și de către endoteliul vascular în angiotensină II, un puternic vasoconstrictor. De asemenea, angiotensina II stimulează secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, determinând retenția de sodiu și apă (vezi p. 1346). Aceste modificări ajută la restabilirea volumului circulant (vezi p. 173).

Răspunsul neuroendocrin

- ***Eliberarea hormonilor hipofizari*** include hormonul adrenocorticotrop (ACTH), vasopresina (hormonul antidiuretic, ADH) și peptidele opioide endogene; în șocul septic poate exista un deficit relativ de vasopresină.
- ***Eliberarea cortizolului*** determină retenția de lichid și antagonizarea insulinei.
- ***Eliberarea glucagonului*** crește nivelul glicemiei.

? Cadranul 10.7 Cauzele șocului

Hipovolemic
- Pierderi exogene (ex. hemoragii, arsuri)

Cardiogen
- „Insuficiență miocardică" (ex. leziune miocardică ischemică)

Obstructiv
- Obstrucția fluxului cardiac (ex. embolie pulmonară)
- Restricție a umplerii cardiace (ex. tamponada cardiacă, pneumotorace în tensiune)

Distributiv
- Vasodilatație (ex. sepsis, anafilaxie)
- Sechestrare
- Șunturi arteriovenoase
- Distribuția inadecvată a fluxului de sânge

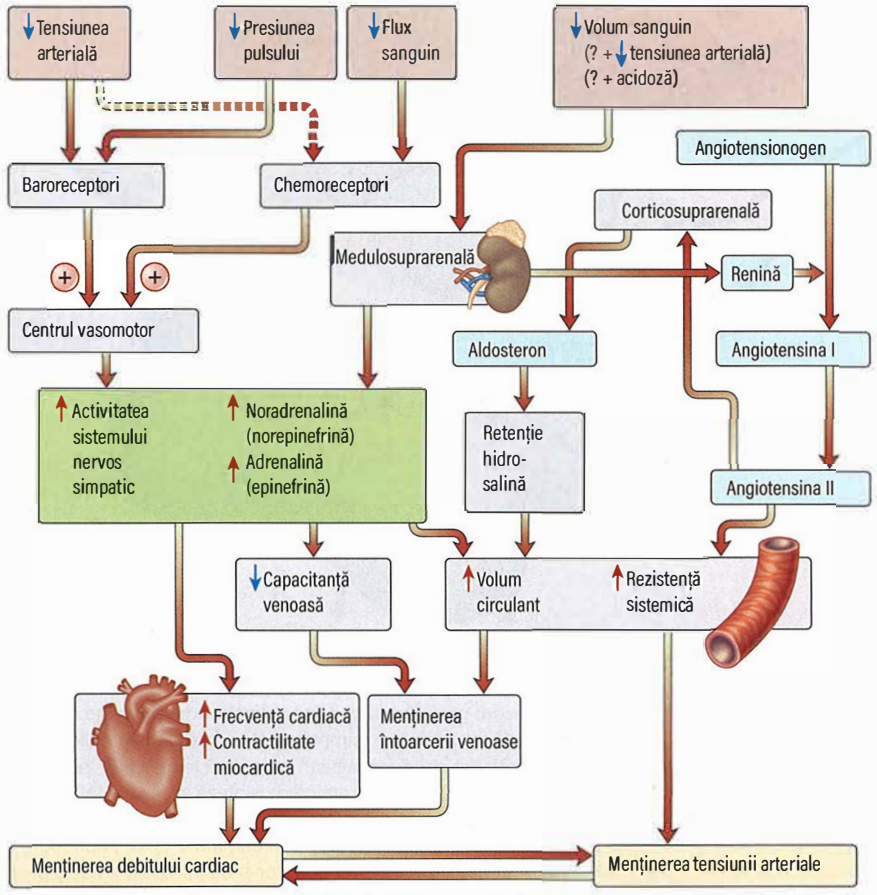


Fig. 10.19 Răspunsul simpato-adrenergic la șoc. Efectul nivelului crescut al catecolaminelor este prezentat în stânga, iar eliberarea de angiotensină și aldosteron în partea dreaptă. Ambele mecanisme ajută la menținerea debitului cardiac și a tensiunii arteriale în șoc.

Deși insuficiența adrenocorticală primară (ex. datorită hemoragiei suprarenale bilaterale sau necrozei din infecția meningococică) este rară, s-a observat un răspuns aplatizat la ACTH-ul exogen (așa-numita ***insuficiență adrenocorticală „relativă"*** sau ***„ocultă"***) la pacienții cu șoc septic, cu răspuns vasoconstrictor alterat la noradrenalină (norepinefrină). Suplimentarea de steroizi îmbunătățește răspunsul vasomotor printr-o creștere a tensiunii arteriale, dar fără beneficii în ceea ce privește mortalitatea.

Eliberarea mediatorilor imuni

Infecția severă (adesea asociată cu bacteriemie sau endotoxemie), prezența unor zone mari de țesut lezat (ex. după traumă sau intervenții chirurgicale extensive), hipoxia sau episoadele prelungite/repetate de hipoperfuzie, pot provoca un răspuns imun disfuncțional cu modificări ale activării leucocitare și eliberarea unei serii de „mediatori" potențial nocivi (vezi și p. 57). Deși un răspuns imun adecvat este clar benefic, răspunsul dezechilibrat propagat care apare la unii pacienți poate duce la șoc și insuficiență de organ. Acest răspuns imun este complex, cu stimularea și inhibarea atât a căilor imune înnăscute cât și a celor adaptative, în diferite stadii ale bolii. În mod specific, faza tardivă este reprezentată printr-o perioadă de supresie a sistemului imun, în timpul căreia pacientul prezintă un risc crescut de a dezvolta infecții secundare.

Microorganismele și produșii lor toxici

În sepsis/șocul septic, răspunsul imun înnăscut (**Fig. 10.20**) și cascada inflamatorie sunt declanșate prin recunoașterea tiparelor moleculare asociate cu agentul patogen (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns), incluzând ADN-ul bacterian și fungic, componentele peretelui celular (ex. endotoxină) și/sau exotoxinele (proteine antigenice produse de bacterii cum ar fi: stafilococi, streptococi și *Pseudomonas*) (vezi și p. 154).

Endotoxina este o lipopolizaharidă (LPS, lipopolysaccharide) derivată din peretele celular al bacteriilor Gram-negative, ea fiind un

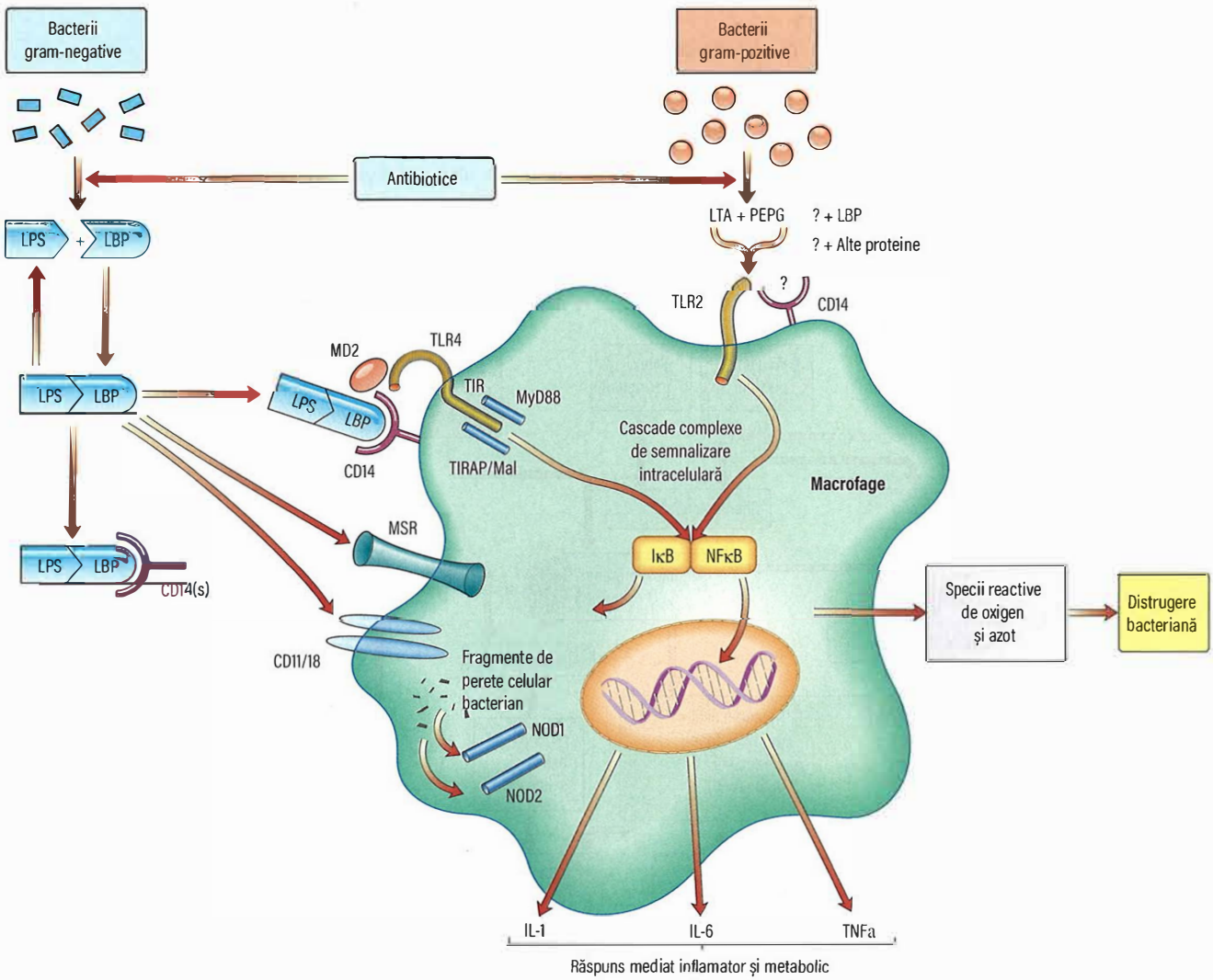


Fig. 10.20 Inducerea răspunsului imun înnăscut prin complexul lipopolizaharide–proteine de legare a lipopolizaharidelor (LPS–LBP). Fenomenele intracelulare (simplificate) inițiate de bacteriile Gram-negative și Gram-pozitive, care în cele din urmă pot conduce la distrugerea bacteriilor. IκB, inhibitory factor kappa B; IL, interleukin; LTA, lipoteichoic acid; MD2, o proteină de sinteză implicată în legarea lipozaharidelor cu TLR4; MSR, macrophage scavenger receptor; MyD88, myeloid differentiation factor 88; NFκB, nuclear factor kappa B; NOD, nucleotide-binding oligomerization domain; PEPG, peptidoglycan-N; TIR, Toll-interleukin receptor; TIRAP, Toll-interleukin 1 receptor adaptor protein; TIRAP/Mal, o proteină adaptatoare pentru TLR2 și TLR4; TLR, Toll-like receptors; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha.

declanșator puternic al răspunsului imun. Fragmentul A lipidic din LPS este legat de o proteină serică cunoscută sub numele de proteină de legare a lipopolizaharidelor (LBP, lipopolysaccharide-binding protein). Complexul LBP-LPS se atașează la markerul celular de suprafață CD14 și combinat cu o proteină secretată (MD2) se leagă apoi cu un membru al familiei de receptori de tip Toll-like receptor (TLR4), care transduce semnalul de activare în celulă. Activarea acestor receptori declanșează sinteza unei varietăți mari de mediatori imuni. Bacteriile gram pozitive au componente ale peretelui celular similare ca structură cu LPS (ex. acid lipoteichoic), ele putând, de asemenea, să declanșeze un răspuns inflamator pe căi similare (vezi **Fig. 10.20**).

Produșii toxici ai leziunilor tisulare (intervenții chirurgicale și traumatisme)

În urma leziunilor tisulare, traumatice sau chirurgicale, mecanismele inflamatorii pot fi declanșate de modele moleculare asociate cu leziunile (DAMPS, damage-associated molecular patterns), cum ar fi fragmentele de ADN. O importanță deosebită o are ADN-ul mitocondrial circulant (mtADN), care este similar cu ADN-ul bacterian, putând fi „confundat" de sistemul imunitar cu cel bacterian. Se inițiază astfel un răspuns imun identic cu cel observat în urma invaziei bacteriene. Din acest motiv, șocul distributiv secundar infecției poate fi dificil de diferențiat clinic de cel cauzat de o injurie „sterilă", cum ar fi o traumă severă sau o intervenție chirurgicală.

Citokinele și alți mediatori imuni

În cazul șocului, mai ales în cel distributiv, se eliberează un spectru larg de citokine și chemokine (mici proteine care reglează comportamentul celulelor imune), prostaglandine, leucotriene, proteine de șoc termic, molecule de adeziune și factori vasoactivi derivați din endoteliu. Acestea includ citokine proinflamatorii: factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-α, tumour necrosis factor-α) și interferonul-gamma (IFN-γ, interferon-γ); citokine antiinflamatorii: interleukina 10 (IL-10, interleukin 10). La aceste citokine se adaugă mediatorii care contribuie la extravazarea

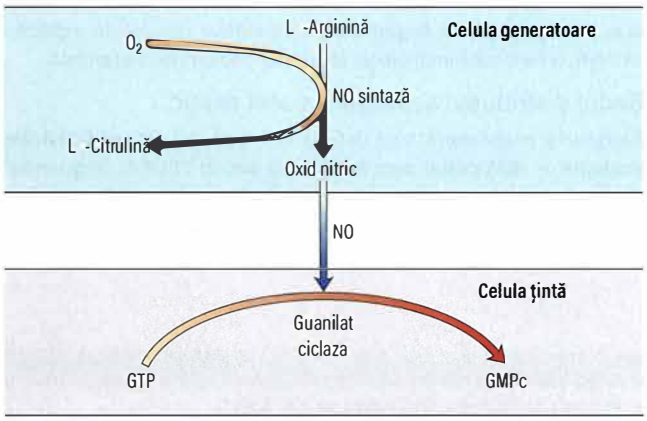


Fig. 10.21 Sinteza și acțiunea biochimică a oxidului nitric (NO). GMPc, guanozin monofosfat ciclic; GTP, guanozin trifosfat.

extracelulară (ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1) vezi **Fig. 3.10** și la vasodilatație: inductorii sintezei de oxid nitric (iSON, inducible nitric oxide synthase), **Fig. 10.21**). Deși a existat un entuziasm inițial pentru tratamentele care au atenuat răspunsul imun în șocul septic (ex. steroizi în doză mare și compuși anti-TNF-α), aceste strategii terapeutice nu au reușit să îmbunătățească supraviețuirea, iar unele chiar au înrăutățit-o (**Cadranul 10.8**).

Activarea cascadei complementului

Fragmentele de complement C3 acționează ca opsonine și molecule co-stimulatoare care ajută limfocitele cu răspuns imun adaptativ, în timp ce peptidele mici derivate din fracțiunile C3, C4 și C5 provoacă chemotaxia leucocitelor, eliberarea de citokine și creșterea permeabilității vasculare (vezi p. 44).

Influența variabilității genetice

Indivizii variază considerabil în ceea ce privește susceptibilitatea la infecție, precum și capacitatea lor de a se recupera după infecții, boli sau traumatisme aparent similare; acest lucru poate fi explicat parțial prin variabilitatea genetică.

Modificări hemodinamice și microcirculatorii

Caracteristica hemodinamică dominantă în sepsisul sever/șocul septic este insuficiența vasculară periferică cu:

- vasodilatație
- distribuirea alterată a fluxului sanguin regional
- anomalii în microcirculație (vezi **Fig. 10.22**):
  - capilare de tip „stop-flow" (flux intermitent)
  - capilare de tip „no-flow" (capilare obstruate)
  - incapacitatea recrutării capilare
  - creșterea permeabilității capilare cu edem interstițial.

Deși aceste ***anomalii vasculare și microvasculare*** pot justifica parțial reducerea extracției de oxigen observată în șocul septic, există și un ***defect primar al utilizării celulare a oxigenului*** cauzat de disfuncția mitocondrială (vezi mai sus). Modificări menționate pot fi asociate cu consumul inadecvat de oxigen, cu reducerea diferenței arteriovenoase de oxigen, o creștere a SvO2 și a acidozei lactice (așa-numita ***„disoxie tisulară"***). O vasodilatație similară și o creștere a permeabilității vasculare apare, de asemenea, și în șocul anafilactic.

Glicocalixul constă într-o rețea deasă, încărcată negativ, extrem de subțire, de proteoglicani care se găsesc pe suprafața luminală a endoteliului vascular. Stresul oxidativ, radicalii liberi și endotoxemia au efecte

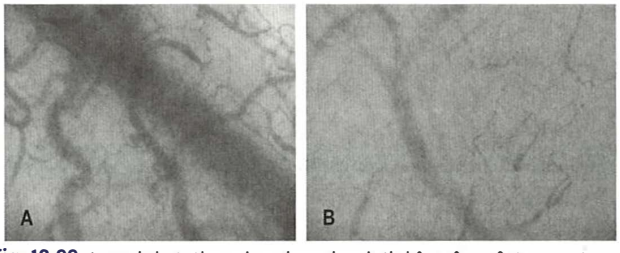


Fig. 10.22 Imagini statice ale microcirculației în câmp întunecat, flux lateral (SDF, still side-stream dark field). (A) Subiect normal. (B) Șoc septic.

Box 10.8 Câteva strategii terapeutice în sepsis, testate în trialuri randomizate, controlate, de fază II/III

- Factor de stimulare a coloniei de granulocite-monocite
- Antagoniști ai receptorilor Toll-like/endotoxine
- Proteine bactericide care cresc permeabilitatea
- Anticorpi ai factorului de necroză tumorală (TNF)
- Receptori solubili ai TNF
- Antagoniști ai receptorului de interleukină-1
- Antagoniști ai factorului de activare plachetară
- Inhibarea sintazei de oxid nitric
- Antitrombina III
- Proteina C activată
- Doze mici de steroizi

detrimentale specifice asupra glicocalixului, ceea ce stimulează deplasarea lichidului în țesuturi. Din acest motiv, edemul periferic „cu godeu" este deseori observat la pacienții critici.

Activarea sistemului de coagulare

Răspunsul imun la șoc, la leziuni tisulare și la infecție este deseori asociat cu activarea sistemică a cascadei coagulării, care conduce la agregare plachetară și tromboză microvasculară extinsă, determinând astfel o scădere a perfuziei tisulare.

Inițial, producția de prostaglandină I^2 (PGI_2) de către endoteliul capilar este afectată. Leziunile endoteliale vasculare duc la expunerea la factorul tisular (vezi p. 368) care declanșează coagularea. În cazuri severe, aceste modificări sunt amplificate de alterarea fibrinolizei și de deficitul fiziologic al inhibitorilor coagulării (incluzând antitrombina, proteinele C și S și inhibitorul factorului tisular al coagulării). Statusul procoagulant apărut poate duce la tromboză arterială distală și ischemie digitală și mezenterică. După formarea trombului, plasminogenul este transformat în plasmină, care descompune trombul, eliberând produși de degradare a fibrinei/fibrinogenului (FDPs, fibrin/fibrinogen degradation products). Aceste procese continuă în paralel, fapt ce duce la o coagulopatie „de consum" cunoscută sub denumirea de ***coagulare intravasculară diseminată (CID)***. Prin urmare, nivele circulante ale FDSs și D-dimerilor sunt crescute, timpul de trombină, timpul parțial de tromboplastină (TPT) și timpul de protrombină (TP) sunt prelungite, iar numărul de trombocite și fibrinogenul scad. Clinic, pacientul va sângera la locurile minore de venopuncție, dar, în mod paradoxal, poate fi în continuare la risc de a dezvolta tromboză. Apariția CID este deseori asociată cu insuficiența multiplă de organ. În unele cazuri, se dezvoltă o anemie hemolitică microangiopatică. CID este relativ rară, dar este asociată în special cu șocul septic, mai ales când este cauzată de infecția meningococică (vezi p. 545). Tratamentul vizează ***cauza de bază***, precum și tratamentul de susținere cu plasmă proaspătă congelată, trombocite și crioprecipitat, atunci când nivelul de fibrinogen este scăzut și pacientul sângerează.

Tablou clinic în șoc și sepsis

Deși multe caracteristici clinice sunt comune tuturor tipurilor de șoc, cauzele se pot distinge prin modificările hemodinamice asociate (vezi **Cadranul 10.9**) și prin examinare.

Șocul hipovolemic

- ***Perfuzie tisulară inadecvată***:
  - Tegumente: reci, palide, de culoare gri închis, umede și lipicioase, timp de reumplere capilară încetinit
  - Rinichi: oligurie, anurie
  - Creier: somnolență, confuzie și iritabilitate.
- ***Tonus simpatic crescut***:
  - Tahicardie, presiunea pulsului scăzută, puls slab sau neregulat.
  - Transpirație.
  - Tensiunea arterială: inițial poate fi menținută (în condițiile unei reduceri a volumului circulator cu până la 25%, dacă pacientul este tânăr și sănătos), dar mai târziu apare hipotensiunea arterială.
- ***Acidoză lactică:*** tahipnee compensatorie.

  Hipovolemia extremă poate fi asociată cu bradicardia.

Șocul cardiogen

Semnele șocului cardiogen (vezi **Cadranul 30.28**) sunt aceleași cu cele din șocul hipovolemic, la care apare în plus disfuncția miocardică: ex. presiune venoasă jugulară crescută (PVJ), puls alternant, ritm „de galop", raluri bazale și edem pulmonar.

Șocul obstructiv

Și aici semnele sunt aceleași ca în cazul șocului hipovolemic cu următoarele completări:

- PVJ crescută
- puls paradoxal și zgomote cardiace asurzite, în tamponada cardiacă
- semne de embolie pulmonară (vezi p.1003).

Șocul distributiv: șocul anafilactic

(Vezi p. 65.)

- Semne de vasodilatație severă:
  - periferie caldă
  - tensiune arterială scăzută
  - tahicardie.
- Eritem, urticarie, angio-edem, paloare, cianoză
- Bronhospasm, rinită
- Edem facial, faringian, laringian
- Edem pulmonar
- Hipovolemie datorată pierderii sanguine
- Greață, vărsături, crampe abdominale, diaree.

În mod ideal, pentru confirmarea diagnosticului trebuie prelevate 10 mL de sânge în primele 45–60 minute de la debutul reacției anafilactice, pentru evaluarea degranulării mastocitelor (nivelul de triptază). Urmărirea statusului imunologic al acestor pacienți este esențială.

Șocul distributiv: sepsisul și șocul septic

Sepsisul și ***șocul septic*** sunt definite la pagina 154. ***Scorul SOFA, de evaluare a disfuncției secvențiale de organ (SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score)***, utilizat pentru identificarea disfuncției de organ, este prezentat în Cadranul 8.2.

Simptomele și semnele sepsisului includ:

Cadranul 10.9 Modificări hemodinamice în șoc

Șocul hipovolemic

Presiune venoasă centrală (PVC) și presiune de ocluzie arteriale pulmonare (POAP) scăzute
- Debit cardiac scăzut
- Rezistență vasculară sistemică crescută

Șoc cardiogen

Semne de insuficiență miocardică
- Rezistență vasculară sistemică crescută
- PVC și POAP ridicate (cu excepția cazurilor de hipovolemie)

Tamponada cardiacă

Creșterea paralelă a PVC și POAP
- Debit cardiac scăzut
- Rezistență vasculară sistemică crescută

Embolie pulmonară

Debit cardiac scăzut
- PVC crescută, hipertensiune pulmonară dar POAP scăzută
- Rezistență vasculară sistemică crescută

Anafilaxie

Rezistență vasculară sistemică scăzută
- PVC și POAP scăzute
- Debit cardiac crescut

Șoc septic

Rezistență vasculară sistemică scăzută
- PVC și POAP scăzute
- Debitul cardiac de obicei crescut
- Disfuncție miocardică – fracție de ejecție scăzută
- Volumul bătaie menținut prin dilatare ventriculară
- Debitul cardiac menținut sau crescut prin tahicardie

- febră și rigiditate sau hipotermie (neobișnuită, dar mai frecventă la vârstnici și asociată cu un prognostic defavorabil)
- greață, vărsături
- vasodilatație, periferie caldă
- puls neregulat
- reumplere capilară rapidă
- hipotensiune arterială, presiune diastolică scăzută, presiunea pulsului mărită
- ocazional, semne de vasoconstricție cutanată
- alte semne
  - icter
  - comă, stupoare
  - sângerare datorată coagulopatiei (ex. din locurile de puncție vasculară, din tractul gastro-intestinal și din plăgi chirurgicale)
  - erupții cutanate și meningism
  - hiperglicemie; în cazuri mai severe, hipoglicemie.

Diagnosticul sepsisului este ușor de trecut cu vederea, în special la vârstnici. Printre indicii se numără: confuzie ușoară, tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială inexplicabilă, reducerea debitului urinar, creșterea creatininei plasmatice și intoleranță la glucoză.

Sepsisul și insuficiența multiplă de organ (sindromul de disfuncție multiplă de organ)

Sepsisul este diagnosticat cu frecvență din ce în ce mai mare și este acum cea mai des întâlnită cauză de deces la adulții non-coronarieni aflați în ATI. Incidența estimată a sepsisului sever este de 77–300 de cazuri la 100.000 de persoane. Cea mai frecventă cauză este pneumonia comunitară (**Fig. 10.23**). Rata mortalității este ridicată (între 20% și 60%) și este strâns legată de gravitatea bolii și de numărul de organe care cedează. Deși unele decese premature sunt cauzate de colapsul cardiovascular, progresele din terapia intensivă și terapia suportivă au redus mortalitatea precoce, iar cei mai mulți dintre decedați au avut un sepsis persistent sau recurent, cu febră, hipotensiune arterială netratabilă și insuficiență multiplă de organ.

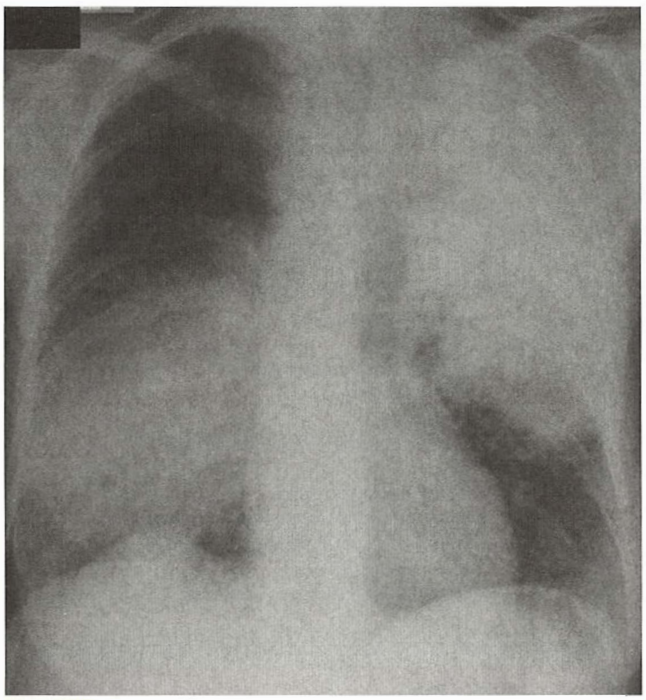


Fig. 10.23 Pneumonie pneumococică bilaterală. Pneumonia comunitară este cea mai frecventă cauză a sepsisului care necesită internare în terapie intensivă. *(După Hinds CJ, Watson JD. Intensive Care: A Concise Textbook, 3rd edn. Edinburgh: Saunders; 2008. Courtesy of Dr SPG Padley.)*

Insuficiența secvențială a organelor vitale apare progresiv, pe parcursul câtorva zile sau săptămâni, deși modelul disfuncției de organ este variabil. În multe cazuri, plămânii sunt primii afectați (sindromul de detresă respiratorie acută, ARDS; vezi în continuare) în asociere cu instabilitatea cardiovasculară și deteriorarea funcției renale. Infecția pulmonară secundară, care complică ARDS, acționează frecvent ca un stimul suplimentar pentru răspunsul imun.

Disfuncția hepatică se poate dezvolta mai târziu. Insuficiența gastro-intestinală, cu incapacitatea de a tolera alimentația enterală și ileusul paralitic, este frecventă. De asemenea, pot apărea: colita ischemică, colecistita acalculoasă, pancreatita și hemoragia gastrointestinală. Caracteristicile disfuncției sistemului nervos central includ afectarea conștienței și dezorientare, progresând spre comă. Ca o trăsătură caracteristică, acești pacienți au inițial, circulație hiperdinamică cu vasodilatație și cu debit cardiac crescut asociat cu o rată metabolică ridicată. În cele din urmă însă, survine colapsul cardiovascular. Deseori, acești pacienți sunt menținuți pe terapie suportivă săptămâni sau luni; cei mai mulți mor în urma deciziei de a reduce sau de a nu escalada tratamentul (vezi p. 236).

Răspunsul metabolic la traume, intervenții chirurgicale majore și infecții severe

Acest răspuns este inițiat și controlat de sistemul neuroendocrin și de diverse citokine (ex. IL-6) care acționează concertat și este caracterizat inițial, printr-o creștere a consumului energetic („hipermetabolism"; **Cadranul 10.10**; vezi și p. 1253). Gluconeogeneza este stimulată de creșterea glucagonului și a nivelului de catecolamine, în timp ce mobilizarea hepatică a glucozei din glicogen este crescută. Catecolaminele inhibă eliberarea insulinei și reduc utilizarea periferică a glucozei. Combinate cu nivele circulante ridicate ai altor antagoniști ai insulinei, cum ar fi cortizolul și inhibarea receptorilor de insulină, aceste schimbări explică faptul că majoritatea pacienților sunt hiperglicemici („rezistență la insulină"). Ulterior, hipoglicemia poate fi precipitată prin epuizarea depozitelor de glicogen hepatic și prin inhibarea gluconeogenezei. Sinteza de acizi grași liberi este de asemenea, crescută, ceea ce duce la hipertrigliceridemie.

Degradarea proteinelor este inițiată pentru a furniza energie din aminoacizi, iar sinteza proteică hepatică este accentuată pentru a produce „reactanții de fază acută". Glutamina (un aminoacid care este indispensabil în această situație) este mobilizată din mușchi pentru a fi utilizată ca și combustibil metabolic în celulele care se divid rapid cum ar fi, leucocitele și enterocitele. De asemenea, glutamina este necesară și pentru producerea hepatică a glutationului scavenger de radicali liberi. Când este sever și prelungit, acest răspuns catabolic poate duce la pierderi considerabile în greutate. Degradarea proteinelor este asociată cu pierderea sau scăderea forței musculare a mușchilor scheletici și respiratori, prelungind necesarul de ventilație

i **Cadranul 10.10** Răspunsul metabolic la traume, intervenții chirurgicale majore și infecții severe

- ↑ Consum de energetic
- ↑ Gluconeogeneză
- ↑ Mobilizarea glucozei din glicogen
- Rezistență la insulină și hiperglicemie
- ↑ Sinteza de acizi grași liberi
- ↑ Catabolism proteic
- ↑ Sinteza hepatică a reactanților de fază acută

mecanică și întârziind mobilizarea. Refacerea țesuturilor, vindecarea plăgilor și funcția imunitară sunt de asemenea, compromise.

Tratamentul șocului și al sepsisului

Întârzierile în recunoașterea sepsisului și inițierea resuscitării și a tratamentului de fond (**Fig. 10.24**) (în special tratamentul antibiotic atunci când este cauzat de infecție) sunt asociate cu morbiditate și mortalitate substanțial crescute.

Pentru orice pacient critic trebuie menținută o cale aeriană sigură, liberă, necesară în vederea administrării oxigenului. Unii pacienți pot necesita intubație endotraheală, iar cei cu stop respirator iminent necesită ventilație mecanică imediată.

Unde este posibil, cauza care stă la baza șocului va fi căutată și corectată; de exemplu, va fi controlată hemoragia sau eradicată infecția. La pacienții cu șoc septic trebuie identificată sursa infecției și izolat agentul etiologic. Se vor efectua: o anamneză detaliată, examen clinic și examinări imagistice (radiografie, ultrasonografie sau CT scan). Vor fi prelevate probe adecvate pentru examinare microscopică, culturi și teste de sensibilitate, din sânge, urină, spută, lichid cefalorahidian (LCR), puroi drenat din abcese. Tratamentul empiric cu

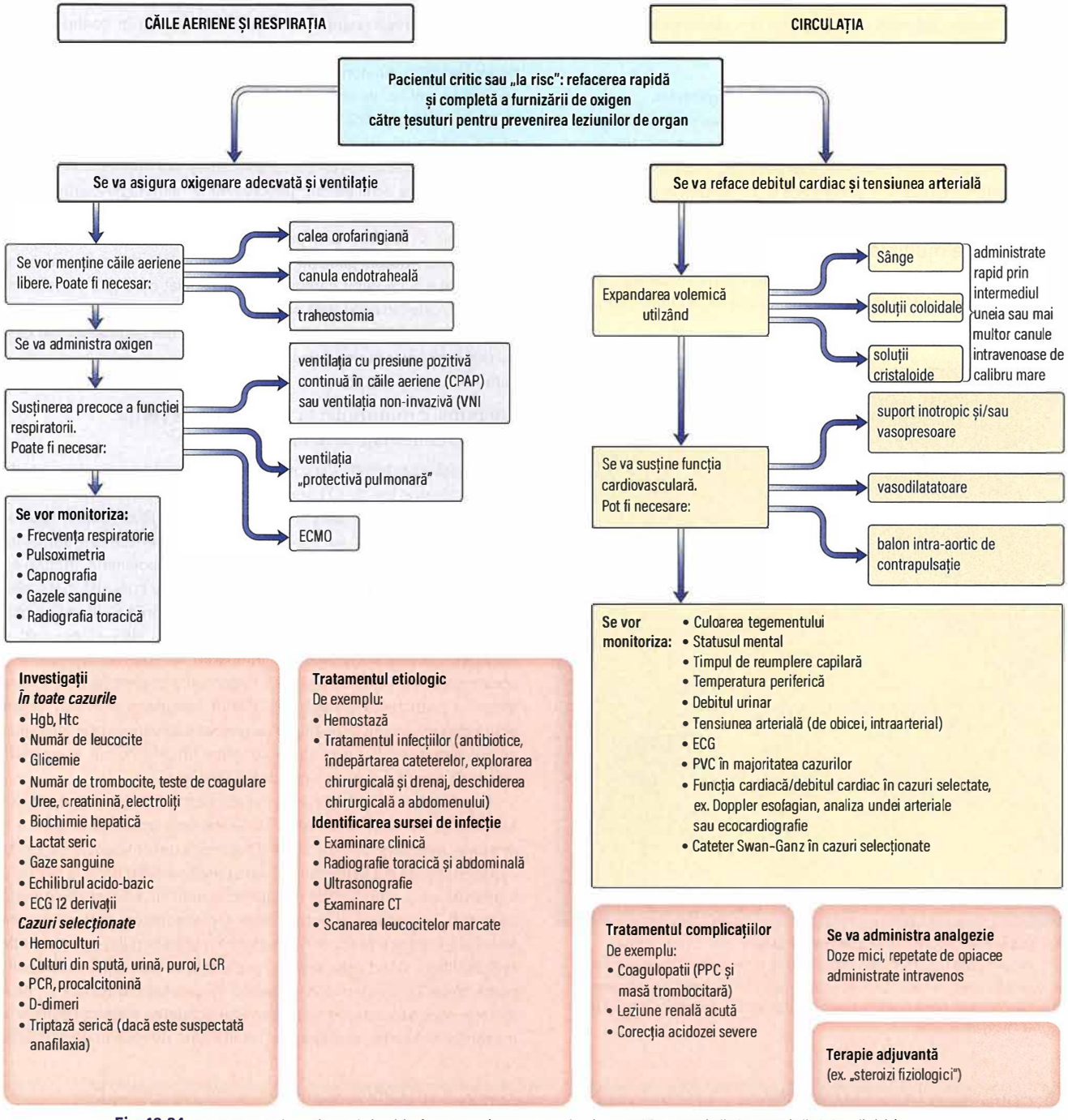


Fig. 10.24 Tratamentul pacientului critic în stare de șoc sau la risc. PCR, proteină C-reactivă; LCR, lichid cefalorahidian; CT, tomografie computerizată; PVC, presiune venoasă centrală; ECG, electrocardiogramă; ECMO, oxigenare extracorporeală prin membrană; PPC, plasmă proaspătă congelată; Hb, hemoglobină; Htc, hematocrit.

antibiotice cu spectru larg (vezi p. 161) trebuie început *în prima oră* de la recunoașterea sepsisului. Dacă agentul etiologic al infecției este izolat ulterior, terapia poate fi ajustată în mod corespunzător. Alegerea antibioticului depinde de sursa probabilă de infecție, de antibioterapia anterioară, de tiparele locale cunoscute de rezistență bacteriană, precum și de locul dobândirii infecției – în spital sau în comunitate. Abcesele trebuie drenate iar cateterele infectate îndepărtate.

Oricare ar fi etiologia tulburărilor hemodinamice:

- ***Fluxul sanguin tisular*** trebuie restaurat prompt prin obținerea și menținerea unui debit cardiac adecvat.
- ***Tensiunea arterială*** trebuie păstrată la o valoare suficientă pentru menținerea perfuziei organelor vitale.
- Vor fi respectate indicațiile ***Ghidurilor publicate***, pentru pacienții adulți în șoc septic. Acestea prevăd ca obiective inițiale de resuscitare: menținerea tensiunii arteriale medii (MAP, mean arterial pressure) >65 mmHg, un PVC de 8–12 mmHg (>12 mmHg dacă pacientul este ventilat mecanic), un debit urinar >0,5 mL/kg pe oră și un $S_{CV}O_2$ ≥70%.
- ***Scopul ghidurilor actuale de sepsis*** (vezi „Lecturi suplimentare") este de a asocia intervențiile bazate pe dovezi cu resuscitarea precoce eficientă (destinată în special obținerii unui volum circulant adecvat, combinat cu utilizarea rațională a inotropicelor și/sau a agenților vasoactivi, în vederea menținerii tensiunii arteriale, a debitului cardiac și a transportului de oxigen), pentru a crea „seturi de îngrijire" aplicate în intervale specifice de timp.

Presarcina și refacerea volemică

Optimizarea presarcinii este cel mai eficient mod de creștere a debitului cardiac. Refacerea volemică este în mod evident esențială în șocul hipovolemic, dar este de asemenea necesară și în șocul anafilactic și septic, datorită vasodilatației, sechestrării sângelui și pierderii volumului circulant secundar pierderilor sanguine.

În cazul șocului obstructiv, pot fi necesare presiuni de umplere ridicate pentru a menține un volum bătaie adecvat. Chiar și în șocul cardiogen, creșterea cu precauție a volumului poate duce ocazional la o creștere utilă a debitului cardiac. Pe de altă parte, pacienții cu insuficiență cardiacă severă, la care presiunile de umplere ventriculară sunt semnificativ crescute, beneficiază adesea de măsuri de reducere a presarcinii (și a postsarcinii), cum ar fi administrarea de vasodilatatoare și diuretice (vezi în continuare). Înlocuirea adecvată a volumului circulant în perioada perioperatorie reduce de asemenea, morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu risc chirurgical înalt.

Volumul circulant trebuie restabilit rapid pentru a reduce leziunile tisulare și pentru a preveni leziunea renală acută. Monitorizarea continuă a semnelor clinice, a parametrilor biochimici (echilibrul acido-bazic și nivelul de lactat) și a volumului bătaie sunt vitale pentru gestionarea și evitarea supraîncărcării de volum. Pacienții critici care sunt resuscitați cu volum mare de lichid sunt mai predispuși să dezvolte edem pulmonar și edeme periferice cauzate de scăderea presiunii coloid-osmotice (de obicei, datorită unui nivel scăzut de albumină serică), de distrucția membranei alvelo-capilare, de modificările microcirculatorii și de distrugerea glicocalixului endotelial.

Alegerea fluidului pentru refacerea volemică

Sângele

În mod convențional, acesta este administrat în șocul hemoragic, imediat ce este disponibil. În situațiile de urgență extremă, în câteva minute se pot efectua testele de compatibilitate de grup specifice (vezi p. 358). Atunci când sunt disponibile și nu sunt contraindicate, pot fi folosite tehnici de reutilizarea a sângelui propriu, pentru pacienții cu sângerare activă severă. În situații de urgență, in extremis, la pacienții traumatizați se poate administra sânge pentru care nu s-au efectuat teste de compatibilitate.

Transfuzia de sânge integral a fost în mare parte înlocuită cu administrarea de concentrat eritrocitar (vezi p. 363). Utilizarea sângelui deleucocitat este considerată mai sigură din perspectiva reacțiilor transfuzionale mediate imun, transmiterii bolilor și imuno-supresiei. Deși transfuzia de concentrat eritrocitar poate crește capacitatea de transport a oxigenului și prin urmare, furnizarea globală de oxigen, totuși, dacă acesta a fost stocat pentru o perioadă mai îndelungată, el poate compromite fluxul microvascular, deoarece hematiile devin sferice mai degrabă decât biconcave și ușor deformabile, cu adezivitate crescută. În cazul șocului hemoragic traumatic sau intraoperator, se preferă acum „resuscitarea hipotensivă" cu sânge și produse din sânge, până la realizarea hemostazei chirurgicale. S-a demonstrat că această resuscitare parțială reduce rata sângerării și dă chirurgului condiții mai bune de a realiza hemostaza definitivă. După ce pacientul este stabil, se poate urmări obținerea unor valori-țintă mai mari ale hemoglobinei și a tensiunii arteriale.

Valoarea-țintă absolută a hemoglobinei la pacienții critici s-a schimbat odată cu creșterea conștientizării efectelor imune dăunătoare, subtil asociate cu transfuzia de sânge. La pacienții care nu sângerează activ și fără factori de risc cardiovasculari semnificativi, o procedură uzuală este efectuarea transfuziei pentru a atinge un nivel-țintă al hemoglobinei de 70 g/L sau mai mult („strategie de transfuzie restrictivă"). La pacienții cu boală coronariană semnificativă sau cu rezervă respiratorie limitată, o valoare-țintă de 90 g/L („strategie de transfuzie liberală") poate fi mai adecvată, deși rămâne controversată. Indivizii sănătoși anterior pot tolera niveluri de hemoglobină chiar și mai scăzute, de 40 g/L înainte de a prezenta semne de ischemie miocardică.

Transfuzia masivă de sânge poate fi definită ca fiind un volum de peste 8–10 unități de concentrat eritrocitar transfuzat într-o perioadă de 24 de ore, iar ***hemoragia masivă***, ca o pierdere de 50% sau mai mult din volumul sanguin în interval de 3 ore sau o rată de sângerare care depășește 150 mL/min.

Complicațiile transfuziei sanguine sunt discutate la pagina 359.

Problemele speciale care pot apărea în urma transfuziei masive sunt:

- ***Modificări de temperatură.*** Sângele este stocat la temperatura de 4°C; transfuzia poate duce la hipotermie, venoconstricție periferică și aritmii. Sângele trebuie încălzit în timpul transfuziei masive și la cei cu risc de hipotermie (ex. o intervenție chirurgicală majoră prelungită, cu deschiderea cavităților corpului).
- ***Coagulopatia***. Sângele stocat nu are practic trombocite sau factori de coagulare eficienți. Transfuziile masive de sânge ar trebui însoțite de administrarea de plasmă proaspătă congelată și concentrat trombocitar într-un raport echilibrat de 1:1:1, în special în tratamentul hemoragiei traumatice severe. Crioprecipitatul joacă de asemenea, un rol-cheie într-o hemostază sigură. Factorul VIIa recombinant este rar indicat la cei cu sângerare necontrolată, iar concentratele complexului de protrombină au avantajul că nu trebuie să fie compatibile sau decongelate, dar sunt scumpe.
- ***Hipocalcemia***. Citratul este utilizat pentru a preveni coagularea în sângele stocat, prin legarea cu ionii de calciu. Drept urmare, în timpul transfuziei în cantitate mare, nivelul de calciu ionizat total al organismului scade adesea, determinând deprimare miocardică și agravând defectele de coagulare. Acest lucru este corectat prin administrarea intravenoasă a 10 mL clorură de calciu 10%.
- ***Creșterea afinității oxigenului***. În sângele stocat, conținutul de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DFG) al hematiilor este redus, astfel încât curba de disociere a oxihemoglobinei este deviată spre stânga. Prin urmare, afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei este crescută și eliberarea de oxigen este afectată. Nivelele de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DFG) ale hematiilor se refac substanțial într-un interval de 12 ore după transfuzie.

- ***Hiperpotasemia.*** Nivelele plasmatice de potasiu cresc progresiv cu durata de stocare a sângelui. Cu toate acestea, hiperpotasemia este rareori o problemă, deoarece reîncălzirea sângelui crește metabolismul hematiilor; pompa de sodiu devine activă și nivelul de potasiu scade.
- ***Microembolismul.*** Microagregatele din sângele stocat pot obstrua capilarele pulmonare. Se consideră că acest proces contribuie la leziunea pulmonară acută.
- ***Imunitatea.*** Transfuzia sanguină are efecte negative subtile asupra sistemului imunitar al gazdei și a fost corelată cu o susceptibilitate mai mare la infecțiile nosocomiale și cu o creștere a riscului de recurență a cancerului.

Cristaloidele și coloizii

Alegerea lichidului intravenos pentru resuscitare și beneficiile relative ale soluțiilor cristaloide sau coloidale sunt controversate. Soluțiile cristaloide sunt ieftine și convenabile pentru utilizare. Cu toate acestea, ele nu sunt complet lipsite de reacții adverse, deoarece volumele mari de soluții cu un conținut ridicat de cloruri, cum ar fi soluția de clorură de sodiu 0,9%, pot provoca o acidoză hipercloremică și sunt asociate cu un risc mai mare de afectare renală. Se pot alege și soluțiile balansate, cum ar fi lactatul de sodiu compus sau Plasma-Lyte 148 (vezi **Cadranul 9.10**).

La pacienții critici s-a dovedit că resuscitarea cu volume echivalente de clorură de sodiu 0,9% sau soluție coloidală de albumină 4%, are rezultate similare.

Soluțiile de poligelatină au o greutate moleculară medie de 35.000 de unități care este izo-osmotică cu plasma. Sunt ieftine și nu interferează cu compatibilitatea de grup. Defectele de coagulare semnificative clinic sunt rar întâlnite, iar funcția renală nu este afectată semnificativ. Totuși, deoarece traversează ușor membrana bazală glomerulară, timpul de înjumătățire în circulație este doar de aproximativ patru ore și pot favoriza o diureză osmotică. Aceste soluții pot fi utile în faza acută a resuscitării, mai ales atunci când pierderile de volum sunt continue; sunt asociate cu apariția unor reacții alergice.

Soluțiile de hidroxietil amidon (HES, Hydroxyethyl starches) sunt disponibile sub numeroase forme de prezentare, cu timpi de înjumătățire diferiți. Eliminarea soluțiilor HES are loc în principal, prin rinichi, în urma hidrolizei de către amilază. Soluțiile HES sunt stocate în sistemul reticuloendotelial, aparent fără a cauza afectare funcțională, dar depozitele cutanate au fost asociate cu prurit persistent. HES, în special fracțiunile cu greutate moleculară mare are proprietăți anticoagulante, care pot crește riscul de leziuni renale acute și a fost asociat cu o mortalitate crescută, motive pentru care *nu ar mai trebui utilizat la pacienții critici.*

Soluția de albumină umană (HAS, human albumin solution) este un coloid natural care a fost utilizată pentru substituția volemică în șoc și arsuri și pentru tratamentul hipoproteinemiei. HAS nu este în general recomandată de rutină pentru substituția volemică, deoarece rezervele sunt limitate și există alte soluții mai ieftine, la fel de eficiente. Poate avea un rol în tratamentul sindromului hepatorenal la pacienții cu ciroză hepatică sau hipoalbuminemie.

Contractilitatea miocardică și agenții inotropici

Contractilitatea miocardică poate fi afectată de mulți factori, cum ar fi hipoxemia și hipocalcemia, precum și de unele medicamente (ex. beta-blocante, antiaritmice și sedative).

Acidoza metabolică severă este convențional considerată ca fiind responsabilă de scăderea contractilității miocardice și limitarea răspunsului la agenți vasopresori. Cu toate acestea, încercarea de corectare a acidozei cu bicarbonat de sodiu intravenos generează dioxid de carbon suplimentar care difuzează prin membranele celulare, producând sau exacerbând acidoza intracelulară. Alte dezavantaje ale terapiei cu bicarbonat includ supraîncărcarea de sodiu și o deplasare la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei. Nivelele de calciu ionizat pot fi reduse și, în combinație cu scăderea pH-ului intracelular, pot afecta performanța miocardului. Prin urmare, tratamentul acidozei lactice trebuie să se concentreze pe corectarea cauzei. Bicarbonatul trebuie administrat numai pentru a corecta ***acidoza metabolică persistentă*** (vezi p. 201).

Dacă semnele de șoc persistă, în ciuda substituției volemice adecvate și perfuzia organelor vitale este periclitată, trebuie administrați agenți inotropici/vasopresori pentru a îmbunătăți debitul cardiac și tensiunea arterială. Terapia cu vasopresoare poate fi necesară și pentru menținerea perfuziei la pacienții cu hipotensiune arterială care le pune viața în pericol, chiar în cazul unei substituții hipovolemice incomplete. Toți agenții inotropici cresc consumul miocardic de oxigen, în special dacă apare tahicardia, iar acest lucru poate duce la un dezechilibru între oferta și cererea de oxigen miocardic, cu dezvoltarea sau extinderea teritoriilor ischemice. Prin urmare, agenții inotropici trebuie utilizați cu deosebită precauție, în special în șocul cardiogen, după infarctul miocardic și în ischemia miocardică diagnosticată anterior.

Mulți dintre pacienții critici devin progresiv rezistenți la efectele agenților vasopresori, situație care poate fi atribuită „inhibării" receptorilor adrenergici și „vasoplegiei" mediată de oxidul nitric (vezi în continuare).

Toți agenții inotropici trebuie administrați printr-o venă centrală mare iar efectele lor trebuie monitorizate continuu (**Cadranul 10.11**).

Adrenalina (epinefrina)

Adrenalina stimulează atât receptorii α- cât și β-adrenergici, dar efectele β predomină la doze mici. Frecvența cardiacă și indexul cardiac cresc, în timp ce rezistența vasculară periferică scade. Dacă există o creștere asociată a presiunii de perfuzie, debitul urinar se poate îmbunătăți. Adrenalina în doze mari poate provoca vasoconstricție excesivă (α mediată) cu reducerea fluxului sanguin splanhnic și cu scăderea debitului cardiac. Administrarea prelungită de adrenalină în doze mari poate provoca gangrenă periferică și acidoză lactică. Prin urmare, se va administra doza minimă eficientă pentru un timp cât mai scurt posibil.

Noradrenalina (norepinefrina)

Noradrenalina (norepinefrina) este predominant un agonist α-adrenergic, fiind deosebit de utilă la pacienții cu hipotensiune arterială și rezistență vasculară sistemică scăzută, așa cum întâlnim în șocul septic. Există riscul de a se produce vasoconstricție excesivă cu afectarea perfuziei de organ și creșterea postsarcinii, în special dacă noradrenalina este administrată atunci când resuscitarea volemică este inadecvată iar volumul circulant este redus.

Dopamina

Efectele hemodinamice ale dopaminei sunt dependente de doză. La doze mici, dopamina este un agent inotropic pozitiv cu acțiuni vasodilatatoare asupra circulației renale și splanhnice. Dozele mai mari pot produce tahicardie, aritmii și vasoconstricție. Dopamina poate fi utilizată ca o alternativă la noradrenalină în cazul pacienților cu bradicardie și cu un risc scăzut de tahiaritmie.

Dopexamina

Dopexamina este un analog al dopaminei care activează receptorii β_2, precum și receptorii DA_1 și DA_2. Este un agent inotropic pozitiv slab, dar un vasodilatator splanhnic puternic, reducând postsarcina și îmbunătățind fluxul sanguin către organele vitale, inclusiv către rinichi. A fost utilizată ca adjuvant în tratamentul perioperator al pacienților cu risc chirurgical înalt (vezi mai jos).

Dobutamina

Dobutamina este strâns legată de dopamină și are activitate predominant β_1. Dobutamina nu are niciun efect specific asupra vascularizației

Cadranul 10.11 Acțiuni ale receptorilor agenților simpatomimetici și dopaminergici

Agent	Receptor						Dependența de doză
	β_1	β_2	α_1	α_2	DA_1	DA_2	
Adrenalină (epinefrină)							++++
Doză scăzută	++	+	+	±	-	-	
Doză moderată	++	+	++	+	-	-	
Doză mare	++(+)	+(+)	++++	+++	-	-	
Noradrenalină (norepinefrină	++	0	+++	+++	-	-	+++
Isoprenalină	+++	+++	0	0	-	-	
Dopamină							+++++
Doză scăzută	±	0	±	+	++	+	
Doză moderată	++	+	++	+	++(+)	+	
Doză mare	+++	++	+++	+	++(+)	+	
Dopexamină	+	+++	0	0	++	+	++
Dobutamină	++	+	±	?	0	0	++
Acțiune	*Postsinaptic*: Inotropism și cronotropism pozitiv; eliberare de renină	*Presinaptic*: stimularea eliberării de noradrenalină *Postsinaptic*: inotropism și cronotropism pozitiv; vasodilatație; relaxarea musculaturii bronșice netede	*Postsinaptic*: vasoconstricție periferică renală și coronariană la nivelul mușchilor netezi; inotropism pozitiv; antidiuretic	*Presinaptic*: inhibarea eliberării noradrenalinei; vasodilatație *Postsinaptic*: Vasoconstricție coronariană; creșterea secreției de sare și apă	*Postsinaptic*: dilatarea vaselor renale, mezenterice și coronare; efect tubular renal (natriureză, diureză)	*Presinaptic*: inhibarea eliberării de adrenalină	

renale, dar adesea debitul urinar crește pe măsură ce debitul cardiac și tensiunea arterială se îmbunătățesc. Dobutamina reduce rezistența vasculară sistemică și îmbunătățește performanța cardiacă, scăzând astfel postsarcina și presiunile de umplere ventriculară. Prin urmare, dobutamina este utilă la pacienții cu șoc cardiogen și insuficiență cardiacă.

Inhibitorii de fosfodiesterază (ex. milrinonă, enoximonă)

Acești agenți au proprietăți atât inotropice, cât și vasodilatatoare. Deoarece inhibitorii de fosfodiesterază de tip III ocolesc receptorul β-adrenergic, ei provoacă mai rar tahicardie și mai puține aritmii comparativ cu β agoniștii. Sunt utili la pacienții cu un răspuns diminuat a receptorilor, la cei care primesc beta-blocante, la cei sevrați de bypassul cardiopulmonar și la cei cu insuficiență cardiacă.

Vasopresina

Vasopresina în doze mici poate crește tensiunea arterială și rezistența vasculară sistemică la pacienții cu șoc septic care prezintă vasodilatație și un debit cardiac crescut și care nu răspund la alți agenți vasopresori („vasoplegie"). La pacienții cu șoc septic, dozele mici de vasopresină sunt uneori adăugate la vasopresorii convenționali.

Levosimendanul

Levosimendanul este un sensibilizator al miofilamentelor de calciu. Spre deosebire de alte inotropice, levosimendanul nu își exercită acțiunea prin creșteri ale Ca^{2+} intracelular, prin urmare nu afectează diastola. Levosimendanul are și acțiuni de inhibare a fosfodiesterazei, dar acestea nu sunt considerate semnificative clinic. De obicei, doza este perfuzată pe parcursul a 24 de ore; în mod semnificativ, un metabolit cu acțiune lungă al levosimendanului are acțiuni similare de sensibilizare a calciului, menținând astfel efectul inotrop al levosimendanului și după oprirea perfuziei. Efectele cardiovasculare adverse ale levosimendanului includ tahicardia și hipotensiunea; în consecință, poate fi necesară adăugarea unui vasopresor.

Recomandări pentru utilizarea agenților inotropici și vasopresori

Pentru tratamentul pacienților în șoc cu rezistență vasculară sistemică scăzută (ex. șocul septic) se utilizează o combinație de dobutamină și noradrenalină (norepinefrină).

- Dobutamina se administrează pentru a atinge un debit cardiac optim.
- Noradrenalina, uneori suplimentată cu vasopresină, este folosită pentru restabilirea unei tensiuni arteriale adecvate, prin reducerea vasodilatației.

Noradrenalina poate fi utilizată singură, la ***pacienții septici cu vasodilatație***, cu un debit cardiac adecvat. Există dovezi care sugerează că adrenalina (epinefrina) poate fi la fel de sigură și eficientă precum combinația dobutamină-noradrenalină. Datorită potenței sale, adrenalina este deosebit de utilă la pacienții cu ***hipotensiune arterială refractară***. Inhibitorii de fosfodiesterază pot fi utilizați în tratamentul insuficienței cardiace, în special atunci când este asociată cu hipertensiune pulmonară și perioperator, la cei supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. Dobutamina este o alternativă care este utilizată și la pacienții septici, cu supraîncărcare volemică sau insuficiență cardiacă. Dopamina este folosită mult mai rar decât în trecut. Rolul levosimendanului în tratamentul șocului este mai puțin clar datorită costurilor ridicate și lipsei de beneficii asupra mortalității, dar poate fi util în șocul cardiogen rezistent.

Cadranul 10.12 Pacienții cu risc de a dezvolta insuficiență multiplă de organ perioperator

- Vârstnici
- Pacienți cu co-morbidități, în special rezervă cardiorespiratorie funcțională limitată
- Pacienți cu traumatisme în două cavități ale corpului și care necesită transfuzii multiple de sânge
- Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale care implică o disecție extensivă a țesuturilor, ex. esofagectomie, pancreatectomie, chirurgia anevrismului de aortă
- Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de urgență pentru afecțiuni foarte grave intra-abdominale sau intratoracice, ex. peritonite fecaloide, perforații de esofag

Obiectivele hemodinamicii și transportului de oxigen

Deși convențional, resuscitarea are ca scop obținerea unei hemodinamici normale, mulți dintre pacienții critici care supraviețuiesc au valori crescute ale debitului cardiac, DO_2 și VO_2. Cu toate acestea, creșterea DO_2 și VO_2 la nivelele peste limita normală nu aduce niciun beneficiu, putând fi chiar dăunătoare. În ciuda optimismului inițial, terapia precoce (early goal-directed therapy) aplicată prin începerea tratamentului de resuscitare pacienților chiar în camera de urgență, cu intenția de a menține o saturație venoasă centrală de oxigen >70%, nu pare să îmbunătățească evoluția pacienților cu sepsis sever sau șoc septic.

Pacienții cu risc chirurgical crescut

Acești pacienți beneficiază de monitorizare perioperatorie intensivă și suport circulator într-o unitate de terapie intensivă (**Cadranul 10.12**): în special, menținerea oxigenării, volumului circulator și tensiunii arteriale adecvate. Substituția volemică și administrarea de agenți inotropici sau vasopresori trebuie să fie ghidate prin monitorizarea volumului bătaie și a debitului cardiac. Valoarea utilizării de rutină a inodilatoarelor precum dopexamina rămâne incertă.

Terapia vasodilatatoare

În cazuri selecționate, reducerea postsarcinii este utilizată pentru a crește volumul bătaie și pentru scăderea necesarul miocardic de oxigen prin reducerea tensiunii sistolice a peretelui ventricular. Totodată, vasodilatația (vezi p. 1075) scade dimensiunea inimii și tensiunea peretelui ventricular în diastolă, astfel încât fluxul sanguin coronarian este îmbunătățit. Vasodilatatoarele de asemenea, îmbunătățesc fluxul microcirculator.

Terapia vasodilatatoare poate fi deosebit de utilă în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă la care curba funcției ventriculare este aplatizată (vezi **Fig. 10.8** și **10.9**), astfel încât o scădere a presarcinii are doar un efect limitat asupra volumului bătaie. Prin urmare, această formă de tratament, combinată în anumite cazuri cu suport inotropic, este utilă în tratamentul pacienților cu șoc cardiogen și la cei cu edem pulmonar cardiogen sau cu regurgitare mitrală.

Nitroglicerina (NTG), în doze mici, este predominant un venodilatator dar, pe măsura creșterii dozei, determină și dilatație arterială, scăzând astfel atât presarcina cât și postsarcina. Nitrații sunt deosebit de utili în tratamentul insuficienței cardiace cu edem pulmonar și se administrează, de obicei, în combinație cu furosemid intravenos. NTG reduce rezistența vasculară pulmonară, efect care poate fi exploatat la pacienții cu debit cardiac scăzut secundar hipertensiunii pulmonare.

Nitroprusiatul de sodiu (NPS) dilată arteriolele și vasele de capacitanță venoasă, precum și vascularizația pulmonară, prin eliberarea de oxid nitric. Prin urmare, NPS reduce postsarcina și presarcina ambilor ventriculi și poate ameliora debitul cardiac și raportul între oferta/cererea miocardică de oxigen. Efectele NPS se instalează rapid și sunt spontan reversibile în câteva minute de la întreruperea perfuziei. Intoxicația cu cianură reprezintă un risc la pacienții la care s-au administrat perfuzii prelungite, în doze mari.

Suportul mecanic al miocardului

Contrapulsația cu balon intra-aortic (BCPIA) este tehnica folosită cel mai frecvent pentru suportul mecanic, în insuficiența miocardică. Tehnica este discutată la pagina 1050. În centrele specializate, dispozitivele de asistare ventriculară și ECMO veno-arterială (vezi mai jos) pot fi folosite în tratamentul insuficienței cardiace.

Lecturi suplimentare

Angus DC, Barnato AE, Bell D et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41:1549–1560.

De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.

Haase N, Perner A, Hennings LI et al. Hydroxy ethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346:1839.

Hunt BS. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014: 370:847–859.

Lilly CM. The ProCESS trial – a new era of sepsis management. *N Engl J Med* 2014; 370:18:1750–1751.

Patel A, Laffan MA, Waheed U et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561.

Pearse RM, Harrison DA, MacDonald A et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; 311:2181–2190.

Rautanen A, Mills TC, Gordon AC et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3:53–60.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377.

Russell JA. Is there a good MAP for septic shock? *N Engl J Med* 2014; 370:1649–1651.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810.

Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:477–483.

Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock (ADRENAL study). *N Engl J Med* 2018; 378:797–808.

Zhang D, Raoof M, Chen Y et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464:104–107.

http://www.survivingsepsis.org *Surviving Sepsis campaign.*

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

(Vezi de asemenea Cap. 28.)

Clasificare și etiologie

Sistemul respirator cuprinde un organ care realizează schimbul de gaze (plămânii) și o pompă ventilatorie (mușchii respiratori/toracele), fiecare sau ambii putând să cedeze și să precipite insuficiența respiratorie. Aceasta apare atunci când schimbul de gaze pulmonar este suficient de afectat pentru a provoca hipoxemie cu sau fără hipercapnie. În termeni practici, insuficiența respiratorie este prezentă atunci când P_aO_2 <8 kPa (60 mmHg) sau P_aCO_2 >7 kPa (55 mmHg). Insuficiența respiratorie poate fi clasificată în:

- insuficiență respiratorie de tip I, în care P_aO este scăzută și P_aCO_2 este normală sau scăzută.
- insuficiență respiratorie de tip II, în care P_aO este scăzută și P_aCO_2 ridicată.

Tipul I sau insuficiența respiratorie „acută hipoxemică" apare în boli care afectează țesutul pulmonar. Hipoxemia se datorează șunturilor dreapta-stânga sau alterării raportului ventilație/perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$). Cele mai frecvente cauze includ pneumonia, leziunile pulmonare acute, edemul pulmonar cardiogen, embolia și fibroza pulmonară.

Tipul II sau „insuficiența ventilatorie" apare atunci când ventilația alveolară este insuficientă pentru a înlătura volumul de dioxid de carbon produs prin metabolismul tisular. Ventilația alveolară inadecvată se poate datora efortului ventilator redus, incapacității de a depăși o

rezistență crescută la ventilație, necompensării unei creșteri a spațiului mort și/sau producției de dioxid de carbon sau unei combinații a acestor factori. Cea mai frecventă cauză este BPOC. Alte cauze includ diformități ale peretelui toracic, afectarea musculaturii respiratorii (ex. sindromul Guillain-Barré) și deprimarea centrului respirator (ex. supradozaj medicamentos).

Alterarea proprietăților mecanice ale plămânilor și/sau ale peretelui toracic crește activitatea respiratorie și consumul de oxigen/ producția de dioxid de carbon din mușchii respiratori. Oboseala musculară respiratorie este un factor implicat în patogeneza insuficienței respiratorii.

Tablou clinic

Evaluare clinică a tulburărilor respiratorii va fi făcută pe următoarele criterii:

- utilizarea musculaturii respiratorii accesorii
- tirajul intercostal
- tahipneea
- tahicardia
- transpirația
- pulsul paradoxal (rareori prezent)
- incapacitatea de a vorbi, imposibilitatea decubitului dorsal
- agitația, starea de neliniște, nivelul de conștiență diminuat
- respirația asincronă (o discrepanță între momentele mișcării compartimentelor abdominal și toracic)
- respirația paradoxală (compartimentele abdominal și toracic se deplasează în direcții opuse)
- alternanța respiratorie (alterarea relativă a participării mușchilor intercostali/accesorii și a diafragmei la fiecare respirație).

Investigații

Analiza gazelor sanguine trebuie efectuată pentru a ghida oxigenoterapia și pentru a oferi o evaluare obiectivă a gravității insuficienței respiratorii. Cel mai ***sensibil indicator clinic*** al creșterii dificultății respiratorii este creșterea frecvenței respiratorii. ***Capacitatea vitală*** este un indicator mai bun pentru aprecierea deteriorării, în special la pacienții cu insuficiență respiratorie datorată afecțiunilor neuromusculare, cum ar fi sindromul Guillain-Barré sau miastenia gravis, în care capacitatea vitală scade pe măsură ce pierderea forței musculare se agravează. Măsurarea ***volumului expirator forțat în 1 secundă (FEV$_1$, forced expiratory volume in 1 second)*** este utilă în evaluarea pacienților care suferă de astm în fază acută sau BPOC.

Monitorizarea

Pulsoximetria

Pulsoximetrele aplicate pe un deget sau pe lobul urechii măsoară schimbarea fluxului de lumină transmisă prin sângele arterial pulsatil și oferă o determinare continuă, neinvazivă, a saturației arteriale de oxigen (S_pO_2). Aceste dispozitive sunt fiabile, ușor de utilizat și nu necesită calibrare.

Pulsoximetria nu este un indicator sensibil pentru *modificările* oxigenării. O valoare a S_pO_2 în limite normale la un pacient care primește oxigen suplimentar nu exclude posibilitatea hipoventilării cu retenție de dioxid de carbon. Valorile obținute pot fi inexacte la cei cu perfuzie periferică scăzută.

Analiza gazelor sanguine

Valorile normale ale gazelor sanguine sunt prezentate în **Cadranul 10.6**. Există seringi dispozabile preheparinizate pentru analiza gazelor sanguine.

- Proba trebuie analizată imediat. Ca alternativă, seringa trebuie să fie scufundată în apă cu gheață pentru a preveni metabolismul leucocitar continuu, ceea ce reduce PO_2 și crește PCO_2.
- Aerul intră aproape inevitabil în proba recoltată și bulele de aer trebuie înlăturate imediat. Forțele gazoase din aceste bule de aer se vor echilibra cu cele din sânge, scăzând astfel PCO_2 și de obicei, crescând valoarea PO_2 din probă.

Interpretarea rezultatelor analizei gazelor sanguine poate lua în considerare două aspecte distincte:

- tulburările echilibrului acido-bazic (vezi p. 214)
- modificările oxigenării.

Interpretarea corectă necesită o cunoaștere a istoricului și a vârstei pacientului, a concentrației de oxigen inspirat, a temperaturii pacientului și a oricărui alt tratament relevant (ex. setările ventilatorului pentru cei cu ventilație mecanică sau administrarea de bicarbonat de sodiu). Conținutul de oxigen din sângele arterial este determinat de procentajul saturației de oxigen a hemoglobinei. Relația dintre aceasta din urmă și PaO_2 este determinată de curba de disociere a oxihemoglobinei (vezi **Fig. 10.3**).

Raportul P_aO_2/F_iO_2

Această variabilă calculată este o aproximare simplă a $P_{A\text{-}a}O_2$ și poate fi utilizată pentru a evalua severitatea insuficienței respiratorii, în special la pacienții cu ARDS (vezi p. 232). Se calculează luând în considerare valoarea PO_2 arterial în mmHg raportată la F_iO_2 exprimat ca fracție de 1.

Capnografia

Analiza continuă, respirație cu respirație, a concentrației de dioxid de carbon expirat poate fi utilizată pentru:

- confirmarea intubației traheale
- monitorizarea continuă a end-tidal PCO_2 (la sfârșitul expirului), care aproximează $PaCO_2$ la pacienții normali și este utilizată pentru a evalua eficacitatea ventilației
- detectarea problemelor acute ale căilor aeriene: ex. canulă traheală/traheostomă blocate sau dislocate, la toți pacienții cu ventilație mecanică (esențial în transportul bolnavului critic)
- detectarea modificărilor acute ale funcției cardiorespiratorii (ex. o scădere bruscă a debitului cardiac).

Tratament

Tratamentul standard al pacienților cu insuficiență respiratorie include:

- administrarea de oxigen suplimentar printr-o cale respiratorie liberă
- tratament pentru obstrucția căilor aeriene distale
- măsuri pentru limitarea edemului pulmonar
- controlul secrețiilor
- tratamentul infecției pulmonare.

Travaliul mușchilor respiratori va fi redus prin îmbunătățirea mecanicii pulmonare. Este de asemenea, necesară corecția tulburărilor care pot duce la scăderea forței musculaturii respiratorii, cum ar fi hipofosfatemia și malnutriția.

Oxigenoterapia

Metode de administrare a oxigenului

Oxigenul este administrat inițial printr-o mască facială. La majoritatea pacienților (cu excepția celor cu BPOC, cu $PaCO_2$ crescut cronic), nu este vitală concentrația exactă de oxigen administrat și prin urmare, oxigenul poate fi furnizat de un dispozitiv cu „performanță variabilă", cum ar fi o mască facială simplă sau o canulă nazală (**Fig. 10.25**).

Cu aceste dispozitive, concentrația oxigenului inspirat variază între 35–55%, cu un debit de oxigen de 6–10L/min. Canulele nazale sunt deseori preferate, deoarece sunt mai puțin claustrofobe și nu interferează cu alimentația sau cu vorbirea, dar pot provoca ulcerații ale mucoasei nazale, iar concentrația inspirată de oxigen este diluată prin respirația bucală. Concentrații mai mari de oxigen pot fi administrate cu ajutorul unei măști cu rezervor atașat (**Fig. 10.25C**). **Fig.**

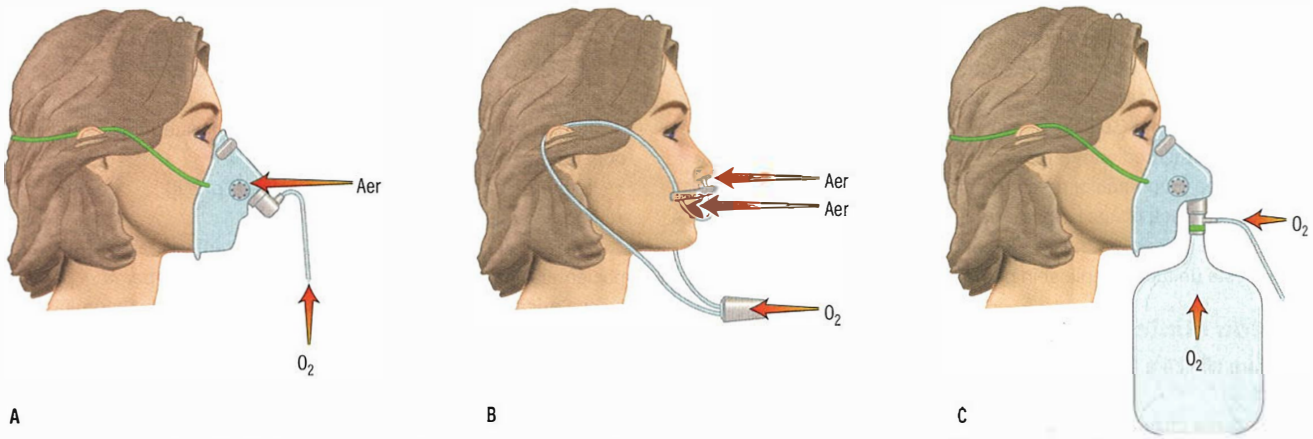


Fig. 10.25 Metode de administrare suplimentară de oxigen la pacientul neintubat. (A) Mască facială simplă. (B) Canula nazală. (C) Mască de oxigen cu rezervor și supapă.

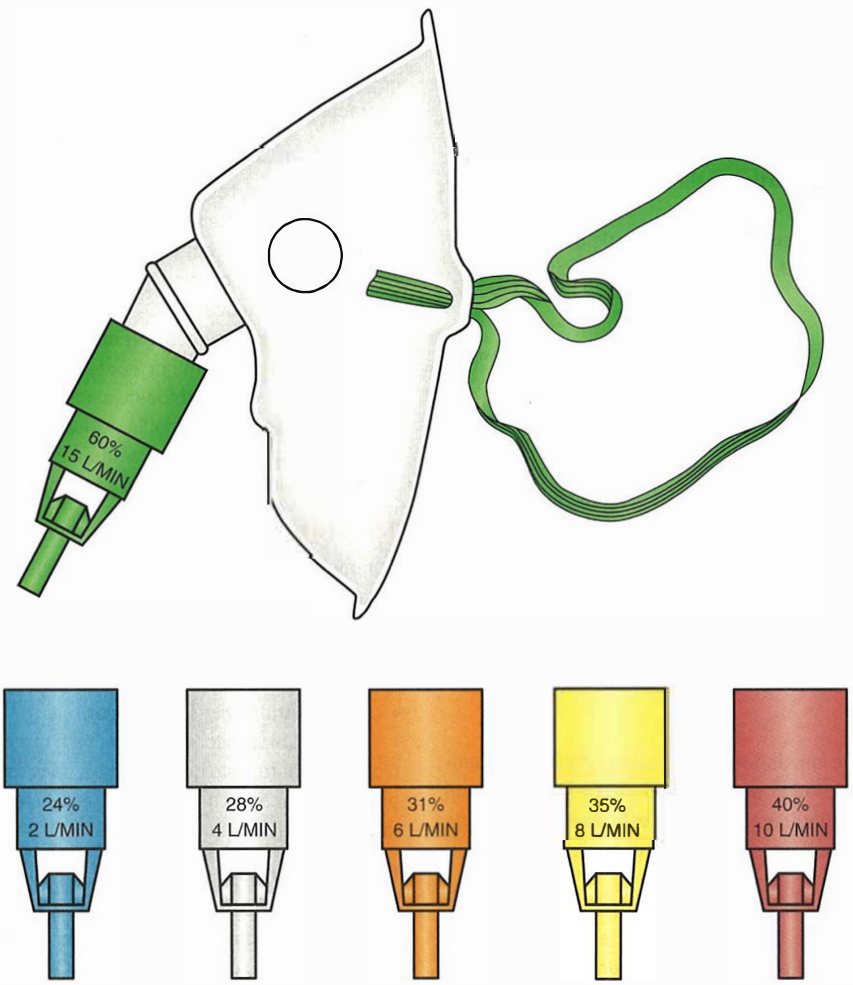


Fig. 10.26 Dispozitive fixe de tip Venturi de înaltă performanţă atașate măștii faciale, pentru furnizarea unei cantități fixe de oxigen.

10.25 trebuie comparată cu masca cu performanță fixă prezentată în **Fig. 10.26**. Aceasta din urmă permite controlul concentrației de oxigen și este utilizată la pacienții cu BPOC și insuficiență cronică de tip II care se bazează pe stimulul hipoxic care le stimulează respirația. Riscul reducerii stimulului hipoxic poate fi uneori supraestimat, el fiind mai puțin periculos atunci când pacientul se află într-o unitate de terapie intensivă. Hipoxemia severă este mai periculoasă decât hipercapnia.

Cadranul 10.13 Tehnici de suport respirator

Tehnica	Furnizarea
Ventilație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPV)	
Ventilație mecanică controlată (VMC) (control de volum sau control de presiune) Ventilație intermitentă sincronă obligatorie (SIMV)	De obicei cu: Presiune pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP); *Ventilație protectivă pulmonară* Limitată de presiune sau limitată de volum, controlată de presiune (presiunea maximă în căile respiratorii <35–40 cmH_20); Volumul curent scăzut 6–8 mL/kg (± „hipercapnie permisivă") Menținerea volumului alveolar cu PEEP și, în unele cazuri, cu fază inspiratorie prelungită
Ventilație cu suport de presiune (PSV)	
Presiune pozitivă între două niveluri presionale (BiPAP)	
Ventilație non-invazivă	Mască nazală Mască facială Cască
Presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP)	Canulă endotraheală, traheostomie, mască facială sau cască, canule nazale cu debit crescut
Tehnici extracorporeale	Oxigenarea extracorporeală prin membrană (ECMO), eliminarea extracorporeală a CO_2 ($ECCO_2$-R)

Toxicitatea oxigenului

Hiperoxia poate provoca leziuni pulmonare datorită creșterii radicalilor liberi de oxigen și a deteriorării oxidative a țesutului pulmonar. Deși hipoxia periculoasă nu ar trebui tolerată niciodată din cauza riscului de toxicitatea pulmonară a oxigenului, saturațiile de oxigen între 90–92% sunt probabil adecvate pentru majoritatea pacienților; se consideră că vizarea unor saturații mai mari de oxigen folosind concentrații crescute de oxigen inspirat pot fi dăunătoare (ex. postinfarct miocardic). Dovezile recente sugerează că, chiar și o scurtă perioadă de hiperoxie poate crește mortalitatea în comparație cu normoxia, inclusiv în cazul hiperoxiei rezultate după intubarea de urgență, indiferent de cauză.

Suportul respirator

Dacă, în ciuda măsurilor de mai sus, starea pacientului continuă să se deterioreze sau nu reușește să se amelioreze, este necesară instituirea unei forme de suport respirator (**Cadranul 10.13**). În acest scop poate fi utilizată o ***ventilație non-invazivă*** prin mască sau cască (vezi p. 230), însă la mulți pacienți critici este necesară ***ventilația invazivă*** prin canulă endotraheală sau traheostomie.

Ventilația mecanică invazivă (VMI) se realizează prin inflația intermitentă, cu presiune pozitivă, a plămânilor, utilizând un ventilator mecanic, printr-o canulă endotraheală sau de traheostomie; ea se efectuează în mod uzual, în absența respirațiilor spontane. Această metodă se numește ***ventilație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPV, intermittent positive pressure ventilation)*** sau ventilație mecanică controlată (VMC). Astfel, în urma dezvoltării tehnologice, ventilația mecanică invazivă poate fi utilizată în mod obișnuit prin augmentarea mișcărilor respiratorii spontane ale pacientului (vezi p. 229). Aceasta are avantajul menținerii activității și funcției musculaturii respiratorii a pacientului, evitând astfel atrofierea musculară.

Indicații pentru ventilație mecanică

Insuficiența respiratorie acută, cu semne de detresă respiratorie severă (ex. frecvența respiratorie >40 respirații/min, incapacitatea de a vorbi, epuizarea pacientului) care persistă în ciuda terapiei maximale, necesită ventilație mecanică. Confuzia, neliniștea, agitația, scăderea nivelului conștienței, o creștere a $PaCO_2$ (>8 kPa, >60 mmHg) și hipoxemia extremă (<8 kPa, <60 mmHg), în ciuda oxigenoterapiei, sunt indicații suplimentare.

În ***insuficiența ventilatorie acută*** datorată de pildă, miasteniei gravis, sindromului Guillain-Barré sau leziunilor medulare înalte, ventilația mecanică va fi instituită de obicei, atunci când capacitatea vitală a scăzut la 10 mL/kg sau mai puțin. Aceasta va evita complicații precum atelectazia și infecția și va preveni stopul respirator. În aceste condiții, volumul curent și frecvența respiratorie sunt indicatori relativ nespecifici ai insuficienței respiratorii și se modifică tardiv în evoluția bolii. Un $PaCO_2$ ridicat (cu trend în creștere) reprezintă indicație pentru ventilație mecanică urgentă.

Nu toți pacienții cu insuficiență respiratorie și/sau capacitate vitală redusă necesită ventilație; evaluarea clinică a fiecărui caz, individual este esențială. Starea generală a pacientului, gradul de epuizare, nivelul de conștiență și capacitatea de a-și proteja căile aeriene sunt adesea mai utile decât valorile gazelor sanguine.

Alte indicații includ:

- ventilație postoperatorie la pacienții cu risc crescut
- leziuni craniene: pentru a evita hipoxia și hipercapnia care cresc fluxul sanguin cerebral și presiunea intracraniană (vezi mai jos)
- traumatisme: leziuni toracice cu contuzii pulmonare și leziuni medulare înalte
- insuficiență ventriculară stângă severă cu edem pulmonar
- comă cu compromiterea căilor aeriene sau dificultăți de respirație, ex. în urma supradozajului de medicamente.

Instituirea suportului respirator invaziv

Instituirea suportului respirator invaziv necesită intubație traheală care va fi efectuată sub anestezie, numai de personal cu experiență. Dacă pacientul este conștient, procedura trebuie explicată pe deplin și trebuie obținut consimțământul. Complicațiile intubației traheale sunt prezentate în Cadranul 10.14.

Intubarea unui pacient bolnav critic este foarte diferită de cea a unui pacient în sala de operație, pentru chirurgie electivă. Pacientul este de obicei, hipoxic și hipercapnic, cu activitate simpatică crescută; stimularea prin laringoscopie și intubația pot precipita aritmii periculoase, bradicardie și chiar stop cardiac. În situații de urgență extremă poate fi necesară ventilația manuală a pacientului folosind o mască cu rezervor și valvă (suplimentată cu oxigen cu flux ridicat) și o cale respiratorie orofaringiană sau o mască laringiană, până la sosirea unor specialiști cu experiență.

ECG și saturația de oxigen trebuie monitorizate iar pacientul trebuie pre-oxigenat cu oxigen 100% înainte de intubație. Medicamentele de resuscitare trebuie să fie disponibile imediat. Dacă timpul permite, volumul circulant ar trebui optimizat și, dacă este necesar, se începe administrarea de inotropice înainte de a încerca intubarea. În unele cazuri, este necesar să se realizeze monitorizarea intra-arterială și a PVC înainte de instituirea ventilației mecanice, deși mulți pacienți nu vor tolera poziția de supinație sau cu capul în jos. La unii pacienți în comă profundă nu este necesară sedarea, dar în majoritatea cazurilor va fi necesar un agent anestezic cu durată scurtă de acțiune, administrat intravenos, de obicei cu un opiaceu, urmat de relaxare musculară. Capnografia trebuie utilizată pentru a confirma intubația traheală.

Sedarea, analgezia și relaxarea musculară

Majoritatea pacienților critici necesită analgezie și mulți vor fi sedați. Combinația unui opiaceu cu o benzodiazepină sau cu propofol este adesea folosită pentru a facilita ventilația mecanică. Sedarea profundă este recomandată la pacienții cu insuficiență respiratorie severă, mai ales că strategiile ventilatorii „protective pulmonare" (vezi mai jos) sunt

Cadranul 10.14 Complicațiile intubației traheale

Complicația	Observații
Imediată	
Traumatism al căii aeriene superioare	Leziuni ale buzelor, dinților, gingiilor, traheei
Canula în esofag	Conduce la hipoxie și distensie abdominală Detectat prin absența curbelor de capnografie Necesită îndepărtare imediată, ventilație cu oxigen pe mască cu rezervor și reinserția canulei traheale
Canulă într-o bronhie principală (de obicei, dreapta)	Se evită prin verificarea distensiei ambilor plămâni, adică ambele părți ale toracelui se mișcă, iar intrarea aerului se percepe bilateral la auscultație Solicitați radiografie toracică pentru a verifica poziția canulei și a exclude colapsul pulmonar
Precoce	
Migrarea canulei în afara traheei	Acestea sunt complicații periculoase
Pierderi în jurul canulei	Pacientul devine suferind și cianotic cu expansiuni toracice slabe
Obstrucția canulei din cauza torsiunii sau a secrețiilor	Se vor efectua imediat următoarele: Ventilație manuală cu oxigen 100% Aspirație traheală Verificarea poziției canulei Dezumflarea balonului canulei Verificarea canulei pentru curburi/torsiuni sau pentru obstrucții prin secrețiii sau sânge (frecvent) Dacă situația nu se îmbunătățește, de îndepărtaeză canula, se ventilează cu masca facială și apoi se inseră o nouă canulă endotraheală
Tardive	
Sinuzită	
Edemul mucoasei și ulcerații	
Leziune laringiană	
Stenoză și fibroză traheală	
Traheomalacie	

inerent neconfortabile. Unii pacienți pot necesita blocanți neuromusculari. Este recunoscut, totuși, că minimizarea nivelului de sedare cu „scoruri de sedare" și „trezire zilnică" sau chiar evitarea totală a sedativelor, adesea în combinație cu modurile de respirație spontană a suportului respirator (vezi mai jos), sunt asociate cu reduceri ale duratei de ventilație mecanică și externare mai rapidă din secția de ATI și din spital.

Traheostomia

Traheostomia poate fi necesară pentru controlul pe termen lung a căii aeriene la unii pacienți cu stare de conștientă persistent redusă, pentru a gestiona secrețiile bronșice excesive, pentru a facilita sevrajul respirator, pentru a reduce necesarul de sedare și pentru a îmbunătăți confortul pacientului.

Traheostomia este acum efectuată cel mai frecvent în secțiile de ATI de către intensivist, utilizând o tehnică de dilatare percutanată. Această abordare este mai rapidă, mai puțin consumatoare de resurse, sigură și asociată cu o rată de infecție a plăgii mult mai redusă comparativ cu traheostomia chirurgicală efectuată în sala de operație. Traheostomia chirurgicală se efectuează atunci când factorii anatomici împiedică o abordare percutanată sau când există motive de îngrijorare cu privire la coagularea anormală, care poate necesita hemostază chirurgicală.

Obstrucția căilor aeriene superioare care pune în pericol viața și care nu poate fi ocolită cu o canulă endotraheală poate să fie rezolvată prin ***cricotiroidotomie***; este mai sigură, mai rapidă și mai ușor de realizat decât traheostomia clasică.

Traheostomia are o rată de mortalitate mică, dar totuși semnificativă. Complicațiile asociate tehnicii sunt prezentate în **Cadranul 10.15**.

Complicațiile asociate cu ventilația mecanică

Complicații ale căilor aeriene

Vezi **Cadranele 10.14** și **10.15**.

Deconectare, defecțiuni de alimentare cu gaz sau cu electricitate și defecte mecanice

Acestea sunt neobișnuite, dar periculoase. La patul pacientului trebuie să existe întotdeauna, la îndemână, o modalitate de ventilație manuală, o mască facială și oxigen.

Complicații cardiovasculare

Aplicarea presiunii pozitive la nivel pulmonar împiedică întoarcerea venoasă și destinde alveolele, „întinzând" capilarele pulmonare și determinând o creștere a rezistenței vasculare pulmonare. Ambele mecanisme pot produce o scădere a debitului cardiac.

Complicații respiratorii

Ventilația mecanică poate fi complicată de o alterare a schimbului de gaze datorată alterării raportului ventilație/perfuzie, a retenției de lichide și a colapsului alveolelor periferice. În mod tradițional, acesta din urmă a fost prevenit folosind volume curente ridicate (10–12 mL/kg), dar presiunile de inflație ridicate, împreună cu supra-distensia alveolelor compliante, posibil exacerbate de deschiderea și închiderea repetată a căilor aeriene distale, pot distruge membrana alveolo-capilară. Se produce o creștere a permeabilității microvasculare și o eliberare de mediatori inflamatori, ceea ce duce la ***„leziuni pulmonare asociate ventilatorului".*** Aceste leziuni de tip ***„barotraumă"*** și ***„volutraumă"*** pot duce la ruperea alveolelor și se pot complica cu pneumomediastin, emfizem subcutanat, pneumotorace și pneumoperitoneu. Riscul de pneumotorace este crescut la cei cu boală pulmonară distructivă (ex. pneumonie necrotizantă, emfizem), astm sau fracturi costale.

Un ***pneumotorace în tensiune*** poate fi rapid fatal la pacienții ventilați. Semnele includ dezvoltarea sau agravarea hipoxiei, hipercapniei, detresă respiratorie și o creștere inexplicabilă a presiunii în căile aeriene, precum și hipotensiune și tahicardie, uneori însoțite de creșterea PVC. Examinarea poate arăta o expansiune inegală a toracelui, deplasarea mediastinală de partea pneumotoracelui (trahee deviată, deplasarea șocului apexian) și hipersonoritatea unui hemitorace. Deși murmurul vezicular este frecvent diminuat datorită pneumotoracelui, acest semn poate fi înșelător la pacienții ventilați. Dacă timpul permite, diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie toracică. La un pacient cu deteriorare rapidă, cu un grad ridicat de suspiciune pentru pneumotorace în tensiune, se poate indica o decompresie cu acul în cel de-al doilea spațiu intercostal în linia medio-claviculară, urmată de inserarea unui drenaj toracic definitiv.

Pneumonie asociată ventilatorului

Pneumonia dobândită în spital apare până la o treime din pacienții care beneficiază de ventilație mecanică și este asociată cu o creștere semnificativă a duratei de spitalizare și a mortalității. Diagnosticul poate fi discutabil deoarece febra și infiltratele identificate pe radiografia toracică pot să nu aibă etiologie infecțioasă la origine. Agenții patogeni izolați în mod obișnuit sunt bacilii aerobi Gram-negativi (ex. *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter* spp.) și *Staphylococcus aureus*, inclusiv *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA). De asemenea, poate fi dificil să se stabilească

Cadranul 10.15 Complicațiile traheostomiei

Pe lângă complicațiile intubației traheale prezentate în Cadranul 10.14:

Precoce
- Deces
- Pneumotorace
- Hemoragie
- Hipoxie
- Hipotensiune
- Aritmii cardiace
- Canulă incorect plasată în țesuturile subcutanate pretraheale
- Emfizem subcutanat

Intermediare
- Ulcerații ale mucoaselor
- Eroziunea cartilajelor traheale (poate provoca fistulă traheo-esofagiană)
- Eroziune a arterei nenumite (uneori conduce la hemoragii fatale)
- Infecții ale stomelor
- Pneumonie

Tardive
- Incapacitatea de vindecare a stomei
- Granulom traheal
- Stenoza traheală la nivelul stomei, a balonului sau a vârfului canulei
- Colapsul inelelor traheale la nivelul stomei
- Factori de ordin cosmetic

dacă un microorganism care a fost izolat provoacă o pneumonie asociată ventilatorului sau este o simplă colonizare a tractului respirator. Scurgerea secrețiilor orofaringiene infectate dincolo de balonul canulei traheale se presupune că este în mare măsură responsabilă pentru pneumonia asociată ventilatorului și multe secții de ATI folosesc acum canule endotraheale cu baloane moderne, cu tuburi și porturi de aspirație subglotică, pentru a minimiza riscul. Colonizarea bacteriană a orofaringelui poate fi favorizată prin regurgitarea lichidului gastric colonizat, riscul de pneumonie asociată ventilatorului putând fi redus prin nursingul pacienților în poziție la 45° și prin decontaminare orofaringiană. Tratamentul se realizează cu un antibiotic adecvat, cu spectru larg, care poate fi modificat dacă se izolează microorganismul cauzal.

Tehnici de suport respirator

(vezi **Cadranul 10.13**.)

Ventilație mecanică controlată

Ventilația mecanică controlată (VMC) este utilizată atunci când eforturile respiratorii sunt absente sau au fost suprimate. Aceasta poate fi de două tipuri:

- ***Ventilație cu volum controlat.*** Volumul curent și frecvența respiratorie sunt presetate pe ventilator. Presiunea de la nivelul căilor aeriene variază atât în funcție de reglajul ventilatorului, cât și de mecanica pulmonară a pacientului (rezistența și complianța căilor aeriene).
- ***Ventilație cu presiune controlată.*** Atât presiunea inspiratorie cât și frecvența respiratorie sunt presetate, dar volumul curent variază în funcție de mecanica pulmonară a pacientului.

Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului

O presiune pozitivă la nivelul căilor aeriene poate fi menținută la un nivel ales, pe toată durata expirației, folosind o supapă de rezistență tip prag în ramura expiratorie a circuitului. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP, positive end-respiratory pressure) re-expansionează unitățile pulmonare insuficient ventilate și redistribuie lichidul pulmonar din alveole către spațiul interstițial perivascular, reducând astfel șuntul și crescând P_aO_2. Creșterea inevitabilă a presiunii intratoracice medii asociată cu aplicarea PEEP poate să împiedice reîntoarcerea venoasă, să crească rezistența vasculară pulmonară și să reducă debitul cardiac. Scăderea debitului cardiac poate fi ameliorată prin creșterea volumului circulant, deși în unele cazuri este necesar suport inotrop sau vasopresor. Astfel, deși oxigenarea arterială este adesea îmbunătățită prin aplicarea PEEP, o scădere simultană a debitului cardiac poate determina o reducere a aportului total de oxigen.

Nivele scăzute de PEEP (5–8 cmH_2O) sunt utilizate la majoritatea pacienților ventilați mecanic pentru a menține volumul pulmonar, precum și la cei cu atelectazie bazală și în cazuri selecționate cu obstrucție a căilor aeriene.

Fig. 10.27 Utilizarea căștii pentru aplicarea ventilației cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

Presiunea pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP)

Aplicarea presiunii continue pozitive în căile aeriene (CPAP, continous positive airway pressure) realizează, pentru pacientul care respiră spontan, ceea ce PEEP realizează pentru un pacient ventilat. Oxigenul și aerul sunt furnizate sub presiune, printr-o canulă endotraheală, o canulă de traheostomie, o mască facială care se potrivește strâns sau o cască (**Fig. 10.27**). CPAP nu se limitează doar la îmbunătățirea oxigenării, plămânii devin totodată mai complianți, iar efortul respirator este redus.

O alternativă este utilizarea unui flux foarte ridicat de oxigen și aer furnizat prin intermediul canulelor nazale cu diametru mare, pentru a crea o variantă limitată de CPAP. Acest sistem cu flux mare de oxigen nazal (HFNO, high-flow nasal oxygen) este adesea mai bine tolerat, deoarece pacientul poate tuși, expectora, comunica și se poate alimenta. Începerea terapiei cu HFNO la pacienții cu insuficiență respiratorie de tip I poate fi echivalentă (și în unele circumstanțe mai eficientă) cu ventilația non-invazivă în prevenirea deteriorării stării pacientului și evitarea ventilației invazive ulterioare.

Ventilația cu suport de presiune

În ventilația cu suport de presiune (PSV, pressure support ventilation) respirațiile spontane sunt amplificate cu un nivel prestabilit de presiune pozitivă (de obicei între 5–20 cm H_2O) declanșat de efortul respirator spontan al pacientului și aplicat pentru o fracțiune dată de timp inspirator sau până când fluxul inspirator scade sub un anumit nivel. Volumul curent este determinat de presiunea setată, de efortul pacientului și de mecanica pulmonară. Valoarea presiunii de suport poate fi redusă progresiv pe măsură ce starea pacientului se îmbunătățește.

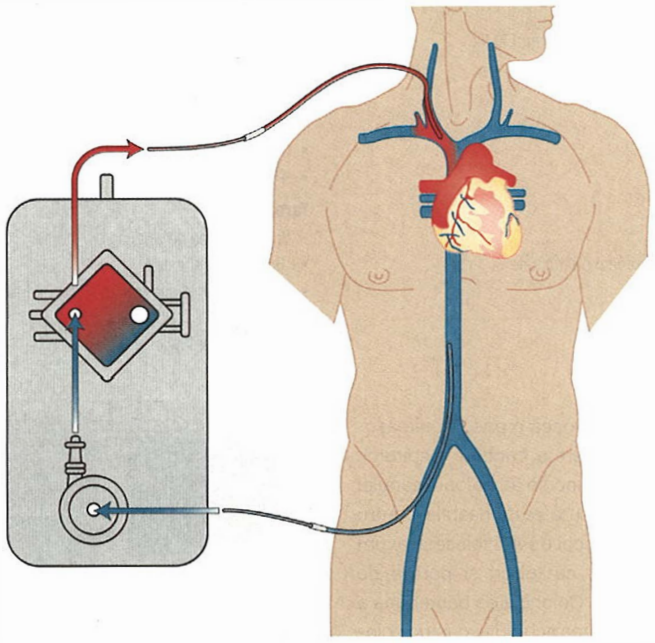


Fig. 10.28 Oxigenare veno-venoasă extracorporeală prin membrană (ECMO). Se extrage sângele pacientului cu ajutorul unei pompe, printr-o canulă de calibru mare, cu vârful plasat în vena cavă inferioară. Sângele trece apoi printr-un oxigenator cu membrană și se întoarce în vena cavă superioară, complet oxigenat și cu CO^2 eliminat.

Ventilație obligatorie intermitentă

Tehnica de ventilație obligatorie intermitentă (IMV, intermitent mandatory ventilation) permite pacientului să respire spontan între volumele curente „obligatorii" furnizate de ventilator. Aceste respirații controlate sunt setate să coincidă cu efortul inspirator al pacientului (*ventilație intermitentă sincronă cu bolnavul*, SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation). SIMV poate fi utilizată cu sau fără CPAP, iar respirațiile spontane pot fi asistate de ventilație cu suport de presiune.

Ventilația „protectivă pulmonară"

Aceasta este o metodă ideală de ventilație mecanică care evită supradistensia alveolară, precum și deschiderea și închiderea activă repetată a căilor aeriene distale și alveolare. Volumul alveolar este menținut cu PEEP și uneori, prin prelungirea fazei inspiratorii, în timp ce volumele curente sunt limitate la 4-8 mL/kg greutate corporală ideală (ideal, 6 mL/kg). Presiunile de platou (P_{Plat}) nu trebuie să depășească 30 cmH_2O. Frecvența respiratorie poate fi crescută, pentru a îmbunătăți eliminarea CO_2 și pentru a evita acidoza severă (pH >7,2), dar hipercapnia permisivă este comună și acceptabilă. S-a dovedit că ventilația cu volume curente scăzute îmbunătățește rezultatele în cazul pacienților cu ARDS (vezi mai jos). Ventilația protectivă pulmonară trebuie utilizată la aproape toți pacienții supuși ventilației mecanice.

Oscilația de înaltă frecvență

Ventilația cu frecvență oscilatorie înaltă (HFO, High-frequency oscillation) este administrată folosind un ventilator proiectat special. Utilizând HFO, nu există flux de gaz în volum mare; mai degrabă, gazul oscilează în ritm dus-întors, la frecvențe de 4-15 Hz, într-un circuit CPAP setat la o presiune medie înaltă a căilor aeriene (frecvent 20-30 cmH_2O). Mecanismul schimbului de gaze nu este pe deplin înțeles, dar volumul pulmonar este bine menținut și oxigenarea poate fi îmbunătățită. Dovezi recente au arătat însă, că HFO nu oferă niciun beneficiu asupra mortalității la adulți, iar un trial sugerează chiar o mortalitate crescută.

Schimburile gazoase extracorporeale

În centre specializate, la pacienții cu insuficiență respiratorie severă refractară, pentru a obține oxigenarea adecvată și eliminarea CO_2 se utilizează fluxul de sânge veno-venos pompat printr-un plămân artificial cu flux ridicat (oxigenare extracorporeală prin membrană, ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; **Fig. 10.28**). Îndepărtarea dioxidului de carbon extracorporeal ($ECCO_2$-R, extracorporeal carbon dioxide removal) este mai ușor de realizat și folosește debite mai mici de sânge pentru a asigura o îndepărtare eficientă a CO_2, dar oxigenarea este mai puțin eficientă. Ambele tehnici au fost utilizate pentru a reduce nevoile de ventilație, reducând astfel leziunile pulmonare induse de ventilație, favorizând astfel vindecarea leziunilor pulmonare.

Ventilația non-invazivă

Ventilația non-invazivă (VNI) este indicată pentru pacienții conștienți, cooperanți și capabili să-și protejeze căile aeriene; de asemenea, aceștia trebuie să poată expectora eficient. Presiunea pozitivă se aplică la nivelul căilor aeriene folosind o mască nazo-facială completă sau o cască. Ventilatoarele moderne sunt ieftine, ușor de utilizat și flexibile. Ele furnizează ventilație cu presiune pozitivă între două niveluri presionale (BiPAP, bi-level positive airway pressure), la nivelul căilor aeriene, cu nivele de presiune inspiratorie (IPAP, inspiratory positive air pressure) și expiratorie (EPEP, expiratory positive air pressure), iar timpii sunt reglați independent. Respirația spontană nerestricționată este posibilă pe tot parcursul ciclului respirator. BiPAP poate fi, de asemenea, declanșată de pacient. Există un risc redus de pneumonie asociată ventilatorului și confortul pacientului este ameliorat, cu conservarea mecanismelor de apărare a căilor aeriene, a vorbirii și a înghițirii (ceea ce permite o alimentație mai bună). Tusea spontană și expectorația nu sunt restricționate, permițând fizioterapie eficientă, iar sedarea nu este de obicei, necesară. Instituirea de suport respirator non-invaziv poate pune în repaus mușchii respiratori, reduce acidoza respiratorie și

Cadranul 10.16 Indicații/contraindicații pentru utilizarea ventilației non-invazive

Indicații
- Exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice (H^+ >44 nmol/L; pH <7,35)
- Edem pulmonar cardiogen
- Deformități ale peretelui toracic/boală neuromusculară (insuficiență respiratorie hipercapnică)
- Apnee obstructivă de somn
- Pneumonie severă (necesită prudență – vezi Cadranul 28.29)
- Astm (uneori)
- Sevrajul pacienților de ventilația invazivă

Contraindicații
- Chirurgie facială sau a căilor respiratorii superioare
- Nivel scăzut al conștienței
- Incapacitatea de protejare a căilor aeriene

dispneea, poate îmbunătăți clearance-ul secrețiilor și poate reexpansiona segmentele pulmonare colabate. VNI poate, de asemenea, să reducă frecvența intubației, durata internării în ATI și a spitalizării și, la unii pacienți, mortalitatea. VNI este deosebit de utilă în insuficiența respiratorie hipercapnică acută asociată cu BPOC, cu condiția ca pacientul să nu fie profund hipoxic sau obnubilat. VNI este de asemenea, utilă la pacienții imunocompromiși cu insuficiență respiratorie acută și după extubarea pacienților hipercapnici cu tulburări respiratorii, putând reduce riscul de insuficiență respiratorie și mortalitate ulterioară. **Cadranul 10.16** prezintă câteva indicații și contraindicații pentru utilizarea VNI atunci când tratamentul medical standard nu dă rezultate.

Sevrajul de suportul respirator

Forța diminuată și atrofia mușchilor respiratori sunt consecințe inevitabile ale răspunsului catabolic la boli critice, atrofia apărând ca urmare a ventilației mecanice. Adesea, persistă anomalii ale schimbului de gaze și ale mecanicii pulmonare. Prin urmare, nu este surprinzător, faptul că mulți pacienți întâmpină dificultăți în reluarea ventilației spontane, fără suport.

Slăbiciunea neuromusculară – complicație a bolilor critice

Polineuromiopatiile au fost descrise cel mai adesea, în asociere cu sepsisul persistent și cu insuficiența multiplă de organ.

Polineuropatia bolilor critice se caracterizează printr-o neuropatie axonală primară care implică atât nervii motori cât și, într-o măsură mai mică, nervii senzitivi. Din punct de vedere clinic, manifestarea inițială este adesea dificultatea în sevrajul pacientului de suportul respirator. Există o pierdere musculară, membrele sunt slabe și flasce, iar reflexele tendinoase profunde sunt diminuate sau absente. Nervii cranieni sunt rar afectați. Studiile referitoare la conducerea nervoasă confirmă deteriorare axonală. Concentrația de proteine din lichidul cefalorahidian este normală sau minim crescută. Aceste date diferențiază neuropatia bolilor critice de sindromul Guillain-Barré, în care, studiile de conducere nervoasă oferă aproape întotdeauna dovezi de demielinizare, iar proteinele LCR sunt de obicei ridicate. Cauza polineuropatiei bolilor critice nu este cunoscută și nu există un tratament specific. Sevrajul de suportul respirator și reabilitarea pot fi de durată. Odată cu rezolvarea bolilor critice de bază, recuperarea poate să apară după 1–6 luni, dar lipsa forței musculare și oboseala persistă frecvent.

Miopatiile bolilor critice pot de asemenea, apărea în asociere cu o neuropatie. O miopatie cvadriplegică severă a fost asociată în special cu administrarea de steroizi și miorelaxante, la pacienții ventilați mecanic, care prezintă astm sever acut.

Criterii pentru sevrajul pacienților de ventilația mecanică

Evaluarea clinică este cea mai bună modalitate de a decide dacă un pacient poate fi sevrat de ventilator. Un aspect cheie al evaluării este legat de decizia dacă nevoia imperioasă de ventilație mecanică mai este prezentă sau funcția pulmonară s-a îmbunătățit semnificativ, pentru a permite o tentativă de respirație fără ventilație asistată. Trebuie luate în considerare: nivelul de conștiență al pacientului, performanța cardiovasculară, precum și efectele medicamentelor. O evaluare subiectivă, realizată de un clinician cu experiență în răspunsul pacientului la o perioadă scurtă de respirație spontană (tentativă de respirație spontană) este cel mai de încredere predictor al reușitei sau al eșecului sevrajului.

Criteriile obiective se bazează pe evaluarea schimbului pulmonar de gaze (analiza gazelor sanguine), mecanica pulmonară și forța musculară.

Tehnici de sevraj

Pacienții care au beneficiat de ventilație mecanică pentru o perioadă sub 24–48 de ore – ex. după chirurgie electivă majoră – își pot relua, de regulă, respirația spontană imediat și nu este necesar niciun proces de sevraj. Această procedură poate fi de asemenea, aplicată pentru cei care au fost ventilați pentru perioade mai lungi, dar care tolerează o tentativă de respirație spontană și îndeplinesc în mod clar criterii obiective de sevraj.

Tehnicile de sevraj includ următoarele:
- Metoda tradițională permite pacientului să respire complet spontan pentru o perioadă scurtă de timp, după care se reia suportul respirator. Aceste perioade de respirație spontană sunt crescute progresiv, iar perioadele de suport respirator sunt reduse progresiv. Inițial, se recomandă ca pacientul să fie ventilat pe timpul nopții. Această metodă poate fi stresantă și obositoare atât pentru pacienți cât și pentru personal, deși uneori are succes atunci când alte metode au eșuat.
- SIMV (vezi mai sus) implică o reducere progresivă a frecvenței respiratorii obligatorii. Respirațiile spontane sunt de obicei, asistate cu suport de presiune.
- Reducerea progresivă a nivelului presiunii de suport este tehnica preferată.
- CPAP (vezi mai sus) poate preveni colapsul alveolar, hipoxemia și scăderea complianței care ar putea apărea atunci când pacienții încep să respire spontan. Prin urmare, CPAP este utilizată în timpul deconectării, cu SIMV sau suport de presiune, în timpul tentativelor de respirație spontană și la pacienții cu respirație spontană, înainte de extubare.
- Traheostomia este frecvent utilizată pentru a facilita sevrajul de ventilația mecanică.
- Suportul respirator non-invaziv (BiPAP, CPAP) poate fi utilizat după extubare, pentru a preveni insuficiența respiratorie și reintubarea.

Extubarea și decanularea traheostomei

Acestea nu trebuie efectuate până când pacienții nu pot tuși, înghiți și proteja propriile căi aeriene; ei trebuie să fie suficient de conștienți pentru a fi cooperanți. Pacienții care îndeplinesc aceste criterii pot fi extubați cu condiția ca funcția lor respiratorie să se îmbunătățească suficient pentru a susține ventilația spontană pe termen nelimitat. Îndepărtarea electivă a canulelor de traheostomie este ghidată de considerații similare.

„Indicele de respirație superficială și rapidă" – raportul dintre frecvența respiratorie (în respirații/minut) și volumul curent (în litri)

– poate fi utilizat pentru predicția succesului extubației, cu condiția să fie îndeplinite și toate celelalte precondiții. Un scor mai mic de 100 este un predictor relativ bun al reușitei extubării și este întâlnit la pacientul care respiră ușor și confortabil, cu volum curent adecvat.

Lecturi suplimentare

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units. *Lancet* 2010; 375:463–474.

Davidson AC, Banham S, Elliott M et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016; 71 (Suppl. 2):1–35.

Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196.

Malhotra A, Drazen JM. High-frequency oscillatory ventilation on shaky ground. *N Engl J Med* 2013; 368:863–865.

Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374:250–259.

Page D, Ablordeppey E, Wessman B et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Critical Care* 2018; 22:9

Peek GJ, Mugford M, Tinwoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363.

Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet* 2010; 375:475–480.

SINDROMUL DE DETREȘĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Definiție și etiologie

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS, acute respiratory distress syndrome, **Cadranul 10.17**) poate fi definit prin:

- Detresă respiratorie.
- Rigiditate pulmonară: complianță pulmonară redusă rezultând presiuni mari de inflație.
- Radiografia toracică: infiltrate pulmonare noi, neuniforme sau omogene, bilaterale, difuze.
- Cauză non-cardiacă: fără o cauză aparentă cardiogenă a edemului pulmonar (presiune de ocluzie a arterei pulmonare <18 mmHg sau ecocardiografie și indici cardiaci normali).
- Anomalii ale schimbului de gaze, toate cu un PEEP ≥5 cmH_2O (***definiția Berlin***):
  - ușor: raport P_aO_2/F_iO_2 300–200 mmHg (40–26,6 kPa)
  - moderat: raport P_aO_2/F_iO_2 200–100 mmHg (26,6–13,3kPa)
  - sever: raport P_aO_2/F_iO_2 <100 mmHg (<13,3kPa).

ARDS poate apărea ca o reacție nespecifică a plămânilor la o mare varietate de cauze pulmonare directe și indirecte non-pulmonare. Aproximativ 10% din internările la terapie intensivă sunt conforme cu definiția Berlin pentru ARDS, iar clasificările de mai sus prezic mortalitatea care variază de la 27% pentru formele ușoare, 32% pentru formele moderate și 45% pentru ARDS sever. De departe, cel mai frecvent factor predispozant este sepsisul, 20–40% dintre pacienții cu sepsis sever vor dezvolta ARDS (vezi **Cadranul 10.17**).

Patogeneză și fiziopatologie

ARDS poate fi privit ca o manifestare precoce a unui răspuns inflamator generalizat, cu disfuncție endotelială și prin urmare, este frecvent asociat cu dezvoltarea sindromului de disfuncție multiplă de organ (MODS, multiple organ dysfunction syndrome vezi p. 219).

Edemul pulmonar non-cardiogen

Este caracteristica principală a ARDS și este primul semn și cel mai evident din punct de vedere clinic, al unei creșteri generalizate a permeabilității vasculare, cauzată de modificările microcirculatorii și eliberarea mediatorilor imunitari descriși anterior, neutrofilele activate jucând un rol cheie. Epiteliul pulmonar este de asemenea, modificat în stadiile incipiente, reducându-se producția de surfactant și predispunând la colapsul alveolar.

Cadranul 10.17 Afecțiuni asociate sindromului de detresă respiratorie acută

Leziuni pulmonare directe	Leziuni pulmonare indirecte
Cauze frecvente	
Pneumonie	Sepsis
Aspirația conținutului gastric	Traumatisme severe cu șoc și transfuzii multiple
Cauze mai puțin frecvente	
Contuzie pulmonară	Bypass cardiopulmonar
Leziuni prin explozie	Supradozaj de droguri (heroină, barbiturice)
Embolie grăsoasă	Pancreatită acută
Înec	Leziune pulmonară asociată transfuziei (TRALI)
Leziuni inhalatorii (fum sau gaze corozive)	Eclampsie
Leziune pulmonară de reperfuzie după transplant pulmonar sau embolectomie pulmonară	Boală de altitudine
Embolie cu lichid amniotic	Arsuri severe
	Vasculită pulmonară

Hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară, uneori complicată de insuficiența ventriculară dreaptă (vezi p. 1115), este o caracteristică frecventă a ARDS. Inițial, obstrucția mecanică a circulației pulmonare poate apărea ca urmare a compresiunii vasculare prin edem interstițial, în timp ce activarea locală a cascadei de coagulare duce la tromboză și obstrucție în microcirculația pulmonară. Ulterior, vasoconstricția pulmonară se poate dezvolta ca răspuns la o activitate nervoasă autonomă crescută și la compușii circulanți, cum ar fi catecolaminele și tromboxanul. Vasoconstricția apare la nivelul vaselor care irigă alveolele, cu presiuni de oxigen scăzute („răspunsul pulmonar hipoxic vasoconstrictor") deviind fluxul sanguin pulmonar către teritorii pulmonare mai bine oxigenate și limitând astfel gradul de șunt.

Exsudatul hemoragic intra-alveolar

Acest exsudat este bogat în trombocite, fibrină, fibrinogen și factori de coagulare și poate inactiva surfactantul; stimulează inflamația și susține formarea membranei hialine și migrarea fibroblaștilor în spațiile aeriene.

Rezoluția leziunilor, fibroza și reparația

În câteva zile de la debutul leziunii pulmonare, formarea unui nou strat epitelial este în curs de desfășurare și fibroblastele activate se acumulează în spațiile interstițiale. În unele cazuri, există fibroză interstițială progresivă. În cazul pacienților care se recuperează, apare o remodelare pulmonară substanțială.

Modificări fiziologice

Șuntul și spațiul mort cresc, scade complianța pulmonară și există dovezi de limitare a fluxului de aer. Deși în ARDS plămânii au leziuni difuze, leziunile pulmonare identificate ca densități la o examinare computer-tomografică, sunt localizate predominant în regiuni dependente (**Fig. 10.29**). Acest lucru se explică parțial prin efectele gravitației asupra distribuției lichidului extravascular pulmonar și a zonelor de colaps pulmonar. Colecțiile pleurale sunt frecvente.

Tablou clinic

Primul semn al dezvoltării ARDS este adesea o tahipnee inexplicabilă, urmată de creșterea hipoxemiei și a lipsei de aer. În ambele câmpuri pulmonare se percep raluri fine (subcrepitante). Ulterior, radiografia toracică evidențiază opacifiere bilaterală difuză, interstițială la început,

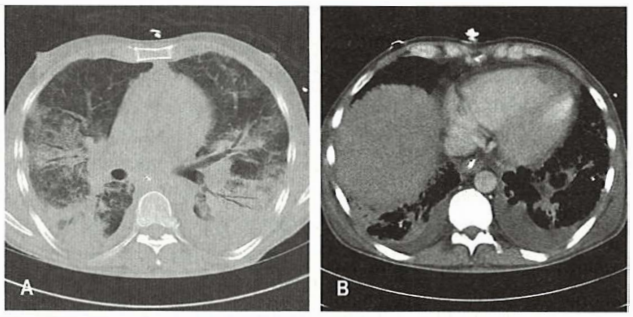


Fig. 10.29 Sindromul de detresă respiratorie acută. (A) Examinarea CT pulmonar prezintă opacifiere de tip „sticlă mată" în regiunile non-dependente, cu atelectazie și consolidare în regiunile dependente. Se observă mici efuziuni pleurale. (B) Același pacient ca cel din (A) folosind setări pentru țesut moale, cu scopul de a demonstra prezența unor efuziuni bilaterale mici în regiunea dependentă a ambelor hemitorace. *(După Hinds CJ, Watson JD. Intensive Care: A Concise Textbook, 3rd edn. Edinburgh: Saunders; 2008, cu permisiune. Prin amabilitatea Dr SPG Padley.)*

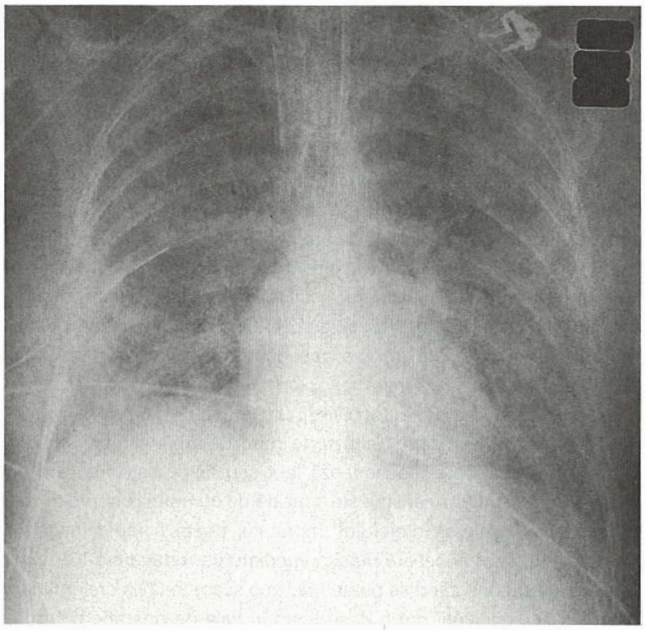


Fig. 10.30 Aspecte radiografice în sindromul de detresă respiratorie acută. Opacifiere alveolară bilaterală difuză cu bronhograme aerice și fără creșterea dimensiunii cardiace.

dar ulterior cu desen alveolar și bronhograme aerice (**Fig. 10.30**). Diagnosticul diferențial include insuficiența cardiacă și fibroza pulmonară.

Tratament

Tratamentul se bazează pe tratamentul afecțiunii de bază (ex. eradicarea sepsisului), măsuri de susținere și evitare a complicațiilor, cum ar fi leziunile pulmonare induse de ventilator și pneumonia asociată ventilatorului.

Ventilația mecanică

Aceasta stă baza tratamentului; vor fi utilizate strategii concepute pentru a minimiza leziunile pulmonare induse de ventilator și pentru a favoriza vindecarea pulmonară (vezi mai sus).

Limitarea edemului pulmonar

Formarea edemului pulmonar va fi limitată prin restricția fluidelor, utilizarea diureticelor și dacă aceste măsuri nu reușesc, prevenirea supraîncărcării cu fluide, prin hemofiltrare. Obiectivul va fi obținerea unui balanțe negative semnificative.

Pronația

Când este schimbată poziția pacientului din decubit dorsal în decubit ventral (pronație), densitățile pulmonare din regiunea dependentă sunt redistribuite și fracțiunea de șunt este redusă. O ventilație alveolară mai uniformă, mișcarea caudală a diafragmei, redistribuirea perfuziei și recrutarea alveolelor colabate contribuie la îmbunătățirea schimbului de gaze. Constatările recente sugerează că poziționarea în pronație precoce, în cursul evoluției bolii și prelungirea perioadelor de pronație comparativ cu supinația sunt asociate cu beneficii substanțiale în ceea ce privește mortalitatea.

Oxidul nitric inhalator

Atunci când este inhalat, acest vasodilatator poate ameliora raportul ventilație-perfuzie prin creșterea perfuziei teritoriilor pulmonare ventilate și prin reducerea hipertensiunii pulmonare. S-a demonstrat că oxidul nitric ameliorează oxigenarea la așa-numiții „responderi" cu ARDS, dar nu s-a dovedit creșterea supraviețuirii.

Prostaciclinele inhalatorii

Aparent, prostaciclinele inhalatorii au efecte similare cu oxidul nitric inhalat și sunt mai ușor de administrat. Similar cu oxidului nitric inhalator, răspunsul la prostaciclinele inhalatorii este variabil: deși îmbunătățește oxigenarea, efectul lor asupra rezultatelor este neclar.

Steroizii

Administrarea de steroizi la pacienții cu ARDS persistent poate îmbunătăți funcția pulmonară, dar nu pare să îmbunătățească rezultatele. Utilizarea lor rămâne controversată.

Prognosticul

Mortalitatea cauzată de ARDS a scăzut în ultimele două decenii, de la aproximativ 60% până la 20–40%, posibil ca o consecință a creșterii calității asistenței generale, a strategiilor de ventilație protective pulmonare, a utilizării protocoalelor de tratament și a atenției sporite la controlul infecțiilor și la nutriție. Cu toate acestea, prognosticul depinde în mare măsură de etiologie. Când ARDS apare în asociere cu sepsisul intra-abdominal, rata mortalității rămâne foarte mare, în timp ce o mortalitate mult scăzută este întâlnită la pacienții cu ARDS „primar" (pneumonie, aspirație, contuzie pulmonară). Mortalitatea crește odată cu creșterea vârstei și în prezența insuficienței altor organe. Majoritatea deceselor datorate ARDS apar ca urmare a MODS și a instabilității hemodinamice, mai degrabă decât a deteriorării schimbului de gazee.

Lecturi suplimentare

ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533.
Bellani G, Laffey J, Pham T et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315:788–800.
Guérin C, Reignier J, Richard JC et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168.
Faculty of Intensive Care Medicine/Intensive Care Society. *Guidelines on the Management of Acute Respiratory Distress Syndrome*, version 1, 2018; https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_ics_ards_guideline_-_july_2018.pdf.
Hall JP, Kress JP. The burden of functional recovery from ARDS. *N Engl J Med* 2011; 364:1360–1366.
Herridge MS, Tansey CM, Matté A et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1293–1304.
Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370:1626–1635.
Sud S, Sud M, Friedrich JP. High-frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:C2327.
Young D, Lamb S, Shah S et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:806–813.

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ

Leziunea renală acută (AKI, acute kidney injury) este o complicație frecventă și gravă a bolilor critice și se asociază semnificativ cu morbiditatea și mortalitatea crescută. Actualmente, prezența și severitatea AKI sunt clasificate formal prin creșteri relative ale creatininei serice și/sau prin reducerea persistentă a debitului urinar (vezi **Cadranul 36.30**).

Importanța prevenirii leziunilor renale prin resuscitarea rapidă și eficientă, evitarea medicamentelor nefrotoxice (în special medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, AINS) și controlul infecției nu pot fi supraestimate. Deși șocul și sepsisul sunt cele mai frecvente cauze ale AKI la bolnavii critici, vor fi excluse cauzele care necesită tratament specific, în special obstrucția tractului urinar și boala renală intrinsecă acută, cum ar fi glomerulonefrita rapid progresivă (vezi p. 1360).

În faza acută, oliguria însoțește frecvent șocul și hipoperfuzia renală și ar trebui să ducă la încercări de optimizare a funcției cardiovasculare prin expandarea volumului circulant și restabilirea tensiunii arteriale; restabilirea debitului urinar este un bun indicator al resuscitării de succes. Cu toate acestea, atunci când diagnosticul de AKI este stabilit, debitul urinar este adesea normal sau crescut datorită capacității de concentrare afectate, astfel încât dezvoltarea oliguriei implică o pierdere aproape completă a funcției renale; în acest caz, administrarea continuă a fluidelor va fi ineficientă și potențial nocivă.

Nu există dovezi care să susțină intervențiile farmacologice specifice pentru prevenirea sau tratamentul AKI; în special, dopamina în doze mici este ineficientă pentru prevenirea sau reversia afectării renale în sepsis (vezi p. 1390). Cu toate acestea, tratamentul pacienților care dezvoltă sau sunt la risc de AKI se va axa pe resuscitarea promptă cu lichide și/sau vasopresoare, precum și pe tratamentul cauzelor care stau la baza șocului și sepsisului. Dacă aceste măsuri nu reușesc să corecteze oliguria, pot fi utilizate diuretice de ansă, cum ar fi furosemidul (vezi p. 178), pentru a trata sau preveni supraîncărcarea volemică. Cu toate acestea, nu există dovezi că diureticele alterează evoluția clinică a AKI și terapia de substituție renală (TSR) nu va fi întârziată dacă este indicată.

În AKI, TSR este indicată pentru supraîncărcarea volemică refractară, tulburări majore ale electroliților (în special hiperpotasemie), acidoză severă și mai rar, uremie. Nu există dovezi care să susțină începerea TSR pentru AKI mai puțin severă, în absența acestor indicații. Terapia de substituție renală continuă (TSRC, vezi p. 1398) este asociată cu o stabilitate hemodinamică mai mare și cu un control mai bun al echilibrului de lichide decât hemodializa intermitentă, în timp ce utilizarea dializei peritoneale nu este satisfăcătoare la pacienții critici (deși aceasta poate fi o opțiune în cazul unor medii cu resurse limitate). Astfel, TSRC este acum metoda preferată de suport renal la bolnavii critici.

În cazul bolilor critice complicate cu AKI, dacă problemele de bază se rezolvă, funcția renală se recuperează de obicei într-o perioadă cuprinsă între câteva zile până la săptămâni. Cu toate acestea, există dovezi certe care sugerează că după recuperare, persistă defecte subtile ale funcției renale, astfel încât pacienții care necesită TSR la secția de ATI au un risc semnificativ crescut de a dezvolta boală renală cronică în lunile și anii de după episodul critic.

Lecturi suplimentare

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380:756–766.
RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638.

TERAPIA INTENSIVĂ NEUROLOGICĂ

Fiziologie

Neuronii sunt deosebit de susceptibili la leziunile acute ischemice/hipoxice, deoarece au o capacitate foarte limitată de metabolism anaerobic și se pierd ireversibil atunci când fluxul de sânge este restricționat pentru un timp scurt, de aproximativ 3–8 minute.

Conținutul intracranian – parenchimul creierului, sângele și lichidul cefalorahidian (LCR) – sunt conținute în bolta craniului rigid, presiunea intracraniană (ICP, Intracranial Pressure) fiind de aproximativ 7–15 mmHg la un adult în decubit dorsal și în repaus. Modificările presiunilor intraabdominale și intratoracice, cum ar fi presiunea în timpul tusei sau la o manevră Valsalva, pot duce la creșteri tranzitorii ale ICP, aceasta neavând însă consecințe clinice. ***Ipoteza Monro-Kellie*** afirmă că, deoarece volumul intracranian este fix, orice creștere a volumului unuia dintre constituenții intracranieni trebuie compensată printr-o scădere a volumului celorlalți. Pe măsură ce leziunile expansive se dezvoltă sau țesutul creierului se edematiază, creșterea ICP este limitată de deplasarea LCR și a sângelui venos în afara compartimentului intracranian. Odată epuizate aceste mecanisme compensatorii, creșterile ulterioare ale volumului intracranian determină creșteri exponențial mai mari ale ICP (**Fig. 10.31**).

Fiziologic, ***autoreglarea*** menține un flux de sânge cerebral constant pe un interval de presiuni sanguine diferite. În ciuda acestui fapt, aceste mecanisme devin ineficiente în cazul unei leziuni intracraniene semnificative, iar fluxul de sânge cerebral devine apoi direct dependent de presiunea de perfuzie cerebrală (CPP, Cerebral Perfusion Pressure). CPP este calculată ca diferență dintre MAP (Mean Arterial Pressure) și ICP. Ocazional, un CVP (Central Venous Pressure) foarte mare, mai mare decât ICP, va reduce și CPP (**Fig. 10.32**).

Tablou clinic și investigații

Cauzele comei sunt enumerate în **Tabelul 26.29**. Nivelul de conștiență trebuie documentat periodic, scorul GCS (Glasgow Coma Scale) (**Tabelul 26.28**) fiind utilizat pe scară largă ca mijloc semi-cantitativ de măsurare a acestuia. Evaluarea căilor aeriene are o importanță deosebită. Pacienții cu obstrucție de căi respiratorii din cauza musculaturii orofaringiene laxă trebuie gestionați așa cum s-a discutat la pagina 220. Pacienții fără reflex faringian sau de tuse ar putea necesita intubarea în vederea protejării căilor respiratorii. Dimensiunea pupilei și reactivitatea ei reprezintă o altă parte importantă a evaluării. O pupilă dilatată unilateral care reacționează lent sau deloc este frecvent un semn al creșterii ICP. Aceasta este cauzată de compresia nervului cranian III prin hernierea creierului; netratată, poate fi rapid fatală. În aceste cazuri sunt necesare măsuri imediate de reducere a ICP (vezi **Tabelul 10.18**) până când se poate realiza o scanare CT a creierului. În unele situații, pacienții pot fi duși direct în sala de operație pentru a

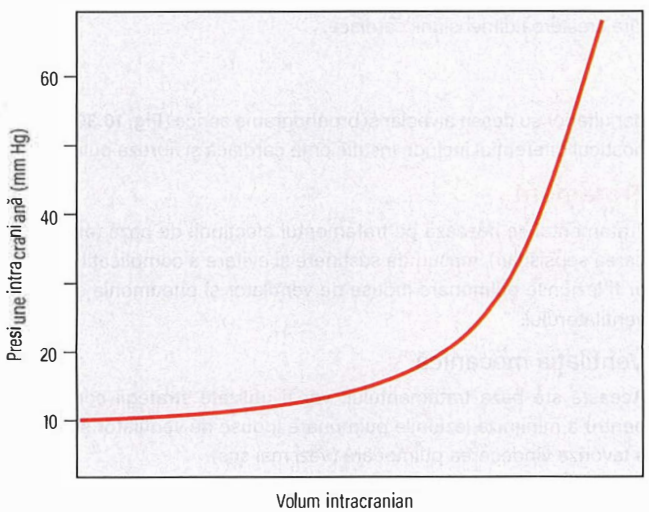


Fig. 10.31 Curba de complianță intracraniană. ICP, presiunea intracraniană. *(După Hinds CJ, Watson JD. Intensive Care: A Concise Handbook, 3rd edn. Edinburgh: Saunders; 2008, cu permisiune.)*

atenua ICP crescută și pentru a elimina procesele expansive, precum hematoamele. Pupilele mici sau miotice pot fi un semn al lezării mezencefalului sau al supradozajului de opioide. În acest caz, ar trebui căutate semne neurologice focale noi, cum ar fi paralizii ale nervilor cranieni, slăbiciunea membrelor sau hemipareză iar convulsiile trebuie recunoscute și tratate în mod corespunzător (vezi p. 856).

Monitorizare

Evaluările clinice periodice ale asistenților sunt esențiale, acestea incluzând scorul GCS, dimensiunea pupilară și reactivitatea la lumină, cel puțin la fiecare oră. Evaluările neurologice sunt inevitabil limitate la pacienții care necesită sedare și ventilație mecanică. La aceștia poate fi necesară monitorizarea invazivă a ICP.

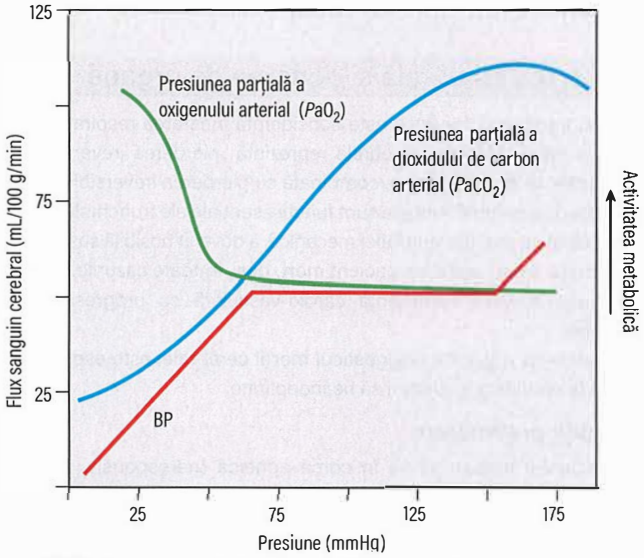


Fig. 10.32 Factori care influențează fluxul sanguin cerebral (CBF). TAM, Tensiunea arterială medie.

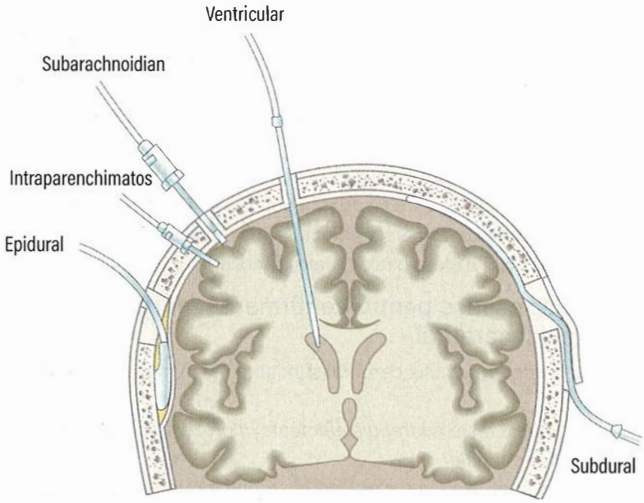


Fig. 10.33 Metode de măsurare a presiunii intracraniene.

Dispozitivele de monitorizare invaziva a ICP pot fi extradurale, subdurale, subarahnoide, intraparenchimatoase sau intraventriculare (**Fig. 10.33**). Drenajul ventricular extern (EVD, External Ventricular Drain) este cel mai dificil de inserat, în special atunci când ICP crescută determină colapsul ventricular. Drenajele ventriculare externe sunt plasate în mod normal prin emisfera non-dominantă (de obicei, cea dreaptă) în ventriculul lateral, intervenția fiind desfășurată în sala de operație. Principalul lor avantaj față de celelalte dispozitive de monitorizare este că pot fi utilizate și pentru a trata ICP crescută prin drenarea LCR din sistemul ventricular. Cu toate acestea, sunt mai predispuse la infecție.

Monitoarele EEG multi-electrod oferă atât o undă, cât și un afișaj analogic, care pot ajuta la diagnosticul crizelor non convulsive și sunt utile și în monitorizarea profunzimii sedării.

Cateterele cu funcție de oximetru pot fi plasate prin vena jugulară internă și înaintate în direcție craniană până în bulbul jugular, exterior craniului. Aceste catetere monitorizează saturația venoasă din sângele care iese din creier și oferă un indiciu al echilibrului dintre oferta si necesarul de oxigen. Măsurătorile pot fi interpretate în mod similar cu conținutul de oxigen in sângele venos mixt (vezi p. 208).

Oximetria cerebrală utilizează tehnologia spectroscopiei în infraroșu (NIRS, Near Infrared Spectroscopy) pentru a estima oxigenarea unei porțiuni mici din cortexul cerebral. Plăcuțele adezive care emit și captează undele de lumină infraroșie sunt plasate peste cortexul frontal. Oximetria cerebrală poate oferi o avertizare timpurie a scăderii livrării de oxigen la nivel cerebral.

Tratament

Prea puțin poate fi făcut pentru a reversa leziunea cerebrală primară imediată și pierderea ireversibilă a neuronilor care apare ca o consecință directă a hemoragiei intracerebrale, a infarctului sau a leziunii cerebrale traumatice. Îngrijirea în terapia intensivă se concentrează astfel pe reducerea leziunilor cerebrale secundare (**Tabelul 10.18**). Acest lucru apare în mod obișnuit ca urmare a creșterilor ICP și a scăderilor în consecință a CPP. Edemul cerebral, leziunile expansive (de exemplu, hemoragie), convulsiile prelungite și hipercapnia (care provoacă vasodilatație cerebrală) sunt toate, exemple de mecanisme care duc la leziuni secundare. Prin urmare, terapia intensivă neurologică se concentrează pe monitorizarea ICP și menținerea CPP. Ghidurile Brain Trauma Foundation (BTF) precizează că un ICP de 22 mmHg sau mai puțin și un CPP între 60 și 70 mmHg ar trebui sa fie ținta, cu vasopresoare și lichide administrate după necesar, împreună cu terapia de susținere; aceasta din urmă ar trebui să includă protecția aeriană, menținerea normocapniei, reducerea riscului de infecții nosocomiale și prevenirea complicațiilor tromboembolice.

Lecturi suplimentare

http://www.braintrauma.org *Brain Trauma Foundation.*

Cadranul 10.18 Măsuri pentru controlul creșterii presiunii intracraniene și pentru prevenirea leziunilor cerebrale secundare

- Controlul/restabilirea presiunii arteriale
- Controlul presiunii intracraniene:
  - Reducerea volumului sanguin intracerebral
  - Ventilație mecanică
  - Drenaj venos neobstruat
  - Controlul edemului cerebral
  - Diuretice osmotice (ex. Manitol)
  - Diuretice de ansă (ex. Furosemid)
- Alte măsuri:
  - Eliminarea de lichid cefalorahidian prin cateter intraventricular
  - Craniectomie decompresivă
  - Excizie de țesut cerebral
- Controlul activității convulsive

REZULTATE

Limitarea și întreruperea tratamentului

(Vezi de asemenea și Cap. 7.)

Pentru o mare parte din pacienții critici, terapia intensivă este fără îndoială, salvatoare de viață, iar reluarea unui stil de viață normal este de așteptat. De asemenea, este unanim acceptat faptul că internarea selectivă a pacienților cu risc înalt într-o unitate de terapie intensivă (TI) sau terapie intermediară (HDU, High Dependency Unit), mai ales în perioada imediat post-operatorie, poate reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea și scădea costurile, precum și să reducă sarcinile asupra personalului medical de pe celelalte secții. Cu toate acestea, la pacienții cei mai critici, rata mortalității este ridicată și un procent semnificativ dintre ei decedează la scurt timp de la externarea din terapie intensivă. Rata mortalității este ridicată mai ales la cei care necesită readmisie pe terapie intensivă. Mai mult decât atât, pacienții care supraviețuiesc unei internări prelungite în terapie intensivă, de cele mai multe ori nu își recapătă statusul funcțional pre-morbid, iar rata mortalității pe termen lung (la cel puțin 10 ani după externare) rămâne mai ridicată decât la populația generală ajustată cu vârsta și severitatea bolii.

Utilizarea neadecvată a facilităților de terapie intensivă are și alte implicații. Pacientul poate trăi o suferință inutilă incluzând și pierderea demnității, în timp ce aparținătorii de asemenea ar putea să îndure o presiune emoțională considerabilă. În unele situații, tratamentul ar putea să prelungească, pur și simplu, agonia dinaintea decesului, iar în alte situații, riscurile intervențiilor să depășească potențialele beneficii. În ultimul rând, terapia intensivă este costisitoare, mai ales la pacienții cu prognosticul cel mai nefavorabil, iar resursele sunt limitate.

Pentru a asigura atât o abordare umanistă în tratamentul pacienților critici dar și a utiliza corespunzător resursele limitate sunt necesare:

- evitarea internării în TI a pacienților care nu pot beneficia de terapie intensivă;
- limitarea terapiei agresive ulterioare, atunci când prognosticul este clar nefavorabil.

Asemenea decizii sunt extrem de dificile; fiecare caz este evaluat individual, luând în considerare starea de sănătate și calitatea vieții până la acel moment, dorințele exprimate ale pacientului, diagnosticul primar, prognosticul pe termen mediu și lung a bolii de bază și gradul de supraviețuire a bolii acute. Vârsta nu ar trebui să fie luată în considerare ca și criteriu unic. Atunci când există îndoieli, măsurile active ar trebui continuate, însă cu reevaluare regulată a răspunsului la tratament și a altor modificări.

Decizia de a limita măsurile terapeutice, de a nu resuscita sau de a întrerupe tratamentul ar trebui luate multidisciplinar, de către personalul medical de terapie intensivă împreună cu medicul internist sau chirurg, asistentele și, dacă este posibil, împreună cu pacientul și, în mod normal după consultarea cu familia. Limitarea tratamentului activ nu reprezintă întreruperea îngrijirilor sau a actului medical; o conduită plină de grijă și empatie trebuie adoptată pentru a asigura o moarte decentă, fără dureri sau disconfort, asigurând totodată suport pentru familie și prieteni (vezi p. 148).

Sisteme de scoruri

O serie de scoruri au fost dezvoltate pentru a evalua severitatea bolii critice. Unele includ o evaluare a stării de sănătate anterioară a pacientului precum și severitatea dezechilibrului acut al funcției fiziologice (scorul ***APACHE, acute physiology, age, chronic health evaluation; scorul SAPS, simplified acute physiology score***). Alte sisteme au fost dezvoltate pentru anumite categorii de pacienți (ex. ISS, Injury Severity Score pentru pacienți cu trauma).

Scorurile APACHE și SAPS sunt aplicabile pe scară largă și au fost validate extensiv. Ele pot să cuantifice cu acuratețe severitatea bolii și să estimeze mortalitatea globală pentru grupuri mari de pacienți critici și de aceea sunt utile pentru definirea heterogenității grupurilor de pacienți atunci când au loc auditări pentru activitatea clinică a unității, pentru compararea rezultatelor la nivel național sau internațional și pentru definirea grupurilor de pacienți în studiile clinice. Cu toate că metodologiile scorurilor APACHE și SAPS pot estima de asemenea, riscul de mortalitate, niciun sistem de scor nu a fost încă dezvoltat pentru a putea prezice cu certitudine prognosticul individual al unui pacient. Din aceste motive, ele nu trebuie folosite izolat, ca și argument pentru limitarea sau întreruperea tratamentului.

Moartea cerebrală și donarea de organe

În mod tradițional, moartea este considerată încetarea respirației și a bătăilor inimii. Moartea cerebrală reprezintă „pierderea ireversibilă a capacității de conștientizare, combinată cu pierderea ireversibilă a capacității de a respira". Ambele sunt funcții esențiale ale trunchiului cerebral. Odată cu apariția ventilației mecanice, a devenit posibilă susținerea temporară a unui astfel de pacient mort, deși, în toate cazurile, în cele din urmă survine insuficiența cardio-vasculară cu progresie spre asistolie.

Înainte de a decide diagnosticul morții cerebrale, este esențial ca anumite condiții și excluderi să fie îndeplinite.

Condiții preliminare

- Pacientul trebuie să fie în comă apneică (neresponsiv, ventilat mecanic, fără efort respirator spontan).
- Deteriorarea iremediabilă a structurii creierului din cauza unei afecțiuni care poate provoca moartea trunchiului cerebral trebuie diagnosticată cu certitudine (ex. leziuni craniene, hemoragie intracraniană).

Excluderi

- Trebuie exclusă posibilitatea ca apneea fără răspuns să fie rezultatul intoxicațiilor, al medicamentelor sedative sau al agenților blocanți neuromusculari.
- Hipotermia trebuie exclusă din cauzele comei (temperatura centrală >34°).
- Nu trebuie să existe tulburări circulatorii, metabolice sau endocrine semnificative care să poată contribui la comă sau să o determine ca aceasta să persiste (inclusiv dezechilibre ale echilibrului acido-bazic, ale electroliților și ale glucozei).

Teste diagnostice pentru confirmarea morții trunchiului cerebral

Toate reflexele trunchiului cerebral sunt absente în moartea trunchiului cerebral.

Următoarele teste nu trebuie efectuate în prezența convulsiilor sau a posturilor anormale.

- Pupilele sunt fixe și nu răspund la stimuli luminoși. Atât reflexele directe, cât și cele consensuale sunt absente. Mărimea pupilelor este irelevantă, deși cel mai adesea acestea vor fi dilatate.
- Reflexele corneene sunt absente.
- Nu există reflexe vestibulo-oculare la testarea calorică (vezi p. 816).
- Nu există răspuns motor în teritoriul nervului cranian, la aplicarea de stimuli dureroși central sau periferic. Mișcările reflexului spinal pot fi prezente.
- Nu există reflex faringian sau de tuse ca răspuns la stimularea faringiană, laringiană sau traheală.
- Respirația spontană este absentă. Pacientul trebuie ventilat cu O_2 100% timp de 10 minute și apoi deconectat temporar de ventilator

timp de 5 minute. Oxigenarea este menținută prin insuflare cu oxigen 100% prin sonda endotraheală. Pacientul este observat pentru orice semn de efort respirator spontan. În această perioadă trebuie obținută o probă de gaze sanguine pentru a se asigura că P_aCO_2 este suficient de mare pentru a stimula respirația spontană întârziată (începând de la P_aCO_2 ≥6,0 kPa și pH <7,4, cu creșterea P_aCO_2 de >0,5 kPa după 5 minute).

Examinarea trebuie efectuată și repetată de către doi medici specialiști.

În Marea Britanie, nu este necesară efectuarea testelor de confirmare, cum ar fi EEG sau angiografia vertebrală și carotidiană. Scopul principal în stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală este de a demonstra, fără îndoială, că tratamentul continuu este inutil. În multe jurisdicții, moartea trunchiului cerebral este echivalentă legal cu moartea cardiacă.

În cazuri adecvate și cu condiția obținerii consimțământului rudelor (mai ușor dacă pacientul este donator de organe înregistrat), organele celor la care s-a stabilit moartea trunchiului cerebral pot fi prelevate în timp ce inima încă bate și pot fi utilizate pentru transplant.

Donarea de organe poate fi posibilă în situațiile în care tratamentul de susținere este considerat inutil și se ia o decizie împreună cu familia (și, în cazuri rare, cu pacientul) de a înceta tratamente precum ventilația invazivă și administrarea de inotrope care întârzie pur și simplu moartea inevitabilă. Dacă pacientul și familia doresc să ia în considerare donarea de organe, atunci retragerea terapiilor de susținere are loc, de obicei, într-o manieră planificată și cel mai adesea, în blocul operator. Dacă moartea apare relativ rapid, atunci prelevarea de organe poate continua și imediat după moartea cardiacă.

Ambele situații necesită stabilirea raportului și a încrederii cu familia. În Marea Britanie, există echipe de asistenți medicali specializați în susținerea familiilor care trec prin aceste situații foarte dificile și în coordonarea prelevării de organe. Un coordonator de transplant local și regional poate ajuta cu procesul, precum și cu furnizarea de informații, instruirea și sfătuirea în legătură cu donarea de organe. Echipele medicale implicate în îngrijirea pacientului în terapie intensivă și a celor implicate în procesul de recoltare a organelor trebuie să rămână complet independente.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Academy of Royal Medical Colleges. *A Code of Practice for the Diagnosis and Confirmation of Death*. London: Academy of Royal Medical Colleges; 2008.
Curtis JR, Vincent JL. Ethics and end of life care for adults in the intensive care unit. *Lancet* 2010; 376:1347–1353.
Finfer S, Vincent JL. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370:2506–2514.

Bibliografie

Bersten AD, Soni N. Oh's Intensive Care Manual, 7th edn. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2014.

Site-uri semnificative

http://www.esicm.org *European Society of Intensive Care Medicine.*
http://www.ficm.ac.uk *Faculty of Intensive Care Medicine.*
http://www.icnarc.org *Intensive Care National Audit & Research Centre.*
http://www.ics.ac.uk *UK Intensive Care Society.*
http://www.sccm.org/Research *Society of Critical Care Medicine guidelines.*

11 Chirurgie

Ajit Abraham

Aptitudini clinice pentru chirurgie 239
Introducere 242
Chirurgia în țările cu venituri ridicate 242
Furnizarea globală a îngrijirilor în chirurgie 242
Fiziopatologia în chirurgie 242
Stres-ul și răspunsul inflamator 242
Echilibrul hidric în patologia chirurgicală 242
Răspunsul metabolic la actul chirurgical 242
Vindecarea plăgilor 243
Tratamentul perioperator al pacientului chirurgical 243
Echilibrul hidro-electrolitic 243
Nutriția 244
Hemoragia, coagularea și transfuzia 245
Traumatismele 245
Pacientul chirurgical critic 245
Cancerul 246
Circuitul pacientului în chirurgie 246
Perioada preoperatorie 247
Perioada intraoperatorie 248
Perioada postoperatorie 248
Legislație, etică medicală și consimțământul în chirurgie 249
Consimțământul în chirurgie 250
Auditul chirurgical și îmbunătățirea calității actului chirurgical 250

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Anual, în lume, sunt efectuate aproximativ 313 milioane de proceduri chirurgicale, dintre care mai puțin de 6% sunt efectuate în țări cu venituri mici sau mici spre mediu. Deși pattern-ul local variază, chirurgii generaliști au tendința să se concentreze pe problemele chirurgicale ale organelor intra-abdominale și să se supraspecializeze în mod deosebit în domeniul chirurgiei colorectale, hepatobiliare, a tubului digestiv superior sau traumă. Alte specialități chirurgicale majore sunt ortopedia, chirurgia cardiotoracică, chirurgia vasculară, plastică, chirurgia pediatrică, neurochirurgia și urologia.

Chirurgia electivă este discutată și planificată cu pacientul în ambulatoriu și este frecvent efectuată ca procedură de zi, doar intervențiile chirurgicale majore necesitând spitalizare de durată. Majoritatea chirurgilor generaliști participă la sistemul de consultații în regim de gardă în care pacienții care se prezintă la spital cu probleme chirurgicale sunt internați și tratați în camere de gardă de chirurgie, uneori necesitând intervenții chirurgicale de urgență.

Aptitudinile esențiale care trebuie dobândite în procesul de învățare în chirurgie includ:

- aprecierea raportului risc/beneficiu al tratamentului chirurgical comparativ cu tratamentul medical, într-o gamă largă de situații și aprecierea factorilor legați de pacient care permit abordări diverse pentru situații diferite;
- înțelegerea răspunsului fiziologic la actul chirurgical și știința de a impune cel mai potrivit management anestezic și perioperator pentru a nu face rău;
- recunoașterea celor mai frecvente complicații postoperatorii și înțelegerea modului de prevenire și tratare a acestora.

Modalitățile de a învăța chirurgie includ: urmărirea intervențiilor chirurgicale și participarea la intervenții chirurgicale ca ajutor, frecventarea ambulatoriilor chirurgicale pentru a observa cum se discută cu pacientul chirurgical, evaluarea preoperatorie a pacienților în clinicile de chirurgie de zi dedicate efectuării de proceduri elective și reevaluarea rolului chirurgiei comparativ cu tratamentul conservator la pacienții care prezintă o gamă largă de probleme chirurgicale acute.

APTITUDINI CLINICE PENTRU CHIRURGIE

Anamneza

O anamneză corectă este piatra de temelie a diagnosticului pacientului chirurgical și împreună cu un examen clinic adecvat, modelează și ghidează investigațiile și tratamentul (**Cadranul 11.1**).

Examenul obiectiv

Examenul clinic general, evaluarea funcțiilor vitale și examenul fizic al tuturor aparatelor și sistemelor sunt similare la pacienții cu afecțiuni medicale și chirurgicale. Totuși, pacientul chirurgical tipic se prezintă frecvent pentru o tumefacție sau o formațiune care beneficiază de o abordare clinică chirurgicală bazată pe metodele testate de timp ale *inspecției, palpării, percuției și auscultației* (**Cadranul 11.2**).

Cadranul 11.1 Elemente definitorii în anamneza chirurgicală

Anamneza acuzelor principale

- Contabilizarea concisă a fiecărui simptom acuzat de pacient, incluzând durata acestuia de la debut până la momentul actual
- Înșiruirea evenimentelor care conduc la boala sau injuria evocată de bolnav în momentul examinării

Anamneza afecțiunilor și a medicației urmate la domiciliu

- Cuantificarea tuturor afecțiunilor existente
- Cuantificarea intervențiilor chirurgicale precedente, incluzând și reacțiile adverse apărute în contextul anesteziei
- Informații despre medicația cronică anticoagulantă sau antiagregantă urmată la domiciliu
- Ultimul ciclu menstrual, cu mențiunea că trebuie avut în vedere riscul de sarcină ectopică la pacientele în perioada fertilă

Aspecte privitoare la intervenția chirurgicală

- Ultima ingestie de alimente
- Statusul general al pacientului:
  - Cât poate merge pe suprafață plană într-o zi obișnuită?
  - Câte trepte poate urca pacientul?

Cadranul 11.2 Examenul clinic chirurgical al unei formațiuni tumorale

INSPECȚIA

- Localizarea formațiunii tumorale
- Mărimea, forma și numărul formațiunilor tumorale
- Suprafața și conturul
- Desenul vascular venos proeminent
- Cuantificarea pulsațiilor vizibile
- Cicatrici postoperatorii
- Impulsiune și expansiune la tuse
- Semne de compresiune sau infiltrare nervoasă sau vasculară:
  - Edem
  - Semne de ischemie
  - Atrofie musculară
- Prezența adenopatiilor

PALPAREA ȘI PERCUȚIA

Înaintea examinării verificați mereu dacă formațiunea este dureroasă, înainte de a explora palpator, ușor, zona sensibilă. Trebuie să apreciem:

- Consistența
- Fluctuența (sugerează conținutul fluid)
- Pulsația, trilul sau compresibilitatea (sugerează leziuni vasculare)
- Impulsiunea la tuse sau reductibilitatea (elocvent în examinarea herniilor)
- Relația tumorii cu țesuturile adiacente (mobilitate/fixare) incluzând tegumentul, mușchii sau oasele
- Percutați pentru a obține matitate sau hipersonoritate
- Palpați grupele ganglionare relevante afecțiunii cercetate

AUSCULTAȚIA

Ascultați zona tumorală pentru a evidenția zgomote peristaltice, borborisme sau murmur

- Sunete de frecvență înaltă emise de intestinul strangulat pot fi percepute în herniile strangulate
- Sunete peristaltice slabe sau absente pot sugera prezența ileusului paralitic, întâlnit în peritonitele generalizate
- Freamăt și murmur pot fi sugestive pentru fistule arterio-venoase, stenoze arteriale sau anevrisme

Cadranul 11.3 Investigații preoperatorii

Stabilirea diagnosticului

- Uneori, stabilirea diagnosticului poate fi realizată prin intermediul metodelor imagistice simple sau complexe cum ar fi ecografia, rezonanța magnetică nucleară (IRM) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET)
- Angiografia diagnostică este o metodă minim invazivă ce permite evidențierea patologiei vasculare
- Deseori, specimene tisulare sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului histopatologic: acestea pot fi obținute printr-o varietate de procedee mai mult sau mai puțin invazive, cum ar fi: endoscopia digestivă, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography), ecoendoscopia (EUS, endoscopic ultrasound), puncția aspirativă cu ac fin (FNA, fine nedle aspiration) sau puncția biopsie (trucut core biopsy)

Clarificarea anatomiei și alegerea abordului chirurgical

- Imagistica secțională, ex. CT cu substanță de contrast, permite o vizualizare excelentă a leziunilor tisulare permițând de ex. evaluarea corectă a rezecabilității tumorale, deci alegerea strategiei chirurgicale

Aprecierea statusului general al pacientului

- Evaluarea preoperatorie a bolnavului poate include determinarea hemoleucogramei complete, creatininei serice și a echilibrului electrolitic, testelor funcționale hepatice, timpilor de coagulare, grupului sanguin și Rh, anticipând necesarul transfuzional intraoperator, testelor urinare, ECG și radiografia pleuro-pulmonară
- Pacienții vârstnici dar și cei cu comorbidități vor avea nevoie, pentru o evaluare completă preoperatorie, și de: electrocardiogramă, test de efort cardio-vascular, probe funcționale respiratorii, test de efort cardio-pulmonar (TECP)

Investigații paraclinice

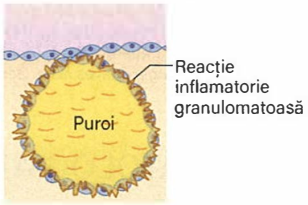
O anamneză și o examinare clinică minuțioase sunt completate de regulă de o multitudine de investigații și intervenții efectuate cu scopuri diferite (**Cadranul 11.3**).

Terminologia în patologia chirurgicală

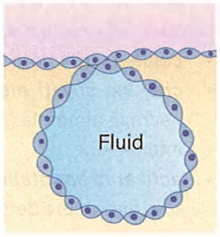
Terminologia utilizată în patologia chirurgicală este descrisă în (**Cadranul 11.4**).

Cadranul 11.4 Terminologie chirurgicală

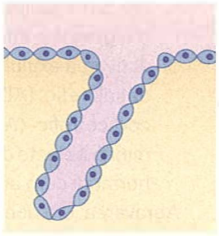
Abcesul
- Colecție de puroi



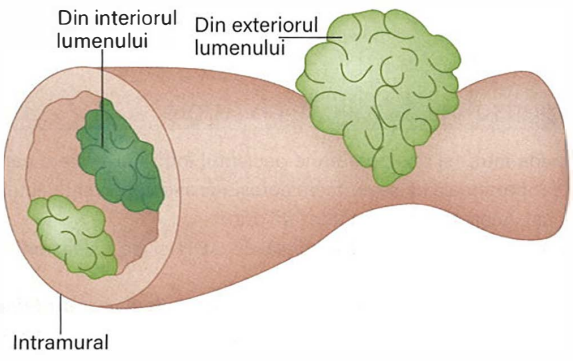
Chistul
- O colecție fluidă tapetată de un epiteliu
- Poate fi complicat cu sângerare, infecție, efracție, efect de masă local datorită presiunii extrinseci, malignizare, ex. chistele tiroidiene, ovariene sau hepatice
- Pseudochistele pancreatice sunt colecții de fluid pancreatic inflamator, tapetate de țesut de granulație; pot avea toate complicațiile menționate, mai puțin malignizarea datorită absenței epiteliului la nivelul capsulei



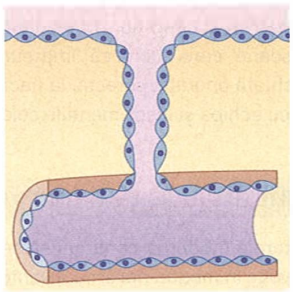
Sinusul
- Un traiect închis la un capăt (orb), ce este tapetat de epiteliu
- Sinusul pilonidal, de exemplu, este localizat la nivelul șanțului interfesier și este predispus infecției și formării de abcese



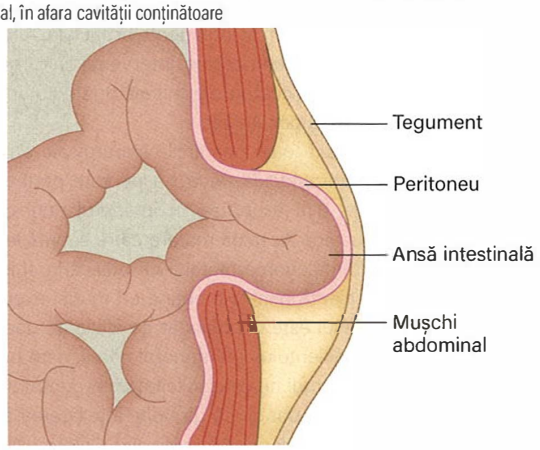
Ocluzia
- Blocajul sau obstrucția unui viscer cavitar sau a unei structuri cavitare
- Ocluzia poate apărea:
  - Din interiorul lumenului oricărei structuri tubulare, ex. calculi biliari în interiorul canalului biliar principal cauzând icter mecanic sau un calcul ureteral ce poate cauza o colică renală
  - De la nivelul epiteliului ce tapetează peretele structurii interesate, ex. strictura inflamatorie a ileonului terminal, aspect întâlnit în boala Crohn sau adenocarcinomul colic
  - Datorită presiunii extrinseci, ex. chist ovarian masiv ce poate cauza obstrucție venoasă a vaselor pelvine sau ocluzie intestinală



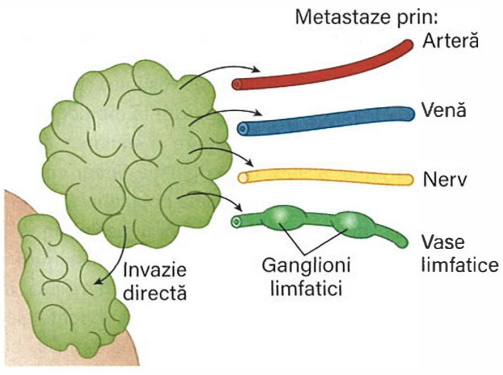
Fistula
- O comunicare anormală între două suprafețe tapetate de epiteliu
- Fistulele pot apărea datorită dezvoltării embriologice ineficiente, inflamației, posttraumatic sau secundar patologiei maligne. Persistă datorită unui proces septic drenat ineficient sau datorită obstrucției distale, malignității, debitului mare, epitelizării traiectului fistulos sau prezenței unui corp străin
- Se pot vindeca printr-o corectare minuțioasă a dezechilibrelor hidroelectrolitice, și nutriționale, protejarea suprafețelor cutanate și o intervenție chirurgicală efectuată la momentul oportun drenând corect colecția purulentă, excizia tumorii atunci când este posibil, extragerea corpilor străini și ameliorarea gradului de obstrucție.
- Colostomiile, ileostomiile sau fistulele arterio-venoase reprezintă exemple de fistule permanente realizate intenționat



Hernia
- Protruzie anormală parțială sau totală a unui viscer abdominal, printr-un defect parietal, în afara cavității conținătoare



Tumora
- Tipic, o masă tisulară ce ia naștere datorită unui proces neoplazic
- Tumorile benigne pot cauza durere, sângerare, infecție și obstrucție
- Tumorile maligne pot da invazie locală și metastaze la distanță



INTRODUCERE

Chirurgia este ramura medicinii care implică tehnici efectuate manual pentru a trata leziuni, diformități sau alte afecțiuni. Cuvântul „chirurgie" derivă din grecescul *kheirourgia*, care înseamnă „lucrul cu mâinile". Organele sau țesuturile bolnave sunt îndepărtate, reparate, manevrate sau înlocuite, și mai mult decât oriunde în medicină, pacienții își încredințează viața în mâinile chirurgului, consimțind la „invazia" propriului corp, punându-și încrederea în abilitățile tehnice ale acestuia.

Efectuarea unei intervenții chirurgicale necesită un amestec de cunoștințe și aptitudini: o cunoaștere aprofundată a anatomiei, un respect profund pentru țesuturi, dedicare extremă, curajul și încrederea de a decide, dar și lipsa aroganței și capacitatea de a decide când să operezi și când nu. Un rezultat chirurgical bun depinde de multe persoane care lucrează împreună pentru a se asigura că este efectuată operația corectă, la pacientul potrivit și în momentul potrivit, cu echipa și instrumentele cele mai potrivite.

Chirurgia în țările cu venituri ridicate

Chirurgia modernă continuă să se îmbunătățească, inoveze și să se dezvolte în moduri noi și captivante. Progresele chirurgicale din ultimii 150 de ani au fost facilitate de descoperirile din știința și tehnologia medicală: anestezie sigură, măsurile de asepsie și terapia antibiotică, imagistica secțională, instrumentarul pentru chirurgie minim-invazivă, endoscopică și robotică, tipărirea tridimensională, simularea virtuală și augmentată a realității precum și inteligența artificială. Acolo unde sistemele de sănătate sunt bine finanțate, intervenții chirurgicale din ce în ce mai complexe și provocatoare pot fi efectuate cu un rezultat sigur, care prelungește viața pacienților.

Progresul tehnologic din toate domeniile chirurgicale a necesitat inevitabil specializarea chirurgicală pentru a permite perfecționarea aptitudinilor chirurgicale și a expertizei în interiorul unui câmp de interes în continuă îngustare. Această mutare către supraspecializare trebuie temperată, prin înțelegerea faptului că măiestria chirurgicală individuală nu este suficientă pentru a obține un model exemplar de îngrijire medicală. Succesul este condiționat de eficiența unei echipe mai largi de îngrijire a pacientului, în interiorul căreia este practicată chirurgia și progresiv, chirurgul nu este solicitat doar pentru a-și finisa abilitățile tehnice individuale dar și să dezvolte înțelegerea propriilor puncte tari și slabe precum și dependența de alții. Chirurgii trebuie să învețe despre siguranță, știința progresului clinic și cum să îmbunătățească rezultatele la nivelul sistemului de sănătate. Ei trebuie să ofere leadership clinic și să lucreze eficient în echipe multidisciplinare, încurajând și responsabilizând fiecare membru al echipei pentru a obține cel mai bun rezultat posibil pentru pacienți și familiile lor.

Furnizarea globală de îngrijiri chirurgicale

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că pentru 5 miliarde de oameni din populația globală lipsește la momentul actual accesul la îngrijiri chirurgicale oportune, sigure și eficiente, care rămân inaccesibile pentru până la 90% din populația țărilor cu venituri reduse. Schimbările demografice, îmbătrânirea populației și variațiile în cerere și ofertă fac din accesul la servicii chirurgicale sigure o problemă globală de sănătate publică. Inegalitățile din sistemele de sănătate și povara globală a suferinței care rezultă din lipsa tratamentului afecțiunilor chirurgicale în regiunile mai puțin bogate ale lumii au un impact negativ substanțial pentru sănătatea omului, bunăstarea și dezvoltarea economică. Provocarea chirurgicală a secolului XXI este furnizarea îngrijirii chirurgicale de calitate ridicată, accesibilă, sigură, la costuri rezonabile.

Lecturi suplimentare

Alkire BC, Raykar NP, Shrime MG et al. Global access to surgical care: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2015; 3:e316–323.
World Alliance for Patient Safety. *The Second Global Patient Safety Challenge: Safe surgery saves lives.* Geneva: World Health Organization; 2008.

FIZIOPATOLOGIA ÎN CHIRURGIE

Răspunsul inflamator și răspunsul la stres

O intervenție chirurgicală majoră reprezintă o agresiune importantă asupra corpului uman. Răspunsul metabolic este caracterizat de un răspuns inflamator acut mediat de:

- ***celulele inflamatorii***, incluzând macrofage, monocite și neutrofile
- ***citokine și alți mediatori ai inflamației***, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF-α, tumour necrosis factor-alpha) și diferite interleukine
- ***activarea endoteliului*** cu producerea de kinine, prostaglandine și oxid nitric, care determină vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare
- ***eliberarea hormonilor de stres***, mediată în primul rând de către:
  - sistemul nervos simpatic, prin noradrenalină (norepinefrină) din terminațiile nervoase simpatice și adrenalină (epinefrină) din glandele adrenale
  - activarea axului hipotalamo-hipofizar cu eliberarea de hormon antidiuretic (ADH, antidiuretic hormone) și hormon adenocorticotrofic (ACTH, adrenocorticotrophic hormone), determinând efecte directe, precum și eliberarea consecutivă a altor hormoni cum ar fi glucagonul și aldosteronul.

Agravarea ulterioară a injuriei poate surveni prin sindromul de ischemie-reperfuzie sau prin infecția bacteriană supraadăugată, care poate induce sepsis (vezi **Capitolul 8**).

Echilibrul hidric în intervențiile chirurgicale

Pierderea semnificativă de fluide, cauzată de intervenția chirurgicală sau traumatism, complică ulterior modificările fiziopatologice ale homeostaziei organismului. Aceste pierderi includ:

- ***pierderea de sânge*** (hemoragia)
- pierderea directă a lichidelor din organism (prin vărsături, diaree, transpirație și pierderi exudative la nivelul drenajelor și cateterelor)
- pierderea de lichide sechestrate sau mutate în „spațiul trei", frecvent ca rezultat al creșterii permeabilității capilare determinate de răspunsul inflamator acut.

Spre exemplu, la pacienții cu ocluzie intestinală, volume importante de lichid pot rapid să fie sechestrate în intestin, determinând hipovolemie.

Răspunsul metabolic în chirurgie

În perioada intra- și postoperatorie pacientul intră într-o stare catabolică, proporțională cu severitatea agresiunii sau importanța actului chirurgical. Aceasta este caracterizată prin:

- ***retenția de apă și sodiu*** mediată de ADH și de calea renină-angiotensină-aldosteron
- ***creșterea catabolismului carbohidraților, lipidelor și proteinelor***, mediată prin catecolamine și citokine, urmată de creșterea turnover-ului glucozei și a lipidelor

- ***reducerea țesutului adipos și catabolismul proteinelor mușchilor striați*** pentru a furniza aminoacizi atât pentru gluconeogeneză cât și pentru sinteza de către ficat a proteinelor de fază acută
- ***hipercoagulare***, prezentă în mod obișnuit în primele 24–48 ore după intervenția chirurgicală; este mediată de agresiunea și activarea endoteliului și crește riscul de tromboembolism.

Vindecarea plăgilor

Stadiile vindecării

Simplificat, răspunsul organismului la o întrerupere a integrității suprafeței corporale interne sau externe urmează trei faze (**Fig. 11.1**).

Faza de hemostază

Inițial, vasoconstricția împiedică rapid pierderea de sânge și se formează trombul plachetar primar; formarea trombului secundar plachetar și de fibrină, prin activarea căilor coagulării, oprește sângerarea și acoperă breșa de la nivelul suprafeței afectate în câteva minute.

Faza inflamatorie

Răspunsul inflamator este mediat primar de către macrofage și neutrofile care se aglomerează în jurul leziunii și eliberează citokine 12–48 de ore de la momentul producerii leziunii. Acesta determină elementele clasice caracteristice ale inflamației, inclusiv roșeața (***rubor***), căldura (***calor***), tumefacția (***tumor***) și durerea (***dolor***), cu impotență funcțională consecutivă (***functio laesa***).

Faza de rezoluție

Citokinele, inclusiv VEGF, PDGF și EGF, stimulează formarea țesutului de granulație din țesutul conjunctiv de la baza leziunii (derivat din mezoderm). Se formează o rețea de noi capilare care hrănește și susține mio-fibroblastele migratorii, ceea ce favorizează contracția fiziologică a plăgii, depunerea colagenului și formarea cicatricii. Concomitent survine re-epitelizarea dinspre marginile plăgii prin celulele epiteliale derivate din ectoderm sau endoderm. Epiteliul crește peste țesutul de granulație subiacent și procesul continuă până când epiteliul de acoperire este restabilit și breșa reparată.

Închiderea chirurgicală a plăgii

Închiderea plăgii cutanate poate fi primară, primară întârziată și secundară, în funcție de tipul de plagă. Închiderea per primam determină cel mai bun rezultat estetic și funcțional pentru pacient și se poate efectua pentru cele mai multe plăgi curate (cum ar fi cele produse în timpul unei intervenții chirurgicale); închiderea primar întârziată a plăgii este indicată când plaga este contaminată sau neregulată, sau unde există un defect cutanat important care împiedică închiderea plăgii per primam intentionem (**Fig. 11.2**).

Lecturi suplimentare

Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; 109:69–79.
Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A et al. The surgically induced stress response. *J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37(5 Suppl):21S–29S.

TRATAMENTUL PERIOPERATOR AL PACIENTULUI

O abordare sistematică, bazată pe evidențe, a îngrijirilor perioperatorii la pacientul chirurgical a fost stabilită prin colaborare internațională în cadrul protocolului de recuperare rapidă după intervențiile chirurgicale ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Acesta subliniază rolul intervențiilor de bază înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală care au demonstrat că îmbunătățesc prognosticul pacientului. Implementarea acestor protocoale a demonstrat o reducere a ratei complicațiilor, a duratei de spitalizare și a ratelor de reinternare după intervențiile chirurgicale, precum și reducerea costurilor tratamentului chirurgical.

Echilibrul hidro-electrolitic

Toți pacienții supuși unei intervenții chirurgicale necesită o atenție sporită în ceea ce privește echilibrul hidro-electrolitic (vezi Capitolul 9). Managementul corespunzător impune:

- ***administrarea corespunzătoare de lichide*** la pacienții cu restricție hidrică orală absolută înainte de intervenția chirurgicală
- ***predicția schimburilor probabile în distribuția lichidelor corporale*** ca răspuns la procese specifice afecțiunii chirurgicale, ex. când sechestrarea de lichide în „spațiul al treilea" (vezi mai sus)

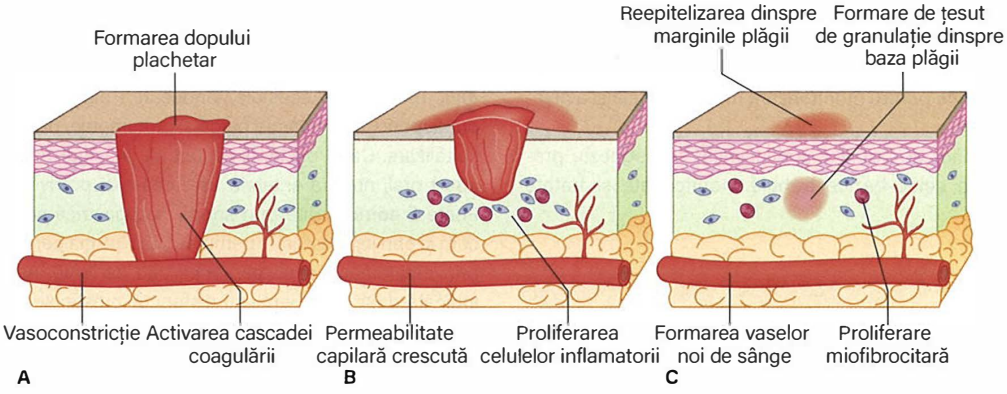


Fig. 11.1 Etapele vindecării rănilor. (**A**) Faza hemostatică cu formarea unui dop plachetar, urmată de crusta secundară plachetară/fibrină. (**B**) Faza inflamatorie cu proliferarea macrofagelor și fibroblastelor, ceea ce duce la caracteristicile clasice ale inflamației. (**C**) Faza de rezoluție cu neovascularizare, activitate miofibrocitară, depunere de colagen și formare de cicatrici de la baza plăgii. Reepitelizarea are loc de la marginile plăgii.

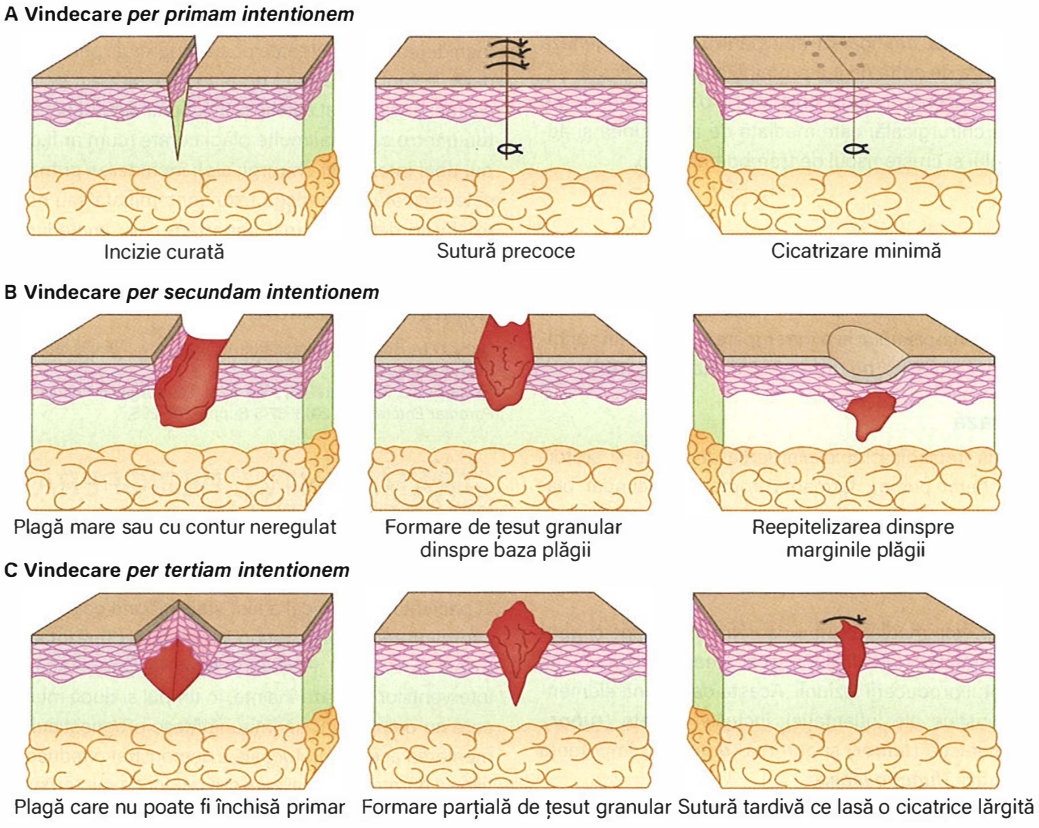


Fig. 11.2 Tehnici de sutură a plăgilor în chirurgie. (**A**) Sutura primară. (**B**) Vindecare per secundam intentionem. (**C**) Sutura primară întârziată.

poate fi anticipată, în afecțiuni ca pancreatita acută, ileusul paralitic și ocluzia intestinală, când pierderi importante survin prin drenaje sau ileostomie cu debit înalt, sau când leziuni cutanate întinse, cum ar fi în cazul arsurilor, pot determina pierderi importante de lichide

- ***recunoaşterea pierderilor insensibile crescute*** în toate stările febrile și la pacienții catabolici
- **evaluarea atentă a statusului hidric al pacientului** prin examinarea clinică atentă (vezi p. 170)
- ***reanalizarea graficelor aportului şi pierderilor de lichide***, cu monitorizarea debitului urinar și a pierderilor de lichide prin drenaje sau sonda nazogastrică și calcularea echilibrului hidric cumulativ (aportul total minus pierderile totale) care ar trebui în general să fie peste 500 mL pe 24 de ore pentru a permite pierderile insensibile
- ***dozări hematologice*** pentru monitorizare funcției renale și a nivelului electroliților.

Dezechilibrele ionilor de potasiu, sodiu, fosfat și magneziu precum și dezechilibrele acido-bazice trebuie monitorizate și tratate prompt.

Nutriţia

Majoritatea pacienților chirurgicali internați într-un spital de urgență fie prezintă malnutriție protein-calorică la internare, fie sunt externați cu un grad de malnutriție sau pierdere ponderală. Pacienții pot avea rezervele afectate datorită unei infecții antecedente, anorexiei, înfometării sau unei malignități. În continuare pacienții pot prezenta accentuarea depleției datorită nutriției inadecvate din spital, în relație directă cu restricționarea aportului nutrițional sau cu malabsorbția intestinală din ocluzii, inflamații sau sindromul de intestin scurt; în mod obișnuit pacienții vor prezenta o accentuare a ratei catabolismului.

Nutriția poate fi evaluată formal prin utilizarea unor măsuri asociate care includ indexul de masă corporală (IMC), grosimea pliului cutanat (grăsimea subcutanată), pierderea de masă musculară striată și o serie de parametrii biochimici, cum ar fi prealbumina și excreția de uree urinară pe 24 de ore. În practica de rutină, the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) este folosită pe larg pentru screening la pacienții cu risc de malnutriție (vezi p. 1233).

Necesarul caloric și proteic zilnic după intervenția chirurgicală variază între 30 și 40 kcal/kg pe zi, respectiv între 1 și 2 g proteine/kg pe zi, în funcție de evoluția normală sau complicată a operației. Echipa dietetician și nutriționist este de neprețuit în îngrijirea pacientului chirurgical.

Malnutriția are efecte adverse în ceea ce privește dispoziția pacientului, mobilizarea acestuia, vindecarea plăgii postoperatorii și poate predispune la infecția de plagă și pneumonie, putând crește durata de spitalizare. Când pacienții nu pot să-și asigure necesarul caloric prin aport oral, nutriția enterală este cea mai potrivită, de primă intenție. Poate fi administrată prin sondă nazogastrică sau nazojejunală, precum și prin jejunostomie percutanată. Nutriția parenterală totală (NPT), prin catetere venoase periferice sau centrale, este în mod obișnuit indicată doar la pacienții cu disfuncții intestinale semnificative și este asociată cu o gamă largă de complicații, inclusiv infecția cateterului venos central, care conduc la o morbiditate și mortalitate mai ridicate decât cele asociate nutriției enterale.

Utilizarea suplimentării nutriționale preoperatorii în săptămânile premergătoare intervențiilor chirurgicale majore și încărcarea cu carbohidrați în noaptea de dinaintea acestora, administrate ca parte a protocolului ERAS, au contribuit la îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor după chirurgia majoră, în deceniile recente.

Hemoragia, coagularea și transfuzia

Transfuzia masivă de sânge este definită ca înlocuirea echivalentului volumului sangvin circulator (4,5-6 L) prin transfuzie în 24 de ore. Nu este o necesitate neobișnuită în urgențele chirurgicale majore, inclusiv traumatismele însoțite de hemoragie majoră, hemoragiile gastrointestinale masive și complicațiile obstetricale. Transfuzia de sânge și complicațiile acesteia sunt analizate exhaustiv în paginile 357–362.

Sângele este o resursă prețioasă, dependentă de donarea voluntară, ceea ce înseamnă că trebuie făcute eforturi pentru a se evita transfuziile ne-necesare. În cazurile cronice, indicator pentru transfuzie este un nivel al hemoglobinei <70 g/L (sau 90 g/L la pacienții cu boli cardiovasculare). Transfuzia la un nivel al hemoglobinei >100 g/L este nejustificată. Necesarul transfuzional poate fi redus prin:

- ***utilizarea preoperatorie a eritropoietinei şi a fierului cu administrare intravenoasă*** pentru a crește concentrația de hemoglobină înaintea chirurgiei elective
- ***donarea preoperatorie de sânge*** de către pacienții sănătoși, înaintea propriei lor intervenții chirurgicale, care poate fi readministrat la nevoie în timpul sau după operație
- ***hemodiluția acută normovolemică***, în care întreaga cantitate de sânge este recoltată de la pacient imediat înaintea operației și înlocuită cu același volum de fluide intravenoase; operația se poate desfășura cu o volemie normală care conține o masă redusă de eritrocite, iar sângele conservat este readministrat pacientului postoperator
- ***hemostaza intraoperatorie meticuloasă***, bazată pe o bună tehnică chirurgicală, utilizarea dispozitivelor de diatermie și a altor dispozitive eliberatoare de energie, antifibrinolitice cum ar fi acidul tranexamic și aprotinina, sigilatori vasculari pe bază de fibrină sau alte hemostatice locale
- ***recuperarea intraoperatorie de masă eritrocitară***, atunci când dispozitive medicale utilizate de chirurg recuperează, spală și apoi reinfuzează pacientului propriul sânge pierdut în timpul intervenției.

În viitor ar putea deveni disponibili substituenți sintetici sau biologici ai sângelui.

Trauma

Ghidurile Advanced Trauma and Life Support (ATLS) furnizează o abordare sistematică a pacienților cu traumatisme majore și acordă o atenție deosebită amenințării vitale imediate. Abordarea „ABCDE", utilizată la pacienții critici în toată medicina, este adaptată la traumă, recunoscând consecințele fiziopatologice ale diferitelor tipuri de leziuni traumatice:

- ***A (Airway) Calea aeriană*** este evaluată în timp ce coloana cervicală este protejată, deoarece este posibil să fi fost lezată în timpul traumatismului.
- ***B (Breathing) Ventilația pulmonară*** poate fi afectată printr-un hemotorax masiv sau pneumotorax în tensiune, necesitând drenaj toracic urgent.
- ***C (Circulation) Circulația poate fi compromisă*** prin șoc hemoragic sau tamponadă cardiacă, iar controlul hemoragiei trebuie efectuat înainte de a continua evaluarea.
- ***D (Disability)*** evaluarea neurologică primară urmărește aprecierea stării de conștiență și a integrității măduvei spinării, ce pot fi afectate de traumatismul cerebral sau leziuni medulare spinale.
- ***E (Exposure and environmental control)*** dezbrăcarea pacientului traumatizat și examinarea completă sunt efectuate pentru a exclude alte leziuni care nu sunt evidente la evaluarea inițială; se procedează la încălzirea pacientului pentru prevenirea hipotermiei.

Răspunsul metabolic la injurie este agravat în traumatismele majore prin ceea este denumit „triada păcătoasă" a hipotermiei, acidozei și coagulopatiei. Împreună acestea pot avea consecințe dezastruoase pentru un pacient hemoragic cu leziuni severe. În timp ce transfuzia masivă de sânge este frecvent necesară, chirurgia de urgență pentru a obține „închiderea robinetului" și controlul unei sângerări catastrofice, este salvatoare de viață. Studiile au demonstrat că un anumit grad de hipotensiune poate fi permis până când controlul chirurgical poate fi obținut, pentru a limita pierderea de sânge. Reechilibrarea excesivă cu soluții cristaloide trebuie evitată la pacientul cu traumatism sever deoarece poate exacerba coagulopatia; în schimb, utilizarea de antifibrinolitice, ca acidul tranexamic, sau transfuzia de masă eritrocitară, plasmă proaspătă congelată, masă trombocitară și crioprecipitat în raport de 1:1:1, fac parte din protocolul de transfuzie majoră din traumă.

Îngrijirea pacientului traumatizat sever a fost mult îmbunătățită prin concentrarea pe transfuzia precoce în managementul hemoragiei masive, în combinație cu chirurgia de control a leziunilor. Disponibilitatea tehnicilor radiologice de angio-embolizare, mai puțin invazive dar la fel de eficiente a favorizat o abordare mai conservatoare în special la pacientul cu traumă închisă. Prognosticul pacientului sever traumatizat continuă să se îmbunătățească.

Principiile cheie în traumatismele majore se bazează pe principiul ***„damage control"*** – operație precoce pentru a rezolva leziunile amenințătoare de viață, amânând managementul chirurgical definitiv până în momentul în care pacientul este mai stabil (**Cadranul 11.5**).

Pacientul chirurgical critic

Pacientul chirurgical poate fi critic la momentul prezentării la spital (ex. dacă suferă de o urgență chirurgicală amenințătoare de viață, cum ar fi perforația intestinală, anevrismul aortic rupt sau fasceita necrozantă) sau poate deveni critic ca o consecință a chirurgiei majore sau a complicațiilor acesteia.

Șocul se caracterizează prin perfuzie și oxigenare indecvată a țesuturilor. Dacă acestea nu sunt corectate, șocul va duce la disfuncție celulară și la deteriorarea organelor și în cele din urmă la insuficiența ireversibilă de organ și deces. Cauzele de șoc la pacientul chirurgical includ hemoragia sau hipovolemia, sepsisul și anafilaxia. Recunoașterea acestora și resuscitarea promptă (vezi p. 203), împreună cu administrarea precoce de sânge, plasmă sau antibiotice intravenos, sunt capitale.

Transferul precoce în unitatea de terapie intensivă poate îmbunătăți rezultatele. Acesta permite monitorizarea constantelor fiziologice (inclusiv tensiunea arterială și monitorizarea cardiacă invazivă), precum și instituirea suportului inotrop folosind agenți precum noradrenalină (norepinefrină), adrenalină (epinefrină) și vasopresină. Suportul respirator, incluzând ventilația artificială și terapia de substituție renală (hemofiltrare) pot fi necesare pentru a ajuta pacienții să depășească momentul critic și adesea, bolnavii cu risc ridicat sunt mutați direct în unitățile de terapie intensivă pentru monitorizare și tratament după o intervenție chirurgicală majoră.

Cadranul 11.5 Principii de bază în tratamentul traumelor majore

- ***Controlul sângerării*** prin mijloace radiologice sau chirurgicale combinate cu folosirea rapidă de produse din sânge adecvate și antifibrinolitice
- ***Eliminarea contaminării*** prin spălarea riguroasă a plăgilor și repararea plăgilor intestinale
- ***Chirurgie limitată inițial*** pentru a obține obiectivele enunțate anterior încercând să minimizăm durata intervenției
- ***Închiderea temporară a peretelui abdominal sau laparostomie***, în care cavitatea abdominală se lasă deschisă și protejată prin folosirea dispozitivelor vacuum, reducând astfel riscul apariției sindromului de compartiment și permițând abord facil pentru intervențiile chirurgicale seriate

Cancerul

Cancerul este o patologie care se caracterizează prin proliferarea celulelor neoplazice, care prezintă o creștere necontrolată și rezistență la moartea celulară programată (vezi și Cap. 6). Cancerele pot invada direct organele și țesuturile adiacente sau pot metastaza. Metastazele pot apărea în următoarele moduri:

- pe cale limfatică până la nivelul ganglionilor limfatici de drenaj
- pe cale hematogenă, prin vene și artere, către localizări situate la distanță
- perineural (de-a lungul nervilor)
- în cavitățile organismului, cum ar fi marea cavitate peritoneală (diseminarea transcelomică).

Cancerul are ca rezultat simptome sistemice generale, inclusiv anorexie și scădere în greutate, precum și simptome locale. Acestea din urmă pot reprezenta o patologie chirurgicală specifică (**Cadranul 11.6**).

Majoritatea cancerelor pot fi clasificate TNM în funcție de:

- dimensiunea tumorii (T)
- gradul de invadare a ganglionilor limfatici (N)
- prezența sau absența metastazelor la distanța (M) (vezi **Cadranul 6.12**).

Chirurgia rămâne singura opțiune terapeutică potențial curativă pentru majoritatea cancerelor organelor parenchimatoase și cavitare, iar vindecarea completă este adesea posibilă numai în stadiile incipiente. Principiul cheie al chirurgiei curative oncologice este de a asigura extirparea completă a cancerului: acela de a realiza rezecția „R0". Dacă rămâne țesut tumoral microscopic la nivelul marginilor de rezecție chirurgicală (R1) sau țesut tumoral prezent macroscopic (R2), atunci recurența cancerului este fie foarte probabilă (R1), fie inevitabilă (R2).

Toți pacienții care sunt luați în evidență pentru tratamentul cancerului trebuie evaluați în întâlniri multidisciplinare în care radiologi, anatomopatologi, oncologi, cei care se ocupă de tratamentul paliativ, chirurgi și profesioniști din domeniul sănătății cu expertiză în cancer sunt prezenți pentru a planifica terapia optimă. Rata de supraviețuire pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer a crescut semnificativ în ultimele decenii, prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale și anestezice, și prin progresele realizate în înțelegerea biologiei și geneticii tumorale, oncologie medicală și radioterapie. Chirurgia în afecțiunile potențial curative este adesea completată de chimioterapie și radioterapie, realizate de către medicii oncologi. Chimioterapia și radioterapia pot fi:

- ***neoadjuvante*** (preoperatorii), pentru a reduce masa tumorii înainte de rezecție
- ***adjuvante*** (postoperatorii), pentru a distruge celulele canceroase restante și pentru a preveni recurența.

Chirurgia, alături de alte tehnici intervenționale, inclusiv radiologia intervențională și endoscopia, are de asemenea rol și în tratamentul paliativ al cancerului. De exemplu, tumorile cu volum mare care provoacă simptome ca urmare a efectului de masă pot fi rezecate parțial „debulked" sau pot fi introduse stenturi expansive în viscere cavitare obstruate, cum ar fi duodenul sau tractul biliar.

Cadranul 11.6 Patologia chirurgicală la pacienții neoplazici

Patologie	Exemple
Obstrucție	Ocluzie intestinală, dilatația căilor biliare, hidronefroză, hidrocefalie
Hemoragie	Sângerare digestivă acută sau cronică, un simptom întâlnit adesea în patologia esofagului, stomacului sau în cancerul colo-rectal
Fistulizare	Cancer colo-rectal ce poate eroda peretele viscerelor adiacente, creând o comunicare anormală cu acestea, ex. vezica urinară (fistula colo-vezicală)
Durere	Poate apărea datorită: Invaziei directe a țesuturilor adiacente Metastazelor osoase Efectului de masă ce destinde organele, ex. capsula hepatică destinsă provoacă durere în prezența metastazelor hepatice sau a tumorilor hepatice primare
Infecție	Bacteriemia inexplicabilă cu bacterii specific intestinale ex. *Streptococcus milleri*, ar trebui să grăbească investigarea unui cancer colorectal ocult ce permite translocarea bacteriană în circulație

Lecturi suplimentare

Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP et al. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *Br J Anaesth* 2014; 113:242–249.
Weimann A, Braga M, Carli F et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36:623–650.
https://www.facs.org/quality-programs/trauma/atls *American College of Surgeons' Advanced Trauma Life Support programme.*

CIRCUITUL PACIENTULUI CHIRURGICAL

Circuitul pacientului în cadrul tratamentului chirurgical cuprinde trei faze: preoperator, intraoperator și postoperator. Intervenția chirurgicală poate fi electivă, urgentată (urgența amânată), urgentă sau imediată (**Cadranul 11.7**). De exemplu, un pacient cu cancer de colon s-ar putea prezenta cu hemoragie care poate pune viața în pericol (necesită intervenție chirurgicală imediată), perforație și peritonită (necesită intervenție chirurgicală urgentă), obstrucție intestinală iminentă (necesită intervenție chirurgicală în urgență amânată) sau pentru o rezecție colonică planificată a tumorii (o intervenție chirurgicală electivă).

Un număr din ce în ce mai mare de proceduri elective cu complexitate minoră și intermediară, și chiar unele operații de urgență, sunt efectuate în regim de internare de zi sau în regim scurt de ședere peste noapte. Perioadele lungi de internare sunt rezervate și planificate pentru intervenții chirurgicale majore sau pentru pacienții care asociază comorbidități complexe.

Cadranul 11.7 Ancheta confidențială în decesul perioperator (CEPOD, Confidential Enquiry into Perioperative Death) – clasificarea intervențiilor

Imediată
- Intervenție salvatoare de viață, de prezervare a membrului sau a organului
- Resuscitarea se instituie simultan cu intervenția
- Intervenția chirurgicală are loc la câteva minute de la stabilirea indicației operatorii

Urgentă
- Intervenții pentru patologie acută cu alterare progresivă a statusului general cu potențial amenințător de viață, incluzând și iminența pierderii unui membru sau a unui organ. Include și stabilizarea sau fixarea mai multor fracturi cu scop de ameliorare a simptomatologiei și calmarea durerii
- Intervenția survine la câteva ore de la stabilirea indicației chirurgicale

Urgență amânată
- Pacienții necesită tratament rapid, dar afecțiunea lor nu are potențial letal imediat, nu amenință pierderea imediată a unui organ sau membru
- Intervenția chirurgicală are loc la câteva zile de la stabilirea indicației chirurgicale

Electivă
- Intervenția este planificată și programată din timp, internarea în spital fiind efectuată în condiții de rutină
- Programarea intervenției este realizată în așa fel încât să se suprapună statusul optim al bolnavului cu condiții optime de spitalizare și în concordanță cu programul echipei chirurgicale

Faza preoperatorie

Pregătirea (echilibrarea) pacientului pentru intervenţia chirurgicală

Unul dintre obiectivele evaluării preoperatorii este evaluarea stării fizice a pacientului în vederea stabilirii indicației chirurgicale, adesea clasificată folosind criteriile Societății Americane de Anestezie (ASA) (**Cadranul 11.8**). Odată ce riscul a fost estimat, un al doilea obiectiv este de a optimiza starea fizică a pacientului în ceea ce privește nutriția și afecțiunile medicale preexistente, pentru a minimiza acest risc.

Evaluarea preoperatorie urmărește:

- stabilirea statusului comorbidităților preexistente cunoscute, ex. boli respiratorii și cardiovasculare
- descoperirea patologiilor nediagnosticate, ex. diabet și hipertensiune arterială
- identificarea alergiilor medicamentoase
- analizarea medicației curente pentru a stabili dacă aceasta trebuie modificată perioperator, ex. oprirea anticoagulantelor și a medicamentelor antiagregante care ar putea crește riscul de sângerare
- istoricul anesteziei anterioare și orice probleme conexe
- identificarea factorilor de risc asociați care pot fi corectați, ex. fumatul, consumul de alcool și obezitatea.

Dacă există factori care nu pot fi corectați în intervalul de timp necesar și care situează pacientul într-o zonă cu risc ridicat de complicații chirurgicale sau anestezice, este esențială înscrierea pacientului într-un regim postoperator de terapie intensivă.

Principiile preoperatorii ERAS includ optimizarea stării nutriționale: de exemplu, prin utilizarea suplimentelor alimentare, fizioterapie intensivă și reabilitare („pre-hab") pentru pacienții fragili, cu rezerve funcționale reduse, care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale majore.

Aportul alimentar trebuie restricționat pentru pacienții supuși unor proceduri chirurgicale urgentate/elective, fără a consuma alimente cu 4-6 ore înainte de operație și lichide cu 2 ore înainte de procedură. Se poate administra o medicație adecvată, stabilită de anestezist, pentru a atenua anxietatea și durerea.

Stabilirea momentului operator

O abilitate esențială în chirurgie este reprezentată de capacitatea decizională de a opera sau nu un pacient. O serie simplă de întrebări poate facilita luarea hotărârilor sensibile.

Pacientul este dispus să sufere o intervenţie chirurgicală?

Chirurgul trebuie să se asigure că pacientul este dispus să sufere o intervenție chirurgicală și are capacitatea mentală de a lua o decizie în cunoștință de cauză (vezi p. 83). Pacientul trebuie să înțeleagă motivele intervenției chirurgicale, beneficiile probabile în ceea ce privește recuperarea funcțiilor organelor, calitatea vieții, supraviețuirea, prognosticul și riscurile prevăzute în termeni de morbiditate și mortalitate. Riscul chirurgical poate fi cuantificat folosind sisteme de notare, cum ar fi Preoperative Risk Calculator (PoRC) (calculatorul riscului preoperator) și Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM, Scorul de severitate fiziologic și operațional pentru evaluarea mortalității și morbidității). Pacienții trebuie să fie conștienți de opțiunile alternative de tratament, efectele non-intervenției și rezultatele probabile ale diferitelor abordări. Trebuie să li se ofere o idee despre ceea ce pot întâmpina în perioada postoperatorie imediată, inclusiv probabilitatea unei șederi în compartimentul de terapie intensivă și trebuie avertizați cu privire la tuburile de drenaj postoperator, liniile de acces vascular, cateterele și parcursul prevăzut al recuperării. Pacienților trebuie să li se ofere varianta unei a doua opinii și trebuie încurajați să o caute, în special pentru intervențiile majore complexe.

Pacientul are o stare fizică suficient de bună?

Rezerva fiziologică preoperatorie a pacientului care urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale trebuie să fie cunoscută și corectată, atât în cazul intervențiilor elective, cât și în situațiile de urgență, pentru a minimiza riscul chirurgical (vezi mai sus). Trebuie consultate părerile colegilor din alte specialități pentru a ține sub control afecțiunile preexistente și pentru a evita degradarea stării pacientului.

Operația este posibilă?

Operația trebuie să fie posibilă din punct de vedere tehnic. De exemplu, o rezecție a cancerului trebuie să fie capabilă să îndeplinească margini de rezecție satisfăcătoare, dacă se dorește atingerea intenției sale curative.

Cine este persoana potrivită pentru a efectua operația?

Chirurgul are responsabilitatea de a se asigura că el și echipa cu care lucrează au abilitățile necesare pentru a efectua operația la cel mai înalt standard posibil. În caz contrar, pacienții cu probleme complexe ar trebui să fie trimiși în altă parte, unde există o experiență mai mare în ceea ce privește patologia respectivă. Rezultatele chirurgicale se

Cadranul 11.8 Clasificarea Societății Americane de Anesteziologie (ASA)

Stadiu ASA[a]	Evaluare	Descriere
I	Pacient normal, sănătos	Sănătos, nefumător, fără consum de alcool sau consum în cantități minime
II	Pacient cu afecțiuni sistemice ușoare	Doar afecțiuni ușoare, fără substrat organic. De exemplu: fumător, consumator ocazional de alcool, gravidie, obezitate (IMC 30–40), diabet sau hipertensiune arterială bine controlate, patologie pulmonară ușoară
III	Pacient cu boli sistemice severe	Dezechilibre funcționale substanțiale, una sau mai multe afecțiuni moderat-severe. Ex.: diabet dezechilibrat sau hipertensiune arterială neglijată, BPOC, obezitate morbidă (IMC ≥40), hepatită activă, alcoolism, reducerea moderată a fracției de ejecție, insuficiență renală cronică stadiu IV cu dializă periodică, infarct miocardic sau accident vascular cerebral recent, dar >3 luni
IV	Pacient cu boli sistemice severe ce amenință constant viața	De exemplu: infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau intervenții coronariene recente (<3 luni), ischemie cardiacă cronică, disfuncție valvulară severă, scădere semnificativă a fracției de ejecție, sepsis, injurie renală avansată dar fără dializă
V	Pacient muribund ce nu poate supraviețui fără intervenția chirurgicală	De exemplu: anevrism aortic rupt abdominal sau toracic, traumă majoră, sângerare intracraniană cu efect de masă, ischemie mezenterică, disfuncție multiplă de organ.
VI	Pacient în moarte cerebrală confirmată ale cărui organe sunt recoltate pentru transplant	

[a]Adăugarea literei ‚E' denotă urgența chirurgicală (când amânarea tratamentului ar conduce la un risc crescut de deces sau de afectare a unei părți a corpului). IMC, indice de masă corporală; BPOC, bronhopneumopatie cronică obstructivă.

îmbunătățesc în funcție de numărul de intervenții efectuate de chirurg în fiecare an, astfel încât operațiile mai puțin frecvente pot fi cel mai bine efectuate în centre de referință terțiară, în care experiența poate fi acumulată.

Este înțelept să operăm?

După ce au fost stabilite toate cele enumerate mai sus, chirurgul trebuie să facă încă o analiză clară în parteneriat cu pacientul cu privire la decizia de a efectua intervenția chirurgicală.

Faza intraoperatorie

Anestezia

Anestezia încearcă să atingă trei obiective pentru un pacient supus unei intervenții chirurgicale:

- hipnoza
- analgezia
- relaxarea musculară.

Fazele anesteziei generale includ inducția, menținerea și trezirea. Anesteziștii folosesc agenți de inducție, relaxante musculare, analgezice și agenți anestezici inhalatori pentru a permite intubația endotraheală, ventilația mecanică și relaxarea musculară completă în timpul intervențiilor chirurgicale majore. În funcție de tipul de intervenție chirurgicală, se poate utiliza anestezia regională folosind un bloc nervos spinal, epidural sau regional sau unele operații pot fi efectuate sub anestezie locală. Evitarea unei anestezii generale poate fi benefică atunci când comorbiditățile pacientului sau lipsa rezervei fiziologice implică un risc semnificativ, accentuat de sedare, ventilație și fluctuațiile hemodinamice.

Siguranţa în sala de operaţie

Succesul oricărei proceduri chirurgicale se bazează pe o atenție constantă asupra siguranței pacientului. Evaluarea chirurgicală în cinci etape publicată de OMS în 2008 (**Cadranul 11.9**) s-a dovedit a reduce mortalitatea la 30 de zile după operațiile abdominale în regim de urgență cu 38%, într-un studiu realizat în 58 de țări diferite.

Tehnica operatorie

O atenție intraoperatorie meticuloasă în efectuarea tehnicii chirurgicale alese este necesară pentru a asigura rezultate optime pentru pacientul chirurgical. O bună îngrijire pre și postoperatorie nu poate compensa eșecurile chirurgicale intraoperatorii. Deși toate operațiile diferă, unele tehnici de bază sunt comune aproape tuturor procedurilor.

Abordul

Amplasarea exactă a unei incizii chirurgicale adecvate, bazată pe considerente anatomice relevante, este esențială pentru succesul oricărei proceduri chirurgicale deschise. Principii similare rămân valabile pentru chirurgia laparoscopică și robotică, deoarece plasarea portului laparoscopic poate determina atât ușurința, cât și succesul procedurilor minim invazive.

Expunerea

Utilizarea depărtătoarelor pentru expunerea în mod adecvat a câmpului chirurgical este esențială pentru o intervenție chirurgicală sigură. În timpul procedurilor laparoscopice, endo-insuflatorii creează în siguranță pneumoperitoneul utilizând CO_2 pentru a permite expunerea adecvată.

Vizibilitatea

Vizibilitatea este esențială pentru o intervenție chirurgicală sigură. Lămpile de lumină de înaltă calitate permit chirurgului să vadă clar organele și structurile cheie și să recunoască anatomia esențială în chirurgia deschisă. Chirurgia laparoscopică și robotică depind de surse de lumină de înaltă calitate și de aparate laparoscopice din ce în ce mai sofisticate.

Hemostaza

Controlul minuțios al sângerării pe parcursul unei intervenții, cu ajutorul electrocauterului modern și al altor dispozitive, poate reduce necesarul de transfuzie, poate permite o recuperare postoperatorie lină și poate preveni complicațiile.

Respectul față de țesuturi

Manevrarea blândă, cu cea mai mare atenție, a tuturor țesuturilor de către chirurg este vitală, fiind necesară respectarea planurilor anatomice, evitarea hematoamelor, prevenirea zdrobirii, tensiunii și ischemiei și minimizarea nevoii de drenuri chirurgicale, acolo unde este posibil. Aceste etape reduc infecția postoperatorie și asigură rezultate chirurgicale mai bune.

Faza postoperatorie

Îngrijirea postoperatorie este bazată pe principiile ERAS și presupune o analgezie excelentă, o atenție deosebită la echilibrul hidroelectrolitic, mobilizarea precoce a pacientului, aportul precoce de lichide

Cadranul 11.9 Lista de control în 5 pași a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO)

Pregătirea succintă a echipei chirurgicale (team brief)

- Toți membrii echipei trebuie să fie prezenți și să se prezinte explicându-și rolul
- Toată lumea trebuie să înțeleagă secvența evenimentelor planificate, abilitățile diferite ale membrilor echipei, necesarul estimat de echipament și de personal auxiliar, anticiparea problemelor

Verificare preoperatorie (sign in)

- Anterior inducției anestezice, se realizează o verificare împreună cu pacientul asupra alergiilor medicamentoase, precum și evaluarea regiunii ce urmează a fi operate
- Se obține consimțământul

Recapitulare finală preoperatorie (Time Out)

- O ultimă verificare se efectuează înaintea intervenției, evidențiind identitatea pacientului, regiunea ce urmează a fi operată, poziționarea și pregătirile
- Sunt ridicate orice alte probleme

Verificare imediată postoperatorie (Sign out)

- Acest pas se realizează la finalul intervenției, înainte ca pacientul să părăsească blocul operator. Obiective:
  - Toate instrumentele și materialul moale sunt numărate
  - Piesele de rezecție/biopsie au fost notate și grupate
  - S-au înscris timpii operatori
  - Pacientul are desemnat un pat într-o zonă adecvată sau în unitatea de terapie intensivă

Raport postoperator (team debrief)

- Toți membrii echipei chirurgicale multidisciplinare participă la o discuție privitor la timpii operatori și problemele întâmpinate, își răspund la întrebări și identifică punctele sensibile unde mai pot fi aduse îmbunătățiri pe viitor

și hrănirea (imediat ce este tolerată de pacient) și îndepărtarea de drenuri, tuburi și catetere cât mai curând și în siguranță posibil, cu sprijin nutrițional și reabilitare, dacă este necesar.

Îngrijirile postoperatorii au:

- o ***„fază imediată"*** în camera de recuperare, unde accentul este pus pe asigurarea recăpătării sigure și complete a stării de conștiență, cu atenție sporită la căile respiratorii, respirație și circulație
- faza de ***„revenire la îngrijirea din secțiile de chirurgie"*** (cu excepția cazului în care este indicat transferul în unitatea de terapie intensivă)
- o posibilă fază de ***„reabilitare tardivă/convalescență"***, în funcție de starea pacientului, amploarea intervenției chirurgicale și dezvoltarea complicațiilor aferente.

Complicaţiile directe ale intervenţiei chirurgicale

Unele complicații apar direct ca urmare a procedurii chirurgicale și pot necesita o intervenție chirurgicală suplimentară:

Hemoragia

Hemoragia poate apărea în timpul intervenției chirurgicale („hemoragie primară"), în termen de 24 de ore de la operație, atunci când este adesea datorată derapării unei ligaturi chirurgicale sau detașării unei escare sau a unui cheag de diatermie când tensiunea arterială a pacientului crește („hemoragie reactivă"), sau în perioada ulterioară de recuperare, adesea la 7–10 zile de la operație, cauzată frecvent de infecția și eroziunea unui vas de sânge („hemoragie secundară").

Hemoragia necesită adesea o reintervenție chirurgicală imediată la sala de operație, deși poate fi folosită și intervenția radiologică.

Fistulele anastomotice

Fistulele anastomotice, de obicei legate de chirurgia gastrointestinală, pot duce la scurgerea conținutului gastric, biliar, pancreatic, intestinal sau colonic în peritoneu. Acestea pot determina sepsis și peritonită și formarea de abcese și fistule.

Supurațiile de plagă

Acestea pot provoca dehiscența plăgii, superficial sau profund și eventrația postoperatorie ulterioară.

Ileusul paralitic

Acesta apare în mod obișnuit după o intervenție chirurgicală intraperitoneală ca urmare a deplasării și manevrării intestinului. Pacienții prezintă simptome similare cu cele ale ocluziei intestinale, inclusiv constipație, vărsături, disconfort abdominal și meteorism. Tratamentul este conservator, cu drenaj nazogastric, antiemetice, fluide intravenoase și o introducere lentă și treptată a hrănirii orale.

Durerea

Durerea este frecventă după operație. Analgezia standard folosind paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și opiacee slabe și puternice poate fi uneori completată cu diferite proceduri la locul intervenției chirurgicale, cum ar fi blocul în planul mușchiului transvers abdominal (PTA) după o intervenție chirurgicală abdominală.

Complicaţiile medicale postoperatorii

O serie de alte complicații apar indirect intervenției chirurgicale, dar sunt frecvente și pot pune viața în pericol. De obicei, echipele chirurgicale identifică aceste probleme și încep managementul inițial, consultând medicii din specialitățile respective, după caz.

Boala venoasă tromboembolică

Boala venoasă tromboembolică (incluzând tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară) este frecventă în perioada postoperatorie, în special după o intervenție ortopedică, abdominală sau la nivelul membrelor inferioare. Profilaxia cu heparină cu greutate moleculară mică este aproape întotdeauna indicată (vezi p. 1006).

Complicațiile pulmonare

Acestea includ atelectazia lobului pulmonar inferior și pneumonia, frecvente după intervențiile chirurgicale și sunt adesea rezultat al respirației superficiale cauzate de durere și sedare. Analgezia bună și utilizarea spirometriei pentru a stimula respirația profundă și reexpansiunea segmentelor pulmonare bazale pot ajuta la prevenirea acestor complicații.

Complicațiile cardiace

Complicațiile cardiace, inclusiv infarctul miocardic acut, pot fi observate postoperator, complicând deseori boli cardiace preexistente.

Delirul

Acesta este frecvent după operație în special la pacienții vârstnici sau la cei cu deficiență cognitivă preexistentă. Factorii contributivi includ durerea, constipația și utilizarea analgeziei opiacee. Un management atent utilizează principiile prezentate la pagina 310, iar în multe spitale medicii geriatri oferă un serviciu complementar chirurgiei pentru a ajuta la gestionarea nevoilor medicale ale pacienților vârstnici care urmează a fi supuși intervențiilor chirurgicale.

Injuria renală acută

Aceasta este frecventă în perioada postoperatorie și poate fi multifactorială, cauzele incluzând pierderi de lichide, sepsis, utilizarea analgeziei AINS și retenției urinare. Monitorizarea cantității de urină este crucială în perioada postoperatorie, iar oliguria ar trebui să impună o evaluare a statusului lichidian și a medicamentelor folosite. Anuria bruscă indică adesea retenție urinară, o complicație obișnuită a anesteziei la nivelul coloanei vertebrale și anesteziei generale.

Lecturi suplimentare

Haynes AB, Weiser TG, Berry WR et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009; 360:491–499.
Ljungqvist O, Hubner M. Enhanced recovery after surgery–ERAS–principles, practice and feasibility in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30:249–252.
Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74:373–379.

LEGISLAŢIE, ETICĂ ŞI CONSIMȚĂMÂNTUL ÎN CHIRURGIE

Cele patru principii ale eticii clinice sunt cruciale pentru a asigura realizarea intervenției chirurgicale în interesul pacientului, prin luarea deciziilor de ambele părți (vezi, de asemenea, p. 82).

- ***Autonomia*** se reflectă de obicei în importanța obținerii consimțământului informat al pacientului, în mod corespunzător, înainte de operație și în furnizarea de informații despre diferitele modalități terapeutice și rezultatele probabile ale acestora, pentru a permite pacienților să își aleagă singuri tratamentul.
- ***Non-maleficiența*** se manifestă ca un angajament pentru siguranța pacientului, determinând îmbunătățiri clinice pentru a evita producerea de daune inutile.
- ***Beneficiența*** se manifestă ca un angajament continuu al chirurgului de a îmbunătăți constant actul chirurgical în beneficiul pacientului și de a obține rezultate de cea mai înaltă calitate.

- ***Justiția*** necesită o înțelegere chirurgicală a echității și corectitudinii în ceea ce privește accesul și alocarea resurselor pentru asistență medicală și sănătate.

Consimțământul

Consimțământul trebuie înțeles ca un proces, nu doar simpla semnare a unui document. Prin procesul de consimțământ, un chirurg abilitează, permite și ajută pacientul să ia o decizie complet informată cu privire la tratament, oferind toate informațiile necesare într-un mod inteligibil, inclusiv o descriere a tuturor alternativelor disponibile la chirurgie, cum ar fi tratamentul medical sau neefectuarea intervenției chirurgicale.

În cazul în care pacienții nu au capacitate mentală de a consimți la o procedură, o intervenție chirurgicală de urgență (pentru a salva „viața sau membrul") este adesea efectuată pe baza unei decizii chirurgicale în interesul maxim al pacientului. Atunci când se au în vedere proceduri elective sau non-urgente, se urmărește un proces atent de protejare a siguranței, unde opiniile exprimate de pacient, alături de opiniile chirurgicale și cele ale membrilor familiei sau îngrijitorilor sunt cântărite în interesul pacientului.

Uneori, avocaților independenți sau chiar instanțelor li se solicită să ia decizii. Aceste principii sunt explicate mai amănunțit în Capitolul 5.

Auditul chirurgical și îmbunătățirea calității

Rezultatele chirurgicale trebuie monitorizate în încercarea de a oferi o îmbunătățire continuă a calității. Ar trebui urmărite atât performanța medicilor chirurgi, cât și rezultatele chirurgicale ale spitalului sau departamentului în ceea ce privește complicațiile și mortalitatea. Întâlnirile medicilor permit învățarea din greșeli iar rezultatele chirurgicale locale ar trebui să contribuie la auditurile de specialitate naționale relevante pentru a evalua serviciile locale față de echivalenții naționali sau internaționali.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Royal College of Surgeons. *Consent.* https://www.rcseng.ac.uk/standards-and-research/gsp/domain-3/3-5-1-consent/.
Royal College of Surgeons. *Morbidity and Mortality Meetings: A Guide to Good Practice.*https://www.rcseng.ac.uk/standards-and-research/standards-and-guidance/good-practice-guides/morbidity-and-mortality-meetings/.

12 Prescriere, terapeutică și toxicologie

Vikas Kapil, Sally M. Bradberry, Munir Pirmohamed

Prescriere 252
Introducere 252
De ce au nevoie pacienții de medicamente? 252
Alegerea unui medicament 252
Doza 253
Farmacocinetică 253
Farmacodinamica 255
Prescrierea în populații speciale 256
Prescrierea la gravide 256
Prescrierea la femeile care alăptează 257
Prescrierea la pacientul vârstnic 257
Pacienții cu boli renale 257
Pacienții cu boală hepatică 257
Monitorizarea terapiei farmacologice 258
Evaluarea efectului medicamentelor 258
Reacții adverse la medicamente 258
Interacțiuni medicamentoase 259
Surse de informare 259

Intoxicații 260
Introducere 260
Abordarea clinică a pacientului cu intoxicație 260
Principii de tratament în intoxicații 261
Îngrijirea pacientului inconștient 261
Cărăuși ilegali de medicamente și substanțe ilicite 262
Tratamentul specific al pacientului cu intoxicație 263
Investigații 264
Intoxicații specifice 265
Primele zece intoxicații 265
Alte medicamente cu importanță toxicologică 269
Intoxicația cu substanțe chimice 272
Otrăvurile din mediul înconjurător 276

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Toți medicii trebuie să învețe cum să prescrie medicamentele în condiții de siguranță și eficiență. Acest lucru necesită cunoașterea principiilor prezentate în prima jumătate a acestui capitol, care acoperă concepte cheie, cum ar fi farmacocinetica, farmacodinamia, interacțiunile medicamentoase și reacțiile adverse la medicamente. Farmaciștii joacă un rol esențial în a ajuta medicii să facă alegeri sigure și eficiente atunci când prescriu un medicament.

Cea de a doua parte a capitolului acoperă problema intoxicațiilor: o problemă importantă de sănătate globală, cel mai frecvent întâlnită în contextul autovătămării deliberate, dar cu o proporție semnificativă de cazuri de intoxicații involuntare observată în general. Pacienții care au luat o supradoză de medicament, au folosit o substanță în mod abuziv sau care s-au intoxicat accidental se vor prezenta de obicei la departamentul de urgență al spitalului. Din fericire majoritatea cazurilor pot fi gestionate numai prin tratament suportiv, deși sunt cazuri care necesită internare în secțiile de terapie intensivă. Intoxicațiile cu substanțe rare necesită intervenția unui specialist toxicolog în unități specializate de toxicologie.

Abilitățile esențiale de prescriere, terapeutică și toxicologie includ:

- dezvoltarea unei abordări sistematice în prescrierea medicamentelor, utilizând principii farmacologice esențiale pentru selectarea unui medicament adecvat, evitând interacțiunile și anticipând sau prevenind toxicitatea acestuia
- înțelegerea algoritmilor de tratament pentru pacienții cu intoxicații cu unul din primele zece toxice descrise în acest capitol.

Există multe modalități practice de a învăța abilitățile de prescriere: revizuirea planurilor terapeutice ale pacienților la vizită, rescrierea planului terapeutic sub supraveghere, observarea revizuirilor periodice anuale ale medicației de către medicul de familie, raportarea reacțiilor adverse (ex. utilizarea Fișei de raportare a reacțiilor adverse „Yellow Card" din Marea Britanie) sau lucrând alături de farmaciști în revizuirea prescripțiilor pacienților internați sau tratați ambulatoriu. Evaluarea inițială și gestionarea pacienților cu intoxicație, intențională sau accidentală este cel mai bine observată în serviciul de urgență. Tratamentul ulterior poate fi observat în cadrul secțiilor de terapie intensivă sau în cele de medicină internă.

PRESCRIEREA

INTRODUCERE

Prescrierea unui medicament este cea mai frecventă intervenție medicală efectuată de medici și, prin urmare, alegerea corectă a medicamentelor și actul de prescriere sunt abilități cheie necesare fiecăruia. „Declarația de la Nairobi" din 1984 a subliniat că prescrierea ar trebui să fie realizată pentru ***pacientul potrivit***, cu ***medicamentul potrivit*** în ***doza corectă*** și la un ***preț de cost accesibil***. Astfel, prescrierea unui medicament trebuie să țină cont de potențialele beneficii și riscuri ale acestuia și medicul trebuie să se asigure că fiecare pas este făcut pentru a maximiza raportul beneficiu / risc. Principiile cheie ale prescrierii sunt descrise în **Cadranul 12.1**.

DE CE AU NEVOIE PACIENȚII DE MEDICAMENTE?

Există multe motive pentru care se prescriu medicamente pacienților. Acestea sunt:

- ***Tratamentul unei boli.*** Un diagnostic pozitiv este esențial înainte de începerea tratamentului pentru a se asigura că un pacient nu este expus inutil unei intervenții terapeutice ce poate fi periculoasă (abordare rațională). Cu toate acestea, există situații în care un diagnostic prealabil nu poate fi stabilit. De exemplu, în septicemie, este justificată inițierea unui tratament antibiotic ***empiric***, deoarece întârzierea intervenției ar expune pacientul la riscuri prea mari (vezi p. 159).
- Ameliorarea simptomelor. Medicamentele sunt frecvent utilizate pentru ameliorarea simptomelor; ex. tratamentul durerilor severe, a constipației, a pruritului. Este esențial să se monitorizeze eficiența tratamentului și să se ia în considerare oprirea acestuia dacă nu mai este indicat.
- Profilaxie. Medicamentele sunt de asemenea administrate și persoanelor sănătoase. În astfel de circumstanțe trebuie să existe un motiv imperios necesar, pentru a se asigura că beneficiile depășesc riscurile. Exemplele includ:
  - profilaxia cardiovasculară primară cu medicamente hipolipemiante (statine)
  - contraceptive orale pentru prevenirea sarcinilor nedorite.

ALEGEREA MEDICAMENTULUI

Alegerea unui medicament depinde adesea de factori clinici (cum ar fi vârsta pacientului, comorbidități și tratamente concomitente), de factori care țin de medicament (disponibilitatea altor medicamente și raportul cost-eficiență) și, din ce în ce mai mult, de factori individuali (care țin de pacient).

Selectarea corectă a medicamentului (opțiunile terapeutice) implică trei elemente:

- eficacitatea medicamentului în situația clinică dată
- balanța între eficacitatea și siguranța medicamentului
- preferința pacientului.

Cadranul 12.1 Principiile cheie de prescriere

- *Fiți clari cu privire la motivele prescrierii.* Obțineți un diagnostic precis și aveți obiective clare cu privire la beneficiile pe care le va avea prescrierea medicamentului.
- *Obțineți un istoric precis al medicației.* Pacienții ar trebui să fie întrebați despre tratamentele curente, medicamentele pe bază de plante fără prescripție medicală și despre consumul de substanțe ilicite. Este necesar de asemenea un istoric al intoleranțelor, inclusiv al reacțiilor alergice propriu-zise.
- *Obțineți un istoric precis al altor factori care ar putea afecta raportul risc: beneficiu al medicamentelor.* Luați în considerare prezența insuficienței hepatice și renale, vârsta, dacă pacienta este însărcinată sau alăptează și comorbiditățile asociate.
- *Stabiliți care sunt așteptările pacientului și tratați orice preocupare a lui.* Furnizați informații de calitate pacientului și răspundeți clar la orice întrebare.
- *Selectați medicamentul cel mai eficient din punct de vedere clinic, cu cel mai bun raport cost-eficiență și cel mai sigur pentru pacient, bazându-vă pe evaluarea făcută pacientului.* Optimizați balanța risc:beneficiu alegând doza optimă și frecvența de administrare, medicamentul potrivit, în cea mai bună formulare pentru calea de administrare și durata potrivită de tratament. Prescrieți în baza autorizației medicamentului, cu excepția cazului în care nu este disponibilă nicio alternativă.
- *Respectați ghidurile terapeutice și recomandările locale și naționale.* Pe baza nevoilor fiecărui pacient, utilizați cele mai solide surse de informare pentru a identifica medicamentul cel mai potrivit pacientului.
- *Scrieți rețetele lizibil utilizând documentele corecte sau prescrieți în format electronic, în funcție de disponibilitate.* Aveți grijă să evitați erorile de medicație.
- *Monitorizați pacientul după începerea medicamentului, atât în ceea ce privește eficiența cât și siguranța medicamentului.* Acest lucru este esențial pentru a optimiza doza, pentru a identifica reacțiile adverse și momentul când să opriți medicamentul. Raportați reacțiile adverse utilizând fișele de raportare spontană, dacă este cazul.
- *Comunicați clar cu alți profesioniști din domeniul sănătății și cu pacienții cu privire la motivele deciziilor de prescriere.* Comunicarea este esențială pentru a optimiza raportul risc:beneficiu al medicamentelor, mai ales atunci când există mai mulți medici prescriptori pentru un pacient.
- *Prescrieți în cadrul competențelor dumneavoastră.* Prescrierea ar trebui să se încadreze în limitele cunoștințelor și experienței dvs. Nu vă fie teamă să cereți sfaturi și asigurați-vă că sunt verificate prescripțiile complexe (ex. atunci când calculați dozele).

Adaptate după Societatea Britanică de Farmacologie (British Pharmacological Society; https://www.bps.ac.uk/education-engagement/teaching-pharmacology/ten-principles-of-good-prescribing.

Cadranul 12.2 Evaluarea unui medicament nou

Faza I: Voluntari sănătoși (de obicei bărbați)
- Prima utilizare la om
- Evaluarea siguranței și toxicității
- Evaluare farmacocinetică
- Uneori evaluare farmacodinamică
- Aproximativ 100 de subiecți

Faza II: Prima evaluare la pacienți
- Evaluarea siguranței și toxicității
- Identificarea intervalului de doze
- Monitorizare farmacocinetică și farmacodinamică
- Aproximativ 500 de subiecți

Faza III: Utilizare la un grup mai mare de pacienți
- Obiectivul principal este evaluarea eficacității
- Siguranța și toxicitatea sunt de asemenea monitorizate
- Adesea sunt studii multicentrice
- Sunt incluși aproximativ 2.000 de pacienți

Faza IV: Supravegherea după punerea pe piață
- Monitorizarea medicamentului la toții pacienții la care s-a prescris
- Evaluarea eficacității, siguranței și toxicității
- Cuantificarea efectelor adverse neobișnuite ale medicamentului
- Fișa de raportare a reacțiilor adverse (Yellow card) și raportarea spontană a reacțiilor adverse
- Un număr foarte mare de pacienți sunt adesea monitorizați

Cel mai frecvent mod de evaluare a eficacității unui medicament este studiul clinic controlat randomizat (RCT, randomized controlled trial) (**Cadranul 12.2**), deși și alte abordări pot să aducă informații valoroase (vezi Cap. 4). Deși reacțiile adverse severe frecvente sunt identificate în studiile inițiale din cadrul dezvoltării medicamentului respectiv și în RCT, reacțiile adverse rare (frecvent grave) sunt cel mai adesea identificate numai după autorizarea medicamentelor prin studii de monitorizare după punerea pe piață (farmacovigilență) (vezi **Cadranul 12.2**). Toți pacienții ar trebui să aibă posibilitatea să fie implicați în luarea deciziilor cu privire la tratamentul lor medical, inclusiv cele referitoare la medicamente, așa numitul proces ***de decizie luată în comun (shared decision-making)*** (vezi p. 11). Trebuie discutate preferințele pacienților, pentru a le permite să fie parteneri egali în luarea deciziilor cu privire la oprtunitate și la modul cum doresc să fie tratați. Această abordare îmbunătățește complianța la regimurile terapeutice indicate.

Lecturi suplimentare

Aronson JK. Rational prescribing, appropriate prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:229–230.

DOZA

Doza administrată pacientului este esențială pentru determinarea eficacității și siguranței medicamentelor. Dozele adecvate de medicament vor fi de obicei determinate pe baza rezultatelor așa-numitelor studii de ***„dozare"*** realizate în cursul fazelor de dezvoltare a medicamentelor (vezi **Cadranul 12.2**).

În unele cazuri, dozele de medicament sunt ***fixe***, tuturor pacienților li se administrează aceeași doză: de exemplu, levonorgestrel pentru contracepția de urgență (vezi p. 1469). Aceste situații sunt însă rare. Deși majoritatea pacienților iau 75 mg aspirină zilnic, doze de până la 300 mg zilnic au fost utilizate pentru prevenirea secundară a infarctului miocardic (vezi p. 1086).

În mod obișnuit, dozele sunt ***titrate***. Pentru multe medicamente există variații interindividuale largi ale răspunsului terapeutic. În consecință, deși o anumită doză poate să nu aibă vreun efect terapeutic la o persoană, la altcineva, aceeași doză poate provoca toxicitate gravă. Acest lucru se datorează faptului că, concentrația medicamentului care ajunge în circulația sistemică – adică expunerea la medicament – variază între indivizi chiar și pentru aceeași doză și expunerea este cea care determină răspunsul la medicamente, atât din punct de vedere al eficacității, cât și al siguranței. Factorii farmacocinetici (inclusiv diferențele dintre ratele de absorbție, metabolizare și excreție ale medicamentelor) sunt principalii factori determinanți ai unei astfel de variabilități a expunerii între indivizi.

Variabilitatea răspunsului la o expunere echivalentă, se poate datora și ***factorilor farmacodinamici***, existând diferențe de sensibilitate ale țintelor farmacologice. Acestea pot fi receptori, enzime, canale ionice, transportori, ADN sau factori de transcripție.

Deoarece nu este ușor de cuantificat expunerea, doza este elementul utilizat în aprecierea acesteia. Mai mult, nu este întotdeauna posibil să se prevadă variabilitatea farmacodinamică. Din aceste două motive medicii prescriptori ar trebui să inițieze tratamentul cu un medicament în doză mică și să titreze până la ***doza minim eficientă***. Acest lucru poate ajuta la depășirea variabilității interindividuale a curbei doză (concentrație) – răspuns terapeutic. Există astfel o creștere a răspunsului proporțional cu creșterea dozei până la atingerea unui efect de platou (**Fig 12.1**).

Farmacocinetica

Farmacocinetica studiază ***acțiunea organismului uman asupra medicamentului***. Aceasta include 4 procese diferite: absorbția, distribuția, metabolizarea și excreția. Vârsta, greutatea corporală, funcția renală și hepatică, medicamentele concomitente, comorbiditățile, dieta, fumatul și alcoolul sunt factori cunoscuți care afectează farmacocinetica medicamentelor și, astfel, cresc variația interindividuală a dozei necesare de medicament. Factorii genetici care afectează farmacocinetica medicamentelor joacă de asemenea un rol important în răspunsul individual al pacienților.

Absorbția

Medicamentele pot fi administrate pe diferite căi (**Cadranul 12.3**), dar calea orală este cea mai frecvent utilizată. Biodisponibilitatea (Cadranul 12.4) și rata de eliminare sistemică (prin metabolizare hepatică sau excreție renală) reprezintă factorii determinanți principali ai concentrației plasmatice a unui medicament după administrare orală. Biodisponibilitatea orală a unui medicament depinde de măsura în care acesta:

- ***Este degradat în tractul gastrointestinal***, în special de acidul gastric.
- ***Nu are posibilitatea de a traversa epiteliul gastrointestinal***. Medicamentele pot traversa epiteliul fie prin difuziune pasivă fie prin transport activ cu ajutorul transportorilor existenți în mucoasa intestinală. Transportorii pot fi în general împărțiți în transportori de influx (ex. transportorul de influx PEPT1 este necesar pentru absorbția penicilinelor) și transportori de eflux, care limitează absorbția unui medicament (ex. glicoproteina P este un transportor de eflux care limitează absorbția digoxinei).
- ***Este metabolizat în ficat*** înainte de a ajunge în circulația sistemică („prim pasaj" hepatic). Primul pasaj hepatic poate fi evitat prin administrarea medicamentului parenteral sau topic.

Distribuția

Este procesul prin care medicamentele sunt distribuite din fluxul sanguin către organe și celule. Majoritatea medicamentelor vor circula în fluxul sanguin legate de proteinele plasmatice, cel mai frecvent de albumină. Forma liberă a medicamentului, care este forma activă, este de obicei în echilibru dinamic cu forma legată de proteinele plasmatice, aceasta din urmă fiind eliberată pe măsură ce concentrația de medicament liber scade.

Metabolismul

Metabolizarea medicamentelor are loc în diferite organe, însă ficatul este cel mai frecvent implicat. Metabolizarea implică transformarea medicamentelor liposolubile în compuși hidrosolubili ce pot fi excretați de rinichi. Prin metabolizare, medicamentele sunt de obicei inactivate, dar în unele cazuri, un promedicament poate fi transformat într-un compus activ (ex. enalapril în enalaprilat) sau se pot forma metaboliți toxici (N-acetil-parabenzochinonă în cazul intoxicației cu paracetamol). Metabolizarea medicamentelor are loc în două etape:

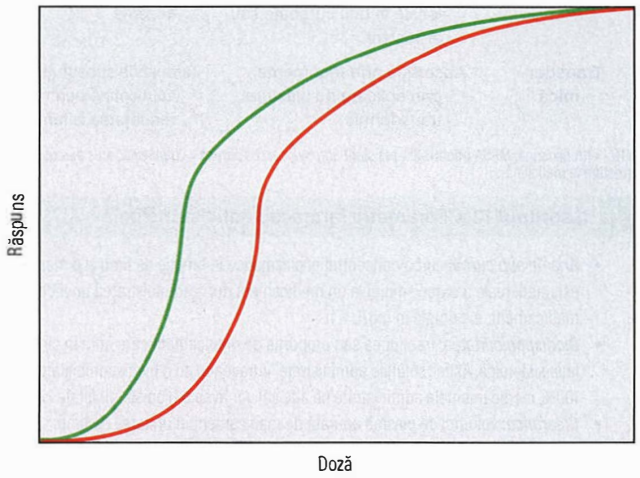


Fig. 12.1 Curba doză–răspuns, care arată răspunsul variabil al diferiților pacienți la aceeași doză de medicament. Pacientul reprezentat de linia roșie necesită o doză mai mare de medicament pentru a obține același efect dorit față de pacientul reprezentat de linia verde, și are astfel un risc mai mare de a prezenta reacții adverse.

Cadranul 12.3 Căile de administrare a medicamentelor

Cale	Descriere	Exemple
Bucală	Absorbție rapidă, evitarea metabolizării la primul pasaj hepatic	Midazolam pentru status epilepticus
Epidurală	Administrarea medicamentelor în spațiul epidural din jurul măduvei spinării	Anestezie epidurală pentru ameliorarea durerii din timpul travaliului
Inhalatorie	Obținerea unor concentrații mari la locul procesului patologic cu absorbție sistemică limitată	Salbutamol pentru tratamentul crizei de astm
Intramuscular	Mai ușor de administrat decât pe cale intravenoasă, dar absorbția este mai puțin previzibilă	Adrenalina (epinefrina) în anafilaxie
Intranazală	Adesea utilizată pentru efect local	Corticosteroizii intranazali în boli alergice
Intratecală	Utilizată pentru a obține nivele locale crescute de medicament	Metotrexat în leucemia acută limfoblastică
Intravenoasă	100% din doză intră în circulația sistemică, dar este invazivă și incomodă pentru pacient	Teicoplanina intravenos pentru tratamentul infecțiilor invazive cu MRSA
Orală	Cea mai obișnuită cale, convenabilă, dar anumite medicamente sunt metabolizate la primul pasaj hepatic	Ramipril pentru hipertensiune
Intrarectală	Pentru efect local în afecțiuni rectale sau ale colonului, Pentru efect sistemic când administrarea orală sau intravenoasă nu este posibilă	Prednisolon clismă pentru boală inflamatorie intestinală cu localizare rectală Diazepam pentru convulsii
Subcutanată	Absorbție bună, medicamentul poate fi autoadministrat	Insulina în diabet
Sublinguală	Absorbție rapidă, evită primul pasaj hepatic	Nitroglicerină (NTG) pentru tratamentul crizei de angină pectorală
Topică	Utilizată pentru aplicarea locală în boli cutanate sau articulare	Corticosteroizii în eczeme
Transdermică	Absorbția prin tegumente, prin aplicare de plasture transdermic	Terapie de substituție cu nicotină pentru renunțarea la fumat

NTG - nitroglicerină; MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* = *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină

- ***Faza I:*** reacții de oxidare, reducere și hidroliză. Aceste reacții sunt catalizate în mare parte de o familie de izoenzime, cunoscută sub numele de sistemul citocrom P450. Inhibarea sau inducerea activității izoenzimelor citocromului P450 sunt cauze majore de interacțiuni medicamentoase (vezi p. 259).
- ***Faza II***: reacții de conjugare cu grupări glucuronil, sulfat sau cu alte substanțe. Prin aceste reacții, medicamentele devin mai hidrosolubile.

Variabilitatea genelor care codifică enzimele de metabolizare a medicamentelor (**Cadranul 12.5**) este un factor determinant major al diferențelor interindividuale în răspunsurile terapeutice și în apariția efectelor adverse la tratamentul medicamentos. Un sfert din toate medicamentele aprobate sunt substraturi pentru o singură izoenzimă, CYP2D6. Fenotipul de metabolizator lent (funcție redusă) crește riscul de toxicitate, de exemplu al unor antidepresive (ex. inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, ISRS) sau al antipsihoticelor (ex. risperidona) care suferă metabolizare prin CYP2D6.

Conversia redusă a unui promedicament în metabolitul său activ poate compromite, de asemenea, eficacitatea acestuia la unii pacienți; de exemplu codeina, care este un promedicament, fiind transformată în morfină sub acțiunea CYP2D6, nu va determina un efect analgezic la pacienții cu fenotipul de metabolizator lent al CYP2D6. La persoanele care prezintă mai mult de două variante ale genei *CYP2D6* normale (metabolizatorii ultra-rapizi), se produce o metabolizare crescută a medicamentului și eșec terapeutic la dozele uzuale. Metabolizarea ultrarapidă poate duce de asemenea la o toxicitate crescută a unui promedicament cum este codeina, deoarece se produce o conversie crescută în morfină, crescând astfel riscul de depresie respiratorie la doze terapeutice, în special la copiii cu obstrucție de căi respiratorii superioare, de exemplu la cei cu amigdale sau vegetații adenoide mari.

Warfarina este metabolizată în principal prin CYP2C9. Până la 10% dintre indivizii din diverse populații au o activitate redusă a CYP2C9. Astfel de indivizi metabolizează warfarina mai lent, prezentând niveluri plasmatice mai ridicate, un risc mai mare de sângerare și necesită astfel doze mai mici pentru menținerea raportul internațional normalizat (INR, international normalized ratio) la valori corespunzătoare. Atunci când se combină polimorfismele genetice ale CYP2C9, împreună cu cele ale genei complexului vitaminei K epoxid reductazei (*VKPRC1*, vitamin K epoxide reductase complex 1) (un factor de variabilitate farmacodinamică), cu vârsta și cu indicele de masă corporală (IMC), peste 50% din variația individuală a dozei zilnice necesare poate fi prezisă. S-a demonstrat că genotiparea *CYP2C9* și *VKORC1* anterior inițierii tratamentului îmbunătățește controlul anticoagulării.

Cadranul 12.4 Parametrii farmacocinetici principali

- *Aria de sub curbă:* curba concentrației plasmatice în funcție de timp și o măsură a expunerii reale a organismului la un medicament după administrarea unei doze de medicament; exprimată în mg/L × h.
- *Biodisponibilitatea:* fracțiunea sau proporția de medicament care intră în circulația sistemică. Astfel, soluțiile administrate intravenos au o biodisponibilitate de 100%, medicamentele administrate pe alte căi vor avea o biodisponibilitate <100%.
- *Clearance:* volumul de plasmă epurată de medicament în unitatea de timp.
- C_{max}: concentrația plasmatică maximă după administrarea medicamentului.
- *Concentrație:* cantitatea de medicament într-un volum precizat. Chiar și atunci când doza este similară, concentrațiile (și astfel expunerea) vor varia între indivizi.
- *Doză:* cantitatea de medicament administrată. Aceasta poate fi măsurată în micrograme, miligrame sau grame. Ocazional, doza poate fi administrată în raport cu greutatea sau suprafața corporală.
- *Doza de încărcare:* o doză inițial mai mare pentru a obține imediat o concentrație terapeutică plasmatică sau tisulară. Este de obicei rezervată situațiilor de urgență, dar poate fi folosită și în cazul medicamentelor cu timp de înjumătățire lung, pentru care ar fi necesar o perioadă lungă de timp pentru a atinge concentrația terapeutică de echilibru dorită.
- *Timpul de înjumătățire:* timpul după care se atinge jumătate din concentrația inițială de medicament. Pentru majoritatea medicamentelor, în administrare repetată este necesar un interval de 4-5 ori timpul de înjumătățire pentru a atinge starea de echilibru.
- *Stare de echilibru:* pentru majoritatea medicamentelor reprezintă situația în care administrarea medicamentului este în echilibru dinamic cu eliminarea sa.
- T_{max}: timpul necesar pentru a atinge C_{max}.
- V_d: volumul de distribuție - volumul aparent în care este distribuit medicamentul. Medicamentele cu un V_d scăzut se găsesc predominat în circulație, în timp ce medicamentele cu V_d mare difuzează în compartimentele tisulare periferice, cum ar fi țesutul adipos. Medicamentele cu V_d mic pot fi eliminate prin hemodializă în condițiile unei intoxicații acute, în timp ce medicamentele cu V_d mare nu.

Cadranul 12.5 Polimorfismele genetice care influențează efectul unor medicamente

Organ sau sistem implicat	Gene/alele asociate	Medicament/ fenotip de răspuns la medicament	Farmacocinetică /Farmacodinamică
Sânge			
Eritrocite	*G6PD* *TPMT*2*	Primachina și alte medicamente înrudite Neutropenia indusă de azatioprină/6MP	Farmacodinamică Farmacocinetică
Neutrofile	*UGT1A1*28*	Neutropenia indusă de irinotecan	Farmacocinetică
Trombocite	*CYP2C19*2*	Tromboza de stent	Farmacocinetică
Coagulare	*CYP2C9*2, *3, VKORC1*	Doza necesară de Warfarină	Mixtă
Creier și sistem nervos periferic			
Deprimarea SNC	*CYP2D6*N*	Sedarea și deprimarea respiratorie induse de codeină	Farmacocinetică
Anestezie	Butirilcolinesterază	Apnee prelungită	Farmacocinetică
Nervi periferici	*NAT-2*	Neuropatia periferică indusă de izoniazidă	Farmacocinetică
Hipersensibilitatea medicamentoasă și afectarea hepatică			
	*HLA-B*57:01*	Hipersensibilitatea indusă de abacavir	Farmacodinamică
	*HLA-B*15:02*	Sindromul Stevens-Johnson indus de carbamazepină (în unele populații asiatice)	Farmacodinamică
	*HLA-A*31:01*	Hipersensibilitatea indusă de carbamazepină în populația caucaziană și japoneză	Farmacodinamică
	*HLA-B*58:01*	Reacții cutanate severe induse de allopurinol	Farmacodinamică
	*HLA-B*57:01*	Hepatotoxicitate indusă de flucloxacilină	Farmacodinamică
Malignități			
Cancer de sân	*CYP2D6*	Răspunsul la tamoxifen	Farmacocinetică
Leucemie mieloidă cronică	*BCR-ABL*	Imatinib și alți inhibitori de tirozin kinază	Farmacodinamică
Cancer de colon	*KRAS*	Eficacitatea cetuximabului	Farmacodinamică
Tumori stromale gastrointestinale	*c-kit*	Eficacitatea imatinibului	Farmacodinamică
Cancer pulmonar	*EGFR*	Eficacitatea geftinimibului	Farmacodinamică
	EML4-ALK	Eficacitatea crizotinibului	Farmacodinamică
Melanom malign	*BRAF V600E*	Eficacitatea vemurafenibului	Farmacodinamică
Mușchi			
Anestezice generale	Receptori Ryanodinici	Hipertermia malignă	Farmacodinamică
Statine	*SLCO1B1*	Miopatie/rabdomioliză	Farmacocinetică

(Adaptat după Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. Drug Discov Today *2011; 16:852–861.)*

Diferențele individuale în activitatea tiopurin metiltransferazei (TPMT, thiopurine methyltransferase), o enzimă de fază II, sunt utilizate pentru a determina dozarea sigură a imunosupresoarelor mercaptopurina și azatioprina. TMPT inactivează aceste medicamente și prin urmare se efectuează testarea activității TMPT în mod obișnuit pentru a determina dozele inițiale optime pentru a reduce riscul supresiei medulare asociate tratamentului cu aceste imunosupresoare.

Excreția

Excreția medicamentelor și a metaboliților acestora are loc cel mai frecvent prin rinichi, deși eliminarea prin scaun, respirație și transpirație reprezintă alte căi de excreție. În rinichi, forma liberă a medicamentului este filtrată glomerular și excretată în urină, dacă medicamentul este hidrosolubil. Medicamentele liposolubile sunt de obicei reabsorbite în tubii renali. Unele medicamente, cum ar fi benzilpenicilina, sunt secretate activ în tubul contort proximal. În insuficiența renală este redusă eliminarea medicamentelor hidrosolubile, activ în tubul contort proximal. În insuficiența renală este redusă eliminarea medicamentelor.

Farmacodinamica

Farmacodinamica este studiul ***modificărilor pe care medicamentul le face în organism***. Variabilitatea acțiunii medicamentului poate fi datorată modificării expresiei țintei medicamentului, a afinității sau selectivității acestuia. Aceste modificări pot fi cauzate de factori genetici și/sau de boală. De exemplu, în insuficiența hepatică, factorii farmacodinamici pot determina sensibilitatea la medicament, în plus față de modificările farmacocinetice.

Factorii genetici care afectează farmacodinamica medicamentelor, joacă și un rol în determinarea răspunsului individual la medicație. De exemplu, mutația genei receptorului β2 poate modifica răspunsul la cel mai utilizat bronhodilatator, salbutamolul. Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, cel mai frecvent deficit enzimatic, poate predispune pacienții care iau primaquină, dapsonă, sulfonamide sau rasburicază, la hemoliză eritrocitară acută. Cel mai mare avans clinic în acest areal a fost realizat prin terapia țintită din cancere și prin siguranța medicamentelor. Secvențierea genomului cancerelor a identificat noi mutații, ceea ce a dus la dezvoltarea terapiilor țintite. S-a obținut astfel un succes remarcabil, de exemplu, trastuzumab este administrat doar pacientelor cu cancer de sân al căror celule tumorale exprimă receptorul

pentru factorul de creștere epidermală HER2. Unele reacții mediate imun, ce implică tegumentul sau ficatul pot fi acum prezise de genotiparea unor polimorfisme ale antigenului leucocitar uman (HLA). De exemplu, determinarea genotipului pentru *HLA-B*57:01* înainte de inițierea terapiei cu abacavir (antiviral antiHIV), a dus la eliminarea în mare parte a hipersensibilității la acest medicament. În mod asemănător, *HLA-B*15:02* predispune pacienții din sud-estul Asiei, care iau carbamazepina, la sindromul Stevens-Johnson.

Pe măsură ce descoperim mai multe informații despre genomul uman, și despre faptul că multe medicamente se metabolizează pe mai multe căi și acționează pe mai multe ținte, din care multe au expresie polimorfică, devine posibil ca în viitor să folosim aceste informații pentru a personaliza terapia medicamentoasă cu scopul de a îmbunătăți atât eficacitatea cât și siguranța medicamentelor. Perspectiva terapiei personalizate va fi îmbunătățită atunci când farmacocinetica și farmacodinamica vor fi mai bine înțelese, ceea ce va permite ca selecția și dozarea medicamentelor să fie mult mai precise. O componentă importantă în demersul ***medicinei personalizate*** este creșterea disponibilității secvențierii genomului uman în practica medicală obișnuită (cum ar fi proiectul Genomics England 100.000).

Lecturi suplimentare

Relling MV, Evans ME. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 326:343–350.
Wang L, McLeod JL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; 364:1144–1153.

PRESCRIEREA MEDICAMENTELOR PENTRU POPULAȚIILE SPECIALE

Marea majoritatea a medicamentelor sunt evaluate în trialuri clinice, și prin aceasta au primit licență de utilizare la adulți. Medicii trebuie să ia în calcul chestiuni specifice atunci când prescriu medicamente în alte populații speciale.

De exemplu, utilizarea medicamentelor la copii, ridică probleme speciale. Farmacocinetica medicamentelor este diferită la persoanele tinere:

- ***Absorbția:*** motilitate intestinală redusă, evacuare gastrică întârziată și aciditate gastrică redusă.
- ***Distribuția:*** cantitatea crescută de apă (și conținutul relativ redus de grăsime) crește volumul de distribuție pentru medicamentele hidrosolubile; barieră hematoencefalică imatură.
- ***Metabolismul:*** metabolism hepatic imatur (până la vârsta de 1 an).
- ***Excreția:*** mecanisme de excreție renală imature (până la vârsta de 6 luni).

Deci, extrapolând de la dozele pentru adult, ajustarea doar pentru masa corporală, poate duce la prescrierea de doze prea mari (cu potențial toxic).

Probleme legate de calea de administrare a medicamentelor la copii:

- ***Orală***: ridică probleme la nou-născuți din cauza tranzitului gastric încetinit, iar dozarea precisă a lichidelor poate fi dificilă din cauza refuzului sau a scuipatului medicației.
- ***Intramusculară (IM):*** masa musculară redusă poate duce la absorbție mai lentă.
- ***Intravenoasă (IV):*** risc de supraîncărcare lichidiană, necesar de perfuzare mai lentă.

În plus, multe tratamente nu au fost studiate în trialuri specifice copiilor sau adolescenților, și de aceea beneficiile și riscurile lor nu au fost evaluate corespunzător la aceștia. Profilul de reacții adverse medicamentoase poate fi diferit la copii, comparativ cu adulții, de exemplu, sindromul Reye la copiii tratați cu aspirină sau idei de suicid la adolescenții cu depresie tratați cu ISRS (vezi p. 780).

Sarcina

Patru din cinci femei însărcinate folosesc medicamente prescrise de medic sau OTC (over-the counter) pe perioada sarcinii. Nu există multe informații publicate despre siguranța majorității medicamentelor în sarcină. Clinicienii trebuie să fie foarte precauți atunci când prescriu medicamente femeilor însărcinate și doar tratamentul esențial trebuie administrat. Există modificări semnificative în fiziologia maternă care determină consecințe asupra prescrierii medicamentelor.

Farmacocinetică

- ***Absorbția***: motilitate intestinală redusă și evacuare gastrică întârziată, reflux gastric accentuat și greață.
- ***Distribuția:*** volum plasmatic total crescut (cu până la 40%), grăsime corporală crescută, albumină scăzută.
- ***Metabolismul:*** fără modificări majore.
- ***Excreția***: rata de filtrare glomerulară (RFG) crescută (cu până la 50% mai mare).

Există de asemenea un transfer semnificativ medicamentos în circulația fetală. Fluxul sanguin spre placentă crește cu 1000% în ultimele 6 luni de sarcină. Suprafața placentei (și implicit suprafața de absorbție medicamentoasă), este cea mai mare la termen. Medicamentele cu moleculă <1 kDa pot traversa placenta, iar principalul determinant al concentrației medicamentoase fetale este concentrația din sângele mamei.

Până la 1% din malformațiile fetale pot fi din cauza efectelor adverse medicamentoase. În plus față de diferențele farmacocinetice și farmacodinamice observate la persoanele tinere (vezi p. 256), se întâlnesc probleme adiționale, atunci când există expunerea fătului la medicație. Structura și funcția organelor este cea mai susceptibilă la modificări în special în perioada organogenezei (săptămânile 2–14 din sarcină), la care se adaugă perioada în care femeia nu știe că este însărcinată. Se cunosc multe medicamente care cauzează anomalii în dezvoltarea fătului, denumite medicamente teratogene (**Cadranul 12.6**). În plus, pentru medicamentele excretate în lichidul amniotic, expunerea este crescută prin reînghițirea și recircularea acestuia de către făt.

Când un medicament cunoscut ca fiind teratogen este necesar în sarcină (ex. anticonvulsivante sau litiu), potențialul de efecte adverse trebuie discutat cu părinții, preferabil înainte de concepție. Cel mai bine cunoscut efect teratogen este cel de malformații structurale; de

Cadranul 12.6 Substanțe teratogene la om

Medicamentul sau clasa	Efectul
IECA (inhibittorii enzimei de conversie ai angiotensinei)	Oligohidramnios
Retinoizi, ex. izotretinoin	Anomalii multiple
Carbimazol	Hipotiroidism neonatal; Anormalii ale creșterii osoase
Fluconazol	Tetralogia Fallot
Antiepileptice: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina, valproatul	Văl palatin despicat, anomalii faciale, defect de tub neural, întârziere în dezvoltarea neurală
AINS	Întârzierea în închiderea ductului arterial
Medicamente citotoxice	Majoritatea se presupune că a sunt teratogene
Litiu	Anomalia Ebstein
Misoprostol	Sindromul Moebius (afecțiune neurologică rară)
Talidomida (și posibil lenalidomida)	Focomelie

Notă: Toate medicamentele trebuie evitate în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc în mod clar riscul.

exemplu, boli cardiace congenitale. Cu toate acestea, medicamentele teratogene pot produce modificări de dezvoltare neurologică fără defecte structurale evidente. De exemplu, expunerea la valproat poate determina neurotoxicitate, care se manifestă prin alterarea cogniției și a comportamentului. Literatura medicală relevantă trebuie consultată atunci când se prescriu medicamente femeilor însărcinate.

Femeile care alăptează

Deși majoritatea medicamentelor pot fi detectate în laptele matern, cantitatea este în general mică. Aceasta se datorează faptului că, pentru majoritatea medicamentelor, concentrația în lapte este în echilibru cu cea plasmatică (fracțiunea nelegată de proteine). Câteva medicamente (ex. aspirina, carbimazolul, metotrexatul) pot cauza reacții adverse sugarului. Acesta e cazul medicamentelor care determină reacții idiosincrazice unde nu există relație între concentrație și efect (reacție adversă de tip B (vezi p. 258). Literatura medicală relevantă trebuie consultată atunci când se prescriu medicamente femeilor care alăptează.

Prescrierea la vârstnici

Prescrierea medicamentelor la vârstnici necesită atenție specială. Vârsta avansată alterează farmacocinetica:

- ***Absorbția:*** redusă din cauza diminuării motilității intestinale și fluxului sanguin.
- ***Distribuția:*** diminuarea cantității totale de apă afectează volumul de distribuție pentru medicamentele hidrosolubile; creșterea grăsimii corporale afectează volumul de distribuție a medicamentelor liposolubile.
- ***Metabolism:*** flux hepatic redus și funcție enzimatică redusă.
- ***Excreție:*** funcția renală se reduce odată cu vârsta cu o rată de 1 mL/min după vârsta de 40 ani.

Vârsta avansată modifică farmacodinamica:

- ***Exagerarea efectelor farmacodinamice*** a medicamentelor cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, cardiovascular și gastrointestinal. Exemple de probleme frecvent întâlnite la administrarea medicamentelor la vârstnici pot fi observate în **Cadranul 12.7.** Extrapolarea dozelor de la adulți la vârstnici poate duce la niveluri plasmatice toxice la pacienții vârstnici.

  Considerații suplimentare includ:
- ***Comorbiditățile***, frecvent asociate cu polifarmacia, duc la creșterea apariției de interacțiuni boală-medicament sau medicament-medicament.

i **Cadranul 12.7** Reacții adverse medicamentoase frecvente la pacienții vârstnici

Medicamentul sau clasa	Efectul
Nitrați **α-blocante** **Diuretice de ansă**	Hipotensiune posturală
Diuretice (tiazidice)	Intoleranță la glucoză, gută
Medicamente antimuscarinice **Antidepresive triciclice** **Neuroleptice** **Anticonvulsivante** **Hipnotice** **Opioide**	Confuzie, disfuncție cognitivă
AINS	Eroziuni gastrice Leziuni ale intestinului subțire sau colonului (mai rare decât cele gastrice) Hemoragie digestivă superioară Ulcer peptic perforat Retenție hidrosalină Afectare renală

- ***Concordanța cu regimul terapeutic*** diminuă pe măsură ce numărul de medicamente prescrise crește și este slabă, în special la cei cu afectare cognitivă (vezi p. 315).

Pacienții cu boală renală

Prescrierea medicamentelor care se elimină în principal pe cale renală poate fi problematică la pacienții care prezintă boală renală cronică.

În boala renală cronică filtrarea glomerulară redusă a medicamentelor duce la un clearance renal redus, timp de înjumătățire prelungit și potențial de acumulare a medicamentelor. Luând în calcul aceste considerații semnificative farmacocinetice, pacienții cu boală renală cronică sunt mai susceptibili la reacții adverse medicamentoase. În plus, unele medicamente, cum ar fi tiazidele sau diureticele tiazid-like, cu acțiune pe secțiunea luminală a ductului colector, sunt ineficiente în boala renală cronică avansată.

Nivelul funcției renale sub care doza unui medicament trebuie ajustată, depinde de proporția eliminată prin excreție renală și toxicitatea acestuia. Pentru multe medicamente la care nu există o relație doză-reacție adversă, nu este necesară ajustarea foarte precisă a dozelor, doar o schemă simplă de reducere a dozelor. Pentru medicamentele mai toxice cu indice terapeutic îngust sau pentru pacienții cu greutatea foarte mică/mare, este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale. Atunci când, atât eficacitatea, cât și toxicitatea, sunt strâns legate de concentrația plasmatică, doza trebuie ajustată conform răspunsului clinic şi concentrației plasmatice.

Funcția renală poate fi măsurată în mai multe moduri. Funcția renală variază cu vârsta. Nou-născuții la termen au 30% din capacitatea renală a unui adult, iar funcția renală ajunge la nivelul unui adult între lunile 9 și 12. După decada a 4-a, RFG scade cu aprox. 1 mL/min/an. Creatinina serică este o măsură simplă a funcției renale, dar depinde de masa musculară şi crește doar atunci când 50% din funcția renală este pierdută. Estimările RFG sunt mai utile, pentru că iau în calcul vârsta şi sexul (unele iau în calcul şi greutatea şi etnia). Majoritatea ajustărilor de doze sunt recomandate să fie făcute utilizând RFG estimată sau clearance-ul creatininei (de obicei calculat prin formula Cockcroft-Gault). Deși există o bună corelație între cele două măsurători, la greutăți extreme pot exista diferențe semnificative, de aceea literatura relevantă trebuie consultată atunci când se prescriu medicamente la pacienți cu boală renală cronică, pentru a fi sigur că metoda de măsurare aleasă este cea corespunzătoare.

Diverse tipuri de nefrotoxicitate indusă de medicament:

- ***Pre-renal***: diuretice (volum), IECA (perfuzie renală), medicație antihipertensivă (hipotensiune).
- ***Intrinsec:*** glomerular (AINS), imun (IPP), tubular (litiu).
- ***Post-renal:*** cristalizarea medicamentului (aciclovir), cristale de oxalați (allopurinol).

Pe cât posibil trebuie evitate medicamentele nefrotoxice, în special cele OTC cum sunt AINS, la pacienții cu boală renală cronică.

Pacienții cu boală hepatică

Prescrierea medicamentelor care necesită metabolizare hepatică ca şi cale principală de clearance medicamentos poate fi problematică la pacienții care au boală hepatică cronică.

În boala hepatică cronică, fenomenul primului pasaj hepatic este diminuat. În plus, există frecvent șunturi porto-sistemice. Din acest motiv, în cazul administrării orale, aceste condiții conlucrează la creșterea cantității de medicament care ajunge în circulația sistemică, crescând expunerea la medicament pentru dozele neajustate. Unele medicamente necesită metabolizare hepatică pentru a fi eficiente

(pro-medicamentele, ex. clopidogrelul). Pentru promedicamente, prezența bolii hepatice cronice și/sau a șunturilor portosistemice, reduce cantitatea de medicament care suferă activare hepatică, ceea ce duce la o concentrație mai mică de substanță activă.

Evaluarea severității bolii hepatice cronice necesară pentru ajustarea dozelor este și mai imprecisă decât cea pentru insuficiența renală. Deși există scoruri validate pentru prezicerea evoluția bolii hepatice cronice, cum sunt scorul Child-Pugh şi MELD (vezi p. 1290), acestea nu sunt folosite de rutină pentru luarea deciziei de ajustare a dozei de medicament. Abordarea clinică holistică este preferată, iar literatura relevantă trebuie consultată atunci când se prescriu medicamente la pacienții cu boală hepatică cronică.

Medicamente care cauzează injurie hepatică:

- ***hepatită***: paracetamol, amiodaronă, azatioprină
- ***steatoză:*** tetracicline
- ***colestază:*** co-amoxiclav, nifedipin.

La pacienții cu boală hepatică cronică trebuie evitate hepatotoxicele atunci când este posibil sau trebuie reduse dozele. De exemplu, doar 2 g/zi de paracetamolul se pot administra în boala hepatică cronică, comparativ cu 4 g/zi la cei fără injurie hepatică.

MONITORIZAREA TERAPIEI MEDICAMENTOASE

Combinația dintre farmacocinetică şi farmacodinamică cauzează variabilitate în răspunsul terapeutic, ceea ce face ca monitorizarea efectelor tratamentului să fie esențială. Se utilizează trei tipuri de abordări:

- ***Selecția dozelor pre-tratament.*** Pentru pacienții care au disfuncție renală/hepatică cunoscută/suspectată, de obicei este posibilă estimarea dozelor conform RFG (vezi p. 1346) sau evaluării clinice a bolii hepatice cronice (vezi p. 1268).
- ***Măsurarea concentrațiilor plasmatice a medicamentelor.*** Dozele pot fi ajustate conform concentrațiilor plasmatice, pentru câteva medicamente (**Cadranul 12.8**). Această tehnică este utilă doar când ambele criterii sunt îndeplinite:
  - Kitul de măsurare a concentrației este disponibil şi acurat.
  - Concentrațiile plasmatice se corelează bine atât cu eficacitatea terapeutică cât şi cu toxicitatea.

  Monitorizarea medicamentelor se referă la individualizarea dozelor prin menținerea concentrației plasmatice sau sanguine în intervalul terapeutic. Monitorizarea terapeutică este utilizată în două situații importante:
  - când medicamentele sunt administrate profilactic pentru a preveni apariția unei situații, cum ar fi crizele convulsive, aritmiile cardiace, episoadele depresive sau maniacale, crizele de astm bronșic sau rejetul de organ
- pentru evitarea toxicității severe, cum ar fi pentru aminoglicozide, care, spre deosebire de cele mai multe antibiotice, au indice terapeutic îngust.

Cadranul 12.8 Câteva medicamente la care se utilizează monitorizarea dozelor terapeutice

Medicament	Intervalul terapeutic al concentrației plasmatice	Nivelul toxic	Momentul optim de măsurare a concentrației post-administrare
Carbamazepină	20–50 µmol/L	>50 µmol/L	>8
Ciclosporină	50–200 µg/L	>200 µg/L	Pre-administrare
Digoxin	1,3–2,6 nmol/L	>2,6 nmol/L	>8
Gentamicină	Prag <2 mg/L	>2 mg/L	Pre-administrare
	Vârf 5–10 mg/L	>12 mg/L	>1
Litiu	0,6–1,0 mmol/L	>1,5 mmol/L	>10
Fenitoină	40–80 µmol/L	>80 µmol/L	>10
Teofilină	55–110 µmol/L	>110 µmol/L	>4
Vancomicină	15–20 mg/L	>20 mg/L	Pre-administrare

Măsurarea efectelor terapeutice

Pentru multe medicamente, ajustarea dozelor este realizată în funcție de starea pacienților (abordarea farmacodinamică). Monitorizarea implică titrarea dozelor pentru asigurarea eficacității terapeutice sau evitarea toxicității. Măsurătorile obiective (tensiunea arterială la pacienții care urmează terapie antihipertensivă, sau leucocitele la pacienții care urmează terapie citotoxică), sunt cele mai de folos, dar şi măsurătorile subiective sunt necesare în multe situații (evaluarea terapiei antipsihotice la pacienții cu schizofrenie). Testele farmacodinamice pot fi folosite în practica clinică în cazul terapiei țintite sau pentru a evita pierderea sensibilității. Exemplu: măsurarea INR sau a timpului de protrombină pentru titrarea dozei de warfarină pentru atingerea nivelului terapeutic anticoagulant în diverse boli (vezi p. 1006).

Lecturi suplimentare

Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013; 369:2294–2303.

REACŢII ADVERSE MEDICAMENTOASE

Reacțiile adverse medicamentoase (RAM), sunt definite ca „efecte medicamentoase nedorite care apar în condiții normale de utilizare", care cresc semnificativ morbiditatea şi mortalitatea. Povara RAM este uriașă atât pentru adulți cât şi pentru copii: RAM sunt responsabile de 6,5% din spitalizări, cu afectarea a 15% din pacienții adulți internați. În plus, în asistența medicală primară, 1 din 4 pacienți prezintă RAM, dar din fericire acestea sunt ușoare în majoritatea cazurilor. RAM sunt de 5–6 ori mai frecvente la vârstnici, comparativ cu adulții tineri, iar riscul crește odată cu numărul de medicamente administrate. RAM sunt mai frecvente la femei.

Clasificare

Două tipuri de RAM sunt recunoscute: tipul A (augmentate) şi tipul B (idiosincrazice) (**Cadranul 12.9**).

Diagnostic

Toate RAM mimează simptomele/semnele unor boli, ceea ca face ca diferențierea dintre etiologia iatrogenă şi un eveniment nelegat de administrarea medicamentului, să fie dificilă. Pacientul trebuie întrebat despre toate medicamentele care le ia, inclusiv cele OTC, suplimentele alimentare sau droguri ilegale. Deși unele efecte sunt evident iatrogene (ex. anafilaxie la câteva minute după injectarea intravenoasă a penicilinei), altele sunt mai puțin evidente.

Evaluarea unei RAM suspicionate a fi cauza simptomelor/semnelor poate fi dificilă, în special la pacienții care urmează terapie cu mai multe medicamente. Relația temporală dintre administrarea medicamentului şi RAM suspicionat trebuie să fie adecvată, iar alte posibile cauze trebuie excluse. Oprirea medicamentului şi apoi readministrarea poate fi adecvată în anumite situații (oprirea medicamentului suspectat pentru a vedea dacă efectul advers dispare). Unele RAM sunt tipice, ca şi tusea sau angioedemul după inițierea IECA, încât identificarea ca RAM este probabilă.

Tratament

Ca şi regulă generală, reacţiile de tip A sunt de obicei tratate prin reducerea dozei, în timp ce reacţiile de tip B necesită aproape întotdeauna ca medicamentul să fie întrerupt (şi nu se va readministra niciodată). Majoritatea RAM se rezolvă spontan, odată ce administrarea este întreruptă, dar uneori, este necesară terapie specifică pentru unele RAM care cauzează injurii (vezi p. 64). De exemplu, hemoragia din cauza anticoagulantelor este reversibilă (vitamina K şi complex de protrombină pot fi administrate la cei cu warfarină), iar anafilaxia provocată de medicamente este o urgenţă medicală, autotratată de pacient cu adrenalină. Când un pacient suferă o RAM, aceasta trebuie raportată agenţiei de reglementare a medicamentului; de exemplu prin fişa de raportare de tip Yellow Card (în regatul Unit) se raportează spre Medicines Healthcare Products Regulatory Agency. Criteriile pentru raportarea RAM diferă de la ţară la ţară, dar, în general, toate RAM la noile medicamente sau la cele utilizate off-label, trebuie raportate, dar doar RAM severe care apar la medicamentele folosite de peste 2 ani, trebuie raportate.

Lecturi suplimentare

Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med* 2016; 16:481–485.

Cadranul 12.9 Clasificare şi exemple de reacţii adverse medicamentoase

Tip A (augmentat)

- Comune, dar doar ocazional severe
- Calitativ normale, dar cantitativ anormale, manifestări ale efectelor farmacologice
- Arată o relaţie clară doză-răspuns
- Pot apărea după o singură administrare (hipotensiunea la atenolol), sau pot apărea după câteva luni de administrare (dependenţa de opioide), sau ani (cancere secundare medicaţiei antineoplazice)
- De obicei sunt reproductibile în modele animale

Medicamentul sau clasa	*Reacţie adversă de tip A*
Anticoagulante, ex. warfarina	Hemoragie gastrointestinală Hemoragie cerebrală
Antipsihotice, ex. haloperidol	Distonie/diskinezie acută Parkinsonism Diskinezie tardivă
Agenţi citotoxici, ex. 5-fluorouracil	Discrazii ale măduvei osoase Cancer
Diuretice, ex. furosemid	Deshidratare, afectare renală
Insulina	Hipoglicemie

Tip B (idiosincrazice)

- De obicei rare, dar frecvent severe
- Răspunsuri calitative anormale (nu sunt predictibile de farmacologia cunoscută)
- Arată o relaţie doză-răspuns complexă şi greu de identificat
- Nu este reproductibilă prin modele animale

Medicamentul sau clasa	*Reacţie adversă de tip B*
Benzilpenicilină Substanţe de contrast	Anafilaxie
Peniciline cu spectru larg, ex. co-amoxiclav	Rash maculopapular
Feniotină Sulfonamidă	Necroză epidermală toxică Sindrom Stevens–Johnson
Diclofenac Isoniazidă	Hepatotoxicitate
Isotretinoină	Depresie, idei suicidale

INTERACŢIUNILE MEDICAMENTOASE

Medicamentele pot interacţiona unul cu altul (interacţiune medicament-medicament, IMM), cu alimentele (interacţiune medicament-aliment) şi cu suplimentele vegetale (interacţiune medicament-plantă) (**Cadranul 12.10**). Interacţiunile pot fi, fie farmacocinetice (afectează procesele de absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie), fie farmacodinamice (sinergic sau antagonic), sau mixte. Aprox. 1% din toate RAM care se soldează cu spitalizare se datorează IMM. Un factor de risc pentru IMM este polifarmacia, care este destul de comună, din cauza comorbidităţilor asociate cu îmbătrânirea populaţiei (vezi p. 305). Aprox. 57% din pacienţi cu vârsta peste 65 ani, iau mai mult de 5 medicamente, iar 12% mai mult de 10 medicamente.

Interacţiunile aliment-medicament sunt din ce în ce mai frecvente. Un exemplu este sucul de grapefruit care inhibă enzima CYP3A4 din peretele intestinal, crescând biodisponibilitatea medicamentelor metabolizate de CYP3A4 (vezi **Cadranul 12.10**), ceea ce duce la expunerea suplimentară şi la toxicitate.

Suplimentele din plante sunt consumate de aproape 20% din populaţie, dar sunt frecvent omise din anamneza pacientului. Mai multe interacţiuni supliment-medicament au fost descrise, cea mai frecventă fiind cea dintre medicamente şi sunătoare, inductor al enzimelor sistemului P450 şi al transportorilor de medicamente, cum este glicoproteina P. Sunătoarea poate duce la un metabolism crescut, reducerea concentraţiei medicamentului, şi ineficienţă terapeutică. Un exemplu este interacţiunea cu imunosupresoarele de genul prednisolonului şi ciclosporinei, care a dus la rejetul alografei la persoane care luau concomitent sunătoare.

Surse de informare de încredere (vezi următoarea secţiune), trebuie să fie utilizate atunci când se prescriu noi medicamente la pacienţii care iau alte medicamente, pentru a se verifica faptul că nu există IMM semnificative.

Lecturi suplimentare

Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit–medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013; 185:309–316.
Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11:83–94.

SURSE DE INFORMARE

Farmacoterapia evoluează într-un ritm foarte rapid şi este imposibil pentru oricine să ţină pasul cu avansul contemporan. Informaţii de încredere pot fi găsite în:

- ***Rezumatul caracteristicilor produsului***, furnizat de producător şi aprobat de autorităţile de drept.
- ***Farmacopeile naţionale.*** Multe ţări au propriile farmacopei: ex. Regatul Unit are *British National Formulary* (BNF).
- ***Ghiduri*** elaborate de agenţii naţionale, cum este ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*** din Regatul Unit.

Lecturi suplimentare

http://bnf.nice.org.uk *British National Formulary.*
http://www.guideline.gov *National Guideline Clearinghouse clinical guidelines in the USA.*
https://www.medicines.org.uk/emc *Electronic Medicines Compendium.*
http://www.nice.org.uk *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guidelines.*

Cadranul 12.10 Exemple de interacțiuni medicamentoase

Medicamentul implicat	Medicamentul afectat	Mecanism	Efectul clinic
Farmacocinetică: absorbție			
colestiramină	Digoxin	Legarea colestiraminei de digoxin	Concentrație plasmatică redusă de digoxin și eficacitate redusă
Farmacocinetică: inducție enzimatică			
Carbamazepină	Contraceptive orale	CYP3A4	Ineficiența contracepției
Fenitoină	Warfarină	CYP2C9	Tromboză
Rifampicină	Ciclosporină	CYP3A4 și glicoproteina P	Rejet de alografă
Farmacocinetică: inhibiție enzimatică			
Amiodaronă	Warfarină	Inhibarea CYP2C9	Hemoragie
Ciprofloxacină	Teofilină	Inhibarea CYP1A2	Aritmii
Grapefruit juice	Simvastatină	Inhibarea CYP3A4	Miopatie
Ritonavir	Fluticazonă inhalator	Inhibarea CYP3A4	Sindrom Cushing
Farmacocinetică: excreție			
Naproxen	Metotrexat	Inhibarea excreției	Toxicitatea metotrexatului
Bendroflumetiazidă	Litiu	Inhibarea excreției	Toxicitatea litiului
Farmacodinamică: interacțiune sinergică			
Verapamil	Atenolol	Blocarea nodulului atrioventricular	Bradicardie, BAV
Ramipril	Spironolactonă	Excreție redusă de potasiu	Hiperpotasemie
Farmacodinamică: interacțiune antagonică			
Salbutamol	Atenolol	Efect opus pe receptorii β	Lipsa brohnodilatației
Furosemid	Digoxin	Hipopotasemie	Toxicitatea digoxinului

INTOXICAȚIILE

INTRODUCERE

În țările dezvoltate, intoxicațiile sunt responsabile pentru aproximativ 10% din prezentările la camera de gardă și pentru 1% din internări. Majoritatea cazurilor implică autoadministrarea medicamentelor prescrise sau disponibile fără prescripție medicală și/sau a substanțelor ilicite.

- ***Intoxicațiile la copii*** cu vârsta <6 luni sunt de obicei iatrogene . Copiii cu vârsta cuprinsă între 8 luni și 5 ani pot ingera toxice accidental (din cauza depozitării necorespunzătoare a medicamentelor prescrise sau ilicite, destinate utilizării de către un membru mai în vârstă al familiei/tutore). De asemenea, medicamentele pot fi administrate în mod deliberat copiilor pentru a provoca vătămări (abuz prin tutore).
- ***Auto-intoxicația la adulți*** este de obicei un „strigăt de ajutor", în special în rândul femeilor cu vârsta <35 de ani care, altfel, au o sănătate fizică bună. Supradoza este luată în circumstanțe în care victima poate fi găsită, adesea în prezența altora. La categoria de vârstă de peste 55 de ani, există o preponderență a bărbaților care suferă de probleme de sănătate mintală și/sau fizică.
- ***Intoxicațiile profesionale*** datorate expunerii dermice sau inhalatorii la substanțe chimice sunt mai frecvente în țările în curs de dezvoltare.
- **Intoxicația** poate fi ***iatrogenă*** și mai frecventă la medicamentele cu indice terapeutic mic, de ex. litiu, digoxină, teofilină sau fenitoină.
- ***Tipul de agent*** folosit în caz de supradozaj este influențat de disponibilitate și factori culturali. În Marea Britanie, intoxicația cu paracetamol rămâne cea mai frecventă, în timp ce în Sri Lanka, de exemplu, agenții ingerați sunt mai des pesticide (ex. insecticide organofosforice) sau plante (ex. oleandru). În plus, ingestia de combustibili pentru încălzire, antimalarice, medicamente antituberculoase și medicamente tradiționale sunt frecvente în țările în curs de dezvoltare. Otrăvirea cu veninuri de șarpe este, de asemenea, o problemă în zonele rurale.

Majoritatea pacienților care iau o supradoză folosesc un medicament sau o combinație de medicamente, care este ușor de procurat. În acest sens, în **Cadranul 12.11** sunt enumerate câteva aspecte importante ale prevenirii intoxicațiilor. Supradozajele acute implică adesea mai mult de un agent, în special alcoolul. Există adesea o corelație slabă între istoricul pacientului (care în sine se poate schimba în timp) și constatările biologice ulterioare.

Majoritatea pacienților nu necesită un tratament intensiv, dar toți necesită o abordare suportivă și înțelegătoare, cu o evaluare psihiatrică și socială. Decesele în Marea Britanie au ca și cauză în principal utilizarea antidepresivelor, paracetamolului sau a combinațiilor analgezice care conțin paracetamol și un opioid, heroin sau metadonă, sau cocaină. În America de Nord s-a înregistrat o creștere substanțială în ultimii ani a intoxicațiilor fatale cauzate de consumul ilicit sau prescris de opioide (inclusiv fentanil).

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI INTOXICAT

Istoric

Peste 80% dintre adulți sunt conștienți la sosirea la spital și diagnosticul de intoxicație voluntară se poate pune de obicei pe baza anamnezei (**Cadranul 12.12**). Intoxicația acută trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al oricărui pacient care prezintă tulburări de conștiență.

Examinare

Cadranul 12.13 oferă un ghid de examinare rapidă. „Grupul de caracteristici" existent la prezentare poate fi distinctiv și patognomonic pentru diagnostic; de exemplu, tahicardia sinusală, midriaza fixă, hiperreflexia tendinoasă, reflexele plantare extensoare și coma sugerează intoxicația acută cu antidepresive triciclice (**Cadranul 12.14**).

Cadranul 12.11 Prevenirea intoxicației voluntare

Pacienții iau de obicei ceea ce este ușor de găsit acasă:
- Doar cantități mici de medicamente ar trebui vândute
- Este mai puțin probabil ca medicamentele ambalate în blistere să fie administrate în caz de supradozaj
- Medicamentele trebuie păstrate întotdeauna într-un loc sigur
- Medicamentele și celelalte lichide trebuie păstrate în recipientele lor originale
- Ar trebui folosite recipiente pentru medicamente care să nu poată fi deschise de copii
- Trebuie avut grijă la prescrierea tuturor medicamentelor
- Prescripțiile pentru orice pacient susceptibil (ex. cei deprimați) trebuie monitorizate
- Produsele de uz casnic trebuie etichetate și păstrate în siguranță, la distanță de copii

Cadranul 12.12 Anamneza în cazurile de intoxicații (înregistrarea răspunsurilor)

- Obțineți istoricul (dacă este posibil) de la pacient, rude, prieteni, paramedici, martori
- Căutați dovezi ale supradozajului
- Stabiliți dacă a fost lăsat un mesaj (bilet)
- Verificați ce medicamente/toxice au fost luate
- Stabiliți momentul și calea de administrare
- Întrebați despre consumul altor substanțe, ex. alcool
- Căutați detalii la medicul de familie, ex. medicamente prescrise pacientului
- Evaluați riscul de suicid
- Evaluați capacitatea de a lua decizii
- Înregistrați un istoric general - antecedente personale, alergii, istoric familial, istoric social

Cadranul 12.13 Ghid de examinare rapidă pentru pacientul intoxicat

- A B C D E (vezi p. 833)
- Nivelul de conștiență (Scala Glasgow pentru comă; vezi p. 832)
- Ventilație - pulsoximetrie
- Tensiunea arterială și frecvența cardiacă
- Dimensiunea pupilei și reactivitatea acesteia la lumină
- Temperatura corporală
- Traumatism cranian ca și complicație a intoxicației
- Dacă pacientul este inconștient, verificați reflexul de tuse și reflexul faringian

Cadranul 12.14 Asocieri de simptome în intoxicații acute

Asocieri de simptome	Otrăvuri
Comă, hipertonie, hiperreflexie, reflexe plantare extensoare, mioclonii, strabism, midriază, tahicardie	Antidepresive triciclice; mai puțin frecvent, antihistaminice, în special difenhidramina
Comă, hipotonie, hiporeflexie, reflexe plantare flexoare sau areflexie, hipotensiune	Benzodiazepine, cu sau fără alcool
Comă, mioză, frecvență respiratorie redusă	Analgezice opioide
Greață, vărsături, tinitus, surditate, transpirație, hiperventilație, vasodilatație, tahicardie	Salicilați
Hipertermie, tahicardie, delir, agitație, midriază	Extasy (MDMA) sau alte amfetamine, catinone, cocaină
Mioză, hipersalivație, rinoree, bronhoree	Organofosforice și insecticide de tip carbamat, agenți neurotoxici

PRINCIPIILE DE GESTIONARE A INTOXICAȚIEI

Majoritatea persoanelor cu intoxicație voluntară necesită doar îngrijire generală și susținerea funcțiilor vitale (**Cadranul 12.15**). Cu toate acestea, pentru câteva intoxicații acute este necesară o terapie suplimentară.

Îngrijirea pacientului inconștient

(Vezi și pagina 833.) În toate cazurile, prioritatea inițială este să se asigure că măsurile de resuscitare de bază sunt instituite cu promptitudine, stabilind o cale respiratorie permeabilă și suport respirator, după caz. Amintiți-vă că pulsoximetria singură nu va detecta hipercapnia. Pierderea reflexului de tuse sau a reflexului faringian este principala indicație pentru intubație. La mulți pacienți cu forme grave de intoxicație, reflexele sunt deprimate suficient pentru a permite intubația fără utilizarea sedativelor sau a relaxantelor. Cateterizarea imediată a vezicii urinare nu este de obicei necesară. Montarea unei branule este o manoperă uzuală, dar administrarea de lichide intravenoase nu este necesară, cu excepția cazului în care pacientul a fost inconștient mai mult de 12 ore, este deshidratat sau este hipotensiv.

Suportul cardiovascular

Hipotensiunea arterială și șocul sunt neobișnuite la pacientul cu intoxicație acută, dar pot fi cauzate de:
- ***o acțiune cardio-depresivă directă a toxicului*** (ex. beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, antidepresive triciclice)
- ***vasodilatație și stază venoasă*** la nivelul membrelor inferioare (ex. IECA, fenotiazine)
- ***o scădere a volumului sanguin circulant*** din cauza pierderilor gastrointestinale (ex. vărsături abundente), transpirație crescută, pierderi renale crescute și/sau permeabilitate capilară crescută.

Hipotensiunea poate fi exacerbată de coexistența hipoxiei, a acidozei și aritmiilor. Creșterea volumului sanguin cu soluții cristaloide administrate intravenos este de obicei suficientă pentru a restabili tensiunea arterială. Refacerea volumului plasmatic și utilizarea medicamentelor inotrop pozitive sunt discutate la paginile 221–222. Toți pacienții cu șoc cardiogen ar trebui să beneficieze de o monitorizare electrocardiografică (ECG).

Hipertensiunea arterială sistemică poate apărea în intoxicații cu medicamente precum amfetaminele și cocaina. Dacă hipertensiunea este ușoară și este asociată cu agitație, tratamentul cu benzodiazepine poate fi suficient. În cazurile mai severe, poate exista riscul de ruptură arterială, în special la nivel intracranian. Pentru a preveni acest lucru, se administrează intravenos nitrați, cum ar fi nitroglicerina, începând cu o doză de 1–2 mg/oră, crescând treptat doza la maximum 12 mg/oră până când tensiunea arterială este controlată. Antagoniștii de calciu, cum ar fi verapamil, 240–480 mg zilnic în doze divizate, reprezintă o terapie alternativă de linia a doua. Nitroprusiatul de sodiu 0,5–1,5 μg/kg/min (până la maximum 8 μg/kg/min) este o opțiune pentru pacienții cu tensiune arterială crescută atunci când nu există dovezi de ischemie cardiacă, dar trebuie administrat cu prudență, deoarece poate provoca o scădere rapidă a tensiunii arteriale.

Cadranul 12.15 Tratamentul în intoxicația acută

Măsuri imediate
- Tratament suportiv
- Este adecvată utilizarea unui antidot? (vezi Cadranul 12.16)
- Se poate încerca reducerea absorbției toxicelor?
- Trebuie să se efectueze investigații toxicologice?
- Este utilă încercarea de creștere a eliminării?

Puncte practice - contactul cu toxicul

Ochi
- Scoateți lentilele de contact
- Spălați ochii cu soluție salină 0,9% sau apă timp de aproximativ 15 minute
- Evaluați deteriorarea corneei (dacă este necesar) cu lampa cu fantă și testul cu fluoresceină

Tegumente
- Îndepărtați hainele
- Spălați bine cu apă și săpun dacă, de exemplu, a fost expunere la substanțe chimice

Pot apărea aritmii, cum ar fi tahiaritmii după ingestia unui antidepresiv triciclic sau bradiaritmii în intoxicația cu digoxină. Factorii aritmogeni cunoscuți, cum ar fi hipoxia, acidoza și hipokaliemia, ar trebui corectați.

Alte probleme

Hipotermia

O temperatură rectală sub 35°C este o complicație recunoscută a intoxicațiilor, în special la pacienții mai în vârstă sau la cei care sunt în comă. Pacientul trebuie acoperit cu un „material special" și, dacă este necesar, trebuie administrate lichide intravenos, încălzite la temperatura normală a corpului. Este utilă și administrarea de oxigen încălzit (37°C), umidificat, administrat pe masca facială.

Hipertermie

Temperatura corpului poate, rareori, să crească până la a fi potențial fatală după intoxicația cu stimulente ale sistemului nervos central , cum ar fi cocaina și amfetaminele, inclusiv „extasy" (MDMA) și o substanță folosită pentru scăderea ponderală sau creșterea masei musculare, dinitrofenol (DNP). Tonusul muscular este adesea crescut și convulsiile și rabdomioliza sunt frecvente. Trebuie aplicate măsuri de răcire, sedare cu diazepam și, în cazuri severe, dantrolen intravenos (un miorelaxant) 1 mg/kg greutate corporală.

Vezicule cutanate

Veziculele cutanate pot fi întâlnite la pacienții intoxicați care sunt sau au fost inconștienți și care sunt în imposibilitatea de a se mișca. Astfel de leziuni nu sunt diagnostice pentru anumite toxice, dar sunt suficient de frecvente la pacienții intoxicați (și suficient de neobișnuite la pacienții inconștienți din alte cauze) pentru a avea o valoare diagnostică.

Rabdomioliza

Rabdomioliza poate apărea datorită necrozei induse de presiune în coma indusă de medicamente sau poate complica intoxicația în absența comei, cum ar fi în cazul abuzului de extasy (MDMA). Persoanele cu rabdomioliză sunt expuse riscului de a dezvolta leziuni renale acute din cauza mioglobinemiei, mai ales dacă prezintă hipovolemie și acidoză metabolică. Rabdomioliza severă poate duce la dezvoltarea unui sindrom de compartiment (vezi p. 427), care poate provoca leziuni tisulare grave dacă nu este tratat prompt.

Convulsiile

Acestea pot apărea în cazul intoxicației cu multiple medicamente, inclusiv antidepresive triciclice, acid mefenamic și opioide. De obicei convulsiile sunt de scurtă durată, dar, dacă sunt prelungite, trebuie administrat diazepam intravenos 10–20 mg sau lorazepam 4 mg. Convulsiile persistente trebuie controlate rapid pentru a preveni hipoxia severă, leziunile cerebrale și traumatismele laringiene. Dacă diazepamul sau lorazepamul în doză repetată este ineficient, tratamentele de linia a doua includ fenitoină intravenos (doză de încărcare 20 mg/kg până la cel mult 50 mg/min) sau fenobarbital intravenos (10 mg/k până la cel mult 100 mg/min). Fenitoina este contraindicată în cazurile de intoxicații acute cu medicamente care blochează canalele de sodiu (cum ar fi antidepresivele triciclice) și este relativ contraindicată în toate cazurile de intoxicații cu medicamente cardiotoxice.

Ulcerațiile de stres și hemoragiile

Ar trebui administrat un IPP intravenos pentru a preveni ulcerațiile de stres de la nivelul stomacului la vârstnici, dar și la pacienții cu antecedente de ulcer.

Cărăuși ilegali de medicamente și substanțe ilicite

Cărăușii de substanțe ilicite ingerate (numiți uneori „măgari" sau „înghițitori") sunt cei care înghit un număr substanțial de pachete care conțin substanțe ilicite ca mijloc de contrabandă. Heroina era drogul preferat, dar aceasta a fost înlocuită de cocaină. Deși fiecare pachet conține o cantitate potențial letală de medicament, pachetele sunt acum fabricate de obicei folosind un material impermeabil. Acești cărăuși pot ingera până la 100–200 de pachete.

Un ***grup aparte de cărăuși ilegali*** sunt cei care înghit un număr mic de pachete care conțin droguri ilicite, de obicei heroină, cocaină, canabis sau amfetamină, într-o încercare neplanificată de a ascunde probe atunci când sunt pe punctul de a fi arestați. Aceste medicamente sunt, de obicei, fie neambalate, fie slab ambalate și, în consecință, pot apărea scurgeri în următoarele 3–6 ore și pot provoca simptome semnificative. Unii ascund, de asemenea, pachete de droguri ilicite în rect sau vagin cu aceeași intenție (acestea sunt uneori cunoscute sub numele de ***„împingători" ai corpului***).

Rolul imagisticii se limitează, de obicei, la cărăuși; imagistica are un rol redus în gestionarea pachetelor ingerate sau introduse în corp. Ecografia are o acuratețe similară cu radiografia abdominală în localizarea pachetelor, dar este mai puțin precisă decât tomografia computerizată (CT). Ar trebui efectuat un examen de urină pentru identificarea drogurilor. Un test care este pozitiv pentru unul sau mai multe droguri ilicite sugerează faptul că pacientul fie a utilizat drogul în ultimele zile, fie cel puțin un pachet este spart. Un test negativ sugerează că pachetele ingerate sunt impermeabile. Testele trebuie repetate zilnic sau imediat dacă pacientul dezvoltă caracteristici ale intoxicației, pentru a confirma diagnosticul.

Tratament

Pachetele pot fi îndepărtate cel mai rapid prin spălături intestinale, însă doar în cazul celor care au ingerat câteva pachete de droguri (vezi p. 263). Indicațiile pentru o intervenție chirurgicală de urgență la persoanele care înghit droguri pentru contrabandă includ dovezi ale obstrucției intestinale acute, confirmarea radiologică a mai multor pachete și dovezi clinice sau paraclinice care să sugereze scurgerea conținutului pachetului, în special dacă medicamentul implicat este cocaina.

Pachetele din vagin pot fi de obicei îndepărtate manual.

Tratamentul specific al pacientului intoxicat

Antidoturi

Antidoturile specifice sunt disponibile numai pentru un număr mic de toxice (**Cadranul 12.16**).

Antidoturile pot exercita un efect benefic prin:

- ***formarea unui complex inert*** cu toxicul (ex. desferoxamină, edetat de dicobalt, fragmente de anticorpi specifici pentru digoxină, dimercaprol, HI-6, hidroxicobalamină, obidoximă, pralidoximă, edetat de calciu disodic, succimer (acid dimercaptosuccinic; DMSA – dimercaptosuccinic acid), Unithiol (Acid 2,3-Dimercapto-1-propansulfonic; DMPS – dimercaptopropanesulphonate)
- ***detoxifierea accelerată*** a toxicului (ex. acetilcisteină, tiosulfat de sodiu)
- ***reducerea ratei de conversie*** a toxicului într-un compus mai toxic (ex. etanol, fomepizol)
- ***competiția cu toxicul*** pentru locurile de legare de receptorii esențiali (ex. oxigen, naloxonă, fitomenadionă)
- ***blocarea receptorilor esențiali*** prin care sunt mediate efectele toxice (ex. atropină)
- ***ocolirea efectului*** toxicului (ex. glucagon).

Decontaminarea intestinală

Deși pare logic să presupunem că îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastrointestinal va fi benefică (decontaminarea intestinală), eficacitatea spălăturii gastrice și a siropului de ipeca (pentru a induce vărsăturile) rămâne nedovedită și eforturile de eliminare a unor cantități mici de medicamente non-toxice clinic nu sunt justificate.

Spălătura gastrică trebuie efectuată numai dacă un pacient a ingerat o cantitate de substanță care poate pune viața pacientului în pericol, ex. fier, iar procedura poate fi întreprinsă în decurs de maxim 60 de minute de la ingestie. Asigurați-vă că sunt protejate căile respiratorii. Spălătura este contraindicată dacă a fost ingerată o hidrocarbură cu potențial ridicat de aspirație sau o substanță corozivă.

Siropul de ipeca folosit de obicei pentru a induce vărsăturile nu trebuie utilizat, deoarece cantitatea de medicament evacuată este foarte variabilă și se diminuează în timp; nu există dovezi că acest tratament are rezultate benefice.

Cărbunele activat administrat în doză unică poate adsorbi o mare varietate de compuși. Excepție fac acizii și bazele puternice, etanolul, etilenglicolul, fierul, litiul, mercurul și metanolul. În studiile efectuate pe voluntari cărora li s-au administrat 50 g cărbune activ, reducerea medie a absorbției a fost de 40%, 16% și 21%, la 60 min, 120 min și, respectiv, 180 min, după ingestie. Administrarea de cărbune activat pe cale orală (50 g pentru un adult, 1 g/kg pentru un copil) ar trebui luată în considerare după ingestia unei cantități potențial toxice de substanță (cu excepția celor enumerate mai sus), dacă acest lucru este posibil în prima oră de la ingestie. Nu există date suficiente pentru a sprijini sau a exclude utilizarea acestuia după mai mult de o oră. Nu există dovezi că administrarea de cărbune activ îmbunătățește rezultatul clinic.

Substanțele cu efect laxativ nu au niciun rol în gestionarea pacientului intoxicat.

Spălătura în întregime a tractului gastrointestinal necesită inserarea unui tub nazogastric în stomac și introducerea soluției de polietilen glicol 1.500–2.000 mL/oră la un adult. Tratamentul se continuă până când efluentul rectal este limpede. Spălătura în întregime a tractului gastrointestinal poate fi utilizată pentru ingestii potențial toxice de medicamente cu eliberare prelungită sau cu acoperire enterică sau pentru îndepărtarea pachetelor de droguri ilicite.

Cadranul 12.16 Antidoturi utilizate în intoxicații acute

Toxic	Antidot
Aluminiu	Desferoxamină
Arsenic	Succimer (DMSA), dimercaprol
Benzodiazepine	Flumazenil
Medicamente β- blocante	Atropină, glucagon
Medicamente blocante ale canalelor de calciu	Atropină
Insecticidele de tip carbamat	Atropină
Monoxid de carbon	Oxigen
Cianuri	Oxigen, hidroxicobalamină, hidroxicobalamina, tiosulfat de sodiu, nitrit de sodiu
Digoxin sau digitoxin	Anticorpi antidigitală
Etilenglicol	Fomepizol, alcool etilic
Hidrogen sulfurat	Oxigen
Săruri de fier	Desferoxamină
Plumb anorganic	Succimer (DMSA), edetat de calciu disodic
Methemoglobinemie	Albastru de metilen (clorură de metiltioninіu)
Metanol	Fomepizol, alcool etilic
Mercur (anorganic)	Unithiol (DMPS; acid 2,3-dimercapto-1-propansulfonic)
Agenți neurotoxici	Atropină, obidoximă, pralidoximă, HI-6
Opioide	Naloxonă
Insecticide organofosforice	Atropină, obidohimă, pralidoximă, HI-6
Paracetamol	Acetilcisteină
Warfarină și anticoagulante similare	Fitomenadionă (vitamina K)

DMPS, dimercaptopropanesulphonate; DMSA, dimercaptosuccinic acid.

Creșterea eliminării toxicelor

Cărbunele activat administrat în doze multiple (MDAC, multiple-dose activated charcoal) implică administrarea repetată de cărbune activat oral pentru a crește eliminarea unui medicament care a fost deja absorbit. Majoritatea medicamentelor absorbite reintră în intestin din capilarele vilozităților intestinale prin difuzie pasivă (câteva printr-un proces activ) dacă concentrația în intestin este mai mică decât cea din sânge (aceasta se numește circulație entero-enterică). Unele medicamente sunt secretate și în bilă (circulația enterohepatică). Cărbunele activ va lega orice medicament care se află în lumenul intestinal, menținând astfel concentrația din intestin scăzută și favorizând difuzarea suplimentară din sânge în lumenul intestinal.

Eliminarea medicamentelor cu un volum mic de distribuție (<1 L/kg), pKa scăzut (care maximizează transportul prin membrane), afinitate de legare scăzută și timp de înjumătățire lung, după supradozaj este probabil îmbunătățită de MDAC. MDAC îmbunătățește, de asemenea, eliminarea totală din corp a medicamentului atunci când procesele endogene sunt compromise de insuficiența hepatică și/sau renală.

Deși s-a demonstrat că MDAC crește semnificativ eliminarea medicamentelor, în studiile controlate nu a redus morbiditatea și mortalitatea. În prezent, MDAC trebuie utilizat numai la pacienții care au ingerat o cantitate de carbamazepină, dapsonă, fenobarbital, chinină sau teofilină care pune viața în pericol.

La *adulți*, cărbunele trebuie administrat într-o doză inițială de 50–100 g și apoi cu o rată de cel puțin 12,5 g/oră, de preferință printr-un

tub nazogastric; de obicei, 200 g sunt suficiente. Ondansetronul intravenos 4–8 mg este un antiemetic eficient și facilitează administrarea MDAC dacă vărsăturile sunt o problemă.

Alcalinizarea urinii îmbunătățește eliminarea salicilaților, fenobarbitalului și a clorofenoxi- ierbicidelor (ex. acidul 2,4-diclorfenoxiacetic) prin mecanisme care nu sunt clar înțelese. Alcalinizarea urinii este o procedură metabolică invazivă care necesită monitorizare biochimică frecventă, și personal medical calificat. Trebuie solicitat sfatul celor familiarizați cu procedura înainte de a începe alcalinizarea urinii. Depleția volumului plasmatic, electroliții (în special potasiul plasmatic, deoarece bicarbonatul de sodiu exacerbează hipokaliemia preexistentă) și anomaliile metabolice trebuie corectate mai întâi. Se administrează apoi bicarbonat de sodiu într-o cantitate suficientă pentru a se asigura un pH-ul urinar de peste 7,5 și de preferință aproape de 8,5. Un studiu a arătat că, cantitatea medie de 225 mmol de bicarbonat de sodiu este necesară pentru tratamentul inițial. Acesta poate fi administrat intravenos sub formă de 225 mL dintr-o soluție de 8,4% (1 mmol bicarbonat/mL) timp de 1 oră, dar administrarea trebuie supravegheată cu mare atenție pentru a evita extravazarea, dacă aceasta se face printr-o linie venoasă periferică.

Hemodializa și hemodiafiltrarea au o valoare redusă la pacienții intoxicați cu medicamente care au volume mari de distribuție (ex. antidepresive triciclice), deoarece plasma conține doar o mică parte din cantitatea totală de medicament din organism. Aceste metode sunt indicate la pacienții cu forme clinice severe și concentrații plasmatice ridicate de etanol, etilenglicol, izopropanol, litiu, metanol și salicilat: adică medicamente cu volume mici de distribuție.

Terapia cu emulsie lipidică implică administrarea intravenoasă de 20% Intralipid (ulei de soia fracționat) 1,5 mL/kg, urmată de 0,25–0,5 mL/kg pe minut timp de 30–60 minute până la un maxim inițial de 500 mL. Utilizarea emulsiei lipidice ca antidot pentru intoxicațiile severe cu medicamente extrem de liposolubile se bazează pe experiența eficacității acesteia în intoxicația cu anestezice locale. Se crede că faza lipidică intravasculară crește, creând astfel o „chiuvetă lipidică" pentru a reduce cantitatea de medicament activ din plasmă. Alte mecanisme benefice propuse includ creșterea substratului energetic al acizilor grași miocardici și îmbunătățirea funcției canalelor ionice legate de membrana celulară (în special Ca^{2+} și Na^{+}). Rolul Intralipidului în gestionarea intoxicațiilor cu medicamente extrem de liposolubile nu este bine definit, dar cazurile raportate sugerează unele beneficii asupra cardiotoxicității care pune viața în pericol, și care este rezistentă la alte măsuri terapeutice.

Investigații

Cadranul 12.17 (vezi, de asemenea, **Cadranul 12.20**) stabilește investigațiile care pot fi utile la pacienții intoxicați. La internare sau la un anumit moment după supradozaj, trebuie prelevată o probă de sânge dacă se suspectează că a fost ingerată aspirină, digoxină, etilenglicol, fier, litiu, metanol, paracetamol, paraquat, (metil viologen), chinină sau teofilină (**Cadranul 12.18**). Determinarea concentrațiilor acestor medicamente este importantă în tratamentul acestor pacienți. Determinarea prezenței medicamentelor în sânge și urină este indicată ocazional la pacienții cu intoxicații severe la care nu se cunoaște cauza comei. Un serviciu de toxicologie ar putea oferi informații suplimentare.

Unele investigații de rutină (**Cadranul 12.19**) au valoare în diagnosticul diferențial al comei sau în detectarea hipokaliemiei, hiperkaliemiei, hipoglicemiei, hiperglicemiei, insuficienței hepatice sau renale sau a acidozei metabolice induse de toxic (**Cadranul 12.20**). Măsurarea valorilor carboxihemoglobinei, methemoglobinei și colinesterazei sunt de ajutor în diagnosticul și gestionarea cazurilor de intoxicație cu monoxid de carbon, sau cu agenți inductori de methemoglobină, cum ar fi nitriții, respectiv insecticidele organofosforice.

i Cadranul 12.17 Investigații care pot fi utile la pacienții cu intoxicații acute

- Creatinină serică și electroliți, rata estimată de filtrare glomerulară
- Activitatea creatinkinazei
- Evaluarea acido-bazică (gaze arteriale, cu excepția cazului în care nu există nicio suspiciune de afectare a ventilației)
- Prelevare de sânge pentru testarea toxicelor specifice (vezi mai târziu)
- Electrocardiografie (vezi p. 265)
- Probe de urină (tub simplu) pentru testare ulterioară a prezenței toxicelor
- Radiologie (vezi p. 265)

ECG

ECG de rutină are o valoare diagnostică limitată, dar trebuie efectuată o monitorizare continuă a ECG la cei care ingerează medicamente potențial cardiotoxice; de exemplu, tahicardia sinusală cu prelungirea intervalelor PR și QRS la un pacient inconștient sugerează supradozajul cu antidepresive triciclice. Prelungirea intervalului QT este un efect advers al mai multor medicamente (ex. quetiapina).

i Cadranul 12.18 Analize de laborator pentru toxine

- Concentrația de monoxid de carbon (carboxihemoglobină) este disponibilă la majoritatea analizoarelor de gaze din sânge
- Etanol (la monitorizarea tratamentului cu intoxicații cu glicol și metanol)
- Etilenglicol
- Fier
- Litiu
- Metanol
- Paracetamol
- Salicilat
- Teofilină

i Cadranul 12.19 Investigații non-toxicologice relevante cu exemple

Investigație	Situație clinică
Concentrația serică de sodiu	Hiponatremia în intoxicația cu Extasy (MDMA)
Concentrația serică de potasiu	Hipokaliemie în intoxicația cu teofilină Hiperpotasemie în intoxicația cu digoxină
Concentrația serică a creatininei	Rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) în leziunile renale acute în intoxicația cu etilen și dietilenglicol
Tulburări acido-bazice	Inclusiv acidoză metabolică (vezi **Cadranul 12.20**)
Valoarea glicemiei serice	Hipoglicemie în intoxicația cu insulină Hiperglicemie în intoxicația cu salicilați
Concentrația serică de calciu	Hipocalcemie în intoxicația cu etilenglicol
Funcția ficatului (timpul de protrombină)	În intoxicația cu paracetamol
Concentrația de carboxihemoglobină	În intoxicația cu monoxid de carbon
Concentrația de methemoglobină	În intoxicația cu nitriți
Activitatea colinesterazei	Insecticide organofosforice și intoxicația cu agenți neurotoxici
ECG	Complexe QRS largi în intoxicația cu antidepresive triciclice
Radiografie cu raze X	Detectarea cu raze X a toxicelor radioopace, de ex. mercur elementar

Cadranul 12.20 Exemple de toxice care induc acidoză metabolică

- Monoxid de carbon
- Cianuri
- Etanol
- Etilenglicol
- Fier
- Metformin
- Metanol
- Paracetamol
- Salicilați
- Antidepresive

Radiologie

Radiologia de rutină are o valoare diagnostică redusă. Poate confirma ingestia de obiecte metalice (ex. monede, baterii de tip nasture) sau injecția de globule de mercur metalic. Unele medicamente enterosolubile sau cu eliberare prelungită sau pachetele de substanțe ilicite ingerate pot fi observate pe radiografia abdominală simplă. Radiologia poate confirma complicațiile intoxicației, cum ar fi pneumonia de aspirație, edemul pulmonar non-cardiogen (salicilați) și sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA).

INTOXICAȚII SPECIFICE

- *Toți pacienții trebuie evaluați de personal medical cu experiență.*
- *Toți **pacienții** trebuie să aibă analize de sânge relevante și să fie monitorizați când se impune.*
- Principiile generale de tratament ale intoxicațiilor acute voluntare prezentate anterior se vor aplica întocmai.

În această secțiune sunt prezentate doar regimurile terapeutice specifice. Prima secțiune acoperă cele mai frecvente 10 tipuri de substanțe întâlnite în intoxicații: paracetamol, AINS, opioide, antidepresive, benzodiazepine, psihostimulante (inclusiv cocaină), alcool, antipsihotice, canabis/canabinoizi sintetici și antiepileptice. Toți medicii care lucrează într-un serviciu cu patologie acută trebuie să fie familiarizați cu tabloul clinic și principiile terapeutice ale intoxicației cu aceste substanțe.

Cele mai frecvente zece intoxicații

Paracetamol (acetaminofen)

La ***doze terapeutice*** paracetamolul este inactivat prin glucurono și sulfoconjugare. O cantitate mică de paracetamol este metabolizată de oxidazele enzimatice cu funcție mixtă pentru a forma un compus reactiv foarte toxic (*N*-acetil-*p*-benzochinoneimină; NAPQI), care este imediat conjugat cu glutation și excretat ulterior sub formă de cisteină și conjugați mercapturinici.

În ***supradozaj***, cantități mari de paracetamol sunt metabolizate prin oxidare din cauza saturării căii de conjugare cu gruparea sulfat. Depozitele de glutation din ficat sunt golite așa că ficatul nu mai poate dezactiva NAPQI. Afectarea renală indusă de paracetamol este rezultatul probabil al unui mecanism similar celui responsabil de hepatotoxicitate.

Tablou clinic

După ingestia unei supradoze de paracetamol, pacienții rămân de obicei asimptomatici pentru primele 24 de ore sau, cel mult, dezvoltă anorexie, grețuri și vărsături. Afectarea hepatică nu este, de regulă, detectabilă prin testele funcționale hepatice de rutină în primele 18 ore după ingestia medicamentului. Afectarea hepatică, de obicei, atinge un vârf la 72–96 de ore după ingestie, după cum este evaluat prin determinarea activității alanin-transferazei (ALT) și a timpului de protrombină (INR). Fără tratament, un mic procent al pacienților vor dezvolta insuficiență hepatică fulminantă. Afectarea renală acută din cauza necrozei tubulare apare la 25% din pacienții cu afectarea hepatică severă și doar la câțiva dintre cei fără dovada unei perturbări semnificative a funcției hepatice.

Cadranul 12.21 Regimul terapeutic pentru acetilcisteină

- Acetilcisteină 150 mg/kg în 200 mL glucoză 5% timp 60 min
- Apoi 50 mg/kg în 500 mL glucoză 5% pentru următoarele 4 h
- Apoi 100 mg/kg în 1.000 mL glucoză 5% pentru următoarele 16 h
- Doza totală 300 mg/kg în 21 h

Tratament

Acetilcisteina este un agent protector eficient, cu condiția să fie administrată în decurs de 8–10 ore de la ingestia supradozei. Acționează prin refacerea depozitelor celulare de glutation, deși s-ar putea să refacă și oxidarea deteriorată de NAPQI. Regimul de tratament este prezentat în **Cadranul 12.21**.

Acum există două abordări principale ale tratamentului la nivel mondial. În Marea Britanie, în urma unei decizii a Agenției de Reglementare a Medicamentelor și Produselor de Sănătate (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) din 2012 de a renunța la o evaluare detaliată a riscului în decizia de tratament, se consideră că pacienților cu concentrații peste o „valoare-prag de tratament" începând de la 100 mg/L la 4 ore după ingestie (**Fig. 12.2**) trebuie să le fie administrat tratament cu acetilcisteină. În majoritatea celorlalte țări, se utilizează o valoare similară începând de la 150 mg/L la 4 ore după ingestie, deși unele păstrează valoarea inițială de tratament începând cu 200 mg/L la 4 ore după ingestie. Valorile-prag de tratament (vezi **Fig. 12.2**) sunt incerte dacă pacientul înregistrează 15 ore sau mai mult după ingestie sau a luat un preparat cu eliberare modificată de paracetamol. Deși aceste valori-prag sunt adesea extinse la 24 de ore (linii punctate), concentrațiile nu se bazează pe datele studiilor clinice.

Un rezumat al conduitei terapeutice a supradozei unice cu paracetamol la diferite momente după ingestie este prezentat în **Cadranul 12.22**. De reținut că pacienții al căror supradozaj cu paracetamol este eșalonat peste mai mult de 1 oră sau care fac repetat excese terapeutice, prezintă un risc mai mare de afectare a ficatului, iar deciziile de tratament se bazează în general pe doza ingerată/24 de ore. În Marea Britanie, tratamentul cu acetilcisteină este luat în considerare dacă au fost ingerate mai mult de 75 mg/kg în 24 de ore.

Până la 15% dintre pacienții tratați cu acetilcisteină intravenos dezvoltă erupții cutanate, angioedem, hipotensiune arterială și/sau bronhospasm. Aceste reacții, mediate de histamină și legate de doza inițială administrată în bolus, sunt rareori grave și întreruperea perfuziei este singura măsură necesară. În cazurile mai severe, la adulți, trebuie administrată intravenos clorfeniramină 10–20 mg.

Dacă apare insuficiența hepatică sau renală, aceasta trebuie tratată în mod convențional, deși există dovezi că o perfuzie continuă de acetilcisteină (perfuzie continuă timp de 16 ore până la recuperare) va îmbunătăți morbiditatea și mortalitatea. Transplantul hepatic a fost efectuat cu succes la pacienții cu insuficiență hepatică acută indusă de paracetamol (vezi **Cadranul 34.13**).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Intoxicația acută cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), altele decât salicilații, a crescut, mai ales acum că ibuprofenul este disponibil fără prescripție medicală, în multe țări. Intoxicația cu salicilați este prezentată la pagina 271.

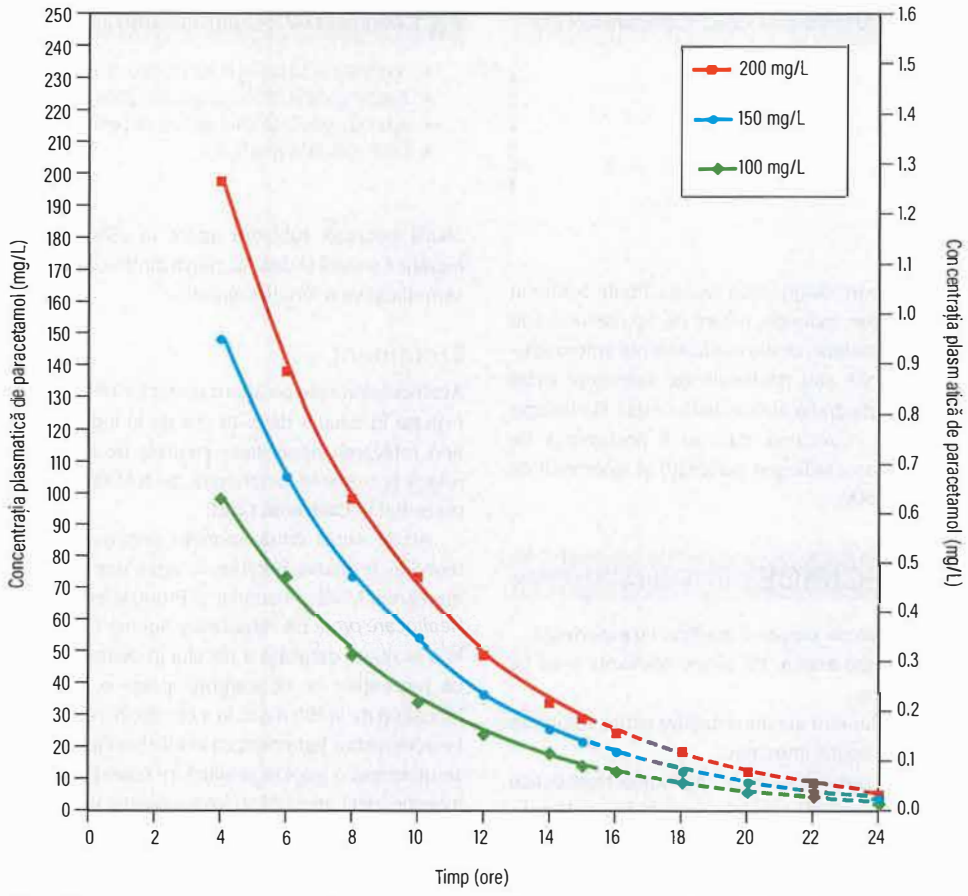


Fig. 12.2 Nomograma de tratament în intoxicația acută cu paracetamol. De reținut că liniile de tratament sunt incerte dacă pacientul se prezintă după 15 ore de la ingestie sau a ingerat comprimate de paracetamol cu eliberare modificată. Deși aceste limite sunt deseori extinse la 24 de ore (liniile punctate), concentrațiile nu se bazează pe rezultate obținute în trialuri clinice.

Cadranul 12.22 Rezumatul tratamentului supradozei unice cu paracetamol

Toți pacienții
- Stabiliți data, ora, forma farmaceutică și doza de paracetamol ingerată
- Cântăriți pacientul
- Calculați doza de paracetamol ingerată în mg/kg

Pacienți care se prezintă la 0-8 ore de la ultima ingestie de paracetamol
- Așteptați 4 h post ingestie, apoi recoltați sânge venos pentru determinarea concentrației plasmatice a paracetamolului, creatininei serice și electroliților, bicarbonatului, funcției hepatice și INR-ului
- Dacă rezultatele analizelor de sânge nu sunt disponibile decât după 8 h post ingestie ȘI pacientul a ingerat >150 mg/kg, începeți administrarea de acetilcisteină imediat
- Dacă este disponibilă concentrația plasmatică a paracetamolului, evaluați necesitatea administrării antidotului acetilcisteină utilizând nomograma de tratament (vezi Fig. 12.2)
- Administrați acetilcisteină dacă este necesar. Dacă ați început administrarea, dar nu este necesar, întrerupeți administrarea de acetilcisteină în această etapă
- Consultați specialistul dacă concentrația plasmatică a paracetamolului este sub valoarea-prag pentru tratament dar funcția hepatică sau coagularea sunt anormale
- La finalul curei de acetilcisteină recoltați sânge venos pentru determinarea creatinei serice și a electroliților, a funcției hepatice și a INR-ului
- Considerați necesară administrarea în continuare a acetilcisteinei, dacă analizele de sânge post-tratament sunt anormale

Pacienți care se prezintă între 8 h și 24 h după ingestia de paracetamol
- Recoltați sânge venos pentru determinarea de urgență a concentrației plasmatice a paracetamolului, creatininei serice și electroliților, bicarbonatului, a funcției hepatice și a INR-ului
- Începeți administrarea de acetilcisteină imediat, dacă pacientul a ingerat >150 mg/kg
- Dacă doza ingerată este <150 mg/kg, așteptați rezultatele analizelor de sânge și evaluați necesitatea administrării de acetilcisteină utilizând nomograma de tratament
- Administrați acetilcisteină dacă este necesar. Dacă ați început administrarea, dar nu este necesar, întrerupeți administrarea de acetilcisteină în această etapă
- ATENȚIE la pacienții care se prezintă >12 h după ingestie, concentrația plasmatică a paracetamolului de la care tratamentul este necesar poate fi apropiată de limita de detecție a laboratorului. Dacă este la limită, tratați cu acetilcisteină
- Consultați specialistul dacă concentrația plasmatică a paracetamolului este sub valoarea-prag pentru tratament dar funcția hepatică sau coagularea sunt anormale
- La finalul curei de acetilcisteină recoltați sânge venos pentru determinarea creatinei serice și a electroliților, bicarbonatului, a funcției hepatice și a INR-ului
- Considerați necesară administrarea în continuare a acetilcisteinei, dacă analizele de sânge post-tratament sunt anormale

Pacienți care se prezintă la mai mult de 24 h post ingestie
- Începeți administrarea de acetilcisteină dacă pacientul este icteric ori prezintă sensibilitate hepatică
- Determinați concentrația plasmatică a paracetamolului (înainte de administrarea N-ACC dacă este posibil), a creatinei serice și a electroliților, a funcției hepatice, glicemia, hemograma și INR-ul
- Tratați cu acetilcisteină dacă ALT este peste limita superioară a normalului SAU INR este >1,3 (în absența altei cauze, ex. warfarină) SAU concentrația paracetamolului este detectabilă
- Dacă concentrația paracetamolului nu este detectabilă, INR și ALT sunt normale, și pacientul este asimptomatic, nu este indicat tratamentul cu antidot. Dacă administrarea acetilcisteinei a fost inițiată, poate fi întreruptă
- La finalul curei de acetilcisteină recoltați sânge venos pentru determinarea creatinei serice și a electroliților, bicarbonatului, funcției hepatice și INR-ului
- Considerați necesară administrarea în continuare a acetilcisteinei, dacă analizele de sânge post-tratament sunt anormale

ALT, alanine transferase; FBC, full blood count; LFTs, liver function tests; INR, international normalized ratio; NAC, N-acetyl cysteine.

Tablou clinic și tratament

În majoritatea cazurilor, tulburările gastrointestinale minore sunt singura caracteristică, dar, în cazuri mai severe, au apărut comă, convulsii și leziuni renale acute. Insuficiența renală tranzitorie este frecventă după supradozajul cu ibuprofen. Intoxicația cu acid mefenamic are ca rezultat frecvent convulsii, deși acestea sunt de obicei de scurtă durată.

Tratamentul este simptomatic și de susținere.

Opioide

Tablou clinic

Semnele cardinale ale intoxicației acute cu opiacee sunt mioza punctiformă, frecvența respiratorie redusă și coma. Hipotermia, hipoglicemia și convulsiile sunt observate ocazional, în cazuri severe. S-a raportat edem pulmonar non-cardiogen în cazul supradozajului sever de heroină. Consultați pagina 141 pentru mai multe informații despre criza mondială de opiacee.

Tratament

Naloxona administrată intravenos va inversa depresia respiratorie și coma, cel puțin parțial. În cazul intoxicației severe, este probabil să fie nevoie de o doză inițială de 1,2 mg și să fie necesare doze repetate. Dozele mai mici (0,4–0,8 mg) pot fi suficiente în cazurile mai puțin severe și dacă există un risc de precipitare a sindromului de abstinență. Durata acțiunii naloxonei este adesea mai mică decât a medicamentului administrat în supradoză; de exemplu, metadona, care are un timp de înjumătățire foarte lung. Din acest motiv, este adesea necesară o perfuzie de naloxonă. Edemul pulmonar non-cardiogen trebuie tratat prin ventilație mecanică.

Antidepresive: triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Antidepresivele triciclice blochează recaptarea monoaminelor, de exemplu norepinefrină (noradrenalină) și serotonină, în neuronii periferici și centrali, crescând astfel concentrația acestor neurotransmițători în aceste zone. De asemenea, au efecte antimuscarinice și activitate de blocare a canalelor de sodiu, de tip antiaritmic de clasă 1 (asemănătoare chinidinei).

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (ex. citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină și sertralină) nu au efecte antimuscarinice și de blocare a canalelor de sodiu ca antidepresivele triciclice.

Tablou clinic

Antidepresive triciclice. Intoxicația ușoară cauzează frecvent somnolență, tahicardie sinusală, gură uscată, pupile dilatate, retenție urinară (toate efecte antimuscarinice), accentuarea reflexelor și reflex extensor plantar. Intoxicația severă duce la comă, convulsii și, ocazional, strabism divergent. Reflexele plantar, oculo-cefalic și oculo-vestibular pot fi abolite temporar. Examinarea ECG va arăta adesea un complex QRS lărgit și există o corelație bună între lărgimea complexului QRS și severitatea intoxicației. Pot apărea aritmii care pun viața în pericol. Acidoza metabolică și depresia cardio-respiratorie sunt observate în cazuri severe.

ISRS. Chiar și în cazul supradozajelor mari, ISRS par a fi relativ sigure, cu excepția cazului în care efectele sunt potențate de alcool. Majoritatea pacienților nu vor prezenta semne de toxicitate, dar au fost raportate cazuri de somnolență, greață, diaree și tahicardie sinusală. Rar, s-au întâlnit bradicardie joncțională, convulsii și hipertensiune și de asemenea, pacienții pot dezvolta simptome asemănătoare gripei.

Sindromul serotoninergic apare ocazional (vezi p. 781).

Venlafaxina este un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) cu un profil de toxicitate similar cu ISRS, dar cu un risc mai mare de aritmii cardiace și convulsii. Mirtazapina, un antidepresiv care acționează prin blocarea receptorilor alfa presinaptici pentru a crește eliberarea centrală a serotoninei, este probabil cel mai sigur antidepresiv în cazul supradozajului, provocând în principal numai sedare.

Tratament

Majoritatea pacienților se recuperează prin terapie de susținere (oxigenare adecvată, control al convulsiilor și corectarea acidozei), deși un procent mic de pacienți, care au ingerat un antidepresiv triciclic, vor necesita ventilație asistată 24–48 ore. Dacă apare tahicardie supraventriculară și tahicardie ventriculară, este necesar tratament cu bicarbonat de sodiu intravenos (8,4%) 50 mmol, chiar dacă nu există acidoză; poate fi necesar un al doilea bolus.

Benzodiazepine

Benzodiazepinele sunt luate în mod obișnuit în caz de supradozaj, dar rareori produc intoxicații severe, cu excepția persoanelor în vârstă sau a celor cu boli respiratorii cronice.

Tablou clinic

Benzodiazepinele produc somnolență, ataxie, disartrie și nistagmus. Coma și depresia respiratorie se dezvoltă în intoxicație severă.

Tratament

Dacă depresia respiratorie este prezentă la pacienții care au supradozaj sever cu benzodiazepine, se administrează flumazenil intravenos 0,5–1,0 mg la adult și această doză trebuie adesea repetată. Utilizarea flumazenilului evită adesea necesitatea ventilației asistate. Reprezintă o contraindicație relativă administrarea sa la pacienții cu intoxicație mixtă cu un pro-convulsivant (ex. antidepresive triciclice) și benzodiazepine ori la cei cu antecedente de epilepsie, deoarece poate provoca convulsii.

Psihostimulante

Cele mai frecvent utilizate psihostimulante ca substanțe de abuz sunt amfetaminele, cocaina și catinonele sintetice.

Amfetaminele sunt stimulente ale sistemului nervos central (SNC) și cardiovascular. Aceste efecte sunt mediate de creșterea concentrațiilor sinaptice de adrenalină (epinefrină) și dopamină. Derivatul N-metilat, metamfetamina (forma cristalină a acestei sări este cunoscută sub numele de „crystal meth" sau „gheață (ice)") și 3,4-metilendioximetamfetamina (MDMA), cunoscută sub numele de ecstasy, sunt cele mai cunoscute.

Clorhidratul de cocaină (cocaină „de stradă", „coke") se găsește ca o pulbere sau granule solubile în apă care pot fi administrate pe cale orală, intravenoasă sau intranazală („tras"). „Freebase" sau „crack" cuprinde cristale („rocks") de cocaină relativ pură fără porțiunea clorhidrat. Crack este mai potrivit pentru fumat în pipă sau amestecat cu tutun; poate fi, de asemenea, încălzit pe folie și vaporii inhalați (aproximativ 35 mg de substanță pe „linie"). Efectele cocainei se manifestă aproape imediat după administrarea intravenoasă sau după fumat, la aproximativ 10 minute după administrarea intranazală și la 45–90 minute după ingestie. Efectele încep să scadă în aproximativ 20 de minute, dar pot dura până la 90 de minute. În caz de intoxicație acută

severă, decesul are loc în câteva minute, și doar arareori la mai mult de 3 ore de la expunere.

Cocaina blochează recaptarea aminelor biogene:

- Inhibarea recaptării dopaminei este responsabilă de efectele psihomotorii.
- Blocarea recaptării noradrenalinei (norepinefrină) produce tahicardie.
- Inhibarea recaptării serotoninei produce halucinații.
- Excitația SNC este sporită prin potențarea efectelor aminoacizilor excitatori.
- Cocaina este un puternic anestezic local și vasoconstrictor.

Catinona (khat) este un psihostimulant natural derivat din planta Catha edulis. Substanța este eliberată în timpul mestecării prelungite a frunzelor plantelor. Există un număr tot mai mare de derivați sintetici ai catinonei, dintre care cel mai cunoscut este mefedrona (4-metil met-catinona). Deși sunt de obicei vândute ca „alimente vegetale" sau „săruri de baie", aceste „droguri legale" sunt achiziționate pentru potențialul lor recreativ de abuz. Catinonele sintetice pot fi administrate pe cale orală, intranazal sau injectabil.

Tablou clinic

Psihostimulantele provoacă dilatarea pupilelor, tahicardie și hipertensiune arterială, transpirație, euforie, comportament extrovertit și lipsa dorinței de a mânca sau de a dormi. Intoxicația mai severă este asociată cu agitație, deliruri paranoide, halucinații și comportament violent. Se pot produce convulsii, rabdomioliză, hipertermie, acidoză metabolică și aritmii cardiace. Rareori, pot să apară disecția aortei, miocardita, infarctul miocardic, cardiomiopatia dilatativă, hemoragia subarahnoidiană sau hemoragia ori infarctul cerebral, ce pot fi fatale. Este recunoscută apariția coagulării intravasculare diseminate și a leziunilor renale acute. Dacă un tânăr se prezintă cu un accident vascular cerebral sau un infarct miocardic, intoxicația acută cu un psihostimulant ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial.

Tratament

Agitația este cel mai bine controlată cu diazepam intravenos 10–20 mg. Hipertensiunea și tahicardia răspund, de obicei, la sedare, dar dacă hipertensiunea persistă, trebuie luat în considerare tratamentul cu nitroglicerină intravenos începând cu 1-2 mg/oră, doză ce poate fi crescută treptat (maxim 12 mg/oră) până când tensiunea arterială este controlată. Acțiunile simpaticomimetice periferice ale amfetaminelor pot fi antagonizate de medicamentele care blochează β-adrenoreceptorii, dar acestea sunt rareori necesare. Utilizarea beta-blocantelor în intoxicația cu cocaină este controversată. Împachetările reci trebuie utilizate pentru tratamentul hipertermiei și, dacă aceasta este necontrolată, trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă de dantrolen 1 mg/kg greutate corporală (vezi p. 262). Utilizarea timpurie a unei benzodiazepine este adesea eficientă în ameliorarea durerii toracice non-cardiace asociate psihostimulantului. Ischemia miocardică/infarctul trebuie tratate în mod convențional.

Alcool

Alcoolul este de obicei ingerat în băuturi și în mod deliberat cu alte substanțe în intoxicația acută. Este prezent și în multe preparate cosmetice și antiseptice. După absorbție, alcoolul este oxidat în acetaldehidă și apoi în acetat. Alcoolul este un deprimant al SNC și caracteristicile intoxicației cu alcool sunt în general legate de concentrațiile sanguine (**Cadranul 12.23**).

Cadranul 12.23 Caracteristici clinice ale intoxicației cu alcool

Sânge (alcoolemie)		Caracteristici clinice
mg/L	mmol/L	
500–1500	11,0–32,5	Labilitate emoțională Ușoară afectare a coordonării
1500–3000	32,5–65,0	Afectare vizuală Incoordonare motorie Timp de reacție încetinit Vorbire neclară
3000–5000	65,0–108,5	Incoordonare motorie marcată Vedere încețoșată sau dublă Stupor Ocazional, hipoglicemie, hipotermie și convulsii
>5000	>108,5	Reflexe diminuate Deprimare respiratorie Hipotensiune Hipotermie Deces (din cauza insuficienței respiratorii sau circulatorii, ori din cauza aspirației)

Tablou clinic

La copii, în special, hipoglicemia severă poate însoți intoxicația cu alcool din cauza inhibării gluconeogenezei. Hipoglicemia se observă și la cei care sunt subnutriți sau care au postit în ultimele 24 de ore. În cazurile severe de intoxicație, coma și hipotermia sunt adesea prezente și au fost raportate acidoză lactică, cetoacidoză și leziuni renale acute.

Tratament

Terapia de susținere este primordială. Glucoza administrată intravenos poate fi necesară pentru a trata hipoglicemia. Hemodializa trebuie luată în considerare dacă concentrația de alcool din sânge depășește 7.500 mg/L și dacă este prezentă o acidoză metabolică severă (vezi p. 198), care nu a fost corectată de administrarea intravenoasă de fluide și bicarbonat.

Neuroleptice și antipsihotice atipice

Se consideră că medicamentele neuroleptice (antipsihotice) acționează predominant prin blocarea receptorilor de dopamină D2. ***Neurolepticele din prima generație*** includ fenotiazine (clorpromazină), butirofenone (benperidol, haloperidol) și benzamide substituite (sulpiridă). ***Antipsihoticele mai selective din a doua generație (sau „atipice")*** includ amisulprida, aripiprazolul, clozapina, olanzapina, quetiapina și risperidona.

Tablou clinic

Acesta include tulburări de conștiență, hipotensiune arterială, depresie respiratorie, hipotermie sau hipertermie, efecte antimuscarinice precum tahicardie, gură uscată și vedere încețoșată, ocazional convulsii, rabdomioliză, aritmii cardiace (atât atriale, cât și ventriculare) și ARDS. Efectele extrapiramidale, inclusiv reacțiile distonice acute, apar, dar nu sunt legate de doză. Majoritatea antipsihoticelor „atipice" au acțiuni sedative mai puțin profunde decât neurolepticele mai vechi. Prelungirea intervalului QT și aritmiile ventriculare ulterioare (inclusiv torsada

vârfurilor) au apărut în urma supradozajului cu neurolepticele atipice. Fluctuațiile imprevizibile ale nivelului stării de conștiență, cu variații între agitație și somnolență marcată, au fost asociate în special cu supradozajul cu olanzapină.

Tratament

Prociclidina intravenos, 5–10 mg la adult, poate fi necesară ocazional pentru tratamentul diskineziei și a crizei oculogire. După ce acidoza a fost corectată cu bicarbonat de sodiu, tratamentul de preferat pentru aritmii cauzate de medicamentele antipsihotice (inclusiv torsada vârfurilor) este magneziul intravenos (vezi p. 1065) sau stimularea cardiacă (p. 1049).

Canabis (marijuana) și canabinoizi sintetici

Canabisul se fumează de obicei, dar poate fi ingerat sub formă de „prăjitură", consumat în ceai sau injectat intravenos. Constituentul psihoactiv major este δ-11-tetrahidrocanabinolul (THC). THC are activitate pe receptorii benzodiazepinici, opioizi și canabinoizi.

Canabinoizii sintetici au apărut pe scena drogurilor în jurul anului 2009, inițial vânduți sub formă de odorizante pe bază de plante sau „condimente". Acum există sute de derivați și majoritatea sunt considerabil mai puternice decât THC.

Tablou clinic

Intoxicația cu canabis provoacă inițial euforie urmată de imagini, culori și sunete distorsionate și intensificate, senzații tactile modificate și tahicardie sinusală. Halucinațiile vizuale și auditive și tulburările psihotice acute apar în special după ingestie substanțială la utilizatorii naivi. Utilizatorii cronici suferă de tulburări de memorie și de atenție, dar și de performanțe academice slabe. Există un risc crescut de anxietate și depresie. Utilizatorii obișnuiți sunt expuși riscului de dependență. Consumul de canabis are ca rezultat o creștere globală a riscului relativ pentru schizofrenie ulterioară și episoade psihotice (vezi p. 793). Fumul de canabis este prosibil cancerigen.

Caracteristicile clinice observate în urma intoxicației cu canabinoizi sintetici sunt variabile, reflectând numeroșii derivați disponibili. Tahicardia și agitația sunt efectele cele mai frecvente, dar s-au raportat și tulburări psihotice, convulsii, insuficiență respiratorie, comă, leziuni renale acute, accident vascular cerebral și infarct miocardic și au fost înregistrate inclusiv decese.

Tratament

Suportul psihologic este de obicei singurul tratament necesar, deși sedarea cu diazepam intravenos (10–20 mg la adult) sau haloperidol intramuscular sau oral (2–5 mg la adult) este uneori necesară dacă agitația este severă. Ocazional, agitația este îndeajuns de severă pentru ca pacienții să necesite sedare într-un serviciu de îngrijire de pacienți critici.

Anticonvulsivante

Tablou clinic

Caracteristicile clinice ale intoxicației acute cu medicamente anticonvulsivante sunt rezumate în **Cadranul 12.24**.

Tratament

Eliminarea carbamazepinei poate fi semnificativ crescută prin administrarea de doze multiple de cărbune activat.

Dacă în intoxicația acută severă cu valproat se dezvoltă hepatotoxicitatea și encefalopatia, suplimentarea timpurie cu L-carnitină intravenos va reduce formarea amoniacului și a altor metaboliți toxici ai acidului valproic. Hemodializa crește eliminarea valproatului și trebuie instituită dacă apar hiperamoniemie severă și tulburări electrolitice și acido-bazice.

i **Cadranul 12.24** Caracteristici clinice ale intoxicației cu anticonvulsivante

Medicament anticonvulsivant	Caracteristici clinice ale intoxicației
Carbamazepină și oxcarbazepină (promedicament al carbamazepinei)	Gură uscată, comă, convulsii, ataxie, incoordonare, halucinații (în special în faza de recuperare) Ocular: nistagmus, pupile dilatate (obișnuit), strabism divergent, oftalmoplegie externă completă (rar)
Fenitoină	Grețuri, vărsături, cefalee, tremor, ataxie cerebeloasă, nistagmus, pierderea stării de conștiență (rar)
Valproat de sodiu	Cel mai frecvent: amețeală, alterarea stării de conștiență, deprimare respiratorie Complicații neobișnuite: afectare hepatică, hiperamoniemie, acidoză metabolică Intoxicații foarte severe: contracții mioclonice, convulsii, edem cerebral
Gabapentină și pregabalină	Letargie, ataxie, vorbire neclară, simptome gastrointestinale
Lamotrigină	Letargie, comă, ataxie, nistagmus, convulsii, tulburări de conducere cardiace
Levetiracetam	Letargie, comă, deprimare respiratorie
Tiagabină	Letargie, grimase faciale, nistagmus, shimbări posturale, agitație, comă, halucinații, convulsii
Topiramat	Letargie, ataxie, nistagmus, mioclonii, comă, convulsii, acidoză metabolică (secundară inhibiției anhidrazei carbonice)

Alte medicamente importante care pot determina intoxicații acute

Pentru ușurința prezentării, acestea sunt aranjate în ordine alfabetică și includ medicamente antidiabetice, medicamente antimalarice, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, digoxină, săruri de fier, săruri de litiu și salicilați.

Medicamente antidiabetice

Insulina (dacă este injectată, nu ingerată) și sulfonilureele provoacă hipoglicemie. Acest lucru nu se întâmplă în cazul ***metforminului***, deoarece modul său de acțiune este de a crește utilizarea glucozei, dar acidoza lactică este o complicație potențial gravă a intoxicației cu metformin.

Tablou clinic

Caracteristicile hipoglicemiei severe includ somnolență, comă, convulsii, deprimarea reflexelor membrelor, reflex extensor plantar și edem cerebral. Apare și hipokaliemia. Diabetul insipid cranian (neurogen) și stările vegetative persistente sunt posibile complicații pe termen lung, dacă hipoglicemia este prelungită.

Tratament

Concentrația de glucoză din sânge sau plasmă trebuie măsurată urgent și, dacă este necesar, trebuie administrată glucoză intravenos. Glucagonul produce doar o ușoară creștere a glicemiei, deși poate reduce cantitatea de glucoză necesară (vezi p. 717).

Intoxicație severă cu insulină

Este necesară o infuzie continuă de 10–20% glucoză (cu K^+ 10–20 mmol/L), împreună cu mese bogate în carbohidrați, deși pot exista dificultăți în menținerea glicemiei normale.

Intoxicația cu sulfoniluree

Administrarea de glucoză crește concentrațiile deja ridicate de insulină. Trebuie administrat octreotid intravenos (50 µg), care inhibă eliberarea insulinei, precum și glucoză.

Antimalarice

Clorochina

O intoxicație severă se poate manifesta prin hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă, edem pulmonar și stop cardiac. Pot apărea agitație, psihoză acută, convulsii și comă. Hipopotasemia este frecventă și se datorează blocării de către clorochină a canalelor de potasiu. Bradi- și tahiaritmiile sunt frecvente, iar anomaliile de conducere observate pe ECG sunt similare cu cele din intoxicația cu chinină.

Chinina

Cinconismul (tinitus, surditate, vertij, greață, cefalee și diaree) este frecvent întâlnit. În intoxicații mai severe se observă convulsii, hipotensiune, edem pulmonar și stop cardiorespirator (din cauza aritmiilor ventriculare care sunt adesea precedate de anomalii de conducere pe ECG, în special prelungirea intervalului QT). Cardiotoxicitatea chininei se datorează blocării canalelor de sodiu. Pacienții pot dezvolta, de asemenea, manifestări oculare, inclusiv orbire, care poate fi permanentă.

Primachina

Principala preocupare este tendința primachinei de a produce methemoglobinemie și anemie hemolitică.

Tratament

Doze repetate de cărbune activat, pe cale orală, cresc clearance-ul chininei și probabil și al clorochinei. Hipopotasemia trebuie corectată. Bicarbonatul de sodiu intravenos 50–100 mmol se administrează dacă pe ECG se observă alungirea QRS, dar acesta va accentua hipokaliemia, care ar trebui corectată mai întâi. Ventilația mecanică, administrarea unui inotrop (vezi p. 222) și doze mari de diazepam (1 mg/kg ca doză de încărcare, urmată de o doză de întreținere de 0,25–0,4 mg/kg pe oră) pot reduce mortalitatea în intoxicațiile severe cu clorochină. Poate fi necesară utilizarea unui pacemaker cu frecvență crescută față de frecvența de descărcare intrinsecă („overdrive") dacă apare torsada vârfurilor în intoxicația cu chinină (vezi p. 1065) și aceasta nu răspunde la sulfatul de magneziu intravenos (vezi p. 1065). Dacă în intoxicația cu primachină se dezvoltă methemoglobinemie semnificativă clinic (în general peste 30%), trebuie administrat albastru de metilen, 1–2 mg/kg.

Beta-blocante

În intoxicația ușoară, bradicardia sinusală este singura caracteristică, dar dacă a fost ingerată o cantitate substanțială apar coma, convulsiile și hipotensiunea. Mai rar, survin deliriumul, halucinațiile și stopul cardiac. Bronhospasmul și hipoglicemia sunt complicații rare.

Tratament

Glucagonul 50–150 µg/kg (de obicei 5–10 mg la un adult), urmat de o perfuzie de 5–10 mg/h, este cel mai eficient agent. Ocolind receptorul beta blocat, acționează prin activarea adenil ciclazei, promovând formarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) din adenozin trifosfat (ATP); cAMP exercită un efect stimulant direct asupra inimii, efect mediat de receptorii beta. Atropina 0,6–1,2 mg intravenos, poate fi utilizată pentru tratamentul bradicardiei, dar este de obicei mai puțin eficientă. S-a demonstrat că insulina în doze mari (bolus intravenos inițial de 1,0 UI/kg, urmată de 1–10 UI/kg pe oră) cu glucoză hipertonică pentru a evita hipoglicemia, îmbunătățește contractilitatea miocardică și perfuzia sistemică.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu acționează prin blocarea canalelor de calciu voltaj-dependente. Dihidropiridinele (ex. amlodipina, felodipina, nifedipina) sunt predominant vasodilatatoare periferice, în timp ce verapamilul (o fenilalchilamină) și diltiazemul (o benzotiazepină) au de asemenea efecte cardiace semnificative. Intoxicația, în special cu verapamil și diltiazem, provoacă bloc atrio-ventricular și hipotensiune; în intoxicația severă, cazurile fatale sunt relativ frecvente. După ingerarea unui preparat cu eliberare prelungită, debutul simptomelor severe este întârziat, uneori mai mult de 12 ore. Supradozajul chiar cu cantități mici poate avea efecte intense.

Tablou clinic

Hipotensiunea apare din cauza vasodilatației periferice, a deprimării miocardice și a tulburărilor de conducere. Aspectul ECG poate evolua de la bradicardie sinusală, la diverse grade de bloc atrioventricular și chiar până la asistolie. Edemul pulmonar cardiac și non-cardiac poate apărea la pacienții cu intoxicație severă. Alte caracteristici includ greață, vărsături, convulsii și acidoză lactică.

Tratament

Pentru bradicardie și blocul atrioventricular se administrează atropină 0,6–1,2 mg, intravenos, doză repetată la nevoie. Doza inițială poate fi repetată la fiecare 3–5 minute, dar dacă frecvența cardiacă sau tensiunea arterială nu se modifică după trei doze, este puțin probabil ca bolusurile suplimentare să fie de ajutor. Răspunsul la atropină este uneori îmbunătățit după administrarea clorurii de calciu 10%, 5–10 mL intravenos lent (1–2 mL/min). Dacă există un răspuns inițial la calciu, o perfuzie continuă de clorură de calciu 10%, 1–10 mL/oră, este justificată.

Stimularea cardiacă are un rol dacă există dovezi ale întârzierii conducerii atrioventriculare, dar acest aspect nu este întotdeauna evidențiat.

Hipotensiunea arterială care persistă în ciuda refacerii volumului plasmatic poate fi corectată prin administrare de glucagon iv, care activează miozin kinaza independent de calciu. Un bolus inițial de 50–150 µg/kg poate fi repetat la nevoie sau se poate începe direct cu o perfuzie de 5–10 mg/oră.

S-a demonstrat că administrarea insulinei cu glucoză, cu menținerea euglicemiei, îmbunătățește contractilitatea miocardică și perfuzia sistemică și ar trebui luată în considerare în cazurile de hipotensiune rezistentă. Insulina este administrată sub formă de doză bolus de 1 UI/kg, urmată de o perfuzie de 1–10 UI/kg pe oră, împreună cu glucoză hipertonică și cu monitorizarea frecventă a glicemiei și a potasiului seric.

Digoxin

Toxicitatea în timpul administrării cronice este frecventă, deși intoxicația acută este rară.

Tablou clinic

Include greață, vărsături, amețeli, anorexie și somnolență. Rar, apar confuzii, tulburări vizuale și halucinații. Bradicardia sinusală inițială poate fi urmată de aritmii supraventriculare cu sau fără bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare și tahicardie ventriculară. Hiperpotasemia apare ca urmare a inhibării pompei de sodiu-potasiu activată de ATPază.

Tratament

- ***Atropină intravenos*** 1,2–2,4 mg este administrată pentru a reduce bradicardia sinusală, blocul atrioventricular și blocul sinoatrial.
- ***Fragmente de anticorpi specifici digoxinei*** (digoxin-Fab) trebuie administrate intravenos în caz de hiperpotasemie semnificativă, aritmii marcate (de obicei bradicardie severă care compromite debitul cardiac) și asistolie. Atât în intoxicația acută, cât și în cea cronică, se administrează inițial doar jumătate din doza estimată necesară pentru neutralizarea completă (calculată din cantitatea de medicament administrată sau concentrația serică de digoxină); se administrează o doză suplimentară dacă este indicată clinic.

Săruri de fier

Dacă nu sunt ingerate mai mult de 60 mg de fier elementar pe kg corp (un comprimat de sulfat feros conține 60 mg de fier), este puțin probabil să apară manifestări clinice. În consecință, intoxicația este rareori severă, dar se pot produce decese. Sărurile de fier au un efect coroziv direct asupra tractului gastrointestinal superior.

Tablou clinic

Manifestările inițiale includ greață, vărsături (vărsătura poate fi de culoare gri sau neagră), dureri abdominale și diaree. Pacienții cu intoxicație gravă dezvoltă într-un stadiu incipient hematemeză, hipotensiune, comă și șoc. De obicei, însă, majoritatea pacienților suferă doar de simptome gastrointestinale ușoare. La puțini pacienți starea se deteriorează la 12–48 de ore după ingestie și dezvoltă șoc, acidoză metabolică, necroză tubulară acută și necroză hepatocelulară. Rareori, într-un interval de până la 6 săptămâni după ingestie, apar stricturi intestinale din cauza leziunilor corozive. Concentrația serică de fier trebuie măsurată la aproximativ 4 ore după ingestie; dacă concentrația depășește capacitatea normală de legare a fierului (de obicei >5 mg/L; 90 µmol/L), fierul va circula liber și trebuie luat în considerare tratamentul cu deferoxamină.

Tratament

Majoritatea pacienților care ingeră fier nu necesită terapie cu deferoxamină. Dacă un pacient dezvoltă comă sau șoc, deferoxamina trebuie administrată fără întârziere intravenos într-o doză de 15 mg/kg pe oră (cantitatea totală perfuzată nu trebuie să depășească de obicei 80 mg/kg/24 de ore). Dacă această doză recomandată a fost continuată timp de câteva zile, au fost raportate efecte adverse, inclusiv edem pulmonar și ARDS (vezi p. 232).

Săruri de litiu

De obicei, intoxicația cu litiu apare din cauza eliminării renale deficitare la un individ tratat cu litiu; ca urmare, cazurile sunt mai degrabă intoxicații cronice decât intoxicație intenționată (intoxicație acută). Litiul are un indice terapeutic îngust (intervalul plasmatic țintă este 0,8–1,2 mmol/L).

Tablou clinic

Intoxicația este caracterizată de diaree, vărsături, tremor, sete, poliurie și, în cazuri mai grave, afectarea conștienței, hipertonie și convulsii; pot apărea leziuni neurologice ireversibile. Măsurarea concentrației serice de litiu confirmă diagnosticul. Cu toate acestea, în intoxicația cronică, putem avea valori care nu depășesc semnificativ valorile superioare ale concentrațiilor plasmatice terapeutice, în ciuda prezenței unor caracteristici neurologice severe (care se datorează acumulării de litiu în SNC). În schimb, supradozajul acut masiv poate produce concentrații plasmatice ridicate, cu puține caracteristici toxice.

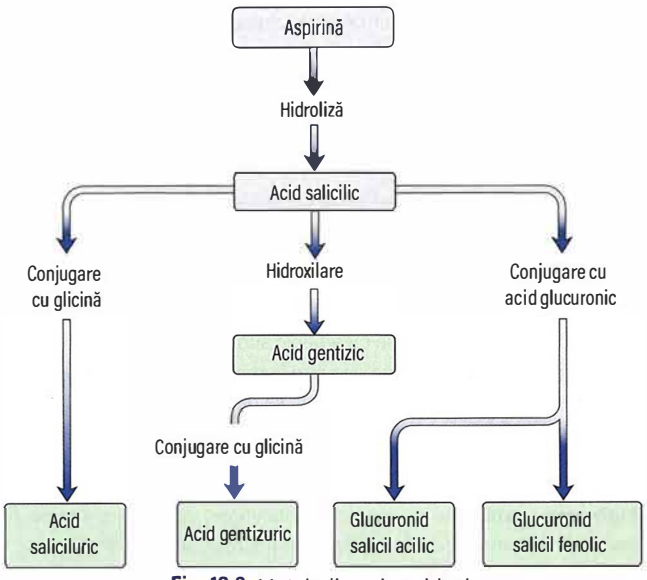


Fig. 12.3 Metabolismul aspirinei.

Tratament

Concentrația plasmatică de litiu trebuie interpretată întotdeauna în asociere cu caracteristicile clinice prezente. Deoarece litiul este eliminat nemodificat prin rinichi, creșterea diurezei prin administrare de clorură de sodiu 0,9% este eficientă în creșterea eliminării. Hemodializa este superioară și se utilizează dacă sunt prezente manifestări neurologice și/sau dacă funcția renală este afectată. Este utilizată în special în cazurile de toxicitate cronică.

Salicilați

Aspirina este metabolizată în acid salicilic (salicilat) de către esterazele prezente în mai multe țesuturi, în special în ficat, și ulterior în acid salicyluric și glucuronid salicil fenolic (**Fig. 12.3**); aceste două căi sunt saturabile, ca urmare excreția renală a acidului salicilic crește în caz de supradozare; această cale de excreție este extrem de sensibilă la modificările pH-ului urinar.

Tablou clinic

Salicilații stimulează centrul respirator, cresc amplitudinea și frecvența respirației și induc o alcaloză respiratorie. Mecanismele compensatorii, inclusiv excreția renală de bicarbonat și potasiu, duc la o acidoză metabolică. Salicilații interferează, de asemenea, cu metabolismul carbohidraților, al grăsimilor și proteinelor și perturbă fosforilarea oxidativă, producând concentrații crescute de lactat, piruvat și corpi cetonici, toate contribuind la apariția acidozei.

Manifestările comune ale intoxicației sunt tahipnee, transpirații, vărsături, durere epigastrică, tinitus și surditate. Survin alcaloza respiratorie și acidoza metabolică dar și tulburarea mixtă acido-bazică este tipică. Rareori, în intoxicația severă, apar edem pulmonar non-cardiogen, comă și convulsii. Severitatea intoxicației cu salicilați este dependentă de doză.

Tratament

Suplimentarea hidro-electolitică este necesară pentru corectarea promptă a deshidratării și a hipopotasemiei. Cazurile ușoare de intoxicație cu salicilați sunt gestionate numai cu echilibrare hidroelectrolitică. La pacienții ale căror concentrații plasmatice de salicilat depășesc 500 mg/L (3,6 mmol/L) trebuie alcalinizată urina (vezi p. 264). Hemodializa este tratamentul de primă alegere pentru pacienții

cu intoxicații severe (concentrație plasmatică de salicilat >700 mg/L; >5,1 mmol/L), în special cei care prezintă comă și acidoză metabolică.

Intoxicația cu substanțe chimice

În această secțiune sunt incluse, în ordine alfabetică, arsenicul, insecticidele tip carbamat, monoxidul de carbon, sulfatul de cupru, corozivii, cianurile, etilenglicolul, agenții de uz casnic, plumbul, mercurul, metanolul, agenții neurotoxici, insecticidele organofosforice și fosfuri.

Arsenic

La nivel mondial, intoxicațiile cu arsenic sunt de obicei determinate de contaminarea apei subterane de către compușii de arsenic anorganici, în special în Asia. Ocazional, arsenicul se găsește în remediile tradiționale chinezești și indiene.

Tablou clinic

Ingerarea acută provoacă dureri abdominale, vărsături și diaree. În cazuri severe apar șocul hipovolemic și necroza tubulară acută.

Expunerea cronică la doze mai mici produce efecte gastrointestinale, însoțite de modificări tegumentare (hiperkeratoză palmo-plantară, hiperpigmentare în „picături de ploaie" și alopecie), manifestări neurologice (cefalee, neuropatie senzitivo-motorie), modificări biochimice hepatice (apare hipertensiunea portală de cauză ne-cirotică), arterioscleroza vasculară periferică și anomalii hematologice (pancitopenie).

Tratament

Identificarea și eliminarea sursei de expunere la arsenic este vitală. Poate fi indicată terapie chelatoare cu DMSA oral 30 mg/kg pe zi sau DMPS intravenos 30 mg/kg pe zi.

Insecticide de tip carbamați

Insecticidele carbamați inhibă acetilcolinesteraza, dar durata acestei inhibiții este relativ scurtă în comparație cu insecticidele organofosforice (vezi p. 275), deoarece complexul carbamat-enzimă tinde să se disocieze spontan.

Tablou clinic

Deși intoxicația cu carbamați este, în general, mai puțin severă decât intoxicația cu insecticide organofosforice, intoxicația acută poate fi severă și fatală. Simptomele colinergice apar de obicei în câteva minute. În cele mai severe cazuri, se produc contracții musculare, astenie severă, transpirații abundente, incontinență, confuzie mentală și insuficiență cardiacă și respiratorie progresivă. În cazurile mai puțin severe, simptomele colinergice se evidențiază în decurs de 2 ore și de obicei se rezolvă în decurs de 24 de ore. Convulsiile sunt mai puțin frecvente, deoarece pătrunderea carbamatului în SNC este limitată.

Tratament

Cazurile ușoare nu necesită alt tratament specific decât îndepărtarea hainelor îmbibate în insecticid. Se administrează atropină 2 mg intravenos, la fiecare 3–5 minute, dacă este necesar, pentru a reduce secrețiile crescute, rinoreea și bronhoreea. În cazul în care această măsură eșuează, pacientul trebuie intubat și trebuie instituită ventilația mecanică. Deoarece carbamații au o durată de acțiune mai scurtă decât insecticidele organofosforice, pralidoxima nu se va utiliza decât rar în intoxicația cu carbamați. Dacă intoxicația pune viața în pericol, se administrează clorură de pralidoximă intravenos 30 mg/kg, timp de 5–10 minute, urmată de o doză de 8–10 mg/kg/oră în perfuzie.

Monoxidul de carbon

Cea mai frecventă sursă de monoxid de carbon este în sistemul de încălzire prost ventilat și întreținut necorespunzător. În plus, inhalarea clorurii de metilen (componentă în decapantele de vopsea) poate duce, de asemenea, la otrăvirea cu monoxid de carbon, deoarece clorura de metilen este metabolizată *in vivo* în monoxid de carbon. Monoxidul de carbon are o afinitate mai mare pentru hemoglobină și formează carboxihemoglobina (COHb), reducând astfel capacitatea de transport a oxigenului. Crește afinitatea grupelor de hem rămase pentru oxigen. Astfel, se mută curba de disociere a oxihemoglobinei spre stânga, afectând eliberarea oxigenului către celule și ducând la hipoxie tisulară. În plus, monoxidul de carbon inhibă și citocrom oxidaza a_3.

Tablou clinic

Simptomele expunerii ușoare până la moderate la monoxid de carbon pot fi confundate cu o viroză.

- O concentrație maximă de COHb <10% nu este în mod normal asociată cu simptome.
- O concentrație maximă de COHb de 10–30% determină de obicei cefalee și dispnee ușoară la efort.
- Concentrații mai mari de COHb sunt asociate cu comă, convulsii și stop cardiorespirator. Se produc, de asemenea, acidoză metabolică, ischemie miocardică, hipertonie, răspuns reflex plantar extensor, hemoragii retiniene și edem papilar.

Manifestările neuropsihice se pot dezvolta și după recuperarea aparentă după expunerea la monoxid de carbon.

Tratament

În plus față de îndepărtarea pacientului de expunerea la monoxid de carbon, se administrează oxigen în debit mare folosind o mască de față bine fixată (vezi p. 230). Intubația endotraheală și ventilația mecanică sunt necesare la pacienții inconștienți. Au fost publicate mai multe studii controlate cu oxigen hiperbar, dar niciunul nu a arătat beneficii clinice pe termen lung.

Sulfat de cupru

Sulfatul de cupru este utilizat ca fungicid, algicid, în galvanizare, ca și colorant, în compoziția unor cerneluri, dezinfectanți și conservanți pentru lemn.

Tablou clinic

Ingerarea provoacă vărsături, dureri abdominale, diaree, cefalee, amețeli și gust metalic. Pot să apară hemoragii gastrointestinale, hemoliză intravasculară, methemoglobinemie, rabdomioliză, comă, convulsii și insuficiență hepatorenală care pot duce la deces. Secrețiile corpului pot fi albastre/verzi.

Tratament

Tratamentul este suportiv, cu înlocuirea pierderilor de lichide și de sânge. Concentrațiile de cupru din sânge se corelează cu severitatea intoxicației; o concentrație de cupru >8 mg/L este sugestivă pentru o intoxicație severă. Dacă se suspectează leziuni corozive, se recomandă endoscopia timpurie (sau tomografia computerizată cu contrast dacă endoscopia nu este posibilă). Methemoglobinemia >30% trebuie tratată cu clorură de metiltioniniu intravenos 1–2 mg/kg. Insuficiența renală poate necesita dializă.

Agenți corozivi

Acizii și bazele tari provoacă arsuri chimice. Acizii anorganici precum acidul clorhidric și sulfuric sunt în general mai toxici decât acizii organici cum ar fi acidul acetic. Acidul fluorhidric este tratat separat (vezi p. 273). Unele produse de uz casnic, cum ar fi comprimatele de sterilizare cu apă, sunt baze tari. După ingestia corozivă, este vitală evaluarea timpurie (în decurs de 24 de ore) a severității leziunii (ideal prin endoscopie sau

alternativ prin imagistică CT) și intervenția chirurgicală promptă pentru îndepărtarea țesutului necrotic, dacă este indicat.

Cianuri

Cianurile și derivații săi sunt folosite pe scară largă în industrie. De asemenea, acidul cianhidric este eliberat în timpul descompunerii termice a spumei poliuretanice, cum ar fi cea din saltele. Cianura inhibă reversibil citocrom oxidaza a3, astfel încât respirația celulară încetează.

Tablou clinic

Inhalarea acidului cianhidric produce simptome în câteva secunde și moartea în câteva minute. În schimb, ingestia unei sări a acidului cianhidric poate să nu producă manifestări timp de 1 oră. După expunere, simptomele inițiale sunt nespecifice și includ o senzație de constricție în piept și dispnee. Pot să apară coma, convulsiile și acidoza metabolică.

Tratament

Se administrează oxigen și, dacă este disponibil, dicobalt edetat 300 mg intravenos; doza se repetă în cazuri severe. Edetat de dicobalt (și cobaltul liber conținut în preparat) complexează ionul cianură liber. Un antidot alternativ, dar scump, este hidroxocobalamina 5 g intravenos, care îmbunătățește detoxifierea endogenă a cianurii; o a doua doză poate fi necesară în cazurile severe. Dacă aceste două antidoturi nu sunt disponibile, se pot utiliza tiosulfatul de sodiu intravenos 12,5 g, care acționează prin îmbunătățirea detoxifierii endogene și nitritul de sodiu 300 mg intravenos. Nitritul de sodiu produce methemoglobinemie; methemoglobina se combină cu cianura pentru a forma ciamethemoglobină.

Etilenglicol

Etilen glicolul se găsește într-o varietate de produse obișnuite de uz casnic, inclusiv în antigel, lichidul de spălare a parbrizului, lichidul de frână și lubrifianți. Manifestările observate în intoxicație sunt cauzate în principal de metaboliții acestuia, nu direct de către etilenglicol. Etilenglicolul (**Fig. 12.4**) este metabolizat în glicolat, care determină acidoză. O mică proporție de glioxilat este metabolizată în oxalat. Ionii de calciu chelează oxalatul pentru a forma oxalat de calciu insolubil, care este responsabil de toxicitatea renală.

Tablou clinic

Inițial, manifestările intoxicației cu etilenglicol sunt similare cu cele ale intoxicației cu etanol (deși nu există etanol în respirație). Urmează coma și convulsiile și se observă o varietate de anomalii neurologice, inclusiv nistagmus și oftalmoplegii. Acidoza metabolică severă, hipocalcemia și leziunile renale acute sunt complicații binecunoscute.

Tratament

Dacă pacientul se prezintă rapid după ingestie, este prioritară inhibarea metabolismului etilenglicolului folosind fie fomepizol intravenos, fie etanol; primul nu necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine.

- ***Fomepizol:*** trebuie administrat un bolus de 15 mg/kg, urmat de patru doze de 10 mg/kg, la fiecare 12 ore, apoi se crește doza la 15 mg/kg la fiecare 12 ore până când concentrațiile de glicol devin nedetectabile. După ingestia unei cantități mari, trebuie folosită hemodializa sau hemodiafiltrarea pentru a îndepărta glicolul și metaboliții săi. Dacă se indică dializă, frecvența administrării fomepizolului trebuie crescută, dozele fiind administrate la 4 ore, deoarece fomepizolul este eliminat prin dializă.
- ***Etanol:*** alternativ, se poate administra o doză de încărcare de etanol de 50 g, urmată de o perfuzie intravenoasă de 10–12 g/oră pentru a obține concentrații de etanol în sânge de 500–1.000 mg/L (11–22 mmol/L). Perfuzia este continuată până când glicolul nu mai este detectabil în sânge. Dacă se folosește hemodializa, cantitatea de etanol va trebui crescută la 17-22 g/oră, deoarece etanolul este eliminat prin dializă.

Măsurile suportive pentru combaterea șocului, hipocalcemiei și acidozei metabolice trebuie instituite.

Produse casnice

Produsele cele mai frecvent implicate în intoxicații sunt înălbitorul, produsele cosmetice, articolele de toaletă, detergenții, dezinfectanții, distilate de petrol, cum ar fi parafina, și alcoolul. Ingerarea produselor de uz casnic este de obicei accidentală și mai frecvent întâlnită în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani.

Tablou clinic

Dacă ingestia este accidentală, manifestările clinice apar foarte rar, cu excepția distilatelor de petrol aspirate care produc complicații binecunoscute din cauza tensiunii superficiale scăzute. Detergenții sub formă de pulbere, comprimatele de sterilizare, comprimatele pentru curățarea protezelor și înălbitorii industriali (care conțin concentrații ridicate de hipoclorit de sodiu) sunt corozive pentru mucoasa bucală și faringe dacă sunt ingerate. Oja și soluțiile de îndepărtare a ojei conțin acetonă, care poate produce comă dacă este ingerată în cantități importante. Inhalarea de către copiii mici a unor cantități mari de pudră de talc a dus ocazional la apariția edemului pulmonar sever și a decesului.

Acidul fluorhidric și florura de hidrogen

Acidul fluorhidric, o soluție de fluorură de hidrogen în apă, este un lichid incolor, care fumegă, utilizat pe scară largă în industrie. Este deosebit de periculos datorită capacității sale unice printre acizi de a penetra țesuturile.

Tablou clinic

Expunerea cutanată la acidul fluorhidric are ca rezultat necroza lichefiantă rapidă și eroziunea osoasă. Dacă mai mult de 1% din suprafața corpului este contaminată cu o soluție de acid fluorhidric de concentrație 50% sau mai mare, apare un risc crescut de hipocalcemie din formarea fluorurii de calciu. Acest lucru poate duce la tulburări de conducere cardiacă, în special alungirea intervalului QT și un risc crescut de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor (vezi p. 1065).

Fig. 12.4 Metabolismul etilen glicolului. Fomepizolul și etanolul inhibă ADH. ADH, alcool dehidrogenază; ALDH, aldehid dehidrogenază; AO, aldehid oxidaza; GO, glicolat oxidaza; LDH, lactat dehidrogenaza.

Ingerarea acidului fluorhidric provoacă leziuni corozive severe ale tractului gastrointestinal.

Inhalarea fluorurii de hidrogen provoacă iritarea ochilor și nasului, cu dureri în gât, tuse, senzație de apăsare toracică, cefalee, ataxie și confuzie. În evoluție, în funcție de concentrația de fluorură de hidrogen, pot apărea dispnee și stridor din cauza edemului laringian. Edemul pulmonar hemoragic cu dispnee severă, respirație șuierătoare, hipoxie și cianoză pot apărea de asemenea până la 36 de ore după expunere.

Tratament

- ***Expunere cutanată.*** Este prioritară spălarea imediată a tegumentelor cu cantități abundente de apă, urmată de aplicarea promptă a gelului de gluconat de calciu pentru a reduce durerea și a limita deteriorarea pielii.
- ***Ingerare.*** Este o urgență medicală, este necesară evaluarea imediată endoscopică sau prin CT în vederea intervenției chirurgicale.
- ***Inhalare.*** Dacă pacientul prezintă manifestări clinice de bronhospasm post inhalare, atunci se indică tratament convențional cu bronhodilatatoare și corticosteroizi administrați prin nebulizare. edemul pulmonar și/sau ARDS (vezi p. 232) Trebuie tratat cu ventilație cu presiune continuă pozitivă (CPAP, continuous positive airway pressure) sau, în cazuri severe, cu ventilație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPV, intermittent positive pressure ventilation).

Plumbul

Expunerea la plumb este cel mai frecvent profesională, sau apare la copiii care ingeră articole vopsite cu vopsea pe bază de plumb (pica), la cei care utilizează produsele cosmetice sau remedii care conțin plumb.

Tablou clinic

Intoxicația ușoară poate duce la letargie și disconfort abdominal ocazional, iar în cazuri mai severe pot să apară dureri abdominale, vărsături, constipație și encefalopatie (convulsii, delir, comă). Encefalopatia este mai frecventă la copii față de adulți, dar este rară în țările dezvoltate. Tipic, deși foarte rar, în intoxicația cu plumb apare căderea labei piciorului atribuită neuropatiei motorii periferice.

Anemia (în mod normal normocromă normocitară) apare atât din cauza inhibării de către plumb a mai multor enzime implicate în sinteza hemului, cât și a hemolizei. Hemoliza rezultă din deteriorarea membranei eritrocitelor de către agregatele de ARN care se acumulează datorită inhibării de către plumb a pirimidinei-5-nucleotidazei, provocând o „punctare bazofilică" caracteristică a eritrocitelor.

Tratament

Dimensiunile sociale și profesionale ale intoxicației cu plumb trebuie evidențiate. Simpla administrare a terapiei de chelare și apoi readucerea pacienților într-un mediu contaminat nu are nicio valoare.

Decizia de a utiliza medicația chelatoare se bazează nu numai pe concentrația de plumb din sânge, ci și pe prezența simptomelor. Edetatul de sodiu și calciu parenteral 75 mg/kg/zi sau DMSA oral 30 mg/kg/zi au o eficiență similară. De obicei sunt necesare cel puțin 5 zile de tratament. Deoarece poate să apară chelarea zincului de către edetatul de sodiu și calciu, trebuie verificate concentrațiile serice de zinc.

Mercur

Mercurul este singurul metal care se află în stare lichidă la temperatura ambientală. Există trei stări de oxidare ale mercurului (elementar/metalic Hg^0, Hg_2^{2+} mercuros și Hg^{2+} mercuric) și acesta poate forma compuși anorganici (ex. clorură de mercur) și organici (ex. metilmercur). Mercurul metalic este foarte volatil; atunci când este vărsat, are o suprafață mare astfel încât se pot obține concentrații atmosferice ridicate în spații închise, în special atunci când temperaturile mediului sunt ridicate. Astfel, ar trebui să se acorde mare atenție la decontaminare după o scurgere de mercur. Dacă este ingerat, mercurul metalic va fi de obicei eliminat pe cale rectală, deși cantități mici se pot depune în apendice și pot rămâne acolo ani de zile. Sărurile de mercur sunt bine absorbite după ingestie, la fel ca vaporii de mercur după inhalare.

Tablou clinic

Inhalarea acută a vaporilor de mercur cauzează cefalee, greață, tuse, dureri în piept și, ocazional, o pneumonie chimică. Rar, sunt observate proteinurie și sindrom nefrotic.

Ingerarea compușilor anorganici sau organici ai mercurului provoacă o gastroenterită iritantă. Compușii mercuroși (Hg_2^{2+}) sunt mai puțin corozivi și mai puțin toxici decât sărurile mercurice (Hg^{2+}).

Acumularea sistemică de mercur din orice sursă și pe orice cale de expunere duce la manifestări neurologice caracteristice, inclusiv un tremor fin, letargie, pierderea memoriei, insomnie, modificări ale personalității și ataxie. Au fost observate și leziuni ale nervilor periferici, precum și leziuni tubulare renale.

Tratament

Agentul chelator Unithiol (DMPS) este antidotul de primă intenție care se administrează intravenos în doză de 30 mg/kg/zi. De obicei sunt necesare cel puțin 5 zile de tratament.

Metanol

Metanolul este utilizat pe scară largă ca solvent, se găsește în soluțiile antigel. Metanolul este metabolizat în formaldehidă și formiat (**Fig. 12.5**). Concentrația de formiat crește foarte mult și este însoțită de acumularea de ioni de hidrogen, ducând la acidoză metabolică.

Tablou clinic

Metanolul provoacă ebrietate și somnolență. După o perioadă de latență, survine coma. Vederea încețoșată și diminuarea acuității vizuale apar din cauza acumulării de compuși formiați. Prezența pupilelor dilatate nereactive la lumină sugerează o posibilă orbire permanentă. Se poate dezvolta o acidoză metabolică severă, însoțită de hiperglicemie și o activitate crescută a amilazei serice. O concentrație de metanol din sânge de 500 mg/L (15,6 mmol/L) confirmă intoxicația severă. Mortalitatea se corelează bine cu severitatea și durata acidozei metabolice. Supraviețuitorii pot prezenta sechele neurologice permanente, inclusiv semne similare parkinsonismului, precum și orbire.

Tratament

Tratamentul este similar cu cel al intoxicației cu etilenglicol (vezi p. 273), cu adăugarea de acid folinic intravenos 30 mg la 6 ore timp de 48 de ore, care accelerează metabolismul compușilor formiați, reducând astfel toxicitatea oculară.

Agenți neurotoxici

Agenții neurotoxici sunt înrudiți chimic cu insecticidele organofosforice (vezi mai jos) și au un mecanism similar de toxicitate, dar o toxicitate acută mult mai mare la mamifere, în special dacă expunerea este pe cale transdermică. În plus față de inhibarea acetilcolinesterazei, are loc

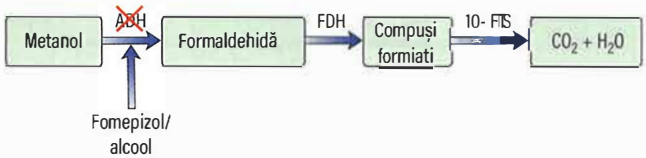


Fig. 12.5 Metabolismul metanolului. Fomepizolul și etanolul inhibă ADH. ADH, alcool dehidrogenază; FDH, formaldehid alcool dehidrogenază; 10-FTS, 10-formil tetrahidrofolat sintetază.

o reacție chimică numită „îmbătrânire", mai rapidă și mai completă decât în cazul insecticidelor. Acest lucru face ca enzima să fie rezistentă la reactivarea spontană sau la tratamentul cu oxime (pralidoximă, obidoximă sau HI-6).

Sunt recunoscute mai multe clase de agenți neurotoxici: agenți G (numiți după Gerhard Schrader, care a sintetizat primii agenți) și agenți V (V de la veninos). Agenții G includ tabun, sarin, soman și ciclosarin. Agenții V, de exemplu VX, au fost introduși ulterior. Agenții G sunt toxici atât transdermic, cât și pe cale respiratorie, în timp ce agenții V sunt toxice de contact, cu excepția cazului în care expunerea este la aerosoli. Cea mai recentă clasă de agenți neurotoxici care au căpătat notorietate sunt agenții Novichok, care sunt toxice puternice de contact.

Tablou clinic

Manifestările sistemice includ hipersalivație, rinoree, bronhoree, mioză (care este caracteristică) și dureri oculare, dureri abdominale, greață, vărsături și diaree, micțiune și defecare involuntară, slăbiciune musculară și fasciculații musculare, tremor, neliniște, ataxie și convulsii. Bradicardia, tahicardia și hipotensiunea apar, în funcție de predominanța efectelor muscarinice sau nicotinice. Moartea are loc în urma insuficienței respiratorii în câteva minute, dar persoanele cu expunere ușoară sau moderată se recuperează de obicei complet. Diagnosticul este confirmat prin măsurarea activității colinesterazei eritrocitare.

Tratament

Administrarea intravenoasă repetată de 2 mg de atropină la fiecare 3–5 minute, la nevoie, poate duce la salvarea vieții pacienților care prezintă rinoree și bronhoree. În plus, ar trebui administrată o oximă tuturor celor care necesită atropină cât mai curând posibil după expunere înainte ca „îmbătrânirea" să aibă loc; de exemplu, clorură de pralidoximă bolus de 30 mg/kg intravenos, urmat de perfuzie de clorură de pralidoximă 8–10 mg/kg/oră. Alternativ, bolusurile de clorură de pralidoximă 30 mg/kg pot fi administrate la 4–6 ore. Diazepamul 10–20 mg intravenos, repetat la nevoie, este util în controlul neliniștii, a agitației, fasciculațiilor și convulsiilor.

Insecticide organofosforice

Insecticidele organofosforice (OP) sunt larg utilizate în întreaga lume și reprezintă o cauză comună de intoxicații, conducând la mii de decese anual în țările în curs de dezvoltare. Intoxicația poate fi consecința ingestiei sau a absorbției transdermice. Insecticidele OP inhibă acetilcolinesteraza, având drept consecință acumularea acetilcolinei în terminațiile nervoase centrale și periferice, inclusiv în plăcile neuromusculare. Multe insecticide OP necesită biotransformare pentru a deveni active, astfel încât manifestările intoxicației apar cu întârziere.

Tablou clinic

Intoxicația este caracterizată de anxietate si agitație, tipic urmate de greață, vărsături, colici abdominale, diaree (mai ales în cazul expunerii prin ingestie), tenesme, transpirații, hipersalivație și senzație de constricție toracică. Insuficiența respiratorie survine în cazurile severe, fiind exacerbată de apariția bronhoreei și edemului pulmonar. Mioza este caracteristică. Pot fi observate fasciculații și paralizia flască a mușchilor membrelor și, ocazional, paralizia mușchilor extraoculari. Coma și convulsiile apar în intoxicațiile severe.

Diagnosticul este confirmat prin determinarea activității acetilcolinesterazei eritrocitare; activitatea colinesterazei plasmatice este mai puțin specifică, dar poate fi la rândul ei scăzută.

Sindromul intermediar devine vizibil la 1–4 zile după expunere, când simptomele și semnele acute ale sindromului colinergic nu mai sunt evidente. Trăsăturile caracteristice ale sindromului intermediar sunt reprezentate de slăbiciunea mușchilor respiratori (diafragm, mușchi intercostali și mușchi accesori, inclusiv mușchii gâtului) și a mușchilor proximali ai membrelor. Manifestările de acompaniament includ slăbiciunea unor mușchi inervați de nervii cranieni.

Polineuropatia tardivă este o complicație rară a expunerii acute la unele insecticide OP care nu sunt disponibile pe piață în cele mai multe țări. Se prezintă ca parestezii „în mănușă" și „în șosetă" la 1–4 săptămâni de la expunere, urmată de polineuropatie motorie ascendentă în multe cazuri. Este inițiată de fosforilarea și „îmbătrânirea" consecutivă a cel puțin 70% din esteraza din nervii periferici – esteraza responsabilă de neuropatie (NTE, neuropathy target esterase). Majoritatea cazurilor ușoare se ameliorează cu timpul, dar în cazurile severe poate persista sindromul de neuron motor superior și incapacitatea permanentă.

Tratament

Cazurile ușoare nu necesită vreun tratament specific altul decât înlăturarea hainelor murdare. Atropina 2 mg intravenos se administrează la fiecare 3–5 minute, dacă este necesar, pentru a reduce volumul secrețiilor (rinoreea și bronhoreea).

Pacienții simptomatici ar trebui să primească și oxime (pralidoxima, obidoxima) pentru reactivarea acetilcolinesterazei inhibate: de exemplu clorura de pralidoximă 30 mg/kg în injecție lentă intravenoasă, apoi perfuzie de clorură de pralidoximă 8–10 mg/kg/oră. Nu există tratament specific pentru sindromul intermediar, cu excepția terapiei suportive, inclusiv ventilație prelungită, deși un trial prospectiv a sugerat că tratamentul precoce cu oxime ar putea reduce probabilitatea dezvoltării acestui sindrom. Majoritatea pacienților se recuperează în 2–3 săptămâni.

Fosfidele

Fosfidele de zinc și aluminiu sunt utilizate ca rodenticide și insecticide. Acești compuși reacționează cu umiditatea din aer (și din tractul gastrointestinal), rezultând fosfina, pesticidul activ. Intoxicația acută cu acești compuși poate fi directă, consecința ingestiei sărurilor, sau indirectă, prin inhalarea accidentală a fosfinei generate în timpul utilizării lor în scopul pentru care sunt autorizați.

Tablou clinic

Ingestia produce vărsături, epigastralgii, insuficiență circulatorie periferică, acidoză metabolică severă, injurie renală acută și coagulare intravasculară diseminată, în afara manifestărilor produse de fosfină.

Expunerea la fosfină cauzează lacrimație, rinoree, tuse, dispnee, senzație de constricție toracică, amețeală, diplopie, cefalee, greață, somnolență, tremor intențional și ataxie. În cazurile severe au fost descrise edemul pulmonar acut, hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace, convulsiile și icterul.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și suportiv. Spălătura gastrică nu ar trebui utilizată întrucât poate accelera dezintegrarea produsului ingerat, crescându-i toxicitatea. Cărbunele activat poate lega fosfidele metalelor. Mortalitatea este mare în ciuda terapiei suportive.

Substanțe toxice care se regăsesc în natură

Numeroase organisme produc sau conțin substanțe toxice pentru oameni, printre acestea numărându-se animale (șerpi, insecte, păianjeni și organisme marine) și unele specii de plante și ciuperci. Spațiul rezervat acestui capitol nu permite discutarea tuturor acestor otrăvuri și toxine, accentul fiind pus pe mușcăturile de șarpe, ținând cont de prevalența lor relativ ridicată și a potențialului de evoluție

severă. Suplimentul online tratează alte toxice naturale în detaliu, alături de o descriere mai detaliată a diferitelor tipuri de patologii produse de veninurile șerpilor.

Șerpii veninoși

Aproximativ 15% din cele 3.000 de specii de șerpi din lumea întreagă sunt considerate periculoase pentru oameni. Mușcăturile de șarpe sunt frecvente în unele țări tropicale; zonele rurale din Africa de Vest, Asia de Sud-Est, subcontinentul Indian, Noua Guinee și regiunea Amazonului sunt afectate în mod special. Mușcăturile șerpilor veninoși produc peste 100.000 decese și numeroase sechele definitive în fiecare an (aprox. 46.000 oameni sunt uciși anual doar în India).

Există trei grupe principale de șerpi veninoși, cuprinzând aprox. 200 specii, aceștia având la nivelul maxilarului superior o pereche de dinți mai mari, care injectează veninul în țesuturile victimelor. Grupele sunt următoarele:

- ***Viperidae*** (cu două subgrupe: Viperinae – vipera europeană și vipera Russell și Crotalinae – șerpii cu clopoței americani, mocasinii, vipera vârf de lance și viperele asiatice (Asian pit vipers)
- ***Elapidae*** (cobrele africane și asiatice, krait asiatic (Bungarus multicinctus), mamba african, șarpele american de coral, șerpii veninoși din Australia și Noua Guinee, inclusiv vipera sudică a morții – *Acanthophis antarcticus* – și șerpii de mare).
- ***Hydrophiidae*** (șerpi de mare).

În plus față de aceste grupe, unii membri din familia Colubridae sunt ușor veninoși (șarpele mangustei).

Tablou clinic

Principalele efecte ale prezenței veninului în organism sunt:

- edem local, echimoze, apariția de vezicule, adenopatia regională și necroză
- efect antihemostatic: coagulopatie de consum, sângerări spontane sistemice la nivelul gingiilor, nasului, tegumentului, intestinului, tractului genitourinar și hemoragie intracraniană
- șoc (hipotensiune) și leziuni miocardice
- paralizie descendentă: progresând de la ptoza palpebrală și oftalmoplegie externă spre paralizie bulbară, a mușchilor respiratori și paralizie generalizată flască
- rabdomioliză generalizată cu mioglobinurie
- hemoliză intravasculară
- injurie renală acută.

Viperidae (Viperinae și Crotalinae)

Vipera Russell este responsabilă pentru cea mai mare rată de mortalitate prin mușcături de șarpe în India, Pakistan și Myanmar. La locul mușcăturii apare edem local, care poate deveni masiv. Este posibilă apariția necrozei tisulare locale. Manifestările afectării sistemice ca urmare a prezenței veninului apar în 30 minute și includ vărsături, șoc și hipotensiune. Hemoragiile secundare hipocoagulabilității sângelui pot fi fatale. Mușcătura viperei europene (Vipera berus) este arareori fatală.

Elapidae

De obicei nu apare edem la locul mușcăturii, cu excepția cobrei asiatice și a cobrei africane scuipătoare; în aceste cazuri mușcătura este dureroasă, fiind urmată de necroză tisulară locală. Prima manifestare generală este vărsătura, urmată de șoc, apoi de simptome neurologice și slăbiciune musculară, asociind paralizia mușchilor respiratori în cazuri severe. Miocardul poate fi și el implicat.

Hydrophiidae

Prezența veninului în organismul uman produce afectare musculară, mialgii și mioglobinurie, care poate conduce la injurie renală acută. Sunt posibile paralizia miocardului și a mușchilor respiratori.

Tratament

În perioada care urmează unei mușcături de șarpe eforturile trebuie să se concentreze spre transportul rapid la un spital sau dispensar. Metodele tradiționale ar trebui descurajate, fiind adesea ineficiente sau chiar dăunătoare. Nu se recomandă turnichetele arteriale, nici incizia sau excizia zonei mușcăturii.

Ca măsură de prim-ajutor ar trebui aplicat un pansament compresiv asupra mușcăturii iar membrul imobilizat, întrucât această măsură poate întârzia diseminarea veninului. De obicei, plaga are nevoie de un tratament minim. Dacă este prezentă necroza, ar trebui administrat tratament antibiotic. Grefa cutanată poate fi necesară ulterior. Trebuie realizată profilaxia antitetanică. Dacă este posibil, trebuie identificat tipul de șarpe.

În 50% dintre cazuri veninul nu este injectat prin mușcătură, dar este totuși necesară observația atentă a pacientului timp de 12–24 ore, pentru situația în care ar apărea manifestările prezenței veninului. Măsurile suportive generale trebuie aplicate atunci când este necesar. Acestea includ administrarea intravenoasă de lichide, cu soluții coloidale în cazul în care apare hipotensiunea, și diazepam pentru tratamentul anxietății. Tratamentul insuficiențelor acute de organ (respiratorie, cardiacă sau renală) va fi instituit dacă este necesar.

Antiveninurile nu sunt indicate în general dacă nu sunt prezente manifestările sistemice ale prezenței veninului, întrucât pot produce reacții alergice severe. Antiveninurile pot neutraliza rapid veninul, dar sunt utile doar dacă victima a primit o cantitate mare de venin. Cantități mari de antivenin pot fi necesare; având în vedere că antiveninurile nu pot reversa efectele veninului, ele trebuie administrate precoce pentru a reduce unele dintre efectele locale și a preveni necroza la locul mușcăturii. Antiveninurile trebuie administrate intravenos în perfuzie lentă, aceeași doză fiind necesară în cazul copiilor și adulților.

Reacțiile alergice sunt frecvente, iar Adrenalina (Epinefrina) în soluție 1/1.000 trebuie să fie disponibilă. În cazurile severe perfuzia de antivenin trebuie continuată chiar dacă survine reacția alergică, injecțiile subcutanate de adrenalină fiind administrate dacă este necesar. Unele forme de neurotoxicitate, cum ar fi cea indusă de vipera sudică a morții, răspund la terapia anticolinesterazică reprezentată de Neostigmină și Atropină.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Vale JA, Bradberry S. Poisoning (parts 1 and 2). *Medicine* 2016; 44:75–204.
Warrell DA. Snake bite. *Lancet* 2010; 375:77–88.
Warrell DA. Venomous animals. *Medicine* 2016; 44:120–124.

13 Sănătate globală

Babulal Sethia, Parveen Kumar

Introducere 277
Obiective de dezvoltare durabilă și ale mileniului 278
Povara globală a bolilor 278
Sărăcia 278
Apă și canalizare 279
Organizații și agenda sănătății globale 279
Educația 280
Sănătatea mamei și a copilului 281
Sănătatea mintală 281
Accidente și traumă 282
Conflict și catastrofă 282
Economie și politică în domeniul sănătății globale 282
Determinanți sociali ai sănătății 283
Drepturile omului și valoarea implicării în sănătatea globală 283
Forța de muncă în domeniul sănătății 283
Opțiuni medicale 284

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Sănătatea globală poate fi definită ca „un domeniu de studiu, de cercetare și de practică, ce acordă prioritate îmbunătățirii sănătății și atingerii echității în domeniul sănătății pentru toți oamenii la nivel mondial". Recunoaște faptul că sănătatea este determinată de provocări care depășesc granițele naționale și vizează nevoile de asistență medicală din întreaga lume, precum și din interiorul națiunilor la nivel individual. Astfel de nevoi sunt complexe, pot fi declanșate de dezastre naturale sau conflicte armate și trebuie abordate printr-o abordare multidisciplinară.

Eforturile de a îmbunătăți sănătatea globală sunt susținute de organizații neguvernamentale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Fondul Internațional pentru Urgențe ale Copiilor al Națiunilor Unite (UNICEF, the United Nations Children's Fund) și Programul Alimentar Mondial, împreună cu organizații caritabile individuale și sisteme de sănătate ale administrațiilor locale, iar intervențiile sunt adesea dirijate de obiective internaționale, cum ar fi Obiectivele de Dezvoltare Durabilă ale Națiunilor Unite.

Oportunitățile pentru dezvoltarea și înțelegerea sănătății globale includ:

- implicarea activă în dezbateri despre determinanții economici și politici globali ai sănătății
- luarea în considerare a dovezilor pentru intervenții la nivel comunitar în îmbunătățirea rezultatelor sănătății
- călătoriile pentru a vedea cum este practicată medicina într-un context radical diferit (ex. ca parte a opțiunii unei școlii medicale, se va vedea p. 283) și reflectarea asupra succeselor și provocărilor continue ale furnizării serviciilor de asistență medicală la nivel local.

INTRODUCERE

Nevoile complexe ale sănătății la nivel individual și comunitar sunt prezente atât în țările cu venituri mari, cât și în țările cu venituri mici și medii (LMIC, low- and middle-income countries), dar pot fi acute în special în momentele de criză, de exemplu în timpul unui conflict armat sau după acesta. Livrarea eficientă a sănătății globale (SG) impune o colaborare multidisciplinară între lucrătorii în domeniul sănătății, politicieni, economiști și oameni de știință în vederea asigurării atât a bunăstării individuale, cât și a prevenției și îngrijirii de bază a populației.

Exemplele de intervenții reușite includ campaniile pentru furnizarea de vaccinuri prin Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizare (GAVI, Global Alliance for Vaccines and Immunization) și inițiativele de a reduce exploatarea economică a copiilor prin muncă. Programul african pentru controlul oncocercozei (APOC, African Programme for Onchocerciasis Control) a transformat viețile a milioane de oameni prin administrarea unei doze unice anuale de ***ivermectin***. În mod similar, utilizând medicamentul ***praziquantel*** prin Programul de Control al Schistosomiazei, finanțat de multe organizații, s-a redus semnificativ în multe regiuni prevalența schistosomiazei (bilharzia), una dintre cele mai frecvente, dar neglijate boli tropicale.

Amploarea problemei la nivel mondial

Deși speranța de viață la nivel mondial a crescut cu 5,5 ani începând cu anul 2000 (medie de 69,8 ani la bărbați și 74,2 ani la femei; OMS 2017/18), rămân câteva fapte inacceptabile:

- Aproximativ 5,4 milioane de copii cu vârsta sub 5 ani mor anual.
- Nașterea prematură (sarcină mai mică de 37 de săptămâni) reprezintă >1 milion de decese anual.
- 830 de femei mor zilnic din cauze care pot fi prevenite, în sarcină și la naștere.
- Bolile cardiovasculare sunt principala cauză de deces la nivel mondial.
- Aproximativ 36,9 milioane de persoane trăiesc cu virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței umane dobândite (HIV/SIDA, immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome) și 65% dintre decesele cauzate de HIV/SIDA au loc în regiunea africană a OMS.
- Tulburările de sănătate mintală, ex. depresie, se numără printre cele 20 de cauze principale de incapacitate la nivel mondial.
- Consumul de tutun ucide peste 7 milioane de oameni anual și 80% dintre utilizatori locuiesc în LMIC.
- Peste 1,9 miliarde de adulți, 41 milioane de copii cu vârsta sub 5 ani și 340 de milioane de copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 5 și 19 ani) erau obezi sau supraponderali în anul 2016.

- Aproximativ 1,6 milioane de decese s-au datorat diabetului zaharat în anul 2016. Numărul persoanelor care trăiesc cu diabet a crescut de la 108 milioane în anul 1980 la 422 milioane în anul 2014.
- Aproximativ 1,35 milioane de oameni mor anual din cauza accidentelor rutiere.

Lecturi suplimentare

HM Government. *Health is Global: An Outcomes Framework for Global Health 2011–2015.* London: Department of Health; 2011.

OBIECTIVE DE DEZVOLTARE DURABILĂ ȘI ALE MILENIULUI

În anul 2000, liderii mondiali din 189 de țări au adoptat o serie de obiective, ***Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM)***, care să fie atinse până în anul 2015. Mai multe dintre aceste obiective au vizat reducerea sărăciei, îmbunătățirea sănătății femeilor și a copiilor și combaterea HIV/SIDA, a malariei și a altor boli. ODM-urile au fost inițial atinse și au fost urmate de un nou set de ***Obiective de Dezvoltare Durabilă (ODD)*** în Agenda Națiunilor Unite pentru Dezvoltarea Durabilă pentru anul 2030. Cele 17 ODD-uri (**Fig. 13.1**) acoperă un domeniu amplu de îmbunătățire și subliniază faptul că realizarea obiectivului de sănătate bună și bunăstare (ODD 3) este indisolubil legată de alte domenii, cum ar fi politica, economia și agricultura. De asemenea, ODD 3 include acum bolile netransmisibile, sănătatea mintală, leziunile din accidente rutiere și acoperirea universală a sănătății (**Cadranul 13.1**).

POVARA GLOBALĂ A BOLILOR

Există o nepotrivire globală primitivă în utilizarea fondurilor, cercetărilor și dezvoltării, majoritatea (90%) ajungând în țări cu venituri mari (**Fig. 13.2**), care au doar 10% din povara bolilor (2006). ***Studiul Încărcătura globală a bolilor (GBD, Global Burden of Disease) din 2010*** a furnizat date esențiale pentru ghidarea prevenției și pentru alte intervenții, prin revizuirea și actualizarea în retrospectivă a datelor folosind aceeași metodologie. Astfel, se oferă o înțelegere exactă a tendințelor sănătății și a priorităților de sănătate în viitor pentru comunitatea globală și pentru țări la nivel individual.

Studiu GBD din 2010 a introdus o nouă valoare care a oferit o singură măsură pentru a cuantifica încărcătura bolilor, a leziunilor și a factorilor de risc. Această valoare a ***anilor de viață ajustați în funcție de incapacitate (DALY, disability-adjusted life year)*** a permis compararea încărcăturii între boli, atât tratate, cât și netratate, mortalitate, morbiditate, dizabilitate, leziuni și factori de risc. DALY măsoară lacunele de sănătate, spre deosebire de speranțele pentru sănătate. Acestea sunt derivate din calculul anilor de viață pierduți din cauza unui deces prematur (YLL, years of life lost) și anii trăiți cu incapacitate (YLD, years lived with disability).

$$DALY = YLL + YLD$$

Din păcate, această ecuație GBD are câteva limitări: de exemplu, nu include modificări demografice rapide, cum ar fi schimbarea vârstei, cauzele decesului și incapacitatea. Orice modificare a DALY poate fi un indicator util al rezultatelor sănătății, dar trebuie interpretată cu grijă. Atât o scădere, cât și o creștere în DALY pot reflecta rezultate îmbunătățite. O scădere în DALY pentru decesele în rândul mamelor și al nou-născuților poate fi explicată de o educație, nutriție sau facilități obstetricale mai bune. Cu toate acestea, o creștere în DALY este observată atunci când populația vârstnică necesită tratament pentru boli cronice, în ciuda unei reduceri a mortalității.

Lecturi suplimentare

Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448–457.
The Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1683–2138, e14–e18.

SĂRĂCIA

În anul 2018, aproape jumătate din populația lumii trăia cu mai puțin de 5,50 USD pe zi (comparativ cu 2,50 USD în anul 2003). Sărăcia extremă (definită ca <1,90 USD) a fost observată la 385 milioane de copii, iar în anul 2015 numai 10% din populația lumii trăia în sărăcie extremă (comparativ cu 33% în anul 1990). Sărăcia este în creștere în Africa subsahariană și în statele afectate de conflicte. Eforturile continuă să reducă incidența sărăciei extreme la mai puțin de 3% până în anul 2030. ODD-urile 1, 2, 12, 13 și 15 (a se vedea **Cadranul 13.1**) se referă la această ambiție.

Sărăcia, foametea, agricultura și schimbările climatice

Aceste probleme sunt interdependente în mod inexplicabil. Producția alimentară este compromisă când terenurile agricole sunt îndreptate către priorități alternative, cum ar fi dezvoltarea industrială. În mod

Fig. 13.1 Cele 17 obiective de dezvoltare durabilă.

uimitor, 25% din alimente sunt irosite în LMIC prin deteriorarea culturilor din cauza deficiențelor de transport și de depozitare. La nivel global, o treime din alimentele produse, echivalentul a 1,3 miliarde de tone, este irosită anual.

În anul 2009, Comisia Lancet a UCL pentru „Gestionarea efectelor schimbărilor climatice asupra sănătății" a numit schimbările climatice „cea mai mare amenințare globală a sec. XXI". Schimbările climatice prezintă amenințări majore pentru sănătatea umană, fie direct (valuri de căldură, inundații, incendii, secete), fie indirect (pierderi agricole, migrația în masă); de exemplu, o creștere cu 1°C a temperaturii medii în India ar putea duce la pierderea a 7 milioane de tone de grâu (**Fig. 13.3**). Acordul de la Paris din anul 2015, ratificat de 195 de părți, a convenit să vizeze o reducere a creșterii temperaturii globale la mai puțin de 2°C până în anul 2100. Raportul din anul 2018 al Grupului Interguvernamental de experți în evoluția climei (IPCC, Intergovernmental Panel on Climate Change) a subliniat nevoia urgentă de a reduce în continuare încălzirea globală prin raportarea efectelor benefice în combaterea schimbărilor climatice la o creștere mai mică de 1,5°C a temperaturilor globale (**Fig. 13.4**).

Bolile cornice și bolile din LMIC provoacă multă durere și suferință din cauza cheltuielilor masive suportate, accentuate de lipsa alimentelor și schimbările climatice dramatice. În anul 2018, 808 milioane de oameni s-au confruntat cu cheltuieli catastrofale pentru sănătate (acolo unde cheltuielile pentru sănătate au depășit 10 din consumul gospodăriei).

Cadranul 13.1 Cele nouă obiective principale ale Obiectivului Dezvoltării Durabile pentru Sănătate (Obiectivul 3)

1. Până în anul 2030, reducerea ratei mortalității materne la nivel mondial la mai puțin de 70 per 100.000 de nașteri vii
2. Încetarea deceselor predictibile ale nou-născuților și copiilor sub 5 ani
3. Încetarea epidemiilor de SIDA, tuberculoză, malarie și de boli tropicale neglijate
4. Reducerea mortalității premature din cauza bolilor netransmisibile, promovând în același timp sănătatea mintală și bunăstarea
5. Consolidarea prevenției și a tratamentului pentru abuzul de substanțe
6. Asigurarea accesului universal la asistență medicală sexuală și reproductivă
7. Reducerea semnificativă a numărului de decese și a bolilor cauzate de substanțe chimice periculoase și de poluarea și contaminarea aerului și a apei
8. Până în anul 2020, înjumătățirea numărului de decese și leziuni din cauza accidentelor rutiere
9. Atingerea unei acoperiri universale a sănătății, inclusiv accesul la medicamente și vaccinuri esențiale

Lecturi suplimentare

Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). Global warming of 1.5°C. *Special Report 2018*; http://www.ipcc.ch.
Watts N, Adger WN, Agnolucci P et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet* 2015; 386:1861–1914.

APĂ ȘI CANALIZARE

Condițiile necorespunzătoare de apă și canalizare sunt cauzele majore ale mortalității, în special în rândul copiilor. Peste 800 de copii cu vârste sub 5 ani mor în fiecare zi, ca urmare a diareii cauzată de apa și canalizarea deficitare. În anul 2018, 848 milioane de oameni încă nu aveau acces la apă potabilă sigură, iar 1 miliard de oameni aveau acces la servicii precare de apă potabilă. În total, 892 milioane de oameni au fost nevoiți să își facă nevoile în aer liber. Obiectivul ODM de a înjumătăți proporția persoanelor care nu au acces stabil la apă potabilă și canalizare în condiții de siguranță până în anul 2015 nu a fost atins și este acum în ***ODD 6***. Apa este de obicei colectată de femei, adesea de la surse îndepărtate; aceasta poate fi o deplasare periculoasă, deoarece femeile sunt neprotejate și expuse riscului de a fi abuzate. Un efect secundar al accesului îmbunătățit la apă este că timpul economisit în colectarea apei poate fi petrecut pentru a genera venituri, producție de alimente, educație și activități care duc la beneficii sociale și asupra sănătății.

ORGANIZAȚII ȘI AGENDA SĂNĂTĂȚII GLOBALE

Sprijinul internațional pentru inițiativele GH poate fi direcționată către proiecte specifice bolilor (modele de îngrijire verticală) sau aliată dezvoltării sistemului național de sănătate. Un număr mare de organizații (**Cadranul 13.2**) acoperă domeniile cheie pentru dezvoltarea sănătății și sprijinul infrastructural, inclusiv răspunsul la situații de urgență (război și dezastre naturale). Domeniile cuprind furnizarea de servicii, îngrijirea pacienților, educația și instruirea, cercetarea, echipamente, medicamente și

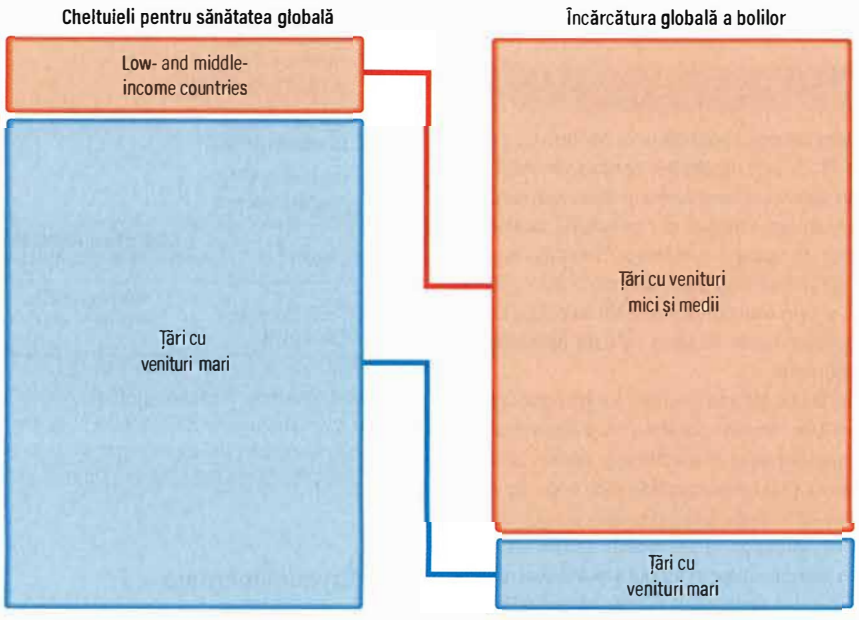


Fig. 13.2 Neconcordanța între cheltuielile pentru sănătate și resurse. *(Din Gottet P, Schieber G.* Health Financing Revisited: A Practitioner's Guide. *Washington: World Bank; 2006.)*

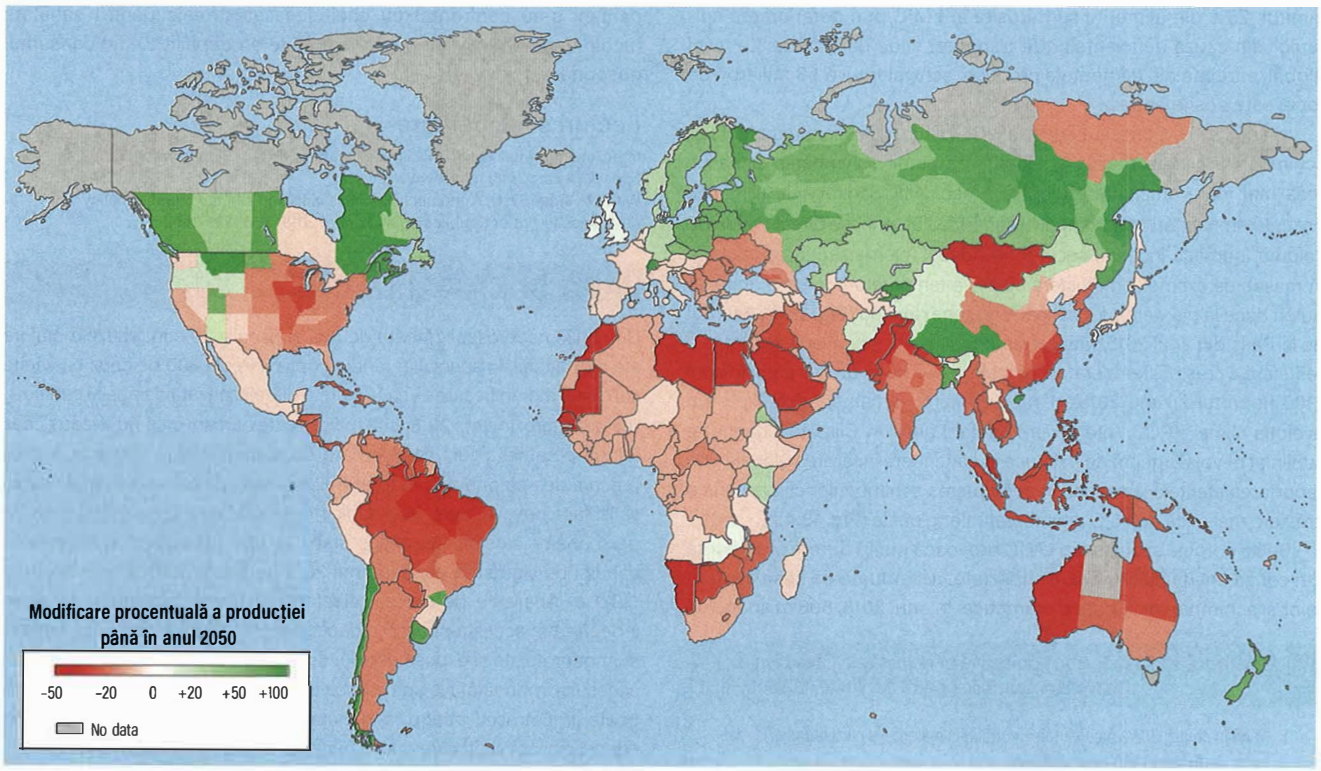


Fig. 13.3 Schimbările climatice și producțiile de cereale până în anul 2050. O creștere a temperaturii globale va face ca țările „fierbinți" în prezent să devină și mai fierbinți (roșii), scăzând producția acestora de cereale. Alternativ, țările în prezent reci (verde) se vor încălzi, având o creștere a producției de cereale. *(Din UN Development Programme 2009.)*

resurse umane. Investiția în sistemele din domeniul sănătății promovează beneficii pentru sănătatea publică prin furnizarea de vaccinuri, servicii de igienă și canalizare, precum și proiecte infrastructurale majore, inclusiv tehnologie și comunicații, cum ar fi construirea de drumuri.

Acordarea puterii populației să se auto-ajute, prin asigurarea unui sistem de educație adecvat la nivel local și a instruirii corespunzătoare este de o importanță esențială.

Lecturi suplimentare

http://www.ghets.org *Global Health through Education, Training and Service.*
http://www.thet.org *Tropical Health and Education Trust.*

EDUCAȚIE

Educația are un impact major asupra sănătății unei națiuni. Cu cât se petrec mai mulți ani în școală, cu atât rezultatele asupra sănătății sunt mai bune. Alfabetizarea și, în special, alfabetizarea în domeniul sănătății pot avea un impact major asupra nutriției și controlului bolilor: de exemplu, prin simplul proces de spălare a mâinilor. Educația ajută la promovarea unor stiluri de viață mai sănătoase, atât prin îmbunătățirea nutriției și a dezvoltării, cât și prin reducerea riscurilor asociate bolilor infecțioase. Ca urmare, șomajul scade în timp ce este îmbunătățită bunăstarea familiei și a comunității.

Femeile au un rol esențial în bunăstarea familiilor lor și în dezvoltarea bunei sănătăți a unei națiuni. Deși femeile pot avea un statut social mai redus în anumite societăți, acestea au un impact major asupra sănătății unei familii prin modul în care au grijă de gospodărie și de copii, de vârstnici și cei bolnavi. Aproximativ 25% dintre fetele din țările în curs de dezvoltare devin mame înainte de vârsta de 18 ani. Aceste sarcini au o rată ridicată de decese din cauza complicațiilor în timpul sarcinii și al nașterii (a se vedea **Capitolul 30**). Costul în economia unei țări al sarcinii în rândul adolescentelor, ca pondere din produsul intern brut (PIB) poate ajunge și până la 30%. Educația și bunăstarea femeilor ar trebui să fie aspecte majore în orice societate în curs de dezvoltare.

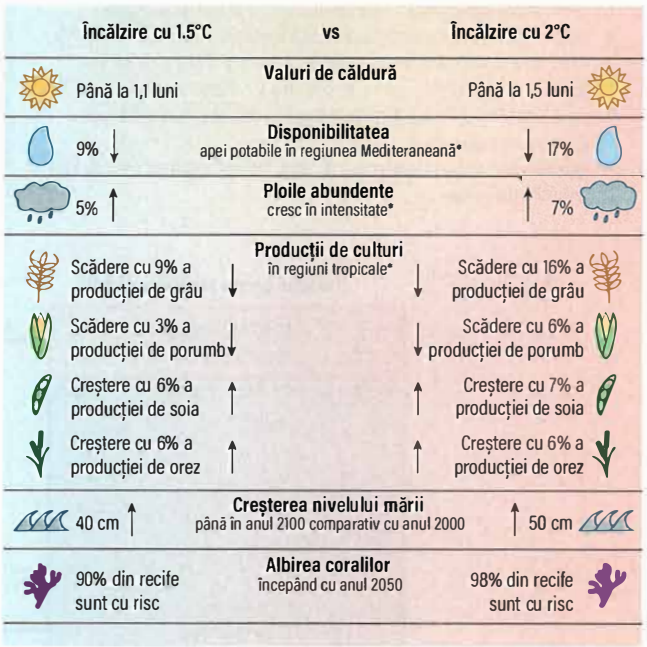


Fig. 13.4 Efectele încălzirii globale. **Aferent anilor 1986–2005. (Toate datele din Schleussner CF, Tabea K, Lissner EM et al. Differential climate impacts for policy-relevant limits to global warming: the case of 1.5°C and 2°C.* Earth Syst Dynam *2016; 7:327–351.)*

Lecturi suplimentare

Chaaban J, Cunningham W. Measuring the economic gain of investing in girls: the girls effect dividend. Policy Research working paper 5753: *World Bank* 2011; http://documents.worldbank.org/curated/en/730721468326167343/Measuring-the-economic-gain-of-investing-in-girls-the-girl-effect-dividend.

Cadranul 13.2 Câteva organizații implicate în ajutorul global

Organizații internaționale
- Organizația Mondială a Sănătății (OMS)
- Fondul Global de Luptă împotriva SIDA, tuberculozei și a malariei
- Programul comun a Organizației Națiunilor Unite privind HIV/SIDA (UNAIDS)
- Banca Mondială
- Departamentul pentru Dezvoltare Internațională (DDI; UK)
- Planul de Urgență al Președintelui pentru combaterea SIDA (PEPFAR; SUA)
- Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizare (GAVI)

Organizații științifice și educaționale
- În principal specific bolii, ex. microbiologie, diabet, boli infecțioase
- Consorțiul de Universități pentru Sănătate Globală (CUGH)
- Sănătate Globală prin Educație, Instruire și Servicii (GHETS)

Organizații de suport și politice
- Centrul pentru Studii strategice și internaționale (CSIS)
- Centrul pentru politici cu privire la sănătatea globală
- Alianța Globală de combatere a Bolilor Cronice (GACD)
- Consiliul Sănătății Globale
- Coaliția pentru tehnologii de sănătate globală (GHTC)
- Institutul Pământului (Universitatea din Columbia)
- Fundația Familiei Kaiser (KFF)
- Politica SUA privind sănătatea globală
- Asociația tropicală a Sănătății și Educației (THET)

Fundații
- Fundația Bill și Melinda Gates
- Trustul Wellcome
- Fundația ONU (UNF)
- Fundația Accordia pentru Sănătate Globală (Accordia Global Health Foundation)

Alte organizații nonguvernamentale
- Salvați Copiii
- Fondul Internațional pentru Urgențe ale Copiilor al Națiunilor Unite (UNICEF)
- Crucea Roșie
- Oxfam
- Comitetul Internațional de Salvare (IRC)
- Medici fără Frontiere (MSF)

SĂNĂTATEA MAMEI ȘI A COPILULUI

Sănătatea mamei

(A se vedea, de asemenea, Capitolul 39). Femeile continuă să fie dezavantajate în multe părți ale lumii. Deși mortalitatea maternă a scăzut cu aproximativ 44% între anii 1990 și 2015, aproximativ 830 de femei mor zilnic din cauze care pot fi prevenite, legate de sarcină și naștere, 99% dintre acestea în LMIC. În fiecare secundă, 380 de femei rămân însărcinate; aproximativ jumătate dintre acestea sunt sarcini neplanificate sau nedorite (ex. ca urmare a unui viol). Aceste date puternice susțin argumentele ca femeile să-și controleze propria sănătate și fertilitate.

O preocupare majoră constă în faptul că 303.000 de femei mor în timpul nașterii anual și 80% dintre aceste decese sunt evitabile (OMS). Cifrele mortalității materne sunt de peste 100 de ori mai mari în țările cu venituri mici, în comparație cu țările cu venituri mari (HIC, High-income countries). Riscul mortalității materne este cel mai ridicat în rândul adolescentelor cu vârste sub 15 ani. Principalele cauze medicale ale decesului sunt hemoragia, hipertensiunea în sarcină și infecțiile. Hipertensiunea poate fi complicată de preeclampsie (a se vedea p. 1454). Infecțiile pot fi cauzate, de exemplu de bacterii, HIV, malarie și sifilis. Travaliul obstrucțional este o altă complicație potențial fatală și se poate datora fibrozei cauzată de mutilarea genitală la femei (MGF), care este încă practicată în mod tradițional sau ilegal în unele țări. Deoarece majoritatea deceselor mamelor și ale nou-născuților au loc în timpul nașterii, necesitatea asistenței de bază și de urgență anterior și în timpul travaliului și nașterii este primordială. S-a dovedit că prezența unei moașe calificate reduce atât mortalitatea în rândul mamelor, cât și în rândul nou-născuților în multe LMIC.

Sănătatea copilului

La nivel global, rata mortalității sub vârsta de 5 ani a scăzut în principal din cauza prevenirii pneumoniei, diareii și malariei de către organizații și guverne care lucrează împreună. Cu toate acestea, peste 50% dintre aceste decese ar fi putut fi prevenite prin accesul la intervenții simple și accesibile. Majoritatea acestor decese sunt generate de complicații premature, asfixie la naștere, diaree, pneumonie și malarie. Aproximativ 50% dintre acestea sunt legate de malnutriție și copiii mor din cauza unor afecțiuni comune ale copilăriei, de altfel nefatale. Decesele în rândul copiilor cu vârste sub 5 ani sunt concentrate în principal în sud-estul Asiei și în Africa subsahariană, unde copiii sunt de 15 ori mai predispuși să moară în comparație cu copiii din HIC. În restul lumii, cifrele mortalității în rândul copiilor au scăzut de la 12,6 milioane în anul 1990 la 5,4 milioane în anul 2017 și, prin urmare, rămâne o necesitate de a acționa global și convenit pentru îmbunătățirea șanselor de supraviețuire pentru copii.

Vaccinarea

Adunarea Mondială a Sănătății a elaborat un cadru pentru a preveni milioane de decese printr-un acces mai echitabil la vaccinuri și a dezvoltat un „Plan global de acțiune pentru vaccinare 2011-2020". Acesta joacă un rol esențial în acest domeniu, prin finanțarea și facilitarea livrării platformelor de vaccinare și, până în anul 2017, 85% dintre sugari la nivel mondial beneficiaseră de vaccinul împotriva difteriei-tetanosului-pertussisului.

Exploatarea copiilor prin muncă

Numărul global al copiilor exploatați prin muncă a scăzut cu 38% între anii 2012 și 2017 (246 de milioane scăzând la 152 de milioane). Aproximativ 48% dintre acești copii (73 de milioane) au fost implicați în activități periculoase, în principal în agricultură.

Alimentația copiilor

Îmbunătățirea alimentației copiilor rămâne un imperativ global, deoarece aproape jumătate dintre decesele în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani se datorează malnutriției.

Potrivit datelor de la UNICEF (2017), subdezvoltarea afectează 151 de milioane de copii cu vârste sub 5 ani. Această problemă poate fi atenuată prin intervenții adecvate în timpul sarcinii și acces sporit la alimente înainte ca un copil să împlinească 2 ani.

Lecturi suplimentare

Bustreo F, Okwo-Bele JM, Kamara L. World Health Organization perspectives on the contribution of the Global Alliance for Vaccines and Immunization on reducing child mortality. *Arch Dis Child* 2015; 100: S34–S37.
International Labour Organization (ILO). *Ending Child Labour by 2025: A Review of Policies and Programmes*. Geneva: ILO 2017.
UNICEF Data. *Malnutrition in Children*. https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition/.

SĂNĂTATEA MINTALĂ

Sănătatea mintală (inclusiv problemele psihologice și neurologice) sau tulburările datorate abuzului de substanțe afectează 15,5% din

Cadranul 13.3 Ghid Internațional pentru îngrijirea traumelor esențiale („drepturile răniților")

- Curățarea și întreținerea căilor respiratorii obstrucționate
- Respirația afectată este susținută până când persoana accidentată se ventilează singură
- Eliberarea imediată a pneumotoraxului și a hemotoraxului
- Hemoragia oprită prompt
- Șocul recunoscut și tratat prin înlocuirea cu fluide intravenoase
- Traumatism cerebral tratat în timp util prin decompresia leziunilor care ocupă spațiu
- Leziuni intestinale și alte leziuni abdominale abordate cu promptitudine
- Corectarea leziunilor la extremitățile invalide
- Leziuni instabile ale măduvei spinării gestionate în mod corespunzător cu imobilizare în timp util
- Disponibilitatea serviciilor corespunzătoare de reabilitare
- Disponibilitatea medicamentației pentru cele de mai sus și pentru controlul durerii

(Adaptat din Mock C, Joshipura M, Goosen J et al. Overview of the Essential Trauma Care Project. World J Surg *2006; 30:919–929.)*

populația globală. Sănătatea mintală este astfel a doua cauză de vârf a dizabilității pe termen lung.

Depresia și anxietatea rămân provocări clinice majore, cu aproximativ 600 de milioane de pacienți la nivel mondial. În plus, se estimează că suicidul va reprezenta 1,5 milioane de decese anual până în anul 2020 și alte 15–30 de milioane de oameni care vor încerca să se sinucidă.

La nivel global, incidența demenței este în creștere. În anul 2017, 50 de milioane de oameni trăiau cu demență la nivel mondial și se estimează că această valoare va crește la 152 de milioane până în anul 2050; 60% dintre persoanele cu demență trăiesc în LMIC. Toate aceste date reprezintă o povară socială și financiară majoră la nivel mondial, în special în țările mai sărace.

Lecturi suplimentare

Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27–30.
Ritchie H, Roser M. Mental health. *Our World in Data* 2018; https://ourworldindata.org/mental-health.

ACCIDENTE ȘI TRAUMĂ

În prezent, ne aflăm în plină epidemie globală de traume. Se estimează că 5,8 milioane de oameni mor anual ca urmare a leziunilor și traumelor. Cel puțin 2 milioane dintre aceste decese pot fi evitate.

Leziunile sunt o cauză semnificativă și în creșterea mortalității și morbidității; peste 90% din decesele cauzate de leziuni au loc în LMIC.

Aproximativ 5 miliarde de oameni nu au acces la servicii de asistență chirurgicală și anestezică sigure și la prețuri accesibile atunci când au nevoie, în special în LMIC. Mulți dintre cei care au acces la serviciile de asistență medicală riscă ruinarea personală din punct de vedere financiar. OMS estimează ca, până în anul 2030, traumele provocate de accidentele rutiere vor reprezenta a treia cea mai frecventă cauză de mortalitate și dizabilitate la nivel mondial (măsurare în DALY).

Ghidul pentru îngrijirea traumelor esențiale (OMS 2004) a stabilit o listă de bază cu 11 servicii pentru traume esențiale (**Cadranul 13.3**). Deși implementarea acestor recomandări a fost împiedicată de deficiențe în planificare și infrastructură, care trebuie abordate de guvernele naționale, evaluarea recentă (2018) a acestui ghid sugerează că acestea rămân recomandări adecvate pentru dezvoltarea sistemului de traume.

Lecturi suplimentare

Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I et al. Global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease Study 2013. *Inj Prev* 2016; 22:3–18.
Mock C, Joshipura M, Lormand J et al. Strengthening trauma systems globally: the Essential Trauma Care Project. *J Trauma* 2005; 59:1243–1246.

CONFLICT SI CATASTROFĂ

În ultimii ani s-a înregistrat o serie de dezastre naturale; exemplele includ cutremure în Nepal (2015) și Indonezia (2018), tsunami în Sri Lanka (2004) și Japonia (2011), și uragane în Caraibe (2019). De asemenea, persistă conflicte în Siria, Yemen și în numeroase alte părți ale lumii. Acțiunea globală eficientă în urma acestor evenimente neașteptate este deseori compromisă de deficiențe în răspunsul la dezastre. Multe dintre aceste deficiențe pot fi remediate printr-o instruire adecvată, abordând totodată provocările structurale pe termen lung.

Conflictele și catastrofele perturbă furnizarea serviciilor de asistență medicală, în special pentru femei și copii. Folosirea violului ca armă de război amplifică această tragedie. Mai mult, întreruperea educației, împreună cu sechelele fizice și psihologice ale conflictului, duce la creșterea încărcăturii pe termen lung în domeniul sănătății sociale, în special în domeniul sănătății mintale.

ECONOMIA ȘI POLITICA ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII GLOBALE

Finanțarea pentru inițiative în dezvoltarea GH a LMIC (cunoscută, de asemenea, și sub denumirea de Asistență pentru Dezvoltare în Sănătate - DAH, Development Assistance for Health), din punct de vedere istoric, își are originea în mai multe surse (a se vedea **Cadranul 13.3**). În timp ce aceste inițiative ar fi putut fi benefice pentru boli specifice precum malaria (a se vedea p. 563), tuberculoza (p. 967) și HIV/SIDA (p. 1425), dezvoltarea sistemelor de sănătate a rămas în mod frecvent în urma unor astfel de scheme cu profil înalt. Consecințele acestui lucru au fost observate în răspunsul lent al OMS și al altor entități la focarul virusului Ebola în Africa, în anul 2014.

Îmbunătățirile în domeniul sănătății duc la creștere economică. De exemplu, o reducere de 10% a malariei în regiunile endemice este asociată unei creșteri de 0,3% a PIB-ului. Tratamentul pacienților seropozitivi cu medicamente antiretrovirale are ca rezultat beneficiul economic prin creșterea productivității și reducerea costurilor pentru asistență medicală. Orice nereușită de a investi în sănătate și în sistemele de sănătate este o amenințare la adresa viitoarei prosperități globale, în special în țările sărace. Colaborarea transnațională este necesară în special în fața amenințărilor pandemice.

Serviciul de asistență medicală chirurgicală este în prezent o componentă neglijată a sistemelor de sănătate în multe țări (a se vedea p. 242). Pierderea cumulativă a productivității economice între 2015 și 2030, în absența unei extinderi semnificative a serviciilor chirurgicale la nivel global, este estimată la 12,3 trilioane de dolari americani.

Deciziile politice referitoare la investițiile în asistență medicală și în sistemele de sănătate trebuie să se concentreze, de asemenea, pe infrastructură, inclusiv alimente și agricultură, pe probleme legate de mediu și drepturile omului, în special drepturile femeilor. În esență, urmărirea politicilor „pro-sărăcie", care îi plasează pe cei săraci în centrul politicii de dezvoltare, este esențială pentru viitorul prosperității la nivel global.

Lecturi suplimentare

Figuera J, McKee M. *Health Systems, Health, Wealth and Societal Well-being.* Maidenhead: McGraw Hill/Open University Press; 2012.

Meara JG, Leather AJM, Hagander L et al and the Lancet Commission on Global Surgery. Global Surgery 2030; evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet* 2015; 386:569–624.
Resch S, Korenromp E, Stover J et al. Economic returns to investment in AIDS treatment in low and middle income countries. *PLoS One* 2011; 6:e25310.

DETERMINANȚI SOCIALI AI SĂNĂTĂȚII

Promotorii inechităților în domeniul sănătății se află în mediile social, economic și politic. OMS (2008) a definit determinanții sociali ai sănătății ca fiind „condițiile în care oamenii se nasc, cresc, muncesc și îmbătrânesc". Aceste circumstanțe sunt modelate de distribuția banilor, a puterii și a resurselor la nivel global, național și local.

Gradientul social în domeniul sănătății urmează modelul socio-economic de sus în jos: mai exact, cu cât o persoană este mai jos în poziția sa socio-economică, cu atât este mai precară starea sa de sănătate. Acest aspect este observat în HIC, precum și în LMIC. Statutul socio-economic al unei persoane este poziția socială a acesteia în societate, care este determinată de educația, venitul și ocupația sa.

Acum există dovezi clare care să justifice politicile naționale care au ca scop reducerea inechității în domeniul sănătății și a diviziunii sănătății în rândul tuturor țărilor. De asemenea, s-a sugerat că reducerea nedreptăților în domeniul sănătății ar trebui să devină unul dintre principalele criterii folosite pentru a evalua eficacitatea sistemelor de sănătate și a guvernelor în ansamblu.

Lecturi suplimentare

Donkin A, Goldblatt P, Allen J et al. Global action on the social determinants of health. *BMJ Global Health* 2018; 3:e000603.
Marmot M, Allen J, Bell R et al and World Health Organization. European review of social determinants of health and health divide. *Lancet* 2012; 38:1011–1029.

DREPTURILE OMULUI ȘI VALOAREA IMPLICĂRII ÎN SĂNĂTATEA GLOBALĂ

Declarația universală a drepturilor omului (1948), deși nu este obligatorie din punct de vedere legal, deservește ca „standard comun pentru toate popoarele și toate națiunile". Aceasta a dat naștere la două pacte obligatorii din punct de vedere legal: Pactul International cu privire la drepturile civile și politice și Pactul Internațional cu privire la drepturile economice, sociale şi culturale.

OMS este o agenție specializată a Organizației Națiunilor Unite cu atribuții în domeniul sănătății publice internaționale. Constituția sa consacră „cel mai înalt standard realizabil de sănătate" ca drept fundamental al fiecărei ființe umane. Dreptul la sănătate conține patru elemente: disponibilitatea (programelor de sănătate publică), accesibilitatea (facilităților și serviciilor de sănătate într-un mod nediscriminatoriu), acceptabilitatea (cerințe etice și culturale) și îngrijirea de bună calitate.

Forța de muncă în domeniul sănătății

Există o penurie la nivel mondial de angajați în domeniul sănătății din toate disciplinele (**Fig. 13.5**). Estimările actuale sugerează că va fi necesar un număr suplimentar de 40 de milioane de angajați în domeniul medical până în anul 2030, pentru a îndeplini cererea globală. Implicarea în provocările GH ajută la promovarea unor tipare comportamentale în avantajul angajaților în sistemul medical și al beneficiarilor acestora. Aceste comportamente includ altruismul, lucrul în echipă și aprecierea diversității culturale.

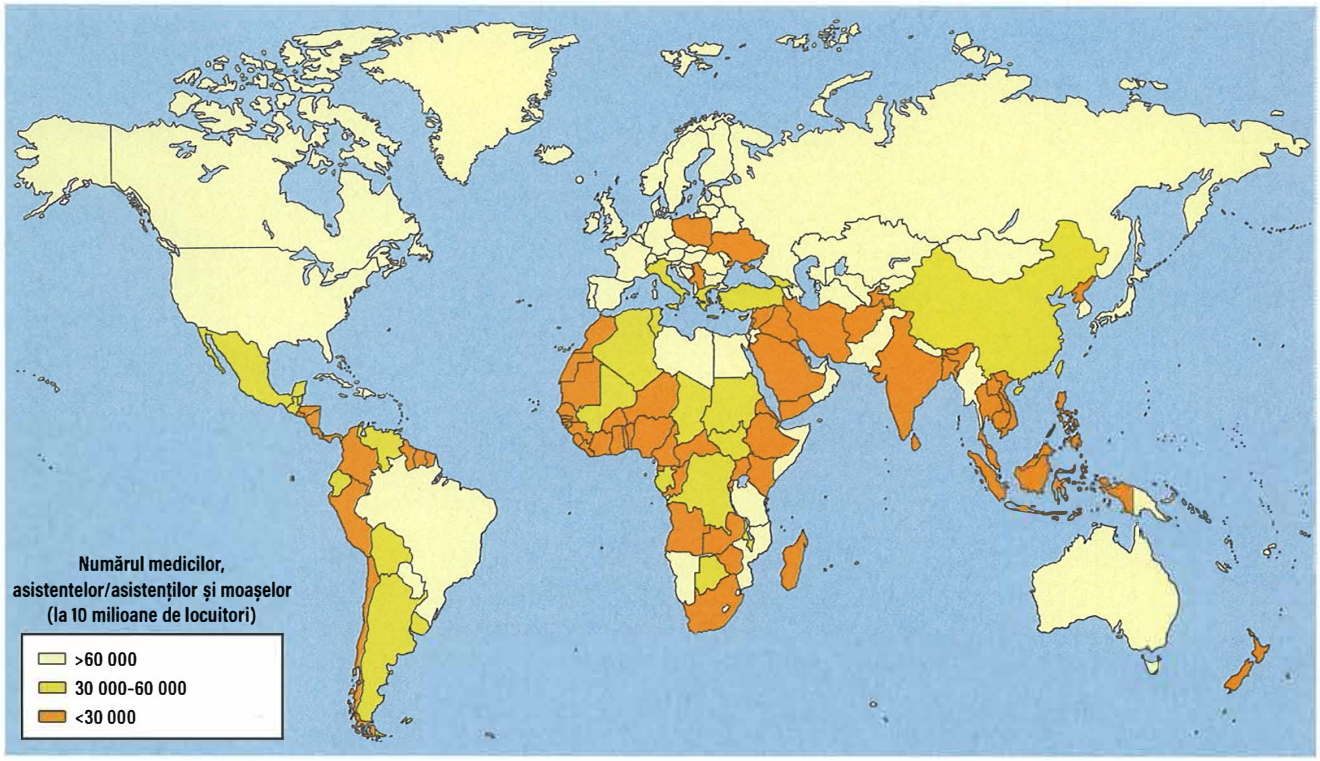


Fig. 13.5 Penuria mondială a angajaților în domeniul sănătății. Există 57 de țări cu o penurie critică de 2,4 milioane de furnizori de servicii medicale (medici, asistente și moașe). Africa are 25% din povara asistenței medicale la nivel mondial și 1,3% din furnizori. *(Din Crisp N, Cheng L. Global supply of health professionals.* N Engl J Med *2014; 370:950–957 [Figure 1], cu permisiune.)*

Opțiuni medicale

Mulți studenți la medicină și doctori parcurg perioade vizitând și lucrând în medii necunoscute, fie în țara natală, fie în străinătate. Acest lucru este reciproc avantajos pentru toți participanții, cu condiția să fie adoptată o cultură a învățării reciproce. Toate aceste vizite, denumite în mod obișnuit „opțiuni medicale", ar trebui să aibă obiective clare și rezultate educaționale măsurabile. Aceștia promovează comportamente altruiste și nu ar trebui să compromită aranjamentele de lucru pentru organizațiile gazdă. Pregătirea anterior plecării ar trebui să includă luarea în considerare a culturii, a provocărilor etice și a problemelor de securitate. Toți vizitatorii trebuie să lucreze în limitele competențelor lor aprobate, să fie supravegheați în mod corespunzător și să respecte îndrumările naționale privind buna practică medicală. Beneficiul maxim din opțiunile medicale este atins atunci când există un angajament reciproc pentru un parteneriat pe termen lung.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

http://www.ohchr.org *International Bill of Human Rights.*
http://www.un.org *Universal Declaration of Human Rights.*

Bibliografie

Crisp N. *Turning the World Upside Down. The Search for Global Health in the 21st Century.* London: Royal Society of Medicine Press; 2010.
Global Burden of Disease Study 2013 Collaboration. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:743–800.
Marmot M. *The Health Gap: The Challenge of an Unequal World.* London: Bloomsbury Publishing; 2015.
Sethia B, Kumar P. *Essentials of Global Health.* Edinburgh: Elsevier; 2018.

14 Sănătate publică

Sarah Winchester, Simona Baracaia, Ian Basnett

Introducere 285
Sănătatea publică și sănătatea globală 285
Concepte cheie în sănătate publică 286
Epidemiologie și cauzalitate 286
Evaluarea nevoilor de sănătate 286
Speranța de viață și calitatea vieții 286
Inegalitățile în sănătate 287
Politică și advocacy 288
Componentele sănătății publice 289
Îmbunătățirea sănătății 289
Protecția sănătății 292
Sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate 293

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Factorii care influențează starea de sănătate încep de la schimbarea climatică, până la comportamentele legate de sănătate. O abordare multidisciplinară, care încorporează studiul epidemiologic al bolilor împreună cu intervenții practice de sănătate este necesară pentru a aborda aceste provocări complexe și de nivel înalt. Când John Snow a analizat cazuri de holeră în 1854, el nu numai că a cartografiat distribuția acestora și posibila legătură cu o pompă de apă, dar a și intervenit asupra sursei epidemiei, îndepărtând pompa de apă.

Categoriile principale de specialiști în domeniul sănătății publice includ medici cu specialitatea de sănătate publică, epidemiologi, statisticieni, funcționari, asistente medicale și ofițeri de sănătate a mediului înconjurător. Clinicienii din alte specialități utilizează adesea abordări populaționale, mai ales în cadrul asistenței primare.

Cheia înțelegerii sănătății publice este recunoașterea faptului că sănătatea multor pacienți este afectată de factori sociali, de mediu și comportamentali. Cele 3 componente ale sănătății publice se referă la:

- ***îmbunătățirea sănătății:*** implementarea de intervenții pentru prevenirea sănătății bolnave (ill health) și pentru îmbunătățirea sănătății populației
- protecția sănătății: prevenirea, controlul și monitorizarea riscurilor infecțioase, de mediu, chimice și radiologice ce pot afecta sănătatea populației
- sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate: maximizarea beneficiilor intervențiilor privind îngrijirile de sănătate și reducerea inegalităților, folosing instrumente ca screeningul și economia sanitară.

Aptitudinile necesare în sănătatea publică pot fi dezvoltate prin evaluarea critică a articolelor relevante publicate în reviste de specialitate, prin realizarea de proiecte de îmbunătățire a calității la nivel local și prin căutarea de oportunități de a lucra cu grupuri naționale sau locale care sunt axate pe sănătate sau pe sustenabilitate. Multe departamente de sănătate publică din cadrul autorităților locale se vor bucura să discute probleme de sănătate publică sau să acționeze pentru ameliorarea acestora.

INTRODUCERE

Privită la nivel populațional, sănătatea este un concept larg. Determinanții sociali ai sănătății sunt numeroși și variați, întinzându-se de la schimbarea climatică până la comportamentele legate de sănătate (**Fig. 14.4**). Declarația de la Alma Ata (conferința Organizației Mondiale a Sănătății, OMS) din 1978 afirma faptul că „sănătatea, care este o stare completă de bine din punct de vedere fizic, mintal și social, și nu doar absența bolii sau a infirmității, este un drept fundamental al omului" și că „atingerea celui mai înalt nivel posibil de sănătate este unul dintre cele mai importante scopuri sociale la nivel mondial, a cărui realizare necesită acțiunea multor sectoare sociale și economice, pe lângă sectorul sănătății". Aceasta continuă să susțină importanța esențială a abordării inegalităților. Cei care lucrează în cadrul sănătății publice se străduiesc să aducă schimbări care maximizează beneficiile și reduc în același timp inegalitățile în sănătate.

Originile sănătății publice se găsesc în marile orașe ale națiunilor industrializate la mijlocul secolului al XIX-lea, unde pionieri precum John Snow (**Cadranul 14.1**) au început să studieze tiparele bolilor transmisibile și au intervenit pentru a preveni răspândirea acestora. Dezvoltarea teoriei germenilor, descoperirea mijloacelor de prevenire a bolilor transmisibile (precum vaccinarea și igienizarea) și înțelegerea cauzelor bolilor netransmisibile (cum ar fi fumatul) au permis echipelor de sănătate publică să atingă o poziție crucială în ceea ce privește îmbunătățirea sănătății la nivelul întregii populații (**Cadranul 14.2**). Nu în ultimul rând, sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate a introdus rigoarea academică în studiul aspectelor legate de furnizarea serviciilor de sănătate, astfel încât acestea să ofere un beneficiu maxim la nivelul populației.

Sănătatea publică și sănătatea globală

Acest capitol pune accent în primul rând pe sănătatea publică în țările dezvoltate. Problemele de sănătate publică asociate mai frecvent țărilor cu venituri mici și medii, cum sunt bolile transmisibile sau nutriționale sunt descrise în Capitolul 13 (Sănătatea globală). Cu toate acestea, bolile transmisibile, precum bolile cardiovasculare și cancerele, constituie cauzele principale de mortalitate la nivel global (Global Burden of Disease 2017), de aceea conținutul acestui capitol este relevant pentru toate țările.

Lecturi suplimentare

Institute for Health Metrics and Evaluation. *Global Burden of Disease Compare*, 2017; https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.
International Conference on Primary Health Care. *Declaration of Alma-Ata*, 1978; https://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf?ua=1.

Cadranul 14.1 John Snow și pompa de pe strada Broad

În 1854, un focar de holeră a izbucnit în Soho, în centrul Londrei. Doctorul John Snow era un medic local care scrisese cu cinci ani înainte o lucrare teoretică despre transmiterea holerei. Snow a început să investigheze respectivul focar, analizând toate înregistrările spitalelor locale, vorbind cu locuitorii și cartografiind cazurile pe care le-a identificat. El menționa că: „La 230 m de la intersecția străzii Cambrige cu Broad, au existat peste 500 de cazuri fatale de holeră în 10 zile [...] Am suspectat o contaminare a apei dintr-o pompă foarte frecventată de pe strada Broad". Prin urmare, Snow a îndepărtat mânerul pompei de apă, pentru a preveni alte cazuri, transpunând astfel epidemiologia în practica sănătății publice.

Cadranul 14.2 Echipele de sănătate publică

Sănătatea publică tinde să fie din ce în ce mai mult o specialitate în multidisciplinară, accesibilă nu numai medicilor, dar și altor tipuri de profesioniști care pot demonstra că au o pregătire academică adecvată și experiență de muncă în acest domeniu. Pregătirea specialiștilor de sănătate publică în Marea Britanie a devenit multidisciplinară încă din anul 2003, aproximativ jumătate din cei formați în sănătate publică fiind medici, iar restul fiind absolvenți care provin din domenii precum epidemiologie, politici de sănătate, biostatistică sau științe comportamentale. Echipe de sănătate publică există la nivel local, regional și național; în funcție de context, aceștia pot colabora îndeaproape cu administrația locală sau națională, cu serviciile de urgență, cu profesioniștii din domeniul educației, cu experții în politici de sănătate, cu profesori din domeniul medical și cu alte servicii medicale locale.

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.

Cadranul 14.3 Criteriile Bradford Hill

Relația de cauzalitate este mai probabilă dacă:

- efectul este mai mare (forță)
- rezultatele sunt reproductibile pe grupuri diferite (consistență)
- asociația este demonstrabilă doar într-o populație specifică (specificitate)
- efectul se produce după cauză (temporalitate)
- o expunere mai mare conduce la o incidență mai mare a efectului (gradient biologic)
- există un mecanism fezabil care să explice asocierea (plauzibilitate)
- relația de cauzalitate propusă nu este în contradicție cu cercetările anterioare (coerență)
- efectul variază într-un mod care poate fi măsurat în urma modificării factorului cauzal (experiment)
- efectele sunt asemănătoare cu alte situații (analogie).

CONCEPTE CHEIE ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ

Epidemiologie și cauzalitate

Epidemiologia studiază cauzele și frecvența de apariție a bolilor în diferite grupuri populaționale. Este un element central pentru teoria și practica medicinei sănătății publice. Înțelegerea modelului de distribuție a bolilor în populație poate dezvălui diverși factori asociați cu acestea. Spre exemplu, demonstrarea de către Sir Richard Doll și Sir Austin Bradford Hill a legăturii dintre fumat și cancerul pulmonar în anul 1950 a reprezentat un element fundamental pentru cercetarea epidemiologică. Dacă asociațiile epidemiologice sunt cauzale, atunci acțiunile pentru reducerea sau atenuarea cauzelor identificate pot oferi oportunități pentru prevenirea viitoarelor boli. Bradford Hill a stabilit 9 criterii care trebuie luate în considerare atunci când se analizează dacă o asociație este probabil a fi cauzală (**Cadranul 14.3**).

Evaluarea nevoilor de sănătate

Evaluările nevoilor de sănătate (ENS) sunt instrumente cheie utilizate în medicina sănătății publice pentru a favoriza îmbunătățirea sănătății la nivelul unei populații. ENS urmăresc să determine în mod sistematic nevoile de îngrijiri de sănătate și să le compare cu modalitatea curentă de furnizare a serviciilor, pentru a identifica discrepanțele. Nevoia de sănătate (atunci când indivizii nu au o stare de sănătate complet satisfăcătoare) și nevoia de îngrijiri de sănătate (dacă indivizii au abilitatea de a beneficia de îngrijiri) trebuie diferențiate: astfel, chiar dacă s-a demonstrat că o intervenție bazată pe dovezi poate îmbunătăți sănătatea persoanelor care suferă de afecțiunea în cauză, nu toate bolile sunt potrivite pentru tratament. Nevoile reale de îngrijiri de sănătate trebuie diferențiate atât de cerere (ceea ce indivizii își doresc să cumpere sau să folosească), cât și de ofertă (ceea ce se furnizează în prezent) (**Fig. 14.1**).

Au fost descries trei tehnici de ENS (Stevens and Raftery 1997):

- ***epidemiologică*** – sumarizarea datelor despre nevoia de îngrijiri de sănătate dintr-o serie de surse, în funcție de timp, loc și persoană

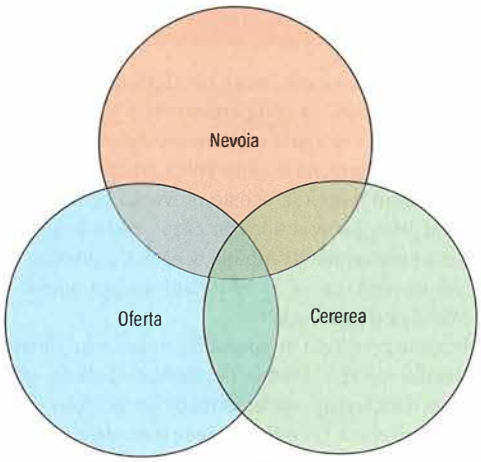


Fig. 14.1 Cererea, oferta și nevoia.

- ***comparativă*** – compararea nevoilor, precum și a furnizării și utilizării serviciilor între diferite populații
- ***corporativă*** – consultare cu entitățile relevante, cum sunt personalul medical, decidenți și pacienți, pentru a identifica prioritățile.

Speranța de viață și calitatea vieții

Speranța de viață la naștere este definită ca numărul mediu de ani pe care un nou-născut se așteaptă să îi trăiască dacă se menține actualul model de mortalitate. Speranța de viață a crescut, în general, la nivel mondial, desi un raport al Organizației pentru Cooperare Economică și Dezvoltare (OECD) din anul 2019 arată că începând cu anul 2011, rata de creștere s-a diminuat în câteva țări europene, de exemplu Franța, Germania, Suedia, Olanda și Regatul Unit, și că speranța de viață a scăzut în SUA în ultimii ani.

Speranța de viață sănătoasă (healthy life expectancy), definită ca numărul de ani trăiți într-o stare de sănătate autopercepută ca fiind bună, adaugă o componentă de calitate a vieții estimărilor privind speranța de viață. Deși speranța de viață sănătoasă crește, în general, în multe țări, ritmul de creștere este mai redus decât cel al speranței de viață. Aceasta înseamnă că, deși oamenii din cele mai multe state trăiesc mai mult, ei se confruntă cu mai mulți ani de sănătate precară. Există, de asemenea, o legătură puternică cu starea de sărăcie. De exemplu, persoanele care trăiesc în zonele cele mai defavorizate ale Angliei își petrec o mai mare parte din viață într-o stare de sănătate precară, față de cei din zonele mai puțin defavorizate (**Fig. 14.2**).

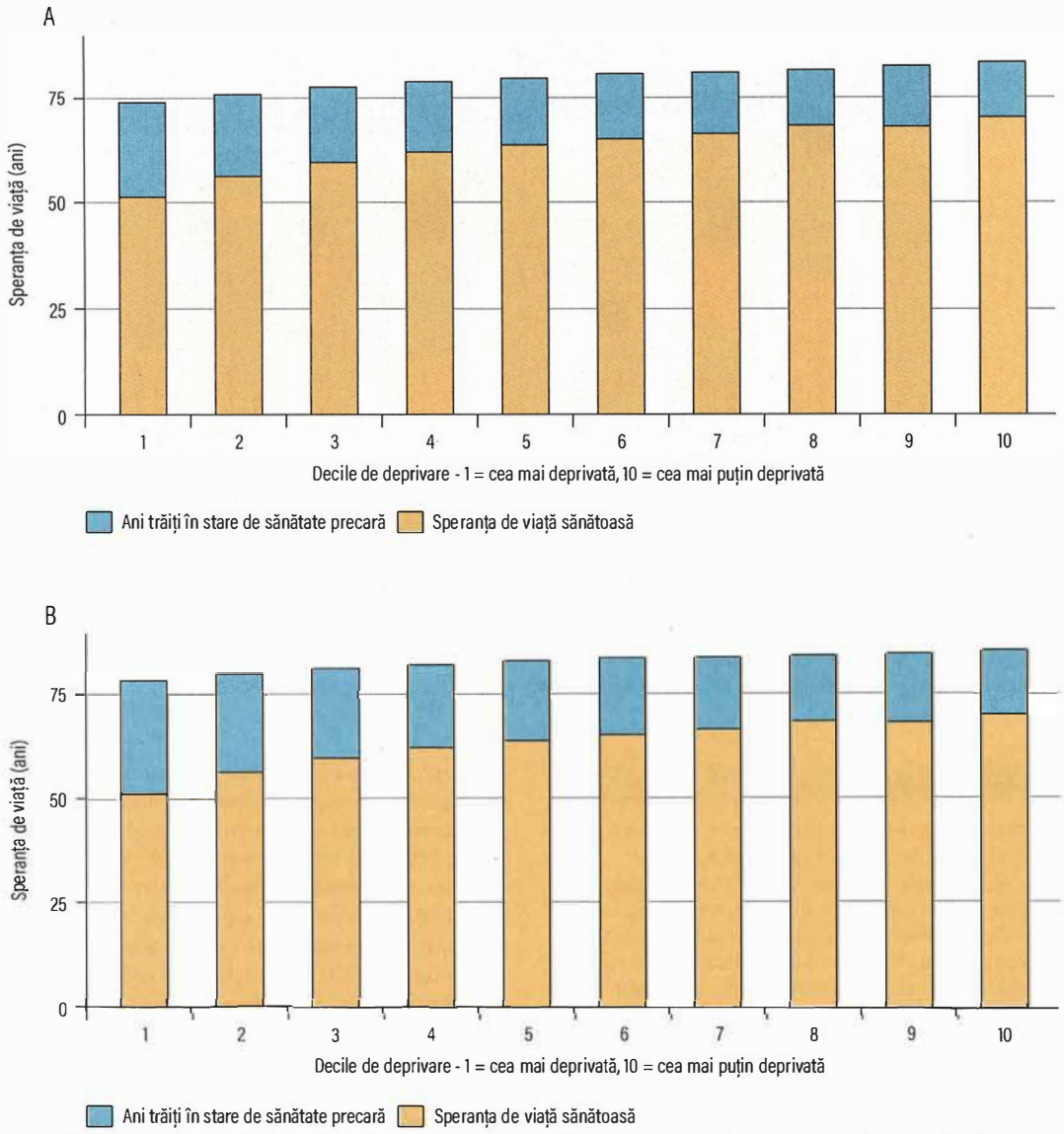


Fig. 14.2 Speranța de viață sănătoasă la naștere și anii trăiți într-o stare de sănătate precară, pe decile de deprivare (Anglia 2015-2017). (A) Bărbați. (B) Femei. *(Oficiul National de Statistică. Ancheta populațională anuală.) (Reprodus din Starea de sănătate și speranța de viață pe decile naționale de deprivare, Anglia și Țara Galilor: 2015-2017 http://www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/.)*

Inegalitățile în sănătate

Inegalitățile în sănătate sunt diferențe în starea de sănătate între grupuri de indivizi, care se deosebesc prin gen, etnie, dizabilitate, zona de locuit, status socioeconomic sau alți factori. Diferențele în starea de sănătate care derivă din asemenea caracteristici reprezintă o nedreptate, în special dacă sunt potențial evitabile și, deci, inechitabile (în mod inerent nedrepte și incorecte) (**Fig. 14.3**). Unul dintre principiile fundamentale ale sănătății publice este militarea pentru a reduce aceste inegalități și pentru a face rezultatele în ceea ce privește sănătatea să fie cât mai corecte pentru populație (**Cadranul 14.4**). Totuși, acest lucru este adesea complicat, așa cum subliniază și ***legea îngrijirii inverse*** a lui Tudor Hart, care prevede că disponibilitatea îngrijirilor de sănătate de calitate variază adesea invers față de nevoi, în special acolo unde acționează forțe de piață.

Deprivarea/starea de sărăcie

Exemple de inegalități în sănătate care pot fi schimbate sunt inegalitățile asociate deprivării. Deprivarea poate fi măsurată printr-un grup de indicatori, pentru zone geografice definite. Un exemplu este Indexul deprivării multiple (**Index of Multiple Deprivation**), care folosește date din șapte domenii pentru a compara deprivarea relativă în zone mici din Anglia. Aceste domenii cuprind:

- nivelurile de venit
- nivelurile de angajare
- educația și abilitățile la nivelul unei populații
- nivelurile de sănătate bolnavă (ill health) cronică și de dizabilitate
- infracționalitatea
- bariere privind locuințele și servicii locale
- mediul de viață.

O serie de rezultate nefavorabile în ceea ce privește starea de sănătate sunt corelate cu deprivarea. De exemplu, s-a demonstrat că în rîndul copiilor care trăiesc în zone sărace există o prevalență mai mare a cariilor dentare, față de cei din zone mai puțin defavorizate. Fluorizarea apei este o intervenție de sănătate publică care îmbunătățește sănătatea orală în întreaga populație, dar s-a dovedit că are cel mai mare impact în cazul celor mai defavorizați, reducând astfel inegalitatea de sănătate.

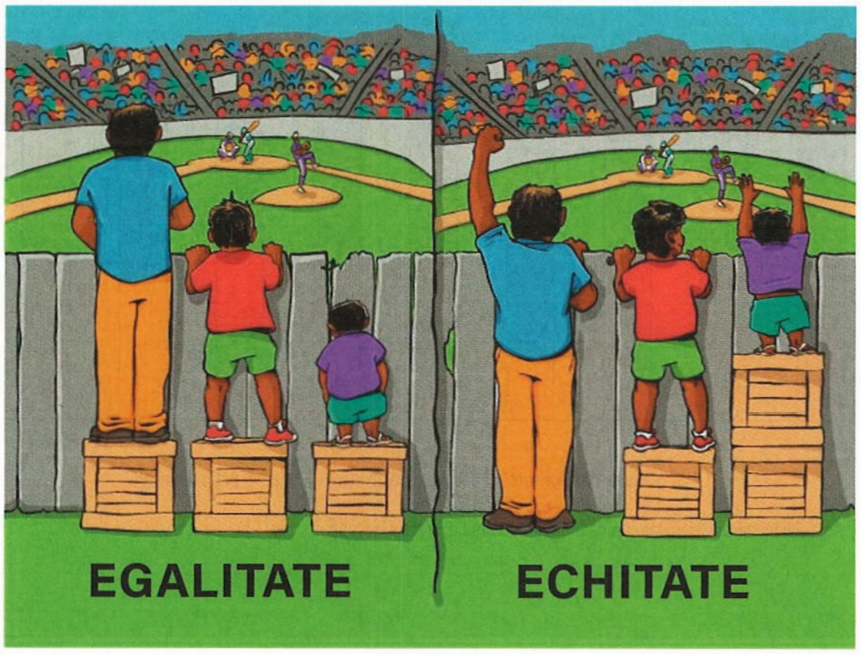


Fig. 14.3 Inechitate și inegalitate. *(Institutul de Interacțiune pentru Schimbarea Socială. Artist: Angus Maguire, Ilustrarea Egalității vs Echității, 2016;* http://interactioninstitute.org/illustrating-equality-vs-equity/*.)*

Cadranul 14.4 Raportul Marmot

În 2010, în Marea Britanie, Sir Michael Marmot a realizat un raport fundamental, „Societate justă, vieți sănătoase", care prezenta detaliat strategiile bazate pe dovezi pentru reducerea inegalităților în sănătate. Raportul a recunoscut gradientul social în sănătate, în sensul că statusul social al individului are un impact asupra sănătății și a recunoscut că inegalitățile sociale duc la inegalități în sănătate. Marmot a concluzionat că, pentru a reduce inegalitățile în sănătate, sunt necesare intervenții asupra determinanților sociali ai sănătății și că aceste intervenții ar trebui să reflecte un universalism proporțional (ex. intervențiile să fie universale, deci adresate tuturor, dar proporționale în scală și intensitate cu gradul de defavorizare). Raportul a afirmat că acțiunile de combatere a inegalităților ar trebui să se axeze pe șase obiective tactice care se suprapun:

1. Oferirea celui mai bun start în viață tuturor copiilor
2. Permiterea persoanelor de toate vârstele să își maximizeze potențialul și să dobândească controlul asupra vieții lor
3. Crearea de oportunități corecte de muncă și de angajare
4. Asigurarea unui standard de viață sănătos pentru toată lumea
5. Crearea și dezvoltarea unor comunități sănătoase și durabile
6. Consolidarea măsurilor preventive de sănătate

Alte efecte adverse asociate cu starea de sărăcie se observă parcursul întregii vieți și includ greutatea scăzută la naștere, mortalitatea infantilă crescută, boli cronice frecvente și decesul prematur. Datele sugerează că inegalitățile în sănătate asociate deprivării se măresc. În Marea Britanie, statisticile oficiale din 2014–2016 demonstrează că speranța de viață în 10% dintre zonele cele mai puțin sărace din Anglia și Țara Galilor a fost cu 9 ani mai mare pentru bărbați și cu 7 ani mai mare pentru femei, comparativ cu cea din 10% cele mai defavorizate zone și că această diferență este în creștere.

Politică și advocacy

OMS definește advocacy-ul pentru sănătate drept „o combinație de acțiuni individuale și sociale, concepute pentru a obține angajament politic, sprijin legislativ, acceptare socială și sprijinul unor sisteme pentru un anumit obiectiv sau program de sănătate". Este o componentă cheie a promovării sănătății, așa cum este detaliat în Carta de la Ottawa a OMS pentru promovarea sănătății și necesită eforturile colective ale profesioniștilor medicali, ale organizațiilor profesionale, ale grupurilor de pacienți și ale organizațiilor de caritate. Printre obiectivele advocacy-ului se enumeră campaniile pentru schimbarea legilor, pentru îmbunătățirea accesului la serviciile de îngrijiri de sănătate, pentru îmbunătățirea standardelor din industria alimentară sau pentru orientarea atitudinilor din societăți către alegerea unor stiluri de viață sănătoase. Depășirea opoziției puternice a marilor corporații și/sau a guvernelor este adesea rezultatul unui advocacy eficace pentru sănătatea publică.

Toate deciziile de politici – nu doar cele din sectorul sănătății, ci și cele din alte domenii, cum ar fi transportul sau locuințele – ar trebui evaluate în mod riguros și transparent, pentru ne asigura că ele conduc la o reducere a inegalităților din sănătate.

Evaluări ale impactului asupra sănătății sunt utilizate pentru a maximiza consecințele pozitive asupra sănătății (fie indirecte sau directe), ale proiectelor și strategiilor, dar și pentru a minimiza efectele adverse, și pentru a înțelege care sunt implicațiile asupra sănătății, și cum se distribuie acestea în societate.

Exemple de *advocacy de succes* în materie de sănătate includ interzicerea fumatului și reducerea aportului de sare.

Interzicerea fumatului

O serie de țări au introdus interzicerea fumatului la locul de muncă și în spațiile publice; câteva (precum Noua Zeelandă și Finlanda) și-au propus o dată până la care să devină „fără tutun". Date internaționale din SUA și Europa au relevat o varietate de rezultate pozitive în materie de sănătate de la introducerea interdicțiilor privind fumatul, inclusiv reducerea nașterilor premature, a internărilor copiilor cu astm în spital și a internărilor de urgență pentru infarct miocardic. În ciuda dovezilor fără echivoc despre aceste beneficii aduse sănătății publice, adversarii interzicerii fumatului au sugerat că prin acestea guvernele acționează ca un „stat bonă" ("nanny state") sau și-au exprimat îngrijorarea cu privire la posibilitatea translatării comportamentului de a fuma în interiorul locuințelor private (lucru care nu pare să fi avut loc). Cu toate acestea, în general, interzicerea fumatului a primit sprijin public, inclusiv din

rândul fumătorilor, iar cea mare parte din opoziție a provenit din partea companiilor mari de tutun.

Reducerea aportului zilnic de sare

Depășirea regulată a cantității maxime de sare recomandate pentru consumul zilnic este frecventă în întreaga lume și este puternic asociată cu hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și mortalitatea prematură. Eforturile de advocacy pentru sănătate s-au bazat pe campanii de educare a publicului, pe etichetarea clară a conținutului de sare din alimente și pe stabilirea de ținte de reducere a cantității de sare utilizate în industria alimentară. Cea mai mare parte a sării din dieta occidentală se regăsește în alimentele procesate, iar o abordare bazată numai pe schimbarea comportamentului individual este considerată, în general, ca insuficientă pentru a rezolva această problemă. Pentru a obține rezultate mai bune, industria alimentară trebuie să reducă și mai mult cantitatea de sare din alimentele gata preparate din supermarketuri și din magazinele alimentare. O astfel de schimbare pe scară largă necesită angajament din partea guvernelor, ținte precise și stimulente pentru reducerea sării în industria alimentară.

Lecturi suplimentare

Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295–300.

Doll R, Bradford Hill A. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1950; 2:739–748.

Marmot M, Atkinson T, Bell J et al. *Fair Society, Healthy Lives: The Marmot Review*, 2010; http://www.instituteofhealthequity.org/resources-reports/fair-society-healthy-lives-the-marmot-review/fair-society-healthy-lives-full-report-pdf.pdf.

Office for National Statistics. *Health State Life Expectancies by National Deprivation Deciles, England and Wales: 2014 to 2016*; https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthinequalities/bulletins/healthstatelifeexpectanciesbyindexofmultipledeprivationimd/englandandwales2014to2016.

Stevens A, Raftery J (eds). *Health Care Needs Assessment*, 2nd series. Oxford: Radcliffe; 1997.

Tudor Hart J. The inverse care law. *Lancet* 1971; 297:405–412.

COMPONENTELE SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Deși modelele de asigurare a sănătății publice variază în diferite țări, serviciile sunt adesea furnizate la nivelul administrațiilor locale sau al autorităților regionale de sănătate. Organismele naționale, cum ar fi Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) din SUA sau Sănătate Publică Anglia (PHE, Public Health England) sunt responsabile pentru compararea statisticilor referitoare la sănătate, de oferirea de sprijin pentru programele naționale de vaccinare și oferă sfaturi guvernelor în ceea ce privește politicile de sănătate.

Activitatea serviciilor de sănătate publică poate fi descrisă în acord cu cele trei componente ale sănătății publice:

- îmbunătățirea sănătății
- protecția sănătății
- sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate.

Îmbunătățirea sănătății

În timp de pare de la sine înțeles că prevenirea unei boli este mai bună decât rezolvarea consecințelor acesteia, există și dovezi economice puternice care susțin importanța prevenției. De exemplu, o serie de studii au demonstrat că serviciile de renunțare la fumat îmbunătățesc sănătatea populației și reduc costurile globale ale îngrijirilor de sănătate. Atunci când se iau în considerare abordările preventive, acestea pot fi clasificate în primare, secundare sau terțiare (**Cadranul 14.5**).

Determinanții generali ai sănătății

Determinanții generali ai sănătății (DGS) sunt circumstanțe generale sociale, economice, politice și de mediu care influențează starea de sănătate de-a lungul vieții. Dahlgren și Whitehead (1991), au dezvoltat un model al principalilor factori determinanți ai sănătății, modificat ulterior de Barton și Grant (2006), model care în factori constituționali precum genul, vârsta și genetica, peste care se suprapun în straturi factori individuali de stil de viață, urmați de DGS (**Fig. 14.4**). Factorii centrali constituționali ai modelului sunt relativ nemodificabili, dar pe măsură ce avansăm spre exterior factorii determinanți ai sănătății sunt susceptibili de a fi schimbați, astfel:

- Primul strat dinspre interior reprezintă ***comportamente individuale legate de stilul de viață***, cum ar fi dieta, activitatea fizică, fumatul și consumul de alcool.
- Al doilea strat reprezintă ***comunitățile în care trăiesc indivizii*** – rețelele sociale care influențează sănătatea și comportamentele legate de sănătate pe care le manifestăm.
- Urmează ***condițiile de viață și de muncă*** ce au un impact asupra sănătății, ex. calitatea locului de muncă, a locuinței și a educației unei persoane.
- La final, ***condițiile socioeconomice, culturale și de mediu*** afectează sănătatea întregii populații, iar acestea sunt influențate de factori locali, regionali, naționali și internaționali.

Aceste straturi care se suprapun se influențează unul pe celălalt și între ei există și o interacțiune complexă.

Poluarea aerului

Poluarea aerului este un exemplu de DGS, reprezentând un factor de risc din mediu imens pentru sănătate la nivel global. Calitatea precară a aerului are o serie de efecte asupra sănătății pe termen scurt și lung, cum ar fi (dar fără a se limita la acestea) boli cardiovasculare și respiratorii, internări de urgență în spital și decese. Una dintre primele demonstrații ale acestor efecte s-a produs în perioada „marelui smog din Londra" din 1952, care a condus la un număr mare de decese. Aceasta a dus la *Legea privind aerul curat* din 1956, care a limitat arderea combustibilului solid pentru încălzire în zonele urbane. Se știe că o serie de poluanți dăunează sănătății, inclusiv particulele poluante și dioxidul de azot. Deși combaterea poluării aerului necesită eforturi individuale, problema nu poate fi abordată în mod adecvat fără schimbări de politici locale, naționale și internaționale. Exemple de intervenții pentru combaterea poluării aerului includ:

Cadranul 14.5 Nivelurile de prevenție a bolii

Prevenția primară

- Implică reducerea expunerii la factorii de risc, concentrându-se fie pe întreaga populație, fie pe subgrupuri cu risc ridicat
- Exemple includ intervenții pentru o viață sănătoasă în vederea prevenirii bolilor cardiovasculare sau intervenții la locul de muncă pentru a reduce expunerea la azbest
- Concentrarea asupra întregii populații poate duce la *paradoxul prevenției* a lui Rose – astfel de strategii pot avea un impact relativ mic la nivel individual, în ciuda beneficiilor mari la nivel de populație sau pentru cei cu risc crescut

Prevenția secundară

- Implică depistarea bolii într-un stadiu precoce și realizarea de intervenții prompte pentru a reduce impactul bolii
- Exemple includ programe de screening sau prescrierea de statine pentru hipercolesterolemie pentru a reduce riscul de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral

Prevenția terțiară

- Are ca scop reducerea sau atenuarea complicațiilor unei boli pe termen lung și maximizarea capacităților funcționale ale indivizilor
- Exemple sunt monitorizarea HbA_{1c} în diabetul zaharat pentru a minimiza complicațiile micro- și macrovasculare pe termen lung sau neuroreabilitarea după traumatisme la nivelul capului

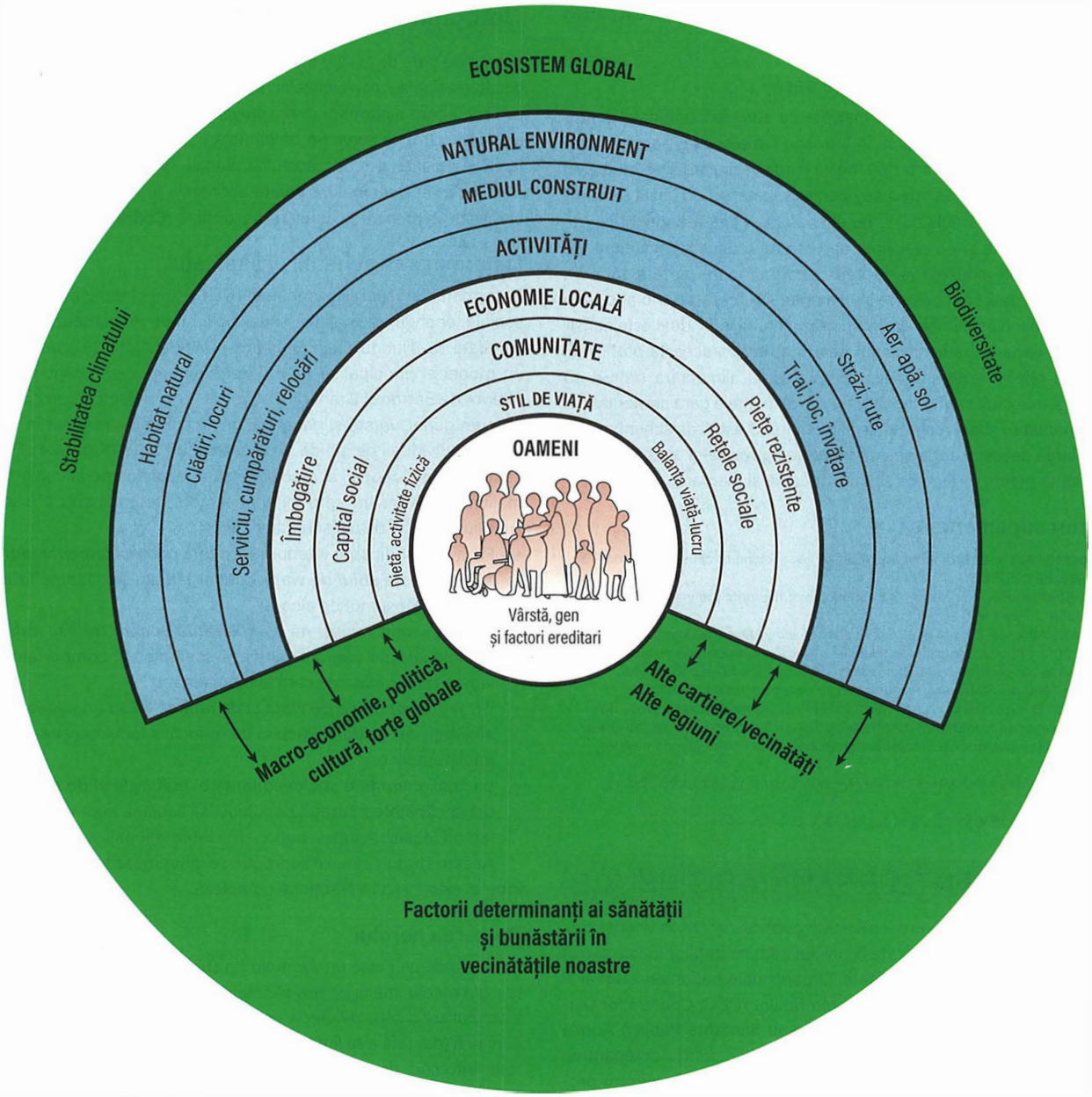


Fig. 14.4 Harta sănătății. *(Barton H, Grant M. Harta sănătății pentru habitatul uman local. J R Soc Promot Health 2006; 126:252–253. ISSN 1466-4240 dezvoltat după modelul Dahlgren G, Whitehead M. „Modelul principalilor determinanți ai sănătății", 1991, versiune accesată în: Dahlgren G, Whitehead M. European Strategies for Tackling Social Inequities in Health: Levelling up, Part 2. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2007; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/103824/E89384.pdf.)*

- stabilirea obiectivelor și limitelor pentru diferiți poluanți
- încurajarea utilizării transportului alternativ în locul autoturismelor
- încurajarea producătorilor de a produce vehicule puțin poluante și a industriei să adopte tehnologii ecologice
- introducerea unor zone cu emisii ultra-scăzute în zonele urbane și a unor „zone fără așteptare/ralanti" în jurul școlilor.

Calitatea slabă a aerului afectează întreaga populație, dar generează, de asemenea, și o inegalitate semnificativă în ceea ce privește sănătatea, în sensul că membrii mai vulnerabili ai societății au o expunere mai mare la aer de slabă calitate (ex. cei care locuiesc în zone defavorizate) sau sunt mai susceptibili la efectele negative ale acestuia (copiii mici sau vârstnicii). Astfel, este imperativ să ne asigurăm că orice intervenție care vizează combaterea poluării aerului abordează și aceste inegalități.

Schimbarea comportamentului

Schimbarea comportamentului oferă o oportunitate crucială de a îmbunătăți în mod semnificativ sănătatea. Cu toate acestea, comportamentele nesănătoase sunt adesea complexe și adânc înrădăcinate. De exemplu, în modelul **COM-B**, capacitatea, oportunitatea și motivația (care sunt componente interdependente) trebuie să fie abordate toate înainte de schimbarea comportamentului. La nivel de populație, inițierea schimbării necesită intervenții holistice și susținute prin diferite tipuri de politici. Intervențiile pot fi clasificate ca individuale, structurale, fiscale sau legale (**Fig. 14.5**), deși poate exista o suprapunere semnificativă între acestea: ex. abordările structurale și cele fiscale sunt adesea incluse împreună în legislatură.

Intervențiile individuale

Consultațiile clinice pot fi un punct de plecare pentru a încuraja schimbările de comportament la nivel individual. Inițiativa *„Facem fiecare interacțiune să conteze"* încearcă să încurajeze clinicienii, dar și alți profesioniști să ia în considerare modul în care pot implementa promovarea sănătății în interacțiunile lor de rutină cu pacientul sau clientul. De exemplu, profesioniștii care lucrează în educație sau în cadrul serviciilor de urgență pot identifica cazuri în care starea sănătate psihică sau fizică este precară, cazuri de izolare sau de violență. Aceștia pot iniția o primă conversație despre problemele pe care le-au identificat înainte de a orienta pacientul către o serie de alte servicii locale care pot oferi asistență suplimentară. Deși este puțin probabil ca o consiliere scurtă să aducă schimbări pe termen lung dacă este oferită în mod izolat, acesta poate plasa ideea schimbării mai sus pe lista priorităților pacientului, în special dacă este livrată într-un „moment de învățare" când individul devine mai conștient de sănătatea sa, cum ar fi în timpul unei internări neașteptate în spital. Există mai multe modele care descriu schimbarea comportamentului individual, cum ar fi modelul lui Prochaska și DiClemente din 1983 – ***Etapele schimbării*** (**Fig. 14.6**). Terapiile de schimbare a comportamentului la nivel individual s-au dovedit a fi cost-eficace: ex. s-a dovedit că un sfat oferit pacienților adulți în îngrijirea primară cu privire la creșterea activității lor fizice duce la un cost al QALY câștigat (an de viață ajustat calitativ) de 1.730 de lire sterline. Un prag utilizat frecvent pentru determinarea cost-eficacității unei intervenții de asistență medicală este de 20.000–30.000 £ per QALY câștigat.

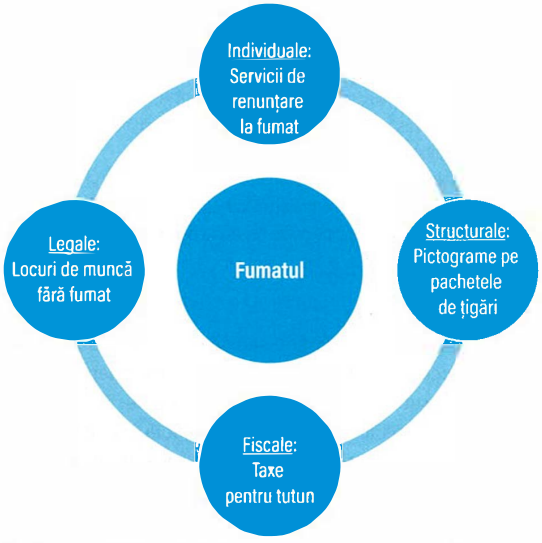


Fig. 14.5 Exemple de initiative pentru reducerea fumatului.

Intervenții structurale

Abordările structurale ale schimbării comportamentului pot fi obținute prin orientarea persoanelor către alegeri în mod implicit mai sănătoase. Teoria orientării (*„nudge theory"*) economiei comportamentale s-a dezvoltat în 2008, odată cu publicarea lucrării *„Nudge: îmbunătățirea deciziilor pentru sănătate, bogăție și fericire"* de către Richard Thaler și Cass Sunstein, lucrare pentru care Thaler a fost distins cu premiul Nobel pentru economie în 2017. Teoria orientării susține faptul că mici ajustări care fac o alegere să pară mai bună sau care fac o opțiune să pară mai ușoară sunt adesea suficiente pentru a stimula oamenii să o aleagă și că deciziile nu se bazează exclusiv pe rațiune. O revizie Cochrane din 2015 a concluzionat că indivizii mănâncă în mod constant mai multă mâncare atunci când li se oferă porții mari sau când folosesc farfurii mai mari. Promovarea micșorării pachetelor și a porțiilor ar putea fi un instrument de reducere a creșterii în greutate.

Intervenții fiscale

Măsurile fiscale pot, de asemenea, încuraja schimbarea comportamentului, fie prin taxarea alegerilor potențial dăunătoare, pentru a le face mai puțin atractive, fie prin subvenționarea celor sănătoase pentru a le face mai avantajoase. OMS încurajează țările să impoziteze băuturile răcoritoare dulci, iar multe țări au implementat deja o astfel de legislație. Măsurile pentru îmbunătățirea alimentației sănătoase prin subvenționarea meselor la școală sau prin oferirea suplimentelor de vitamine, în mod gratuit, copiilor și femeilor însărcinate pot spori rezultatele favorabile în materie de sănătate și de asemenea, pot reduce inegalitățile (**Cadranul 14.6**). Acest tip de măsuri funcționează adesea la nivel național prin introducerea de politici guvernamentale, care pot fi asociate cu o legislație nouă.

Fig. 14.6 Stagiile modelului schimbării. *(Adaptat după Prochaska J, DiClemente C. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. J Consult Clin Psychol 1983; 51:390–395.)*

Cadranul 14.6 Măsuri fiscale pentru a îmbunătăți dieta și nutriția

Taxarea comportamentelor dăunătoare

- Sănătatea orală deficitară, inclusiv prezența cariilor dentare, este cea mai prevalentă afecțiune la nivel mondial (Global Burden of Disease 2017). Se consideră că reducerea consumului de zahăr poate fi utilă pentru îmbunătățirea sănătății orale, precum și pentru a combate obezitatea.
- O taxă tip acciză pe băuturile îndulcite („impozitul pe zahăr") este un exemplu de politică fiscală care urmărește să încurajeze producătorii să reducă conținutul de zahăr al produselor lor și să descurajeze consumatorii să aleagă produse cu un nivel ridicat de zahăr.
- O astfel de taxă a fost introdusă în mai multe jurisdicții în ultimii ani și rezultatele inițiale sunt promițătoare. În Marea Britanie, guvernul a introdus o taxă pentru industria băuturilor răcoritoare în 2018 și se estimează că, pentru a o evita, jumătate dintre producători și-au revizuit băuturile. O evaluare a unei taxe similare din Berkeley, California, a constatat o scădere cu 21% a băuturilor îndulcite cu zahăr în cartierele cu venituri mici, ceea ce indică faptul că această politică are potențialul nu numai de a îmbunătăți sănătatea, dar și de a reduce inegalitățile în sănătate.

Subvenționarea comportamentelor sănătoase

- S-a estimat că la nivel global un miliard de oameni au deficiență de vitamina D și în unele țări a existat o creștere a cazurilor de rahitism.
- Acest lucru poate fi prevenit prin adoptarea unei diete bogate în vitamina D și calciu sau prin administrarea de suplimente de vitamina D.
- Schema de vitamine Healthy Start a fost introdusă în Marea Britanie în 2006 și oferă suplimente de vitamine gratuite (inclusiv vitamina D) pentru femeile însărcinate și copiii mici din familii cu venituri mici.

Intervenții legislative

Pe lângă introducerea de taxe, abordările legislative pentru încurajarea schimbării comportamentului pot include reglementarea sau interzicerea activităților nesănătoase. În 2008 în Marea Britanie s-a estimat că în ultimii 25 de ani de când purtarea centurii de siguranță a devenit obligatorie, au fost salvate cel puțin 60.000 de vieți și au fost prevenite 600.000 de răniri grave. Modificările legislației pentru schimbarea comportamentului sunt adesea utilizate numai după ce alte metode au fost încercate fără succes, deoarece astfel de măsuri pot fi percepute ca paternaliste, atrăgând controverse politice și un lobby semnificativ din partea industriei.

Lecturi suplimentare

Avineri E, Goodwin P. *Individual Behaviour Change: Evidence in Transport and Public Health*. London: Department for Transport, 2010; http://eprints.uwe.ac.uk/11211.
Falbe J, Thompson H, Becker C et al. Impact of the Berkeley excise tax on sugar-sweetened beverage consumption. *Am J Public Health* 2016; 106:1865–1871.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Public Health Guideline 49: Behaviour Change: Individual Approaches*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/ph49.
Owen L, Pennington B, Fischer A et al. The cost-effectiveness of public health interventions examined by NICE from 2011 to 2016. *J Public Health* 2017; 40:557–566.
Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981; 282:1847–1851.

Protecția sănătății

Protecția sănătății implică anticiparea și controlul riscurilor pe care agenții infecțioși, de mediu, chimici și radiologici îi au asupra sănătății publice. Există trei mari arii de activitate: prevenția, controlul și monitorizarea (supravegherea).

Prevenția

Prevenția din cadrul protecției sănătății se ocupă de reducerea riscului de transmitere al bolilor infecțioase. Două exemple cheie sunt igienia mâinilor și vaccinarea.

Igiena mâinilor

Aceasta este una dintre cele mai simple și eficace măsuri de sănătate publică (pentru prevenție și control). Simplul spălat pe mâini în cadrul comunităților scade răspândirea infecțiilor (ex. reduce riscul de infectare cu E. coli în parcurile cu animale, sau întrerupe transmiterea norovirusului în școli), fiind de asemenea principalul mod de combatere a infecțiilor asociate asistenței medicale și de prevenire a răspândirii rezistenței la antimicrobiene. OMS recunoaște impactul semnificativ pe care o astfel de măsură simplă îl poate avea în salvarea vieților prin intermediul campaniei ***Îngrijirea curată este îngrijire mai sigură***, care își propune să promoveze o bună igienă a mâinilor la nivel global.

Vaccinarea

Vaccinarea are, de asemenea, un impact uriaș asupra poverii bolilor infecțioase/transmisibile, al doilea după măsura de furnizare de apă curată. Programele de vaccinare oferă beneficii atât individului cât și populației în ansamblu (în special membrilor săi cei mai vulnerabili) prin imunitatea de turmă/de grup (herd immunity), care constă în reducerea transmiterii bolii de la o persoană la alta atunci când o pondere mare a populației este imunizată. Rata de reproducere de bază (R_0) este numărul de infecții secundare produse de o infecție tipică în cadrul unei populații complet susceptibile. Pentru o boală cu un R_0 înalt (ex. rujeola), este nevoie de o acoperire vaccinală mai mare pentru a obține protecție de grup.

Programele de vaccinare sunt adaptate în funcție de prevalența națională a bolilor. Programele de vaccinare selectivă au ca scop protejarea celor cu cel mai mare risc pentru anumite boli (ex. vaccinarea călătorilor sau sau vaccinarea antihepatită B pentru angajații din domeniul sănătății), în timp ce programele de vaccinare în masă urmăresc să limiteze (controleze), să elimine sau să eradicheze boala (**Cadranul 14.7**). Unele vaccinuri oferă protecție și *după* expunerea la boală (ex. vaccinul rujeolic-rubeolic-urlian, ROR, care poate fi utilizat pentru a ajuta la limitarea răspândirii unui focar de rujeolă, prin imunizarea contacților nevaccinați în prealabil ai unui caz cunoscut (**Cadranul 14.8**).

Cadranul 14.7 Controlul, eradicarea și eliminarea

- *Controlul* este definit ca reducerea cazurilor de boală sau a impactului unei boli într-o populație la un nivel acceptabil local.
- *Eradicarea* apare când incidența bolii la nivel mondial este zero și nu mai există un rezervor în mediu. Acest lucru a fost obținut numai pentru variolă.
- *Eliminarea* constă în reducerea la zero a incidenței bolii într-o zonă definită.

(Adaptat după Dowdle WR, The principles of disease elimination and eradication. Bull World Health Org *1998; 76(Suppl 2):22–25.)*

Cadranul 14.8 Notificarea cazurilor suspecte de rujeolă

Focarele recente de rujeolă din Europa și SUA au fost observate în principal în rândul persoanelor care nu au primit vaccinul rujeolic-rubeolic-urlian (ROR). Profilaxia postexpunere (PPE), dacă este livrată prompt, poate împiedica dezvoltarea rujeolei la contacții bolnavilor cunoscuți sau poate atenua simptomele dacă aceștia dezvoltă până la urmă boala.

PPE poate fi administrată în două moduri:

- ***Utilizarea unei doze de vaccin ROR pentru a induce imunitatea activă.*** Cu toate acestea, ROR este un vaccin viu și nu ar trebui administrat persoanelor imunocompromise sau femeilor gravide și este inadecvat pentru unii sugari.
- ***Utilizarea imunoglobulinei pentru a oferi imunitate pasivă.*** Aceasta este recomandată grupurilor care nu pot primi vaccinul ROR din cauza motivelor enumerate mai sus, grupuri care prezintă deseori un risc mai mare de mortalitate și morbiditate asociat infecției cu rujeolă.

Prin urmare, evaluările de risc pentru raportarea cazurilor suspecte de rujeolă implică atât consilierea pentru controlul infecției (izolare) cât și depistarea contacților pentru a identifica cine poate beneficia de PPE.

Controlul

Controlul bolilor transmisibile

Răspunsul rapid la epidemii necesită semnalarea în timpul util a cazurilor noi către autoritățile de sănătate publică relevante. Regulamentul Internațional de Sănătate (IHR, International Health Regulation) 2005 este un acord între 196 de țări pentru a dezvolta capacitățile de detecție, evaluare și raportare a evenimentelor de sănătate publică și pentru a notifica OMS orice eveniment care poate constitui o „urgență de sănătate publică de interes internațional". În Anglia, cea mai recentă legislație națională enumeră 32 de boli și 60 de agenți cauzali care trebuie raportați obligatoriu, dar și alte boli transmisibile care nu sunt incluse pe această listă ar trebui, de asemenea, să fie raportate, dacă ar aduce un prejudiciu semnificativ sănătății umane (cum ar fi infecțiile emergente sau noi). Cazurile trebuie raportate pe baza suspiciunii clinice către echipa locală de protecție a sănătății; raportarea nu trebuie întârziată pentru așteptarea confirmării.

Echipele de protecție a sănătății vor efectua apoi o evaluare a riscurilor pentru fiecare notificare pe care o primesc și vor introduce măsuri de control specifice bolii și contextului de atenuare a riscurilor identificate, lucrând în colaborare cu responsabilii de sănătate publică din autoritatea locală/direcția de sănătate publică. Măsurile de control pot include:

- consilierea pentru prevenirea și controlul infecțiilor
- izolarea persoanelor infectate
- profilaxia post-expunere.

Cadranul 14.9 Coronavirusul răspunzător de Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)

- În 2015, s-a raportat faptul că MERS-CoV este unul dintre agenții patogeni emergenți de top care pot provoca epidemii severe.
- O boală respiratorie virală a fost raportată pentru prima dată în Arabia Saudită în 2012 și s-a crezut că este asociată cu coronavirusurile liliecilor.
- MERS-CoV a fost de asemenea descoperit și la cămile, iar OMS recomandă ca persoanele cu comorbidități să evite contactul cu acestea, să nu consume lapte crud de cămilă și să nu mănânce carne de cămilă insuficient preparată termic.
- Pacienții pot dezvolta pneumonie severă și insuficiență renală, având mortalitate ridicată, în 30–40% din cazuri.
- Până în prezent, toate cazurile au fost asociate țărilor din Peninsula Arabică sau din apropierea acesteia, iar răspândirea a rezultat din contactul apropiat cu persoanele infectate sau din unitățile medicale.

Cadranul 14.10 Investigarea unei epidemii de *Escherichia coli* prin intermediul secvențierii întregului genom (WGS)

WGS este din ce în ce mai utilizată în supravegherea bolilor infecțioase. Identificarea genomurilor bacteriene extrem de asemănătoare poate lega indivizii de același focar, când altfel nu ar fi putut exista asemănări evidente între cazuri. De exemplu, în 2017, o supraveghere a Public Health England a identificat un focar de 12 cazuri de *E. coli* O157 care s-au produs într-o perioadă de șase săptămâni și care aveau aceeași WGS. Cazurile locuiau în zone diferite din Anglia, nu aveau alte caracteristici comune cunoscute și nu ar fi fost cercetate împreună dacă nu ar fi avut existat WGS. Folosind un chestionar detaliat, epidemiologii au identificat burgeri de la un anumit magazin ca fiind o potențială legătură. În colaborare cu supermarketul și cu Agenția pentru Standarde Alimentare au fost analizate înregistrările cardurilor de fidelitate ale supermarketului aparținând persoanelor afectate pentru identificarea mărcii specifice de burger. Produsul a fost retras, iar supermarketul a contactat toate persoanele care au cumpărat acești burgeri, sfătuindu-i să îi returneze pentru a-și primi banii înapoi.

Controlul riscurilor de mediu

Serviciile de sănătate publică sunt, de asemenea, notificate despre riscurile locale de mediu, chimice sau radiologice care amenință sănătatea publică. Aceste amenințări sunt foarte variate și includ poluarea aerului, contaminarea apei potabile și expunerea la radiații. Profesioniștii din domeniul sănătății publice colaborează cu experți relevanți, serviciile de urgență, administrația locală și industria pentru a identifica și a diminua aceste riscuri.

Monitorizarea (supravegherea)

„Bolile infecțioase emergente" (BIE) reprezintă un concept care include boli generate de agenți patogeni nou apăruți, agenți patogeni a căror incidență crește și/sau care apar în populații noi și agenți patogeni care reapar sub diferite forme (ex. tuberculoza multidrog rezistentă – MDR – multiple-drug resistant și tuberculoza extensiv-rezistentă – XDR – extensive-drug resistant). Multe dintre aceste BIE sunt zoonoze (de origine animală), incluzând, spre exemplu, virusul imunodeficienței umane (HIV) și coronavirusul răspunzător de Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV, **Cadranul 14.9**). Alte exemple recente de BIE includ virusul Zika asociat cu microcefalia, virusul asociat bolii Ebola, cu focare în Africa de Vest și în Republica Democrată Congo. Motivele pentru care apar noi infecții, iar cele vechi reapar sunt multifactoriale și includ:

- ***migrarea populației*** către noi zone geografice, spre exemplu deplasările în urma războaielor sau a dezastrelor naturale
- ***creșterea comerțului și a călătoriilor la nivel global***
- ***modificări ecologice***, cum ar fi cele determinate de schimbările climatice sau de evenimentele meteorologice severe (care pot avea un impact asupra vectorilor implicați în transmiterea patogenilor) sau modificări ale practicilor agricole (care pot modifica probabilitatea de a intra în contact cu surse de infecție)

Cadranul 14.11 Vaccinarea pertussis în sarcină

Infecția cu pertussis (tusea convulsivă) este o cauză infecțioasă semnificativă de morbiditate și mortalitate la sugari, în special în rândul celor care sunt prea mici pentru a fi vaccinați. După ce datele de supraveghere din Marea Britanie au identificat că, în timpul unei epidemii de pertussis din 2012, cea mai mare incidență a bolii a fost în rândul sugarilor de sub 3 luni, Departamentul de Sănătate a introdus un program de vaccinare prenatală. Transferul intrauterin de anticorpi materni conferă imunitate pasivă, protejând sugarii până vor avea vârsta necesară pentru o imunizare activă prin vaccinarea de rutină. S-a dovedit că programul antenatal este eficient, cu reducerea incidenței de pertussis la sugari (Fig. 14.7).

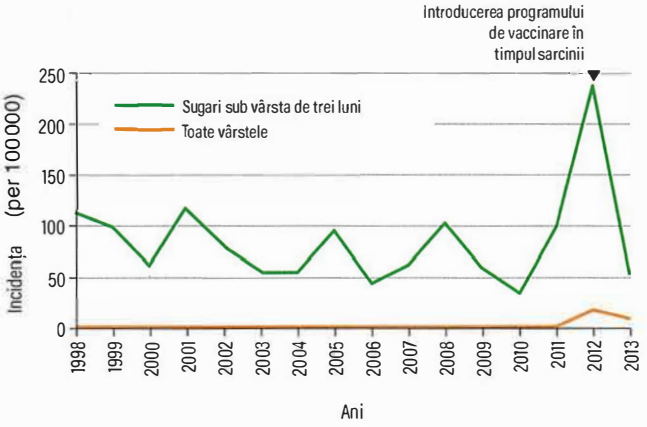


Fig. 14.7 Incidența cazurilor de pertussis confirmate în laborator, Anglia (1998–2013). *(Cu permisiunea Public Health England. The Green Book, Ch. 24, p. 4, Fig. 24.2.*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf.*)*

- ***tehnologiile din domeniul sănătății***, ex. xenotransplantul sau utilizarea crescută de antibiotice (asociată cu dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene).

Mecanismele de supraveghere bine dezvoltate sunt esențiale în depistarea rapidă a agenților patogeni noi și emergenți, care pot reprezenta o amenințare viitoare semnificativă pentru sănătate. Această monitorizare facilitează atât investigarea focarelor (**Cadranul 14.10**), precum și furnizarea de informații pentru definirea unor politici mai largi de prevenție (**Cadranul 14.11** și **Fig. 14.7**).

Lecturi suplimentare

Andre FE, Booy R, Bock HL et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Org* 2008; 86:81–160.
Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Org* 1998; 76(Suppl 2):22–25.
Grant K, Byrne L. *Disease Detectives: Using Supermarket Loyalty Cards to Trace an E coli Outbreak*, 2018; https://publichealthmatters.blog.gov.uk/2018/09/26/disease-detectives-using-supermarket-loyalty-cards-to-trace-an-e-coli-outbreak/.
Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog* 2013; 9:e1003467.
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995; 191:7–15.
Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388:2775–2782.
Public Health England. *Emerging Infections: How and Why They Arise*, 2019; https://www.gov.uk/government/publications/emerging-infections-characteristics-epidemiology-and-global-distribution/emerging-infections-how-and-why-they-arise.

Sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate

Sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate – ultima dintre cele trei componente ale sănătății publice, este definită ca preocuparea pentru atingerea beneficiilor maxime la nivelul populației, prin intervențiile medicale implementate și pentru reducerea inegalităților în sănătate. Aceasta

implică prioritizarea resurselor, care sunt limitate, prevenirea bolilor și îmbunătățirea rezultatelor îngrijirilor de sănătate prin „proiectarea, accesul, utilizarea și evaluarea de intervenții de sănătate și asistență socială, de facilități și trasee de îngrijire eficace și eficiente" (Facultatea de Sănătate Publică 2017).

Screening-ul

Screening-ul are ca scop reducerea prejudiciilor cauzate de boală și de complicațiile acesteia prin detectarea bolii sau a factorilor de risc ai acesteia într-un stadiu suficient de precoce, pentru a putea avea un impact benefic asupra rezultatului. Testele de screening nu diagnostichează boala; ele determină cine ar trebui investigat în continuare pentru diagnostic și tratament. Screening-ul poate fi:

- oportunist, ex. evaluarea statutului de fumător în timpul unui consult de asistență primară,
- parte dintr-un un program coordonat, cu asigurarea calității și monitorizarea programului.

Deși programele de screening sunt organizate și furnizate cu scopul de a îmbunătăți rezultatele în materie de sănătate, screening-ul are și potențialul de a face rău, de aceea beneficiile și riscurile trebuie luate în considerare cu atenție, iar screening-ul trebuie implementat numai atunci când sunt îndeplinite anumite criterii (**Cadranele 14.12** și **14.13**). În Anglia există în prezent 11 programe de screening populațional (**Cadranul 14.14**).

Screening-ul pentru cancerul de prostată

Un exemplu de incertitudine cu privire la implementarea programelor de screening este cancerul de prostată. Acesta este un tip comun de cancer, deși ratele de incidență variază în funcție de țară. Unii bărbați au tumori asimptomatice cu creștere lentă, care ar putea să nu necesite vreodată tratament, în timp ce alții pot prezenta boli metastatice agresive. Antigenul specific prostatei (PSA, prostate-specific antigen) este o glicoproteină care poate fi detectată în sânge și care este asociată cu o serie de afecțiuni ale prostatei, incluzând, dar fără a se limita la cancerul de prostată. Spre exemplu, nivelurile crescute de PSA se găsesc și în cazul hipertrofiei benigne de prostată, avansării în vârstă, al inflamațiilor sau după ejaculare. În plus, unele medicamente pot scădea nivelul de PSA.

O revizie sistematică din 2013 a relevat că screening-ul PSA a crescut rata de diagnostic a cancerului de prostată, dar nu a redus mortalitatea. O altă revizie sistematică din 2018 a relevat o posibilă și mică reducere a mortalității specifice prin boală pe o perioadă de 10 ani, dar fără o reducere a mortalității generale. Autorii au estimat că acest lucru echivalează cu un deces de cancer de prostată mai puțin la 1.000 de bărbați examinați, dar că prejudiciile unui astfel de demers includ un bărbat spitalizat pentru sepsis, 3 cu incontinență urinară și 25 cu disfuncție erectilă din aceiași 1.000 de bărbați examinați. Există îngrijorare pentru faptul că screening-ul PSA la nivel populațional ar avea ca rezultat supradiagnostic și supratratament, care se va complica în plus prin faptul că tratamentul optim nu este întotdeauna clar și are adesea efecte adverse. Ca rezultat, multe țări europene nu au un program de screening populațional, dar în Marea Britanie bărbaților asimptomatici de peste 50 de ani care solicită testare PSA li se oferă sfaturi cu privire la riscurile și beneficiile testării, astfel încât să poată face o alegere informată cu privire la efectuarea testului de screening.

i **Cadranul 14.12** Criteriile Wilson și Jungner pentru testele de screening

Wilson și Jungner (1968) au dezvoltat criteriile clasice de screening pentru a determina dacă o afecțiune/boală ar trebui sau nu să fie subiectul unui screening:

- Afecțiunea trebuie să reprezinte o problemă importantă de sănătate.
- Ar trebui să existe un tratament acceptat.
- Trebuie să existe facilități de diagnostic și de tratament.
- Boala trebuie să aibă un stadiu latent sau precoce simptomatic.
- Ar trebui să existe un test sau o metodă de examinare adecvată.
- Testul trebuie să fie acceptat de populație.
- Istoria naturală a afecțiunii trebuie să fie bine înțeleasă.
- Ar trebui să existe un acord cu privire la cine trebuie tratat.
- Costul identificării cazurilor ar trebui să fie echilibrat economic în raport cu eventualele cheltuieli pentru îngrijirea medicală în ansamblu.
- Identificarea cazurilor ar trebui să fie un proces continuu.

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.

i **Cadranul 14.13** Performanța testului de screening

Rezultatul negativ al unui test de screening nu confirmă neapărat absența bolii. Performanța testelor de screening poate fi evaluată analizând concomitant rezultatele testului și prezența sau absența bolii.

- *Fals pozitiv* – persoane fără boală care au test pozitiv.
- *Fals negativ* – persoane cu boală care au test negativ.
- Sensibilitatea și specificitatea descriu performanța testului de screening față de un test care reprezintă standardul de aur:
  - *Sensibilitatea* – este capacitatea de a detecta toate cazurile de boală.
  - *Specificitatea* – este capacitatea de a detecta toate cazurile fără boală.
- Atât valoarea predictivă pozitivă, cât și cea negativă depind de prevalența bolii populației:
  - *Valoarea predictivă pozitivă (VPP)* este probabilitatea de a avea boala în cazul unui rezultat pozitiv al testului.
  - *Valoarea predictivă negativă (VPN)* este probabilitatea de a nu avea boala în cazul unui rezultat negativ al testului.

	Boală prezentă	**Boală absentă**	
Test pozitiv	Real Pozitiv (A)	Fals pozitiv (B)	A+B
Test negativ	Fals negativ (C)	Real negativ (D)	C+D
	A+C	B+D	TOTAL

Sensibilitatea = A/(A+C) × 100
Specificitatea = D/(D+B) × 100
Prevalența = A+C/TOTAL × 100
VPP = A/(A+B) × 100
VPN = D/(D+C) × 100

i **Cadranul 14.14** Programe de screening

Antenatale și la nou-născuți

- Siclemie și talasemia
- Anomaliile fetale
- Bolile infecțioase din timpul sarcinii
- Evaluarea nou-născutului și a sugarului
- Mostra de sânge la nou-născut
- Auzul pentru nou-născut

Tineri și adulți

- Ochi diabetic
- Anevrism aortic abdominal
- Cancer de sân
- Cancer de col uterin
- Cancer de intestin

Rezistența antimicrobiană

Acest fenomen apare atunci când microorganismele dezvoltă rezistență la medicamentele antimicrobiene utilizate în mod obișnuit și nu mai sunt suprimate de agenții farmacologici care în mod normal le inhibă creșterea sau le distrug (vezi **Capitolul 8**). Exemplele includ stafilococul auriu rezistent la meticilină (MRSA, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*), tuberculoza XDR, enterobacteriile producătoare de carbapenemaze (CPE, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae). Aceste organisme rezistente la numeroase medicamente sunt o cauză emergentă a infecțiilor intraspitalicești, pot duce la focare, sunt asociate cu morbiditate și mortalitate înaltă și au capacitatea de a evolua în tulpini și mai rezistente la medicamente (**Cadranul 14.15**).

Punctele de bază ale prevenirii răspândirii rezistenței antimicrobiene includ:

- ***Recunoașterea precoce a cazurilor*** folosind mecanisme de supraveghere robuste, ex. screening-ul noilor internări în spital pentru purtătorii asimptomatici ai acestor microorganisme.
- ***Administrare judicioasă de antibiotice:***
  - Prescrierea antibioticelor este optimizată și antibioticele sunt prescrise numai atunci când sunt indicate clinic.
  - Se respectă ghidurile locale de prescriere.
  - Utilizarea antibioticelor cu spectru larg este redusă.
  - Doza, calea și durata de administrare sunt monitorizate.
  - Antibioticele sunt oprite sau schimbate prompt, după caz (vezi p. 159).
- ***Campanii de educare publică*** pentru reducerea cererii de antibiotice.
- ***O bună igienă a mâinilor*** din partea personalului medical.
- ***Reducerea consumului de antibiotice în agricultură***.
- ***Promovarea vaccinării***.
- ***Cercetări*** pentru dezvoltarea de noi clase de antibiotice.

Economia sanitară

Cererea de îngrijiri de sănătate depășește adesea resursele finite disponibile pentru a le furniza. Aceste resurse finite includ nu numai bani, ci și disponibilitatea spațiului și a personalului instruit corespunzător. Întrucât nu toate cererile de asistență medicală pot fi satisfăcute, apare conceptul de ***cost de oportunitate***: dacă resursele sunt utilizate pentru o anumită intervenție, mai puține vor fi disponibile pentru a face altceva. Beneficiile câștigate prin opțiunea aleasă ar trebui să fie mai mari decât cele care ar fi rezultat din alternativa la care se renunță. Costurile de oportunitate pot fi reduse prin alocarea de resurse pentru intervențiile cele mai cost-eficace.

Măsurarea rezultatelor

O condiție necesară pentru a obține un raport cost-eficacitate maxim este o eficiență maximă. Eficiența presupune utilizarea de resurse minime pentru a un rezultat anume sau, alternativ, maximizarea rezultatului obținut din utilizarea unei anumite cantități de resurse. Atunci când comparăm intervențiile care produc același rezultat, cum ar fi niște antihipertensive care, în medie, reduc tensiunea arterială în aceeași măsură, intervenția care este mai ieftină va fi cea mai eficientă (aceasta este cunoscută sub numele de *minimizare a costului*). Dacă intervențiile produc diferite tipuri de rezultate, atunci este necesară o măsură comună a stării de sănătate pentru a permite compararea. Dacă ambele tratamente sunt utilizate pentru aceeași boală, atunci se poate utiliza un parametru specific bolii.

Compararea tratamentelor între afecțiuni complet diferite necesită o măsură generică a cantității de sănătate câștigate (denumită *utilitate*). Cele două măsuri de utilitate cele mai folosite sunt *anii de viață ajustați în funcție de calitate* (QALY, ***quality-adjusted life year***) și *anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate* (DALY, ***disability-adjusted life year***). Un QALY este de 1 an de viață într-o sănătate perfectă, în timp ce un DALY este invers: 1 an de viață sănătoasă care s-a pierdut din cauza decesului prematur. Scopul este de a maximiza numărul de QALY câștigați sau de a reduce numărul de DALY pierduți.

i Cadranul 14.15 Rezistența antimicrobiană

Apariția rezistenței la antimicrobiene este una dintre cele mai mari amenințări actuale pentru sănătatea publică, deoarece are potențialul de a ne face să redevenim susceptibili la o gamă largă de microorganisme care pot fi tratate în prezent. Drept urmare, procedurile „cu risc scăzut" (ex. înlocuirile articulare) pot deveni periculoase din cauza riscului de infecție, iar opțiunile de tratament pentru cancer sau transplant de organe pot deveni impracticabile dacă imunosupresia reprezintă un risc prea mare. Raportul O'Neill, autorizat de guvernul britanic, a estimat că decesele cauzate de rezistența antimicrobiană ar putea ajunge la 10 milioane pe an în întreaga lume până în 2050, dacă nu se iau măsuri preventive.

Măsurarea cost-eficacității

Atunci când intervențiile care se compară au atât rezultate diferite, cât și costuri diferite, se creează o măsură a utilității în comparație cu costul. Analizele de cost-utilitate produc un raport al diferenței de cost-eficacitate (***ICER, incremental cost effectiveness-ratio***), care poate fi comparat de experții în politici pentru a lua decizii privind finanțarea la nivelul sistemului de sănătate (**Cadranul 14.16**). Nivelul până la care intervențiile sunt considerate cost-efiacace depinde de resursele disponibile în zona respectivă. De exemplu, în Anglia, recomandările privind finanțarea sunt făcute de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE), iar limita cuprinsă între 20.000 și 30.000 de lire sterline pentru un QALY câștigat este utilizată în prezent pentru a stabili dacă o intervenție ar trebui recomandată de NICE.

Etica deciziilor de finanțare

Economia sanitară nu se referă doar la cost-eficacitate. Utilizarea fondurilor, în special fondurilor publice, ar trebui să fie corectă și să respecte valorile etice. Determinarea „corectitudinii" este una dintre valorile etice, în contextul societății în care funcționează sistemul de sănătate. Se spune în mod obișnuit că avantajul utilizării QALY este că acesta este uniform pentru toate afecțiunile („un QALY este un QALY este un QALY"), dar este discutabil dacă acest lucru ar trebui aplicat în toate circumstanțele. De exemplu:

- Prelungirea cu o lună a vieții, atunci când se așteaptă ca un pacient să mai trăiască doar 1 lună, este similară cu prelungirea vieții cu 1 lună, atunci când se așteaptă ca un pacient să mai trăiască 20 de ani?
- Suma pe care un finanțator este dispus să o plătească per QALY ar trebui să fie aceeași pentru toate bolile, în condițiile în care se recunoaște că tratamentele pentru bolile rare sunt mai scumpe (pentru a permite companiilor farmaceutice să-și acopere costurile de cercetare-dezvoltare pe fondul unui volum mai mic de vânzări)?

În Marea Britanie, au fost introduse reguli specifice cu privire la tratamentele de la sfârșitul vieții și ale bolilor rare, în încercarea de a răspunde la aceste întrebări.

Furnizarea serviciilor

Cercetările au arătat că luarea activă în considerare a nevoilor grupurilor de pacienți pentru a planifica unde și cum anume trebuie implementate intervențiile are potențialul de a îmbunătăți sănătatea pacienților la nivel populațional. Adaptarea modelului de servicii la nevoile pacientului se folosește în special pentru acele servicii furnizate în zone cu număr mare de persoane vulnerabile, la care se ajunge greu (hard to reach), pentru a crește accesul acestora la servicii. De exemplu, lipsa locuinței este un factor de risc pentru tuberculoză, dar persoanele fără adăpost au o probabilitate mai redusă de a se prezenta la serviciile de asistență medicală când au simptome și astfel pot rămâne nediagnosticate; odată diagnosticate, ele au și o probabilitate mai redusă de a

Cadranul 14.16 Calculul cost-utilității

Tratament A

- În comparație cu tratamentul actual, tratmentul A ar prelungi viața pacienților cu încă 3 ani, fiecare la jumătate dintr-o calitate a vieții „perfectă"
- QALY neți câștigați = 3 × 0,5 = 1,5
- Tratmentul A costă 45.000 lire sterline per pacient (sumă unică), mai mult decât tratamentul actual.
- Cost-utilitate = 45.000/1,5 = 30.000 lire sterline per QALY

Tratament B

- În comparație cu tratamentul actual, tratamentul B nu ar prelungi viața pacienților, dar le-ar îmbunătăți calitatea vieții de la 30% to 50% (cu o speranță de viață cu tratament de 10 ani)
- QALY neți câștigați = 10 × 0,2 = 2
- Tratamentul B costă 1.600 de lire sterline per pacient, pe an (continuu).
- Cost-utilitatea = (1.600 × 10)/2 = 8.000 lire sterline per QALY

Ca urmare, tratamentul B are utilitate mai mare decât tratamentul A.

urma tratamentul complet. Au fost descrise noi tipuri de servicii, care urmăresc să examineze persoanele fără adăpost în comunitate și care folosesc unități mobile de radiologie pentru a furniza screening pentru tuberculoză în rândul acestora.

Centralizarea

Acolo unde numărul de pacienți cu o anumită afecțiune este scăzut, calitatea îngrijirilor primite de aceștia poate fi îmbunătățită prin centralizarea serviciilor, care ne asigură că pacienții vor fi evaluați de echipe care au tratat suficient de multe cazuri de acel fel și care au suficient de multă experiență cu o afecțiune care altfel ar fi considerată neobișnuită. Serviciile pot fi furnizate folosind un model în rețea („hub-and-spoke"), prin care problemele de complexitate mai mică sunt tratate în spitale locale și probleme de complexitate sau gravitate mai mare sunt trimise spre un centru terțiar. De exemplu, la Londra, în 2010, au fost reorganizate serviciile orășenești pentru accidente vasculare cerebrale cu introducerea a opt unități de AVC „hiperacute", în care sunt furnizate îngrijiri de urgență, inclusiv tromboliză. Acestea colaborează cu o serie de alte unități locale pentru accidente vasculare cerebrale, la care pacienții sunt ulterior transferați pentru reabilitare. O evaluare din 2013 a concluzionat că această reorganizare a serviciilor a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită semnificativ a pacienților și cu costuri de asistență medicală mai reduse.

Centralizarea are o serie de beneficii, între care:

- permite investiția în profesioniști și echipamente medicale specializate
- contribuie la faptul că medicii clinicieni își actualizează permanent cunoștințele profesionale
- reduce variațiile nejustificate între unități.

Cu toate acestea, orice centralizare presupune un timp de transport crescut pentru pacienți (care ar putea reduce accesibilitatea, potențial inechitabil) și poate fi controversată politic dacă există percepția că spitalele locale sunt defavorizate.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Ilic D, Djulbegovic M, Hung Jung J et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2018; 362:k3519.

Hunter R, Davie C, Rudd A et al. Impact on clinical and cost outcomes of a centralized approach to acute stroke care in London: a comparative effectiveness before and after model. *PLOS One* 2013; 8:e70420.

O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*, 2016; https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.

Public Health England. *Prostate Cancer Risk Management Programme (PCRMP): Benefits and Risks of PSA Testing*, 2016; https://www.gov.uk/government/publications/prostate-cancer-risk-management-programme-psa-test-benefits-and-risks/prostate-cancer-risk-management-programme-pcrmp-benefits-and-risks-of-psa-testing.

World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*, 2015; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf;jsessionid=FB427A3145FC610B10462FA952207167?sequence=1.

15 Medicina geriatrică, fragilitatea și multimorbiditatea

Adam Harper, Iain Wilkinson, Joanna Preston

Introducere 297
Îmbătrânirea 298
De ce îmbătrânim? 298
Anatomia și fiziologia aplicată a îmbătrânirii 299
Investigații la vârstnici 299
Efectuare anamnezei 299
Multimorbiditatea, sarcopenia și fragilitatea 299
Multimorbiditatea 299
Sarcopenia 299
Fragilitatea 301
Evaluarea geriatrică extensivă 302
Activitatea echipei multidisciplinare 304
Planificarea în avans a îngrijirii 304
Cele mai frecvente probleme la vârstnici 305
Polipragmazia 305
Căderile (instabilitatea) 306
Hipotensiunea posturală (ortostatică) 310
Delirul 310
Infecțiile tractului urinar 311
Incontinența urinară 312
Abuzul și protejarea vârstnicului 313
Reabilitarea 315
Planificarea complexă a externării 315
Presiunea asupra persoanei care asigură îngrijirea 315
Singurătatea 316
Îmbătrânirea în condiții adecvate și avantajele îmbătrânirii 316
Sănătatea și starea de bine 317
Avantaje sociale și economice 317

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Medicina geriatrică se concentrează asupra îngrijirii medicale a vârsnicilor. Din ce în ce mai mult, criteriile pentru îngrijirea specializată geriatrică sunt definite de prezența a multiple probleme și/sau a fragilității și mai puțin de vârsta cronologică. Îngrijirea medicală este oferită în cadrul unei echipe multidisciplinare.

Geriatrii acoperă caracteristicile medicinei generale la vârstnici, atât în cadrul spitalelor (departamentele de urgență și secțiile de specialitate), cât și în colectivitate (secții de reabilitare și case pentru vârstnici). Geriatrii sprijină alți specialiști în ceea ce privește problematica specifică, așa cum sunt gestionarea multimorbidității, al delirului și planificarea complexă a externării. Activitatea subspecialităților include căderile, ortogeriatria, medicina stroke-ului (accidentului vascular cerebral) și boala Parkinson, împreună cu o serie de domenii în dezvoltare precum oncogeriatria.

Aptitudinile cheie în medicina geriatrică includ:

- gestionarea complexității inerente a sistemelor fiziologice care suferă procesul de îmbătrânire, precum și a interacțiunii dintre boli și tratamente
- luarea unor decizii pragmatice și holistice pentru fiecare pacient în parte în fața incertitudinii, inclusiv înțelegerea și individualizarea dovezilor
- cooperarea cu personalul medical asociat pentru a aborda condițiile sociale specifice cu care se confruntă pacienții
- îngijirea și susținerea celor mai vulnerabili și fragili dintre pacienții adulți.

INTRODUCERE

În ultimii 200 de ani s-au produs transformări incredibile în ceea ce privește speranța de viață a oamenilor, un număr din ce în ce mai mare de persoane bucurându-se de existențe împlinite până în decada a noua și chiar dincolo de ea. Aceste transformări reflectă numeroși factori, de la îmbunătățirea condițiilor de salubritate și nutriție și până la dezvoltarea antibioticelor. Măsuri profilactice, precum reducerea afecțiunilor cardiovasculare prin controlul tensiunii arteriale, pot amâna debutul bolii. Din ce în ce mai frecvent, multe boli sunt tratabile și chiar vindecabile, inclusiv numeroase neoplazii și infecții cronice așa cum este aceea cu virusul imunodeficienței umane (HIV). În schimb, multe persoane trăiesc având una sau mai multe afecțiuni cronice, care pot necesita tratament și intervenții continue spre a reduce orice impact negativ asupra calității vieții personale. Aceste intervenții pot avea propriile lor efecte secundare, iar îmbătrânirea în sine are un impact asupra organismului și funcțiilor sale, necesitând o abordare specifică.

În anii '60, Bernard Isaacs a descris patru ***„giganți ai geriatriei"***, un al cincilea fiind adăugat ulterior pe măsură ce intervențiile medicale au progresat:

1. incontinența
2. imobilizarea
3. afectarea intelectuală (cognitivă)
4. instabilitatea
5. iatrogenia.

Mai recent, ***„5Ms"*** au fost propuși de Mary Tinnetti (**Cadranul 15.1**).

Manifestările clinice ale afecțiunilor adesea diferă la vârstnici. Spre exemplu, simptomele și semnele fizice asociate cu depresia sunt comune și nespecifice și, în consecință, dificil de diferențiat de cele produse de o boală organică. Un diagnostic de depresie poate fi semnalat de reducerea interacțiunilor sociale și de faptul că pacientul nu își mai părăsește domiciliul, în contextul în care acest comportament nu poate fi explicat de alte comorbidități sau dizabilități fizice.

Investigarea și interpretarea rezultatelor trebuie, de asemenea, cântărite în contextul considerațiilor pragmatice. Spre exemplu, identificarea unui nodul pulmonar la o persoană fragilă trebuie să declanșeze întrebări: „Dacă este de natură malignă, ce ar dori pacientul? Este pacientul capabil să suporte o intervenție chirurgicală sau o chimio- sau radioterapie? Comorbiditățile și dizabilitățile actuale ale pacientului îi vor permite să tolereze în continuare efectuarea unor investigații?" Un alt scenariu obișnuit este reprezentat de o persoană care prezintă hipotensiune ortostatică datorată antihipertensivelor. Într-o astfel de situație, ar putea fi mai prudent să acceptăm o tensiune arterială mai înaltă decât cea sugerată de ghiduri pentru a reduce riscul căderilor. Aceste decizii trebuie să fie discutate cu pacientul ca parte a procesului luării unei decizii împărtășite, dar identificarea unui echilibru între opțiuni se poate dovedi a fi dificilă atât pentru pacient, cât și pentru clinician. În centrul medicinei geriatrice se află interrelația dintre pacient, echipele medicale și declinul fiziologic specific procesului de îmbătrânire.

Cadranul 15.1 Cei 5M ai medicinei geriatrice

- ***Minte:*** gândire, demență, delir, depresie
- ***Mobilizare:*** mers și echilibru afectate, prevenirea leziunilor ca urmare a căderii
- ***Medicamente:*** polipragmazie, prescriere și deprescriere optime, reacții adverse ale medicamentelor
- ***Multicomplexitate:*** multimorbiditate, situații bio-/psihosociale complexe
- ***Ce contează cel mai mult:*** obiectivele cu privire la evoluția stării de sănătate și preferințele referitoare la îngrijire care sunt semnificative pentru fiecare individ

Tinetti M, Huang A, Molnar F. The Geriatrics 5M's: A new way of communicating what we do. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(9): 2115

ÎMBĂTRÂNIREA

Îmbătrânirea este declinul fiziologic progresiv asociat cu existența dincolo de o vârstă medie de 30 de ani. Bernhard Strehler a definit îmbătrânirea ca:

- ***Universală:*** procesul trebuie să se întâmple la toți membrii speciei.
- ***Intrinsecă:*** se desfășoară pe calea unor procese endogene, adică nu trebuie să depindă de factori extrinseci.
- ***Progresivă:*** modificările conducând la îmbătrânire trebuie să survină progresiv de-a lungul întregii existențe a persoanei.
- ***Dăunătoare:*** să posede efecte negative asupra individului.

Practic toate funcțiile organismului își pierd eficiența în cursul îmbătrânirii, iar subiecții nu mai au capacitatea de a menține homeostazia atunci când sunt puși în fața unor provocări externe. Atunci când o persoană tânără se împiedică de o bordură are forța și reflexele necesare spre a se redresa și a-și menține echilibrul, în timp ce pentru o persoană în vârstă există o probabilitate mai mare de a cădea.

Îmbătrânirea se desfășoară cu viteze diferite la fiecare individ. Unele aspecte se pot observa cu ușurință, precum încărunțirea părului. Alte aspecte sunt mai puțin evidente, de exemplu acumularea de ateroame (plăci) în interiorul arterelor. În cele din urmă îmbătrânirea va apărea la fiecare dintre noi, dar poate fi influențată de o serie de factori, pornind de la zestrea noastră genetică și mergând până la nivelele de activitate și mediul nostru de existență. Unii factori, precum fumatul și diabetul zaharat, sunt asociați cu îmbătrânirea accelerată. Alții sunt protectivi și încetinesc procesul de îmbătrânire, așa cum este dieta echilibrată și exercițiul fizic regulat.

De ce îmbătrânim?

Teoriile îmbătrânirii pot fi clasificate în două mari categorii: acelea care se referă la replicarea limitată a celulelor și acelea care sunt legate de evoluție.

Teorii legate de replicarea limitată a celulelor

Scurtarea telomerilor

Telomerii protejează extremitățile terminale ale cromozomilor față de erorile care pot apărea la nivelul ADN în timpul replicării. Cu fiecare replicare a celulei, o mică parte a telomerului este îndepărtată până când, în cele din urmă, acesta devine prea scurt pentru a continua diviziunea fără riscul de alterare a cromozomului. Aceasta poate duce la apariția unor probleme clinice asociate îmbătrânirii, inclusiv la creșterea riscului pentru neoplazii.

Teoria acumulării deteriorărilor

Îmbătrânirea este rezultatul acumulării defectelor la nivel celular și molecular datorită unei limitări a mecanismelor de întreținere și reparare. Problemele primordiale nu își au sediul în celule, ci la nivelul reglării mecanismelor care mențin procesul de diviziune celulară eficient și sigur.

Teoria radicalilor liberi

Radicalii liberi, derivați din reacții chimice implicând molecule de oxigen (oxidare), apar mai frecvent în celulele îmbătrânite. Speciile animale cu nivel crescut de radicali liberi au o speranță de viață mai redusă. Radicalii liberi sunt contrabalansați de antioxidanți care oferă protecție împotriva distrugerii oxidative a elementelor din interiorul celulelor, precum proteine, ADN și lipide – toate acestea fiind vitale pentru funcționarea celulară normală. Teoria mitocondrială a rolului radicalilor liberi în cadrul îmbătrânirii sugerează că deteriorarea produsă de speciile reactive de oxigen (SRO) generează stres oxidativ care depășește mecanismele celulare de apărare antioxidantă, conducând la ***senescență celulară*** (vedeți ulterior). Stresul oxidativ cronic de-a lungul întregii vieți joacă un rol critic în procesul general de îmbătrânire. Există unele dovezi conform cărora antioxidanții reduc această deteriorare, dar nu au fost observate rezultate care să fie relevante clinic.

Teorii legate de evoluție

Teoriile evoluționiste se bazează pe ideea că procesele biologice asociate îmbătrânirii oferă un avantaj în perioada de început a existenței în ceea ce privește reproducerea și supraviețuirea speciilor. Deoarece în prezent oamenii de regulă trăiesc dincolo de vârsta reproductivă, impactul biologic negativ la nivel individual constatat mai târziu în timpul vieții poate fi considerat ca o compensație pentru acest avantaj de grup.

Teoria somei redundante

Aceasta sugerează că un organism trebuie să utilizeze „chibzuit" energia limitată pe care o are la dispoziție și să se concentreze în mod preferențial asupra reproducerii și mai puțin asupra menținerii unui organism matur, conducând la ineficiența replicării celulare în etapele târzii ale vieții.

Teoria acumulării de mutații

Această terorie susține ideea somei redundante afirmând că mutațiile ADN care au loc după vârsta reproductivă nu pot afecta generațiile viitoare, aceasta însemnând că nu există un imperativ evoluționist de a fi corectate sau de a dezvolta mecanisme de protecție împotriva defectelor apărute ca o consecință a acestor mutații.

Teoria pleiotropiei antagonice

Această teorie duce mai departe ideea, sugerând că genele care sunt protective sau benefice în perioada de început a vieții devin dăunătoare mai târziu în cursul existenței. Un exemplu este siclemia (anemia falciformă), care în primele etape ale vieții este protectivă împotriva malariei.

Restricția calorică

Restricția calorică este considerată că ar prelungi speranța de viață, efect mediat prin reducerea deteriorării oxidative și prin beneficiile antiinflamatorii. Această teorie este susținută de studii pe animale, precum și de exemplul populației din insula japoneză Okinawa care, printr-o restricție calorică determinată de considerente culturale, se mândrește cu prevalența cea mai mare a centenarilor la nivel mondial.

Senescența celulară

Senescența celulară, când celulele nu se mai divid, dar rămân metabolic active, conduce la un status pro-inflamator. Este diferită de apoptoză care înseamnă moartea celulară programată, urmată de îndepărtarea celulei din sistem într-un mod organizat. Celulele cu proprietăți senescente sunt observate în țesuturile persoanelor cu afecțiuni legate de înaintarea în vârstă, precum artroza, fibroza pulmonară, ateroscleroza și boala Alzheimer. Mecanismul exact al progresiei de la un status la altul este neclar.

Senescența nu este întâlnită doar în contextul îmbătrânirii. Un exemplu este vindecarea rănilor. Odată ce rana este vindecată, celulele miofibroblastice intră într-o senescență acută pentru a preveni fibroza locală excesivă. Senescența apare, de asemenea, atunci când se formează patul vascular la nivelul embrionului. În aceste circumstanțe, este un proces programat, declanșat de stimuli specifici și vizând celule specifice. În cursul îmbătrânirii, procesul apare a fi neplanificat și mai aleator.

Eliminarea celulelor îmbătrânite care au suferit procesul de senescență este mult mai puțin eficientă. Aceasta poate fi datorată unei funcții imune scăzute asociată cu îmbătrânirea.

Anatomia și fiziologia aplicată a îmbătrânirii

Unul dintre aspectele cheie în cursul oferirii de îngrijiri medicale persoanelor vârstnice este reprezentat de necesitatea distingerii între îmbătrânirea normală și boală. Îmbătrânirea afectează fiecare organ în mod diferit. Manifestările care probabil au originea în afectarea unui singur organ la tineri au mai mare probabilitate de a avea cauze multiple la vârstnici. Spre exemplu, anemia la o femeie tânără este probabil legată de sângerarea menstruală. La o femeie în vârstă anemia poate reprezenta o afecțiune cronică, de exemplu măduva osoasă cu mielofibroză care este incapabilă să răspundă rapid la cererea de celule roșii, aspect exacerbat de o stare nutrițională alterată cu nivele scăzute de fier și folat. În cazul vârstnicilor este necesar a se evalua și trata afecțiunile fizice în contextul circumstanțelor lor funcționale și sociale.

Ceea ce diferențiază în mod obișnuit persoanele care prezintă aparent aceeași (aceleași) afecțiune(i) este capacitatea întregului lor sistem de a contracara aceste boli în așa fel încât să mențină funcționalitatea persoanei respective. Această diferență este pusă de obicei pe seama prezenței fragilității ca un proces fiziologic fundamental.

Pe măsură ce îmbătrânim, organele funcționează mai puțin adecvat, cu o reducere procentuală a funcționalității fiecărui sistem de ordinul a 0,5–1% per sistem per an începând de la vârsta de 30 de ani. **Fig. 15.1** se bazează pe o cohortă internațională de dimensiuni mari. Grafice similare pot fi construite pentru utilizarea maximă a oxigenului (VO_2 max), debitul cardiac, frecvența cardiacă maximă sau funcția renală.

Lecturi suplimentare

Pellegrino ED, Thomasma DC. *The Virtues in Medical Practice*. Oxford, New York: Oxford University Press; 1994.
Strehler BL. *Time, Cells and Aging*, 2nd edn. New York: Academic Press; 1977.

INVESTIGAȚIILE LA VÂRSTNICI

Intervalele (limitele) normale oferite de laboratoare sunt valabile pentru valorile întâlnite la majoritatea populației, dar vârstnicii (ca și copiii) se află adesea la extremitățile intervalelor comparativ cu populația generală. Anatomia și fiziologia fiind alterate la vârstnici înseamnă că rezultatele investigațiilor obișnuite trebuie să fie interpretate ținând cont de acest aspect (**Cadranele 15.2** și **15.3**).

EFECTUAREA ANAMNEZEI

Când simptomele sunt nespecifice și când multe afecțiuni se prezintă într-o manieră atipică, este posibil să fie dificil a se stabili de unde să se înceapă evaluarea pacientului vârstnic. Poate ajuta adresarea unor întrebări deschise de tipul: „Care este cea mai mare preocupare a dumneavoastră, astăzi?" La cei care prezintă confuzie, evoluția în timp a manifestărilor clinice poate să nu fie sigură, dar de obicei se pot obține informații care să ridice semne de alarmă imediate, precum durerea sau dispneea. Nu ezitați să puneți întrebări referitoare la chestiuni dificile (ex. disfuncții ale vezicii urinare și ale colonului, moarte, deces): adesea pacienții doresc să exploreze aceste domenii, dar ezită ca ei înșiși să inițieze o discuție.

Un aspect esențial al medicinei geriatrice este capacitatea de a gândi în detaliu cu privire la problematica actuală a vârstnicului, păstrând în același timp o perspectivă mai largă, pe termen lung, asupra persoanei și a vieții sale. Geriatrii se ocupă adesea de pacienți cu multimorbidități care interacționează între ele, cu polipragmazie și declin fiziologic (funcțional). Ei necesită capacitatea de a se concentra asupra acelor aspecte care ar putea să deranjeze pacientul (ex. constipația sau uscăciunea mucoasei bucale) și, în același timp, să fie conștienți de declinul global progresiv, de necesitatea unei atitudini

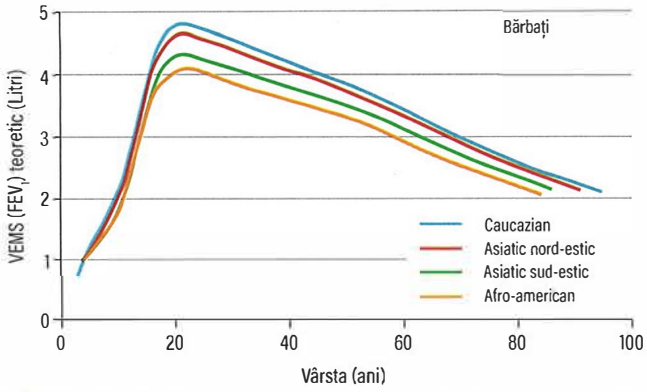


Fig. 15.1 Modificări ale volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS sau FEV_1) la vârstnici. *(Stanojevic S, Quanjer P, Miller MR, et al. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation.* Breathe *2013; 9:462–474.)*

Cadranul 15.2 Investigații la vârstnici

Investigația	Comentarii
TC/IRM cerebrală	Atrofia poate produce lărgirea șanțurilor. Boala vaselor mici este mai frecventă odată cu înaintarea în vârstă Exclude alte cauze de afectare cognitivă, ex. hematomul subdural, leziunile înlocuitoare de spațiu Secțiunile coronale pot fi utile pentru identificarea atrofiei hipocampului/lobului temporal în boala Alzheimer
Tensiunea arterială	Curbă în formă de U pentru TA versus mortalitate; mortalitatea crește paralel cu valori sistolice <120 și >160 mmHg. Ținta TA adesea mai înaltă, ex. 160/90 mmHg
Oxigenarea	Scade odată cu înaintarea în vârstă și prezența comorbidităților, ex. o saturație de 92–95% poate fi fiziologic normală (la vârstnic
Sumar de urină	Poate ajuta la excluderea infecției, dar are o valoare predictivă pozitivă slabă – de utilitate limitată în diagnosticarea infecțiilor tractului urinar la vârstnici Evaluarea insuficienței renale (sânge și proteine etc.)

reținute când se pune problema unor intervenții, precum și de posibila nevoie de a planifica în avans planul de îngrijire.

MULTIMORBIDITATEA, SARCOPENIA ȘI FRAGILITATEA

Multimorbiditatea

Vârstnicii au o mai mare probabilitate de a prezenta probleme medicale multiple. Până în anul 2035, circa două-treimi dintre persoanele de peste 65 de ani vor avea multimorbidități. În Marea Britanie, spre exemplu, actualmente astfel de pacienți reprezintă 50% din consultațiile acordate de medicul de medicină generală (de familie), 55% dintre internările în spitale și 80% dintre prescripțiile medicale. Fiecare afecțiune necesită adesea mai multe medicamente, iar tratamentele prezintă potențialul de a interacționa negativ. Aceasta poate conduce la ***cascade de prescriere***, prin care unele medicamente sunt administrate pentru o anumită afecțiune și apoi alte medicamente sunt necesare pentru a le contracara efectele secundare (ex. co-prescrierea la aspirină a unui inhibitor de pompă de protoni).

Sarcopenia

Sarcopenia este strâns legată de fragilitate (**Cadranul 15.4**). Este o afectare musculară progresivă și generalizată asociată cu un risc mărit

Cadranul 15.3 Teste sanguine la vârstnic

Test sanguin	Intervale normale la vârstnici	Valori crescute	Valori scăzute
Hemograma completă			
Hemoglobina	Valori normale mai scăzute	Crescute în deshidratare	Revizuiți medicația antiplachetară/ anticoagulantă care crește riscul de sângerare, precum și iritanții gastrici
Numărul leucocitelor	Rămân normale	Infecție. La fel ca în cazul oricăror valori anormale ale leucocitelor, verificați numărătoarea diferențiată a celulelor albe (neutrofile, limfocite, monocite etc.). În particular, leucemia limfatică cronică (LLC) poate să se manifeste ca o creștere accidentală a numărului de celule albe pe seama limfocitelor	
Trombocite	Rămân normale	Creștere temporară: reactant de fază acută	Adesea indusă de medicamente sau sepsis Pot indica o disfuncție a măduvei osoase
Creatinina serică și electroliții			
Sodiu	Valori normale	Deshidratare asociată cu reducerea homeostaziei axului setei	În mod obișnuit legate de medicamente
Potasiu	Valori normale		Valori scăzute pot afecta funcția musculară
Creatinina	Valorile normale pot masca afectarea renală la cei cu masă musculară redusă	Funcție renală afectată datorită pierderii nefronilor legată de înaintarea în vârstă	Masă musculară scăzută datorită sarcopeniei
Rata de filtrare glomerulară estimată	Reducerea poate indica îmbătrânirea normală, precum și o afecțiune renală Luați în considerare calcularea clearance-ului creatininei, mai ales la pacienții foarte fragili sau foarte în vârstă		Mai puțin utilă la cei mult subponderali și la cei mult supraponderali
Teste ale funcției hepatice	Valori normale	Cel mai frecvent litiaza biliară sau malignitatea. Fosfataza alcalină crescută în metastaze osoase (prostată, sân), deficitul de vitamină D și boala Paget	Albumina: Acut: stări catabolice, ex. infecții, neoplazii Cronic: status nutrițional alterat
Profil osos			
Calciu	Interval normal	Deshidratare, malignitate, deficit al vitaminei D și hiperparatiroidism primar Produce confuzie și constipație	Ajustați pentru nivelul albuminei Aport alimentar scăzut (ușor) Tratament parenteral recent pentru osteoporoză (ex. denosumab, acid zolendronic)
Vitamina D	Interval normal, dar nivelele scăzute sunt frecvente		Deficiență nutrițională, expunere redusă la soare N.B. Impact asupra sănătății osoase
Altele			
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	Valorile normale cresc odată cu înaintarea în vârstă	>100/oră trebuie să conducă prompt la investigarea unei vasculite sau malignități Polimialgia reumatică este frecventă	
Creatinkinaza	Interval normal	Revizuiți medicația pentru statine, neuroleptice Rabdomioliză după clinostatism îndelungat în urma unei căderi	
Proteina C-reactivă	Interval normal	Sepsis, inflamație acută/ stres fiziologic, ex. intervenție chirurgicală	
Funcția tiroidiană	Interval normal	Poate produce confuzie, idei delirante, tremor	Poate produce confuzie, constipație, miopatie N.B. Statusul tiroidian scăzut de graniță poate fi asociat cu o speranță de viață mai lungă
Fier/feritină/index transferină (TI, transferrin index)	Interval normal	Feritina este un reactant de fază acută; luați în considerare verificarea TI	Scăzute în caz de anemie prin deficit de fier (pot fi disproporționat normale în infecții acute și anemia cu deficit de fier)

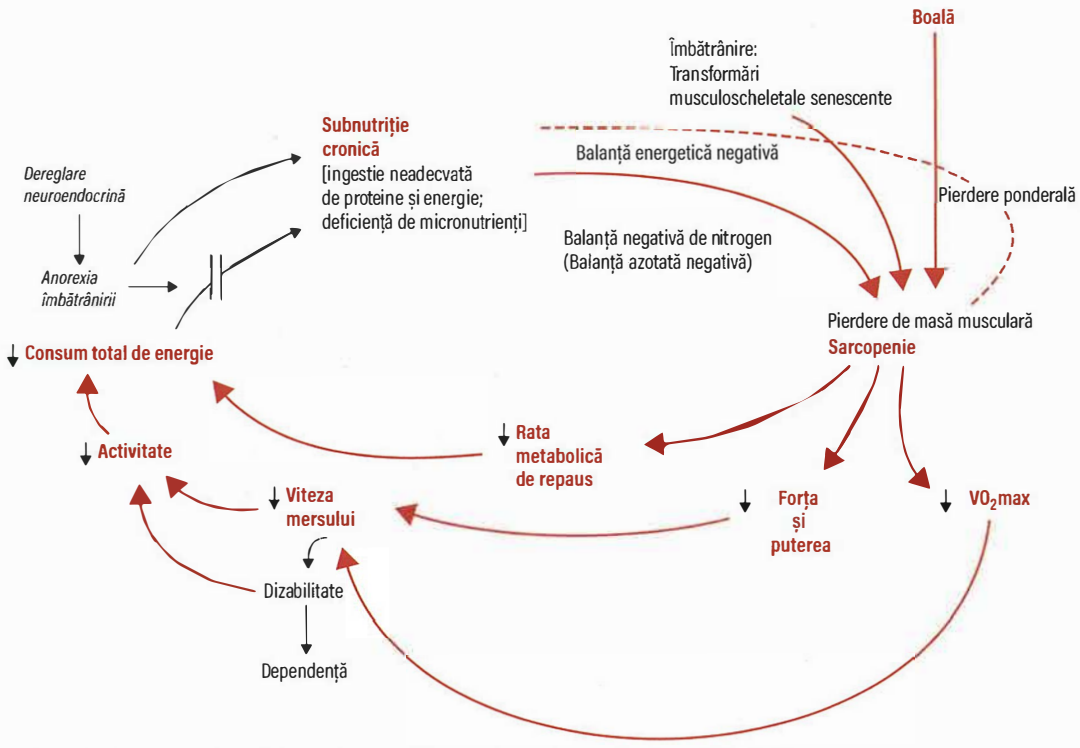


Fig. 15.2 Ciclul fragilității. *(Adaptat după Clegg A, Young J. The frailty syndrome. Clin Med 2011; 11:72-75.)*

Cadranul 15.4 Grupul European de Lucru în domeniul Sarcopeniei la Vârstnici (2018)

Criteriu	Definiție
1. Forță musculară scăzută	***Sarcopenia probabilă*** este identificată prin criteriul 1
2. Cantitate sau calitate musculară scăzută	***Sarcopenia confirmată*** necesită criteriile 1 și 2
3. Performanță fizică scăzută	***Sarcopenia severă*** necesită criteriile 1, 2 și 3

de evoluții adverse, negative, inclusiv căderi și fracturi. Fibrele musculare se reduc în ceea ce privește numărul, mai ales fibrele musculare tip II cu contractilitate rapidă. Rezultatul este o pierdere a forței explozive care este necesară pentru anumite funcții, așa cum sunt sprintul, ridicarea de pe scaun sau chiar tusea.

În sarcopenie, VO2 max la nivelul mușchilor se reduce, la fel și viteza de mers. Reducerea activității fizice conduce la o reducere a utilizării energiei; când se cuplează cu anorexia relativă a vârstnicului, se produce un deficit energetic. În condițiile acestui deficit energetic, celulele care sunt predeterminate a suferi apoptoza nu au suficient adenozin trifosfat (ATP) liber pentru a permite apariția acestui proces. În locul lui, celulele suferă necroză, care utilizează mai mult ATP și agravează deficitul energetic. Când aceasta apare la nivelul țesutului muscular, va conduce la agravarea sarcopeniei și la dezvoltarea ciclului fragilității (**Fig. 15.2**).

Fragilitatea

Fragilitatea este „o stare de vulnerabilitate crescută la agenți stresori datorată declinului legat de înaintarea în vârstă în ceea ce privește rezervele fiziologice la nivel neuromuscular, metabolic și al sistemelor imune". Este efectul îmbătrânirii sistemice (procesul fundamental) și mai puțin al vârstei cronologice. Este posibil să fii cronologic în vârstă și să nu fii fragil, precum și să fii tânăr și foarte fragil. Pe măsură ce capacitatea unui organ de a reacționa la stresori fiziologici se reduce odată cu înaintarea în vârstă, impactul unei anumite afecțiuni asupra acelui organ va avea un efect mai mare. O infecție ușoară (ex. ITU, infecție de tract urinar, necomplicată) va avea un impact redus asupra unui pacient tânăr și robust, dar poate genera delir sever și morbidități la un pacient cu funcție cognitivă afectată, mai ales când se combină cu fragilitatea sau o multimorbiditate severă.

Fragilitatea, multimorbiditatea și dizabilitatea sunt entități distincte care adesea coexistă. Diferența dintre ele este importantă în tratamentul pacienților.

- ***Fragilitatea*** reprezintă riscul unei deteriorări atunci când pacientul este expus la un agent stresor fiziologic.
- ***Multimorbiditatea*** implică două sau mai multe afecțiuni care pot să interacționeze sau nu.
- ***Dizabilitatea*** este afectarea fizică sau mentală care are un efect negativ „substanțial" și „pe termen lung" asupra capacității unei persoane de a îndeplini activități cotidiene normale.

Identificarea fragilității

Au fost dezvoltate o serie de modele pentru a descrie fragilitatea și modalitatea în care ea evoluează. Fragilitatea este relativ simplu de recunoscut când este severă, dar mai dificil atunci când este ușoară. Recunoașterea sa corectă asigură faptul că pacienții vor fi abordați mai ales conform nivelului lor funcțional și mai puțin conform vârstei lor cronologice.

Recunoașterea fragilității reprezintă un mod eficient de a identifica persoanele care se pot afla la un risc mai mare de a fi internate, de a fi plasate în instituții de îngrijire sau de a deceda; cei cu fragilitate severă au un risc anual de patru ori mai mare de a prezenta aceste evoluții. Intervențiile direcționate către gestionarea activă a fragilității în jurul unui stresor, precum o intervenție chirurgicală planificată, demonstrează evoluții mai bune.

Beneficiile esențiale pentru pacienți, care decurg dintr-o definiție a fragilității și dintr-o căutare activă a ei, sunt duble:

Cadranul 15.5 Evaluarea fenotipului fragil după Fried[a]

Domeniul	Estimare sugerată
Pierderea ponderală (în greutate)	Pierderea a ≥4,5 kg sau ≥5% din greutatea corporală, în ultimul an
Viteza de mers	6 secunde sau mai mult pentru a parcurge 4 metri (0,66 m/sec)
Consumul energetic	Nivele scăzute de consum energetic/activitate fizică situate între cele mai mici 20% valori din populație (bărbați <383 kcal/săpt; femei <270 kcal/săpt)
Senzația subiectivă de letargie	Senzația subiectivă de epuizare: Simt că orice au făcut a fost „un efort" în ultima săptămână Nu „s-au putut pune în mișcare" în ultima săptămână
Forța musculară	Forța de prehensiune exprimată ca un scor situat între cele mai de jos 20% valori, stratificat în funcție de gen

[a]Trei sau mai multe definesc fragilitatea.
(Din Fried LP, Tangen CM, Walston J et al., Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Gerontol A Biol Sci Med Sci *2001; 56(3):M146-156.)*

- Impune o evaluare obiectivă a pacienților (Evaluarea Geriatrică Extensivă – CGE, Comprehensive Geriatric Assessment; vedeți ulterior) pentru a-i identifica pe aceia care vor putea beneficia de pe urma optimizării.
- Acționează ca un declanșator al momentului în care acționează ca un declanșator al momentului în care medicamentul nu va mai fi administrat conform protocoalelor standardizate și devine un factor de echilibru între cele două întrebări pe care Edmund Pellegrino le-a numit „prudente": *„Ce poate fi făcut pentru pacient?"* și *„Ce trebuie făcut pentru pacient?"*

Identificarea și stratificarea fragilității la nivel de populație poate ajuta la planificarea unor solicitări (cereri) viitoare privind îngrijirile de sănătate și cele sociale, în timp ce sunt favorizate intervenții direcționate pentru a ajuta oamenii să îmbătrânească în condiții bune. Îmbunătățirea pregătirii profesionale a tuturor celor care lucrează cu vârstnicii reprezintă o prioritate. Aceasta se desfășoară în paralel cu echipele geriatrice care sprijină serviciile de specialitate, de la îngrijirile perioperatorii până la abordarea populațiilor de pacienți specifice, în domenii precum oncogeriatria și medicina HIV.

Două teorii principale pot fi, de asemenea, utilizate pentru a identifica fragilitatea: fragilitatea ca un fenotip și fragilitatea ca o acumulare a deficitelor.

Fenotipul fragil

În anul 2001, Linda Fried a publicat modelul ei privind fragilitatea (incluzând ciclul fragilității descris mai devreme) și a demonstrat că atunci când o persoană a devenit fragilă, procesul s-a asociat cu evoluții negative în ceea ce privește durata vieții și instituționalizarea (**Cadranul 15.5**).

Indexul fragilității – acumularea deficitelor

Indexul fragilității (FI, Frailty Index) definește fragilitatea printr-o listă de afecțiuni medicale, parametri fiziologici și observații asupra unor factori care devin din ce în ce mai frecvenți odată cu înaintarea în vârstă și care sunt asociați unor evoluții negative ale stării de sănătate. Această metodă a fost utilizată extensiv în cercetare, dar acum, odată cu dezvoltarea (în Marea Britanie) e-Frailty Index, poate fi utilizată cu privire la datele colectate în mod curent din documentle medicilor de familie.

Scala clinică de fragilitate

Scala clinică de fragilitate (CFS, Clinical Failty Scale) se corelează mai profund cu FI. Ea utilizează descriptori clinici și imagini pentru a stratifica vârstnicii conform nivelului de vulnerabilitate. A fost validată într-o serie de scenarii clinice, dar numai după efectuarea unei CGA. Totuși, este din ce în ce mai mult utilizată pentru scopuri de identificare, datorită ușurinței în folosire (**Fig. 15.3**).

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline 56: *Multimorbidity: Clinical Assessment and Management*. NICE 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/ng56.

Fig. 15.3 Scala de fragilitate clinică. IADLs, activități cotidiene complexe. IADLs, instrumental activities of daily living. *(© 2007-2009 Version 1.2 All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada.)*

EVALUAREA GERIATRICĂ EXTENSIVĂ

Din momentul în care un pacient este identificat a fi fragil, ce facem? Nu există un singur tratament pentru a vindeca fragilitatea. Lipsa de acțiune aduce cu sine probabilitatea de a fi urmată de agravarea fragilității, de declin funcțional și dizabilitate. De aceea, este necesară o evaluare proactivă a fiecărui deficit potențial, clinic și subclinic.

Evaluarea Geriatrică Extensivă (CGE) nu reprezintă ceva care este doar livrat de către medici; este un *proces* diagnostic multidimensional,

Cadranul 15.6 Domenii ale evaluării geriatrice extensive

Domeniu	Aria de evaluare	Evaluarea	Exemple de instrumente de evaluare
Simptome fizice	Durere	Localizare, severitate, impact asupra calității vieții	Scale numerice Scale vizuale, ex. Scala Durerii Abbey (pentru pacienți cu demență)
	Continență	Explorarea atât a stocării, cât și a eliminării; simptome ale tractului urinar inferior	Jurnalul vezicii urinare *sau* Volumul rezidual post-evacuare al vezicii urinare
	Afectare senzorială	Evaluarea auzului Verificarea posibilei prezențe a dopului de cerumen la nivelul urechii	
		Evaluare vizuală	Diagrama Snellen Evaluare de către optician/oftalmolog (inclusiv glaucom, cataractă, degenerescență maculară)
	Probleme musculoscheletale	Mobilitate, amplitudinea mișcărilor	Scala Berg a echilibrului Testul Cronometrat Ridică-te și Mergi
	Gestionarea multimorbidității	Abordarea tratamentului multimorbidității (ex. ghidul 56 NICE, vedeți „Lecturi suplimentare"); Identificați percepția poverii boală versus tratament Discutați cu pacientul și cădeți de acord asupra unui plan de tratament împărtășit Revizuiți în mod regulat	Instrumente de evaluare a polipragmaziei, ex. STOPP-START, Beers Evaluarea priorităților pacientului cu privire la îngrijire: ameliorarea simptomelor (controlul frecvenței fibrilației atriale) față de prevenția viitoare (anticoagulare în fibrilația atrială)
Simptome ale sănătății mentale	Evaluarea dispoziției	Evaluarea sănătății mentale, inclusiv examinarea completă a stării mentale	Scala Geriatrică a Depresiei (GDS, Geriatric Depression Scale) Scala Spitalicească a Anxietății și Depresiei (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) Scala Depresiei Cornell (pentru pacienții cu afectare cognitivă)
	Evaluare cognitivă	Evaluare cognitivă detaliată, inclusiv date colaterale de anamneză obținute de la o rudă sau o persoană care asigură îngrijirea	Scorul Testului Mental Abreviat (Abreviated Mental Test) Mini-examinarea stării mentale (MMSE, Mini-mental state examination) Testul afectării Cognitive cu Șase elemente (6-CIT, Six-item Cognitive Impairment Test) Evaluarea Cognitivă Montreal (MOCA, Montreal Cognitive Assessment) Testul desenării ceasului (ex. CLOX 1) Evaluarea Cognitivă Addenbrooke – Revizuită (ACE-R, Addenbrooke's Cognitive Assessment-Revised) (mai detaliată; durata de 15 minute)
Capacități funcționale	Evaluarea activităților cotidiene (ADL – Activities of Daily Living)	ADL personale: Spălare/îmbrăcare, Transferuri din pat, Nevoile de toaletare ADL domestice: Prepararea hranei Treburi gospodărești	Indexul Barthel (ADL personale) Scala ADL Extinsă Nottingham (include ADL domestice și evaluări funcționale de un nivel superior)
Mediul de existență	Vizită la domiciliu sau vizită de acces De obicei coordonată de un terapeut ocupațional	Evaluarea pericolelor de la domiciliu (ex. iluminat, pardoseală)	
		Evaluarea siguranței, ex. sistemul de încălzire, dacă aragazul poate fi folosit în siguranță de către pacient, balustrada scărilor	
Rețeaua de sprijin social	Evaluare financiară	Adesea efectuată de către serviciile sociale	
	Evaluarea persoanei care asigură îngrijirea	Actul Îngrijirii (Marea Britanie)	
Dorințe viitoare	Planificarea în avans a îngrijirii	Numirea procurii, decizii privind CPR (resuscitarea cardio-pulmonară) și decizia în avans de a refuza tratamentul (vedeți p. 84)	DNACPR (Do Not Attempt Cardio-Pulmonary Resuscitation, Nu Încercați Resuscitare Cardio-Pulmonară); Documentul ReSPECT Plan de îngrijiri în avans acceptat local

FA, fibrilație atrială; CRP, resuscitare cardio-pulmonară; DNACPR, do not attempt cardiopulmonary resuscitation; STOPP-START, Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions-Screening Tool to Alert doctors to Right Treatments.

interdisciplinar, care se concentrează asupra determinării capacității medicale, psihologice și funcționale a unei persoane, având ca obiectiv dezvoltarea unui plan de tratament coordonat și integrat, precum și a unei monitorizări pe termen lung. Ca atare, este adânc înrădăcinată în abordările biologice, psihologice și sociologice referitoare la evaluarea pacienților și a afecțiunilor lor. CGA implică explorarea a o serie de domenii (**Cadranul 15.6**). Rolurile echipei multidisciplinare (MDT, MultiDisciplinary Team) vor fi prezentate ulterior.

La vârstnicii cu fragilitate există adesea o suprapunere extinsă între simptomele generate de boală, de tratamentul afecțiunii, de îmbătrânirea normală și de îmbătrânirea accelerată. Mai practic, CGA poate fi concepută ca un proces de îngrijire holistică de calitate oferit de către o MDT dedicată, care merge dincolo de simpla rezolvare a problemei acute cu care persoana în vârstă s-a prezentat la consult. Dacă o persoană în vârstă nu este abordată în acest mod, îngrijirea devine mai ales reactivă la o serie de probleme acute și mai puțin un proces proactiv de rezolvare a problemelor.

În comparație cu vârstnicii cărora li se oferă îngrijirea „obișnuită", aceia care urmează o CGA în timpul internării pentru unele probleme acute au evoluții favorabile. La 6 și la 12 luni, respectiv, numărul necesar a fi tratat (NNT, Number Needed to Treat) este de 20 și 25 pentru a preveni instituționalizarea și de 17 pentru decesul non-necesar. Prin comparație, NNT pentru multe medicamente este de ordinul a sute până la mii de pacienți.

O zonă care rămâne încă a fi complet explorată este cum se pot identifica cel mai bine pacienții care vor beneficia de o CGA și care nu sunt internați într-un spital de pacienți acuți. Evaluarea proactivă a pacientului fragil este o modalitate de a efectua acest lucru. Odată ce pacienții sunt identificați a fi fragili (sau a deveni mai fragili), atunci o CGA proactivă, fie în colectivitate sau printr-o spitalizare de zi, pare a fi o abordare pragmatică.

Activitatea echipei multidisciplinare

Pentru a oferi o adevărată CGA, geriatrii trebuie să activeze ca parte a unei MDT formată din experți. Comunicarea dintre toți membrii MDT este esențială pentru a se asigura că planurile de îngrijire ale pacientului sunt discutate și dezvoltate împreună. Aptitudinile specializate ale fiecărui membru al echipei sunt mai bine utilizate, realizând o abordare mai uniformă a responsabilităților îngrijirii și mai puțin una tradițională, ierarhică, în aceasta din urmă medicul senior fiind lider (Cadranul 15.7). De aceea învățarea medicinei geriatrice necesită o înțelegere nu numai a rolului medicului în oferirea CGA, dar de asemenea și a rolurilor fiecărui membru al MDT.

PLANIFICAREA ÎN AVANS A ÎNGRIJIRII

Planificarea în avans a îngrijirii (ACP, Advanced Care Planning) implică discutarea abordării îngrijirii viitoare a pacientului, adesea înainte ca el să înceapă să nu se simtă bine (vedeți p. 84). ACP este un proces continuu de comunicare între pacienți, persoanele apropiate lor și personalul sanitar. Nu este totdeauna posibil sau adecvat a fi abordate toate subiectele într-o singură conversație. Pacienții pot dori să se gândească mai mult timp la o serie de probleme adesea complexe și să își discute planurile cu persoanele apropiate lor. Planurile trebuie să fie, de asemenea, subiectul unor revizuiri periodice în cazul în care pacienții s-au răzgândit.

Una dintre cele mai frecvente decizii se referă la aceea de resuscitare. Mulți vârstnici recunosc faptul că se îndreaptă spre finalul vieții. Chiar dacă sunt într-o stare de sănătate bună, mulți ar dori să li se permită o moarte naturală în cazul unui stop cardiorespirator. Alții pot dori să trăiască atât de mult cât este posibil și să solicite ca medicina să facă tot ce este posibil pentru a le prelungi viața. Trebuie să fie planificate și evenimentele care pot precede resuscitarea, precum spitalizarea pentru tratarea unor infecții.

ACP se concentrează adesea asupra etapei decesului, dar abordările pot fi extinse pentru a include ceea ce înseamnă a trăi bine. Declarațiile privitoare la dorințe și preferințe pot merge de la locul unde o persoană dorește să trăiască (ex. în propria locuință sau într-o instituție de îngrijire) și până la alimentele favorite.

Discuțiile referitoare la ACP pot fi inițiate oricând, dacă pacientul este doritor și pregătit. Ele trebuie luate în considerare în mod specific în cazul pacienților care au diagnosticate afecțiuni progresive, precum bolile neurodegenerative, când există potențialul de pierdere a capacității în stadiile avansate. Orice evoluție potențială asupra căreia s-a căzut de acord trebuie documentată și să fie făcută disponibilă tuturor celor care trebuie să dețină acces la ea, inclusiv pacientului și membrilor familiei sale, personalului de la ambulanță, medicului de familie, echipelor comunitare și echipelor de la nivelul spitalului. Acesta poate fi și un moment propice pentru a sublinia importanța de a se asigura că sunt luate în considerare și chestiunile legate de un testament sau de o procură.

Cadranul 15.7 Membri obișnuiți ai echipei multidisciplinare și rolurile lor

Profesia	Rolul	Exemplu clinic
Dietetician	Evaluarea statusului nutrițional și sprijin pentru menținerea unei greutăți optime în timpul bolii sau stării de sănătate	Căderi: asigurarea unui aport adecvat de calorii pentru menținerea integrității musculare Funcția cognitivă: adaptări ale ordinii stabilite a meselor pentru a optimiza nutriția, ex. ore de masă oportuniste
Coordonator al externării	Coordonare intra-spitalicească a externărilor complexe	Coordonarea a multiple agenții, ex. servicii sociale, de echipamente specializate, fluxuri de finanțare, salvgardare
Medic	Diagnostice medicale și optimizare, inclusiv afecțiuni reversibile, precum și prescriere de medicamente Prognosticare	Căderi: cauze și intervenții, evaluarea sănătății osoase și prescrierea de medicamente Polipragmazie: revizuirea medicației Contribuții furnizate pentru majoritatea domeniilor CGA
Asistentă medicală	Oferirea îngrijirii efective pentru pacienții vârstnici, evaluarea nevoilor holistice și fizice, inclusiv complianța la tratament, îngrijirea tegumentului, continența	Continența: evaluare și tratament Tegument: îngrijirea rănilor și a leziunilor de decubit Medicație: administrare și complianță
Terapeut ocupațional	Evaluări funcționale și tratament (inclusiv funcție cognitivă) țintind spre un mai mare grad de independență	Căderi: evaluări și adaptări pentru maximizarea independenței; optimizarea mediului ambiant, ex. asigurarea unei mobile de o înălțime rezonabilă astfel încât să permită ridicarea în picioare cu ușurință; iluminare cu senzori de mișcare, alarme pandantive, „seif pentru chei" (mici cutii având încuietoare cu cifru și situate în afara locuinței, conținând cheile casei pentru persoana care asigură îngrijirea) Funcție cognitivă: evaluare cognitivă, evaluarea activităților cotidiene, funcționalitate la bucătărie și evaluarea siguranței
Farmacist	Optimizarea complianței la terapia medicamentoasă Abordarea polipragmaziei/interacțiunilor medicamentoase	Căderi: revizuirea medicației care ar putea contribui la astfel de evenimente
Fizioterapeut	Optimizarea funcționalității fizice în raport cu funcționalitatea musculo-scheletală	Căderi: analiza mersului, programe de exerciții pentru ameliorarea echilibrului și a forței, ajutoare pentru mers Continența: exerciții ale planșeului pelvin
Specialist în podiatrie	Evaluarea și tratamentul sănătății piciorului	Căderi: reducerea durerii la nivelul piciorului, încălțăminte adaptată deformărilor
Psiholog	Provocarea și direcționarea terapiilor prin vorbire. ex. terapie comportamentală cognitivă	Căderi: consiliere referitoare la teama de a cădea Dispoziție: terapii prin vorbire, inclusiv în demența precoce
Asistent social	Evaluarea funcționalității și siguranței sociale	Căderi: adaptări la domiciliu, furnizarea de îngrijire Funcție cognitivă: evaluarea capacității în legătură cu bunăstarea și finanțele disponibile Solicitarea persoanei care asigură îngrijirea: evaluări ca parte a Actului Îngrijirii (Marea Britanie) (Care Act, UK) Bunăstarea: sprijin pentru rezolvarea problemelor financiare
Terapeut logoped	Deglutiție și comunicare	Strategii de comunicare, sprijin pentru deciziile de capacitate când comunicarea este afectată Disfagia: recomandări pentru minimizarea riscurilor și planificarea în avans a îngrijirii
Sector voluntariat	Sprijină interacțiunea socială și funcționalitatea	Căderi: cursuri de exerciții fizice Funcția cognitivă: cafeneaua demenței, prietenii celor cu demență Nutriție: ajutor la cumpărături

CGA, Comprehensive Geriatric Assessment.

CELE MAI FRECVENTE PROBLEME LA VARSTNICI

Polipragmazia

Prescrierea medicamentelor la vârstnici

În timp ce prescrierea medicamentelor pentru vârstnici este în mare măsură similară cu aceea pentru persoanele mai tinere, există totuși o serie de diferențe esențiale. Abordarea trebuie să se bazeze mai ales pe fiziologia pacientului și mai puțin pe vârsta sa cronologică. Există numeroase mecanisme care stau la baza farmacocineticii alterate la vârstnici (**Cadranul 15.8**), dar rezultatul net este că pacienții vârstnici tind să prezinte mai frecvent reacții adverse de la medicamentele care le sunt prescrise.

Interacțiuni medicamentoase

O treime dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani care trăiesc în Marea Britanie utilizează cel puțin șase medicamente, iar 5% iau mai mult de 10 medicamente. Polipragmazia conduce la mărirea interacțiunilor medicamentoase și la o creștere potențială a interacțiunilor ***medicament-medicament*** (ex. inhibitori de colinesterază și anticolinergice), precum și a celor ***medicament-boală*** (ex. medicamentele anti-inflamatoare non-steroidiene agravează hipertensiunea). Polipragmazia este responsabilă în parte de până la 6,5% dintre toate internările în spital datorate iatrogeniilor.

Alegerea efectuată de către pacient

Polipragmazia poate să îl facă nemulțumit pe pacient în ceea ce privește povara medicației, ceea ce poate conduce la o concordanță globală scăzută (**Cadranul 15.9**). Mulți preferă să ia mai puține medicamente, acceptând riscul crescut al unor evenimente nedorite viitoare și o potențială scurtare a speranței de viață (ex. renunțarea la o statină după un sindrom coronarian acut). Prioritățile unui pacient cu privire la îngrijire (ce este mai important pentru el) adesea pun pe primul loc un control al simptomelor și nu intervențiile profilactice. Când se prescriu medicamente, clarificarea obiectivelor și educarea pacienților cu privire la beneficiile tratamentului sunt cheia pentru a le oferi sprijin în ceea ce privește alegerea opțiunilor terapeutice.

Baza de dovezi (evidence-base)

Puține studii de testare clinică au implicat pacienți cu vârsta peste 80 de ani, iar cei care au fost incluși au avut tendința de a fi mai robuști decât aceia care sunt întâlniți în practica medicală, mai ales cei care se află în unități de îngrijire secundare. De aceea nivelele care oferă beneficii precum și riscuri de a dăuna, rezultate în urma studierii medicamentelor la grupuri de vârstă mai tânără, non-fragile și fără comorbidități, nu pot fi acceptate a fi aceleași pentru cohorte mai în vârstă, fragile și cu un nivel mai ridicat de comorbidități. Cercetarea care include populații mai fragile, cu multimorbidități, este, în mod inerent, foarte dificilă datorită problemelor care pot induce confuzie în cazul unor astfel de cohorte, precum și chestiunilor practice cu privire la obținerea consimțământului informat sau participarea la vizite de monitorizare. Totuși, ar fi greșit să se nege acestor pacienți beneficiile tratamentului pe baza faptului că nu există dovezi: *absența unei dovezi nu este similară cu absența beneficiului.*

Beneficiile terapiei

Nivelul beneficiilor ca urmare a intervențiilor medicale diferă între grupele de vârstă. De exemplu, există din ce în ce mai multe dovezi la pacienții vârstnici diabetici tratați cu insulină, că o țintă mai strânsă a nivelelor HbA1c de <50 mmol/mol (<6,7%) este asociată cu evoluții mai puțin favorabile (mortalitate crescută, creștere în greutate) decât la acei pacienți cu o țintă a HbA1c mai relaxată, de 47,5–57,4 mmol/mol (6,5–7,4%). La vârstnicii cu diabet, evitarea complicațiilor imediate (ex. evenimente hipoglicemice) trebuie să fie prioritizată față de prevenirea consecințelor pe termen lung, cărora le pot fi necesare decade spre a se dezvolta. În mod similar, în timp ce țintele terapeutice pentru tensiunea

Cadranul 15.8 Motive ale alterării farmacocinetice la vârstnici

Absorbția medicamentelor

- pH-ul gastric crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă (exacerbat de medicamente precum inhibitori ai pompei de protoni)
- Evacuarea gastrică încetinește

Distribuția medicamentului

Principalele modificări fiziologice care apar odată cu îmbătrânirea și conduc la reacții adverse medicamentoase probabil sunt:

- Creșterea țesutului adipos corporal și scăderea conținutului de apă al organismului (ca proporție din greutatea corporală totală)
- Volum de distribuție crescut pentru medicamentele lipo-solubile, iar astfel preparatele medicamentoase se pot acumula datorită unei prelungiri a timpului de înjumătățire pentru eliminare; aceasta înseamnă că efectele lor pot continua chiar și după întreruperea administrării medicației
- Volum de distribuție scăzut pentru medicația hidro-solubilă, iar astfel de medicamente au nevoie de o doză de încărcare mai redusă
- Permeabilitate alterată a barierei hemato-encefalice, iar astfel creierul vârstnicului poate fi expus la nivele relativ mai ridicate ale unor medicamente, producând efecte adverse

Metabolismul medicamentului

- Flux sanguin hepatic redus și, prin urmare, scăderea clearance-ului medicamentelor care au o rată înaltă de excreție hepatică, ex. amitriptilina

Eliminare/rinichi

- Odată cu înaintarea în vârstă, există o reducere a masei renale și a fluxului sanguin renal; eGFR (rata filtrării glomerulare estimate) scade cu 0,5% per an după vârsta de 20 de ani
- Afectează clearance-ului medicamentelor hidro-solubile precum diureticele, AINS

***N.B.** La vârstnici, o creatinină „normală" poate fi asociată cu o afectare renală semnificativă.*

eGFR, rata filtrării glomerulare estimate; NSAIDs – AINS, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene.

Cadranul 15.9 Optimizarea complianței și a concordanței

Înțelegeți care medicamente sunt luate efectiv și care nu sunt luate

- Pacientul poate lua doar anumite medicamente; trebuie să manifestați precauție atunci când creșteți dozele medicamentelor fără a verifica acest aspect, pentru a evita producerea de complicații iatrogene.
- De ce pacientul poate să nu dorească anumite medicamente?
- Analizați eventualele efecte secundare (ex. diuretice cauzând incontinență).
- Revedeți obiectivele tratamentului (vedeți mai târziu).

Înțelegeți problemele care însoțesc luarea medicamentelor

- Disfagia: este disponibilă o alternativă sub formă lichidă sau plasture?
- Dexteritatea: poate lua pacientul medicația din pachet/cutie? Există dispozitive disponibile ajutătoare pentru inhalatoare și picături oculare.
- Funcția cognitivă: uită pacientul să ia medicația sau ia o a doua doză a unui medicament pe care l-a luat deja? Poate urma instrucțiuni complicate, spre exemplu pentru bisfosfonați orali sau medicații cu doze variabile precum insulina sau warfarina?
- Afectarea vizuală: luați în considerare etichetarea cu litere de dimensiuni mari.

Simplificați regimurile

- Este o anumită perioadă a zilei mai bună pentru a lua medicamentele?
- Luați în considerare preparate cu administrare o dată pe zi, cu eliberare modificată.
- Reduceți polimedicația nepotrivită.
- Acceptați medicamentele pe care pacientul dorește să le ia.
- Utilizați pachete cu blistere pentru a reduce necesitatea de a coordona medicații multiple și a ajuta monitorizarea complianței.

Revizuiți nevoile de îngrijire

- Este necesară supravegherea sau stimularea?

Utilitate	Medicații care:	Exemple
Mai utile	Oferă o ameliorare imediată a simptomelor perturbatoare	Analgezice, antiemetice
	Modifică o afecțiune acută care amenință viața sau care va avea ca urmare simptome supărătoare, dacă nu este tratată	Antibiotice pentru o infecție severă Diuretice pentru insuficiența cardiacă acută
	Modifică o afecțiune cronică putând progresa spre a pune viața în pericol sau putând progresa spre a produce simptome semnificative dacă nu este tratată	Metotrexat pentru artrita reumatoidă
	Au potențialul de a preveni boli severe fără un beneficiu simptomatic	Antihipertensive, agenți antiagreganți (antitrombocitari)
Mai puțin utile	Sunt improbabil utile, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung	Ulei de pește, glucozamina
	Sunt utilizate pentru indicații în cazul cărora terapia non-farmacologică este egal eficientă sau mai eficientă	Fizioterapie pentru dureri de spate Igiena somnului versus benzodiazepine pe termen lung

Fig. 15.4 Ierarhizarea utilității medicamentelor. *(Adaptat după Consultant Pharmacy Services, A Guide to Deprescribing. 2016; http://www.cpsedu.com.au/uploads/Documents/Deprescribing%202016%20Version/00%20General%20Fact%20Sheet%20(SINGLE).pdf.)*

arterială tind să fie în jurul a 130/80 mmHg la pacienții mai tineri, evoluțiile pacienților vârstnici sunt mai bune cu o țintă mai înaltă. Există o curbă în formă de U cu un optim la 160/90 mmHg (există un risc mărit de evenimente adverse și mortalitate când tensiunea arterială este semnificativ mai mare sau mai mică decât această valoare). Unele dintre aceste evenimente adverse sunt legate de efectele secundare ale antihipertensivelor, precum hipotensiunea ortostatică, căderile și cu morbiditatea și mortalitatea asociată acestora.

Luarea deciziilor clinice

Există multe instrumente care pot ajuta luarea deciziilor clinice cu privire la polipragmazie. Ele au obiectivul de a rezuma dovezile pentru o anume medicație la vârstnici și a permite o abordare de tip negociere între pacient și clinician cu privire la oprirea și inițierea medicațiilor. Exemple includ Criteriile Beers (*Beers Criteria*), Instrumentul screening al prescripțiilor potențial nepotrivite pentru vârstnici – Instrumentul screening pentru a alerta medicii privitor la tratamentele corecte (STOPP-START, Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions – Screening Tool to Alert doctors to Right Treatments), Indexul de încărcare anticolinergică (ACB, anti-cholinergic burden) și aplicația scoțiană privind polipragmazia (*Scottish polypharmacy app*) (vedeți **Cadranul 15.6**). **Fig. 15.4** arată potențiala ierarhie a utilității pentru medicații care pot fi luate în considerare atunci când se efectuează o revizuire a polipragmaziei.

Căderile (instabilitatea)

Majoritatea dintre noi iau de bună extraordinara complexitate a procesului care menține postura verticală. Sunt necesare nivele înalte de funcționare a unor multiple sisteme, inclusiv musculoscheletal, neurologic și cardiovascular. În timp ce oricine și de orice vârstă poate cădea, există zicala conform căreia „tinerii se împiedică, vârstnicii cad". Pentru mulți vârstnici sau vârstnici fragili există factori de risc pentru cădere multipli, cumulativi, care luați individual ar fi puțin probabil să producă instabilitate majoră (**Cadranele 15.10** și **15.11**). Evaluarea căderilor este unul dintre cele mai complexe domenii pentru geriatri și poate necesita un timp semnificativ. Fără îndoială, întrebările referitoare la căderi trebuie să constituie o parte din activitatea curentă pentru toți profesioniștii care lucrează cu vârstnici.

Aproximativ 5% dintre persoanele de peste 65 de ani care cad vor suferi o leziune care este suficient de serioasă pentru a le limita activitățile

Cadranul 15.10 Căderile în Marea Britanie

- O treime dintre persoanele de peste 65 de ani suferă o cădere cel puțin o dată pe an.
- Jumătate dintre persoanele de peste 80 de ani suferă o cădere cel puțin o dată pe an.
- Peste 250.000 dintre internările în spitale de urgență în fiecare an au legătură cu o cădere.
- Căderile se estimează că ar costa Serviciul Național de Sănătate 2,3 miliarde lire sterline per an.
- Căderile de la mai puțin de 2 metri sunt cele mai frecvente mecanisme de producere a leziunilor ca urmare a unor traumatisme majore la vârstnicii din Marea Britanie.

Cadranul 15.11 Categorii de căderi

Categorie	Optimizabil	Static
Intrinseci	Afecțiune concomitentă, sincopa cardiacă, medicații	Slăbiciunea ca urmare a unui accident vascular cerebral precedent
Extrinseci	Pericolele de a se împiedica, prinderea balustradelor	Treptele dintr-o locuință

normale. Majoritatea căderilor survin în cursul zilei, când persoanele sunt cel mai active și doar circa 20% au loc în cursul nopții. Factorii de risc includ afectarea cognitivă, medicamentele, excesul de alcool și schimbări ale mediului ambiant, precum internarea în spital sau mutarea într-o nouă locuință.

Analiza individuală a factorilor de risc implicați ajută la generarea unei structuri pentru evaluare și pentru alcătuirea planului de gestionare la o persoană care a suferit căderi (**Cadranul 15.12** și **Fig. 15.5**), respectiv pentru a factorii de risc reversibili. O abordare a evaluării căderilor este rezumată în **Cadranul 15.13**.

Pierderea conștienței este un simptom îngrijorător, dar dintre toți pacienții care își pierd cu adevărat starea de conștiență, peste 30% nu își dau seama că aceasta a apărut. Adesea pacienții încearcă să raționalizeze ceea ce s-a întâmplat, afirmând că „trebuie să mă fi împiedicat". În mod normal, oamenii își întind brațele atunci când cad, pentru a se proteja. Când acest lucru nu se întâmplă și există leziuni faciale trebuie să suspectăm că este vorba despre căderi sincopale. Elemente care necesită a fi verificate includ măsurarea tensiunii arteriale în poziția culcat și în ortostatism, electrocardiograma (ECG) și medicamente precum antihipertensivele și diureticele. Gestionarea sincopei este în linii mari aceeași la toate vârstele (vedeți p. 1029).

Cadranul 15.12 Unii factori de risc pentru căderi cu posibile strategii terapeutice

Factor de risc	Cauze	Investigații și tratament
Mers nesigur	Variate: Evaluarea mersului pentru viteză, balans, ezitare, gradul de impact al călcâiului, timpul în care ambele picioare se află pe sol Evaluarea echilibrului, inclusiv examinarea cerebeloasă	Evaluare fizioterapică: Exerciții de echilibru și forță Revizuirea mijloacelor de ajutorare a mersului Încurajarea pacientului de a se menține activ Încălțăminte adecvată și bine potrivită
Slăbiciunea picioarelor	Cauze multiple Boală spinală Sarcopenie Neîntrebuințare/decondiționare Boala neuronului motor Miopatie	Evaluare neurologică Evaluare clinică Imagistică, ex. IRM Fiziologică, ex. EMG/studii de conducere nervoasă Fizioterapie țintită
Afectare senzorială periferică	Neuropatie periferică, ex. diabet, deficit de vitamină B_{12} Proprioceptie redusă	Optimizarea factorilor de risc Fizioterapie și terapie ocupațională pentru măsuri adaptative
Instabilitate articulară	Probabilitate mai mare de a se împiedica și a cădea din cauza durerii sau a unei amplitudini reduse a mișcării șoldurilor și genunchilor în osteoartrită/artroză	Analgezie: topică, orală, intra-articulară; luați în considerare înlocuirea articulară Ajutorare pentru mers spre a reduce stresul la nivelul articulației Fizioterapie pentru a ameliora forța în jurul articulației
Durerea	Mers antalgic Efecte secundare ale medicației antalgice, ex. somnolența de la opioide	Optimizarea și individualizarea controlului durerii
Boala cerebrovasculară	Vasele mari – produc deficite vizuale, senzoriale și motorii focale Vasele mici – frecvent omise din evaluare Ambele asociate cu: Dispraxia mersului Mersul cu pași mici (Marche à petis pas) Afectare cognitivă Incontinență urinară	Optimizarea factorilor de risc vasculari
Afectarea cognitivă	Incapacitatea de a prevedea pericolele, având ca rezultat o conștientizare redusă a siguranței Funcție executivă afectată – planificarea sarcinilor complexe Activitate crescută: „dromomanie" („rătăcire") Incapacitatea de a utiliza/a-și reaminti mijloacele de ajutorare a mersului	Screening pentru cauzele reversibile ale confuziei Revizuirea medicației, ex. opiacee, sedative, încărcarea anticolinergică Terapie ocupațională pentru siguranța la domiciliu
Depresia	Asocierea cu o activitate redusă și având drept consecință slăbiciunea, aportul alimentar scăzut și un somn alterat Impact asupra funcției cognitive/executive Interacțiunea dintre depresie și teama de a cădea	Activitatea poate ameliora dispoziția și crește interacțiunea socială Antidepresivele pot fi necesare, dar pot contribui și ele la căderi Evitarea medicamentelor cel mai mult asociate cu hipotensiunea posturală (ex. antidepresive triciclice) Monitorizare pentru hiponatriemie și prelungirea intervalului QTc
Deficiența vizuală	Defecte ale câmpului vizual: accident vascular cerebral, degenerescență maculară, glaucom Neglect vizual: accident vascular cerebral (apare în leziuni de emisfer cerebral non-dominant) Acuitate vizuală redusă: modificări ale cristalinului, retinopatie *Conștientizare redusă a pericolului*	Revizuire de către optician, ideal efectuată anual Ameliorarea iluminatului la domiciliu; luați în considerare lumini cu senzori de mișcare în caz de nicturie
Deficiența auditivă	Conductivă: cerumen auricular Pierdere senzorială: frecvent legată de înaintarea în vârstă plus alte cauze Izolare socială *Conștientizare redusă a pericolului*	Evaluare audiologică pentru prescrierea de proteze auditive Tratament pentru cerumen auricular
Medicație/polipragmazie	Exacerbarea hipotesiunii posturale Deshidratare Dezechilibre electrolitice Efecte confuzive și sedative	Revizuirea medicației (vedeți anterior) Medicamente fără prescripție medicală (OTC, Over-the-counter) Antecedente de alcoolism
Hipotensiune posturală	Frecvent asociată cu tratament antihipertensiv; poate fi intermitentă Simptomele pot fi vagi	Monitorizarea ambulatorie a TA dacă este asociată cu hipertensiune Revizuiți ținta de TA – relaxarea controlului este adesea o soluție pragmatică Minimizarea medicației vasodilatatoare și deshidratante, ex. IECA, diuretice, nitrați
Dezechilibre electrolitice	Perturbări ușoare-moderate adesea neluate în considerare, dar asociate cu slăbiciune musculară nespecifică, indispoziție, constipație Perturbările severe pot conduce la aritmii, convulsii, miopatii manifestate sub forma unei căderi Adesea legate de medicație sau hidratare	Teste sanguine Corectarea anomaliilor Revizuirea medicației Revizuirea dietei
Anemia	Produce oboseală, slăbiciune și dispnee Creșterea riscului de hipotensiune posturală dacă se asociază cu pierderi de volum Anemia pernicioasă produsă prin deficit de vitamină B12, deficit ce poate conduce la neuropatie senzorială periferică și SACD (subacute combined degeneration, degenerarea combinată subacută) Frecvent asociată cu afecțiuni cronice și deficit de fier	Stabilirea cauzei fundamentale Luarea în considerare a: transfuziei sanguine Suplinirii cu fier Suplimentării cu B12 și folat

Continuare

Cadranul 15.12 Unii factori de risc pentru căderi cu posibile strategii terapeutice—continuare

Factor de risc	Cauze	Investigații și tratament
Incontinența urinară	Vezica urinară hiperactivă Rezultatul va fi graba la toaletă – problematică mai ales dacă există și tulburări de mers	Tratamentul continenței; considerați trimiterea către specialist Reducerea diureticelor
Diabetul zaharat	Risc de căderi multiple, incluzând: Episoade hipoglicemice Deteriorare vizuală – retinopatie/cataractă Neuropatie senzorială periferică și disfuncție autonomă	Verificarea hemoleucogramei complete (HLG, hemoleucogramă) – jurnal Ținte mai înalte ale HbA1c în cazul vârstnicilor fragili – mortalitate mai mare asociată cu HbA_{1c} <50 (<6,7%) Screening al retinei Căutați neuropatia/verificați TA posturală
Bradi- și tahiaritmia (ex. FA sau BAV complet)	Reducerea perfuziei cerebrale și creșterea riscului pentru căderi	Dacă ECG este anormală, poate fi necesară monitorizarea cardiacă (ex. înregistrarea activității cardiace (ex. 24 ore/7 zile)
Teama de a cădea	Foarte frecventă, mai ales după căderi majore, dar poate fi și independentă de căderi Asociată cu modificări ale mersului care devine mai puțin stabil, potențând și mai mult teama Activitatea fizică se poate reduce, exacerbând slăbiciunea musculară Interacțiune complexă între depresie și teama de a cădea	Terapie comportamentală cognitivă Exerciții (în mod particular tai chi) Revizuiți mijloacele de ajutorare a mersului pentru a crește încrederea și independența Tratamentul anxietății/depresiei care stau la baza senzației de teamă
Vertijul, ex. VPPB	Tulburările vestibulare la vârstnici sunt frecvente și adesea nerecunoscute	Testul de împingere a capului: cauză periferică sau centrală Manevra Dix-Hallpike: Vertijul Poziţional Paroxistic Benign (VPPB) Manevre Epley sau exerciții vestibulare (ex. Cooksey-Cawthorne) Contribuția ORL sau a specialistului fizioterapeut
Sănătatea piciorului	Deformările picioarelor și durerea contribuie la riscul de a cădea și la o încălțăminte nepotrivită Discrepanțe în lungimea membrelor inferioare	Trimitere la podiatru Tăierea unghiilor la degetele de la picioare Încălțăminte bine potrivită; poate fi necesară contribuția specialistului

ECA, enzima de conversie a angiotensinei; FA, fibrilație atrială; TA, tensiunea arterială; VPPB, vertij poziţional paroxistic benign; BAV, BAV complet; ECG, electrocardiogramă; EMG, electromiogramă; HLG completa, hemoleucogramă completă; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; SACD, subacute combinated degeneratiion of the spinal cord.

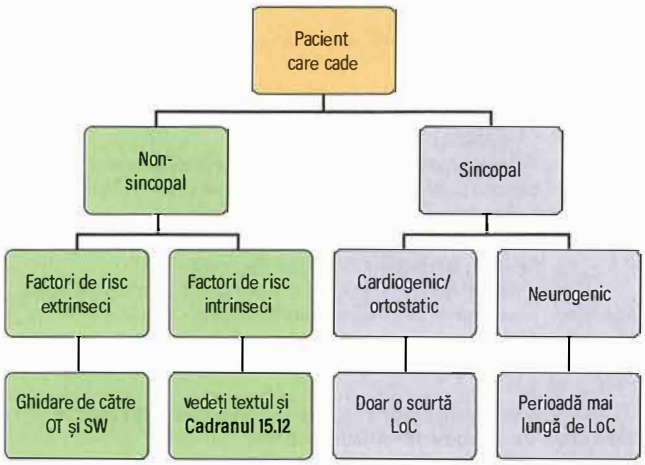


Fig. 15.5 Evaluarea căderilor. LoC, pierderea conștienței; OT, terapeut ocupațional; SW, asistent social.

Consecințele căderilor

Majoritatea căderilor sunt urmate fie de leziuni minore, fie de nici un fel de răniri. Totuși, consecințele pot include fracturi sau traumatisme.

Teama de a cădea

Chiar după căderi ușoare, pacienții pot dezvolta teama de a cădea. Aceasta este caracterizată de anxietate legată de mobilizare și este asociată cu o accentuare a pierderii încrederii în sine și un mers ezitant (vedeți **Cadranul 15.11**). Ca rezultat, oamenii își reduc adesea deplasarea pe jos și își întrerup ieșirile din casă. Ca urmare, ei vor evolua spre o forță musculară mai redusă și o creștere a riscului de cădere. De asemenea, există pericolul de izolare socială și de depresie.

Fracturile de fragilitate

Fracturile de fragilitate (numite și fracturi de impact redus) apar ca urmare a unei căderi din ortostatism sau de la un nivel mai jos și pot îmbrăca forme variate, de la fracturi vertebrale (care pot apărea chiar în absența unei căderi), la fracturi ale încheieturii mâinii, humerusului proximal, ramurilor pubiene și ale colului femural. Majoritatea acestora este asociată cu osteoporoza și pacientul trebuie întrebat cu privire la:

- fracturi anterioare, inclusiv localizarea, istoricul evenimentului și vârsta la momentul fracturii
- vârsta la care s-a instalat menopauza, în cazul pacientelor
- antecedente privind un eventual tratament al osteoporozei urmat anterior.

Uneori nu există niciun fel de antecedente de traumatism. Aceste fracturi atraumatice pot fi datorate osteoporozei severe, dar trebuie luate în considerare și alte cauze, mai ales malignitățile (ex. sân, prostată, mielom, plămân) și investigate în consecință. Tratamentul anti-resorbtiv osos de lungă durată (bisfosfonați, denosumab) poate să producă o fragilitate anormală a oaselor, mai ales dacă medicamentele sunt administrate ca terapie parenterală sau în doze mari pentru malignități. Aceasta poate avea ca rezultat fracturi neobișnuite, adesea atraumatice, așa cum sunt fracturile corpului femural.

Fracturile colului femural

În Anglia, spre exemplu, se produc aproximativ 60.000 de fracturi de col femural pe an, acestea fiind responsabile de 15% din totalitatea fracturilor de fragilitate (**Fig. 15.6**). Ele reprezintă o leziune semnificativă pentru o persoană în vârstă deoarece:

- Sunt responsabile de 1,8 milioane de zile de spitalizare per an.
- Circa 20% dintre pacienții care suferă o fractură de col femural necesită transferul la o unitate de îngrijiri de lungă durată în decurs de 1 an.
- Mortalitatea este de 5% la 30 de zile și de 30% la 1 an.

Într-o serie de țări există tendința de a se dezvolta servicii geriatrice de legătură care să ofere CGA pentru pacienții cu fracturi de șold. Rolul geriatrului în îngrijirea perioperatorie acoperă problemele care sunt conturate în **Cadranul 15.13** și include:

- gestionarea durerii
- gestionarea riscului de tromboză venoasă
- recunoașterea și tratamentul delirului
- gestionarea problemelor referitoare la intestin și vezica urinară
- evaluarea și gestionarea sănătății osoase și a osteoporozei.

Cadranul 15.13 Evaluarea căderilor

Gestionare imediată

- Tratamentul afecțiunii acute (abordarea ABC)
- Evaluare pentru posibile leziuni
- Controlul durerii: luați în considerare anestezia regională (blocarea nervului fasciei iliace în cazul fracturilor de șold) cu scopul de a minimiza utilizarea opiaceelor
- Pregătiri pentru o intervenție chirurgicală mai în siguranță dacă acest aspect se impune, ex. optimizarea echilibrului hidric, corectarea coagulării (dacă pacientul este sub tratament anticoagulant)

Anamneza și examenul clinic (ideal includ informații colaterale)

N.B. Acoperă evenimente care au condus la căderi, factori de risc pentru căderi, consecințe ale căderii

- Evenimente anterioare căderii; căderi anterioare/sau evitate la limită; mobilitatea bazală (ex. orice ajutoare, întrebați de ce sunt necesare – slăbiciune musculară, echilibru, altele)
- Vreo pierdere a conștienței?
- Revizuirea medicației; antecedente de consum de alcool
- Examen clinic complet; luați în considerare factori de risc, ex. stenoza aortică, dovezi de Parkinsonism, probleme cerebeloase, screening vizual
- Tensiunea arterială posturală
- Inspectați mersul: chiar fără o pregătire specifică, gândiți-vă cât de instabil arată acesta, inclusiv în cursul întoarcerilor din mers, precum și cât de bine sunt utilizate mijloacele de ajutor și dacă pacientul arată confortabil folosindu-le
- Listați factori de risc pentru căderi; abordați-i acolo unde este posibil

Investigații

- Teste sanguine:
  - Hemoleucograma completă (ex. anemie, dovezi ale sepsisului)
  - Creatinina serică și electroliții (dovezi ale unei leziuni renale acute, dezechilibru electrolitic)
  - Glicemia/HbA1c
  - Profil osos/vitamina D
  - Funcția tiroidiană, nivelul micronutrienților (vitamina B12, acidul folic, investigații ale fierului)
- ECG: ex. anomalii de conducere
- Imagistică:
  - Radiografie simplă/imagistică secțională pentru posibile fracturi
  - CT cerebral (dovezi ale bolii cerebrovasculare de vase mari sau mici; excluderea traumatismului, ex. hematomul subdural)

Internarea acută în spital

- Traumatism major, inclusiv „traumatism argintiu" (vârstnici cu leziuni multiple, adesea ca urmare a unor traumatisme de impact scăzut, precum căderea de la înălțimea ortostatismului), leziuni craniene, fracturi (ex. de șold)
- Posibilă/probabilă afecțiune acută necesitând îngrijiri intraspitalicești (ex. antibiotice și/sau fluide intravenos)
- Incapacitatea de a se mobiliza în siguranță
- Necesități de îngrijire care nu pot fi realizate în colectivitate

N.B. Nu toate fracturile necesită internare, depinde de mobilitate și de circumstanțele sociale (ex. fracturi ale încheieturii mâinii, colului humerusului, ramurilor pubiene).

Factori care ar trebui să stimuleze evaluări suplimentare

- Căderi frecvente fără evaluare recentă din partea unei echipe specializate, atunci când riscul unor căderi ulterioare este perceput a fi mare
- Posibilă sincopă
- Polipragmazie
- Trimiterea către specialiști relevanți, depinzând de rezultatele evaluărilor (ex. specialist pentru boala Parkinson)

N.B. De obicei efectuate în departamentul ambulator.

Gestionarea ulterioară

- Oferiți informații verbale și scrise cu privire la căderi
- Evaluați și gestionați osteoporoza (ex. examinare DEXA, optimizarea nivelelor de calciu/vitamina D, medicații anti-resorbtive osoase sau teriparatid)
- Recomandați evaluări regulate efectuate de optician (ex. screening pentru cataractă sau glaucom)

CT, computer tomografie; DEXA, dual-energy X ray absorptiometry; ECG, electrocardiogramă.

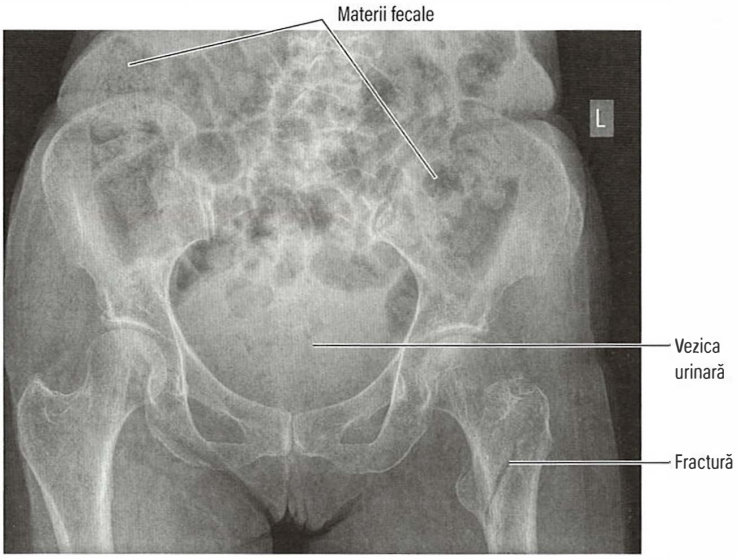


Fig. 15.6 O fractură intertrohanteriană a șoldului stâng. De asemenea, este de remarcat faptul că există o vezică urinară mare (opacitatea slabă, de intensitatea părților moi, în pelvisul inferior), probabil asociată unei retenții de urină pentru care pacientul ar necesita un cateter (sondă uretro-vezicală). Este de asemenea vizibilă încărcarea cu materii fecale, astfel încât ar trebui inițiat un tratament cu laxative.

În Marea Britanie înființarea extinsă a serviciilor de ortogeriatrie a condus la înjumătățirea mortalității la o lună cauzate de fracturile de șold (de la circa 10% la aproximativ 5%).

Instituționalizarea

Căderile și consecințele lor contribuie la aproximativ 40% din internările în cămine de îngrijiri de lungă durată. Faptul că o persoană este internată într-un cămin de îngrijiri de lungă durată în sine nu ameliorează mersul și nici nu reduce riscul de cădere; într-adevăr, riscul de a cădea poate inițial chiar să se amplifice cu ocazia mutării într-un cămin de îngrijiri de lungă durată. Totuși, aceasta înseamnă că într-o astfel de instituție există persoane la îndemână care să ajute la reducerea riscului și care să ofere asistență atunci când cineva suferă o cădere.

Hipotensiunea posturală (ortostatică)

Autoreglarea cerebrală este responsabilă de menținerea unui flux sanguin stabil la nivelul creierului. Pe măsură ce înaintăm în vârstă, aceasta va fi din ce în ce mai puțin bine controlată, creierul devenind astfel mai vulnerabil la schimbările presiunii arteriale sistemice și, ca o consecință, la instabilitate posturală și căderi. Prevalența hipotensiunii posturale (ortostatice) la nivelul colectivității este de 1 din 5 vârstnici.

În ortostatism, răspunsurile fiziologice normale trebuie să intervină pentru ca presiunea sanguină să se mențină constantă. Aceasta necesită:

- un volum plasmatic normal – persoana nu trebuie să fie deshidratată (tinerii pot compensa bine această problemă)
- baroreceptori și reflexe intacte
- tonus venomotor, capacitatea vaselor sanguine de a răspunde la modificările fluxului sanguin.

Simptomele de hipotensiune posturală (**Cadranul 15.14**) apar în mod tipic în timpul sau imediat după ce se trece în ortostatism; ele sunt rare atunci când o persoană se află în poziție șezândă sau culcată, doar dacă nu a stat o perioadă îndelungată culcată și apoi încearcă să se ridice în șezând sau în ortostatism. Unele definiții ale „scăderii semnificative" a presiunii sanguine sunt oferite în **Cadranul 15.15**.

Etiologie

Hipotensiunea posturală acută este observată atunci când există un volum intravascular redus, de ex. datorită unui aport hidric oral scăzut, unei diureze excesive sau unor pierderi de fluide precum în cazul diareei, vărsăturilor sau hemoragiei.

Cauzele cronice sunt, în principal:

- ***Medicamentele:*** clasice, diureticele, beta-blocantele și alte antiaritmice, antihipertensivele și vasodilatatoarele.
- ***Disfuncția autonomă:*** asociată cu diabetul zaharat, cu boala Parkinson și atrofia multisistemică (medicamentele pentru boala Parkinson pot exacerba în plus acest fenomen). Unele afecțiuni autoimune pot produce, de asemenea, disfuncție autonomă.
- ***Complianța vasculară deficitară:*** întâlnită în cazul vaselor sanguine îmbătrânite, datorată unei reduceri a elasticității și calcifierii lor progresive.

Tratament

Baza de dovezi (evidence base) care susțin tratamentul hipotensiunii ortostatice este slabă și doar câteva medicamente dețin licență spre a fi utilizate. Obiectivul este de a minimiza simptomele și de a ameliora timpul de ortostatism, cu scopul de a permite activitățile cotidiene prin îmbunătățirea nivelului presiunii sanguine în ortostatism fără o hipertensiune excesivă în decubit dorsal (**Cadranul 15.16**).

Delirul

Delirul (uneori numit afectare intelectuală acută sau stare confuzională acută) este un sindrom psihiatric frecvent, caracterizat printr-o alterare a conștienței, funcției cognitive sau a percepției. Trăsătura caracteristică este o absență a „atenției". Are un debut acut (1–2 zile) și o evoluție fluctuantă. Este cea mai frecventă psihoză întâlnită în condiții de spitalizare, apărând la 20–30% dintre pacienții medicali și la 50% dintre pacienții ortogeriatrici.

Delirul apare datorită unui număr mare de cauze; orice eveniment care produce un stres fiziologic poate fi un factor declanșator. Un mod util de a concepe delirul este de a lua în considerare factorii săi predispozanți și precipitanți (**Cadranul 15.17**).

Pe măsură ce o persoană devine mai fragilă cognitiv (sau prezintă factori de risc predispozanți semnificativi), există o rezervă fiziologică și cerebrală mai redusă și, astfel, precipitanți de intensitate mai mică pot declanșa delirul. Delirul poate fi conceput ca o insuficiență cerebrală acută. Pacienții cu delir internați în spital prezintă:

- o creștere a duratei de spitalizare cu o medie de 8 zile

Cadranul 15.14 Măsurarea tensiunii arteriale posturale

1. Asigurați-vă că puteți să ridicați pacientul în ortostatism, dacă este necesar obținând ajutor înainte de a efectua această manevră.
1. În mod ideal, utilizați un sfigmomanometru manual.
3. Așezați pacientul în decubit dorsal pentru 5 minute.
4. Măsurați tensiunea arterială.
5. Ridicați pacientul în picioare și măsurați tensiunea arterială în primul minut.
6. Repetați la 3 minute.
7. Dacă tensiunea arterială continuă să scadă, repetați măsurătoarea și continuați verificarea până TA se stabilizează.
8. Repetați în orice moment dacă simptomatologia se modifică.

Adaptată după Colegiul Regal al Medicilor (Royal College of Physicians)
https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/measurement-lying-and-standing-blood-pressure-brief-guide-clinical-staff

Cadranul 15.15 Definiții ale unei scăderi „semnificative" a tensiunii arteriale

- *Clasic*: reducerea cu 20/10 mmHg în decursul a 3 minute de ortostatism
- *Inițial*: reducerea cu 40/20 mmHg în primele 15 secunde – este necesară o înregistrare bătaie cu bătaie
- *Întârziată*: nu există o definiție acceptată, dar apariția >3 minute
- *La pacienți hipertensivi*: reducerea tensiunii sistolice cu 30 mmHg – variabilitate mai mare la acest grup

- o recuperare fizică și cognitivă mai puțin favorabilă la 6 și la 12 luni
- o creștere a necesității de îngrijire instituționalizată
- o creștere de 1,5 ori a riscului de mortalitate în anul care urmează internării.

Delirul este în mod caracteristic fluctuant și poate avea un tablou clinic hiperactiv, hipoactiv sau mixt (**Cadranul 15.18**).

Instrumentele de screening care ajută la recunoașterea delirului includ Metoda de Evaluare a Confuziei (CAM, Confusion Assessment Method, **Cadranul 15.19**), precum și testul 4AT (Vigilența, Atenția, Testul Mental Abreviat format din 4 întrebări – AMT4 – și modificarea Acută – ***A**lertness, **A**ttention*, four-question ***A**bbreviated Mental Test* – AMT4 – and ***A**cute* change). O caracteristică esențială este recunoașterea modificării statusului cognitiv. Aceasta a condus la dezvoltarea așa-numitei Singure întrebări în delir (**SQUID**, ***S**ingle **QU**estion **i**n **D**elirium*): „Considerați că acest pacient a fost mai confuz în ultimul timp?"

Evaluare și tratament

Anamneza și examenul clinic, inclusiv informațiile colaterale de la membrii familiei sau de la persoanele care asigură îngrijirea, trebuie să fie orientate spre stabilirea duratei și naturii oricărei modificări cognitive și apoi să se concentreze asupra a ceea ce s-a schimbat în legătură cu pacientul în orele sau zilele anterioare acelei modificări. În practica medicală există o serie de instrumente de screening rapide și ușor de utilizat (ex. testul 4AT) care pot ajuta la identificarea delirului. Unele tipuri de demență pot avea o evoluție fluctuantă, așa cum se întâmplă în boala (demența) cu corpi Lewy, deși durata și modelul clinic pot ajuta la diferențierea acesteia. Pacienții pot avea manifestări mai severe după-amiaza târziu sau seara devreme; acest fenomen este cunoscut drept „sindromul apusului de soare" (*sundowning syndrome*). Abordările privind gestionarea delirului sunt rezumate în **Cadranul 15.20**.

Gestionarea farmacologică

Sedativele și antipsihoticele pot fi utilizate pentru a trata delirul, dar numai când o persoană reprezintă un risc pentru ea însăși sau pentru ceilalți și dacă măsurile conservative au eșuat. Nu există dovezi cu privire la faptul că aceste intervenții tratează (spre deosebire de sedează) delirul la nivel psihologic. Medicamentele sunt ele însele deliriogenice și prin aceasta pot conduce la o perpetuare a delirului. Atunci când este totuși necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză care poate controla simptomele (ex. risperidon 0,25 mg, lorazepam 0,5 mg, haloperidol 0,5 mg).

Cadranul 15.16 Opțiuni pentru tratamentul hipotensiunii posturale (ortostatice)

Recomandare	Detaliu	Explicație
Conținții abdominale	„Corsetele" sunt benefice în circa 50% din cazuri; utilitatea se reduce datorită problemelor practice. Ciorapi compresivi (TED, Thrombo Embolism-Deterrent) – lungime completă, gradul 2 sau peste. Din punct de vedere logistic, sunt greu de pus sau presiunea crescută exercitată este dificil de tolerat. TEDs sub genunchi sunt nefolositori deoarece volumul de sânge de la nivelul gambei este relativ mic.	Volumele mari de sânge și baroreceptorii de la nivelul circulației splanchnice și mezenterice
Bolus de apă	Consumul de apă – dovezi contradictorii: trebuie să fie un bolus de fluid, 500 mL de apă ingerați în decursul a 5 minute cu durata beneficiului în jur de 90 de minute. Util dacă poate fi prezis momentul hipotensiunii, ex. primul lucru dimineața.	Bolusul de fluid produce o modificare a osmolalității fluxului sanguin portal și induce un răspuns vegetativ la nivelul tensiunii arteriale
Ridicarea patului	Ridicarea capului patului la 30 de grade de la orizontală	Scăderea presiunii de perfuzie renale conducând la scăderea diurezei și prin aceasta la retenție de fluid, pentru a menține presiunea capilară periferică la ridicarea în picioare. Un alt beneficiu este evitarea hipertensiunii de decubit dorsal la pacientul cu responsivitatea alterată a baroreceptorilor în poziția culcat.
Contra-manevre	Stând pe vârful picioarelor, contracții ale pelvisului și abdomenului Încrucișarea picioarelor și compresiune, compresiunea feselor/coapselor/gambelor pacientul fiind în ortostatism Ridicarea lentă în picioare – programe educative cu fizioterapie	Manevre fizice pentru a crește întoarcerea venoasă spre cord prin ameliorarea rezistenței periferice. Creșterea întoarcerii venoase a volumului sanguin din teritoriul mezenteric și splanchnic. Mecanism neclar.
Medicamente (dovezi limitate)	Fludrocortizon Midodrin	Creșteri ale retenției hidrice Agonist alfa-adrenergic, care mărește rezistența vasculară periferică.
Educație pentru auto-tratament	STOP (– OPRIȚI) ceea ce făceați atunci când identificați că apar simptomele STAȚI jos: permiteți tensiunii arteriale să revină INGERAȚI apă, cel mai modificabil factor pe termen imediat GÂNDIȚI-VĂ la factorii declanșatori: recunoașteți-le caracteristicile spre a-i gestiona	Înțelegerea de către pacienți a faptului că răspunsurile tensiunii lor arteriale nu sunt normale și că ei trebuie să identifice modalități de a-și adapta viața pe termen lung la această problemă.
Exercițiu fizic	Exercițiu fizic moderat Practicarea ridicării lente în șezând și apoi în picioare spre a evita simptomele	Ameliorează toleranța ortostatică
Aport de fluide	Păstrarea bunei hidratări a pacientului	Menține volumul plasmatic

Cadranul 15.17 Factori predispozanți și precipitanți pentru delir

Factori predispozanți
- Afectarea cognitivă
- Vârsta înaintată
- Boala Parkinson
- O afecțiune severă
- Depresia
- Afectarea senzorială (pierderea auzului sau a văzului)
- Prezența a multiple comorbidități
- Polipragmazia

Exemple de factori precipitanți
- Analgezia
- Anestezia
- Modificări ale locației/ambianței
- Constipația
- Deshidratarea
- Anomalii electrolitice
- Infecția
- Medicamente nou introduse/schimbarea dozei medicației
- Durerea
- Privarea de somn
- Intervenția chirurgicală
- Sevrajul alcoolic

Prognostic

De obicei, delirul remite în decursul unei sau a două săptămâni, dar o revenire completă a funcției cognitive poate dura mai mult: până la 3 luni. Rar, poate să nu se remită niciodată. Pacienții care au afectări cognitive de bază mai intense au o probabilitate mai mică de a-și recâștiga nivelul anterior al funcției cognitive. Delirul este atât inflamator, cât și toxic pentru creier, iar studiile de anatomie patologică demonstrează că lungimea în timp a duratei delirului se corelează cu o creștere a modificărilor neuropatologice asociate în mod obișnuit cu demența. Acei pacienți care prezintă delir au o probabilitate mai mare de a fi diagnosticați cu demență în următorii 1–2 ani.

Infecțiile tractului urinar

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt frecvente la vârstnici. Totuși, ele sunt adesea și diagnosticate eronat sau supra-diagnosticate fără a exista dovezi clare. Aceasta poate avea drept rezultat suprautilizarea, potențial periculoasă, a antibioticelor și trecerea cu vederea (sau nerecunoașterea) cauzei reale a manifestărilor clinice ale pacientului. În special ITU recurente trebuie să fie puse sub semnul întrebării. Adesea dovada unei infecții lipsește și trebuie investigate diagnostice alternative, de exemplu atrofia vulvovaginală.

Un diagnostic de ITU este probabil dacă pacientul are un istoric scurt al unei disurii nou apărute fără alte simptome sau două sau mai multe dintre următoarele:

Cadranul 15.18 Subtipuri de delir și caracteristicile lor

Subtipuri de delir	Caracteristici	Note
Hiperactiv	Agitație Paranoia Anxietate Halucinații (își pot întinde mâinile, încercând să colecteze lucruri din aer) Dezorientare Se sperie cu ușurință Carfologie sau floccilație (mișcări care imită culegerea scamelor de pe lenjeria de pat sau îmbrăcăminte) Agitație Dromomanie; asociată cu risc de căderi	Pacienții primesc atenție medicală pe măsură ce se identifică singuri Pot necesita intervenție farmacologică dacă siguranța este în pericol
Hipoactiv	Liniștit, somnoros Puțină agitație psihomotorie Pot prezenta paranoia și anxietate Ingestie orală redusă Risc mărit de escare de decubit	Adesea pacienții nu deranjează personalul medical și astfel sunt ușor trecuți cu vederea Prognostic mai puțin favorabil
Mixt	O combinație a ambelor subtipuri de mai sus Pot fi prezente concomitent sau altenativ	Cel mai frecvent subtip

Cadranul 15.19 Metoda de Evaluare a Confuziei (CAM) ca instrument de screening pentru delir[a]

Caracteristica	Descriere
1. Debut acut și evoluție fluctuantă *ȘI*	Adesea din informații colaterale Există dovezi ale unei modificări acute a statusului mental față de situația bazală a pacientului? Comportamentul (anormal) fluctuează în decursul zilei?
2. Neatenție	Are pacientul dificultăți în concentrarea atenției, ex. distractabilitate, cu dificultatea de a urmări conversația?
ȘI **3. Gândire dezorganizată** *SAU*	Este gândirea pacientului dezorganizată sau incoerentă, ex. conversație rătăcitoare (nestatornică) sau irelevantă, flux de idei neclar sau ilogic sau trecere imprevizibilă de la un subiect la altul?
4. Nivel alterat al conștienței	Care este nivelul de conștiență al pacientului? Normal – alert Anormal – vigilent (hiperalert), letargic (somnoros, poate fi trezit cu ușurință), stuporos (dificil de trezit) sau comatos (nu poate fi trezit)

[a]Diagnosticul de delir prin CAM necesită prezența:
- ambelor caracteristici 1 *și* 2
- și *fie* 3 sau 4.

- polachiurie sau micțiuni imperioase
- incontinență urinară
- delir
- scăderea mobilității
- disconfort suprapubian
- febră
- hematurie vizibilă (macroscopică).

Investigații

O urocultură recoltată din mijlocul jetului urinar (MSU, Midstream Specimen of Urine) trebuie să ghideze utilizarea antibioticelor înainte de inițierea lor, dacă există incertitudini cu privire la diagnostic. Pe termen lung aceasta poate ajuta la reducerea rezistenței microbiene. Bandeletele de testare urinară au o valoare limitată (**Cadranul 15.21**).

Bacteriuria asimptomatică este o colonizare bacteriană fără infecție activă la nivelul tractului urinar. Poate produce rezultate fals pozitive în cazul utilizării bandeletelor de testare și poate crește numărul de leucocite la evaluarea probelor din MSU.

Cadranul 15.20 Tratamentul delirului

Acesta este centrat mai ales în jurul intervențiilor multifactoriale:
1. Identificați precipitanții care stau la baza apariției delirului, ex. constipația, medicațiile noi, durerea, dezechilibrul electrolitic, infecția.
2. Abordați cauzele tratabile.
3. Corectați deficitele senzoriale, ex. protezare auditivă, ochelari.
4. Reduceți senzorii care distrag atenția, ex. închiderea unor draperii, reducerea zgomotelor puternice, menținerea neschimbată a personalului, iluminare delicată
5. Re-orientare (atunci când nu se induc neplăceri prin astfel de procedee):
   - Ceas/calendar
   - Radio
   - Obiecte personale
   - Fotografii de familie
   - Documente de tipul „AJUNGI la mine"/„Acesta sunt eu" – pot fi utilizate pentru a organiza informația de bază care va ajuta în tratament și la îngrijire.
6. Sprijin social și prezența familiei – încurajați și permiteți membrilor familiei să fie prezenți. Orice idei delirante sau halucinații nu trebuie să fie nici aprobate, dar nici contestate.
7. Măsurile farmacologice au un beneficiu limitat).

Cadranul 15.21 Teste urinare tip bandeletă pentru diagnosticarea infecției de tract urinar

Ghidul *Public Health England* (Sănătatea Publică Anglia) (2018) sugerează a nu se utiliza teste urinare tip bandeletă la populația de peste 65 de ani.
- În conjuncție cu simptomele, bandeletele au o sensibilitate de circa 77%.
- În absența simptomelor (ex. ca element de screening la un pacient având confuzie), sensibilitatea scade la 44%.
- Frecvența pozitivării bandeletelor urinare în cazul îngrijirilor instituționalizate este foarte înaltă: până la 50% dintre pacientele din căminele de îngrijiri de lungă durată prezintă bacteriurie asimptomatică. La rezidenții care nu se află în cămine de îngrijire valorile sunt mai scăzute, mergând de la 6% până la 16% la femeile cu vârste între 65–90 ani.
- Valoarea predictivă negativă a bandeletelor este de 100% la rezidenții din cămine de îngrijiri de lungă durată.
- În cazul prezenței cateterelor (sondelor uretro-vezicale) menținute perioade îndelungate, bandeletele vor fi aproape întotdeauna pozitive (colonizare bacteriană).

Tratament

- În absența manifestărilor sistemice de sepsis (vedeți p. 156), atunci când este suspectată ITU, aceasta se tratează cu antibioterapie empirică.
- Revizuiți sensibilitatea microbiană prin antibiograma din MSU atunci când aceasta este disponibilă.
- Schimbați sonda uretro-vezicală cât mai curând posibil dacă a fost prezentă pentru mai mult de 7 zile înainte de antibioterapie, dacă din punct de vedere clinic acest lucru se poate face în siguranță.

Infecții recurente ale tractului urinar

- Dacă este posibil, opriți antibioticele și trimiteți 2–3 eșantioane MSU pentru antibiogramă.
- Luați în considerare diagnostice alternative dacă antibiogramele MSU repetate sunt negative, inclusiv atrofia vulvovaginală la femeile în peri- și postmenopauză, infecțiile cu transmitere sexuală, uretrita și prostatita.
- Asigurați-vă că simptomele nespecifice nu sunt atribuite în mod incorect unor ITU.
- În cazul ITU cu adevărat recurente, adesea este necesar un tratament specific (**Cadranul 15.22**).

Incontinența urinară

Până la 50% dintre femei vor fi incontinente la un moment dat în cursul existenței lor. Pentru bărbați, simptomele tractului urinar și dificultatea de

Cadranul 15.22 Infecții recurente de tract urinar

- ***Anomaliile structurale*** necesită imagistică ± trimitere la urologie pentru efectuarea cistoscopiei.
- ***Atrofia vulvovaginală*** imită simptomele, în același timp crescând riscul de ITU; estrogenii cu aplicație locală reduc polachiuria.
- ***Constipația*** este cauză de obstrucție.
- ***Practicile igienice*** necesită o revizuire a nevoilor de îngrijire și oferirea de sfaturi.
- ***Specimenul de urină din mijlocul jetului recoltat post-tratament*** permite verificarea bacteriuriei/rezistenței la antibiotice.
- ***Antibioterapia profilactică*** poate reduce evenimentele.
- ***Susceptibilitatea crescută*** la infecții este asociată cu un diabet zaharat slab controlat și cu imunosupresia.

Cadranul 15.23 Măsuri conservative privind gestionarea incontinenței de stres

- ***Întărirea planșelui pelvin*** are o rată de succes mai mare atunci când este supravegheată, dar poate fi efectuată și independent.
- ***Jurnalul vezicii urinare*** determină dacă sunt prezente oricare dintre tipurile de vezică hiperactivă, care necesită tratament.
- ***Revizuirea ingestiei de fluide*** va nota cafeina, ingestia crescută de fluide și diuretice, care măresc debitul urinar și de aceea cresc potențialul de apariție a incontinenței de stres.
- ***Scăderea ponderală*** (dacă indicele de masă corporală este >30) pune mai puțină solicitare asupra mușchilor.
- ***Optimizarea tratamentului unei afecțiuni respiratorii*** reduce tusea, dacă este prezentă; oprirea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei.

a elimina urina sunt de asemenea frecvente, dar mai puțin bine studiate. Incontinența este subdiagnosticată și subtratată. Multe persoane nu vor relata spontan, voluntar, simptomele de incontinență; chiar dacă sunt întrebați în mod direct, nu toți pacienții se vor simți confortabil să vorbească despre ele.

Incontinența are un impact considerabil asupra calității vieții persoanei și adesea asupra relațiilor cu partenerii și familia. Incontinența urinară slab controlată este o cauză frecventă pentru internarea în instituții de îngrijire de lungă durată datorită presiunii pe care o creează asupra persoanei care asigură îngrijirea pacientului. Este asociată independent cu apariția căderilor și este un factor de risc modificabil pentru ele. Pentru pacienții care sunt imobilizați la pat, incontinența poate produce iritație locală în zone predispuse la leziuni de presiune, crescând riscul de distrugere a integrității tegumentare (escare).

Există patru tipuri principale de incontinență urinară, dar adesea se constată o suprapunere a lor (overlap).

Incontinența de stres

Pierderi de urină din vezica urinară datorate unor presiuni mai crescute decât acelea care pot fi tolerate de mușchii pelvini. Această toleranță scăzută este adesea rezultatul slăbirii sau deteriorării planșeului muscular pelvin, iar sarcinile în antecedente reprezintă un factor de risc. O anamneză clasică a acestui tip de incontinență evidențiază faptul că apare cu ocazia tusei, râsului sau a creșterii presiunii intra-abdominale.

Tratamentul poate fi conservativ sau chirurgical. Măsurile conservative pot vindeca incontinența de stres și de aceea reprezintă prima linie de tratament (**Cadranul 15.23**). Dacă ele eșuează, trebuie luată în considerare intervenția chirugicală. Aceasta din urmă are drept obiectiv să sprijine planșeul pelvin fie prin suspendarea vezicii urinare mai sus de sfincterul extern, fie prin întărirea planșeului pelvin.

Incontinența imperioasă (vezica urinară hiperactivă)

În acest tip de incontinență, vezica urinară devine iritabilă, determinând ca persoana să simtă că are o nevoie urgentă, imperioasă, de a o goli atunci când de fapt aceasta nu este plină. Simptomele includ polachiurie, micțiuni imperioase și nicturie. Dacă acestea sunt nou instalate, factorul declanșator poate fi o ITU. De asemenea, și infecția cronică trebuie să fie exclusă drept cauză.

Atunci când se efectuează anamneza, întrebările trebuie să fie mai extinse decât în cazul incontinenței de stres. Multe persoane își vor adapta stilul de viață pentru a minimiza riscul de a deveni incontinente, astfel încât întrebările ar putea include:

- Se întâmplă vreodată să nu ajungeți la timp la toaletă?
- Când simțiți nevoia imperioasă de a merge la toaletă, sunteți în stare să vă abțineți sau trebuie să ajungeți rapid acolo? Ce se întâmplă dacă nu reușiți?
- Dacă vă părăsiți domiciliul, vă planificați deplasarea în funcție de disponibilitatea toaletelor?
- Utilizați tampoane pentru continență?

Tratamentul începe cu măsuri conservative, la fel ca pentru incontinența de stres (**Cadranul 15.23**). Adițional, el include evitarea iritanților vezicali urinari, inclusiv deshidratarea (urina concentrată) și cafeina. Antrenarea vezicii urinare are drept obiectiv o creștere lentă a timpului de la momentul apariției senzației imperioase de a elimina urina și până la micțiune. Dacă aceste măsuri eșuează, unii pacienți vor beneficia de medicamente de tipul antimuscarinicelor (ex. oxibutinin, tolterodin). Aproximativ jumătate dintre pacienți vor opri medicația în primele 3 luni și doar o treime vor mai lua medicamentele la un an de la inițierea lor, din cauza efectelor secundare anticolinergice, acestea incluzând uscăciune oculară și bucală, constipație, confuzie. Acest din urmă efect advers înseamnă că medicamentele sunt relativ contraindicate la pacienții cu afectare cognitivă. Beta-3 agoniștii, precum mirabegron, pot fi utilizați ca o a doua opțiune terapeutică, dar prezintă un risc de hipertensiune accelerată.

Incontinența prin prea plin

Aceasta se datorează obstrucției căii de evacuare a vezicii urinare. Cea mai frecventă cauză este hipertrofia prostatei și de aceea aceasta este o tulburare frecvent întâlnită la bărbații în vârstă. Alți factori precipitanți includ medicamente (ex. anticolinergice) și constipația. Simptomele includ dificultatea inițierii micțiunii, jet urinar slab și scurgeri urinare terminale; incontinența prin prea plin poate conduce la insuficiență renală datorită uropatiei obstructive. Poate fi necesară cateterizarea (sonda vezicală), pe termen scurt sau lung, pentru a ameliora obstrucția.

Incontinența funcțională

Aceasta privește pacientul care nu poate ajunge efectiv la toaletă, fără a constitui o problemă urogenitală primară. De exemplu, o persoană cu mobilitate redusă poate să nu fie capabilă să ajungă la timp la toaletă, dar altfel este continentă dacă mobilitatea este ameliorată. În stări însoțite de alterarea funcției cognitive, precum delirul sau demența avansată, semnalele reprezentând micțiunea nu mai sunt interpretate normal, rezultând o eliminare a urinii fără intervenția unei procesări conștiente a informației și de aceea apare incontinența. Tratamentul necesită CGA pentru a aborda orice componentă modificabilă, așa cum este controlul durerii, spre a obține o mobilitate mai bună. Acesta poate include adaptări ale mediului ambiental care pot face mai ușoară utilizarea toaletei. Mersul regulat la toaletă îi poate ajuta pe aceia care au demență avansată și o mobilitate bună; aceasta implică îndemnarea persoanei să meargă la toaletă la intervale regulate, înainte de a apărea nevoia urgentă, pentru a minimiza riscul de incontinență.

Abuzul și protejarea vârstnicului

Abuzul vârstnicilor este definit ca un act singular sau repetat care provoacă vătămări sau suferință unei persoane în vârstă sau absența unei acțiuni adecvate. Poate avea loc în cadrul oricărei relații în cursul căreia este de așteptat a fi prezentă încrederea. Există o serie de tipuri diferite de abuz (**Cadranul 15.24**) și este destul de frecvent ca mai multe dintre acestea să apară simultan.

Vârstnicii sunt în mod particular vulnerabili la abuz. La nivel mondial, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a identificat că aproximativ 1

314 Medicina geriatrică, fragilitatea și multimorbiditatea

Cadranul 15.24 Unele tipuri de abuz

Tip	Caracteristici	Ce trebuie căutat
Fizic	Ex. lovituri, excoriații (zgârieturi) Utilizarea greșită a medicamentelor, atât sub-tratarea (ex. analgezie inadecvată), cât și supra-medicația (sedare excesivă) Hrănire forțată sau reținerea administrării alimentelor Contenție	Aspecte neobișnuite ale leziunilor Absența unei explicații clare Leziuni frecvente pentru care nu a fost solicitat tratament medical
Sexual	Orice activitate sexuală la care pacientul nu poate sau nu dorește să consimtă	Echimoze, mai ales la nivelul coapselor, feselor și părții superioare a brațelor Sângerare, infecții, durere, afecțiuni cu transmitere sexuală sau prurit în regiunea genitală
Psihologic sau emoțional	Izolare social Îndepărtarea dispozitivelor ajutătoare necesare pentru mobilizare și comunicare Împiedicarea pacientului de a-și satisface nevoile religioase	Modificare a statusului psihologic în prezența unei alte persoane Stimă de sine scăzută sau aspect retras
Financiar sau material	Împiedicarea pacientului de a avea acces la banii proprii și la propriile valori materiale Aranjarea unui nivel mai scăzut de îngrijire pentru a economisi bani (ex. pentru a maximiza o moștenire) Mutarea la domiciliul unei persoane fără a plăti chirie și/sau sub amenințare	Modificări recente, ex. a dreptului de proprietate Obținerea unei procuri permanente după ce pacientul a fost evaluat ca neavând capacitatea mentală de a-și gestiona finanțele
Discriminator	Tratament inegal bazat pe vârstă, funcție cognitivă etc.	
Organizațional sau instituțional	Instituții precum cămine de îngrijire de lungă durată sau cămine rezidențiale, spitale Absența respectului pentru demnitate și intimitate, ex. în timpul îmbăierii sau toaletării	Prioritizarea necorespunzătoare a îngrijirii pentru pacienți mai tineri Excluderea tuturor pacienților cu demență de la reabilitare, indiferent de potențialul lor de a-și reveni
Neglijare sau acte de omisiune	Refuzul accesului la nevoile de bază, inclusiv alimente, adăpost, îmbrăcăminte, încălzire, îngrijire personală sau medicală Deficiența în administrarea adecvată a medicamentelor	Aspect subnutrit Afecțiuni sau leziuni medicale netratate Leziuni de decubit
Auto-neglijare	Deficiențe în menținerea igienei personale, când comportamentul are impact asupra siguranței Condiții mizere sau neigienice Aspect neîngrijit Non-complianța la îngrijire	Risc de sănătate pentru vecini

Cadranul 15.25 Factori de risc pentru abuz

Factori care țin de pacient

- Fragilitatea sau orice altă problemă de sănătate severă
- Dizabilitate fizică sau senzorială, ex. mobilitate redusă, vedere deficitară
- Probleme de memorie sau demență; alte probleme de sănătate mintală; dificultăți de învățare
- Episoade anterioare de abuz
- Venituri reduse sau status socioeconomic scăzut

Factori sociali

- Folosirea greșită a substanțelor de către abuzator
- Probleme de sănătate mentală ale abuzatorului
- Condiții de locuit în comun
- Dependența abuzatorului de persoana în vârstă (adesea financiară)
- Relații familiale dificile
- Izolare socială

Factori care țin de persoana care asigură îngrijirea

- Pregătire sau sprijin deficitare ale personalului, ex. în instituții
- Politici care operează în interesul instituției și mai puțin în cel al rezidenților
- Resurse deficitare, ex. pentru a plăti persoanele care asigură îngrijirea sau pentru a oferi un mediu adecvat

din 10 vârstnici experimentează un abuz în fiecare lună. De asemenea, OMS a constatat faptul că două treimi dintre vârstnicii cu demență au fost abuzați. Obținerea unor date clare este dificilă și există îngrijorarea că aceste valori numerice sunt subestimate. Câțiva factori de risc pentru abuz sunt prezentați în **Cadranul 15.25**.

Adesea vârstnicii se tem să vorbească despre cazuri de abuz cu membrii de familie, cu prieteni sau autorități, fiind raportate mai puțin de 1 din 20 de cazuri reale. Chiar dacă abuzul este recunoscut, multe victime nu doresc să discute sau să continuie plângerile, mai ales dacă este implicată familia.

Afectarea cognitivă este un factor de risc major pentru abuz, situație în care rememorarea de către pacient a unor probleme specifice referitoare la abuz sunt parcelare și nedemne de încredere, făcând dificilă clarificarea suspiciunilor. Elementul cheie este de a fi conștient de problemă și de a avea un prag scăzut pentru escaladarea posibilelor preocupări.

În timp ce bărbații vârstnici au același risc de abuz precum femeile, acestea din urmă prezintă un risc mai înalt de neglijare și de abuz financiar în anumite contexte culturale în care femeile au un statut social inegal, mai ales când ele sunt văduve. De asemenea, femeile pot avea un risc mai înalt de a fi supuse la forme de abuz mai persistente și mai severe, precum și la răniri.

Tratament

Salvgardarea (protejarea) este protecția sănătății și a bunăstării oamenilor, care le permite să-și trăiască viața în siguranță și liberi de a fi neglijați sau abuzați în conjuncție cu propriile lor dorințe și credințe. Strategiile preventive includ:

- sprijin, educație și îndrumare clare pentru pacienți și pentru persoanele care le asigură îngrijirea
- educație la nivel instituțional, precum și ghiduri clare privitoare la gestionarea unor situații specifice, ex. simptomele comportamentale și psihologice ale demenței (BPSD, Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia)
- implicarea pacienților și a susținătorilor în elaborarea politicilor și a ghidurilor
- evaluări externe, ex. Comisia de calitate a îngrijirii (Care Quality Commission).

Recunoașterea abuzului poate fi dificilă. Specialiștii în domeniu trebuie să se situeze la un nivel scăzut al pragului care motivează extinderea preocupărilor, ei putând apoi investiga și acționa acolo unde este cazul. Adesea, aceste acțiuni vor fi conduse de serviciile sociale.

Reabilitarea

Reabilitarea este un proces multidisciplinar prin care nivelul funcțional individual al unei persoane este optimizat, incluzând aspecte ale funcționalității fizice, psihologice și sociale. Se poate desfășura oriunde, de la domiciliul pacientului până la secții de spital de urgență; chiar și în unitățile de terapie intensivă există intervenții care pot ajuta funcționalitatea pe termen lung. Reabilitatea este dependentă de munca îndeaproape cu pacientul și de o MDT mai largă, incluzând (atunci când este relevant) serviciile comunitare și cele spitalicești.

În timp ce accentul este pus pe întoarcerea pacienților la funcționalitatea lor pre-morbidă, trebuie recunoscut că există limite în redobândirea funcționalității, așa cum se întâmplă după un accident vascular cerebral major. În astfel de cazuri, un aspect fundamental al procesului este ajutarea pacientului să se adapteze la noul nivel funcțional.

Cel mai frecvent, ne gândim la intervenția reabilitării după o boală acută, precum un accident vascular cerebral sau o pneumonie. Totuși, procesul joacă un rol cheie și în afecțiuni cronice, precum boala Parkinson sau reducerea mobilității. Este din ce în ce mai mult recunoscut rolul reabilitării în pregătirea persoanelor pentru intervenții cum sunt cele chirurgicale; aceasta este recunoscută drept „prereabilitare" și are ca obiectiv accelerarea recuperării, precum și ameliorarea evoluțiilor pe termen lung.

O serie de factori afectează rezultatul probabil al reabilitării:

- ***Statusul premorbid.*** Un pacient mai fragil este mai puțin probabil să se amelioreze la fel de mult față de cei care au fost mai robuști anterior afecțiunii lor acute.
- ***Motive de deteriorare.*** O leziune sau afecțiune acută, în urma căreia ne putem aștepta la o recuperare completă sau aproape completă, trebuie să fie comparată cu o boală de bază progresivă, cum ar fi un neoplasm sau o boală de neuron motor, în care este posibil să se obțină câștiguri pe termen scurt, dar în cazul cărora, pe termen lung, pacienții se vor deteriora.
- ***Comorbidități.*** Unde este posibil, acestea trebuie abordate prin CGA. Domeniile care aduc un beneficiu deosebit includ tratamentul durerii (ex. în artrita genunchiului), al tensiunii arteriale (prea scăzută poate crește riscul de cădere) și al bolii Parkinson (sincronizarea sesiunilor de reabilitare cu perioadele zilei când controlul bolii este mai bun).
- ***Afectarea cognitivă.*** Aceasta poate reduce capacitatea pacientului de a urma instrucțiuni în intervalele dintre sesiunile de reabilitare. Totuși, pot apărea îmbunătățiri semnificative și funcția cognitivă singură nu ar trebui să excludă reabilitarea. Clinicianul ar trebui să fie, de asemenea, conștient că recunoașterea și tratarea durerii la pacienții cu demență poate fi dificilă, dar că un control slab al acesteia poate avea un impact asupra progresului pacientului.
- ***Depresia.*** Este necesar să fie suspectată atunci când pacienții nu reușesc să progreseze așa cum era de așteptat. Încercarea de a discrimina între depresie și o reacție de adaptare ca urmare a unei afecțiuni acute (ex. pierderea funcționalității ca urmare a unui accident vascular cerebral) poate fi dificilă și, în consecință, monitorizarea pentru mai multe săptămâni este adesea necesară.
- ***Motivația.*** Reabilitarea presupune efort din partea pacientului și, din acest punct de vedere, există o mare variabilitate în ceea ce privește cât de mult dorește fiecare persoană să se implice.

Ar trebui făcută o distincție între pacienții care au o șansă realistă de a realiza o îmbunătățire considerabilă și aceia care nu au o șansă realistă de a demonstra o schimbare semnificativă. Unul dintre principiile cheie al reabilitării este stabilirea obiectivelor, cu ținte clare și realizabile pe o perioadă de timp adecvată. De exemplu, la un pacient care necesită un cadru de mers tip Zimmer și ajutorul din partea a două persoane pentru a se transfera din pat pe scaun, mai degrabă decât a fi stabilit ca obiectiv „Ameliorarea transferului", o țintă mai bună ar fi „Să se dezvolte un transfer cu ajutorul unei singure persoane și a unui cadru Zimmer în decurs de o săptămână".

Planificarea complexă a externării

Planificarea externării poate reprezenta un echilibru complex între gestionarea riscului, a așteptărilor și a resurselor. Necesită o cooperare multidisciplinară strânsă între sistemele de îngrijire primare și secundare pentru a se potrivi cel mai bine cu dorințele pacientului. Destinația externării dintr-un spital de acuți poate fi direct acasă sau către o facilitate de îngrijire intermediară pentru continuarea reabilitării sau a convalescenței. O serie de factori afectează externarea și destinația pacientului (**Cadranul 15.26**).

În mod tipic, atunci când pacienții sunt pregătiți pentru externare, se efectuează evaluări în spital; totuși, acestea pot implica explorarea mobilității pacientului într-un loc unde distanțele pot fi semnificativ mai mari decât la domiciliu, iar evaluările referitoare la utilizarea bucătăriei se desfășoară într-un mediu nefamiliar. Vizitele la domiciliu efectuate de specialiști în terapie ocupațională evaluează capacitatea pacientului de a funcționa în mediul propriului domiciliu, iar persoanele evaluate au o performanță semnificativ mai bună acolo. Anumite scheme, precum Externare pentru Evaluare (D2A, Discharge to Assess), completează toate evaluările la domiciliul pacientului, cu echipament esențial și îngrijiri puse la punct în aceeași zi. Aceasta poate reduce timpul petrecut în spital și adesea are drept rezultat o reducere a nevoilor de îngrijire comparativ cu acelea care au fost prezise pe baza evaluărilor din spital.

Gestionarea riscului este o parte crucială a planului de externare. Riscul nu poate fi eliminat complet din nici o externare; scopul este de a recunoaște riscurile predictibile, de a le minimiza, și apoi de a lua decizii în continuare cu implicarea persoanei respective.

În afara domiciliului propriu, există opțiuni alternative pentru vârstnici. Cele mai frecvent disponibile în Marea Britanie sunt prezentate în **Cadranul 15.27**.

Presiunea asupra persoanei care asigură îngrijirea

O definiție larg acceptată a persoanei care asigură îngrijirea („carer") este cineva care oferă sprijin neplătit, neoficial familiei sau prietenilor care nu se pot descurca fără acest ajutor. În Marea Britanie există aproximativ 5 milioane de persoane care asigură îngrijirea și care sunt neplătite. Mulți se luptă cu solicitările inerente rolului lor. Ei își pot pierde sentimentul sinelui și propria bunăstare sau au un nivel crescut de anxietate și stres, mai ales dacă sunt supuși la:

- abuz fizic și verbal crescut
- treziri nocturne.

Alți factori care au un impact major includ depresia pacientului care este îngrijit și incontinența, incontinența de materii fecale fiind în mod particular dificil de gestionat pentru persoanele care asigură îngrijirea. Aceste persoane, la rândul lor, pot să prezinte propriile lor probleme medicale. Nu ar trebui să fie făcute presupuneri cu privire la capacitatea sau dorința persoanei care asigură îngrijirea fie de a începe să preia responsabilitatea, fie de a continua procesul de îngrijire a unui pacient. Persoanele care vor asigura îngrijirea trebuie să fie implicate activ în deciziile referitoare la îngrijirea pacientului.

Modalități de a reduce solicitarea persoanei care asigură îngrijirea:

- ***recunoașterea și aprecierea*** a ceea ce face persoana care asigură îngrijirea
- ***sprijin financiar***, ex. indemnizație de îngrijire sau prezență
- ***maximizarea stării de performanță***, ex. ușurarea realizării transferurilor
- ***abordarea comorbidităților***, ex. tratarea depresiei
- ***perioade de răgaz*** (de „respiro"), ex. centre de zi, unde persoanele care sigură îngrijirea își pot lua timp liber; răgaz rulant, unde pacientul petrece 1–2 săptămâni în fiecare lună, de exemplu într-un cămin de îngrijiri de lungă durată; precum și solicitarea ajutorului din partea prietenilor și a familiei pentru anumite perioade, fie în mod regulat sau pe o bază mai ad hoc

Cadranul 15.26 Factori care afectează externarea planificată

Factori care țin de pacient

- ***Dorințele pacientului.*** Unii pacienți doresc în mod disperat să rămână în propriile locuințe cât mai mult posibil, în timp ce alții se simt acolo ca prinși în cursă și izolați, preferând un loc unde să existe alți oameni în jur, precum un cămin de îngrijiri.
- ***Probleme medicale și prognostic.*** A fost rezolvată problema care a dus la internare (ex. fractura de șold, pneumonia) sau este probabil a fi o afecțiune progresivă (ex. neoplasm pulmonar)? Care este prognosticul probabil? Pentru cei cu un prognostic de scurtă durată, ex. câteva săptămâni, poate fi mai bine să se asume mai multe riscuri și să se maximizeze timpul la domiciliu, spre deosebire de situația în care există un prognostic de durată mai lungă și când este mai adecvat să se vizeze reabilitarea.
- ***Status-ul funcțional.*** Cât de mult sunt pacienții capabili să facă pentru ei înșiși? La un nivel simplu, dacă un pacient poate să meargă până la toaletă și înapoi, poate fi oferit sprijin la domiciliu pentru majoritatea celorlalte probleme. Se chinuiau la domiciliu înainte de internare? De ce fel de sprijin au nevoie în cursul nopții, precum mersul la toaletă sau dromomania? Dacă sunt probleme legate de continență, ele pot crea dificultăți la domiciliu; în mod particular incontinența fecală este mai greu de gestionat acolo. Mobilitatea reprezintă o problemă majoră, căderile reprezentând unul dintre motivele principale pentru internarea în cămine de îngrijire de lungă durată. N.B. Căderile pot apărea oriunde, inclusiv la domiciliu, în spital sau în cămine de îngrijire, deși ultimele două dispun de personal pentru a reduce riscul sau a ajuta după un astfel de eveniment.
- ***Funcția cognitivă.*** Aceasta afectează capacitatea pacientului de a avea grijă de el însuși și de a conștientiza siguranța, precum și capacitatea sa de a solicita în mod adecvat ajutor, fie prin alarme pandantiv, fie prin telefon. Unii pot necesita sprijin crescut în ceea ce privește mesele, fie semi-preparate pentru cuptor clasic sau cel cu microunde, fie livrate la domiciliu. Unii pacienți uită sau au o perspectivă slabă asupra problemelor lor cognitive, caz în care întreruperea furnizării de gaze naturale (de către aparținători sau personalul de îngrijire) poate crește siguranța externării la domiciliu. Inversarea caracteristicilor somnului pacientului (inversarea ritmului zi-noapte) poate crea dificultăți soțului sau soției în dorința de a acorda ajutor, pentru că și somnul lor va fi perturbat. Pacienții cu afectare cognitivă tind să funcționeze mult mai bine într-un mediu familiar decât oriunde altundeva, iar vizitele la domiciliu efectuate de către terapeutul ocupațional trebuie să fie luate în considerare înainte de a fi mutați permanent într-un cămin de îngrijire de lungă durată.

Factori care țin de domiciliu

- ***Adecvarea pentru vârstnicii fragili sau pentru cei cu afectare cognivită.*** Unele cămine sunt mai adecvate decât altele. Spațiile înghesuite sunt dificile, deși este mai ușor pentru persoanele cu mobilitate redusă deoarece se pot sprijini de pereți. Unele căsuțe vechi pot fi drăguțe, dar în același timp deteriorate, cu mici trepte între fiecare cameră care pot reprezenta un adevărat dezastru! Apartamentele moderne construite special pentru vârstnici sunt de obicei de calitate și reprezintă o soluție bună.
- ***Trepte.*** Acestea este posibil să reprezinte o provocare, deși amplasarea unei toalete la fiecare etaj poate ușura mult lucrurile.
- ***Potențial pentru adaptări.*** Există spațiu pentru un elevator? Poate fi adaptată baia pentru un duș în care să se poată intra direct? Poate fi instalat un lift al scărilor?

Factori sociali

- ***Coabitarea.*** Aceasta poate oferi sprijin fizic, de exemplu ajutor pentru îndeplinirea activităților cotidiene (de la spălat și îmbrăcat, până la treburile gospodărești), precum și pe cineva care să poată fi chemat în ajutor dacă există vreo problemă. Luați în considerare nivelul fizic și cognitiv al soțului sau soției, care pot fi la rândul lor fragili și cu multiple comorbidități. Persoane care să asigure îngrijirea și care să locuiască împreună cu pacientul reprezintă o altă opțiune, deși este costisitoare.
- ***Statusul financiar.*** Este pacientul capabil să plătească pentru sprijin și echipament?
- ***Dorințele familiei.*** În timp ce dorințele pacientului sunt de o importanță vitală, membrii de familie sunt aceia care încearcă să refacă o situație favorabilă atunci când lucrurile nu merg bine. Echilibrul dintre dorințele pacientului și aspectele realiste poate fi delicat de stabilit, la fel cum este și echilibrarea lor cu dorințele familiei, acestea din urmă putând fi diferite de acelea ale pacientului. În cazul în care pacientul are capacitatea de a lua decizii privind anumite chestiuni, acestea trebuie respectate ori de câte ori este posibil. *N.B. Acordați atenție abuzului (abuz financiar sau neglijare) atunci când familia, în încercarea de a-și conserva moștenirea, este de acord doar cu un pachet de îngrijire insuficient.*

Resurse

- Disponibilitatea persoanelor care să asigure îngrijirea, precum și a fondurilor pentru ele.
- Disponibilitatea echipamentelor, precum și a fondurilor pentru procurarea lor.
- Accesul la unități de reabilitare.
- Scheme locale pentru îngrijiri domiciliare – poate fi efectuată reabilitarea la domiciliul pacientului?

Cadranul 15.27 Opțiuni de a trăi în altă parte decât la domiciliu în Marea Britanie

- ***Cămine de îngrijire.*** Acestea pot să însemne cămine rezidențiale sau de îngrijiri de lungă durată.
- ***Cămine rezidențiale.*** Acestea sunt potrivite pentru persoanele care au nevoie de un ajutor minim în ceea ce privește mobilitatea, transferurile și o oarecare îngrijire personală.
- ***Cămine de îngrijire de lungă durată.*** Acestea sunt adecvate pentru persoane care necesită un sprijin semnificativ, supraveghere și îngrijire, cu asistente medicale specializate prezente pentru a sprijini acordarea îngrijirilor.
- ***Domiciliu ajutat de administrator/cazare protejată.*** Rezidenții au propriile lor apartamente. Un administrator este disponibil în anumite perioade și este capabil să ofere un anumit tip de ajutor, deși nu în ceea ce privește îngrijirea personală. Frecvent acestea sunt zone comunale.
- ***Cazare protejată cu extra-îngrijire.*** Aceasta este o cazare protejată care dispune la sediul său și de persoane de îngrijire care pot oferi servicii adiționale de îngrijire într-un mod mai flexibil.

- ***vacanțe***, oferite de companii care sunt specializate în vacanțe pentru persoane cu probleme de sănătate, cu persoane de îngrijire la dispoziție; adesea, pacientul și persoana care îi asigură îngrijirea în mod obișnuit vor călători împreună.

Singurătatea

Pe măsură ce oamenii îmbătrânesc și experimentează asocierea dizabilității și fragilității, orizontul lor personal se poate restrânge – în unele cazuri la o singură cameră. Acest fenomen este frecvent asociat cu o creștere a izolării sociale și a singurătății. Aproximativ 50% din populația de peste 75 de ani din Marea Britanie trăiește singură, aproximativ 10% dintre vârstnici declarând singurătatea. Există două fațete principale ale singurătății:

- ***emoțională*** – derivată din absența unei relații intime sau a unui atașament emoțional apropiat (ex. un partener sau un prieten bun)
- ***socială*** – derivată din absența unui grup mai larg de contact sau a unei rețele sociale angajatoare (ex. prieteni, colegi sau persoane din vecinătate).

Singurătatea poate fi privită ca un nou „gigant al geriatriei" și este pusă în legătură cu numeroase efecte negative asupra stării de sănătate. Impactul negativ al singurătății asupra stării de sănătate îl egalează pe acela rezultat din fumatul a 15 țigări pe zi, iar persoanele care suferă un grad înalt de singurătate au o probabilitate de două ori mai mare de a dezvolta boala Alzheimer. Dimpotrivă, persoanele care iau parte la activități pentru menținerea sănătății și pentru păstrarea independenței au o probabilitate mai mică de a se simți izolați și o mai mare probabilitate de a avea sentimentul că trăiesc într-o colectivitate care este adecvată unei îmbătrâniri în bune condiții. Singurătatea are cauze complexe și cele mai eficiente scheme de a-i face față au o perspectivă largă, orientându-se asupra grupurilor cu risc înalt, incluzându-i pe aceia cu situații socioeconomice precare, văduvi, izolați fizic, persoane care au renunțat la conducerea autoturismului, precum și aceia care au afectări senzoriale.

Lecturi suplimentare

Ahmed H, Farewell D, Jones HM et al. Antibiotic prophylaxis and clinical outcomes among older adults with recurrent urinary tract infection: cohort study. *Age Ageing* 2019; 48:228–234.

Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R et al. Relationship between HbA_{1c} and all-cause mortality in older patients with insulin-treated type 2 diabetes: results of a large UK Cohort Study. *Age Ageing* 2019; 48:235–240.

Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary tract infections in older men. *N Engl J Med* 2016; 374:562–571.

ÎMBĂTRÂNIREA ÎN CONDIȚII ADECVATE ȘI AVANTAJELE ÎMBĂTRÂNIRII

În mijlocul retoricii negative obișnuite referitoare la provocările la care trebuie să facă față sistemul de sănătate și societatea în general, trebuie să nu uităm faptul că vârstnicii reprezintă exact aceasta: adulți care au trăit până la vârste înaintate, purtând cu ei propriile personalități, experiențe și individualități. Serviciile de sănătate moderne au fost organizate inițial pentru a oferi tratamente de urgență și salvatoare de viață pentru afecțiuni predominante ale unui singur organ. Astăzi, însă, prezentările la departamentele de urgențe sunt din ce în ce mai mult caracterizate, spre exemplu, de recăderi ale unor afecțiuni cronice, de consecințe ale căderilor, de defecțiuni ale îngrijirii sociale sau dificultăți funcționale, inclusiv scăderea mobilității. Natura activităților departamentului de urgențe s-a schimbat datorită succesului incredibil pe care l-a oferit asistența medicală în ultimul secol, reflectând obiectivul său fundamental: acela de a ajuta toți membrii societății să-și trăiască viețile având o participare deplină în cadrul societății și optimizarea stării lor de bine.

Sănătatea și starea de bine

Institutul pentru Cercetări în domeniul Politicilor Publice (2009) a identificat cinci elemente esențiale ale stării de bine:

- reziliența (capacitatea de a-și reveni după o situație dificilă de orice natură, inclusiv o afecțiune medicală)
- independența
- sănătatea
- venitul și bunăstarea
- a avea un rol și a avea timp.

Construirea rezilienței la nivelul unei persoane și al rețelei sale de sprijin este din ce în ce mai mult considerată drept un tampon împotriva efectelor fragilității. Aceasta poate fi realizată prin optimizarea funcției cognitive, a dispoziției, a rețelelor sociale, a mobilității, a rezervelor fizice și așa mai departe.

Ar fi necesar să fim conștienți că nu trebuie să punem semnul egal între afecțiunea pe care o vedem și lipsa de bunăstare sau de o viață plină de semnificație. Un studiu efectuat de Strawbridge și col. în 2002 a analizat două definiții diferite ale îmbătrânirii de succes utilizate în prezicerea bunăstării, comparând o scală de auto-evaluare cu criteriile lui Rowe și Kahn pentru o îmbătrânire de succes (absența bolii, a dizabilității și a factorilor de risc). Proporția persoanelor care s-au autoevaluat ca având o îmbătrânire de succes a fost de 50,3%, comparativ cu 18,8% clasificați conform criteriilor lui Rowe și Kahn. Deși absența afecțiunilor cronice și menținerea funcționalității au fost asociate pozitiv cu îmbătrânirea de succes pentru ambele definiții, mulți participanți cu afecțiuni cronice și dificultăți funcționale s-au autoevaluat ca având o îmbătrânire de succes.

Există dovezi elocvente și, de asemenea, recomandările NICE (The National Institute for Health and Care Excellence, Institutul Național pentru Sănătate și Excelență a Îngrijirii) care sprijină intervențiile de la mijlocul vieții ca fiind benefice pentru ameliorarea stării de sănătate și reducerea fragilității mai târziu în cursul vieții. Acestea includ:

- renunțarea la obiceiul fumatului
- promovarea activității fizice
- reducerea consumului de alcool
- ameliorarea dietei
- menținerea unei greutăți corporale sănătoase.

Avantaje sociale și economice

În țările cu venituri ridicate, există o populație de vârstnici activă și în creștere continuă, care aduc societății o serie de contribuții majore. Un studiu Age UK a identificat faptul că în anul 2013 vârstnicii au contribuit cu o sumă estimată de 61 miliarde lire sterline la economia Angliei (>5% din produsul brut domestic). Aceasta a fost de șase ori mai mare decât suma cheltuită de autoritățile locale pentru îngrijirile sociale. Principalele contribuții financiare au provenit din continuarea activităților profesionale, din îngrijiri neoficiale, din asigurarea îngrijirii nepoților pentru a le permite copiilor proprii să lucreze, precum și din voluntariat. În mod clar, beneficiile se extind mult dincolo de aspectele financiare, abilitățile, cunoștințele și experiența vârstnicilor sprijinind multe aspecte ale societății.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

McCormick J with Clifton J, Sachrajda A et al. *Getting On: Well-being in Later Life*. Institute for Public Policy Research 2009; https://www.ippr.org/files/images/media/files/publication/2011/05/getting_on_1744.pdf.

MDTea podcasts. www.thehearingaidpodcasts.org.uk. A set of podcasts made by a multiprofessional faculty who work with older people - funded by Health Education England (KSS).

National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline 16: *Dementia, Disability and Frailty in Later Life – Mid-life Approaches to Delay or Prevent Onset*. NICE 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng16/chapter/1-Recommendations.

Strawbridge W, Wallhagen M, Cohen R. Successful aging and well-being: self-rated compared with Rowe and Kahn. *Gerontologist* 2002; 42:727–733.

16 Hematologie

Michael F. Murphy, K. John Pasi și Noemi Roy

Abilități clinice în hematologie 320
Introducere 324
Formarea celulelor sangvine (hematopoieza) 324
Factorii de creștere hematopoietici 324
Sângele periferic 324
Celulele roșii (eritrocitele) 325
Eritropoieza 325
Sinteza hemoglobinei 325
Funcția hemoglobinei 326
Anemia: introducere 327
Anemia microcitară 328
Anemia normocitară 332
Anemia macrocitară 333
Anemia megaloblastică 333
Macrocitoza fără modificări megaloblastice 336
Anemia din insuficiența medulară (anemia aplastică) 336
Anemii hemolitice:introducere 338
Anemia hemolitică congenitală 338
Defecte ale membranei eritrocitare 338
Anomaliile hemoglobinei 340
Talasemiile 341
Anemia falciformă 344
Tulburările metabolice ale celulei roșii 348
Anemia hemolitică dobândită 351
Anemiile hemolitice autoimune 351
Anemia hemolitică imună indusă de droguri 353
Anemia hemolitică aloimună 353
Anemia hemolitică non-imună 354
Anemia hemolitică mecanică 355
Policitemia 355
Splina 356
Transfuziile de sânge 357
Grupele sangvine 357
Procedura pentru transfuziile sangvine în spitale 358
Teste de compatibilitate pretransfuzionale 358
Cererea de sânge 359
Complicațiile transfuziilor de sânge 359
Prevenția transfuziilor eronate de sânge 360
Complicațiile non-imunologice 361
Strategii pentru evitarea transfuziilor inutile 362
Sângele, componentele sângelui și produși din sânge 362
Leucocitele 365
Neutrofilele 365
Eosinofilele 366
Basofilele 367
Monocitele 367
Limfocitele 367
Hemostaza 367
Peretele vascular 367
Trombocitele 367
Coagularea și fibrinoliza 368
Investigarea tulburărilor de sângerare 370
Tulburări vasculare 372
Tulburări plachetare 372
Trombocitopenia 372
Tulburări ale funcției plachetare 374
Trombocitoza 374
Tulburări de coagulare moștenite 375
Tulburari de coagulare dobândite 377

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Medicii hematologi tratează pacienți cu boli ale sângelui. Prezentul capitol ia în discuție noțiuni generale de hematologie generală cum ar fi investigarea anemiilor, a afecțiunilor non-maligne ale leucocitelor și a coagulopatiilor, precum și abordarea transfuziilor de sânge. Malignitățile hematologice (vezi Cap. 17) și boala trombotică (Cap. 29) sunt tratate în alte secțiuni.

Aptitudinile și responsabilitățile hematologilor trec dincolo de îngrijirea pacienților cu patologii hematologice specifice care se prezintă la cabinete și în secțiile de specialitate, și includ verificarea acurateței rezultatelor analizoarelor de hematologie, stabilirea că sângele utilizat pentru transfuzii este sigur și disponibil când și unde este nevoie, și sprijinul acordat altor specialități în interpretarea rezultatelor testelor de laborator și utilizarea produselor din sânge.

La nivel de absolvent, obiectivele educaționale esențiale pentru hematologia generală sunt:

- înțelegerea anemiei – cauzele, investigarea și gestionarea acesteia
- stabilirea dacă anomaliile leucocitelor și ale trombocitelor sunt datorate unor boli primar hematologice sau sunt secundare
- înțelegerea modului în care se efectuează transfuziile de sânge și a mecanismelor prin care siguranța acestora este asigurată
- înțelegerea mecanismelor tulburărilor de hemostaza și tromboză, precum și investigarea și gestionarea acestora.

Modalitățile specifice de învățare a hematologiei includ participarea la vizita pacienților spitalizați, la consultații ambulatorii de hematologie pentru a înțelege problemele care duc la adresarea pacientului către hematolog dinspre practica medicală generală, la spitalizarea de zi, pentru a înțelege gestionarea imediată și pe termen lung a tulburărilor hematologice, și participarea la întâlniri cu laboratorul de morfologie, în care aspectele de laborator sunt corelate cu demersurile clinice.

ABILITĂȚI CLINICE ÎN HEMATOLOGIE

Anamneza

Simptomatologia întâlnită în bolile hematologice este, în general, cauzată de anumite anomalii ale diferitor linii celulare (vezi **Tabelul 16.1**). Pe lângă o anamneză completă și o examinare detaliată a pacientului, trebuie investigate în mod particular elementele de mai jos.

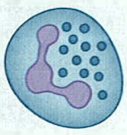
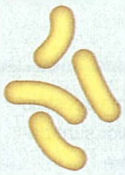
Examenul obiectiv

Figura alăturată ilustrează o serie de semne și simptome ale bolilor hematologice. Majoritatea pot fi atribuite efectelor supra- sau sub-producerii diferitelor linii celulare sau, sunt caracteristici ale patologiei hematologice subiacente (ex. splenomegalia).

Investigații

Investigarea bolilor hematologice începe, în general, cu examinarea sângelui periferic (**Cadranul 16.1**). Aspiratul măduvei osoase, cu sau fără biopsie, este o investigație esențială în diagnosticul și monitorizarea multor tulburări hematologice. Aceste proceduri permit evaluarea celularității (crescute sau scăzute?), precum și a morfologiei (au celulele precursoare ale celulelor sangvine aspect normal?). **Fig. 16.1** (p. 322–323) ilustrează această procedură, precum și liniile celulare prezente în măduva osoasă; vezi și pagina 328 și **Cadranul 16.2**.

Tabelul 16.1 Întrebările cheie din istoric și semnele clinice sunt evidențiate pentru a ghida investigarea numărului anormal de celule și a prezentărilor hematologice obișnuite

	Prea multe	Prea puține
Celule roșii	**Prea multe celule roșii** • Cefalee și vedere încețoșată • Există hipoxie sau deshidratare? • Ar putea fi crescute secundar altei patologii? • Există asociat un număr ridicat de celule albe, mai ales bazofile? • Verificați JAK_2 pentru policitemie primară	**Prea puține celule roșii** • Dispnee, oboseală • Aveți dureri în piept? • Anemia severă poate agrava bolile ischemice cardiace și are nevoie de tratament rapid • Sunt și celulele albe scăzute? • Gândiți-vă la insuficiența măduvei osoase • Privește tendințele de-a lungul timpului – celulele roșii au mai fost scăzute? • Întrebați despre dietă pentru a căuta posibile deficiențe • Nu uitați că veganii au un aport redus de fier și de vitamina B_{12}
Celule albe 	**Prea multe celule albe** • Aveți vreo infecție recentă? • Neutrofilele crescute sunt de obicei reactive • Există un istoric de alergie, astm, eczema? Acestea cresc numărul eozinofilelor • Nu uitați să solicitați un frotiu de sânge periferic, astfel încât morfologia să poată fi evaluată • Celule albe imature indică tulburări hematologice maligne	**Prea puține celule albe** • Aveți vreo infecție recentă? Aceasta poate fi cauza sau efectul celulelor albe scăzute • Întrebați despre ulcere ale mucoasei bucale și istoricul familial • La femeile tinere poate fi prezentă neutropenia benignă • Istoric complet de consum de droguri • Căutați efectele secundare ale fiecărui medicament consumat de către pacient - celulele albe scăzute apar obișnuit • Asigurați-vă că pacienții cu neutrofile $<1 \times 10^9$ știu la cine să apeleze în caz de febră • Sepsisul neutropenic este fatal dacă nu este tratat rapid cu antibiotice i.v.
Trombocite 	**Prea multe trombocite** • Cefalee, prurit • Aveți sângerări? • Trombocitele foarte mari cresc riscul de sângerare • Există dovezi de infecție sau de patologie malignă? • Trombocitoza secundară este mai frecventă decât cea primară • Căutați splenomegalia: toate tulburările mieloproliferative sunt asociate cu aceasta	**Prea puține trombocite/anormalități de coagulare** • Căutați peteșii și/sau purpură • Aveți vreo infecție recentă? • Trombocitopenia imună este adesea secundară unei infecții virale • Istoric de afecțiuni reumatologice • Istoric complet de consum de droguri • Căutați efectele secundare ale fiecărui medicament consumat de către pacient – trombocitele scăzute sunt frecvente • Asigurați-vă că numărul de trombocite este sigur pentru diverse proceduri • Transfuziile trombocitare sunt rareori necesare pentru trombocitopenia imună • Istoricul sângerării: întrebați despre operații anterioare, nașteri, extracții dentare

Cadranul 16.1 Valorile normale în sângele periferic

	Bărbați	Femei
Hemoglobina (Hb) (g/L)	135–175	115–155
Hematocrit (L/L)	0,4–0,54	0,37–0,47
Numărul eritrocitelor (RCC) (10^{12}/L)	4,5–6,0	3,9–5,0
Volum eritrocitar mediu (VEM) (fL)	80–96	
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM) (pg)	27–32	
Concentrația hemoglobinei eritrocitare medii (CHEM) (g/L)	320–360	
Distribuția celulelor roșii (RDW) (%)	11–15	
Numărul leucocitelor (WCC) (10^9/L)	4.0–11.0	
Numărul trombocitelor (10^9/L)	150–400	
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) (mm/h)	<20	
Reticulocitele	0,5–2,5% ($50–100 \times 10^9$/L)	

General
Culoare - Palid (ex. anemia)
- Plethoric (ex. policitemia)
- Icter
Dispnee

Examen fund de ochi
Hemoragie (ex. în trombocitopenie)
Edem papilar
Dilatări venoase

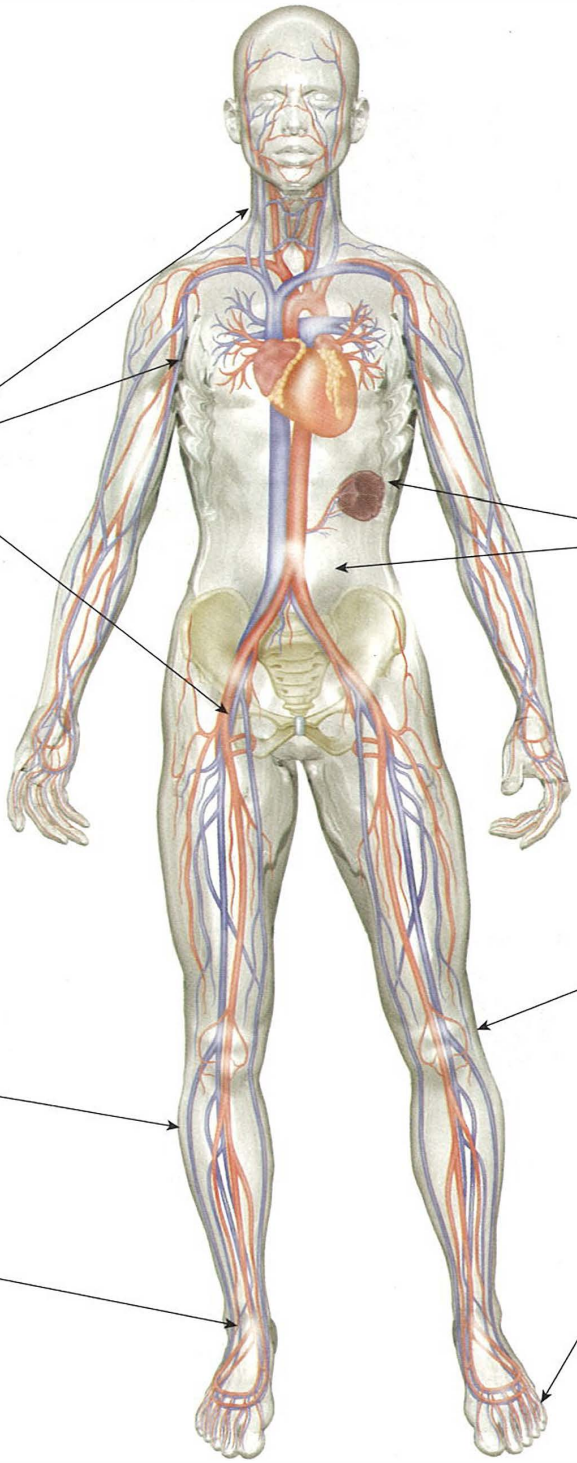
Ganglioni limfatici
Cervicali
Axilari
Inghinali
Alte localizări

Purpura

Peteșii

Tegument
Purpura
Echimoze
Peteșii (trombocitopenia)

Edem



Stomatita angulară

(Din Epstein O 2008 Clinical Examination, 4th edn, cu permisiune)

Cavitatea bucală
Stomatită angulară (deficit de fier)
Buze - telangiectazia hemoragică ereditară
Limba - netedă/glosită
Hipertrofia gingivală (leucemia acută mieloidă)
Amigdale - mărite

Abdomen
Hepatomegalie
Splenomegalie
Ascită
Formațiuni tumorale
Ganglioni limfatici inghinali

Mâini
Koilonichia (deficit de fier)
Perfuzia/circulația
Telangiectazia

Articulații
Tumefacție
Deformare
Mișcări restricționate

Verifică circulația periferică
Degete - gangrenă (ex. trombocitoză)

Gangrenă

(Din Epstein O 2008Clinical Examination, 4th Edn, Elsevier, cu permisiune)

Aspiratul și biopsia osteomedulară

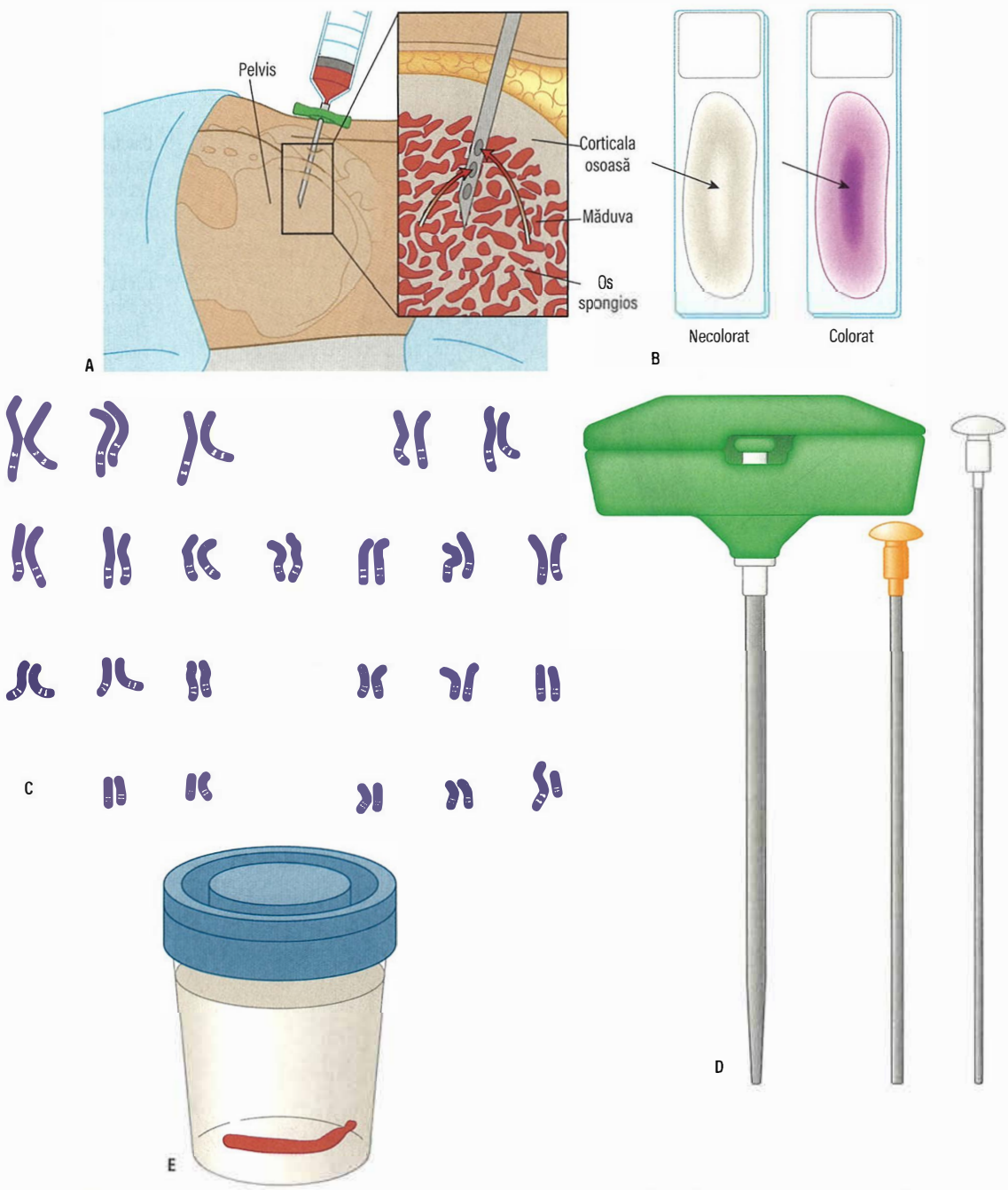
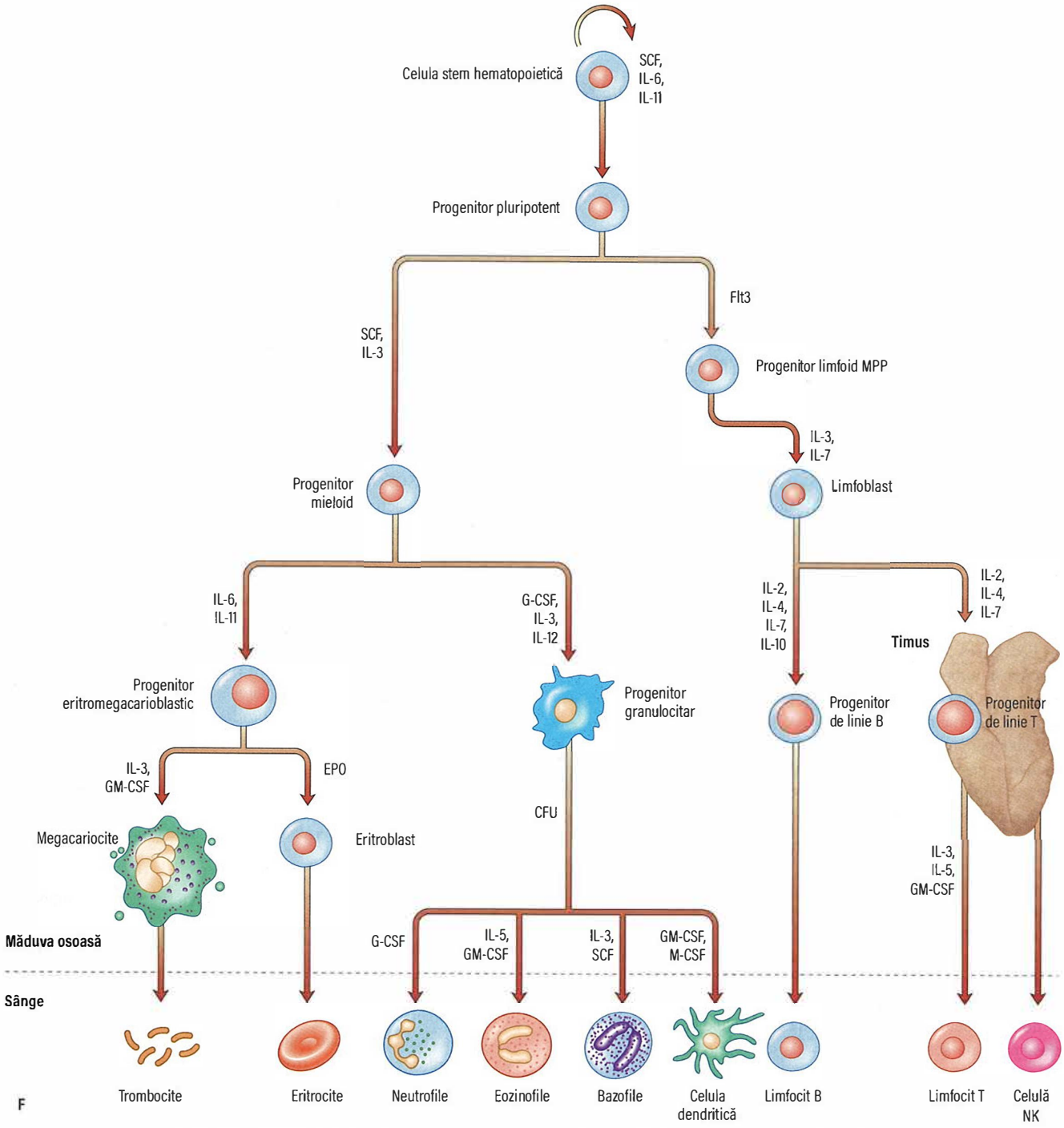


Fig. 16.1 Aspiratul medular și biopsia osteomedulară. (A) Aceasta se realizează, în general, ca o procedură în ambulatoriu, sub anestezie locală, folosind tehnicile de asepsie și antisepsie. După ce se obține consimțământul pacientului, pielea ce acoperă creasta iliacă posterioară este dezinfectată și se injectează anestezicul local, subcutanat și în jurul periostului, care este extrem de bine inervat. Odată ce zona este anesteziată, se folosește un ac de aspirat medular, pentru obținerea unei probe lichide. (B) Proba este etalată pe o lamă, apoi colorată și examinată la microscop pentru morfologie. (C) De asemenea, o probă este trimisă pentru analiza citogenetică, fiind realizat un cariotip care permite identificarea unor rearanjamente cromozomiale, cum ar fi câștigul sau pierderea cromozomilor sau prezența translocațiilor cromozomiale. (D) Pentru a obține o biopsie osteomedulară este nevoie de un ac de biopsie. (E) Biopsia este un fragment osos dur, care trebuie decalcificat în soluții chelatoare înainte de a fi încorporat în parafină. Ulterior sunt efectuate și colorate secțiuni, permițând astfel studierea arhitecturii celulelor medulare și examinarea imunohistochimică pentru a detecta populațiile de celule anormale.



F

Fig. 16.1—continuare (F) Hematopoieza provine din celulele stem pluripotente care dau naștere tuturor tipurilor diferite de celule sangvine, în funcție de prezența moleculelor de reglare interne și externe, a hormonilor și a citokinelor. Ca atare, numărul de celule este precis reglat pentru a răspunde rapid nevoilor organismului. EPO eritropoietină; Flt3, tirozinkinaza 3 asemănătoare Fms; G-SCF, factor stimulator al coloniilor granulocitare; GM-SCF, factor de stimulare al coloniei granulocito-macrofagelor; IL, interleukină; MPP, progenitor multipotent; NK, natural killer; SCF, factorul celulelor stem; TPO, trombopoietină.

INTRODUCERE

Formarea celulelor sanguine (hematopoieza)

Sângele este format din:

- eritrocite
- leucocite
- trombocite
- plasmă, în care sunt suspendate elementele de mai sus.

Plasma este componenta lichidă a sângelui necoagulat, care conține fibrinogen solubil. Serul este ceea ce rămâne după formarea cheagului de fibrină.

Sistemul hematopoietic include măduva osoasă, ficatul, splina, ganglionii limfatici și timusul. Există un turnover celular imens, celulele roșii supraviețuind aproximativ 120 de zile, trombocitele aproximativ 7 zile, iar granulocitele doar 7 ore. În condiții fiziologice se produc pe zi până la 10^{13} celule mieloide noi (toate celulele sangvine, cu excepția limfocitelor), acest lucru necesitând o reglare precisă, în funcție de nevoile organismului.

Insulele de sânge se formează la nivelul sacului vitelin în a treia săptămână de gestație, producând celule sangvine primitive care vor migra spre ficat și splină. Aceste organe sunt principalele sedii ale hematopoiezei de la 6 săptămâni până la 7 luni de gestație, când măduva osoasă devine principala sursă de celule sangvine. În copilărie și la maturitate măduva osoasă este singura sursă de celule sanguine la o persoană normală.

La naștere, hematopoieza are loc în compartimentele medulare ale aproape tuturor oaselor. Pe măsură ce copilul crește, măduva roșie activă este înlocuită treptat de grăsime (măduvă galbenă), astfel încât hematopoieza la adult va fi limitată la nivelul scheletului central și la extremitățile proximale ale oaselor lungi. Doar dacă cererea de celule sangvine prezintă o creștere persistentă, zonele măduvei roșii se extind. Procesele patologice care interferează cu hematopoieza normală pot duce la reluarea activității hematopoietice la nivelul ficatului și splinei, aceasta fiind denumită ***hematopoieză extramedulară***.

Toate celulele sangvine se formează din celulele stem pluripotente. Aceste celule stem au două proprietăți cheie: prima este ***auto-reînnoirea*** – adică producerea mai multor celule stem – iar a doua este ***proliferarea și diferențierea*** în celulele progenitoare, care vor deservi linii celulare specifice. Celulele stem pluripotente se diferențiază în celule sangvine mature, trecând prin stadiul de celule progenitoare intermediare care nu mai au capacitate de auto-reînnoire, ci doar capacitate proliferativă ridicată. Celule progenitoare pot fi clasificate, pe scară largă, în funcție de linia celulară pe care sunt programate să o producă (vezi **Fig. 16.1**). De exemplu, progenitorul limfoid comun (CLP) dă naștere celulelor limfoide T și B; primele sunt produse în timus, în timp ce producția de celule B are loc în principal în măduva osoasă. Progenitorul mieloid comun (CMP) dă naștere tuturor celulelor non-limfoide din măduva osoasă, printr-o serie de celule intermediare progenitoare.

Aceste celule nu pot fi identificate morfologic în biopsiile osteomedulare, dar sunt recunoscute prin capacitatea lor de a forma colonii (reflectând capacitatea lor mare de proliferare) atunci când celulele hematopoietice sunt imobilizate într-o matrice de gel moale, așa-numita unitate formatoare de colonii (CFU), care este denumită în funcție de tipul de celulă pe care o va produce. Celule stem și progenitoare hematopoietice interacționează strâns cu o serie de componente prezente în micromediul specializat al măduvei osoase, acesta incluzând celulele stromale non-hematopoietice, vasele de sânge și matricea extracelulară, creând împreună un micromediu propice pentru dezvoltarea celulelor sangvine. Punctul central al micromediului sunt factorii hematopoietici de creștere, produși de celulele stromale de la nivelul măduvei osoase și nu numai, care sunt reglatori cheie ai producției de celule sangvine.

Factorii de creștere hematopoietici

Factorii de creștere hematopoietici sunt glicoproteinele, care reglează diferențierea și proliferarea celulelor progenitoare hematopoietice și funcția celulelor sangvine mature. Unii factori de creștere sunt prezenți în circulație, în timp ce alții sunt produși în micromediul măduvei osoase de către celulele stromale, precum fibroblaștii, osteoblaștii, celulele endoteliale sau la locul inflamației, de către celule T activate, monocite și macrofage. Factorii de creștere acționează asupra receptorilor de la nivelul suprafeței celulare a celulelor hematopoetice în diferite stadii de dezvoltare, pentru a menține celulele progenitoare hematopoetice și pentru a stimula creșterea producției uneia sau mai multor tipuri de celule, ca răspuns la evenimente cum ar fi hemoragiile sau infecțiile (vezi **Fig. 16.1**).

Acești factori de creștere hematopoietici, incluzând eritropoietina (EPO), interleukina (IL)-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, β-catenină, factorul de celule stem (SCF, factorul Steel sau ligand C-kit) și Fms-like tirozin kinaza 3 (Flt3), acționează prin intermediul receptorului lor specific de pe suprafețele celulare pentru a stimula căile de semnalizarea din interiorul celulei, cum ar fi calea citoplasmatică Janus kinază (JAK). Aceasta, la rândul său, activează cascadele de semnalizare din interiorul celulei, modificând în final expresia genelor din nucleul celular și influențând astfel comportamentul celulei: de exemplu, pentru a promova proliferarea. Factorii de stimulare a coloniei (CSF; prefixul indică tipul celulei – vezi **Fig. 16.1**), precum și interleukinele și EPO, reglează celulele progenitoare specifice fiecărei linii celulare.

Trombopoietina (TPO) este produsă în rinichi, ficat și celulele stromale ale măduvei osoase și acționează pentru a controla producția de trombocite, împreună cu IL-6 și IL-11.

Pe lângă factorii care stimulează hematopoieza, există și factori care inhibă acest proces. Aceştia includ factorul de necroză tumorală (TNF) și factorul de creștere transformant beta (TGF-β).

Tratamentul cu factori de creștere

Mulți factori de creștere au fost produși prin tehnici de recombinare a ADN și sunt utilizați clinic. Exemplele includ:

- factorul de stimulare a coloniei granulocitelor (G-CSF), utilizat pentru recuperarea hematopoietică accelerată după chimioterapie și transplant de celule hematopoietice
- eritropoietină, utilizată pentru tratarea anemiei la pacienții cu boli renale cronice și la pacienții cu anumite neoplazii hematologice
- agoniști ai receptorilor trombopoietinici, folosiți pentru tratarea purpurei trombocitopenice imune.

Sângele periferic

Analizoarele automate de celule sunt utilizate pentru a măsura concentrația de hemoglobină (Hb), numărul și dimensiunea eritrocitelor, a leucocitelor și a trombocitelor (vezi **Cadranul 16.1**). În urma obținerii acestor valori, pot fi calculați alți indicatori. Un frotiu de sânge examinat de un hematolog sau tehnician cu experiență în morfologia celulelor sangvine este încă un adjuvant esențial pentru caracterizarea elementelor de mai sus, permițând evidențierea unor eventuale anomalii celulare. Acest lucru este deosebit de important în unele situații de urgență hematologică, cum ar fi leucemia promielocitară acută (vezi p. 391) sau purpura trombotică trombocitopenică (vezi p. 374), maladii ce necesită terapie specifică în câteva ore de la stabilirea diagnosticului, pentru a preveni ratele mari de mortalitate.

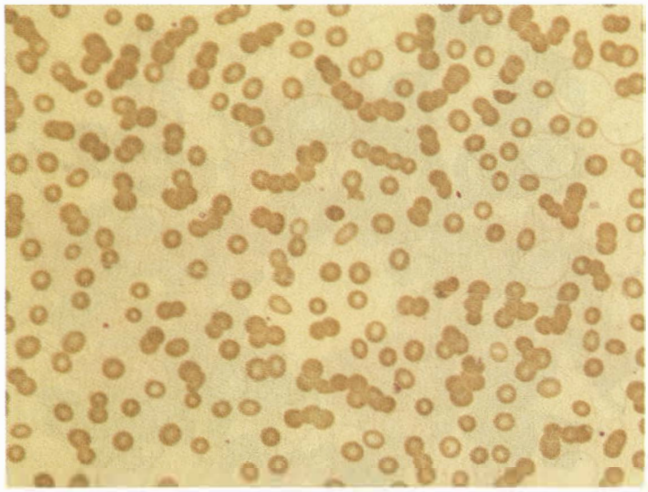


Fig. 16.2 Frotiu de sânge periferic (400×) care prezintă organizarea în fișic a globulelor roșii.. În stări cu concentrație crescută de proteine plasmatice (ex. infecție, inflamație, paraproteină), celulele roșii discoide se dispun ca monedele în fisic.

- ***Volumul eritrocitar mediu (VEM)*** al celulelor roșii este un indice util și este utilizat pentru clasificarea anemiei (vezi **Fig. 16.7**).
- ***Lățimea distribuției celulelor roșii (RDW)*** măsură a variabilității în mărimea globulelor roșii. Creșterea acesteia sugerează o variație crescută a mărimii celulelor roșii – adică a anizocitozei – acest lucru observat în deficiența de fier.
- ***Numărul de celule albe sau numărul de leucocite (WBC),*** se referă la numărul total de leucocite circulante, enumerând în mod specific neutrofile, monocite, limfocite, eozinofile și bazofile.
- ***Reticulocitele*** sunt celule roșii tinere și de obicei reprezintă mai puțin de 2,5% din celulele roșii. Numărul reticulocitelor relevă activitatea eritroidă în măduva osoasă. O creștere a numărului este observată într-o activitate crescută a măduvei: de exemplu, în urma hemoragiei sau hemolizei și în timpul răspunsului la tratamentul cu un produs hematinic specific. Un număr scăzut în prezența anemiei indică un răspuns necorespunzător al măduvei osoase și poate fi observat în insuficiența măduvei osoase (din orice cauză) sau în deficiența hematinică.
- ***Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH)*** este rata de depunere a celulelor roșii într-o coloană de sânge și este o măsură a răspunsului de fază acută. Procesul patologic poate fi imunologic, infecțios, ischemic, malign sau traumatic. Un VSH crescut reflectă o creștere a concentrației plasmatice a proteinelor mari, cum ar fi fibrinogenul și imunoglobulinele. Aceste proteine provoacă formarea fișicului, cu celulele roșii care se grupează astfel (**Fig. 16.2**). VSH-ul crește odată cu vârsta și este mai mare la femei decât la bărbați.
- ***Vâscozitatea plasmatică*** este o măsurătoare utilizată în locul VSH-ului în unele laboratoare. Aceasta depinde de concentrația moleculelor mari, cum ar fi fibrinogenul și imunoglobulinele. Nu este afectată de nivelul hemoglobinei.
- ***Proteina C-reactivă (PCR)*** este o proteină produsă în răspunsul de fază acută. Se sintetizează exclusiv în ficat și crește în 6 ore de la un eveniment acut. Nivelul PCR crește în febră (posibil declanșat de IL-1, IL-6, TNF-α și alte citokine), în afecțiuni inflamatorii și în urma traumatismelor. Specificitatea este mai mare decât în cazul VSH-ului și nu este afectată de nivelul hemoglobinei, dar este mai puțin utilă decât VSH-ul sau vâscozitatea plasmatică în monitorizarea bolilor inflamatorii cronice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES)

CELULELE ROȘII

Eritropoieza

Precursorii celulelor roșii trec prin mai multe etape în măduva osoasă. Primele celule recunoscute morfologic sunt proeritroblaștii. Eritroblaștii mai mici rezultă din diviziunile celulare, iar precursorii conțin progresiv mai puțin ARN după fiecare etapă și mai multă hemoglobină în citoplasmă. Nucleul devine mai dens și este în cele din urmă eliminat din normoblastul tardiv în măduva osoasă atunci când celula devine un reticulocit.

- ***Reticulocitele*** conțin ARN ribozomal rezidual și sunt în continuare capabile să sintetizeze hemoglobina. Rămân în măduvă aproximativ 1–2 zile și sunt eliberate în circulație unde își pierd ARN-ul și devin celule roșii mature (eritrocite) după alte 1–2 zile. Eritrocitele mature sunt discuri biconcave non-nucleate.
- Eritrocitele nucleate (***eritroblaștii tardivi***) nu sunt prezente în mod normal în sângele periferic, dar prezența lor poate fi observată în cadrul hematopoiezei extramedulare, precum și a altor hemopatii (vezi p. 366).
- Aproximativ 10% din ***eritroblaști*** mor în măduva osoasă, chiar și în timpul eritropoiezei normale. Supraviețuirea eritroblaștilor depinde de semnalizarea celulelor de către eritropoietină. Producția în exces a 10% eritroblaști (eritropoieză ineficientă) asigură o scădere rapidă a hemoglobinei – ex. o hemoragie acută sau hemoliză, care determină o creștere a producției de EPO – și provoacă o creștere rapidă a globulelor roșii diferențiate definitiv. Eritropoieza ineficientă este substanțial crescută în unele anemii, cum ar fi talasemia majoră și anemia megaloblastică.
- ***Eritropoietina*** este un hormon care controlează eritropoieza. Această polipeptidă puternic glicozilată cu o greutate moleculară de 30.400 Da este produsă în celulele peritubulare din rinichi (90%) și în ficat (10%). Producția sa este reglată în principal de presiunea de oxigen din țesuturi, aceasta crescând în condiții de hipoxie: ex. anemie sau boli cardiace/pulmonare. Gena eritropoietinei este una dintre genele reglate de calea senzorului hipoxic. Secvența învecinată regiunii 3' a acestor gene contine un element de răspuns la hipoxie, care este necesar pentru inducerea transcripției genei în celulele hipoxice. Factorul 1 inductibil de hipoxie (HIF-1) este un factor de transcripție care se leagă de elementul de răspuns la hipoxie și acționează ca un reglator principal al mai multor gene care răspund la hipoxie. Eritropoietina stimulează o creștere a proporției de celule precursoare ale măduvei osoase, angajate în eritropoieză, permițând unui număr mai mare de precursori eritroizi să supraviețuiască, în timp ce CFU-E sunt stimulate să prolifereze și să se diferențieze. Producția crescută „necorespunzătoare" de eritropoietină apare în cazul anumitor tumori, cum ar fi carcinomul cu celule renale, dar și în alte cazuri, ceea ce duce la eritrocitoza secundară.

Sinteza hemoglobinei

Hemoglobina îndeplinește principalele funcții ale celulelor roșii, transportând oxigen la țesuturi și returnând dioxidul de carbon din țesuturi în plămâni. Fiecare moleculă normală de hemoglobină adultă (HbA) are o greutate moleculară de 68 kDa și este formată din două catene polipeptidice α și două β ($\alpha_2\beta_2$). HbA reprezintă aproximativ

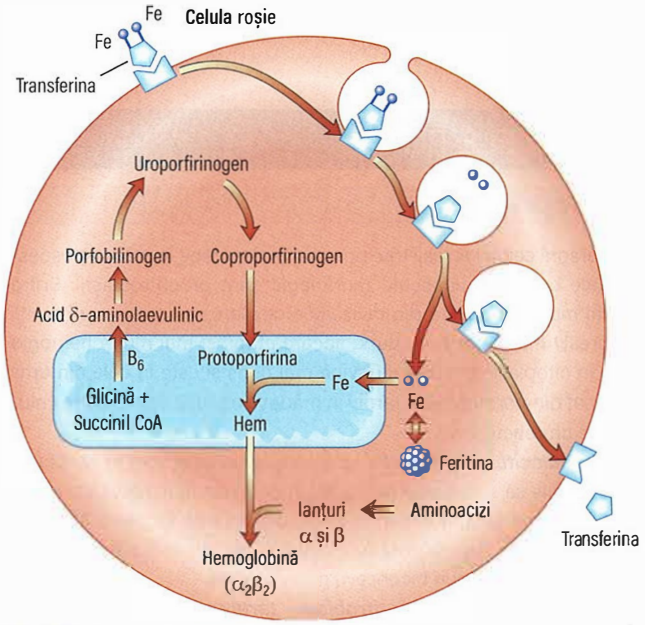


Fig. 16.3 Sinteza hemoglobinei. Transferina se leagă de un receptor de pe suprafața celulele roșii în curs de dezvoltare. Fierul este eliberat și transportat spre mitocondrii, unde se combină cu protoporfirina pentru a forma hemul. Protoporfirina în sine este sintetizată din glicină și succinil CoA. Hemul se combină cu lanțurile α și β (formate la nivelul ribozomilor) pentru a forma hemoglobina.

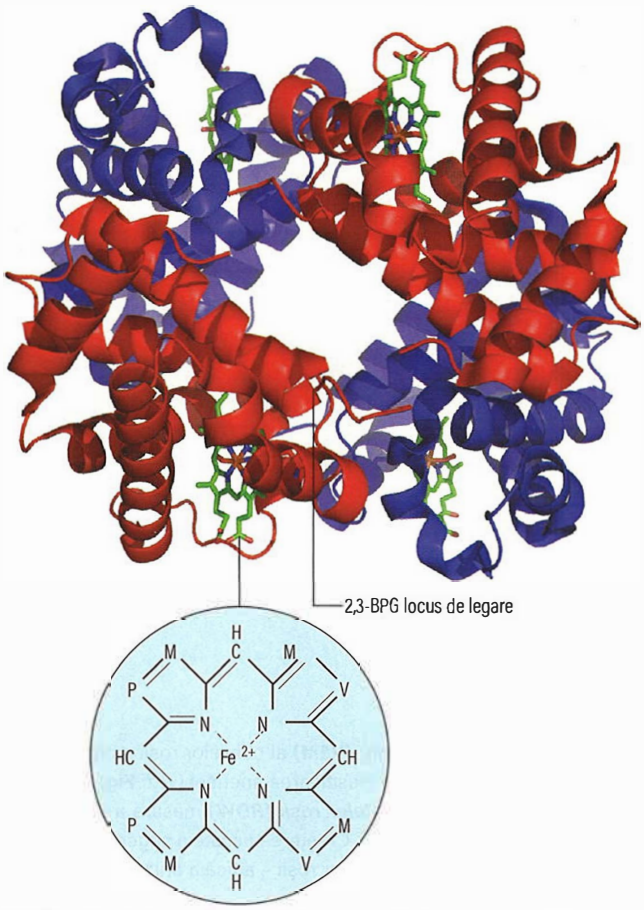


Fig. 16.4 Modelul moleculei de hemoglobină care prezintă lanțuri α (roșii) și β (albastre). Bisfosfogliceratul (2,3-BPG) se leagă în centrul moleculei și stabilizează forma deoxigenată prin legarea încrucișată a lanțurilor β. M, metil; P, acid propionic; V, vinil.

97% din hemoglobina adulților. Alte două tipuri de hemoglobină, HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) și HbF ($\alpha_2\gamma_2$), se găsesc la adulți în cantități mici (1,5–3,2% și <1%) (vezi p. 340).

Sinteza hemului are loc în mitocondriile eritrocitelor în curs de dezvoltare (**Fig. 16.3**). Etapa principală este conversia glicinei și acidului succinic la acidul δ-aminolevulinic (ALA) sub acțiunea ALA sintetazei. Vitamina B_6 este o coenzimă pentru această reacție, care este inhibată de hem și stimulată de eritropoietină. Două molecule de δ-ALA se condensează pentru a forma un inel pirolic (porfobilinogen). Aceste inele sunt apoi grupate în patru pentru a produce protoporfirine și, în urma adiției fierului, se formează hemul. Hemul este apoi introdus în lanțurile globinei pentru a forma o moleculă de hemoglobină. Structura hemoglobinei este prezentată în **Fig. 16.4**.

Funcția hemoglobinei

Forma biconcavă a celulelor roșii oferă o suprafață mare pentru încărcarea, respectiv eliberarea de oxigen și dioxid de carbon. Hemoglobina se încarcă cu oxigen în capilarele pulmonare, unde presiunea parțială a oxigenului este ridicată și hemoglobina are o afinitate ridicată pentru oxigen. Oxigenul este eliberat în țesuturi, unde presiunea parțială a oxigenului este scăzută și hemoglobina are o afinitate scăzută pentru oxigen.

La hemoglobina adultă, o grupare hem este legată de fiecare dintre cele patru lanțuri de globină; grupul hem are un inel de porfirină cu un atom feros, care poate lega reversibil o moleculă de oxigen. Molecula de hemoglobină există în două conformații, relaxată (R) și tensionată (T), corespunzând oxihemoglobinei și respectiv deoxihemoglobinei. Legarea unei molecule de oxigen la deoxihemoglobină crește afinitatea la oxigen a locurilor de legare rămase; această proprietate este cunoscută sub numele de „cooperativitate" și este motivul pentru aspectul sigmoid al curbei de disociere a oxigenului (vezi **Fig. 10.3**). Legarea oxigenului poate fi influențată și de efectori secundari, cum ar fi ioni de hidrogen, dioxid de carbon și bisfosfogliceratului din eritrocite (2,3-BPG). Metabolismul celulelor roșii produce 2,3-BPG din glicoliză, iar legarea 2,3-BPG stabilizează conformația T, reducând astfel afinitatea acestuia pentru oxigen și crecând eliberarea de oxigen în țesuturi. P50 este presiunea parțială a oxigenului la care hemoglobina este saturată în proporție de 50% cu oxigen. Când limitarea principală a transportului de oxigen se află în periferie – de exemplu, în timpul exercițiilor fizice intense sau în anemie – P50 este crescută pentru a îmbunătăți descărcarea de oxigen. Mai mult decât atât, ionii de hidrogen și dioxidul de carbon prezenți în sânge determină reducerea afinității de legare la oxigen a hemoglobinei (efectul Bohr), ajutând la schimbul de dioxid de carbon și oxigen în țesuturi. Când limitarea principală are loc la nivelul plămânilor – de exemplu, în bolile pulmonare sau expunerea la o altitudine mare – P50 este redus pentru a spori încărcarea cu oxigen. Un rezumat al producției și distrugerii normale a eritrocitelor este prezentat în **Fig. 16.5**.

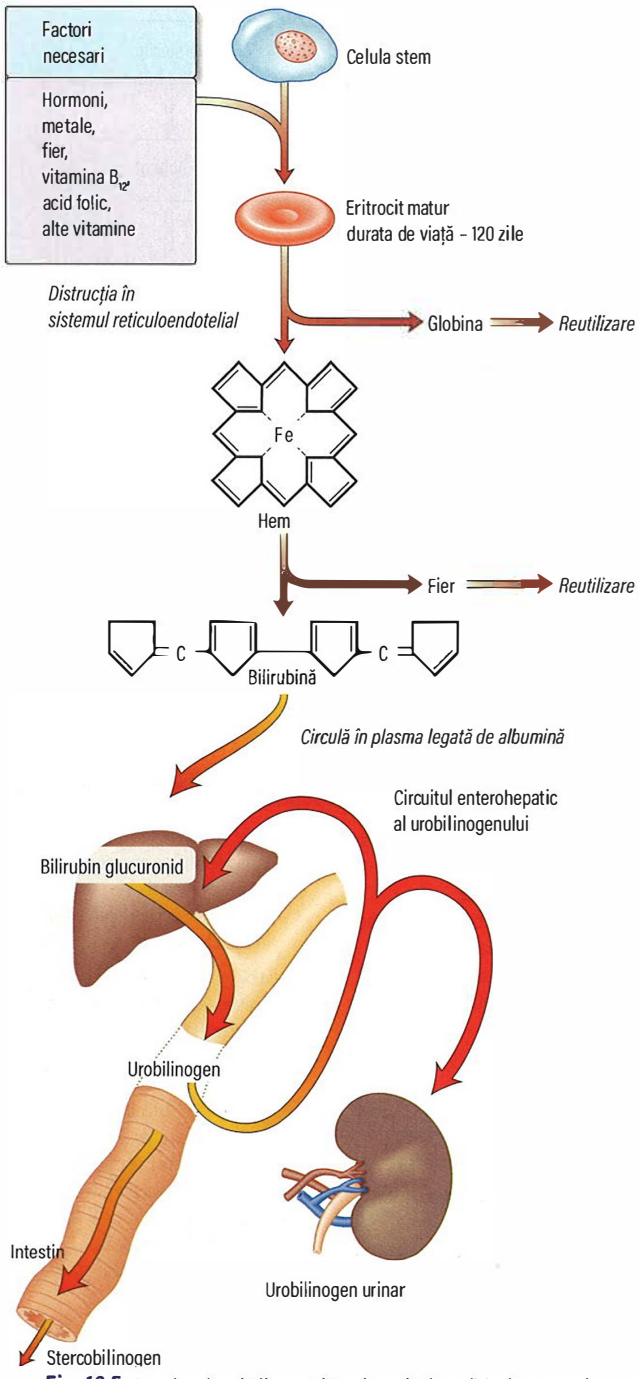


Fig. 16.5 Producția și distrucția eritrocitelor. (Vezi p. 1266.)

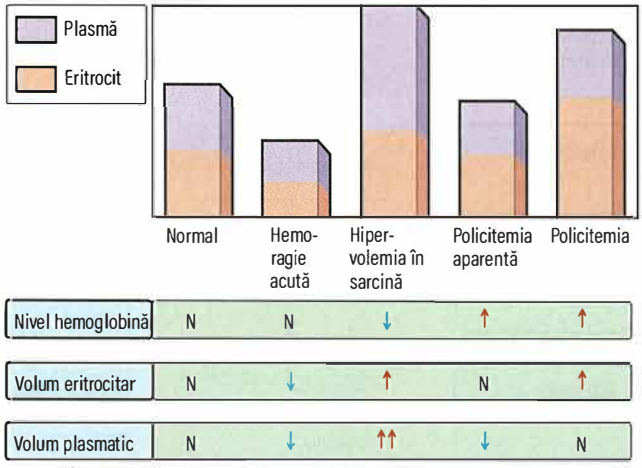


Fig. 16.6 Modificările hemoglobinei în relație cu plasma.

ANEMIA: INTRODUCERE

Anemia este definită de scăderea hemoglobinei în sânge sub nivelul de referință pentru vârsta și sexul individului (vezi **Cadranul 16.1**). Modificările concentrației de hemoglobină pot apărea ca urmare a modificărilor volumului plasmatic, după cum se poate vedea în **Fig. 16.6**. O reducere a volumului plasmatic va duce la o hemoglobină fals crescută; acest lucru poate fi observat în deshidratare și în policitemia aparentă (vezi p. 356). Un volum plasmatic crescut produce o anemie falsă chiar și atunci când este combinată cu o creștere mică a volumului de eritrocite, așa cum apare în sarcină.

Anemia poate fi clasificată în variate moduri. De exemplu, ea poate fi împărțită în funcție de cauză, precum scăderea producției/creșterea distrugerii sau, alternativ, în cauze moștenite sau dobândite. Clasificarea tipurilor diferite de anemie are la bază VEM-ul, după cum se poate observa în **Fig. 16.7**.

Anemiile sunt descrise în mod obișnuit ca:

- hipocrome microcitare, cu VEM scăzut
- normocrome normocitare, cu VEM normal
- macrocitare, cu VEM crescut.

Cu toate că există o justificare biologică pentru această clasificare, unele tipuri de anemie pot fi încadrate în mai multe categorii.

Tablou clinic

Pacienții cu anemie pot fi asimptomatici. Un nivel ușor scăzut de hemoglobină permite compensarea hemodinamică și îmbunătățirea capacității de transport a oxigenului din sânge. O creștere a 2,3-BPG determină o deplasare a curbei de disociere a oxigenului spre dreapta, astfel încât oxigenul să fie mai ușor eliberat în țesuturi. În cazul în care pierderea de sânge este rapidă, vor apărea simptome mai severe, în special la persoanele în vârstă.

Simptome

Simptomele anemiei sunt nespecifice, incluzând dispnee, astenie, fatigabilitate, cefalee, palpitații și lipotimie. Anemia agravează problemele cardiorespiratorii, în special la vârstnici. De exemplu, angina sau claudicația intermitentă pot fi precipitate de anemie. O modalitate bună de a evalua efectele anemiei este raportarea dispneei la niveluri diferite de exerciții fizice (ex. mersul pe o suprafață plană sau urcarea unui etaj).

Semne

- Paloare.
- Tahicardie.
- Suflu sistolic.
- Insuficiență cardiacă.

Semnele specifice observate în diferitele tipuri de anemie includ:

- koilonichia – unghiile au formă concavă, apar în anemia feriprivă de lungă durată
- icter - în anemia hemolitică
- deformări osoase – în talasemia majoră
- ulcere la nivelul membrelor inferioare – apar în asociere cu siclemia.

Anemia este de cele mai multe ori o afecțiune secundară, motiv pentru care trebuie întotdeauna investigată cauza apariției acesteia.

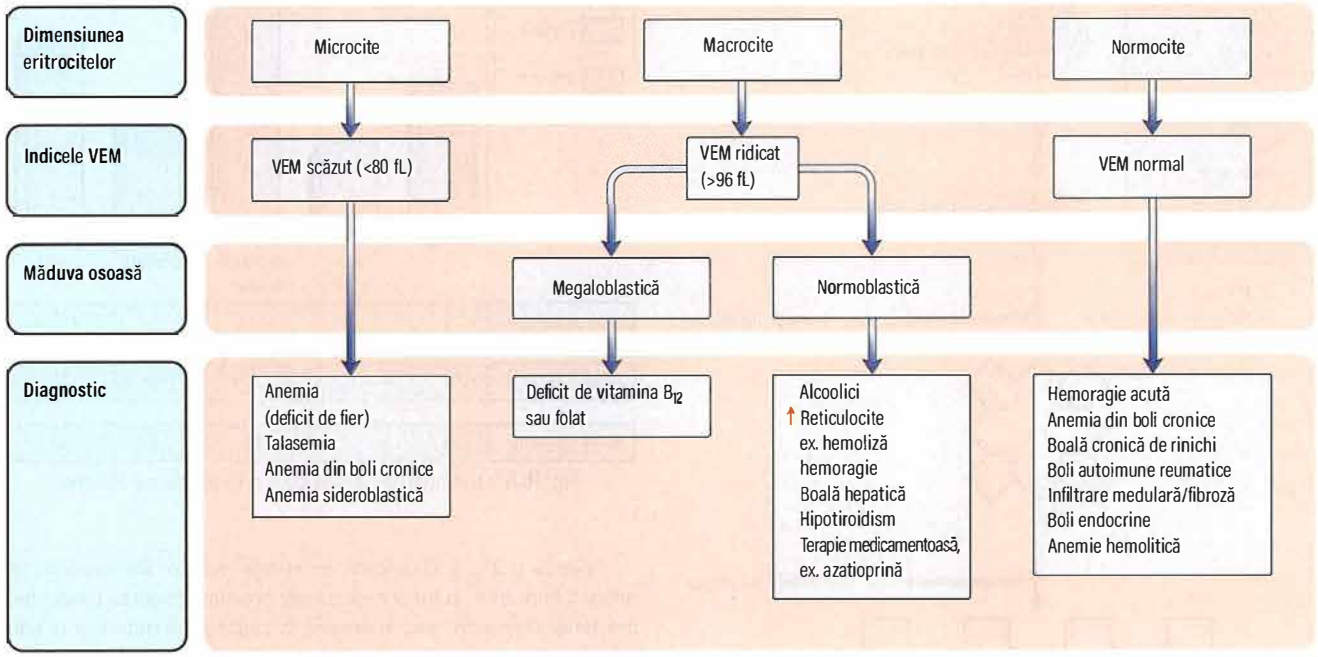


Fig. 16.7 Clasificarea anemiei. VEM, volum eritrocitar mediu.

Investigații

Sângele periferic

O hemoglobină scăzută trebuie evaluată întotdeauna cu:

- indicii eritrocitari
- numărul leucocitelor
- numărul trombocitelor
- numărul reticulocitelor (acesta indică activitatea măduvei)
- frotiu de sânge periferic, deoarece morfologia anormală a celulelor roșii (vezi **Fig. 16.9**) poate indica diagnosticul.

În cazul în care se observă două populații de celule roșii, se spune că frotiul prezintă dismorfism eritrocitar. Acest lucru poate fi, de exemplu, observat la pacienții cu „deficiențe duble", și anume: deficitul combinat de fier și folat în boala celiacă sau în urma tratamentului cu preparate hematinice adecvate la pacienții anemici, unde celulele roșii vechi prezintă modificări asociate cu acel deficit și celulele roșii nou produse au o morfologie normală. Populațiile dimorfice sunt, de asemenea, observate după transfuzia de sânge.

Măduva osoasă

Tehnicile de obținere a măduvei osoase sunt prezentate în **Cadranul 16.2** și la pagina 322.

Examinarea măduvei osoase este realizată pentru completarea investigării anomaliilor descrise la nivelul frotiului din sângele periferic:

- ***Aspiratul medular*** oferă frotiuri care pot fi examinate la microscop pentru morfologia celulelor hematopoietice în curs de dezvoltare. Proba lichidă obținută la aspirație poate fi, de asemenea, utilizată pentru imunofenotipare (evaluarea prezenței sau absenței de antigene pe suprafața celulelor), investigații citogenetice, evaluare pentru markeri moleculari sau cultura microbiologică.
- ***Biopsia osteomedulară*** oferă un nucleu osos care este prelucrat ca probă histologică și oferă o imagine generală a arhitecturii măduvei osoase, a celularității și a prezenței/absenței infiltratelor medulare anormale. Proba poate fi utilizată pentru investigații imunohistochimice.

  Sunt evaluate următoarele:
- celularitatea măduvei
- tipul de eritropoieză (ex. normoblastică sau megaloblastică)
- morfologia tuturor liniilor celulare
- celularitatea diferitelor linii celulare
- infiltrarea măduvei, adică prezența celulelor non-hematopoietice, de tipul celulelor canceroase
- depozitele de fier.

Cadranul 16.2 Tehnici pentru a obține măduvă osoasă

Se explică tehnica pacientului și se obține consimțământul acestuia..

Aspiratul medular

- Locație – de obicei, creasta iliacă
- Anestezie locală
- Folosește un ac special pentru aspirat (ex. Salah)
- Aspiră măduva
- Întinde frotiul
- Colorează cu:
  - Tehnica Romanowsky
  - Colorația Perls (acid ferocianidă) pentru fier

Biopsia osteomedulară

Indicații

- „Proba uscată" obținută prin aspirație
- Evaluare superioară a celularității, ex. anemia aplastică
- Evaluare superioară a prezenței infiltratului sau a fibrozei

Tehnică

- Locație – creasta iliacă (frecvent)
- Anestezie locală
- Folosește un ac special (ex. Jamshidi – mai lung și mai gros ca cel pentru aspirat)
- Obține nucleu osos
- Fixează în formol; decalcifiază – poate dura câteva zile
- Colorează cu:
  - Hematoxilină eozină
  - Colorație reticulinică

ANEMIA MICROCITARĂ

Cel mai frecvent, anemia microcitară apare secundar carenței de fier, care este cea mai frecventă cauză de anemie la nivel global, afectând 30% din populația lumii. Acest lucru se datorează capacității limitate a organismului de a absorbi fierul și pierderii frecvente a acestuia din cauza sângerării. Deși cantitatea de fier din organism este mare, fierul

majoritar este sub forma ferică, insolubilă (Fe^{3+}), care are o slabă biodisponibilitate. Fierul feros (Fe^{2+}) este absorbit mai ușor.

Alte cauze ale anemiei hipocrome microcitare (vezi **Fig. 16.7**) includ defectele în producția de globină (talasemia, vezi p. 341) sau în sinteza hemului (anemie sideroblastică). Când anemia din boli cronice este de lungă durată, restricția de fier duce la o scădere a VEM, iar anemia devine microcitară.

Fierul

Aportul dietetic

Dieta zilnică obișnuită din Marea Britanie conține 15–20 mg de fier, din care, în mod normal, se absoarbe doar 10%. Absorbția poate fi crescută la 20–30% în deficiența de fier și sarcină.

Fierul non-heminic se găsește în principal în cereale, care sunt de obicei fortificate cu fier; aceasta constituie partea principală a fierului alimentar. Fierul heminic este derivat din hemoglobina și mioglobina din tipurile de carne roșie sau organe. Fierul heminic este mai bine absorbit decât fierul non-heminic, a cărui biodisponibilitate este mult mai influențată de alți constituenți alimentari.

Absorbția

Factorii care influențează absorbția fierului și a fierului heminic sunt descriși în **Fig. 16.8** și **Cadranul 16.3**.

Fierul heminic din dietă este absorbit mai rapid decât fierul non-heminic derivat din legume și cereale. Majoritatea fierului este absorbită în intestinul subțire proximal, capacitatea de absorbție scăzând la nivel distal. Transportatorul de hem intestinal este HCP1 (proteina transportoare de hem 1), acesta fiind foarte bine exprimat în duoden. HCP1 este reglată pozitiv de prezența hipoxiei și a deficitului de fier. O parte din fierul heminic poate fi absorbit intact în circulație prin intermediul celor două proteine exportatoare; BCRP (breast

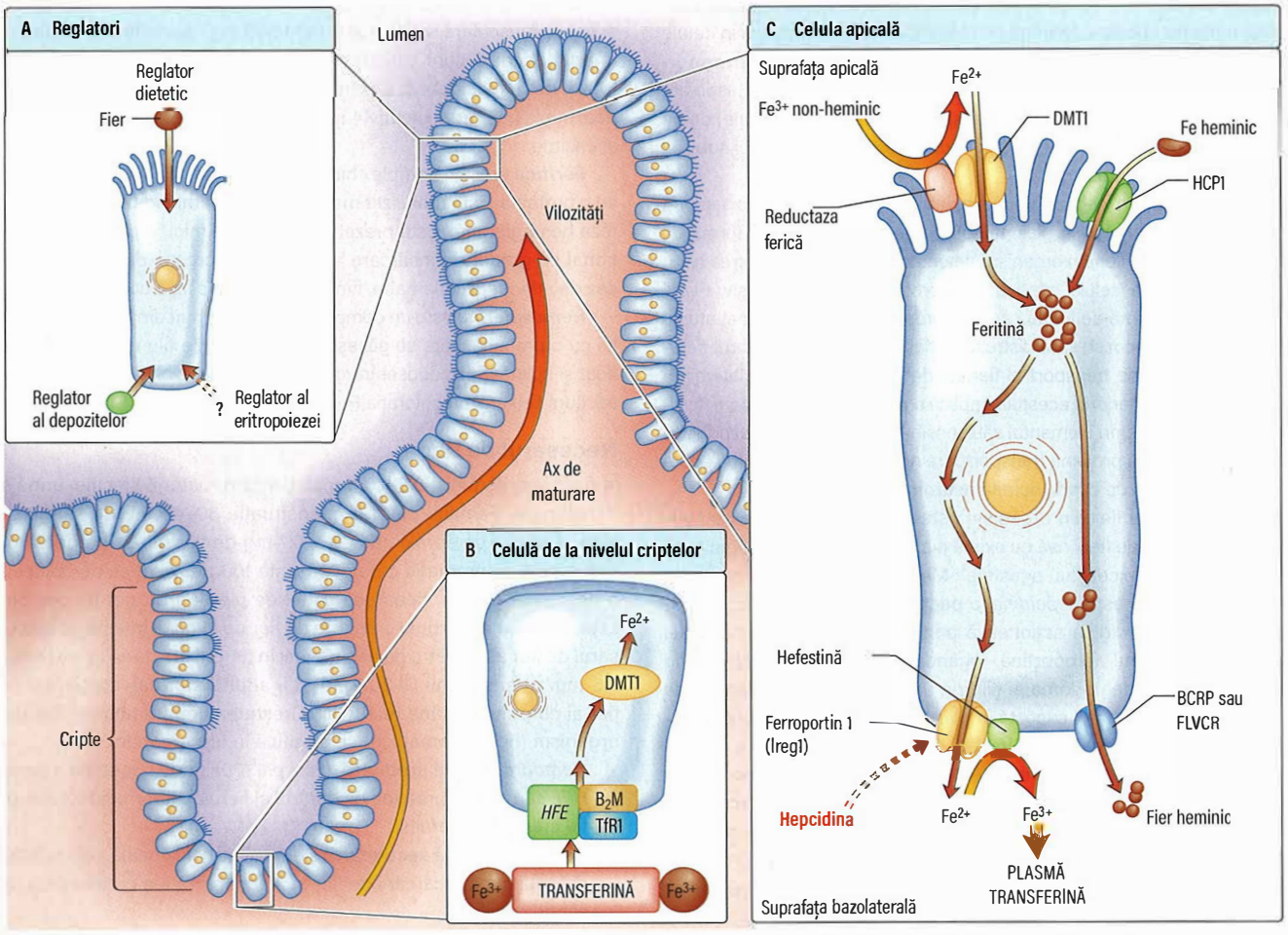


Fig. 16.8 Absorbția fierului. (A) *Reglarea absorbției fierului intestinal.* Celulele absorbante de fier ale epiteliului duodenal își au originea în criptele intestinale, migrând spre vârful vilozităților, pe măsură ce se diferențiază (axa de maturare). Absorbția fierului intestinal este reglementată prin cel puțin trei mecanisme independente, cu toate că proteina numită hepcidină este esențială. În primul rând, absorbția fierului este influențată de aportul recent de fier (reglator dietetic). După un bolus alimentar mare, celulele absorbante sunt rezistente la absorbția fierului timp de câteva zile. În al doilea rând, absorbția fierului poate fi modulată considerabil ca răspuns la depozitele de fier din corp (reglatorul depozitelor). În al treilea rând, un semnal comunică intestinului starea eritropoiezei de la nivelul măduvei osoase (reglator al eritropoiezei). (B) *Celulele de la nivelul criptelor duodenale* percep cantitatea de fier din organism prin legarea transferinei la complexul genic *HFE/B_2M/TfR1*. Enzimele citosolice schimbă starea oxidativă a fierului de la feric (Fe^{3+}) la cel feros (Fe^{2+}). O scădere a concentrației de fier a celulelor criptice reglează transportorul metalic divalent (DMT1). Acest lucru crește pe măsură ce celulele criptelor migrează spre vilozități și devin celule absorbante mature. (C) *Celula apicală*. Fierul dietetic este redus de la starea ferică la cea feroasă prin reductaza ferică a marginii în perie *DMT1* facilitează absorbția fierului din lumenul intestinal. Proteinele de export, de ex. feroportina 1 și hefestina, transferă fierul din enterocit în circulație, în funcție de nivelul hepcidinei. O a doua cale absoarbe fierul heminic intact în circulație prin BRCP (breast cancer resistent protein) și FLVCR(feline leukemia virus subgrupe); B_2M, β_2-microglobulină; FLVCR (feline leukemia virus subgrupe); HCP1, proteină purtătoare de hem-1; *HFE*, gena hemocromatozei ereditare; TfR1, receptor al transferinei.

Cadranul 16.3 Factorii care influențează absorbția fierului

- Fierul heminic este absorbit mai bine decât fierul non-heminic
- Fierul fieros este absorbit mai bine decât fierul feric
- Aciditatea gastrică ajută la păstrarea fierului în stare feroasă și solubilă în intestinul superior
- Formarea complexelor insolubile cu fitat sau fosfat scade absorbția fierului
- Absorbția fierului este crescută în contextul depozitelor scăzute de fier și a creșterii activității eritropoietice, de ex. sângerare, hemoliză, altitudine mare
- Absorbția este scăzută în supraîncărcarea fierului, cu excepția hemocromatozei ereditare, unde este crescută

cancer resistant protein) și FLVCR (feline leukaemia virus subgroup C) vezi **Fig. 16.8**).

Absorbția fierului non-heminic are loc la nivelul duodenului. Fierul non-heminic este dizolvat în prezența pH-ului scăzut al stomacului și este redus de la forma ferică la cea feroasă, sub acțiunea reductazei ferice de la nivelul marginii în perie. Celulele din criptele duodenale au abilitatea de a detecta necesarul de fier al organismului și de a păstra aceste informații pe măsură ce se maturizează în celule ce vor absorbi fierul la nivelul vilozităților. O proteină numită transportorul de metal divalent 1 (DMT1) sau proteina macrofagă asociată rezistenței naturale (NRAMP2), transportă fierul (și alte metale) de pe suprafața apicală (luminală) a celulelor mucoasei intestinului subțire, în interiorul acestora.

Odată ajuns în celulele mucoasei, fierul poate fi transportat prin celulă pentru a ajunge în plasmă sau poate fi depozitat sub formă de feritină. Nivelul de fier din organism detectat înainte de dezvoltarea celulei absorbante în celulă criptică este probabil factorul decisiv. Fierul depozitat sub formă de feritină se va pierde în lumenul intestinal atunci când celulele mucoase sunt distruse, astfel reglându-se echilibrul fierului. Mecanismul de transport al fierului de pe suprafața bazolaterală a enterocitului în interiorul acestuia implică o proteină transportoare, feroportina 1 (FPN 1), prin elementul său sensibil la fier (IRE, iron-responsive element). Această proteină transportoare necesită o altă proteină accesorie dependentă de cupru, numită hefestină (vezi **Fig. 16.8**).

Conținutul de fier din organism este reglat îndeaproape de controlul absorbției de fier, însă nu există niciun mecanism fiziologic pentru eliminarea excesului acestuia. Molecula cheie care reglează absorbția fierului este *hepcidina*, o peptidă de 25 aminoacizi sintetizată în ficat. Hepcidina acționează prin reglarea activității proteinei care exportă fierul, feroportina, legându-se de aceasta, provocând internalizarea și degradarea ei și, prin urmare, scăderea efluxului de fier din țesuturile care îl exportă în plasmă. Prin urmare, valorile crescute ale hepcidinei (care apar în stări de inflamație) stimulate de prezența citokinelor inflamatorii, de ex. IL-6, vor distruge feroportina, limitând absorbția fierului, în timp ce nivelurile scăzute de hepcidină (ex. în anemie, depozite scăzute de fier, hipoxie) vor stimula absorbția acestuia. De exemplu, la pacienții cu hemocromatoză (vezi **Fig. 34.27**), mutațiile genelor *HFE*, *HJV* și *TfR2* întrerup sinteza hepcidinei. Prin urmare, în celulele intestinale, un deficit de hepcidină duce la legarea mai puținor molecule de feroportină, fiind astfel eliberată o cantitate de fier mai mare în plasmă.

Cauzele asocierii anemiilor caracterizate prin eritropoieză ineficientă, precum talasemia, cu absorbția excesivă și necorespunzătoare a fierului au fost pentru mult timp un mister. S-a dovedit, însă, că acest fapt se datorează scăderii hepcidinei și creșterii feroportinei, sub acțiunea unui hormon recent identificat, numit eritroferon (Erfe), produs de către eritroblastele în curs de dezvoltare.

Transportul în sânge

Nivelul normal al fierului seric este de aproximativ 13–32 μmol/L, având un ritm diurn, cu niveluri mai crescute dimineața. Valoarea fierului seric este de mică utilitate clinică pentru evaluarea cantității fierului din organism. Fierul este transportat în plasmă legat de transferină, o β-globulină sintetizată în ficat. Fiecare moleculă de transferină leagă doi atomi de fier feric și este în mod normal saturată în proporție de o treime. Cea mai mare parte a fierului legat de transferină provine din macrofagele sistemului reticuloendotelial și nu din fierul absorbit la nivel intestinal. Acestea reciclează fierul obținut din hemoglobina hematiilor senescente, atunci când acestea sunt distruse. Fierul legat de transferină devine atașat receptorilor specifici ai eritroblaștilor și reticulocitelor din măduvă, fiind ulterior îndepărtat (vezi **Fig. 16.3**).

La un bărbat adult, 20 mg de fier, obținut în principal din descompunerea celulelor roșii în macrofagele sistemului reticuloendotelial, este încorporat în hemoglobină în fiecare zi.

Depozitele de fier

Aproximativ două treimi din cantitatea totală de fier se află în circulație, sub formă de hemoglobină (2,5–3 g la un bărbat adult normal). Restul cantității este păstrată în celule reticuloendoteliale, hepatocite și celule musculare scheletice (500–1.500 mg). Aproximativ două treimi din aceasta sunt stocate sub formă de feritină și o treime sub formă de hemosiderină. Cantități mici de fier se găsesc, de asemenea, în plasmă (aproximativ 4 mg legat de transferină), în mioglobină și enzime.

Feritina este un complex hidrosolubil format din asocierea fierului cu o proteină. Este mobilizat mai ușor decât hemosiderina pentru sinteza hemoglobinei. Este prezentă în cantități mici în plasmă, proporțional cu gradul de încărcare a fierului, dar crește, de asemenea, în caz de infecție și inflamație, fiind o proteină de fază acută.

Hemosiderina este un complex insolubil format din asocierea fierului cu o proteină, care se găsește în macrofagele din măduva osoasă, ficat și splină. Spre deosebire de feritină, este vizibilă la microscop în secțiuni tisulare, cu coloranția Perls.

Necesarul de fier

În fiecare zi se pierd 0,5–1,0 mg de fier prin materiile fecale, urină și transpirație. Femeile pierd la menstruație 30–40 mL de sânge pe lună, o medie de aproximativ 0,5–0,7 mg de fier pe zi. Pierderea de sânge prin menstruație care depășește 100 mL va duce de obicei la o deficiență de fier, deoarece astfel de pierderi nu pot fi compensate, în ciuda absorbției crescute de fier de la nivel intestinal. Necesarul de fier este mărit, de asemenea, în timpul creșterii (aproximativ 0,6 mg/zi) și sarcinii (1–2 mg/zi). La adultul normal, conținutul de fier al corpului rămâne relativ fix. Creșterea conținutului de fier din organism (hemocromatoză) se clasifică în următoarele:

- ***Hemocromatoză ereditară*** (vezi p. 1300), unde o mutație a genei *HFE* sau a altor proteine de control al fierului determină o absorbție crescută a fierului.
- ***Hemocromatoză secundară*** (sideroză transfuzională, vezi p. 343), datorită supraîncărcării de fier în afecțiuni tratate cu transfuzii de sânge regulate.
- ***Suprasolicitarea netransfuzională de fier***, unde eritropoieza ineficientă determină absorbția necontrolată a fierului din intestin sub acțiunea eritroferonului. Aceasta apare în talasemie și alte anemii moștenite (ex. anemia sideroblastică).

Deficitul de fier

Anemia prin deficit de fier se dezvoltă atunci când fierul este insuficient pentru sinteza hemoglobinei. Cauzele sunt:

- pierderi de sânge
- cereri crescute (ex. creștere și sarcină)
- scăderea absorbției (ex. post-gastrectomie)
- aport redus.

În marea majoritate a cazurilor, deficitul de fier este secundar pierderilor de sânge, de obicei de la nivelul uterului sau al tractului gastro-intestinal. Femeile aflate în premenopauză sunt într-o stare de echilibru fragil în ceea ce privește fierul, din cauza menstruației. O cauză frecventă a deficitului de fier la nivel mondial este pierderea de sânge din tractul gastrointestinal datorată parazitozelor, cum ar fi infecția cu viermi intestinali. Calitatea scăzută a dietei, care conține predominant legume, contribuie, de asemenea, la prevalența ridicată a deficitului de fier în țările slab dezvoltate. Chiar și în țările dezvoltate, deficitul de fier nu este neobișnuit în copilărie, când aportul de fier este insuficient pentru cerințele de creștere. Este mai răspândit la sugarii născuți prematur sau unde începerea alimentației diversificate este întârziată.

Tablou clinic

Simptomele anemiei sunt descrise la pagina 327. Următoarele caracteristici clinice cunoscute ale deficitului de fier sunt, în general, observate doar în cazurile cu deficit de fier foarte îndelungat:

- unghii fragile
- unghii cu formă concavă (koilonichie)
- atrofierea papilelor linguale
- stomatită angulară
- păr fragil
- sindrom de disfagie și glosită (sindromul Plummer–Vinson sau Paterson–Brown–Kelly, vezi p. 1169).

Diagnosticul anemiei prin carență de fier se bazează pe istoricul clinic, care ar trebui să includă întrebări cu privire la alimentație, auto-medicație cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS; pot duce la sângerare gastro-intestinală) și prezența sângelui în materiile fecale (care poate semnala prezența hemoroizilor sau a unui carcinom al intestinului inferior). La femei, trebuie să se facă o anamneză atentă cu privire la durata menstruațiilor, la apariția cheagurilor și la numărul de absorbante sau tampoane sanitare utilizate (3–5 pe zi este normal, vezi **Cadranul 39.1**).

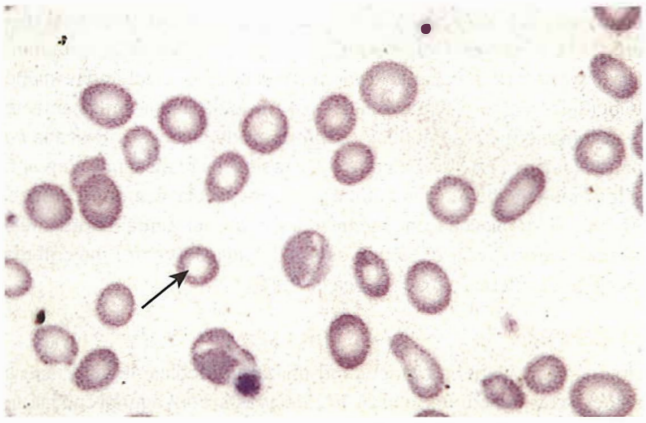


Fig. 16.9 Celule microcitare hipocrome (vezi săgeata) pe un frotiu sanguin. Se pot observa poikilocitoza (variația formei) și anizocitoza (variația dimensiunilor).

Investigații

- ***Hemoleucogramă și frotiu sanguin periferic.*** Un aspect tipic al frotiului este ilustrat în **Fig. 16.9.** Celulele roșii sunt microcitare (VEM <80 fL) și hipocrome (hemoglobină eritrocitară medie (HEM) <27 pg). Există poikilocitoză (variație a formei eritrocitelor) și anizocitoză (variație a mărimii eritrocitelor).
- ***Capacitatea de legare a fierului și fierul seric.*** Fierul seric nu ajută la evaluarea clinică a statusului marțial. Saturația transferinei este o măsură mai precisă, iar deficitul de fier este prezent în mod regulat atunci când aceasta scade sub 19% (**Cadranul 16.4**).
- ***Feritina serică.*** Nivelul feritinei serice reflectă cantitatea de fier depozitat. Valorile normale pentru feritina serică sunt 30–300 μg/L (11,6–144 nmol/L) la bărbați și 15–200 μg/L (5,8–96 nmol/L) la femei. În deficitul de fier simplu, o feritină serică scăzută confirmă diagnosticul. Cu toate acestea, feritina este un reactant de fază acută și nivelul ei crește în prezența bolilor inflamatorii sau maligne și, de asemenea, în prezența leziunilor hepatice. Acest lucru poate duce la un nivel normal sau ușor crescut al feritinei, chiar și în prezența deficitului de fier. Pot fi observate niveluri foarte ridicate de feritină în hepatită și în unele boli rare, precum limfohistiocitoză hemofagocitară (vezi p. 525).
- ***Receptorii solubili ai transferinei.*** Numărul de receptori ai transferinei eliberați în ser de către eritroblaștii măduvei osoase cresc în deficitul de fier. Rezultatele acestui parametru sunt comparabile cu rezultatele obținute în urma aspiratul măduvei osoase, în ceea ce privește estimarea depozitelor de fier. Această analiză poate contribui la distincția dintre anemia din deficit de fier și cea din bolile cronice (vezi **Cadranul 16.4**), putându-se astfel evita efectuarea unei puncții medulare. Cu toate acestea, de obicei nu este disponibilă în practica medicală de rutină. Uneori poate fi o investigație utilă în cazurile complicate de anemie.
- ***Alte investigații.*** Acestea vor fi indicate în urma istoricului și examenului clinic. Investigarea tractului gastrointestinal este deseori necesară pentru a determina cauza deficienței de fier (vezi p. 1185).

Diagnostic diferențial

Prezența anemiei cu microcitoză și hipocromie nu indică neapărat un deficit de fier. Alte cauze frecvente sunt talasemia, anemia sideroblastică și anemia din bolile cronice, în aceste tulburări depozitele de fier fiind normale sau crescute. Diagnosticul diferențial al anemiei microcitare este prezentat în **Cadranul 16.4**.

i **Cadranul 16.4** Anemia microcitară: diagnostic diferențial

	Deficit de fier	Anemia din bolile cronice	Talasemia (α sau β)	Anemia sideroblastică
VEM	Scăzut	Ușor scăzut sau normal	Foarte scăzut pentru gradul anemiei	Scăzut in tipurile ereditare, dar adesea crescut in cele dobândite
Fier seric	Scăzut	Scăzut	Normal	Crescut
CTLF	Crescută	Scăzută	Normală	Normală
Feritina	Scăzută	Normală sau crescută	Normală	Crescută
Receptori solubili ai transferinei	Crescuți	Normali	Normali sau crescuți	Normali sau crescuți
Fier medular	Absent	Prezent	Prezent	Prezent
Fier în eritroblaști	Absent	Absent sau scăzut	Prezent	Forme inelare

VEM, volum eritrocitar mediu; CTLF, capacitatea totală de legare a fierului.

Tratament

Gestionarea corectă a deficitului de fier constă în găsirea și tratarea cauzei care stă la baza acesteia, precum și în administrarea preparatelor de fier cu scopul corectării anemiei și refacerii depozitelor de fier. Pacienții anemici tratați cu fier își vor crește nivelul hemoglobinei cu aproximativ 10 g/L pe săptămână, cu excepția cazului în care sunt prezenți alți factori, cum ar fi sângerarea.

Fierul oral este suficient în majoritatea cazurilor. Cel mai eficient preparat de fier este sulfatul feros. Un comprimat de 200 mg furnizează 60 mg de fier elementar. Efectele secundare, cum ar fi greața, diareea sau constipația sunt extrem de frecvente și complianța la tratament este destul de redusă, în special atunci când este prescrisă doza standard de 200 mg de trei ori pe zi. Dovezi recente susțin faptul că în urma administării unei doze de fier oral, nivelul seric de hepcidină crește rapid, suprimând absorbția dozelor ulterioare. Studiile clinice viitoare vor releva dacă dozarea optimă a fierului este necesară zilnic, în zile alternative sau chiar la fiecare 3 zile. Optimizarea absorbției include administrarea comprimatelor cu un pahar de suc de portocale (vitamina C ajută la transformarea fierului feric în fier feros, ajutând absorbția). Taninurile din ceai inhibă absorbția fierului și trebuie evitate.

În țările în curs de dezvoltare, administrarea tabletelor cu fier și îmbogățirea alimentelor cu acest element sunt principalele abordări pentru diminuarea deficitului de fier. Cu toate acestea, programele de suplimentare a fierului au fost ineficiente, în principal din cauza complianței scăzute. Există, de asemenea, preocupări cu privire la riscul crescut de infecții la populațiile în care malaria și alți paraziți sunt endemici.

Fierul oral trebuie administrat pe o perioadă suficient de lungă pentru a corecta nivelul de hemoglobină și pentru a reîncărca depozitele de fier, acest lucru putând dura până la 6 luni. Cele mai frecvente cauze ale eșecului tratamentul cu fier oral sunt:

- lipsa complianței
- pierderi continue de sânge
- diagnostic incorect, ex. talasemie.

Aceste posibilități ar trebui luate în considerare înainte de utilizarea fierului parenteral (injectabil). Cu toate acestea, fierul parenteral este indicat, de exemplu, pentru cei cu intoleranță la preparate orale, cei cu malabsorbție severă și cei cu boli cronice (ex. boli inflamatorii intestinale). Depozitele de fier sunt reîncărcate mult mai repede în urma administrării parenterale a fierului, comparativ cu cea orală, însă răspunsul hematologic la tratament nu este mai rapid. Fierul parenteral poate fi administrat prin infuzie lentă intravenoasă sub formă de fier dextran cu greutate moleculară mică (este necesară testarea, întrucât există riscul de reacții anafilactice), fier sucroză, carboximaltoză ferică sau izomaltozidă de fier 1000. Fierul oral se întrerupe în cazul administrării celui parenteral.

Anemia din bolile cronice

Unul dintre cele mai frecvente tipuri de anemie, mai ales la pacienții spitalizați, este anemia din bolile cronice, care apare la indivizii cu boli inflamatorii cronice, de tipul bolii Crohn, artritei reumatoide, LES, polimialgiei reumatice și a bolilor maligne sau a infecțiilor cronice, precum tuberculoza. În aceste cazuri există o scădere a eliberării fierului din depozitele măduvei osoase pentru dezvoltarea eritroblaștilor, un răspuns inadecvat al eritropoietinei la anemie și scăderea duratei de supraviețuire a hematiilor.

În aceste contexte valorile crescute ale hepcidinei joacă un rol important (a se vedea în paginile anterioare). Deoarece numeroși agenți patogeni sunt dependenți de fier pentru multiplicare, creșterea nivelului de hepcidină și sechestrarea fierului din circulație, ca reacție la infecție și inflamație, este favorabilă din punct de vedere al evoluției unei infecții, catitatea de IL-6 produsă în timpul infecției fiind un stimulator puternic al expresiei hepcidinei. Cu toate acestea, afecțiunile inflamatorii cronice au ca rezultat creșterea nivelului de hepcidină, ceea ce se va reflecta în aportul scăzut al fierului la nivel medular și, prin urmare, anemie. Măsurarea nivelului de hepcidină este un test util pentru diferențierea anemiei din bolile cronice de cea prin deficit de fier.

Fierul seric și capacitatea totală de legare a fierului (CTLF) sunt scăzute, iar feritina serică este normală sau crescută secundar procesului inflamator. Nivelul receptorului solubil al transferinei este normal (vezi **Cadranul 16.4**). Fierul este pus în evidență prin colorații în frotiul din sângele medular, însă acesta nu se observă în eritroblaștii în curs d e dezvoltare. Pacienții nu răspund la terapia orală cu fier, iar tratamentul este, în general, cel al bolii de bază, deși fierul intravenos poate ajuta. Terapia cu eritropoietină recombinantă este utilizată în anemia din bolile renale (vezi p. 1394) și, ocazional, în bolile inflamatorii (artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale).

Anemia sideroblastică

Anemiile sideroblastice sunt tulburări moștenite sau dobândite caracterizate printr-o anemie refractară (care nu răspunde la o simplă suplimentare hematinică), un număr variabil de celule hipocrome în sângele periferic și exces de fier și sideroblaști inelari la nivelul măduvei osoase. Prezența sideroblaștilor inelari este caracteristică anemiei sideroblastice. Acumulările de fier sunt prezente în mitocondriile eritroblaștilor, secundar sintezei anormale a hemului, formând un inel de granule de fier în jurul nucleului care poate fi observat cu ajutorul reacției Perls. Frotiul sanguin este adesea dismorfic; sinteza ineficientă a hemului este responsabilă de celulele microcitare, hipocrome. Anemiile sideroblastice pot fi moștenite ca o boală X linkată, transmise de către persoanele de sex feminin sau ca formă autozomal recesivă. Un defect structural în δ-ALA sintetază, enzimă dependentă de piridoxină, responsabilă de prima etapă a sintezei hemului (vezi **Fig. 16.3**), caracterizează forma X linkată. Cauzele anemiei sideroblastice dobândite includ tulburările mieloproliferative, leucemia mieloidă, unele medicamente (ex. izoniazidă), consumul necorespunzător de alcool și intoxicația cu plumb (vezi p. 274). Aceasta poate apărea și în alte afecțiuni, cum ar fi artrita reumatoidă, carcinoame, anemii megaloblastice și hemolitice. Anemia sideroblastică dobândită reprezintă unul dintre sindroamele mielodisplazice (vezi p. 397) și este responsabilă pentru majoritatea cazurilor de anemie sideroblastică la adulți.

Tratament

Unii pacienți răspund atunci când utilizarea medicamentelor sau a alcoolului este întreruptă, în cazul în care aceștia sunt agenții cauzali. În unele situații, există un răspuns la piridoxină. Tratamentul cu acid folic poate fi necesar pentru a trata un eventual deficit asociat de folat.

Lecturi suplimentare

Camaschella C. Iron-deficiency. *Blood* 2019; 133:30–39.
DeLoughery TG. Microcytic anaemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1324–1331.
Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366:1548–1550.
Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B et al. Two to tango: regulation of mammalian iron absorption. *Cell* 2010; 142:24–38.
Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017; 4:e524–e533.
Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anaemia of inflammation. *Blood* 2019; 133:40–50.

ANEMIA NORMOCITARĂ

Anemia normocitară, normocromă se poate observa în contextul bolilor cronice, în unele afecțiuni endocrine (ex. hipopituitarism, hipotiroidism și hipoadrenalism) și în unele tulburări hematologice (ex. anemie

aplastică și unele anemii hemolitice, vezi **Fig. 16.7**). În plus, acest tip de anemie este observată în urma pierderilor acute de sânge.

ANEMIA MACROCITARĂ

Aceasta poate fi împărțită în megaloblastică și non-megaloblastică, în funcție de evaluarea măduvei osoase.

Anemia megaloblastică

Este caracterizată de prezența eritroblaștilor la nivelul măduvei osoase, aceștia având o maturație nucleară întârziată, secundar sintezei defectuoase a ADN-ului (megaloblaști). Megaloblaștii sunt mari și au nuclei imaturi mari. Cromatina nucleară este mai fin dispersată decât în mod normal și are un aspect granular (**Fig. 16.10**). În plus, metamielocitele uriașe sunt frecvent întâlnite în anemia megaloblastică. Aceste celule au dimensiuni aproape duble comparativ cu celulele normale și au adesea nucleii răsuciți. Modificările megaloblastice apar în:

- deficitul de vitamină B_{12} sau metabolismul anormal al vitaminei B_{12}
- deficitul de acid folic sau metabolismul anormal al folatului
- alte defecte ale sintezei ADN-ului, cum ar fi deficitele enzimatice congenitale ale enzimelor implicate în sinteza ADN-ului (ex. aciduria orotică), sau cele rezultate în urma terapiei cu medicamente care interferează cu sinteza ADN-ului (ex. hidroxicarbamidă – hidroxiuree, azatioprina)
- mielodisplazia datorată diseritropoiezei.

Investigații paraclinice

- VEM este de cele mai multe ori peste 96 fL, cu excepția cazului în care o cauză de microcitoză este coexistentă, caz în care poate exista un dismorfism eritrocitar cu un VEM normal/mediu.
- Frotiul sanguin periferic prezintă macro-ovalocite cu hipersegmentarea nucleului neutrofilelor, acesta având șase sau mai mulți lobi (**Fig. 16.11**).
- Dacă este severă, pot fi prezente leucopenia și trombocitopenia.
- Lactat dehidrogenaza (LDH) este de obicei crescută (uneori extrem de mare), reflectând eritropoieza ineficientă.

Bazele biochimice ale anemiei megaloblastice

Mecanismul biochimic principal atât în deficiența de vitamină B_{12}, cât și în cea de folat este blocarea sintezei ADN-ului, datorată incapacității de a metila deoxiuridin monofosfatul la deoxitimidin monofosfat, substanță utilizată pentru sinteza ADN-ului (**Fig. 16.12**). Gruparea metil este furnizată de coenzima folatului, metilen tetrahidrofolat.

Deficiența de folat reduce aportul acestei coenzime; deficiența vitaminei B_{12} reduce, de asemenea, furnizarea acesteia prin încetinirea demetilării metiltetrahidrofolatului (metil THF) și împiedică celulele să primească tetrahidrofolat pentru sinteza de metilen tetrahidrofolat poliglutamat.

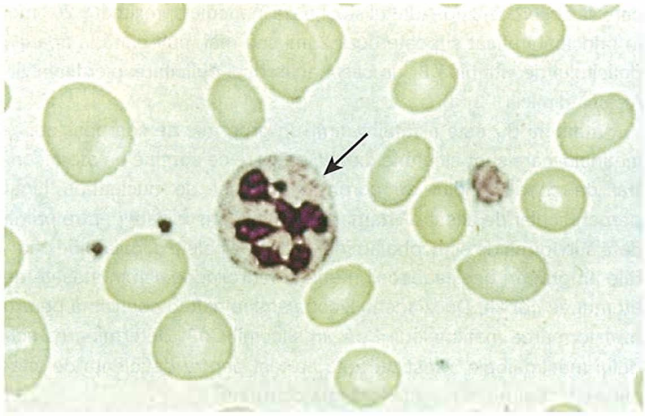


Fig. 16.11 Macrocite și un neutrofil hipersegmentat (săgeată) pe un frotiu sanguin periferic.

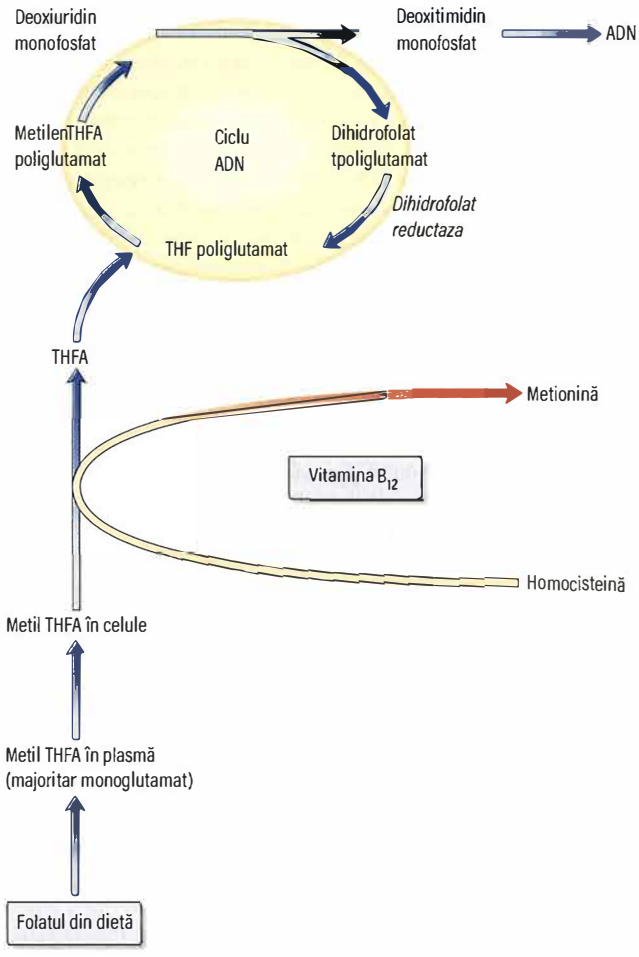


Fig. 16.12 Bazele biochimice ale anemiei megaloblastice. Relația metabolică dintre vitamina B12 și folat și rolul lor în sinteza ADN-ului. THFA, tetrahidrofolat.

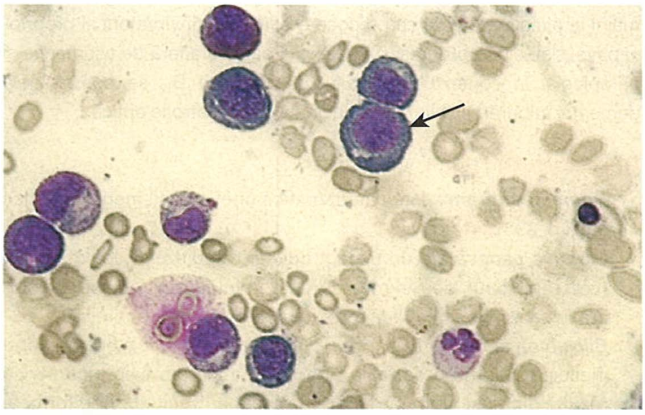


Fig. 16.10 Megaloblaști (săgeată) în măduva osoasă.

Alte forme congenitale și dobândite de anemie megaloblastică se datorează interferenței cu sinteza purinei sau pirimidinei, provocând o inhibare a sintezei ADN-ului.

Vitamina B_{12} (cobalamina)

Vitamina B_{12} este sintetizată de anumite microorganisme, oamenii depinzând de sursele animale. Se găsește în carne, pește, ouă și lapte, dar nu și în plante. Vitamina B_{12} nu este de obicei distrusă prin gătirea alimentelor. Dieta zilnică obișnuită conține 5–30 μg de vitamină B_{12}, din care se absorb 2–3 μg. Adultul stochează în medie aproximativ 2–3 mg, în principal în ficat și poate dura 2 ani sau mai mult până la apariția deficitului de vitamină B_{12} în cazul absorbției deficitare, pierderile zilnice fiind mici (1–2 μg).

Vitamina B_{12} este alcătuită dintr-un grup mic de compuși, cobalaminele, care sunt alcatuite dintr-o grupare ce conține un atom central de cobalt (inelul de corrin) și un set de nucleotide legat perpendicular de acesta. Vitamina B_{12} a fost cristalizată pentru prima dată sub formă de ciancobalamină, dar principalele cobalamine naturale au grupări deoxiadenosil-metil- și hidroxocobalamin atașate de atomul de cobalt. Deoxiadenosilcobalamina este o coenzimă pentru transformarea metilmalonil CoA în succinil CoA. Determinarea acidului metilmalonic a fost utilizată ca test pentru deficiența de vitamina B12, dar nu mai este efectuată de rutină.

Absorbție și transport

Vitamina B_{12} este eliberată din complexele proteice din alimente de către enzimele gastrice și apoi se leagă de proteina de legătură a vitaminei B_{12} (liantul „R"), care este înrudită cu transcobalamina I plasmatică (TCI) și este derivată din salivă. Vitamina B_{12} este eliberată de liantul „R" sub acțiunea enzimelor pancreatice și apoi este legată de factorul intrinsec.

Factorul intrinsec este o glicoproteină cu greutate moleculară de 45 kDa. Este secretat de celulele parietale gastrice împreună cu ionii de H^+. Acesta leagă vitamina B_{12} și o transportă la un receptor specific de pe suprafața mucoasei ileonului, cubilina. Vitamina B_{12} intră în celulele ileale, iar factorul intrinsec rămâne în lumen și este excretat. Vitamina B_{12} este transportată apoi de la enterocite la măduva osoasă și alte țesuturi prin intermediul glicoproteinei transcobalamina II (TCII). Vitamina B_{12} legată de TCII este cunoscută sub numele de holotranscobalamină sau „B_{12} activă", deoarece aceasta este forma vitaminei B_{12} care este preluată de celule. Deși TCII este proteina transportoare esențială pentru vitamina B_{12}, cantitatea de B_{12} de la nivelul TCII este scăzută. La nivel plasmatic vitamina B_{12} este legată în principal de TCI (70–90%). Aproximativ 1% din doza orală de B_{12} este absorbită „în mod pasiv" fără a fi nevoie de factor intrinsec.

Deficitul de vitamină B_{12}

Există o serie de cauze ale deficitului, respectiv ale metabolismului anormal al vitaminei B_{12} (**Cadranul 16.5**). Cea mai frecventă cauză de deficit a vitaminei B_{12} la adulți este anemia pernicioasă. Malabsorbția vitaminei B12 secundară pancreatitei, bolii celiace sau tratamentului cu metformin este ușoară și, de obicei, nu duce la un deficit semnificativ al acesteia.

Cadranul 16.5 Deficitul de vitamină B_{12} și utilizarea anormală a B_{12}: cauze suplimentare[a]

Aport dietetic redus
- Dieta vegetariană

Absorbție deficitară

Stomac
- Anemia pernicioasă
- Gastrectomie
- Deficit congenital de factor intrinsec

Intestin subțire
- Patologie ileală sau rezecție
- Suprapopulație bacteriană
- Sprue tropical
- Botriocefaloză (*Diphyllobothrium latum*)

Utilizare anormală
- Deficit congenital de transcobalamină II
- Protoxid de azot (inactivează B_{12})

[a]Vezi textul.

Anemia pernicioasă

Anemia pernicioasă (AP) este o afecțiune autoimună, caracterizată de prezența gastritei atrofice, cu pierderea celulelor parietale din mucoasa gastrică și, în consecință, eșecul producției de factor intrinsec și malabsorbția vitaminei B_{12}.

Patogeneză

Această boală este frecventă la vârstnici și, aproximativ 1 din 8.000 de persoane în vârstă de peste 60 de ani fiind afectată în Marea Britanie. Este prezentă la toate rasele, fiind mai frecventă la femei decât la bărbați.

Există o asociere cu alte boli autoimune, în special boala tiroidiană, boala Addison și vitiligo. Aproximativ 50% dintre pacienții cu AP au anticorpi antitiroidieni. Există o incidență mai mare a carcinomului gastric (1–3%) la pacienții cu AP decât în populația generală.

Anticorpii împotriva celulelor parietale sunt prezenți în ser la 90% dintre pacienții cu AP, precum și la 10% din indivizii normali. În schimb, anticorpii anti-factor intrinsec, deși se găsesc la doar 50% dintre pacienții cu AP, sunt specifici pentru acest diagnostic.

Morfopatologie

Este prezentă gastrita autoimună (vezi p. 1173) care afectează fundul stomacului prin infiltrare plasmocitară și limfoidă. Celulele parietale și cele principale sunt înlocuite de celule care secretă mucină. Apare aclorhidria și absența secreției factorului intrinsec. Modificările histologice pot fi îmbunătățite prin terapia cu corticosteroizi, susținând proveniența autoimună a bolii.

Tablou clinic

Debutul AP este insidios, simptomele de anemie agravându-se progresiv. Uneori pacienții au o culoare galben-lămâie datorită combinației de paloare și icter ușor, cauzate de descompunerea excesivă a hemoglobinei. Pot apărea limba roșie, dureroasă (glosita) și stomatita angulară.

Dacă modificările neurologice rămân netratate mult timp, pot fi ireversibile. Aceste anomalii neurologice apar numai la niveluri serice foarte scăzute ale vitaminei B_{12} (<60 ng/L sau 50 pmol/L) și, ocazional, sunt observate la pacienții care nu prezintă semne clinice de anemie. Modificările neurologice tipice sunt cele ale unei polineuropatii care implică progresiv nervii periferici și coarnele posterioare și, eventual, cele laterale ale măduvei spinării (degenerare combinată subacută, vezi p. 891). Pacienții prezintă parestezii simetrice la nivelul degetelor de la mâini și picioare, pierderea precoce a sensibilității vibratorii și proprioceptive, slăbiciune progresivă și ataxie. Poate să apară de asemenea și paraplegia. În contextul deficitului de vitamină B_{12} se pot observa demența, tulburări psihiatrice, halucinații, delir și atrofie optică.

Investigații

- ***Hemoleucograma*** este caracteristică unei anemii megaloblastice (vezi p. 333).
- ***Măduva osoasă*** are un aspect tipic eritropoiezei megaloblastice (vezi **Fig. 16.10**), deși în mod curent medulograma nu este efectuată în cazuri de anemie macrocitară și deficit al vitaminei B_{12}.
- ***Bilirubina serică și LDH*** pot fi crescute ca urmare a eritropoiezei ineficiente. În mod normal, o fracțiune mică din bilirubina serică rezultă din descompunerea prematură a eritrocitelor nou formate în măduva osoasă. În multe dintre anemiile megaloblastice, biliru-

bina serică poate fi crescută datorită distrugerii intense a hematiilor în curs de maturație.

- ***Valoarea serică a vitaminei B_{12}*** este de obicei mult scăzută, sub 160 ng/L, ceea ce reprezintă limita inferioară a normalului. Vitamina B_{12} serică poate fi analizată folosind diluția de radioizotopi sau analize imunologice. Numeroși factori pot afecta nivelul vitaminei B_{12}, cum ar fi sarcina și contraceptivele orale, care o scad.
- ***Holotranscobalamina*** este fracția „activă" a cobalaminei, iar măsurarea acesteia poate fi un marker mai relevant pentru deficitul de vitamină B_{12} decât dozarea serică a acesteia.
- ***Acidul metilmalonic seric (MMA) și homocisteina (HC)*** sunt crescute în deficitul de vitamină B_{12}, dar testarea este recomandată doar în cazuri complexe, cum ar fi cele în care există o suspiciune majoră de deficit al vitaminei B_{12}, în ciuda valorilor serice normale ale vitaminei..

Teste de absorbție

Testele de absorbție a vitaminei B_{12} nu mai sunt efectuate în Marea Britanie, deoarece vitamina B_{12} radioactivă nu mai este disponibilă.

Investigații gastrointestinale

În AP există aclorhidrie. Gastroscopia sau pasajul baritat se efectuează numai dacă sunt prezente simptomele gastrice.

Diagnostic diferențial

Deficitul de vitamină B_{12} trebuie diferențiat de celelalte cauze ale anemiei megaloblastice, în principal deficiența de folat, dar de obicei acest lucru este destul de clar din nivelurile sanguine ale acestor două vitamine.

AP trebuie să se distingă de alte cauze ale deficitului de vitamină B_{12} prin testarea anticorpilor anti-factor intrinsec (vezi **Cadranul 16.5**). Pacienți cu absența anticorpilor anti-factor intrinsec, însă fără alte cauze de deficit de vitamină B_{12} pot avea totuși AP.

Tratament

Vezi mai târziu.

Acidul folic

Acidul folic nu este prezent în natură sub formă de monoglutamat, ci apare ca poliglutamat. Folații sunt prezenți în alimente sub formă de poliglutamați în formele reduse de dihidrofolat sau tetrahidrofolat (THF). Poliglutamații sunt degradați în monoglutamați la nivelul tractului gastrointestinal superior și în timpul procesului de absorbție sunt transformați în monoglutamat metil THF, care este forma principală din ser. Metilarea homocisteinei la metionină necesită atât metilcobalamină cât și metil THF ca și coenzime. Această reacție reprezintă prima etapă în transformarea metil THF care pătrunde din plasmă în folat poliglutamat. Poliglutamații intracelulari sunt formele active ale folatului și acționează ca și coenzime în transferul moleculelor unice de carbon în metabolismul aminoacizilor și sinteza ADN-ului (vezi **Fig. 16.12**).

Aportul din dietă

Folatul se găsește în legume verzi, cum ar fi spanacul și broccoli și organe, ca ficatul și rinichii. Prin gătirea alimentelor se pierde 60–90% din folat. Minimul zilnic necesar este de aproximativ 100 µg.

Deficitul de folați

Cauzele deficitului de folați sunt prezentate în **Cadranul 16.6**. Cauza principală este reprezentată de aportul scăzut care poate fi factorul exclusiv, sau în combinație cu utilizarea excesivă a folaților în organism sau malabsorbția acestora. Rezervele de folați ale organismului sunt de aproximativ 10 mg. În urma unei diete necorespunzătoare, deficitul de folați se dezvoltă pe parcursul a aproximativ 4 luni, dar acesta se poate dezvolta rapid la pacienții care au atât un aport scăzut, cât și un consum excesiv al acestei vitamine (ex. pacienți din unitățile de terapie intensivă).

? Cadranul 16.6 Cauzele deficitului de folați

Nutriția (cauză majoră)

Dietă deficitară
- Vârstnici
- Condiții sociale precare
- Înfometare
- Consum de alcool (cauzează utilizarea deficitară a folatului)

Anorexia
- Patologie gastrointestinală, ex. gastrectomie parțială, boala celiacă. Boala Crohn
- Cancer

Medicamente antifolat
- Anticonvulsivante:
  - Fenitoină
  - Primidonă
- Metotrexat
- Pirimetamină
- Trimetoprim

Utilizare excesivă

Fiziologic în
- Sarcină
- Lactație
- Prematuritate

Patologic
- Patologie hematologică cu creștere excesivă a producției eritrocitelor, ex. hemoliză
- Patologie malignă cu creșterea turn over-ului celular
- Boală inflamatorie
- Boală metabolică (ex. homocistinuria)
- Hemodializă/dializă peritoneală

Malabsorbția
- Apare în boala intestinului subțire, dar efectul este minor comparativ cu cel al anorexiei

În momentul concepției și în primele 12 săptămâni de sarcină, suplimentele de acid folic reduc incidența defectelor tubului neural. În SUA și Canada, îmbogățirea obligatorie cu folați a produselor din cereale, precum pâinea, făina și orezul a îmbunătățit substanțial nivelul folaților și a fost asociată cu o scădere semnificativă a defectelor tubului neural. Există controverse cu privire la rolul suplimentării folaților cu scopul reducerii bolilor cardiovasculare și cerebrovasculare prin scăderea nivelului de homocisteină.

Tablou clinic

Pacienții cu deficit de folați pot fi asimptomatici sau pot prezenta simptome de anemie sau ale bolii cauzatoare. Poate apărea glosita. Spre deosebire de deficitul de vitamină B_{12}, în deficitul de folați nu apare neuropatia.

Investigații

La fel ca și cele ale unei anemii megaloblastice (vezi p. 333).

Investigații bioumorale

Folatul seric reflectă statusul și aportul recent de folați. De obicei se măsoară prin metode imunologice; un nivel sub 3 µg/L (7 nmol/L) indică deficiența de folați. Cantitatea de folat din celulele roșii oferă o cuantificare a folatului tisular de-a lungul vieții celulelor roșii; un nivel sub 150 µg/L (340 nmol/L) este reprezentativ pentru deficitul de folați, dar măsurarea folatului seric este de obicei suficientă pentru a diagnostica deficitul.

Alte investigații

În multe cazuri ale deficitului de folați, cauza nu reiese din tabloul clinic sau din istoricul alimentar. În acest caz, ar trebui suspectată o patologie gastrointestinală, putând fi efectuate investigații adecvate, cum ar fi biopsia intestinului subțire.

Tratamentul și prevenția anemiei megaloblastice

Tratamentul depinde de tipul deficitului. Transfuzia de sânge nu este indicată de obicei în anemia cronică. În cazul pacienților vârstnici, transfuzia poate fi periculoasă deoarece poate precipita insuficiența cardiacă. Acidul folic poate produce un răspuns hematologic în deficitul de vitamină B_{12}, dar poate agrava neuropatia. Doze mari de acid folic singure nu trebuie utilizate pentru tratarea anemiei megaloblastice, decât dacă nivelul seric de vitamină B_{12} este în limite normale. La pacienții cu stare gravă poate fi necesar tratamentul cu acid folic și cu vitamină B_{12} chiar înainte de confirmarea deficitelor.

Tratamentul deficitului de vitamină B_{12}

Hidroxicobalamina 1.000 μg poate fi administrată intramuscular cu un maxim de 5–6 mg pe parcursul a 2 săptămâni; apoi este necesară administrarea a 1.000 μg la fiecare 3 luni, pentru restul vieții pacientului.

Ameliorarea simptomatologiei clinice poate apărea în 48 de ore de la debutul tratamentului și se poate observa o reticulocitoză la aproximativ 2–3 zile de la începerea acestuia, atingând valorile maxime la 5–7 zile. Polineuropatia se poate ameliora pe parcursul a 6–12 luni, dar afectarea de lungă durată a măduvei spinării este ireversibilă. Poate apărea hipokaliemia și, dacă este severă, trebuie administrate suplimente de potasiu. Deficitul de fier se dezvoltă adesea în primele câteva săptămâni de terapie. De asemenea, poate apărea hiperuricemie, dar apariția gutei este neobișnuită. La pacienții care au suferit o gastrectomie totală sau o rezecție ileală, valorile vitaminei B12 trebuie monitorizate regulat; dacă nivelul este scăzut, trebuie să se administreze profilactic vitamină B_{12}. Vegetarienii pot necesita suplimentarea orală cu vitamina B_{12}.

Se pot utiliza și scheme de tratament oral cu vitamina B_{12}, dar este necesară o bună complianță la tratament.

Tratamentul deficitului de folați

Deficitul de folați poate fi corectat prin administrarea zilnică a 5 mg de acid folic, răspunsul hematologic fiind același ca și după tratamentul deficitului de vitamină B_{12}. Pentru a reumple depozitele de folați din organism, suplimentarea acestuia se va face pe o perioadă de aproximativ 4 luni. Orice boală cauzatoare de deficit de folați, precum boala celiacă, trebuie tratată.

Adminitrarea profilactică de acid folic (400 μg zilnic) este recomandată tuturor femeilor care planifică sau sunt la început de sarcină, pentru a reduce defectele tubului neural.

Femeile care au avut un copil cu defect de tub neural ar trebui să ia 5 mg acid folic zilnic înainte și în timpul unei sarcini ulterioare.

Acidul folic profilactic, în doză de 5 mg zilnic sau săptămânal, se administrează de asemenea pacienților cu patologii hematologice cronice, în cazul în care există un turnover celular crescut și pacienților aflați în program de dializă renală.

Macrocitoza fără modificări megaloblastice

Un VEM crescut cu macrocitoză pe frotiul de sânge periferic poate apărea în asociere cu o măduvă normoblastică mai degrabă decât cu o măduvă cu aspect megaloblastic.

O cauză ***fiziologică*** frecventă de macrocitoză este sarcina. Macrocitoza poate apărea și la nou-născut. Cauzele ***patologice*** frecvente sunt:

- excesul de alcool
- afecțiunile hepatice
- reticulocitoza (ex. secundară hemolizei)
- hipotiroidismul
- unele afecțiuni hematologice (ex. anemia aplastică, mielodisplazia, aplazia eritroidă pură, mielomul multiplu)
- medicamente (hidroxicarbamida, azatioprina)
- Aglutininele la rece datorate autoaglutinării celulelor roșii (vezi p. 353) (VEM scade la normal odată cu încălzirea eșantionului la 37°C).

În toate aceste afecțiuni nivelurile de vitamină B_{12} și folați vor fi normale. Mecanismele exacte în fiecare caz sunt incerte, dar în unele situații se observă o creștere a nivelului de lipide pe membrana hematiilor.

Un număr crescut de reticulocite duce, de asemenea, la un VEM crescut, datorită dimensiunii lor.

Consumul mare de alcool este o cauză frecventă a unui VEM crescut, iar la astfel de pacienți VEM poate fi utilizat ca marker pentru monitorizarea consumului excesiv de alcool.

Anemia megalobastică poate apărea și la persoanele care consumă alcool în exces. Acest lucru se datorează efectului toxic al alcoolului asupra eritropoiezei și/sau alimentației deficitare în folați.

Lecturi suplimentare

British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014; 166:496–513.

ANEMIA DATORATĂ INSUFICIENȚEI MEDULARE (ANEMIA APLASTICĂ)

Anemia aplastică este definită drept o pancitopenie cu hipocelularitate (aplazie) a măduvei osoase; nu există celule leucemice, canceroase sau alte celule anormale în sângele periferic sau măduva osoasă. De obicei este o patologie dobândită, dar poate fi moștenită.

Anemia aplastică se datorează unei scăderi a numărului de celule stem pluripotente (vezi **Fig. 16.1**), asociată cu disfuncția celor care rămân sau cu o reacție imună orientată împotriva lor, astfel încât acestea nu sunt în măsură să repopuleze măduva osoasă. Poate să apară și insuficiența unei singure linii celulare, ceea ce duce la anomalii izolate, cum ar fi absența precursorilor de celule roșii în aplazia pură eritrocitară. În unele cazuri, anemia aplastică poate evolua spre mielodisplazie, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) sau leucemie mieloidă acută, probabil în contextul apariției unei clone anormale a celulelor hemopoietice.

Etiologie

Cauzele aplaziei sunt prezentate în **Cadranul 16.7**. Mecanismele imune sunt probabil responsabile pentru majoritatea cazurilor de anemie aplastică dobândită idiopatică și joacă un rol important cel puțin în persistența multor cazuri secundare. Celulele T citotoxice activate din sânge și măduva osoasă sunt responsabile pentru insuficiența medulară.

Multe medicamente pot provoca aplazie medulară, inclusiv medicamente citotoxice precum busulfan și doxorubicină, care sunt de așteptat să provoace aplazie tranzitorie ca urmare a utilizării lor terapeutice. Cu toate acestea, unii pacienți dezvoltă aplazie datorită

? Cadranul 16.7 Cauzele anemiei aplastice

Primare
- Moștenite (anemia Fanconi)
- Idiopatice dobândite (67% din cazuri)

Secundare
- Produse chimice (benzen, toluen,adeziv)
- Medicamente:
  - Chimioterapice
  - Antibiotice, cloramfenicol, săruri de aur, penicilamina, fenitoina, carbamazepina, carbimazol, azatioprina
- Insecticide
- Radiații ionizante
- Infecții:
  - Virale, ex. hepatita, virus Epstein–Barr, virusul imunodeficienței umane (HIV), eritrovirus
  - Altele, ex. tuberculoza
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Diverse, sarcina

sensibilității la medicamente non-citotoxice cum ar fi cloramfenicol, sărurile de aur, carbimazol, clorpromazină, fenitoină, ribavirină, tolbutamidă, AINS și multe altele care au fost raportate ca având aplazia ca un efect secundar rar.

Anemiile aplastice moștenite sunt rare. Au fost identificate mai multe mutații genice. Câteva sunt gene supresoare tumorale și au fost observate într-o treime din anemiile aplastice. Anemia Fanconi este o afecțiune cu modalitate de transmitere autozomal recesivă și este asociată cu anomalii ale scheletului, pielii, ochilor, ale sistemului nervos central și renale. Este diagnosticată de obicei între vârsta de 5 și 10 ani și este asociată cu un risc crescut de malignități.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale insuficienței medulare de orice cauză sunt anemia, sângerările și infecțiile. Apariția sângerării domină frecvent tabloul clinic inițial al anemiei aplastice, cu prezența echimozelor apărute în urma traumatismelor minore sau prezența bulelor hemoragice la nivel bucal. Semnele includ echimoze, gingivoragii și epistaxis. Infecțiile bucale sunt frecvente. Limfadenopatia și hepatosplenomegalia sunt rare în anemia aplastică.

Investigații

- Pancitopenia.
- Absența reticulocitelor.
- Măduva hipocelulară/aplastică cu creșterea infiltratului lipidic (**Fig. 16.13**).

Diagnostic diferențial

Anemia aplastică trebuie diferențiată de alte cauze ale pancitopeniei (**Cadranul 16.8**). O biopsie a măduvei osoase este esențială pentru evaluarea celularității medulare.

Tratament și prognostic

Tratamentul anemiei aplastice depinde de cauza acesteia și de probabilitatea recuperării spontane a liniilor celulare. O atenție sporită se acordă tratamentului suportiv în așteptarea recuperării insuficienței măduvei osoase și, în unele cazuri, poate fi utilizat un tratament specific pentru a accelera această recuperare.

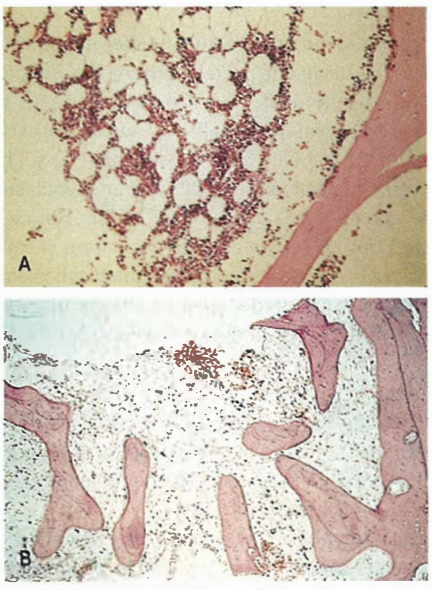


Fig. 16.13 Biopsie osteomedulară. (A) Celularitate normală. (B) Hipocelularitate in anemia aplastică.

Principalul pericol este infecția și trebuie luate măsuri stricte pentru a o evita (vezi p. 116). Orice suspiciune de infecție la un pacient sever neutropenic (neutrofile $<0,5 \times 10^9$/L) ar trebui să conducă la instituirea imediată a antibioticelor cu spectru larg. Trebuie acordat tratament substitutiv, inclusiv transfuzii cu concentrat eritrocitar și trombocitar. Dacă este posibil, cauza anemiei aplastice trebuie eliminată.

Evoluția anemiei aplastice poate fi variabilă, de la o remisiune spontană rapidă la o pancitopenie persistentă, din ce în ce mai severă, care poate duce la exitus prin hemoragie sau infecție. Cei mai determinanți factori pentru prognostic sunt numărul de neutrofile, numărul reticulocitelor, al trombocitelor și celularitatea măduvei osoase.

Un prognostic negativ (anemie aplastică severă) este asociat cu prezența a două dintre următoarele trei caracteristici:

- neutrofile $<0.5 \times 10^9$/L
- trombocite $<20 \times 10^9$/L
- reticulocite $<40 \times 10^9$/L.

Celulele stem hematopoietice (transplant medular alogenic) reprezintă tratamentul electiv pentru pacienții cu anemie aplastică severă sub 40 de ani, care au donator înrudit compatibil HLA (human leukocyte antigen), oferind o șansă de 75–90% de supraviețuire pe termen lung.

Terapia imunosupresivă este recomandată pentru:

- pacienți cu boală severă cu vârsta de peste 40 de ani
- pacienți mai tineri cu boală severă care nu au donator înrudit compatibil HLA
- pacienți care nu au o boală severă, dar care sunt dependeți de transfuzii.

Tratamentul imunosupresiv standard este reprezentat de globulină antitimocitară (ATG) și ciclosporină, cu o rată de răspuns de 60–80% și o rată de supraviețuire la 5 ani de 75–85%.

Transplantul de celule stem de la donatori neînrudiți este o opțiune pentru pacienții cu vârste sub 50 de ani, care nu au donator înrudit compatibil și care nu au răspuns la tratamentul cu ATG și ciclosporină, cu creșterea supraviețuirii la 5 ani la 65-73%. Principalele probleme sunt respingerea grefei, boala grefa-contra-gazdă și infecțiile virale.

Nivelurile factorilor de creștere hematopoietică (vezi **Fig. 16.1**) sunt normale sau crescute la majoritatea pacienților cu anemie aplastică, astfel că acești factori nu reprezintă un tratament de primă linie eficient.

Steroizii nu trebuie folosiți ca tratament pentru anemia aplastică severă, cu excepția bolii serului consecutivă administrării de ATG.

Aplazia pură eritroidă a adulților este asociată cu prezența unui timom în 5–15% din cazuri, iar ocazional, timectomia produce o remisiune. Poate fi asociată și cu boala autoimună sau poate fi idiopatică. Steroizii, ciclofosfamida, azatioprina și ciclosporina sunt tratamente eficiente în unele cazuri.

Lecturi suplimentare

British Society of Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172:187-207.

? Cadranul 16.8 Cauzele pancitopeniei

- Anemia aplastică (vezi Cadranul 16.7)
- Medicamente
- Anemia megaloblastică
- Infiltrarea măduvei osoase:
  - limfom Hodgkin și non-Hodgkin
  - leucemia acută
  - mielom
  - neoplasm secundar
  - mielofibroză
- Hipersplenism
- Lupus eritematos sistemic
- Tuberculoza diseminată
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Sepsis generalizat

ANEMIILE HEMOLITICE: INTRODUCERE

Anemiile hemolitice sunt cauzate de distrucţia eritrocitară crescută. Hematiile trăiesc în mod normal în jur de 120 de zile, dar în cazul anemiilor hemolitice durata de supravietuire este considerabil scurtată.

Degradarea celulelor roșii are loc în macrofagele măduvei osoase, ficatului și splinei (vezi **Fig. 16.5**).

Consecinţele hemolizei

Scurtarea duratei de supraviețuire a hematiilor nu duce întotdeauna la anemie, datorită faptului că există o creștere compensatorie a producției de celule roșii la nivelul măduvei osoase. Dacă distrucţia eritrocitară nu depășește capacitatea medulară de a produce noi hematii, atunci putem întâlni hemoliză, dar fără prezenţa anemiei (***hemoliză compensată***). Măduva osoasă își poate mări producția de 6–8 ori prin creșterea proporției de celule angajate în eritropoieză (***hiperplazie eritroidă***) și prin extinderea volumului activ al măduvei. În plus, celulele roșii imature (***reticulocitele***) sunt eliberate prematur. Aceste celule sunt mai mari decât cele mature și au culoarea albastru deschis pe frotiul de sânge periferic (descrierea acestei apariții în cadrul frotiului de sânge este ***policromazia***) datorită prezenței ARN-ului ribozomal rezidual. Reticulocitele pot fi numărate corect ca procent din eritrocitele totale de la nivelul frotiului sangvin, utilizând o coloraţie specifică pentru ARN-ul rezidual (ex. noul albastru de metil).

Localizările hemolizei

Hemoliza extravasculară

În cele mai multe cazuri de hemoliză, distrugerea celulelor roșii este extravasculară. Celulele roșii sunt înlăturate de macrofagele din sistemul reticuloendotelial, în special în splină.

Hemoliza intravasculară

Când eritrocitele sunt distruse rapid în sistemul circulator, este eliberată hemoglobina. Aceasta este inițial legată de haptoglobina din plasmă, care în scurt timp devine saturată.

Excesul de hemoglobină plasmatică liberă este filtrată de glomerulii renali și ajunge în urină, cu toate că mici cantități sunt reabsorbite de celulele tubulare renale. În celulele tubulare renale, hemoglobina este dezintegrata și ajunge să fie depozitată sub forma de ***hemosiderină***. Aceasta poate fi găsită în sedimentul urinar folosind reacția Perls. O parte din hemoglobina plasmatică liberă este oxidată la ***methemoglobină***, care se descompune în ***fier-hem*** și globină. ***Hemopexina plasmatică*** leagă fier-hemul, dar în cazul în care capacitatea de legare este depășită, fier-hemul se atașează de albumină, formând ***methemalbumina***. La spectrofotometria plasmei, methemalbumina formează o bandă caracteristică; acest lucru este baza ***testului Schumm***.

Ficatul joacă un rol major în înlăturea hemoglobinei legate de haptoglobină si hemopexină. Hemoglobina liberă este toxică, consumând oxidul nitric, care este o moleculă de semnalizare critică pentru relaxarea muşchilor netezi și controlul presiunii pulmonare.

Dovezi ale hemolizei

Distrucţia crescută a eritrocitelor este acompaniată de creşterea producţiei acestora. Acest lucru este ilustrat în **Fig. 16.14**.

Demonstrarea duratei scurtate de viaţă a eritrocitului

Supraviețuirea celulei roșii poate fi estimată prin analiza eritrocitelor marcate cu ^{51}Cr administrat intravenos, dar acest test este efectuat rar.

Hemoliza intravasculară

Aceasta este sugerată de hemosiderinurie, scăderea sau absența haptoglobinei, și prezența methemalbuminei (testul Schumm pozitiv).

Vor fi necesare multiple analize paraclinice pentru a determina etiologia anemiei hemolitice prezente. Cauzele anemiilor hemolitice sunt ilustrate în **Cadranul 16.9**.

ANEMIA HEMOLITICĂ CONGENITALĂ

Defecte ale membranei eritrocitare

Membrana normală a eritrocitelor este constituită dintr-un strat bilipidic traversat de proteine integrale care stau la baza structurii proteinelor (sau citoscheletul), printre care și spectrina, actina, ankyrina sau proteina 4.1, atașate proteinelor integrale (**Fig. 16.15**).

Sferocitoza ereditară

Sferocitoza ereditară (SE) este cea mai comună anemie hemolitică congenitală din nordul Europei, afectând 1 din 5.000 persoane. Transmiterea este autosomal dominantă sau recesivă, dar pot exista cazuri în care poate să apară spontan (de novo). În cazul lipsei istoricului familal, cel mai important diagnostic diferențial este cel cu anemia hemolitică autoimună, care de obicei poate fi exclusă cu ajutorul unui test antiglobulinic direct negativ. SE este cauzată de defecte ale membranei eritrocitare, rezultând în pierderea unei părți a membranei celulare pe măsură ce eritrocitele trec prin splină, posibil pentru că stratul bilipidic nu este susținut adecvat de citoschelet. Cea mai bine caracterizată anomalie este deficitul proteinei structurale numită spectrină, dar au fost identificate defecte cantitative ale altor proteine membranare (vezi **Fig. 16.15**), dintre care cele ale ankyrinei fiind cele mai uzuale. Defectele membranare în SE sunt asociate funcțional cu o permeabilitate crescută la sodiu; acest lucru va duce la creșterea transportului activ de sodiu în afara celulei, care este dependent de adenozin trifosfat (ATP), produs prin glicoliză. Rata suprafață-volum scade și celulele devin sferocitice. Sferocitele sunt mai rigide și mai puțin deformabile decât eritrocitele normale. Ele nu pot trece prin microcirculația splinei așa că au o durată de viață mai scurtă.

Tablou clinic

Această patologie se poate prezenta cu icter neonatal, dar apariția acestuia poate fi tardivă; unii pacienți pot trăi fără simptome și vor fi detectaţi doar cu ajutorul studiilor familiale. Pacienții pot dezvolta anemie, calculi biliari, splenomegalie sau, rar, ulcere la nivelul membrelor inferioare. Ca în multe anemii hemolitice cursul bolii poate fi întrerupt de crize aplastice, hemolitice și megaloblastice. Anemia aplastică, de obicei, apare după infecții, în special cu parvovirus, care infectează eritroblaștii în curs de dezvoltare și cauzează oprirea temporară a eritropoezei. Anemia megaloblastică este rezultatul epuizării folatului, cauzată de hiperactivitatea măduvei ososase. Hemoliza cronică duce la formarea calculilor biliari (vezi p. 1315).

Investigații

- ***Anemia.*** Aceasta poate fi ușoară, dar poate fi ocazional și severă.
- ***Frotiul periferic.*** Aceasta arată sferocite (**Fig. 16.16**) și policromazie.
- ***Hemoliza.*** Aceasta este evidentă (ex. bilirubina serică și urobilinogenul urinar vor fi crescute).
- ***Fragilitatea osmotică.*** Când celulele roșii sunt puse într-o soluție cu hipotonicitate crescută, ele absorb apa, se umflă și eventual se lizează. Sferocitele nu tolerează soluțiile hipotonice la fel de bine ca eritrocitele biconcave. Testele de fragilitate osmotică sunt efec-

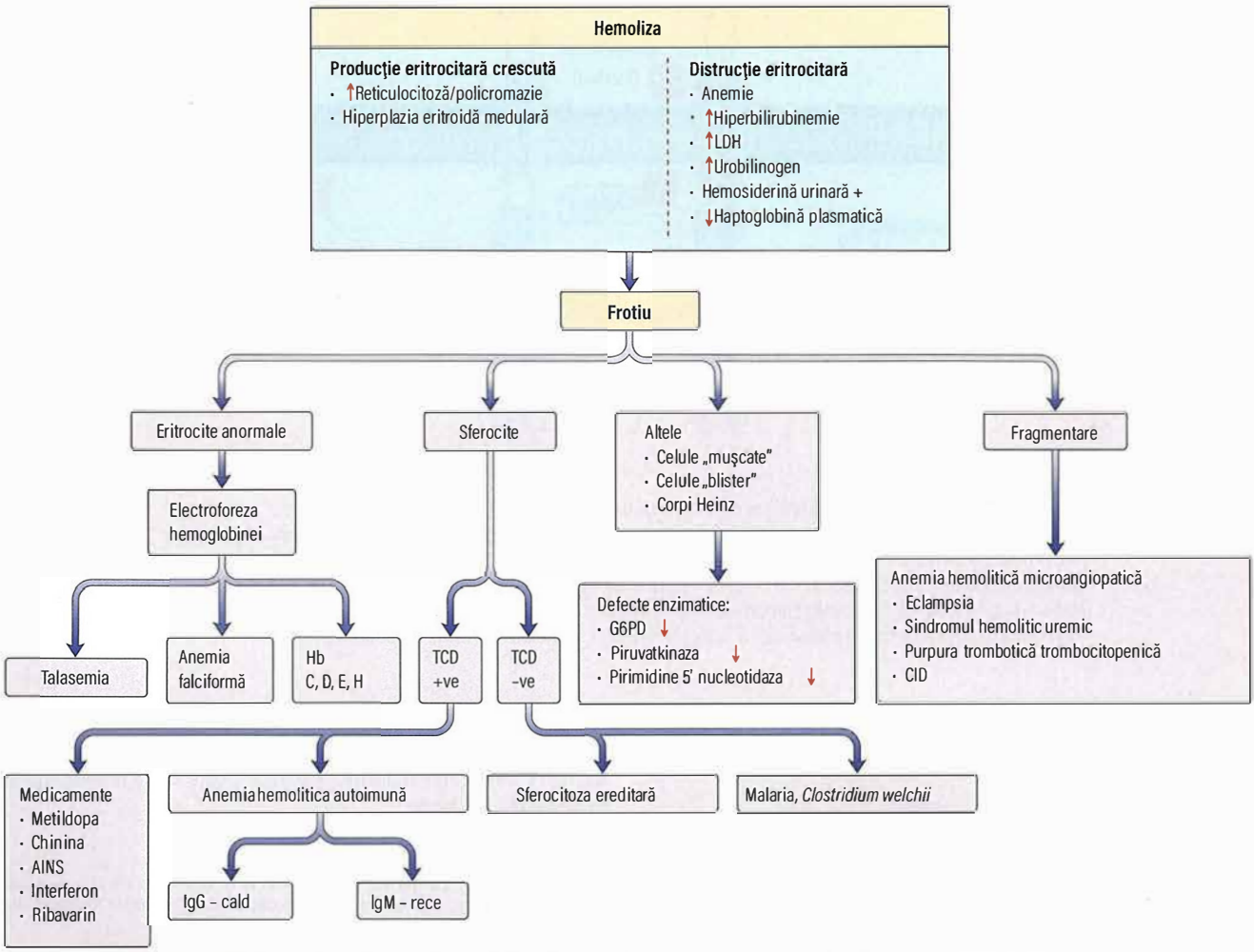


Fig. 16.14 Hemoliza: diagnostic şi trăsături hematologice. TCD, test Coombs direct; CID, coagulare intravasculară diseminată; G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza; LDH, lactat dehidrogenaza; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene.

? Cadranul 16.9 Cauzele anemiei hemolitice

Congenitale

Defect membranar eritrocitar
- Sferocitoză ereditară
- Eliptocitoză ereditară

Anomalii ale hemoglobinei
- Talasemia
- Siclemia

Defecte metabolice
- Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- Deficitul de piruvat kinază
- Deficitul de pirimidin kinază

Dobândite

Imune
- Autoimmune (vezi Cadranul 16.16):
  - La cald
  - La rece
- Aloimune:
  - Reacţii hemolitice transfuzionale
  - Boala hemolitică a nou-născutului
  - Dupa transplantul medular allogenic sau de organ
- Post medicamentoase

Non-imune
- Deficite membranare dobândite:
  - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Mecanice
  - Anemia hemolitică microangiopatică
  - Proteze valvulare
  - Hemoglobinuria de marş
- Patologii secundare sau sistemice:
  - Insuficienţă hepatică sau renală

Diverse
- Infecţiile, ex. malaria, mycoplasma
- *Clostridium perfringens* (*welchii*), sepsis generalizat
- Medicamente şi chimicale care determină lezarea membranei eritrocitare sau hemoliza oxidativa
- Hipersplenism
- Arsuri

tuate rar în practica de zi cu zi, dar pot fi folositoare în confirmarea suspiciunii de sferocitoză, ridicată pe frotiu.

- ***Testul antiglobulic direct (Coombs).*** Acesta este negativ în sferocitoza ereditară, practic excluzând anemia hemolitică autoimună, în cadrul căreia sferocitele sunt de asemenea prezente.

Tratament

Majoritatea pacienţilor nu necesită tratament specific sau au nevoie ocazional de transfuzii pe perioada sarcinii sau infecţiilor. Rar pacienţii sunt dependenţi de transfuzii. Pentru restul pacienţilor, splenectomia este indicată pentru ameliorarea simptomatologiei datorate anemiei sau splenomegaliei, pentru a opri întârzierea creşterii şi pentru a preveni apariţia calculilor biliari recurenţi. Este cel mai bine să se amâne splenectomia până după copilărie deoarece pot apare infecţii severe, cu prognostic nefavorabil, de obicei datorită organismelor încapsulate precum pneumococi (vezi p. 357). Splenectomia ar trebui precedată de o imunizare corespunzătoare şi urmată de profilaxia cu penicilină pe tot parcursul vieţii. Pe lângă binecunoscutul risc al infecţiilor bacteriene, mai este un risc semnificativ de evenimente tromboembolice venoase şi arteriale; acest lucru trebuie luat în considerare când se ia decizia de splenectomie.

După splenectomie sferocitoza persistă, dar hemoglobina revine la normal datorită faptului că eritrocitele nu mai sunt distruse.

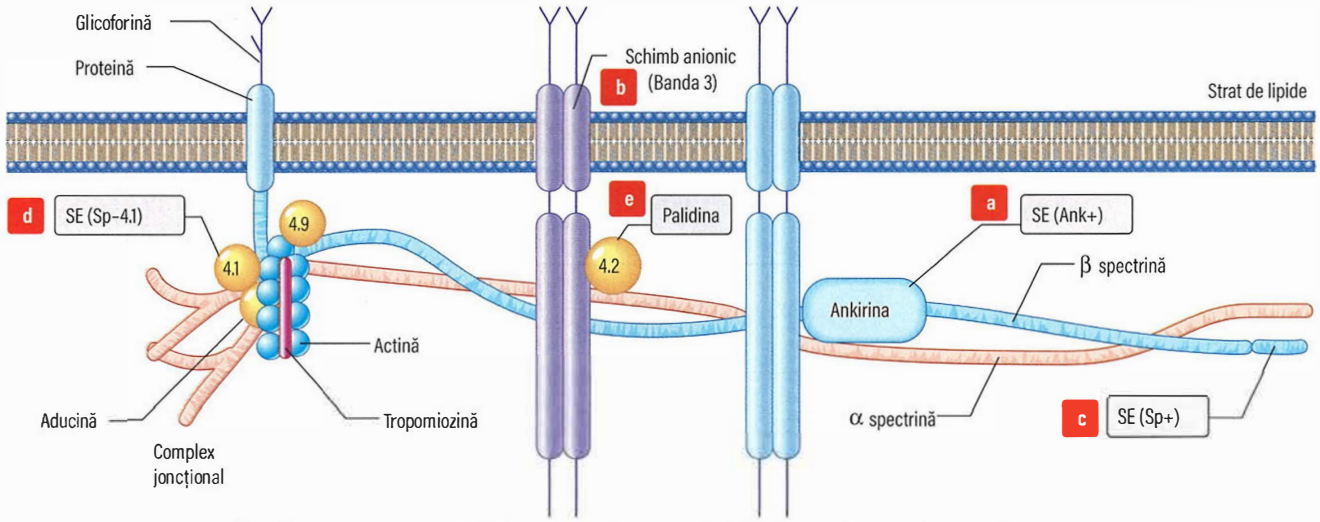


Fig. 16.15 Sferocitoza ereditară (SE) şi eliptocitoza ereditară (EE): membrana eritrocitară cu evidenţierea zonelor principalelor defecte. Interacţiuni verticale cu producerea SE: (a) *mutaţii ale ankyrinei*, producţie deficitară în SE (Ank⁺) (45% din cazuri); (b) SE prin *deficit al proteinei bandă* (20%); (c) *Deficit de β spectrină*, SE (Sp⁺) (<20%); (d) *legare anormală de spectrină/proteină 4.1*, SE (Sp−4.1); (e) *deficit de proteină 4.2 (palidina)* (Japonia). Aceste produc forme variate dominante şi recesive ale bolii. Interacţiuni orizontale care produc SE: α spectrina (80%), proteina 4.1 (15%), β spectrină (5%).

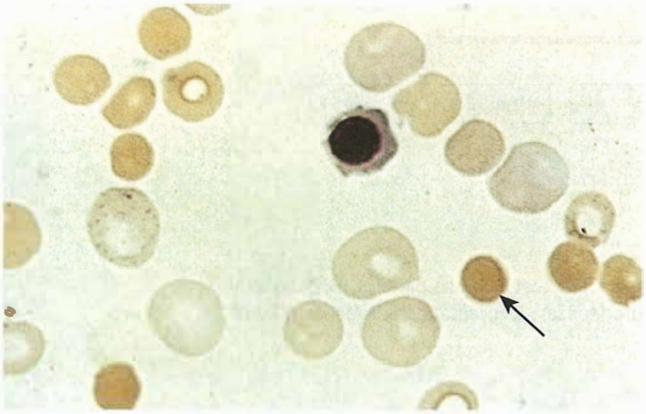


Fig. 16.16 Sferocitele (săgeata). Acest frotiu periferic arată reticulocite, policromazie şi un eritroblast nucleat.

Eliptocitoza ereditară

Această anomalie a membranei eritrocitare are o transmitere autozomal dominantă şi are o frecvenţă de 1 din 2.500 în populaţia caucaziană. Celulele roşii sunt eliptice datorită deficienţei de proteină 4.1 sau a complexului spectrină/actină 4.1, care duce la instabilitatea interacţiunii proteinelor pe orizontală, producând un defect membranar (vezi **Fig. 16.15**). Clinic, este similară SE, dar cu simptomatologie mai uşoară. Doar o mică parte dintre pacienţi au anemie şi doar ocazional indivizii necesită splenectomie.

Rar, sferocitozele sau eliptocitozele ereditare pot fi moştenite într-un mod homozigot, manifestându-se cu anemia hemolitică severă, care uneori necesită splenectomie în cursul copilăriei timpurii (piropoichilocitoza ereditară).

Stomatocitoza ereditară

Stomatocitele sunt eritrocite care prezintă o depresiune liniară centrală. Prezenţa lor într-un număr mare poate fi întâlnită într-o anemie hemolitică ereditară, asociată cu un defect al membranei, dar poate fi cauzată şi de consumul excesiv de alcool. Cu toate că aceste boli ereditare sunt foarte rare, un diagnostic corect este necesar; splenectomia este contraindicată, deoarece poate duce la evenimente tromboembolice fatale.

Lecturi suplimentare

Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis*. London: British Committee for Standards in Haematology; 2011; https://b-s-h.org.uk/guidelines/.
Mohandas N. Inherited hemolytic anemia: a possessive beginner's guide. *Hematology* 2018; 2018:377–381.

Anomaliile hemoglobinei

Pe perioada timpurie a vieţii embrionare, hemoglobinele Gower 1, Gower 2 şi Portland predomină. Ulterior începe producţia de hemoglobina fetală (HbF) care are 2 lanţuri α şi 2 lanţuri γ (**Fig. 16.17**). Din săptămâna 13 de sarcină se observă o creştere a sintezei lanţurilor β, iar la naştere fătul prezintă 80% HbF şi 20% HbA. Înlocuirea completă a HbF cu HbA are loc după naştere, când sunt suprimate genele care codifică producţia lanţului γ şi începe sinteza rapidă a lanţurilor β. BCL IIA, o proteină cu degete de zinc (zinc finger protein), este una dintre proteinele care suprimă expresia genelor γ şi este o ţintă importantă în încercările de editare a genomului, cu scopul de a reactiva HbF la adulţii cu hemoglobinopatii. La 6 luni postpartum se produce o cantiate mică de HbF (normal <1%). Lanţul δ este sintetizat doar înainte de naştere şi HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) se menţine la o valoare de 2% pe parcursul vieţii adulte (**Cadranul 16.10**).

În mod fiziologic, un individ are 4 gene codificatoare de lanţuri de α-globină (vezi **Fig. 16.17**), cu câte 2 gene α-globină pe fiecare genom haploid (gene provenite de la un părinte). Acestea sunt situate una lângă alta pe cromozomul 16. Genele care controlează producţia lanţurilor de α, γ, δ şi β sunt situate apropiat pe cromozomul 11. Genele globinelor sunt aranjate pe cromozomii 16 şi 11, în ordinea în care sunt exprimate şi se combină pentru a da naştere diferitelor tipuri de hemoglobină. Sinteza de hemoglobină normală este discutată la pagina 326.

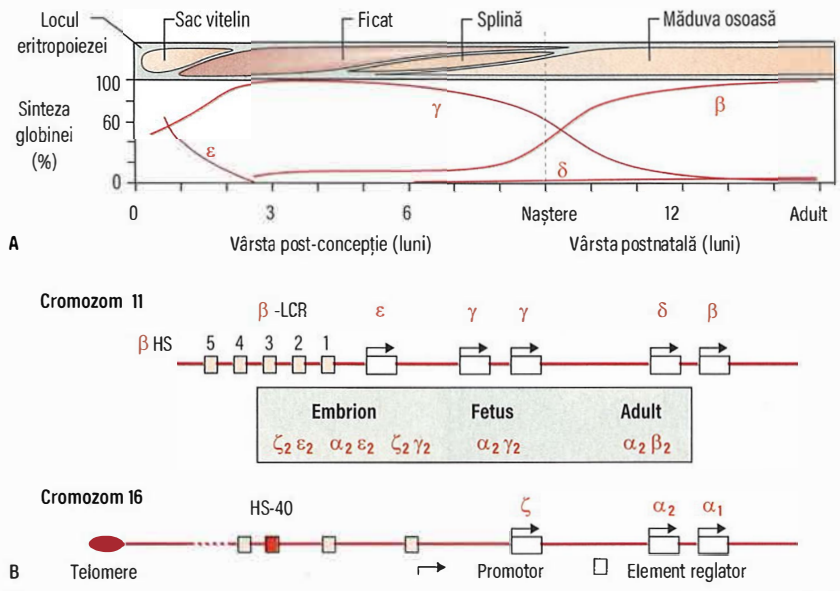


Fig. 16.17 Modificările fiziologie ale producției de hemoglobine pe perioada dezvoltării. (A) Locurile hematopoezei şi modificările globinelor exprimate la diferite vârste gestaţionale. (B) Structura grupurilor de gene ale globinelor α-like şi β-like. HS, elementul reglator major; LCR, locusul de control regional. *(Din Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia.* Lancet *2012; 379:373–383, cu permisiune.)*

Cadranul 16.10 Tipuri de hemoglobină (Hb)

	Hb	Structura	Comentarii
Normal	A	$\alpha_2\beta_2$	Reprezintă 97% din Hb totală a adultului
	A_2	$\alpha_2\delta_2$	Reprezintă 2% din Hb adultului Crescută în β-talasemie
	F	$\alpha_2\gamma_2$	Hb normală la fetus din luna 3 până în luna 9
			Crescută in β-talasemie
			Reprezintă <1% din Hb adultului
Producţie anormală a lanţurilor	H	β_4	Se întâlneşte în α-talasemia Nefolositoare biologic
	Barts	γ_4	Reprezintă 100% din Hb în α-talasemia homozigotă Biologic nefolositoare
Structură anormală a lanţurilor	SC	$\alpha_2\beta_2^S\alpha_2\beta_2^C$	Substituţia valinei cu acid glutamic în poziţia 6 a lanţului β Substituţia lisinei cu acidul glutamic în poziţia 6 a lanţului β

Lecturi suplimentare

Forget BG. Progress in understanding the hemoglobin switch. *N Engl J Med* 2011; 365:852–854.
Sankaran VG. Targeted therapeutic strategies for fetal hemoglobin induction. *Hematology* 2011; 2011:459–465.

Hemoglobinopatiile

Anomaliile pot apărea în:

- producţia lanţurilor globinei – defect cantitativ (ex. talasemia)
- structura lanţului globinei – defecte calitative (ex. anemia falciformă)
- Defecte combinate ale producţiei şi structurii lantului globinic (ex. anemie falciformă, beta talasemie).

Talasemiile

Talasemiile afectează populaţia din întreaga lume (**Fig. 16.18**) şi cel puţin 60.000 oameni sever afectaţi se nasc în fiecare an. În mod fiziologic este un echilibru (1:1) între producere de lanţuri α şi β. Sinteza defectuoasă a lanţului globinei din talasemii duce la un dezechilibru în producerea lanţurilor de globină, cauzând precipitarea excesului acesteia în precursori eritrocitari şi ducând la eritropoieză ineficientă. Precipitarea lanţului globinei în eritrocitele mature duce la hemoliză. Acest concept de lanţ dezechilibrat al globinei este decisiv în înţelegerea relaţiei dintre genotipul şi fenotipul pacientului (cu cât dezechilibrul este mai mare, cu atât mai rău este fenotipul), precum şi în înţelegerea modului de folosire a terapiile noi, care au ca scop ameliorarea bolii.

Beta-talasemia

La pacienţii cu β-talasemie, ***homozigoţi*** (mutaţii identice pe ambele alele) sau ***heterozigoţi compuşi*** (diferite mutaţii patologice pe ambele alele), fie nu sunt produse lanţuri β normale (β^0) fie producţia lor este foarte redusă (β^+). Acest lucru determină un exces de lanţuri α, care precipită în eritroblaşti şi hematii, ducând la eritropoieză ineficientă şi hemoliză. În starea de purtător (heterozigot), excesul de lanţuri α se combină cu δ şi rezultă cantităţi uşor crescute de HbA_2, pe care se bazează screening-ul pentru statusul de purtător al β-talasemiei. Purtătorii heterozigoţi ai

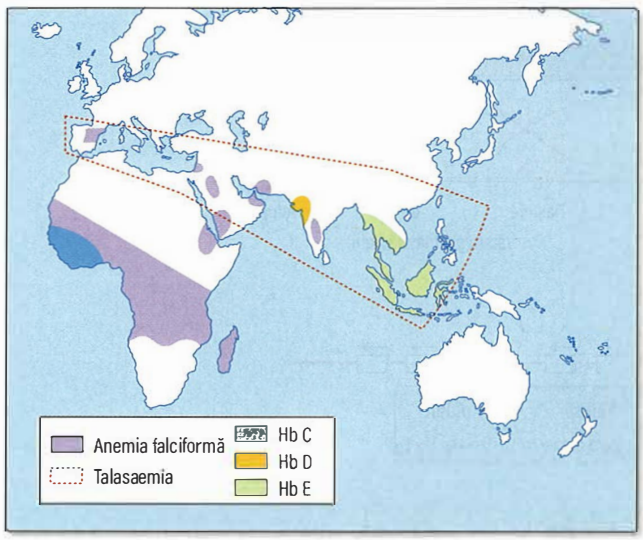


Fig. 16.18 Modificările patologice ale hemoglobinei: distribuţie geografică.

talasemiei prezintă microcitoză asimptomatică cu sau fără anemie uşoară. **Cadranul 16.11** ilustrează diferenţele paraclinice între homozigoţi şi heterozigoţi în cazul tipurilor de β-talasemie.

Genetică

Au fost descrise peste 200 de anomalii genetice care precedă apariţia beta-talasemiilor. Spre deosebire de α-talasemii, în β-talasemii, modificările genetice sunt reprezentate în special de mutaţii punctiforme, decât de deleţii ale genei. Mutaţiile au ca rezultat defecte în transcrieri, în îmbinarea şi modificarea ARN-ului, în translaţia prin schimb de cadru şi prin codoni non sens, vor duce la producerea unei β-globine extrem de instabile, care nu poate fi folosită.

Sindroame clinice

În ultimii ani, sindroamele clinice din talasemii sunt tot mai puţin încadrate ca „majore" şi „minore", acestea fiind mai degrabă împărţite în „talasemii dependente de transfuzie" (TDT) sau „talasemii independente de transfuzie" (NTDT; **Fig. 16.19**). Pacienţii care au NTDT, pot avea nevoie ocazională de administrarea de concentrate eritrocitare, în special în context infecţios sau pe durata sarcinii. Pacienţii cu NTDT ar putea fi încadraţi în categoria TDT dacă se decide că transfuziile regulate ar îmbunătăţi creşterea, dezvoltarea şi ameliorarea simtomatologiei acestora. Tara talasemică este termenul încă folosit pentru a descrie starea de purtător heterozigot simptomatic.

Tara talsemică (purtător)

Tara talasemică (talasemia β heterozigotă) este asimptomatică. Anemia este uşoară sau absentă. Eritrocitele sunt hipocrome şi microcitare cu VEM şi HEM scăzut, iar starea poate fi confundată cu deficienţa de fier. În orice caz, cele 2 sunt uşor de deosebit, deoarece în tara talasemică, feritina serică şi rezervele de fier sunt normale (vezi **Cadranul 16.4**). RDW este de obicei normal (vezi p. 324). Electroforeza hemoglobinei de obicei arată o HbA_2 crescută şi de multe ori o HbF puţin crescută (vezi **Fig. 16.23**). Tratamentul substitutiv cu fier nu ar trebui administrat acestor pacienţi, dacă deficitul marţial nu a fost dovedit.

Cadranul 16.11 Modificări în β talasemie

Tipul de talasemie	Fenotip homozigot sau heterozigot compus	Fenotip heterozigot
β^+	**Anemie dependentă transfuzional** *HPLC la diagnostic:* HbA (10-30%), HbF (70-90%) HbA_2 variabil	**Uşoară scădere a Hb** *HPLC:* HbA (90-95%), HbA_2 crescut (3.6-4.2%)
β^0	**Anemie dependentă transfuzional** *HPLC la diagnostic:* HbF (95-98%) HbA2 variabil	**Uşoară scădere a Hb** *HPLC:* HbA (90-95%), HbA_2 crescut (4-5%)

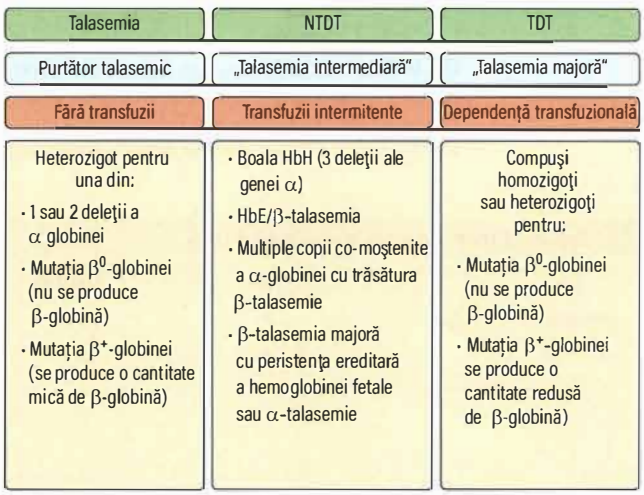


Fig. 16.19 Sindroame clinice în talasemie. Termenii de talasemie intermediară şi talasemie majoră au fost înlocuite de talasemie independentă de transfuzii (NTDT) şi talasemia dependentă transfuzional (TDT). Pacienţii pot fluctua între aceste categorii, în funcţie de modul de viaţă. În plus, legătura dintre genotipul şi fenotipul indivizilor afectaţi este influenţată de diferiţi factori precum reactivarea γ globinei sau modificarea numărului de gene ale α-globinei.

Talasemia independentă transfuzional (NTDT)

Această patologie era cunoscută anterior ca şi talasemia intermedia. Pacienţii sunt simptomatici cu o anemie moderată (Hgb 70–100 g/L), dar nu au nevoie de transfuzii regulate.

NTDT apare la pacienţii la care efectele excesului lanţurilor globinei α sunt atenuate. Acest lucru se poate datora reducerii producţiei lor (co-moştenirea talasemiei α) sau datorită „inactivării" lanţurilor α de către lanţurile γ. În timp ce există de obicei o producţie mica a lanţurilor γ după naştere, unii pacienţi pot co-moşteni, „persistenţa ereditară a hemoglobinei fetale", în care producţia de lanţuri γ este crescută, uneori în cantităţi substanţiale. Prin reducerea producţiei de lanţuri α sau prin creşterea producţiei lanţurilor γ, scade gradul de precipitare al lanţurilor α, ceea ce va duce la ameliorarea dezechilibrului globinei, cauzând o scadere a eritropoiezei ineficiente şi a hemolizei.

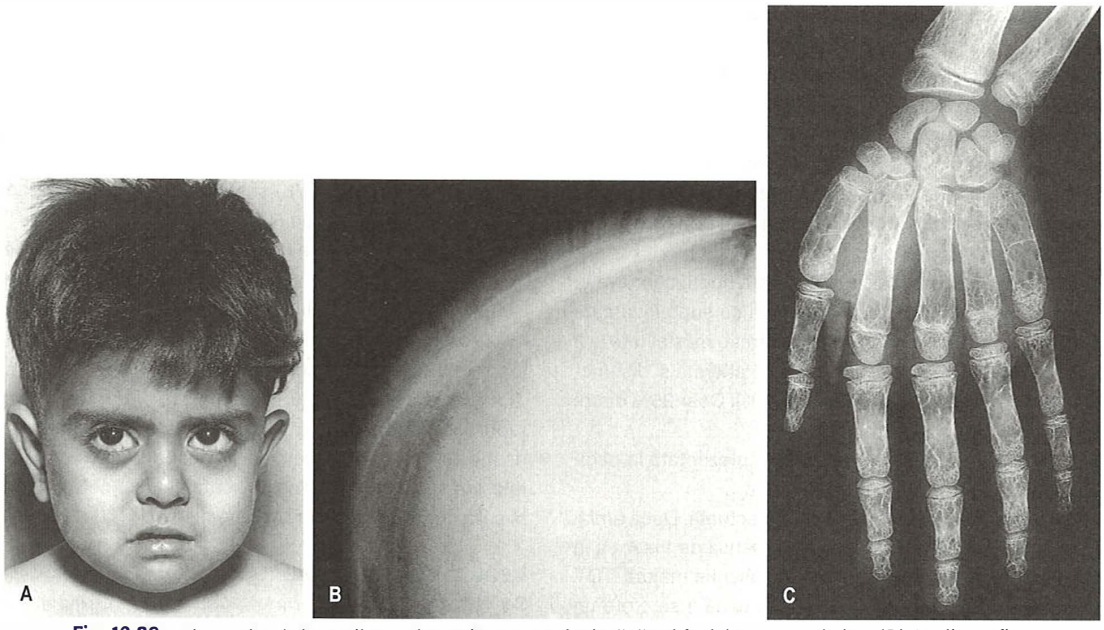


Fig. 16.20 Talasemia. (A) *Copil cu talasemie*, prezentând trăsături faciale caracteristice. (B) *Radiografie craniană* a unui copil cu β-talasemie, cu imaginea de „fire de păr". (C) *Radiografia mâinii*, care evidenţiază expansiunea medulară şi un cortex subţiat.

În schimb, NTDT poate apărea în urma transmiterii unei mutații a β heterozigot și a unui exces de gene ale lanțului α. Această patologie (ex. trisomia lanțului α) apare în aceeași diviziune meiotică, în urma căreia se pierde un lanț α (vezi **Fig. 16.23**). Cu cât sunt moștenite mai multe gene ale lanțului α, cu atât dezechilibrul e mai mare și fenotipul mai sever.

Pacienții cu NTDT pot prezenta splenomegalie și deformări osoase. Ulcerațiile recurente ale membrelor inferioare, calculii biliari și infecțiile sunt întâlnite de asemenea. Acești pacienți pot prezenta supraîncărcare cu fier, în ciuda lipsei de transfuzii sangvine periodice. Acest lucru apare secundar absorbției marțiale crescute, care apare în contextul diseritropoiezei subiacente, ducând la producția de Erfe și suprimând hepcidina până la nivele nedetectabile (vezi p. 329).

Talasemia dependentă transfuzional (TDT)

Această patologie a fost inițial denumită talasemie majoră. Cei mai mulți copii sunt afectați de β-talasemia homozigotă sau heterozigotă compusă și se prezintă în primul an de viață astfel:

- rahitism și infecții bacteriene recurente
- anemie severă de la 3 la 6 luni, când, în mod fiziologic, ar avea loc trecerea de la producția de lanțuri γ la lanțuri β
- hematopoieza extramedulară care în curând va duce la hepatosplenomegalie și expansiune osoasă, în urma căreia va rezulta faciesul tipic al pacientului talasemic (**Fig. 16.20A**).

Radiografiile craniene ale acestor copii prezintă aspectul caracteristic de „fire de păr fine" la nivelul trabeculelor osoase, aspect datorat expansiunii măduvei hematogene în corticala osoasă (**Fig. 16.20B**). Expansiunea măduvei osoase se poate observa și la nivelul radiografiei mâinii (**Fig. 16.20C**).

Manifestările clasice ale talasemiei majore netratate sunt, în general, observate la pacienții din țările care nu au sistem de transfuzii bine dezvoltat.

Tratamentul talasemiei simptomatice

Scopurile tratamentului sunt suprimarea eritropoiezei ineficiente, prevenirea deformărilor osoase și permiterea unui nivel optim de activitate, creștere și dezvoltare.

- Suplimentele de ***acid folic*** sunt necesare pe ***termen lung***.
- ***Transfuziile regulate*** sunt necesare pentru a menține hemoglobina mai mare de 100 g/L. Transfuziile de sânge ar trebui efectuate la fiecare 4–6 săptămâni.
- ***Splenectomia*** a fost folosită în prealabil pentru a reduce necesarul transfuzional la pacienții cu NTDT. Cu toate acestea, splenectomia este asociată cu apariția hipertensiunii pulmonare și ar trebui indicată doar în situații deosebite. Această intervenție este, de obicei, amânată până la vârsta de 6 ani, din pricina riscului de infecție. Este necesară profilaxia împotriva infecțiilor (vezi p. 357).
- ***Supraîncărcarea cu fier***, secundară transfuziilor repetate (hemosideroza transfuzională), poate afecta glandele endocrine, ficatul, pancreasul și miocardul până la atingerea adolescenței. Printre aceste complicații ale surplusului de fier, cardiomiopatia și tahiaritmiile cardiace asociate, sunt cauzele principale de morbitate și mortalitate. Rezonanta magnetică imagistică (IRM, timpul de relaxare T_2 miocardic) este utilă pentru monitorizarea supraîncărcării cu fier în cadrul talasemiei, fiind monitorizate atât inima, cât și ficatul. Eliminarea fierului folosind deferasiroxul, un chelator de fier oral, o dată pe zi este standardul actual de tratament, oricând este disponibil și accesibil economic. În situațiile în care deferasiroxul nu este disponibil, deferoxamina rămâne chelatorul de fier standard, în ciuda administrării sale parenterale. Deferoxamina este administrată pe perioada nopții, sub forma unei injecții subcutanate, 5–7 ori pe săptămână. Acidul ascorbic este administrat zilnic în doză de 200 mg, deoarece mărește excreția urinară a fierului ca răspuns la deferoxamină. În cele mai multe cazuri, la copii, părinții sunt cei care se ocupa cu atenție de administrarea chelatorilor de fier. La maturitate, însă aderența la tratament poate deveni o problemă. Deferiprona, un chelator oral de fier, este disponibil de câțiva ani, fiind indicat, de obicei, pentru tratarea supraîncărcării

cu fier de la nivel cardiac, putând fi utilizat și în combinație cu alt agent chelator

- ***Tratamentul intensiv cu deferoxamină*** a fost raportat ca fiind eficient în ameliorarea supraîncărcării cu fier de la nivel cardiac, însă dozele mari pot cauza cataractă, retinopatii și surditate. Infecția cu *Yersinia enterocolitică* a fost descrisă la pacienții tratați cu deferoxamina. Statusul supraîncărcării cu fier ar trebui evaluat periodic prin dozarea feritinei serice și controlul imagistic, prin IRM, a depozitelor de fier de la nivel hepatic.
- ***Transplantul medular*** a fost folosit la pacienții tineri, care aveau donatori înrudiți compatibili HLA. La pacienții cu supraîncărcare cu fier, dar cu o stare clinică bună, s-a înregistrat o mortalitate la 3 ani de <5%, însă în cazul celor cu stare clinică alterată și disfuncție hepatică, rata mortalității a fost mare (>50%). Doar 25% dintre pacienți au donator înrudit compatibil HLA.
- ***Diagnosticul prenatal și terapia genică*** sunt prezentate la paginile 15 și 22.
- ***Testarea partenerilor p ienților*** ar trebui efectuată. Dacă ambii parteneri prezintă tara β talasemică, există o șansă de 1 la 4, ca în urma unei sarcini să rezulte un copil cu β talasemie majoră/TDT. De aceea, cuplurilor în această situație ar trebui să li se ofere un diagnostic prenatal și consiliere (vezi p. 17).

Alfa-talasemia

Genetică

Spre deosebire de β-talasemie, α-talasemia este de cele mai multe ori cauzată de deleţia genelor, dar pot să apară și mutații ale genelor α globinei. Gena care codifică lanțurile α globinei este duplicată pe ambii cromozomi 16, ceea ce înseamnă că o persoană cu un cariotip normal, prezintă un total de 4 gene ale α globinei. Deleţia unei gene a lanțului α (α^+) sau a ambelor gene (α^0) de pe ambii cromozomi 16 poate fi întâlnită (**Cadranul 16.12** și **Fig. 16.21**). Cea din urmă este cea mai frecventă dintre anomalii.

- ***Deleția celor 4 gene*** (ștergerea ambelor gene de pe cromozomi). Nu există nici o sinteză a lanțurilor α și doar Hb Barts (γ4) este prezentă. Hb Barts nu poate transporta oxigen și este incompatibilă cu viața (vezi **Cadranules 16.10** and **16.12**). Sarcinile se opresc în evoluție la 28–40 de săptămâni sau fetii mor imediat după naștere. Aceștia sunt palizi, edematoși, cu ficat și splină gigante – patologia este denumită hidrops fetal. Dacă această anomalie este detectată în perioada vieții intrauterine, transfuziile intrauterine pot fi administrate, asigurând astfel creșterea și supraviețuirea până la termen, moment în care nou-născutul va fi TDT.
- ***Deleția a trei gene.*** Scăderea severă a sintezei lanțurilor de α globină, va duce la apariția HbH, patologie comună în unele părți ale Asiei. HbH are 4 lanțuri β, însă pacienții cu această boală prezintă, de asemenea, un nivel scăzut de HbA și Hb Barts. Valorile HbA_2 sunt normale sau reduse. HbH nu transportă oxigenul și precipită în interiorul eritroblaștilor și eritrocitelor. Se observă anemie moderată (Hb 70–100 g/L) și splenomegalie (talasemie intermedia). De obicei, pacienții au NTDT.
- ***Deleția a două gene*** (tară talasemică α). Se descrie microcitoză cu sau fără anemie ușoară. Corpusculii de HbH pot fi observați prin colorarea frotiului sangvin cu albastru strălucitor de cresyl.
- ***Deleția unei gene.*** Tabloul paraclinic este, de obicei, normal, dar uneori, se poate observa microcitoza.

Studiile sintezei lanțurilor de globină, cu scopul detectării unui raport redus de lanțuri α și β, pot fi necesare pentru stabilirea diagnosticului de tară talasemică α, deși analiza standard a ADN-ului folosind secvențierea genelor, poate detecta cele mai frecvente deleții care duc la apariția tarei talasemice α.

Cadranul 16.12 α-talasemiile

Numarul deleţiilor genelor α-globinelor	Genotip[a]	Tipul Hb	Tablou clinic
4	−−/−−	Hb Barts (γ4)	Hidrops fetalis
3	−−/−α	HbH (β4)	Anemia moderat severă
			Splenomegalie
2	−α/−α	HbA	Anemia ușoară
	sau		
	−−/αα	Unele HbH	
1	αα/−α	HbA	Anemia foarte ușoară sau fără anemie

[a]Genotipul normal al α-globin este αα/αα (patru gene a α-globinei prezente).

Lecturi suplimentare

Benz EJ, Jr. Newborn screening for α-thalassemia – keeping up with globalization. *N Engl J Med* 2011; 364:770–771.
Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011; 364:146–156.
Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379:373–383.
Piel FB, Weatherall DJ. The α thalassaemias. *N Engl J Med* 2014; 371:1908, 1916.
Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2011; 152:512–523.

Sindroamele siclemice/anemia falciformă

Hemoglobina din cadrul anemiilor falciforme (HbS) rezultă din substituția unei singure baze de adenină cu o bază de timină, care produce înlocuirea valinei cu acidul glutamic în cel de-al șaselea codon al lanțului de β-globină ($\alpha_2\beta_2^{6glu-val}$). În starea de homozigot (***anemie falciformă***), ambele gene sunt anormale (HbSS), în timp ce în starea heterozigotă (***tară siclemică***, HbAS), gena se găsește doar pe un cromozom. În cazul în care sinteza HbH este normală, boala nu se manifestă până când HbF nu scade la valorile adultului, adică în jurul vârstei de 6 luni.

Gena siclemiei este mai des întâlnită în Africa (până la 25% frecvența genelor în unele populații), dar mai poate fi găsită în India, Orientul Mijlociu și Sudul Europei. Distribuția ei reflectă zonele endemice de malarie.

Patogeneză

Moleculele fără oxigen ale HbS sunt insolubile și polimerizează. Flexibilitatea celulelor este scăzută, ele devenind rigide și preluând forma caracteristică de seceră (**Fig. 16.22**). Acest proces este inițial reversibil, dar prin modificările repetate, celulele își pierd flexibilitatea membranei și preiau ireversibil forma de seceră. Acest lucru se datorează deshidratării, parțial cauzate de ieșirea potasiului din eritrocite, printr-un canal de potasiu activat de calciu, denumit și canalul Gardos. Aceste celule falciforme ireversibil sunt deshidratate și dense, și nu vor reveni la forma normală când sunt oxigenate. Modificarea formei celulare poate duce la:

- o durată de viață redusă a eritrocitelor
- pasajul dificil al celulelor la nivelul microcirculației, ceea ce va duce la obstrucția vaselor mici și apariția zonelor de infarct.

Siclemia este agravată de infecții, deshidratare, frig, acidoză și hipoxie. În cele mai multe situații, cauza nu e cunoscută, dar adeziunea proteinelor pe suprafețele celulelor endoteliale activate (molecula 1 de

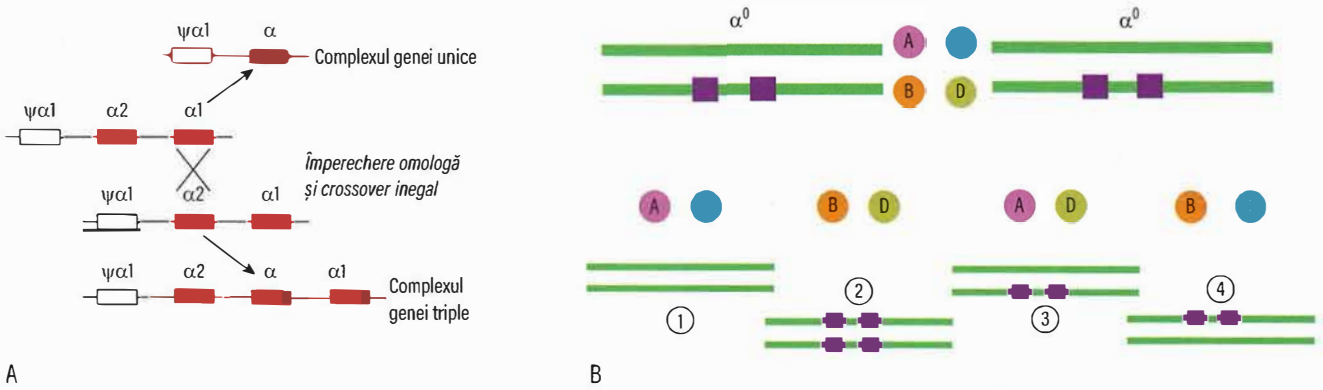


Fig. 16.21 Alfa-talasemia. (A) Deleţiile la nivelul α globinei rezultă în urma crossover-ului dezechilibrat din timpul procesului de recombinare omologă ce are loc în timpul meiozei. Deasemenea rezultă o alelă cu o genă alfa triplată, care nu prezintă nici o consecinţă clinică la indivizii sănătoşi dar poate exacerba dezechilibrul lanţului globinic la indivizii cu β globina anormală sau redusă. (B) Rezultatele posibile din combinarea a doi indivizi cu α^0 talasemie. Există un risc de 25% de hydrops fetal la făt. De aceea este necesar screeningul prenatal. Există o şansă de 25% ca copilul să prezinte toate cele patru lanţuri ale globinei şi 50% şanse ca fătul să fie purtător α^0.

adeziune a celulelor vasculare sau VCAM-1) poate juca un rol important, în special în cazul vaso-ocluziei, când celulele rigide sunt prinse, facilitând polimerizarea. HbS își eliberează oxigenul în țesuturi mai ușor decât o face hemoglobina normală, și prin urmare, pacienții se simt bine, în ciuda faptului că sunt anemici (exceptând, desigur, perioadele de criză și complicațiile).

În funcție de tipul de combinații ale lanțurilor de hemoglobină, sunt evidențiate 3 sindroame clinice:

- Pacienții ***homozigoți HbSS*** au boala cea mai severă. Pacienții care au co-moștenit β-talasemie și HbS, pot prezenta o boală la fel de severă.
- ***Heterozigoție combinată (HbSC) pentru HbS și C*** (vezi mai departe) cauzează pacienților simptomatologie intermediară.
- ***Heterozigot HbAS (tara siclemică)*** pacienții nu au simptome (vezi p. 348).

Siclemia

Tablou clinic

Crizele vaso-ocluzive

Simptomul de debut poate fi durerea acută a mâinilor și picioarelor (dactilită) datorată ocluziei vaselor mici. Durerea severă la nivelul altor oase, cum ar fi femurul, humerusul, vertebrele, coastele și pelvisul, apare la copii mai mari și adulți. Aceste crize variază mult ca şi frecvență de la un pacient la altul, și câteodată la același pacient, de la un an la altul. Pacienții cu siclemie pot fi asimptomatici sau să necesite multiple internări în spital pe perioada unui an, din cauza crizelor dureroase vaso-oclusive. Per total, 25% din pacienții cu siclemie acuză dureri pe parcursul unei zile. Febra acompaniază durerea în mod frecvent.

Sindromul toracic acut

Acesta apare în până la 30% din cazuri, hipertensiunea pulmonară și patologiile pulmonare cronice fiind cele mai frecvente cauze de deces la adulții diagnosticați cu siclemie. Sindromul toracic acut este cauzat de infecții, embolie grăsoasă secundară necrozei medulare, în contextul unei crize vaso-oclusive sau de infactul pulmonar, datorită sechestrării celulelor siclemice. Se manifestă prin dispnee, dureri în piept, pirexie, hipoxie și modificări la nivelul radiografiei toracice,

Fig. 16.22 Celule în seceră (săgeata) şi celule în semn de tras la ţintă.

reprezentate de condensări. Deteriorarea poate fi graduală sau foarte rapidă, decesul putând surveni în câteva ore. Tratamentul constă în administrarea urgentă a antialgicelor, oxigeno-terapiei și antibioticelor (cefotaxim și claritomicină). În cazul în care nu apare nicio ameliorare după administrarea tratamentului, exsanguino-transfuzia va reduce cantitatea de HbS la mai puțin de 20%. Ventilarea pacientului (presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii, CPAP) poate fi necesară. Infecțiile se pot datora prezenței chlamidiiei și microplasmei precum și a streptococului (Streptococcus pneumoniae). Folosirea unui spirometru de stimulare pentru a încuraja respirația adâncă în cazul crizelor vaso-oclusive ale pacienților, reduce riscul apariției sindromului toracic acut.

Hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (definită ca o presiune medie în artera pulmonară >25 mmHg măsurată prin cateterizare cardiacă dreaptă) este o consecință cunoscută a siclemiei, apărând la aproximativ 10% dintre pacienți. Mecanismul acesteia nu este complet elucidat, dar factorii care contribuie, probabil includ vasculopatia cauzată de celulele siclemice, deteriorarea secundară crizelor toracice repetate, evenimentele tromboembolice succesive și hemoliza intravasculară, cu efecte asupra speciilor reactive la oxigen și a nivelului de eliminare a oxidului nitric. Apariția hipertensiunii pulmonare crește riscul de hipoxemie și agravează crizele siclemice, fiind un factor de risc independent al mortalității pacienților cu siclemie. Prezența hipertensiunii

pulmonare la pacienții cu siclemie necesită terapii de reducere a nivelurilor de HbS (vezi mai departe) și de asemenea, evaluarea pacientului de către un specialist în hipertensiunea pulmonară.

Anemia

Valorile hemoglobinei într-o hemoliză cronică se situează, de obicei, între 60–80 g/L, dar o scădere acută a hemoglobinei poate apărea în:

- Sechestrare splenică
- Aplazia măduvei osoase
- Hemoliza post-medicamentoasă, în infecțiile acute sau în deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Sechestrarea splenică

Vaso-ocluzia cauzează apariția splenomegaliei acute dureroase. În cazul sechestrării splenice a eritrocitele și a hipovolemiei, în unele cazuri apare colapsul sistemului circulator, urmat de deces. Starea apare în copilărie, înaintea aparţiei infarctelor multiple. Infarctele multiple duc, în cele din urmă, la fibrozarea splinei, aceasta devenind nefuncțională. Sechestrarea hepatică poate fi întâlnită în unele cazuri.

Aplazia medulară

Aceasta apare de cele mai multe ori în urma unei infecţii cu parvovirus B19, care afectează proliferarea precursorilor eritroizi. Se observă o scădere bruscă a hemoglobinei, cu absenţa reticulocitozei periferice, datorată eşecului eritopoiezei medulare. Pacienţi pot necesita transfuzii sangvine până la recuperarea funcţiei medulare.

Complicaţii pe termen lung

- ***Creșterea și dezvoltarea.*** Copii sunt scunzi, dar recuperează înălțimea până la maturitate, însă ei rămân sub înălțimea medie. Dezvoltarea sexuală este întârziată, putând fi necesară terapia hormonală.
- ***Oasele.*** Oasele sunt des afectate în cadrul episoadelor vaso-ocluzive, ducând la infacte cronice. Pot să apară necroza avasculară a șoldului, compresia vertebrelor și scurtarea oaselor mâinilor și picioarelor. Aceste episoade sunt de cele mai multe ori cauza crizelor dureroase. Osteomielita este mai frecventă în cazul siclemiei și este cauzată de stafilococul auriu, streptococcus pneumoniae și salmonella (vezi p. 484). Ocazional, este necesară protezarea articulației șoldului.
- ***Infecțiile.*** Infecțiile sunt frecvente în cadrul țesuturilor predispuse la vaso-ocluzie, cum ar fi oasele, plămânii și rinichii.
- ***Ulcere ale piciorului.*** Acestea apar spontan (episoade vaso-ocluzive) sau în urma traumelor, de obicei la nivelul maleolelor mediale și laterale. Infecția acestora survine frecvent, fiind destul de rezistente la tratament; în unele cazuri transfuzia de sânge poate facilita vindecarea ulcerului.
- ***Probleme cardiace.*** Acestea sunt reprezentate de cardiomegalie, aritmii și cardiomiopatie prin supraîncărcare cu fier. Infarctele miocarde sunt cauzate de episoadele trombotice, care nu sunt secundare desprinderii plăcilor ateromatoase.
- ***Complicații neurologice.*** Acestea apar la 25% dintre pacienți și includ atacurile ischemice tranzitorii, convulsiile, infarctul cerebral, hemoragia cerebrală și coma. În jur de 11% dintre pacienții sub 20 de ani, care nu primesc tratament anticogulant preventiv, suferă de accidente vasculare cerebrale. Cea mai frecventă cauză a acestei complicații este obstrucția arterei carotide interne, la nivel intracranian distal sau a unei artere cerebrale medii, la nivel proximal. În jur de 10% dintre copii fără semne sau simptome neurologice, au o viteză anormală a fluxului sangvin, acesta fiind un indicator al stenozei arteriale clinic semnificative, având un risc major de accident vascular cerebral. S-a demonstrat că în cazul copiilor cu stenoze ale arterei cerebrale, confirmate prin Doppler transcranian, aproximativ 90% din accidentele vasculare cerebrale pot fi prevenite, prin incuderea pacienților într-un program regulat de exsanguinotransfuzie cu scopul suprimării eritropoiezei, în așa fel încât nu mai mult de 30% dintre eritrocite circulante să fie proprii. Rămâne a fi determinat dacă aceste transfuzii vor fi necesare pe tot parcursul vieții. Infarctele silentioase diagnosticate cu ajutorul IRM-ului sunt des întâlnite în cazul copiilor cu siclemie și sunt asociate cu o dezvoltare mentală întârziată.
- ***Colelitiaza.*** Calculii biliari apar ca și rezultat al unei hemolize cronice.
- ***Complicații ale ficatului.*** Hepatomegalia cronică și disfuncțiile ficatului sunt cauzate de sechestrarea celulelor siclemice.
- ***Complicațiile renale.*** Apare nefrita tubulointerstițială cronică (vezi p. 1385).
- ***Priapismul.*** O erecție dureroasă nedorită are loc datorită vaso-ocluziei, aceasta putând fi recurentă. Este necesară intervenția terapeutică urgentă, deoarece această patologie poate duce la impotență. Tratamentul constă în α-blocante, analgezice și hidratare.
- ***Complicații ale ochiului.*** Retinopatia de fond, retinopatia proliferativă, hemoragiile vitroase și dezlipirea retinei, pot apărea. Sunt necesare controale oftalmologice anuale.
- ***Sarcina.*** Afectarea fluxului de sânge placentar poate duce la avorturi spontane, retard de creștere intrauterină, preeclampsie și moartea fătului. Episoade dureroase, infecțioase și anemii severe pot apărea la mamă.

Investigații

- ***Hemoleucograma.*** Nivelul hemoglobinei este între 60–80 g/L, cu reticulocitoză (10–20%).
- ***Frotiul sangvin.*** Acesta poate prezenta modificări în contextul hiposplenismului (vezi **Fig. 16.28**) și celule siclemice (vezi **Fig. 16.22**).
- ***Test de solubilitate a siclemiei.*** Soluția obținută prin amestecarea HbS cu o substanță cu proprietăți de reducere, cum ar fi dionitul de sodiu, va avea un aspect tulbure datorită precipitării HbS, în timp ce în urma amestecului cu hemoglobina normală, va rezulta o soluție clară. Kituri comerciale, precum Sickledex, sunt disponibile pentru un screening rapid al prezenței HbS, ex. înainte de operație în grupurile etnice cu risc mare sau în departamentul de urgență.
- ***Electroforeza hemoglobinei*** (**Fig. 16.23**). Aceasta este întotdeauna folosită pentru confirmarea diagnosticului. Nu există HbA, 80–95% HbS și 2–20% HbF.
- ***Părinți.*** Părinții copiilor afectați vor prezenta tară siclemică.

Tratament

Factorii precipitanţi (vezi anterior) ar trebui evitați sau tratați repede. Complicațiile care necesită internarea pacientului sunt descrise în **Cadranul 16.13.**

Puseele dureroase acute necesită terapie suportivă cu lichide intravenoase și analgezie adecvată. Oxigenul și antibioticele sunt administrate doar la nevoie. Crizele pot fi extrem de dureroase și necesită analgezice puternice, de obicei narcotice. Morfina este medicamentul de elecţie. Durerile mai ușoare pot fi, uneori ameliorate de codeină, paracetamol și AINS (**Cadranul 16.14**). Spirometria de stimulare este recomandată pacienților internați pentru o criză vaso-ocluzivă.

Profilaxia infecției se face cu penicilină 500 mg zilnic și prin administrarea de vaccin polivalent pentru pneumococ, meningococ și *Haemophilus influenzae* tip b, având în vedere faptul că acești pacienţi nu au o splină funcțională (vezi p. 357). Acidul folic este administrat tuturor pacienților cu hemoliză.

Anemia

Transfuziile sangvine trebuie administrate doar la nevoie. Pacienţii cu un nivel constant al hemoglobinei, care trec printr-o procedură chirurgicală minoră sau care au un episod dureros fără complicaţii, nu ar trebui transfuzaţi. Transfuziile ar trebui indicate în cazul sindromului toracic acut şi anemiei acute asociată cu sechestrare splenică sau criză aplastică, ţinta fiind o hemoglobină de 10 g/dL şi HbS sub 30%. Înainte de procedurile chirurgicale elective, transfuziile administrate pentru obţinerea unei hemoglobine de 10 g/dL reduc riscurile apariţiei complicaţiilor perioperatorii. În timpul sarcinii, transfuziile repetate pot fi utilizate pentru reducerea cantităţii de HbS circulantă sub 30% pentru prevenirea manifestărilor siclemice şi îmbunătăţirea funcţionalităţii placentei. Exsanguino-transfuziile repetate sunt indicate copiilor cu istoric de accident vascular cerebral ischemic (prevenţie secundară) sau risc crescut de accident vascular cerebral ischemic, evaluat prin Doppler transcranian (prevenţie primară). Exsanguino-transfuziile pot fi necesare în cazul pacienţilor cu crize severe sau recurente sau anterior intervenţiilor chirurgicale de urgenţă. Se vor administra doar transfuzii compatibile în fenotip Rheuses (Rh) şi Kell, cu scopul scăderii riscului de alloimunizare care apare datorită incompatibilităţii etnice dintre donor şi primitor. Ideal, grupa sangvină a pacienţilor care necesită adminitrarea de transfuzii pe termen lung, cum ar fi pacienţii cu siclemie şi talasemie, ar trebui stabilită prin efectuarea unui fenotip extins, anterior primei transfuzii.

Hydroxyurea (hydroxicarbamida) a fost universal folosită ca şi tratament în siclemie. Aceasta acţionează, cel puţin parţial, prin creşterea nivelului de HbF. S-a demonstrat prin diferite studii că tratamentul cu hydroxycarbamidă a redus episoadele dureroase, sindromul acut toracic şi necesarul transfuzional. Deşi iniţial, tratamentul cu hydroxiuree era administrat unui grup restrâns de pacienţi, actual este administrat aproape tuturor pacienţilor peste 12 ani. S-a demonstrat că tratamentul este eficient, sigur şi probabil reduce complicaţiile pe termen lung, cum ar fi disfuncţia renală. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent pentru prevenirea neutropeniei, care este un efect advers al tratamentului.

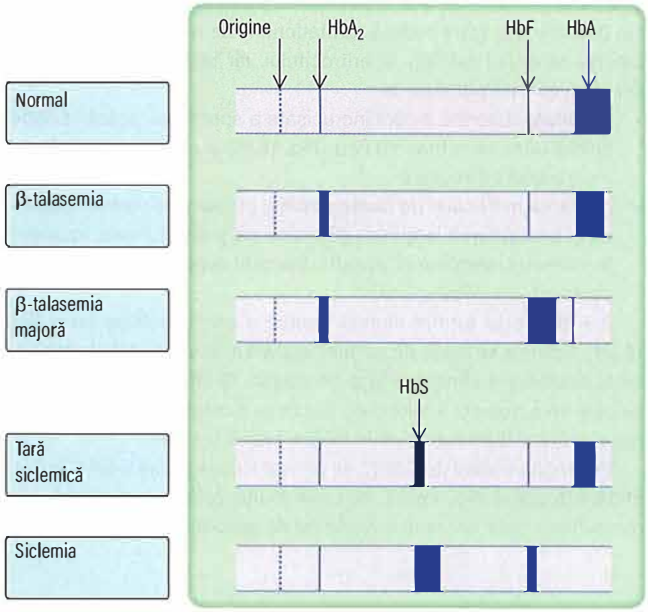


Fig. 16.23 Modele de electroforeză a hemoglobinei.

Transplantul cu celule stem a fost utilizat în tratamentul siclemiei, deşi mult mai puţin decât pentru cel al talasemiei. Copii si adolescenţii sub 16 ani, care prezintă complicaţii severe (accidente cerebrale ischemice, sindrom toracic recurent şi sindrom dureros refractar) şi au un donator compatibil HLA, sunt cei mai buni candidaţi pentru transplant.

Psihoterapia

Prezenţa unei echipe multidisciplinare, a evaluărilor periodice cu scopul consolidării unei relaţii, sunt necesare. Adolescenţii au nevoie de consiliere pentru problemele psihologice, contracepţie şi consum de substanţe toxice.

Prognostic

Unii dintre pacienţii cu HbSS decedează în primii ani de viaţă, datorită infecţiilor sau a episoadelor de sechestrare. Totuşi, prognosticul variază, în funcţie de caracterisitice pacientului şi severitatea bolii, unii pacienţi având o speranţă de viaţă relativ normală,

Cadranul 16.13 Complicaţiile siclemiei care necesită internare

- Durerea- necontrolată de analgezicele non-opioide
- Deficit la nivelul sistemului nervos central
- Colecistită (calculi biliari)
- Articulaţii inflamate, dureroase
- Aritmii cardiace
- Sindrom toracic acut siclemic sau pneumonie
- Necroză papilară renală care determină colici renale sau hematurie severă
- Afectare mezenterică şi ischemie a intestinului
- Hemoragie vitroasă şi dezlipire de retină
- Sechestrare splenică sau hepatică
- Priapism

Cadranul 16.14 Tratamentul crizei dureroase acute la pacienţii opiod-sensibil cu siclemie

Morfină/diamorfină
- 0,1 mg/kg i.v./s.c. la 20 min până când durerea este sub control
- apoi 0,05–0,1 mg/kg i.v./s.c. (sau oral- morfină) la 2–4 ore

Analgezia controlată de pacient (ACP)

Exemple pentru adulţi >50 kg

Diamorfină/morfină
- Perfuzie continuă: 0–10 mg/h
- ACP bolus: 2–10 mg
- Durata: 1 min
- Timpul efectului: 20–30 min

Analgezie adjuvantă orală
- Paracetamol 1 g la 6 ore
- ± Ibuprofen[a] 400 mg la 8 ore
- *sau* diclofenac[a] 50 mg la 8 ore

Laxative (toţi pacienţii)

De exemplu:
- Lactuloza 10 mL × 2 zilnic
- Senna 2–4 tablete zilnic
- Sodium docusate 100 mg × 2 zilnic
- Macrogol 1 plic zilnic
- Lubiprostone

Alţi adjuvanţi

Antipruritice
- Hidroxizină 25 mg × 2 la nevoie

Antiemetice
- Proclorperazină 5–10 mg × 3 la nevoie
- Ciclizine 50 mg × 3 la nevoie

Anxiolitice
- Haloperidol 1–3 mg oral/i.m. × 2 la nevoie

[a]Atenţie la folosirea AINS în insuficienţa renală.

(Adaptare după Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. Br J Haematol *2003; 120:744–752.)*

cu puține complicații. La majoritatea pacienților, sunt afectate speranța de viață și calitatea vieții, monitorizarea periodică fiind importantă în prevenirea complicațiilor pe termen lung.

Tara siclemică

Acești indivizi nu prezintă simptome decât în cazul apariției anoxiei, de exemplu în cazul zborului într-un avion depresurizat. La nivelul populației, tara siclemică oferă un grad de protecție împotriva malariei cauzate de *Plasmodium falciparum* (vezi p. 564), astfel că mutația genetică a siclemiei este văzută ca un polimorfism echilibrat (unde avantajul protecției împotriva malariei în cazul pacienților heterozigoți echilibrează mortalitatea crescută în cazul pacienților homozigoți). Totuși, chiar dacă un pacient suferă de siclemie, asta nu înseamnă că nu are nevoie de tratament profilactic antimalarie. În mod normal există un nivel al HbA 60% și HbS 40%. Trebuie evidențiat faptul că, spre deosebire de talasemie, pacientul cu siclemie nu prezintă modificări la nivelul hemoleucogramei și frotiului sangvin. Diagnosticul este pus pe baza unui test pozitiv pentru siclemie sau prin electroforeza hemoglobinei (vezi **Fig. 16.23**).

Alte defecte structurale ale lanțurilor globinei

Există foarte multe variații ale hemoglobinei, iar majoritatea nu sunt asociate cu manifestări clinice. Totuși, unele dintre acestea pot interacționa cu HbS: de exemplu, componentele heterozigote ale HbC și HbSC determină apariția patologiei HbSC. Evoluția clinică a bolii HbSC este, de cele mai multe ori, mult mai ușoară decât a patologiei HbSS, dar cu creșterea riscului pentru aparția retinopatiei și a trombozelor, crescând astfel și riscul de apariție a trombozelor în sarcină.

Defectele combinate ale structurii și producției lanțurilor globinei

Tulburările de structură ale hemoglobinei (ex. HbS, C) pot să apară împreună cu talasemia. Combinația tarei talasemice cu tara siclemică (siclemie, beta-talasemia) este similară clinic cu siclemia (HbSS).

HbE ($\alpha_2\beta_2^{26glu\rightarrow lys}$) este cea mai întâlnită variantă a hemoglobinei în sud-estul Asiei și a doua ca prevalență mondială. Heterozigoții HbE sunt asimptomatici; valoarea hemoglobinei este în limite normale, dar eritrocitele sunt microcitare. Homozigoții HbE pot prezenta o anemie microcitară moderată, dar combinația dintre HbE heterozigot și beta-talasemia heterozigotă determină un grad variat de anemie, care poate fi la fel de severă ca și beta-talasemia majoră).

Screeningul și diagnosticul prenatal al hemoglobinopatiilor severe

Dintre copiii părinților care prezintă tară beta talasemică sau tară siclemică, 25% vor prezenta beta-talasemie majoră sau siclemie. Diagnosticul acestor forme heterozigote la părinți, împreună cu consilierea familială oferă o bază pentru screeningul și diagnosticul antenatal (vezi p. 17).

Femeile însărcinate care prezintă tară talsemică sau tară siclemică trebuie identificate anterior sarcinii prin screening selectiv al grupelor etnice cu risc crescut sau prin screening-ul universal al femeilor însărcinate. Tara beta talasemică poate fi suspectată în contextul prezenței microcitozei și a hipocromiei și confirmată prin electroforeza hemoglobinei. Totuși, tara siclemică este nedetectabilă prin hemoleucograma completă și necesită un test de laborator specific pentru tara siclemică. Este evident, screeningul antenatal universal permite evitarea acestor patologii.

Dacă o femeie însărcinată prezintă un defect al hemoglobinei, ar trebui testat și partenerul acesteia. Diagnosticul antenatal este pus pe prezența tarei la ambii părinți, fiind un risc crescut de apariție a unei hemoglobinopatii fetale severe, în special beta-talasemia majoră. Analiza genetică fetală poate fi efectuată din lichid amniotic, vilozitățile corionice, sau din probe sangvine fetale. Întreruperea sarcinii este luată în calcul dacă fetusul este grav afectat. Avantajul biopsiei din vilozitățile corionice este faptul că aceasta poate fi efectuată în primul trimestru de sarcină, evitându-se astfel avorturile în trimestrul doi.

Lecturi suplimentare

Qureshi A, Kaya B, Pancham S et al. Guideleines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2018; 181:460–475.
Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018–2031.
Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology* 2017; 2017:435–439.
Yawn BP, Buchanan GR, Afenyl-Annan AN et al. Management of sickle cell disease. *JAMA* 2014; 312:1033–1048.

Tulburări metabolice ale eritrocitelor

Metabolismul eritrocitar

Eritrocitul matur nu prezintă nucleu, mitocondrii sau ribozomi, astfel fiind incapabil să sintetizeze proteine. Celulele roșii dețin sisteme enzimatice limitate, dar care reușesc să mențină viabilitatea și funcțiile celulare. În special, este necesară energia sub formă de ATP pentru menținerea flexibilității membranei și a formei biconcave a celulei, permițând trecerea celulei prin vasele mici, respectiv reglarea pompelor de sodiu și potasiu care mețin echilibrul osmotic. În plus, este esențială menținerea hemoglobinei într-o stare redusă.

Sistemele enzimatice responsabile pentru producerea energiei și reducerea puterii sunt (**Fig. 16.24**):

- ***calea glicolitică (Embden-Meyerhof)***, în care glucoza este metabolizată în piruvat și acid lactic cu producerea de ATP
- ***calea hexozei monofosfat (pentoză fosfat)***, care oferă energie redusă pentru eritrocit sub forma NADPH (forma redusă a nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfatului).

Aproximativ 90% din glucoză este metabolizată prin prima cale și doar 10% prin a doua. Șunturile hexozei monofosfat mențin glutationul (GSH) într-o stare redusă. Glutationul este necesar pentru combaterea stresului oxidativ al eritrocitului, iar problemele apărute în acest mecanism pot duce la:

- ***rigiditate*** datorată legării încrucișate a spectrinei, scăzând astfel flexibilitatea membranară (vezi **Fig. 16.15**) și cauzând „scurgerea" membranei eritrocitare
- ***oxidarea moleculei de hemoglobină***, producând methemoglobină și precipitarea lanțurilor globinice ca și corpi Heinz, localizați în interiorul membranei; acești corpi sunt expulzați din eritrocitele circulante de către splină.

2,3-BPG este format dintr-o ramură a căii glicolitice (vezi **Fig. 16.24**). Aceasta se leagă de partea centrală a tetramerul de hemoglobină, scăzându-i afinitatea față de oxigen. O afinitate scăzută cu o deviere spre dreapta a curbei de disociere a oxigenului permite livrarea a unei cantități mai mari de oxigen înspre țesuturi.

Pe lângă deficitul de G6PD, de piruvat kinaza și pirimidin 5' nucleotidaza descrise aici, există mult mai multe deficite enzimatice, mai rar întâlnite, care necesită investigare de specialitate.

Deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază

Enzima glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) ocupă o poziţie vitală în şuntul hexoză monofosfat (vezi **Fig. 16.24**), oxidând glucoza-6-fosfat până la 6-fosfoglicerat, cu reducerea NADP la NADPH. Reacţia este necesară în eritrocite, reprezentând singura sursă de NADPH, care este folosit via glutation în protecţia eritrocitului împotriva stresului oxidativ. Deficitul de G6PD este o patologie comună care este asociată cu anemie hemolitică şi afectează milioane de persoane în întreaga lume, în special în Africa, zona mediteraneană, Estul Mijlociu (aproximativ 20%) şi Asia de Sud (în unele regiuni până la 40% din populaţie fiind afectată).

Gena pentru G6PD este localizată pe cromozomul Xq28 aproape de gena factorului VIII. Astfel că deficitul este mult mai des întâlnit la bărbaţi decât la femei. Totuşi, pacientele heterozigote pot avea simptomatologie clinică datorită ionizării (vezi pag. 21), pe când, datorită

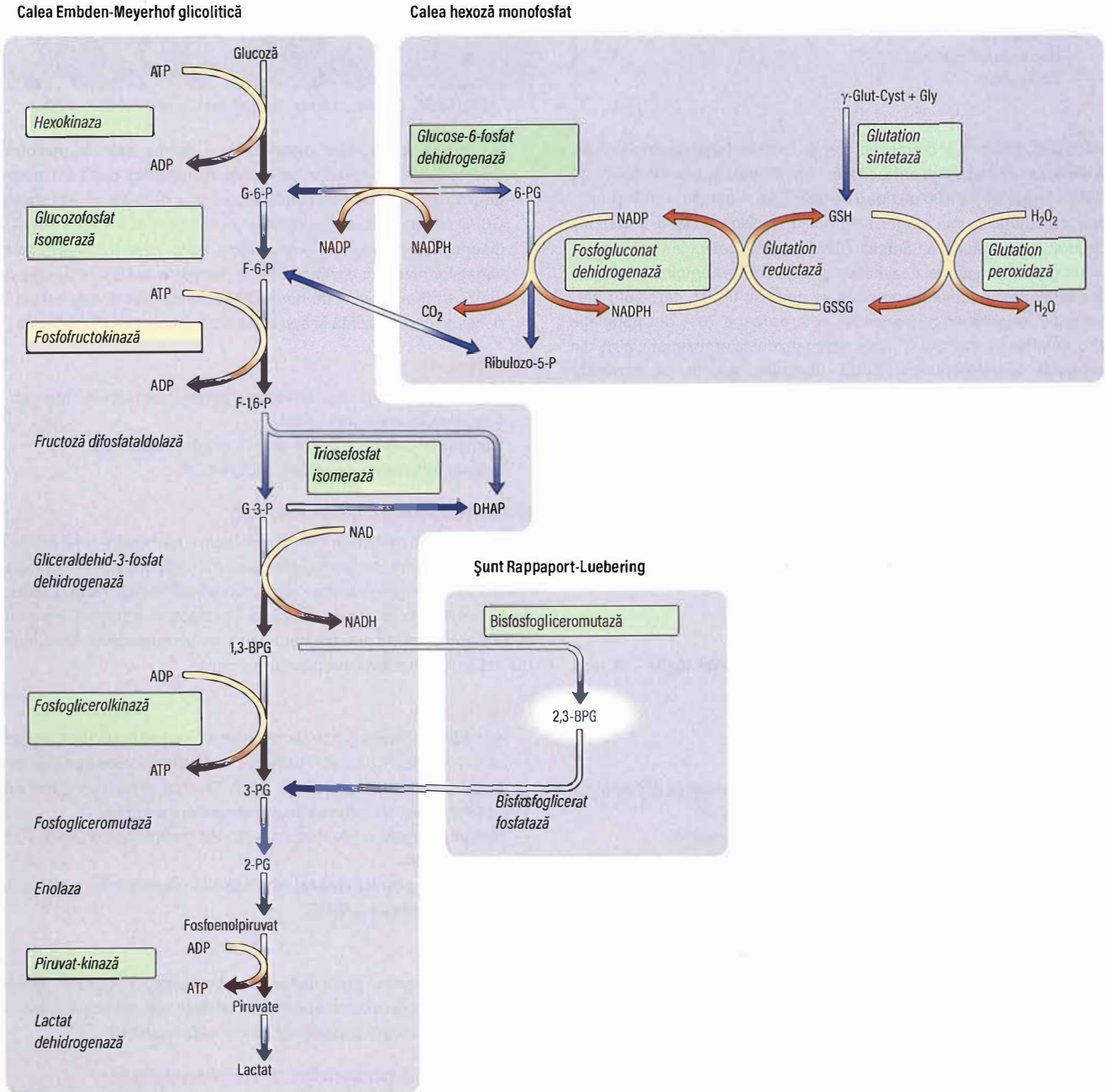


Fig. 16.24 Căile metabolismului glucozei. Enzimele aflate în chenarele verzi marchează patologii secundare deficitelor ereditare. ADP, adenozin-difosfat; ATP, adenozin-trifosfat; BPG, bifosfoglicerat; DHAP, dihidroxiaceton-fosfat; F, fructoză; G, glucoză; GSH, glutation redus; GSSG, glutation oxidat; NADH, nicotinamid-adenin-dinucleotida forma redusă; NADP, nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat; NADPH, NADP redus; P, fosfat; PG, fosfoglicerat.

Cadranul 16.15 Medicamente care pot cauza hemoliză în deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

Analgezice, ex.:
- Aspirină
- Fenacetină

Antimalarice, ex.:
- Primaquină
- Pirimetamină
- Chinină
- Cloroquină
- Pamaquină

Antibiotice, ex.:
- Majoritatea sulfonamidelor
- Nitrofurantoin
- Cloramfenicol
- Chinolone

Alte medicamente, ex.:
- Dapsonă
- Vitamina K
- Probenecidă
- Chinidină
- Dimercaprol
- Fenilhidrazină
- Albastru de metilen

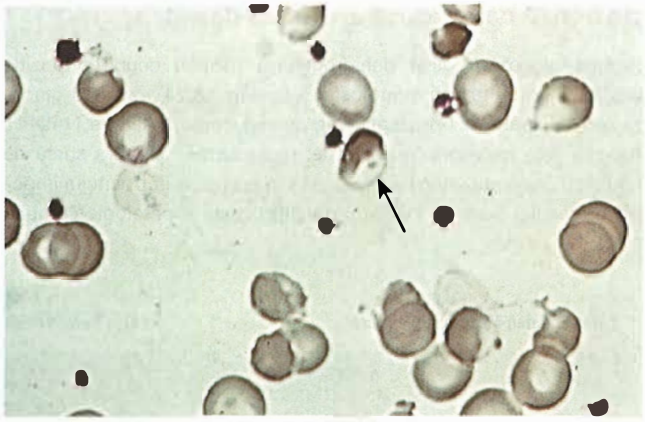


Fig. 16.25 Celulă „blister" (săgeată) în deficitul de G6PD.

inactivării aleatorii a cromozomului X, femeile heterozigote produc două tipuri de populaţii eritrocitare: una normală şi una cu deficit de G6PD. Există peste 400 de tipuri de G6PD, iar mutaţiile sunt în principal, substituţii a unui singur aminoacid (missense point mutation). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a clasificat variantele în funcţie de gradul deficienţei enzimatice şi a severităţii hemolizei. Cele mai des întâlnite cu activitate normală se numesc tip B^+, care sunt prezente la majoritatea caucazienilor şi la aproape 70% din populaţia afro-americană, iar tipul A^+, care este prezent la aproximativ 20% din populaţia afro-americană. Există multiple variante cu activitate redusă, dar doar două sunt des întâlnite. În varianta africană sau A^+, gradul de deficienţă este moderat şi creşte la celulele îmbatranite. Hemoliza este autolimitantă, deoarece eritrocitele tinere produse de către măduvă au o activitate enzimatică aproape normală. Totuşi, în tipul Mediteranean, atât celulele tinere cât şi cele bătrâne prezintă activitate enzimatică foarte scăzută. După un şoc oxidativ, valoarea hemoglobinei poate scădea drastic; decesul poate să apară dacă problema nu este recunoscută la timp, iar pacientul transfuzat de urgenţă.

Sindroame clinice

- Hemoliza acută indusă medicamentos (**Cadranul 16.15**) – în mod uzual, dependentă de doză.
- Favism (ingestia de boabe fava).
- Anemie hemolitică cronică.
- Icter neonatal.
- Infecţii şi patologii acute – pot accentua hemoliza la pacienţii cu deficit de G6PD.

Bilele de naftalină, de asemenea pot cauza hemoliză.

Tabloul clinic se datorează hemolizei intravasculare rapide, fiind manifestată prin anemie, icter şi hemoglobinurie.

Investigații

- ***Hemoleucograma*** este normală între acutizări.
- ***În timpul unei acutizări***, frotiul periferic poate prezenta celule neregulat contractate, celule „muşcate" (celule cu identaţie la nivel membranar), celule „blister" (celule la nivelul cărora hemoglobina pare parţial detaşată de la nivelul membranei celulare, **Fig. 16.25**), corpi Heinz (incluziuni eritrocitare formate din hemoglobină denaturată, cel mai bine evidențiate prin coloraţia metil violet) şi reticulocitoză.
- ***Hemoliza*** este evidentă (vezi p. 338).
- ***Unele teste screening***, cum ar fi utilizarea detectării inabilităţii celulelor cu deficit de G6PD de reducere a coloranţilor, ca marker pentru detecţia deficitului de G6PD. Poate fi utilizată și evaluarea directă a nivelului enzimatic. Există două probleme care ar putea îngreuna stabilirea diagnosticului: prima este reprezentată de normalizarea testelor de screening imediat după un puseu de acutizare (deoarece celulele cele mai bătrâne cu activitatea G6PD cea mai scăzută sunt selectiv distruse) și a 2-a se referă la diagnosticul pacientelor heterozigote, care poate fi dificil, datorită variațiilor nivelului enzimatic, de la normal la scăzut, în funcţie de ionizare. Totuşi, riscul de hemoliză clinic manifestă este minim la pacienţii care prezintă și activitate enzimatică a G6PD limitrofă.

Tratament

- Orice medicament care declansează hemoliza trebuie întrerupt.
- Asanarea focarelor infecțioase.
- Transfuziile saguine pot fi critice în salvarea pacienţilor.
- Splenectomia este de obicei nefolositoare.

Deficitul de piruvat kinază

Acesta este cea mai des întâlnită patologie a metabolismului eritrocitar, după deficitul de G6PD, afectând mii de persoane în întreaga lume. Localizarea defectului este demonstrată în **Fig. 16.24**. Producţia de ATP este scăzută, cauzând rigiditate eritrocitară. Pacienţii homozigoţi prezintă anemie hemolitică şi splenomegalie. Transmiterea acestui deficit este autozomal-recesivă.

Investigații

- ***Anemia*** de diferite grade de severitate este prezentă (hemoglobină 5–10 g/dL). Curba de disociere a oxigenului este deviată spre dreapta, ca urmare a creşterii 2,3-BPG intracelular, reducând astfel severitatea simptomatologiei secundare anemiei.
- ***Frotiul periferic*** evidenţiază acantocite (eritrocite cu „spiculi") şi reticulocitoză.
- ***Activitatea piruvat kinazei*** este scăzută (persoanele homozigote prezintă nivele de 5–20%).

Tratament

Transfuziile sangvine pot fi necesare în timpul proceselor infecţioase sau a sarcinii. Splenectomia poate îmbunătăţii starea clinică şi este în general recomandată pacienţilor cu transfuzii repetate.

Deficitul de pirimidin 5′ nucleotidaza

Aceasta este o patologie autozomal recesivă care determină anemie hemolitică cu incluziuni bazofilice la nivelul eritrocitului. Enzima degradează bazele pirimidinice la nivel de citidină şi uridină (şuntul pentozo-fosfat), ceea ce va duce la degradarea ARN de la nivelul reticulocitelor. Deficitul enzimatic determină acumularea de ARN parţial degradat, care se prezintă sub formă de incluziuni bazofilice la nivelul eritrocitelor mature. Enzima este de asemenea inhibată de către

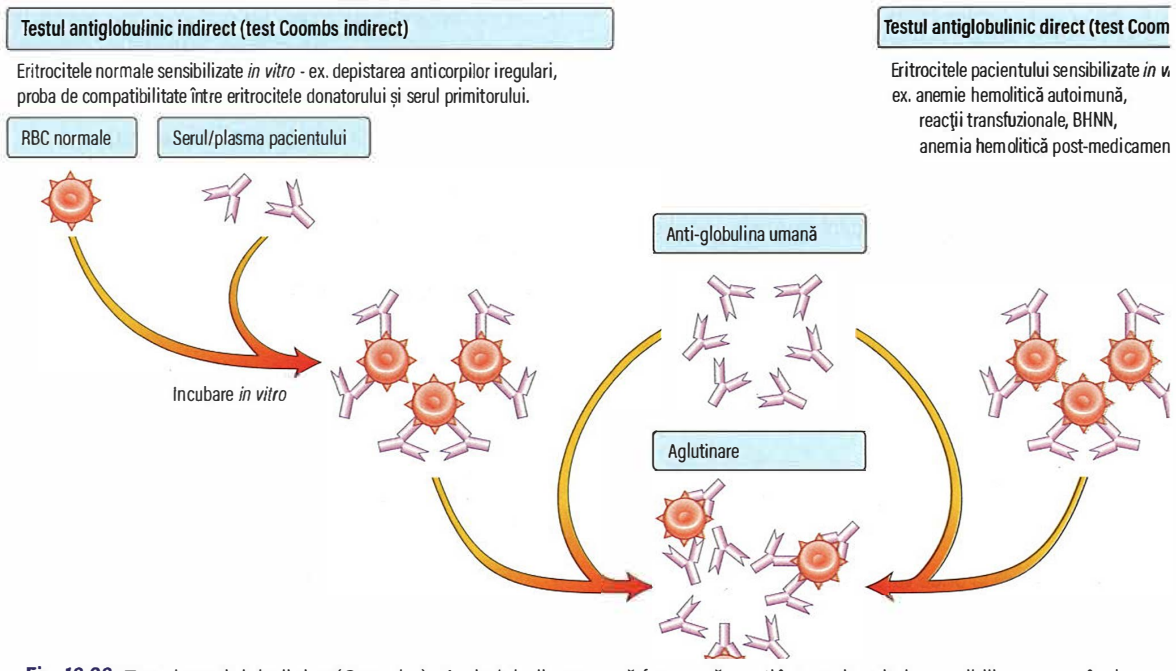


Fig. 16.26 Testele antiglobulinice (Coombs). Anti-globulina umană formează punți între eritrocitele sensibilizate, cauzând aglutinare vizibilă. Testul antiglobulinic direct evidențiază eritrocitele pacientului sensibilizate in vivo prin fixarea anticorpilor IgG. Testul antiglobulinic indirect evidențiază eritrocitele normale sensibilizate in vitro de către aloanticorpi iregulari din serul pacientului. Boala hemolitică a nou-născutului (BHNN); RBC, eritrocite.

plumb, astfel că incluziunile bazofilice pot fi întânite şi în intoxicaţia cu plumb (vezi p. 274). Forma ereditară poate fi diagnosticată prin cuantificarea enzimei la nivel eritrocitar. Este disponibil un test de screening care foloseşte spectrul de absorbţie al razelor ultraviolete al eritrocitelor.

Lecturi suplimentare

Grace RF, Glader B. Red blood cell enzyme disorders. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65:579–595.

ANEMIA HEMOLITICĂ DOBÂNDITĂ

Aceste anemii pot fi clasificate în anemii de cauză imună, non-imună sau de alte cauze (vezi **Cadranul 16.9**).

Etiologie

Cauze de distrugere imună a eritrocitelor

- Autoanticorpi.
- Anticorpi induși de medicamente.
- Aloanticorpi.

Cauze de distrugere non-imună a eritrocitelor

- Defecte membranare dobândite (ex. hemoglobinurie paroxistică nocturnă; vezi p. 353).
- Factori mecanici (ex. proteze valvulare sau anemie hemolitică microangiopatică; vezi p. 355).
- Secundare unor patologii sistemice (ex. patologii renale şi hepatice).

Cauze variate

- Diferite substanţe toxice pot afecta membrana eritrocitară, cauzând apariţia hemolizei (ex. arsenic şi toxinele produse de *Clostridium perfringens* (*welchii*)).
- Malaria cauzează frecvent anemie datorită unei producţii eritrocitare scăzute, asociată unei durate de viaţă scăzute.
- Hipersplenismul (vezi p. 356) determină o supravieţuire redusă a eritrocitelor, care poate de asemenea contribui la apariţia anemiei în cazul malariei.
- Arsurile extinse determină denaturarea proteinelor membranare eritrocitare, urmată de scurtarea supravieţuirii celulei.
- Unele medicamente (dapsona, sulfasalazina) cauzează hemoliză oxidativă cu apariţia corpilor Heinz.
- Unele chimicale ingerate (ex. erbicidele, cum ar fi cloratul de sodiu) pot cauza hemoliză oxidativă severă urmată de insuficienţă renală acută.

Anemiile hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune (AHAI) sunt afecţiuni dobândite în urma distrucţiei eritrocitare crescute, datorate formării de autoanticorpi eritrocitari. Aceste anemii sunt caracterizate de pozitivarea testului antiglobulinic direct (Coombs), care detectează autoanticorpii de la nivelul suprafeţei eritrocitelor pacienţilor (**Fig. 16.26**).

AHAI sunt clasificate ca fiind „la cald" (65%), „la rece" (30%) şi „mixte" (5%), în funcţie de temperatura la care se ataşează anticorpii de eritrocite, la temperatura corpului (37°C) sau la temperaturi scăzute. Cauzele majore şi caracteristicile celor două tipuri de AHAI sunt reprezentate în **Cadranul 16.16**. În AHAI la cald, predomină anticorpii IgG, iar testul Coombs este pozitiv doar pentru IgG, IgG şi pentru complement, sau doar pentru complement. În AHAI la rece, anticorpii sunt de obicei IgM. Aceştia evită celulele roşii, astfel rămâne complementul, care este detectat ca C3d.

Distrugerea imună a eritrocitelor

Anticorpii eritrocitari IgM sau IgG, care activează cascada complementului, cauzează liza eritrocitară în circulaţia sanguină (hemoliza intravasculară).

Anticorpii IgG de cele mai multe ori nu activează complementul, iar eritrocitele trec prin hemoliză extravasculară (**Fig. 16.27**). Acestea sunt fagocitate complet la nivel splenic prin interacţiunea cu

receptorii Fc de la nivelul macrofagelor, sau pierd parte din membrana celulară prin fagocitoză parţială şi circulă sub formă de sferocite până la fenomenul de sechestrare splenică. Unii anticorpi IgG activează parţial complementul, fiind urmat de depunerea C3b la nivelul suprafeţei eritrocitare, acest fenomen putând potenţa fagocitoza, deoarece şi macrofagele prezintă receptori pentru C3b.

Anticorpii IgM fără afinitate pentru complement sunt rar întâlniţi şi au efect scăzut sau deloc asupra supravieţuirii eritrocitelor. Anticorpii IgM, care activează mai degrabă parţial complementul, cauzează aderarea eritrocitelor la nivelul receptorilor C3b de la nivelul macrofagelor, în special la nivel hepatic, deşi acesta este un mecanism ineficient de hemoliză. Majoritatea celulelor roşii sunt eliberate de la nivelul macrofagelor când C3b este clivat la C3d, circulând apoi cu C3d la nivelul suprafeţei lor.

Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi „la cald"

Tablou clinic

Aceste anemii pot să apară la orice vârstă, la ambele sexe, deşi sunt mult mai frecvente la femeile de vârstă mijlocie. Pot să apară ca episoade scurte de anemie şi icter, dar de cele mai multe ori sunt recurente, putând evolua spre un pattern cronic intermitent. Poate să apară splenomegalia. Infecţiile sau deficitul de acid folic pot provoca o scădere marcată a hemoglobinei. AHAI sunt primare (50%) sau secundare unei patologii asociate (50%). Cele mai des întâlnite cauze sunt limfoproliferările (vezi **Cadranul 16.16**).

Investigații

- ***Anemia hemolitică*** este evidentă (vezi p. 338).
- ***Sferocitoza*** este prezentă ca urmare a deteriorării eritrocitare.
- ***Testul antiglobulinic direct*** este pozitiv, doar cu IgG (35%), cu IgG şi complement (56%), sau doar complement (9%) prezente pe suprafaţa eritrocitară.
- ***Autoanticorpii*** pot avea afinitate pentru sistemul Rh al grupelor sanguine (ex. pentru antigenul e).
- ***Trombocitopenia autoimună şi/sau neutropenia*** pot să apară (***Sindromul Evans***; vezi p. 373).
- ***CT-ul abdominal*** ar trebui efectuat pentru decelarea unui posibil limfom abdominal.

Tratament și prognostic

Corticosteroizii (ex. prednison în doza de 1 mg/kg zilnic) sunt eficienţi în obţinerea unei remisiuni în 80% dintre pacienţi. Steroizii reduc atât

Cadranul 16.16 Cauze şi trăsături majore ale anemiilor hemolitice autoimmune

	Cald	Rece
Temperatura la care anticorpii se ataşează cel mai bine de eritrocite	37°C	sub 37°C
Tipul de anticorpi	IgG	IgM
Testul Coombs direct	Puternic pozitiv	Pozitiv
Cauze ale patologiei primare	Idiopatic	Idiopatic
Cauze ale patologiei secundare	Autoimune Boli reumatice, ex. lupusul eritematos sistemic Leucemie limfatică cronică Limfoame Limfoamele Hodgkin Carcinoamele Medicamentele: multe, inclusiv metildopa, peniciline, cefalosporine,antiinflamatoare nesteroidiene, chinină, interferon	Infecţii, ex. mononucleoza infecţioasă, *Mycoplasma pneumoniae*, alte infecţii virale (rare) Limfoame Hemoglobinuria paroxistică la rece (IgG)

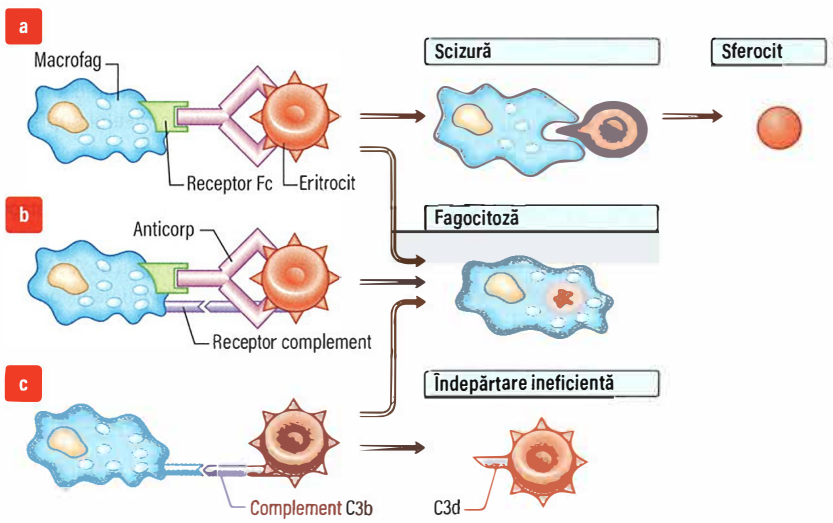


Fig. 16.27 Hemoliza extravasculară. Aceasta se datorează interacţiunii dintre celulele acoperite de anticorpi şi celulele din sistemul reticuloendotelial, predominant în splină. (a) Sferocitoza rezultă din fagocitoza parţială. (b) Fagocitoza completă poate să apară şi este intensificată dacă este prezent atât complementul cât şi anticorpii la nivelul suprafeţei celulare. (c) Celulele doar cu complement sunt ineficient îndepărtate şi circulă cu C3d sau C3b la nivelul suprafeţei celulare.

producţia de autoanticorpi eritrocitari cât şi distrucţia celulelor acoperite de anticorpi. Splenectomia este cea mai eficientă terapie de linie a doua, dar majoritatea pacienţilor preferă să o evite deoarece nu se poate garanta eficacitatea procedurii, a potenţialelor complicaţii şi datorită necesităţii administrării antibioterapiei profilactice (vezi p. 357). Rituximabul s-a dovedit a fi eficient la pacienţii cu rezistenţă la corticoterapie. Transfuziile sanguine pot fi necesare în cazul în care pacientul prezintă anemie severă, dar testarea compatibilităţii poate fi complicată de prezenţa anticorpilor antieritrocitari.

Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi „la rece"

Un nivel scăzut de aglutinine IgM care reacţionează la temperaturi de 4°C este prezent în mod normal în plasmă şi sunt inofensive. La temperaturi scăzute, aceşti anticorpi se pot ataşa de eritrocite şi cauzează aglutinarea acestora în părţile periferice ale corpului, unde există temperaturi scăzute.

În plus, activarea complementului poate determina apariţia hemolizei intravasculare când celulele revin la temperaturile mai crescute din părţile centrale ale corpului. După anumite infecţii (cum ar fi cele cauzate de către micoplasme, citomegalovirus sau virusul Epstein-Barr (EBV)), poate să apară producţia crescută de aglutinine la rece policlonale, producând astfel o hemoliză tranzitorie uşoară sau moderată.

Boala cronică a hemaglutinării „la rece"

Boala cronică a hemaglutinării la rece (CHAD - Chronic cold haemagglutinin disease) apare de obicei la persoanele vârstnice, cu un debut gradual al anemiei hemolitice, datorat producţiei de aglutinine IgM monoclonale la rece. După expunerea la temperaturi scăzute, pacientul dezvoltă acrocianoză similară cu cea din sindromul Raynaud ca rezultat al autoaglutinării eritrocitelor.

Investigaţii

- ***Eritrocitele*** aglutinează la temperaturi scăzute sau la temperatura camerei. Aglutinarea poate fi observată în unele cazuri în eprubetă după răcire, dar de cele mai multe ori se observă pe frotiul sanguin efectuat la temperatura camerei. Aglutinarea este reversibilă după încălzirea probei. Aglutinarea poate determina creşterea VCM (vezi p. 324).
- ***Testul de aglutinare la rece*** demonstrează o creştere marcată a titrului în CHAD la peste 1:512.
- ***Testul antiglobulinic direct*** este pozitiv doar pentru complement (C3d).
- ***Anticorpii monoclonali IgM*** prezintă specificitate pentru sistemul grupelor sanguine, în mod normal pentru antigenul I, dar ocazional şi antigenul i.

Tratament

Orice cauză de apariţie a AHAI ar trebui tratată, dacă este posibil. Pacienţii trebuie să evite expunerea la frig. Steroizii, agenţii alchilanţi (chimioterapia) şi splenectomia sunt de obicei ineficiente. Tratamentul cu anticorpi anti-CD20 (Rituximab) s-a dovedit a fi eficient în unele cazuri. Transfuziile sanguine pot fi necesare în unele cazuri, iar în aceste cazuri, pacientul trebuie să se afle într-un spaţiu cald; testarea compatibilităţii se poate dovedi dificilă din cauza aglutininelor la rece.

Hemoglobinuria paroxistică la rece

Hemoglobinuria paroxistică la rece (PCH - Paroxysmal cold haemoglobinuria) este o afecţiune rară asociată cu infecţiile comune copiilor, cum ar fi pojarul, oreionul şi varicela. Hemoliza intravasculară este asociată cu anticorpi IgG cu afinitate pentru complement. Aceşti anticorpi sunt bifazici, reacţionând cu celulele roşii la rece în circulaţia periferică, liza apărând datorită activării complementului la reîntoarcerea celulelor în circulaţia centrală. Anticorpii prezintă specificitate pentru antigenul eritrocitar P. Reacţia litică este demonstrată in vitro prin incubarea eritrocitelor pacientului şi a serului la 4°C, iar apoi încălzirea compoziţiei la 37° (testul Donath-Landsteiner). Hemoliza este autolimitantă, dar poate fi necesară efectuarea transfuziilor sanguine.

Anemia hemolitică imună iatrogenă

Anemiile hemolitice autoimune iatrogene sunt rare, deşi mai mult de 100 de medicamente sunt implicate în apariţia anemiei hemolitice.

Testarea pentru anticorpii eritrocitari cu afinitate pentru medicamente nu se face în mod uzual, iar reintroducerea medicaţiei pentru a proba cauzalitatea între cele două nu se recomandă. Confirmarea diagnosticului necesită:

- o asociere temporală între administrarea unui medicament şi anemia hemolitică
- un test antiglobulinic direct pozitiv
- remisiunea după întreruperea tratamentului cu acel medicament.

Lecturi suplimentare

Hill QA, Stamps R, Massey E et al on behalf of the British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haem* 2017; 176:395–411.
Hill QA, Stamps R, Massey E et al on behalf of the British Society for Haematology. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haem* 2017; 177:208–220.

Anemia hemolitică aloimună

Anticorpii produşi de către un individ reacţionează la eritrocitele altui individ. Această situaţie apare în anemia hemolitică a nou-născutului, în hemoliza din cadrul transfuziilor sanguine (vezi p. 360), şi după transplantul alogen de măduvă osoasă, rinichi, ficat, cardiac sau intestinal, când limfocitele donorului tranferate prin alografă („limfocite pasagere") pot produce anticorpi antieritrocitari împotriva recipientului şi astfel cauzează anemie hemolitică.

Boala hemolitică a nou-născutului

Boala hemolitică a nou-născutului (BHNN) este cauzată de către incompatibilitatea materno-fetală a antigenilor eritrocitari. Aloanticorpi maternali împotriva antigenilor eritrocitari fetali traversează din circulaţia mamei prin placentă până la fetus, unde distrug eritrocitele fetale. Doar anticorpii IgG sunt capabili de pasajul transplacentar de la mamă la făt.

Cel mai des întâlnit tip de BHNN este cauzat de incompatibilitatea ABO, când mama este de obicei cu grup sanguin O şi fetusul cu grup A.

BHNN datorată incompatibilităţii ABO este de obicei o formă uşoară, iar transfuziile sanguine sunt rareori necesare. BHNN datorată incompatibilităţii RhD a devenit tot mai rar întâlnită în ţările dezvoltate datorită introducerii profilaxiei anti-D (vezi ulterior). BHNN poate fi cauzată de către anticorpi împotriva antigenilor din multe sisteme de grupe sanguine (alte antigene Rh cum ar fi c, E, Kell, Duffy şi Kidd; vezi p. 357).

Sensibilizarea are loc ca rezultat al trecerii eritrocitelor fetale în circulaţia maternă (care este frecvent întânită în timpul naşterii), astfel că primele sarcini sunt rar afectate. Totuşi, sensibilizarea poate avea loc şi în alte momente, de exemplu, după un avort spontan, sarcină ectopică sau transfuzii sanguine, sau din cauza unor episoade din timpul sarcinii care cauzează hemoragie transplacentară, cum ar fi amniocenteza, biopsia din vilozităţile coriale şi iminenţa de avort.

Tablou clinic

Manifestările variază de la anemia hemolitică uşoară a nou-născutului până la decesul intrauterin începând cu săptămâna 18 de gestaţie,

cu aspectul caracteristic al hidropsului fetal (hepatosplenomegalie, edem şi insuficienţă cardiacă).

Icterul nuclear apare datorită icterului sever în perioada postpartum, când bilirubina neconjugată (liposolubilă) depăşeşte 250 µmol/L şi se produce depunerea lichidului biliar în ganglionii bazali. Acesta poate duce la afectare cerebrală permanentă, coreoatetoză şi spasticitate. În cazurile uşoare se poate prezenta doar cu surditate.

Investigaţii

Serologie antenatală de rutină

Tuturor mamelor ar trebui să li se determine grupul ABO şi Rh şi ar trebui testate pentru anticorpi atipici după evaluarea clinică antenatală. Aceste teste ar trebui repetate în săptămâna 28 de gestaţie.

Dacă sunt detectaţi anticorpi, ar trebui testată şi specificitatea pentru grupa sanguină, iar mama ulterior retestată cel puţin o dată pe lună. Un nivel în creştere a anticorpilor IgG sau istoric de BHNN într-o sarcină anterioară prezintă indicaţie de trimitere a pacientei într-o clinică de medicină fetală.

Evaluarea şi tratamentul antenatal

Dacă sunt detectaţi anticorpi semnificativi din punct de vedere clinic, cum ar fi anti-D, anti-c sau anti-K, fenotipul patern ne oferă informaţii utile pentru prezicerea probabilităţii ca fătul să deţină antigenul eritrocitar relevant. Dacă tatăl este heterozigot, genotipul fetal poate fi determinat din ADN-ul fetal de la nivelul plasmei maternale.

Severitatea anemiei este determinată prin măsurarea Doppler a vitezei de curgere sanguine la nivelul arterei cerebrale mijlocii fetale; măsurarea pigmenţilor biliari în lichidul amniotic nu mai este folosită de rutină. Dacă copilul pare a avea anemie severă în cadrul investigaţiilor non-invazive, prelevarea de sânge fetal ghidată ecografic este utilă pentru confirmarea acesteia; iar dacă este necesar, se va indica o transfuzie eritrocitară intrauterină.

Naşterea unui făt afectat

O probă de sânge din cordonul ombilical este obţinută la naştere. Aceasta arată:

- anemie cu reticulocitoză marcată
- un test antiglobulinic direct pozitiv
- nivel crescut al bilirubinei serice.

Abordarea terapeutică postnatală

În cazurile uşoare, fototerapia poate fi utilizată pentru convertirea bilirubinei în biliverdină, care este hidrosolubilă, care ulterior poate fi excretată renal. Nivelul bilirubinei trebuie monitorizat, iar fototerapia poate fi necesară pentru câteva zile. În cazurile cu afectare mai severă, transfuziile pot fi necesare pentru a înlocui eritrocitele fetale acoperite cu anticorpi cu eritrocitele antigen-negative şi extragerea bilirubinei. Indicaţiile pentru transfuzie includ anemia severă sau un nivel în creştere rapidă a bilirubinei.

Sângele utilizat ar trebui să:

- fie compatibil ABO atât pentru mamă cât şi pentru făt
- nu conţină antigenul împotriva căruia este îndreptat anticorpul maternal
- fie proaspăt (nu mai vechi de 5 zile de la data colectării)
- fie iradiat pentru a preveni boala grefă contra gazdă asociat transfuziilor.

Evitarea transfuziei este benefică datorită riscurilor asociate acestora. Administrarea intravenoasă antenatală de imunoglobuline mamei scade semnificativ necesarul transfuzional.

Prevenţia imunizării RhD la mamă

Anti-D ar trebui administrat după naştere când sunt îndeplinite următoarele condiţii:

- Mama este RhD-negativă.
- Fătul este RhD-pozitiv.
- Nu se detectează anti-D in serul maternal, de exemplu când mama nu este deja imunizată.

Doza este de 500 UI de IgG anti-D intramuscular în primele 72 de ore de la naştere. ***Testul Kleihauer*** cuantifică numărul de celule fetale în circulaţia maternală. Un frotiu periferic este preparat din sângele maternal şi este tratat cu acid, care evidenţiază HbA. HbF este rezistentă acestui tratament şi poate fi vizualizată când frotiul este colorat cu eozină. Dacă sunt prezente în circulaţia maternală un număr crescut de eritrocite fetale, o doză crescută sau adiţională de anti-D va fi necesară.

Profilaxia poate fi necesară în cazul femeilor RhD-negative când sensibilizarea apare în urma unei sarcini ectopice, iminenţă de avort sau avort. Doza de anti-D este 250 IU anterior săptămânii 20 de sarcină şi 500 UI după 20 de săptămâni. Un test Kleihauer ar trebui efectuat după săptămâna 20 pentru a determina dacă este necesară repetarea injecţiilor cu anti-D.

Dintre femeile anterior neimunizate RhD-negative, care poartă fetuşi RhD-pozitiv, 1–2% devin imunizate până în momentul sarcinii. Profilaxia antenatală cu anti-D reduce imunizarea în timpul sarcinii, şi folosirea uzuală a acestuia a fost implementată în Marea Britanie. Poate fi administrată în două doze de imunoglobulină anti-D a câte 500 UI sau 1500 UI (una în săptămâna 28 de gestaţie şi una în săptămâna 34), sau ca doză unică de 1.500 UI în săptămâna 28 sau între săptămâna 28 şi 30. În Marea Britanie, în 2016, Institutul Naţional de Excelenţă şi Sănătate (NICE) a recomandat tipizarea imunoglobulinei fetale D din plasma maternă în vederea administrării de anti-D la femeile RhD-negative cu fetuşi RhD-negativi.

Lecturi suplimentare

British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med* 2014; 24:8–20.

White J, Qureshi H, Massey E et al on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* 2014; 26:246–263.

Anemia hemolitică non-imună

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o formă rară de anemie hemolitică care rezultă din expresia clonală a celulelor stem hematopoetice care prezintă mutaţii în genele *PIG-A* X-linkate. Aceste mutaţii determină sintetizarea defectuoasă a glicosilfol-fatidilinositol (GPI), care ancorează multiple proteine, cum ar fi factorul de accelerare a degradării (DAF - decay accelerating factor; CD55), la nivelul suprafeţei celulare şi inhibitorul membranar al lizei reactive (MIRL; CD59) la nivelul membranei celulare. CD55, CD59 şi alte proteine sunt implicate în degradarea complementului (la nivel de C3 şi C5), iar în absenţa acestora, acţiunea hemolitică a complementului continuă.

Tablou clinic

Simptomele clinice majore sunt reprezentate de hemoliză intravasculară, tromboză venoasă şi hemoglobinurie. Hemoliza poate fi precipitată de infecţii, terapia cu fier şi intervenţiile chirurgicale. În mod caracteristic, doar micţiunile nocturne şi prima urină de dimineaţă sunt de culoare închisă, dar motivul apariţiei acestui fenomen este neclar. În cazurile severe, toate micţiunile prezintă urină de culoare închisă. Pierderile de fier urinare pot duce la deficit de fier. Unii pacienţi prezintă un debut insidios, cu semne de anemie şi sindrom dureros abdominal recurent.

Trombozele venoase episodice pot apărea în situri atipice, iar trombozele severe pot fi caracteristice: de exemplu, la nivel hepatic (sindromul Budd-Chiari), venele cerebrale sau mezenterice. Cauza predispoziției crescute spre tromboză nu este cunoscută, dar poate fi activarea mediată de către complement a trombocitelor cu deficit de CD55 și CD59. O altă sugestie este faptul că hemoliza intravasculară eliberează hemoglobină în plasmă, scade oxidul nitric plasmatic, cauzând astfel simptomele și trombozele venoase.

Investigații

- ***Hemoliza intravasculară*** este evidentă (vezi p. 338).
- ***Analiza prin flow citometrie a eritrocitelor cu anti-CD55 sau anti-CD59*** este utilizată.
- ***Măduva hematogenă*** este uneori hipoplazică (sau chiar aplazică), în ciuda hemolizei.

Tratament și prognostic

HPN este o patologie cronică ce necesită măsuri suportive precum transfuziile sanguine, care sunt necesare în cazul pacienților cu anemie severă. Totuși, tratamentul cu ***eculizumab*** a revoluționat terapia. Medicamentul este administrat intravenos la fiecare 7 zile în primele 5 săptămâni, iar apoi la fiecare două săptămâni. Acesta este un anticorp monoclonal uman recombinant care nu permite clivarea C5 (astfel prevenind formarea complexului de atac al membranei). Acesta reduce hemoliza intravasculară, hemoglobinuria și necesarul transfuzional, crescând calitatea vieții. De asemenea, Eculizumab scade riscul trombotic, cauza primară de mortalitate în HPN. Acum este utilizat și în timpul sarcinii. Riscul cel mai mare pentru blocarea completă a complementului este infecția cu *Neisseria meningitidis*; astfel, vaccinarea împotriva *N. meningitidis* este recomandată a se face cu două săptămâni anterior inițierii terapiei.

Anticoagularea cronică poate fi necesară în cazul pacienților cu episoade trombotice recurente. Beneficiile pe termen lung împreună cu utilizarea eculizumabului sunt neclare. În cazul pacienților cu aplazie medulară, opțiunile terapeutice includ imunosupresoarele cu globulină antilimfocitară, ciclosporină sau transplantul medular. Eculizumab nu determină reactivarea medulară. Transplantul medular a fost efectuat cu succes utilizând donori înrudiți compatibili HLA la pacienții sub 50 de ani sau donori neînrudiți compatibili la pacienții sub 25 de ani.

Evoluția HPN este variabilă. HPN se poate transforma în anemie aplastică sau leucemie acută, dar poate rămâne boală staționară pentru o perioadă lungă de timp, iar clona HPN poate să dispară, lucru ce trebuie luat în considerare când opțiunile de tratament sunt cu risc mare, cum ar fi transplantul medular. Mediana supraviețuirii este de 10–15 ani.

Lecturi suplimentare

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood* 2014; 124:2804–2811.

Anemia hemolitică mecanică

Eritrocitele pot fi lezate de către trauma fizică în circulație. Leziunea directă poate cauza liza celulară imediată sau poate fi urmată de resigilarea membranei celulare cu formarea eritrocitelor distorsionate sau fragmentate. Aceste celule pot circula pentru o perioadă scurtă de timp înainte de a fi distruse prematur în sistemul reticuloendotelial.

Cauzele anemiei hemolitice mecanice includ:

- valve cardiace artificiale disfuncționale
- hemoglobinurie de maraton, unde întâlnim eritrocite distruse la nivelul membrelor inferioare, asociată cu alergarea
- anemia hemolitică microangiopatică (MAHA - microangiopathic haemolytic anaemia), în care fragmentarea eritrocitelor apare în cazul unei microcirculații anormale datorită hipertensiunii maligne, eclampsiei, sindromului uremic hemolitic, purpura trombotică trombocitopenică, vasculită sau coagulare intravasculară diseminată.

POLICITEMIA

Policitemia (sau eritrocitoza) este definită ca o creștere a hemoglobinei și a hematocritului (HCT). Hematocritul este un indicator mai de încredere al policitemiei decât hemoglobina, care poate să scadă disproporțional în cazul deficitului de fier. Eritrocitoza relativă este definită când volumul eritrocitar este normal dar este scăzut volumul plasmatic.

Policitemia poate fi clasificată ca primară sau secundară. Policitemia primară (policitemia vera) este un proces neoplazic (vezi p. 394). Policitemia secundară poate fi congenitală sau dobândită. Aceasta din urmă poate apărea ori datorită creșterii fiziologice a eritropoietinei în cazul hipoxiei, sau o creștere patologică a eritropoetinei asociată cu producția ectopică în cazul tumorilor, precum carcinomul renal. Cauzele policitemiei sunt prezentate în **Cadranul 16.17**.

Policitemiile secundare

Au fost descrise multiple mutații ale hemoglobinei cu afinitate crescută pentru oxigen, care duc la creșterea afinității pentru oxigen dar scad livrarea acestuia la țesuturi, astfel rezultând policitemia compensatorie. O patologie autosomală recesivă congenitală (policitemia Chuvash) este datorată unui defect în calea producției de eritropoetină oxigen-sensibilă, fiind cauzată de o mutație în gena von Hippel-Lindau (*VHL*), astfel rezultând creșterea producției de eritropoetină.

Nivelul eritropoetinei serice (EPO) este normal sau crescut în policitemia secundară. În cazuri rare, un nivel crescut de eritropoetină poate fi un indicator al prezenței unei tumori secretante de EPO.

Tratament

Tratamentul constă în tratamentul factorului cauzator; de exemplu, tumorile renale necesită excizie chirurgicală, dacă aceasta este posibilă. Cea mai des întâlnită cauză este fumatul intensiv, care poate produce până la 10% carboxihemoglobină și poate determina policitemie datorită reducerii capacității de transport a oxigenului la nivel sangvin. Marii fumători prezintă adesea și patologie respiratorie.

? Cadranul 16.17 Cauzele policitemiei

Primare
- Policitemia vera

Congenitale
- Mutații în receptorii eritropoetinei
- Hemoglobină cu afinitate crescută pentru oxigen
- Mutații în căile de detectare a hipoxiei, ex: mutația Chuvasu în gena Hippel-Lindau

Secundare

Datorate unor creșteri fiziologice (în caz de hipoxie) a eritropoetinei
- Altitudine
- Boli cronice pulmonare
- Boli cardiovasculare (șunt dreapta-stânga)
- Apneea de somn
- Obezitate morbidă
- Fumatul intensiv

Datorate unor creșteri patologice a eritropoetinei
- Boală renală: carcinom renal, tumoră Wilms
- Carcinom hepatocelular
- Tumori suprarenale
- Hemangioblastom cerebelar
- Leiomiom uterin masiv
- Supradoză de eritropoetină
- Tratament cu preparate androgene

Relative
- Policitemia de stres sau spontană
- Deshidratare
- Arsuri

Complicaţiile policitemiei secundare se disting de cele ale policitemiei vera, şi deşi pot să apară episoade tromboembolice şi simptome de hipervîscozitate, tratamentul depinde de patologia de bază. Complicaţiile datorate bolii mieloproliferative, cum ar fi progresia spre mielofibroză sau leucemie acută nu sunt întâlnite în aceste cazuri. Venesecţia poate fi utilă în unele cazuri cu policitemie secundară, mai ales dacă HCT este peste 0,54.

Policitemia „relativă" sau „aparentă" (sindromul Gaisböck)

Iniţial se credea că această patologie este indusă de stres. Volumul eritrocitar este normal în cazul unei policitemii relative, ca rezultat al unui volum plasmatic scăzut. Policitemia relativă este mai des întâlnită decât policitemia vera şi apare la bărbaţii de vârstă mijlocie, mai ales în asociere cu fumatul, consum etanolic marcat, obezitate şi hipertensiune. Patologia poate fi însoţită de probleme cardiovasculare, cum ar fi ischemia cerebrală sau miocardică. Din acest motiv, este utilă venesecţia la unii pacienţi. Tratamenul necesită de asemenea modificări în ceea ce priveşte stilul de viaţă, cum ar fi fumatul şi alcoolul.

SPLINA

Splina este cel mai mare organ limfoid din corp şi este situat în hipocondrul stâng. Există două componente anatomice:

- pulpa roşie, constituită din sinusuri marcate de către macrofagele endoteliale şi cordoane (spaţii)
- pulpa albă, care prezintă o structură similară cu a foliculilor limfoizi.

Sângele intră prin artera splenică şi este livrat la nivelul pulpei roşii şi albă. În timpul circulaţiei sângele este „procesat", leucocitele şi plasma trecând preferenţial prin pulpa albă. Unele eritrocite traversează repede până ajung în sistemul venos, în timp ce altele sunt reţinute în pulpa roşie.

Funcţia

Sechestrarea şi fagocitoza

Eritrocitele normale, care sunt flexibile, traversează pulpa roşie până în sistemul venos fără a întâmpina probleme. Celulele bătrâne sau anormale sunt lezate datorită hipoxiei, glicemiei scăzute şi pH-ului scăzut, întâlnit în sinusurile pulpei roşii şi sunt astfel fagocitate împreună cu alte materii străine circulante. Corpilor Howell-Jolly, Heinz şi granulelor sideroblastice le sunt scoase particulele, apoi fiind returnate în circulaţie. Eritrocitele acoperite de IgG sunt îndepărtate prin receptorii Fc de către macrofage.

Hematopoieza extramedulară

În splină sunt prezente celule stem pluripotente, care proliferează în timpul unui stres eritroid, cum ar fi anemia hemolitică, talasemia majoră şi mielofibroza. Acest proces apare datorită prezenţei anemiei, chiar dacă toate celule medulare sunt angajate în hematopoieză. Este de cele mai multe ori o trăsătură a eritropoezei ineficiente.

Funcţia imunologică

Aproape 25% dintre limfocitele T şi 15% dintre limfocitele B prezente în corp se regăsesc în splină. Splina colaborează cu restul ţesuturilor limfoide în producţia de anticorpi.

Rezerva sanguină

Până la o treime din trombocite sunt sechestrate în splină şi pot fi repede mobilizate, în cazul în care este necesar. Splinele mari reţin un procent semnificativ de celule (până la 40%).

Splenomegalia

Splina crescută poate fi palpată sub marginea coastei stângi inferioare şi medial. Este „plină" la percuţie şi se poate palpa un şant la nivelul marginii, astfel făcându-se diferenţierea între splină şi un rinichi stâng mărit. În mod normal, splina măsoară 11 cm. O splină mărită poate fi palpată doar dacă este de 1,5–2 ori mai mare decât valoarea normală. Ecografia sau CT-ul sunt folosite pentru a confirma splenomegalia şi pot oferi de asemenea alte informaţii utile, cum ar fi prezenţa adenopatiilor abdominale.

Etiologie

O splină palpabilă clinic poate avea multiple cauze:

- ***infecţioasă***:
  - acute, ex. şocul septic, endocardita infecţioasă, tifosul, mononucleoza infecţioasă
  - cronice, ex. tuberculoza, bruceloza
  - parazitare, ex. malaria, kala-azar (leishmanioza) şi schistosomiaza
- ***inflamatorii***: artrita reumatoidă, sarcoidoza, LES
- ***factori hematologici***: anemia hemolitică, hemoglobinopatiile, leucemiile, limfoamele şi alte procese mieloproliferative
- ***hipertensiune portală***: afecţiuni hepatice
- ***diverse***: boli de stocare (ex. boala Gaucher), amiloidoză, neoplasme primare sau secundare, splenomegalia tropicală.

Splenomegalia masivă este întâlnită în mielofibroză, leucemie mieloidă cronică, malaria cronică, kala-azar sau, în cazuri rare, boala Gaucher.

Hipersplenismul

Acesta poate să apară din cauza splenomegaliei de orice cauză, dar este întâlnit mai frecvent în cazul splenomegaliei de cauză hematologică, hipertensiune portală, artrită reumatoidă (sindromul Felty) şi în limfoame. Hipersplenismul produce:

- pancitopenia
- hemoliză datorată sechestrării şi distrucţiei eritrocitare la nivel splenic
- creşterea volumului plasmatic.

Tratament

Acesta este de cele mai multe ori dependent de cauza splenomegaliei; splenectomia este uneori necesară în cazul anemiei severe sau al trombocitopeniei.

Probleme după splenectomie

Splenectomia este în general efectuată în caz de:

- traumatism
- purpură trombocitopenică imună (vezi p.373)
- anemii hemolitice (vezi p. 338)
- hipersplenism.

Prima problemă apărută este trombocitoza (de obicei de 600–1000 × 10^9/L) care persistă 2–3 săptămâni. Există riscul de apariţie a fenomenelor tromboembolice. Pe termen lung, există un risc crescut de infecţii severe, mai ales infecţii pneumococice.

Profilaxia antimicrobiană după splenectomie sau disfuncţie splenică

Vezi **Cadranul 16.18** pentru măsurile profilactice. Toţi pacienţii ar trebui informaţi asupra riscului de infecţie, a importanţei diagnosticului precoce şi a tratamentului. Ar fi util ca fiecare pacient să primească un ghid informativ şi o brăţară sau card care poate informa personalul medical de riscul infecţios crescut la care este predispus pacientul.

Trăsături hematologice postsplenectomie

- ***Trombocitoza*** persistă la aproximativ 30% din cazuri.
- ***Leucocitele*** sunt în general în limite normale, dar poate să apară o uşoară limfocitoză şi monocitoză.

Cadranul 16.18 Profilaxia antinfecţioasă după splenectomie sau disfuncția splenică

Vaccinarea cu 2-3 săptămâni anterior splenectomiei elective

- Un vaccin polizaharid pneumococic neconjugat 23-valent repetat la fiecare 5 ani
- Vaccin conjugat pentru Meningococcus de grup C
- Vaccin Meningococcus de grup B administrat în două doze, dacă nu a mai fost administrat anterior, după vacinul de grup C.
- Vaccin pentru *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ,des combinat cu Men C
- Vaccinul Meningococic polizaharid (ACWY)
- Vaccinul influenza anual
- Penicilină V 500mg la 12 ore (dacă pacientul este alergic se va administra eritromicina)

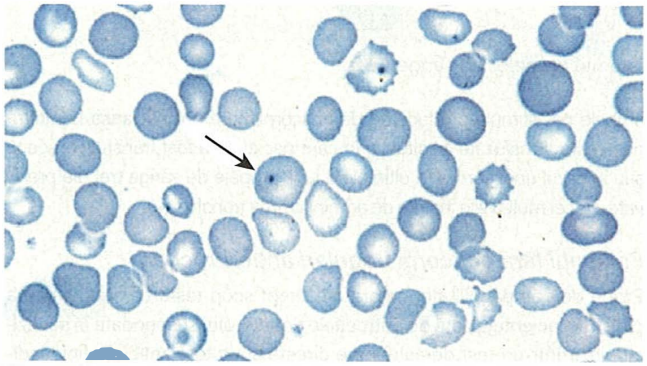


Fig. 16.28 Frotiu post splenectomie cu prezenţa corpilor Howell–Jolly (vezi săgeata). Se mai pot observa celule în ţintă şi celule contractate neregulat.

- ***Modificările de morfologie eritrocitară*** sunt cele mai marcate schimbări şi includ corpi Howell–Jolly (conţin resturi nucleare bazofilice), corpi Pappenheimer (conţin granule sideroblastice), celule în ţintă şi eritrocite contractate neregulat (**Fig. 16.28**). Se pot observa şi fragmente eritrocitare.

Atrofia splenică

Această modificare este întâlnită în siclemie, datorită infarctelor splenice. Hiposplenismul este întânit şi în alte afecţiuni, non-hematologice, precum boala celiacă, dermatita herpetiformă şi uneori, în colita ulcerativă. Post-splenectomie se pot oberva trăsături hematologice caracteristice.

Lecturi suplimentare

Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378:86–97.

TRANSFUZIA SANGUINĂ

Elementele figurate şi proteinele din sânge exprimă antigene controlate de gene polimorfe, ceea ce înseamnă că un antigen specific poate fi prezent la anumiți indivizi, dar absent la alții. Printr-o transfuzie de sânge, pacientul primitor se poate imuniza împotriva acelor antigene prezente la donator, dar care sunt absente la pacientul primitor (aloimunizare), acest risc crescând în cazul transfuziilor repetate. În mod similar, pasajul transplacentar al elementelor figurate din sângele fetal poate imuniza mama împotriva unor antigene pe care fătul le moşteneste de la tată. Anticorpii a căror sinteză a fost stimulată de transfuzia sangvină sau în cursul sarcinii (anticorpii anti Rh) sunt denumiți ***anticorpi imuni*** și sunt de obicei de tip IgG, spre deosebire de ***anticorpii care apar în mod natural*** (cum ar fi anticorpii din sistemul ABO), care sunt produși ca răspuns la antigenele prezente în alimente și bacterii și care de obicei sunt de tip IgM.

Cadranul 16.19 Sistemul ABO: antigene și anticorpi

Fenotip	Genotip	Antigene	Anticorpi	Frecvența în Marea Britanie (%)
O	OO	Niciunul	Anti-A și anti-B	43
A	AA sau AO	A	Anti-B	45
B	BB sau BO	B	Anti-A	9
AB	AB	A și B	Niciunul	3

GRUPELE SANGUINE

Antigenele de grup sanguin sunt proteine, glicoproteine sau carbohidrați atașați de glicoproteinele de pe suprafața eritrocitelor. La ora actuală se cunosc peste 300 de grupe sanguine, dintre care sistemele ABO si Rh reprezintă cele două sisteme majore de grup sangvin. În afară de incompatibilitățile de grup în aceste două sisteme, sunt descrise incompatibilități și în cadrul altor grupe sanguine (ex. Kell, Duffy sau Kidd), care se pot solda cu reacții post-transfuzionale hemolitice, sau cu boala hemolitică a nou-născutului (BHNN).

Sistemul ABO

Sistemul ABO este cel mai important sistem de grup sanguin din practica transfuzională, deoarece anticorpii anti-A si anti-B de tip Ig M, care apar in mod natural, sunt capabili de a produce rapid și cu un răsunet clinic sever, hemoliza intravasculară a eritrocitelor incompatibile.

Sistemul ABO este reglat de trei gene alelice: A, B și O cu variante genotipice și fenotipice prezentate în **Cadranul 16.19**.

Antigenul H, considerat precursor pentru antigenele de tip A si B, codifică o enzimă ce atașează fucoza la galactoza prezentă pe o structură oligozaharidică din membrana eritrocitară (**Fig. 16.29**). Genele *A* și *B* codifică cele două enzime specifice, responsabile pentru adăugarea la antigenul H a *N*-acetilgalactozaminei pentru grupul A și D-galactozei pentru grupul B. Gena *O* este amorfă și nu transformă antigenul H, așadar la grupul O, antigenele de tip A și B nu sunt prezente pe eritrocit. Antigenele A, B și H sunt prezente pe suprafaţa majorității celulelor corpului uman și în formă solubilă în salivă, sau sucul gastric la 80% din populaţia care prezintă gene secretoare.

Sistemul Rh

După o expunere la eritrocite Rh(D) pozitive, indivizii Rh negativi dezvoltă frecvent anticorpi anti Rh(D) de tip IgG, responsabili de apariția reacțiilor hemolitice sau de BHNN.

Acest sistem este codificat de mai multe gene alelice, notate cu *C* și *c*, *E* și e, şi cu *D*, situate pe cromozomul 1 (*CDE/cde*). Absența genei D mare, este notată cu d. Indivizii Rh(D) negativ nu au antigenul D pe suprafata eritrocitelor, astfel încât, dacă aceștia sunt expuși prin transfuzie sau în cursul sarcinii la antigenul Rh(D), vor dezvolta anticorpi anti D. La populația caucaziană, fenotipul *Rh(D)* negativ, este rezultatul absenței antigenului D, datorită deleției genei D, în vreme ce la populația africană este expresia inactivării genei, datorită apariției unor codoni stop prematuri.

PROCEDURI DE TRANSFUZIE SANGUINĂ ÎN UNITĂȚILE SPITALICEȘTI

În spital, siguranța transfuziei sanguine depinde de atenția minuțioasă acordată detaliilor, din fiecare etapă transfuzională. Evitarea erorilor simple, de exemplu identificarea greșită a pacientului sau a

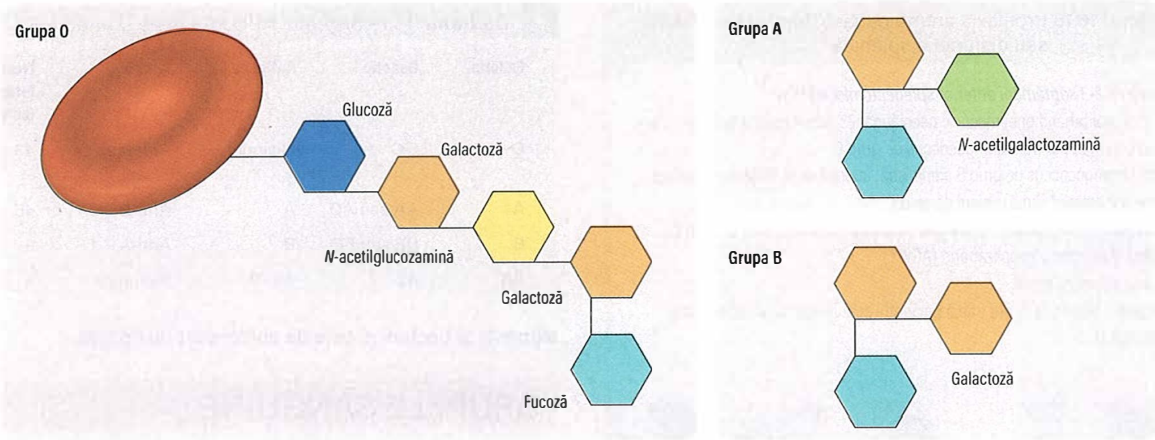


Fig. 16.29 Lanțurile de zaharide din sistemul grupelor de sânge ABO.

eșantionului de sânge recoltat, în vederea testării pretransfuzionale a compatibilității sau inaintea administrării transfuziei, ar permite evitarea celor mai grave reacții hemolitice post-tranfuzionale, care apar, aproape întotdeauna, în sistemul ABO.

Compatibilitatea pretransfuzională

Stabilirea grupului sanguin

Înainte de administrarea transfuziei, este necesară determinarea grupului sanguin al pacientului în sistemul ABO și Rh(D).

Depistarea anticorpilor iregulari

Implică testarea serului sau a plasmei pacientului primitor, în vederea depistării anticorpilor iregulari, care pot reduce semnificativ viața eritrocitelor transfuzate. Serul sau plasma pacientului sunt testate față de eritrocite de grup O care provin de la cel puțin doi donatori, deoarece acestea exprimă o gampă largă de antigene eritrocitare, pentru a putea cerceta toate serurile, indiferent de sistemul OAB. Are drept scop depistarea aloanticorpilori anti-eritrocitari de tip IgM (folosind testul salin - test de aglutinare directă a eritrocitelor suspendate în ser fiziologic) și de anticorpi de tip IgG (folosind testul antiglobulinic indirect, cunoscut sub denumirea de test Coombs indirect, vezi Fig. 16.26). Aproape 10% dintre pacienți au rezultate pozitive la testele de screening pentru anticorpii iregulari; în aceste cazuri, testarea ulterioară se efectuează folosind un panel de eritrocite tipizate pentru a determina specificitatea de grup a anticorpului (anticorpii antieritrocitari cu semnificație clinică sunt depistați la aproximativ 20% din pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare a anticorpilor).

Selecția donatorului de sânge și testarea compatibilității

Proceduri de selecție

Sângele ce urmează a fi transfuzat este selectat de la un donator care are același grup sangvin în sistem ABO și Rh(D) ca și pacientul primitor. Compatibilitatea pentru grupuri sangvine din alte sisteme eritrocitare suplimentare, se efectuează la pacienții care prezintă anticorpi anti-eritrocitari cu importanță clinică (vezi mai târziu) și la pacienții politransfuzați, care au un risc crescut de a dezvolta anticorpi (în siclemie). Pentru reducerea riscului aloimunizării datorită anticorpilor anti-Kell și a riscului subsecvent de apariție a BHNN, în multe spitale, pentru transfuzarea femeilor aflate în perioada fertilă, este utilizat de rutină sânge Kell-negativ.

Proceduri de testare a compatibilității

Momentul prelevării probei

Momentul prelevării probelor in vederea testării compatibilității trebuie să țină seama de existența unei sarcini sau a unei tranzfuzii recente – deoarece ambele pot stimula producerea de anticorpi, care pot declanșa hemoliza hematiilor transfuzate. În situația în care pacientul a fost transfuzat recent, sau în cazul unei sarcini în ultimele 3 luni, probele de sânge trebuie prelevate, cu cel mult 3 zile înainte de administrarea transfuziei.

Pacienții fără anticorpi iregulari antieritrocitari

Proba de compatibilitate majoră are drept scop testarea serului sau a plasmei pacientului față de eritrocitele donatorului suspendate în ser fiziologic, printr-un test de aglutinare directă și un test antiglobulinic indirect (test Coombs indirect). Prezent în multe spitale din Marea Britanie, acest test de compatibilitate serologică este omis, în condițile în care depistarea de anticorpi iregulari este negativă, conferind o foarte mică probabilitate a existenței unei incompatibilități cu sângele donatorului. Erorile care pot surveni în etapele de colectare sau etichetare a eșantionului de sânge al pacientului, împreună cu inversarea eșantioanelor în laborator, reprezintă cele mai mari riscuri. Acolo unde depistarea anticorpilor iregulari este negativă și sistemele de compatibilitate electronică sunt disponibile, laboratoarele pot folosi sistemul informatic pentru a verifica pacientul și a autoriza distribuția de unități de sânge compatibil (***compatibilitate stabilită electronic sau de calculator***).

Aplicarea sistemelor electronice poate fi extinsă și pentru componentele sangvine ce n-au fost distribuite și care sunt stocate în frigiderele din unități de transfuzie aflate la distanță față de laboratorul principal (***„alocarea de sânge de la distanță"***). Acest lucru este posibil doar în acele laboratoare al căror sistem electronic este legat de sistemul informatic al laboratorului central de transfuzie sangvină. Tipărirea etichetelor de compatibilitate pentru componentele sangvine și distribuția acestora se află sub control electronic, aplicându-se aceleași reguli ca la alocările electronice din laboratorul principal. Alocarea de sânge și componente sangvine folosind acest sistem electronic reduce timpul de livrare și este foarte util în cazul urgențelor, mai ales pentru urgențele din spitalele care nu au unitate de transfuzie sangvină. Această metodă este folosită cu succes la nivel mondial, în multe centre precum Oxford, Pittsburgh sau Seattle și probabil va fi tot mai frecvent utilizată în viitor.

Pacienți depistați cu anticorpi iregulari antieritrocitari

Sângele care urmează a fi transfuzat trebuie să fie lipsit de acele antigene eritrocitare care au semnificație clinică și să fie izogrup izoRh cu cel al pacientul. În cazul în care există suspiciunea că la pacientul primitor s-au dezvoltat noi anticorpi iregulari, se impune efectuarea probei de compatibilitate.

În unitățile de transfuzie din spitale sunt disponibile mai multe metode de testare a altor grupe de sânge, de depistare a prezenței anticorpilor iregulari și pentru efectuarea testului de compatibiltate (cross-match). Aceste metode de testare nu sunt bazate pe principiul aglutinării

Cadranul 16.20 Complicațiile transfuziei sangvine

Imunologice

Aloimmunizare și incompatibilitate
- Eritrocite:
  - Reacție transfuzională hemolitică imediată
  - Reacție transfuzională hemolitică întârziată
- Leucocite și trombocite:
  - Reacție transfuzională non-hemolitică (febrilă)
  - Injuria pulmonară acută indusă transfuzional (TRALI)
  - Supraviețuirea scurtă a trombocitelor și granulocitelor transfuzate
  - Purpura post-transfuzională
  - Boală grefă-contra-gazdă asociată transfuziei (TA-GvHD)
- Proteine plasmatice:
  - Urticaria și reacțiile anafilactice

Non-imunologice

Transmiterea infecțiilor virale
- Virusuri:
  - HAV, HBV, HCV, HEV
  - HIV
  - CMV, HTLV-1, West Nile virus, Dengue, Zika
- Paraziți:
  - Malaria, tripaniosomioza, babesioza
- Bacterii
- Prioni

Supraîncărcare circulatorie asociată transfuziilor (TACO)

Încărcare cu fier
- Datorită transfuziilor multiple (vezi p. 343)

Sângerări și modificări electrolitice
- Cauzate de transfuzii masive cu sânge care a fost stocat anterior

CMV, citomegalovirus; HAV/HBV/HCV/HEV, hepatita virus A/B/C/E; HIV, virusul imunodeficienței umane; HTLV-1, virusul leucemiei cu celule T; WNV, virus West Niille.

eritrocitelor aflate în suspensie, ci pe tehnici de aglutinare în coloane de gel de dextran (DiaMed și Ortho Biovue) sau captarea de anticorpi de către eritrocite fixate pe suprafața godeurilor (ex. sistemul de fază solidă Capture-R).

Cererea de sânge şi de componente sangvine

Din ce în ce mai multe spitale utilizează sisteme electronice, pentru a face cererea de sânge; unele dintre acestea includ algoritmi pentru utilizarea optimă a sângelui, cu „alerte" în cazul în care apar devieri de la etapele prestabilite. Sistemele electronice constituie de asemenea instrumente de feedback pentru analiza comparativă a utilizării sângelui de către diferite echipe clinice și pentru documentarea obținerii consimțământului informat al pacientului, în ceea ce privește transfuzia.

Intervenții chirurgicale programate

În cazul unei intervenții chirurgicale programate, multe spitale au protocoale pentru cererea de sânge, în care este specificată cantitatea maximă de sânge ce poate fi administrată în cursul intervenției chirurgicale. Aceste proceduri au scopul de a reduce numărul de probe de compatibilitate efectuate inutil, dar, în același timp cresc riscul ca acel component sanguin să expire, sau să nu mai poată fi utilizat, deci sa se irosească. Multe dintre intervențiile chirurgicale, care necesită ocazional administrarea unei transfuzii, justificată prin pierderi mari de sânge, pot fi clasificate ca ***„grupat și salvat"***; ceea ce înseamnă că, acolo unde pacientul nu prezintă anticorpi iregulari, nu este necesară rezervarea preoperatorie a sângelui, care poate fi pus rapid la dispoziție în caz de nevoie (prin crossmatch electronic, în câteva minute). Dacă însă, un pacient are anticorpi iregulari și urmează a fi supus unei proceduri sau unei intervenții chirurgicale în care transfuzia este necesară, sângele compatibil va trebui întotdeauna rezervat în avans; acest lucru poate dura câteva zile dacă pacientul are anticorpi multiplii sau anticorpi neobișnuiți.

Urgențe

În anumite cazuri nu există timp suficient pentru aplicarea protocolului complet de testare pretransfuzională a sângelui. În aceste cazuri, opțiunile sunt următoarele:
- Administrarea de sânge cu disponibilitate imediată – reprezentat de 2 unități de sânge de grup O cu Rh(D)-negativ (***„stoc de urgență"***) care sunt utilizate pentru a câștiga timp, în vederea efectuării testelor de compatibilitate.
- Administrarea de sânge cu disponibilitate în 10–15 minute – sânge izo grup ABO și izo RhD cu al pacientului (***„sânge compatibil izogrup"***).
- Administrarea de sânge cu disponibilitate peste 45 minute – timp în care, majoritatea laboratoarelor pot efectua toate testele de compatibilitate pretransfuzională (test salin, test enzimatic, test Coombs indirect).

COMPLICAȚIILE TRANSFUZIEI SANGUINE

În numeroase țări au fost dezvoltate diverse scheme de raportare a incidentelor posttransfuzionale, incluse sub denumirea de ***„hemovigilență"***. În Marea Britanie de exemplu, această raportare a reacțiilor adverse severe post-transfuzionale – Serious Hazards of Transfusion (SHOT) – datează din 1997. Între anii 2010 și 2017, SHOT a raportat 136 de decese asociate transfuziei, dintre care, un procent de 54% au fost datorate complicațiilor pulmonare, mai precis supraîncărcării circulatorii asociată transfuziei (TACO; **Cadranul 16.20**). Întârzierile survenite în administrarea transfuziei au fost considerate a fi responsabile de 23% din decese, iar restul deceselor au fost puse pe seama altor complicații transfuzionale. **Fig. 16.30** prezintă date din rapoartele SHOT care demonstrează faptul că transfuzia unor ***„componente sanguine incompatibile"*** reprezintă cel mai frecvent tip de reacție adversă severă, asociat cu o creștere a mortalității sau a morbidității, în condițiile în care nu reprezintă cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate. Erorile apărute în practica clinică, legate de recoltarea eșantionului de sânge pentru testul de compatibilitate, de alegerea corectă a sângelui stocat în frigider și de administrarea lui, sunt mult mai frecvente decât erorile din laborator.

Prevenția apariției erorilor transfuzionale

Datorită faptului că erorile în transfuzie au consecințe grave, este important ca procedurile referitoare la indicațiile de transfuzie să fie minuțios concepute și respectate. Instruirea personalului are un rol cheie, împreună cu analiza periodică a implementării lor în practică, în vederea asigurării complianței la procedurile standard. Noile abordări includ utilizarea de coduri de bare pentru identificarea pacienților și utilizarea noilor tehnologii, la patul bolnavului. Dispozitivele portabile permit personalului să verifice corespondența dintre codul de bare de pe brățara pacientului și codul de bare înscris pe unitatea de sânge (**Cadranul 16.21**).

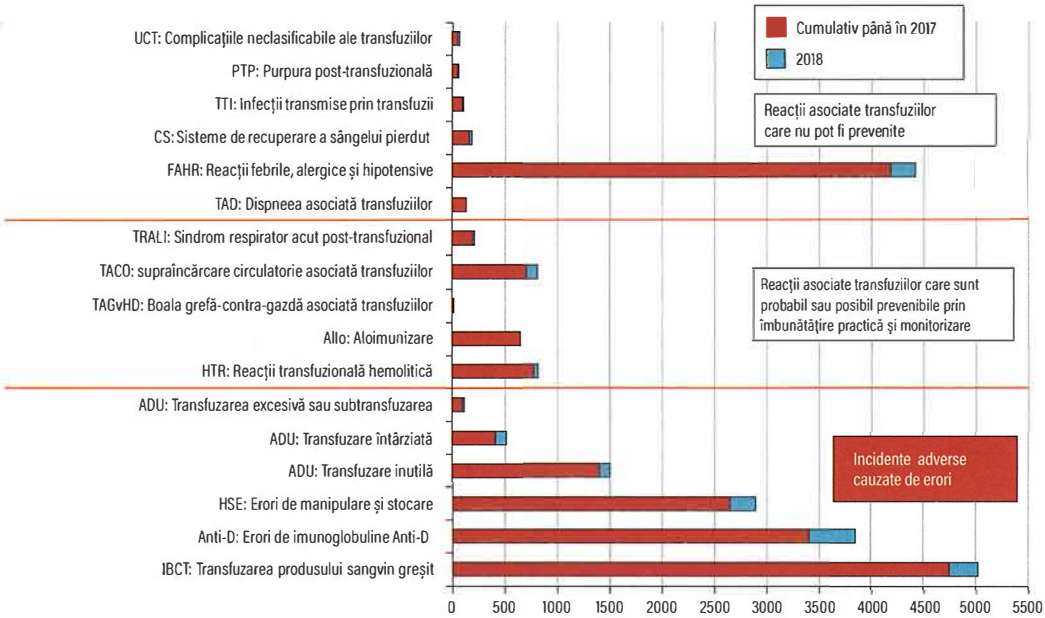


Fig. 16.30 Date cumulative pentru categorii SHOT 1996–2017, n = 19.815. Efectele adverse sunt împărțite în reacții asociate transfuziei care nu pot fi prevenite, care sunt probabil sau posibil prevenibile, și cele cauzate de erori. Cele raportate în 2018 sunt indicate cu albastru. PCC, concentrat de complex protrombinic. *(Din S Narayan (ed.). D Poles et al. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2018 Annual SHOT Report (2019).)*

Complicații imunologice

Aloimunizarea

Orice transfuzie sangvină este asociată cu riscul aloimunizării față de numeroase antigene „străine", prezente pe suprafața eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor și proteinelor plasmatice. De asemenea, aloimunizarea poate să apară și în timpul sarcinii, în situația în care anumite antigene prezente la făt, moștenite de la tată, sunt absente la mamă (vezi p. 353).

În general, la prima transfuzie, aloimunizarea nu determină un răspuns clinic reprezentat de o reacție hemolitică post-transfuzională, dar aceasta poate să apară la transfuziile ulterioare. Efectele tardive ale aloimunizării sunt reprezentate de BHNN, sau de rejetul transplantului de organ sau de țesuturi.

Incompatibilitatea

Transfuzia de eritrocite și trombocite, la un pacient primitor, care are anticorpi împotriva unor antigene prezente pe suprafața lor, duce la scurtarea duratei de viață a elementelor figurate transfuzate și, de asemenea, la apariția de efecte secundare care au legătură cu reacția antigen-anticorp.

Complicații post-transfuzionale imediate: reacția hemolitică acută

Este cea mai gravă complicație asociată transfuziei de sânge, deoarece pune în pericol viața pacienților. Este cauzată de transfuzia de sânge incompatibil în sistem ABO. Reacția antigen-anticorp, cauzată de prezența în sângele pacientului a anticorpilor anti-A și/sau anti-B de tip IgM, duce la activarea complementului. Simptomele inițiale, reprezentate de frisoane, dureri lombare, dispnee, hipotensiune arterială și hemoglobinurie pot să apară la câteva minute după începerea transfuziei. Poate apărea și insuficiența renală. Cascada coagulării se poate activa și sângerarea ce apare datorită coagulării intravasculare diseminate (CID) este un semn de prognostic nefavorabil. Pentru a menține tensiunea arterială și funcția renală este necesară instituirea de urgență a tratamentului pentru șoc (p. 220).

Cadranul 16.21 Verificarea la patul bolnavului a compatibilității unității de sânge

- Verificarea pretransfuzională tradițională implică prezența a două asistente și verificarea repetată a documentelor scrise.
- Dacă sunt utilizate codurile de bare, atunci prin utilizarea unui scanner manual, asistenta va putea fi ghidată în respectarea pașilor cheie, inclusiv confirmarea verbală a numelui și a datei de naștere a pacientului și verificarea corespondenței acestor informații cu cele inscrise pe eticheta unității de sânge care urmează a fi transfuzată (etichetată în prealabil în laborator.
- Prin intermediul calculatorului portabil, asistenta scanează codul de bare individual de pe brățara pacientului pentru a inregistra toate datele acestuia.
- Ulterior testării pretransfuzionale, calculatorul verifică existența unei corespondențe între datele pacientului si datele de pe eticheta pungii de sânge.
- Pentru o bună evidență, fiecare etichetă lipită, după testarea compatibilității, conține un numar unic de identificare, ce trebuie să corespundă cu numărul unic al pungii.

Diagnostic

Acest accident se confirmă prin constatarea prezenței semnelor de hemoliză (hemoglobinuria) și a incompatibilității între donator și primitor. Trebuie verificate toată documentele pentru a depista erori:

- Cele legate de verificarea identității pacientului în momentul prelevării probelor necesare pentru efectuarea testelor de compatibilitate (din greșeală, se poate preleva sânge de la un alt pacient)
- Etichetarea vacutainerului cu numele greșit
- Erori simple de etichetare sau de manipulare a probelor în laborator
- Erori asociate cu identificarea necorespunzătoare a probelor pretransfuzionale determinând trimiterea în laborator a vacutainerului greșit
- Erori de verificare a identității pacientului, înainte de a fi transfuzat (transfuzarea componentului sangvin unui alt pacient).

Investigații

Pentru confirmarea erorii, verificarea grupului de sânge trebuie efectuată din:

- Mostra originală de sânge a pacientului (cea folosită la testele de compatibilitate)
- O nouă probă de sânge, recoltată după reacția transfuzională
- Unitatea de sânge care a fost transfuzată.

În cazul existenței unei suspiciuni de apariție a unei reacții transfuzionale grave, primul gest este oprirea transfuziei, iar unitatea de sânge transfuzat trebuie trimisă în unitatea de transfuzie sangvină, însoțită de o nouă probă de sânge prelevată de la pacient, pentru a putea exclude o reacție transfuzională hemolitică.

Complicațiile administrării componentelor eritrocitare: reacția transfuzională hemolitică (hemoliza întârziată)

Apare la pacienții aloimunizați în antecedente prin transfuzii, sau prin sarcini. Nivelul anticorpilor este prea scăzut pentru a fi detectat prin testele de compatibilitate pre-transfuzională, dar, după transfuzie, se observă un răspuns imun secundar, care duce la distrugerea celulelor transfuzate, de obicei de către anticorpi de tip IgG.

Hemoliza este de obicei extravasculară, anticorpii implicați sunt de tip IgG, iar pacientul poate dezvolta anemie și icter, la aproximativ o săptămână de la transfuzie, deși cele mai multe episoade sunt asimptomatice. Pe frotiul sangvin periferic se observă sferocitoză și reticulocitoză, iar testul antiglobulinic direct (testul Coombs direct) este pozitiv și anticorpul este de obicei ușor de identificat.

Complicațiile administrării componentelor leucocitare: reacția transfuzională non-hemolitică (febrilă)

Cea mai frecventă cauză de apariție a reacțiilor febrile, după transfuziile de concentrate eritrocitare, este prezența anticorpilor anti-leucocitari, prezenți în sângele pacienților care au fost transfuzați anterior, sau al pacientelor care au fost însărcinate. Acești anticorpi prezenți în sângele primitorului, se leagă de leucocitele prezente în sângele donatorului și determină eliberarea de pirogeni. Mecanismul reacțiilor febrile apărute după transfuziile de concentrate trombocitare este diferit și constă din eliberarea de citokine din citoplasma leucocitelor donatorului. Semnele clinice tipice sunt eritemul, tahicardia, febra (>38°C) și frisoanele, care deși sunt neplăcute pentru pacient, nu îi pun viața în pericol. Pentru scăderea febrei se poate utiliza aspirina, dar ea nu trebuie administrată la pacienții cu trombocitopenie. În Marea Britanie, introducerea în practica de rutină, a componentelor sangvine deleucocitate (în vederea reducerii riscului de transmitere prin transfuzie sangvină a maladiei Creutzfeld–Jakob – vezi în continuare) a redus incidența reacțiilor febrile. Deleucocitarea componentelor sangvine este o practică uzuală în Uniunea Europeană, însă proporția de componente deleucocitate este variabilă pe teritoriul SUA.

Sindromul respirator acut post-transfuzional

Anticorpii anti-leucocitari (anti-HLA) prezenți în plasma donatorilor, care de obicei sunt femei multipare, pot provoca leziuni pulmonare acute în primele 6 ore de la transfuzie, manifestate prin dispnee, febră, tuse și opacifierea zonelor perihilare și inferioare ale câmpului pulmonar, vizibilă pe radiografia toracică. Instituirea promptă a suportului respirator și ventilarea mecanică sunt adesea necesare. În general, sindromul respirator acut post-transfuzional se remite în 48–96 de ore, dar mortalitatea înregistrată a fost de 13% din cele 305 cazuri raportate de SHOT, până în 2013. Excluderea de la donarea de plasmă proaspăt congelată (PPC) și de concentrate trombocitare a persoanelor de sex feminin, la care se adaugă testarea prezenței anticorpilor anti-HLA la donatoarele de trombocite prin afereză, sunt măsuri care au fost implementate în multe țări dezvoltate, în vederea reducerii riscului de sindromul respirator acut post-transfuzional, și astfel a fost redus considerabil numărul de cazuri.

Reacția post transfuzională grefă-contra-gazdă (TA-GvHD)

Limfocitele transfuzate, care împart un haplotip HLA cu pacientul, sunt capabile să circule în sângele donatorului, deoarece nu vor fi respinse; ele vor recunoaște celulele pacientului ca și „străine" și pot cauza o reacție acută grefă-contra-gazdă (GvHD), care include pancitopenia. Este de obicei fatală, însă în ultimii ani, în Marea Britanie, nu a mai fost raportat niciun caz. Acest lucru este datorat în mare parte deleucocitării de rutină a componentelor sangvine. Pentru diminuarea riscului, anumite grupuri de pacienți imunodeprimați, care au un risc crescut de a dezvolta TA-GvHD, ar trebui să primească sânge iradiat în prealabil, procedură prin care sunt inactivate limfocitele donatorului. Printre acești pacienți se află persoanele cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite, de exemplu cei care au efectuat tratamente pe bază de analoagi purinici, pacienții cu limfom Hodgkin, cei care au beneficiat de transplant de celule stem hemopoietice, fetii și nou-născuții care au beneficiat de transfuzii intrauterine.

Complicațiile administrării componentelor trombocitare: purpura post-transfuzională

Vezi pagina 372.

Complicațiile administrării proteinelor plasmatice: urticaria și reacțiile anafilactic

Reacțiile urticariene sunt adesea asociate cu reacția antigen-anticorp, care apare între proteinele din plasma componentului transfuzat, împotriva cărora primitorul a fost in prealabil sensibilizat și a sintetizat anticorpi specifici, dar în majoritatea cazurilor nu a putut fi identificată o cauză specifică. Sunt frecvente, dar rareori severe; tratamentul constă din oprirea sau încetinirea transfuziei și administrarea de 10 mg i.v. de clorfenamină.

Reacțiile anafilactice (vezi p. 64) sunt observate la pacienții cu deficit de IgA, care au anticorpi anti-IgA și care reacționează cu IgA-ul din sângele transfuzat. În aceste cazuri se oprește transfuzia și se administrează de urgență 0,5 mg i.m. de ***adrenalină*** (***epinefrină***) și 10 mg i.v. ***clorfenamină.*** Uneori, poate fi necesară intubarea pacientului. Pacienții care au avut reacții urticariene sau anafilactice au indicație terapeutică de a fi transfuzați cu eritrocite spălate sau componente sangvine recoltate de la donatori cu deficit de IgA.

Imunosupresia

Se cunoaște faptul că transfuziile au un efect negativ asupra supraviețuirii alogrefelor renale (grefonului renal), datorită imunomodulării induse de transfuzie. Mecanismul nu este complet elucidat, dar ar putea fi asociat cu leucocitele alogene din transfuziile administrate anterior. Rolul transfuziei în apariția recidivelor tumorale sau în creșterea numărului de infecții post-operatorii este dificil de dovedit.

Complicații non-imunologice

Transmiterea infecțiilor

Chiar și prin respectarea regulilor foarte stricte, instituite pentru a minimaliza riscul infecțiilor transmisibile prin transfuzie, nu există garanția că sângele donatorului este absolut „sigur". În țările dezvoltate și în UK, abordarea actuală a siguranței produselor transfuzate este una precaută, care nu poate garanta însă siguranța absolută. Este rolul clinicianului de a evalua atent pacientul, înainte de a fi transfuzat și de a indica transfuzia, doar în situațiile care o impun (vezi mai jos).

Transmiterea infecțiilor virale

În multe țări, inclusiv Marea Britanie, sângele donatorului este testat pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV), virusul hepatitei E (HEV), virusul imunodeficienței umane (HIV) și virusul leucemiei cu celule T a adultului (HTLV-1). Pentru a transfuza fetii, nou-născuți și femei însărcinate trebuie utilizat doar sânge la care testele serologice pentru citomegalovirus (CMV) sunt negative. (În Romania, legislația în vigoare *nu prevede testarea obligatorie a prezenței CMV în sângele donat*). Căutarea vigilentă de noi agenți infecțiosi care se pot

transmite prin transfuzii (așa numitele infecții „emergente"), continuă, împreună cu metodele de prevenție a transmiterii acestora, care includ screeningul donatorului, testarea acestuia, dar și utilizarea metodelor de inactivare a patogenilor din sângele donat. Chestionarele pentru donatori includ informații despre istoricul călătoriilor recente, pentru a putea exclude riscul de infecție cu virusul West Nile (WNV) care cauzează meningoencefalită, virus a cărui transmitere prin transfuzii și transplant a fost demonstrată în SUA, dar și pentru excluderea infecției cu virusul Zika, pentru ca epidemia din 2015-2016 să nu se mai repete.

Riscul de transmitere transfuzională a infecțiilor virale, variază de la o țară la alta, în funcție de mai mulți factori, cum ar fi prevalența acestor infecții și măsurile aplicate în vederea reducerii riscului de infecție. Transmiterea infecțiilor virale prin intermediul transfuziilor sangvine este o problemă importantă, în special în țările în curs de dezvoltare. În Marea Britanie, riscul transmiterii infecției cu HIV prin transfuzie este foarte scăzut, mai puțin de 1:19 milioane de unități transfuzate. Prevenția se bazează pe auto-excluderea donatorilor care fac parte din grupul „cu risc crescut" și pe testarea pentru HIV a fiecărui donator. Riscul transmiterii de HBV este mai mic, de 1:2 milioane de unități transfuzate. Din 2010, în Marea Britanie nu au mai existat cazuri de transmitere transfuzională a virusului HCV. Acest lucru se datorează utilizării măsurilor de prevenție, ca de exemplu tratarea cu detergenți/solvenți a produselor sangvine derivate din plasma, precum concentratele de factori de coagulare sau imunoglobulinele cu administrare intravenoasă, pentru inactivarea potențialelor virusuri.

Transmiterea infecțiilor bacteriene

Contaminarea bacteriană a componentelor sangvine este rară, dar reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de deces post-transfuzional. Există bacterii, ca de exemplu Yersinia enterocolitica, care pot să prolifereze în componentele sanguine stocate la 4°C, ca de exemplu concentratele eritrocitare, dar cele mai expuse proliferării bacteriene sunt concentratelor trombocitare, care sunt stocate la 22°C. Măsurile utilizate pentru evitarea contaminării bacteriene a concentratelor trombocitare, includ dezinfecția riguroasă a tegumentului din plica cotului, înainte de a face puncția venoasă, recoltarea sângelui întâi în vacutainerele necesare testării în laborator și abia apoi în punga de colectare și utilizarea sistemelor de hemocultură pentru depistarea contaminării bacteriene. Toate aceste măsuri au fost implementate cu succes în Marea Britanie din 2011, iar din 2017 nu au mai fost inregistrate cazuri de infecții bacteriene transmise transfuzional.

Transmiterea prin transfuzie a sifilisului este foarte rară. Spirochetele nu supraviețuiesc mai mult de 72 ore în sângele stocat la 4°C, iar fiecare donare este testată folosind testul de hemaglutinare specific pentru ***Treponema pallidum*** (TPHA) (În România, în Centrele de Transfuzie sangvină se determină anticorpii totali anti-Treponema pallidum de tip IgM, IgG și IgA, şi nu TPHA).

Boala Creutzfeldt-Jakob

În Marea Britanie au fost semnalate 4 cazuri de transmitere prin transfuzie a bolii Creutzfeld Jakob, ultimul fiind raportat în 2004. Au fost adoptate proceduri pentru a minimaliza riscul transmiterii acestei infecții, inclusiv deleucocitarea tuturor componentelor sanguine, începând cu 1999, datorită asocierii dintre limfocite și proteina prionică. Începând cu anul 1980, donatorii de sânge au fost excluși definitiv de la donare, dacă au beneficiat de o transfuzie de sânge în antecedente. În Marea Britanie plasma recoltată de la donatori nu este utilizată pentru obținerea de componente sangvine, în schimb se utilizează plasmă importată din SUA. Pentru transfuzarea cu PPC a copiilor sub 16 ani, este utilizată plasmă importată, deși expunerea la encefalita spongiformă bovină (ESB) prin alimentație, a fost eliminată în 1996. Pentru acest grup de pacienți PPC este tratată cu albastru de metilen ca metodă de inactivare virală.

Supraîncărcarea circulatorie asociată transfuziilor

Vezi pagina 1077.

Supraîncărcarea cu fier

Vezi pagina 343.

MĂSURI DE LIMITARE A NUMĂRULUI DE TRANSFUZII

Includ:

- aplicarea unor criterii clare, bazate pe dovezi, pentru utilizarea componentelor și produselor sangvine. Acestea au drept scop stabilirea unei valori prag („trigger") care impune administrarea transfuziei, dar și a numărului de componente care trebuie administrate, ca de exemplu concentrația de hemoglobină sau numărul de trombocite; adesea o singură unitate transfuzată este suficientă pentru a depăși pragul limită („A nu folosi 2 transfuzii dacă una poate fi suficientă!")
- sistarea medicației anticoagulante și antiplachetare, acolo unde este posibil, deoarece acestea pot favoriza sângerările la pacienții chirurgicali.
- identificarea anemiei și tratarea acesteia înaintea intervenției chirurgicale și respectiv în timpul sarcinii.
- utilizarea agenților antifibrinolitici (acidul tranexamic) în chirurgia majoră.
- utilizarea intraoperatorie a unui sistem de recuperare a sângelui (cell salvage), în timpul intervențiilor chirurgicale laborioase.

În prezent, soluțiile artificiale de hemoglobină sau alți înlocuitori ai sângelui nu sunt utilizați în practica de rutină, deoarece au o perioadă scurtă de înjumătățire intravasculară, iar o metaanaliză recentă a identificat un risc semnificativ crescut de mortalitate și de infarct miocardic.

Transfuzia autologă

O alternativă a prelevării sângelui de la donatori voluntari constă în donarea sângelui chiar de către pacient. Există trei tipuri de transfuzie autologă:

- ***Predepozit.*** Înainte de intervenția programată pacientul vine și donează 2–5 unități de sânge, care sunt recoltate la interval de o saptămână.
- ***Hemodiluția preoperatorie.*** Imediat înaintea intervenției chirurgicale, pacientului i se recoltează 1–2 unități de sânge, care sunt retransfuzate post-operator, pentru a compensa pierderile intra-operatorii.
- ***Recuperarea intraoperatorie a sângelui pierdut.*** În timpul sau după operație, sângele poate fi recuperat și retransfuzat, folosind mai multe tehnici, cu condiția ca plaga operatorie să nu conțină bacterii și să nu fie contaminată cu conținut intestinal. Acest tip de recuperare celulară este contraindicată în chirurgia oncologică din cauza riscului de metastazare, deși multe centre oncologice o utilizează în continuare, aparent în siguranță.

În SUA, utilizarea transfuziei autologe cu predepozit este legată, în mare măsură, de infecțiile transmisibile prin transfuzie. În Anglia, la fel ca în multe alte țări dezvoltate, această procedură nu mai este utilizată, cu excepția rarelor cazuri în care nu este posibilă identificarea unui component sangvin compatibil, datorită prezenței în sângele primitorului a mai multor tipuri de anticorpi. Există puține dovezi conform cărora transfuzia autologă cu predepozit ar duce la scăderea cererii de sânge, deși sângele donat este sigur. Acest tip de transfuzie poate fi folosită ca modalitate de evitare a utilizării sângelui recoltat de la donatori. În țările în curs de dezvoltare, din cauza numărului redus de donatori voluntari de sânge, se apelează mai frecvent la transfuzia autologă și la sângele donat de membrii familiei pacientului.

SÂNGE, COMPONENTE ȘI PRODUSE SANGUINE

Sângele colectat de la donatori este procesat pentru obținerea de:

- ***Componentele sangvine labile***, cum ar fi concentratele eritrocitare sau trombocitare, PPC și crioprecipitatul, se obțin prin procesarea prin centrifugare a unei singure unități de sânge total, recoltată de la un singur donator și pot fi transfuzate ca atare, fără a fi necesară o prelucrare suplimentară. Concentratele trombocitare pot fi obținute și prin procedura de afereză (vezi mai jos).
- ***Produsele sanguine stabile***, reprezentate de concentratele de factori de coagulare, albumina și imunoglobulinele se obțin din plasma recoltată de la mulți donatori, ce este prelucrată ulterior prin procedee complexe.

În majoritatea cazurilor, este preferată transfuzarea doar a componentului sangvin de care are nevoie pacientul (***„terapia cu componente"***) și nu a sângelui total. Reprezintă cel mai eficient mod de utilizare a sângelui recoltat de la donator, dar și un mod de a reduce riscul de apariție a complicațiilor transfuzionale.

Înainte de a semna consimțământul informat, în vederea administrării componentului sangvin, pacienților care urmează a fi transfuzați trebuie să li se ofere informații despre transfuzia sangvină și să li se dea posibilitatea să adreseze întrebări despre alternativele transfuziei, iar această discuție ar trebui documentată. În cazul pacienților care aparțin Martorilor lui Iehova, care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale sau unui tratament medical care deobicei necesită transfuzie, este nevoie de o abordare diferită, deorece ei vor refuza terapia transfuzională.

Sângele total

O unitate de sânge total conține 450 mL ± 10% de sânge, recoltat de la un singur donator, calificat pentru donarea de sânge. Este recoltat într-un dispozitiv medical steril și apirogen, care conține un volum de 63 mL de soluție anticoagulantă/de conservare, și care poate fi prevăzut cu filtru de deleucocitare. Sângele este stocat la frigider, la o temperatură de +4°C și are o valabilitate de 5–6 săptămâni, așa încât cel puțin 70% din eritrocitele recoltate să rămână viabile. Sângele total este rareori utilizat pentru transfuzie; de obicei el este procesat în vederea obținerii de concentrate eritrocitare sau alte componente sangvine. Cu toate acestea, în ultima perioadă, în tratarea hemoragiilor majore revine interesul pentru utilizarea sângelui total.

Concentratele eritrocitare

Concentratul eritrocitar este obținut, prin centrifugare, dintr-o unitate de sânge total, din care este decantată plasma (fără a elimina stratul leucotrombocitar), la care se adaugă o soluție nutritivă de conservare, precum SAG-Manitol, care conține clorură de sodiu, adenină, glucoză și manitol. Volumul mediu este de aproximativ 330 mL, iar hematocritul este de aproximativ 57%. Vâscozitatea acestui component este redusă, datorită faptului că soluția de conservare nu conține proteine plasmatice. Acest lucru permite administrarea rapidă în caz de nevoie.

Concentratele eritrocitare sunt utilizate pentru tratamentul pacienților cu hemoragie majoră și pentru tratamentul pacienților cu anemie severă, dar care nu sângerează. Scopul administrării este acela de a crește capacitatea de transport a oxigenului, prin menținerea nivelului hemoglobinei peste 7g/dL; în cazul pacienților cu boli cardiovasculare valoarea țintă a hemoglobinei este de aproximativ 9g/dL. În tratamentul hemoragiilor majore, algoritmul terapeutic evidențiază necesitatea asigurării suportului hemostazei, prin transfuzarea precoce a plasmei proaspat congelate și a trombocitelor (**Fig. 16.31**).

Concentratele eritrocitare spălate

Acestea sunt concentrate eritrocitare resuspendate în soluție salină și procesate apoi cu ajutorul unor separatoare celulare, care îndepărtează aproape toate urmele de proteine plasmatice. Sunt indicate pentru pacienții care au avut reacții urticariene, sau reacții anafilactice recurente severe.

Concentratele trombocitare

Pot fi obținute prin centrifugarea sângelui total, dar si prin afereză, cu un separator automat de celule. Pot fi conservate 5 până la 7 zile, la temperatura controlată de +22°C, în condiţii de agitaţie lentă şi continuă. Datorită riscului de contaminare bacteriană este necesară testarea sterilității acestui component, prin însămânțarea pe medii lichide de cultură (control bacteriologic). Sunt utilizate pentru tratarea sângerărilor ce apar la pacienți cu trombocitopenie severă și profilactic, pentru a preveni sângerarea la pacienții cu insuficiență medulară când numărul de trombocite scade sub 10×10^9/L.

Concentratele granulocitare

Se obţin din stratul leucotrombocitar al unei unitați de sânge total, sau prin afereză. Sunt utilizate pentru pacienții cu neutropenie severă. Creșterea numărului de granulocite colectate poate fi stimulată prin administrarea de G-CSF și de steroizi, potențialului donator. Timpul de înjumătățire al concentratului granulocitar este numai de câteva ore, motiv pentru care el trebuie colectat și transfuzat zilnic, ceea ce face dificilă punerea în practică a acestui tratament.

Plasmă proaspătă congelată (PPC)

Plasma proaspăt congelată se obține prin centrifugarea unei unități de sânge total, urmată de congelarea rapidă a plasmei, la o temperatură de –30°C pentru conservarea concentrației factorilor de coagulare. Volumul este de aproximativ 200 mL. PPC conține toți factorii de coagulare existenți în plasma proaspătă și este folosită în general pentru a asigura aportul de factori de coagulare la pacienții cu coagulopatii dobândite și hemoragii masive sau CID. Pentru a minimaliza riscul de transmitere al maladiilor infecțioase, PPC poate fi tratată cu albastru de metilen sau detergent/solvent, ca metode de reducere a patogenilor, vezi p. 362.

Concentratele de complex protrombinic

Conțin factorii II, VII, IX și X și au înlocuit PPC în tratamentul hemoragiilor cauzate de supradozajului de anticoagulante orale (warfarină), la pacienții cu INR crescut, datorită eficacității superioare și a riscului redus de apariție a reacțiilor alergice, sau a supraîncărcării de volum.

Crioprecipitatul

Acesta reprezintă fracţiunea de proteine plasmatice care rămâne insolubilă după decongelarea lentă, la temperatura de 4–8°C, urmată de centrifugarea la viteză înaltă și îndepărtarea supernatantului, dintr-o unitate de plasmă proaspăt congelată, obţinută dintr-o unitate de sânge total. La adult, doza terapeutică uzuală este de 2 pool-uri a câte 5 unități. Datorită conținutului în factor VIII:C, factor von Willebrand (VWF) și fibrinogen, poate fi folosit atât în CID cât și în alte patologii, în care concentrația fibrinogenului este scăzută. În prezent există concentrate de fibrinogen care sunt folosite frecvent în tratamentul coagulopatiilor dobândite.

Concentratele de factori de coagulare

Concentratele de factori de coagulare sunt disponibile pentru factorii VII, VIII, IX, X, XI, XIII și VWF. Acestea sunt preparate liofilizate de factori specifici, preparate din pool-uri mari de plasmă. Toate produsele provin din surse de plasmă cu risc scăzut de vCJD și care sunt inactivate viral și apoi procesate termic și respectiv chimic. Sunt utilizate pentru tratamentul pacienților cu deficit congenital de factori de coagulare, atunci când concentratele de factor recombinant, nu sunt disponibile (vezi p. 375).

Albumina

Există două tipuri de preparate:

- ***Soluție albumină umană 4,5%*** conține 45 g/L albumină și 160 mmol/L sodiu. Este disponibilă în flacoane de 50, 100, 250 și 500 mL.
- ***Soluție albumină umană 20%*** conține aproximativ 200 g/L albumi-

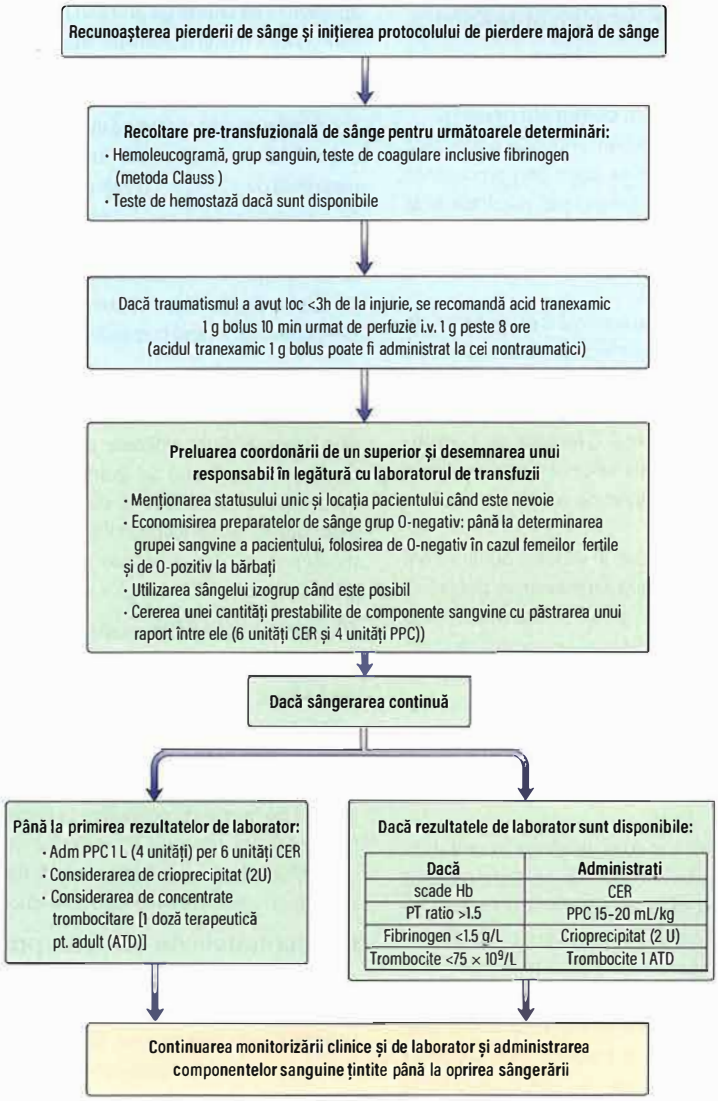


Fig. 16.31 Algoritm pentru tratamentul hemoragiilor majore. *(Din Norfolk D 2013* Handbook of Transfusion Medicine. *The Stationery Office, with permission. Available at www.transfusionguidelines.com.)*

nă și 130 mmol/L sodiu. Este disponibilă în flacoane de 50 și 100 mL.

Soluțiile de albumină umană nu sunt indicate pentru tratamentul pierderilor volemice acute sau a șocului. Ele sunt indicate în tratamentul hipoalbuminemiilor acute severe, sau ca lichid de substituție în cadrul plasmaferezei. Soluția de albumină umană 20% este utilă la pacienții cu sindrom nefrotic, sau insuficiență hepatică cu încărcare volemică și rezistență la diuretice.

Imunoglobulina umană normală

Este preparată din plasma normală proaspăt congelată. Se folosește în tratamentul hipogamaglobulinemiei, cu prevenirea infecțiilor și în doze mari în tratamentul pacienților cu boli autoimune, cum ar fi purpura trombocitopenică autoimună (vezi p. 374).

Imunoglobulinele specifice

Acestea sunt obținute de la donatori care prezintă titruri mari de anticorpi specifici. Sunt disponibile mai multe tipuri de preparate, cum ar fi imunoglobulina anti-D, anti-hepatită B și anti-varicela Zoster.

Utilizarea terapeutică a transplantului de celule stem hematopoietice

Până în momentul de față, transplantul de celule stem hematopoietice în vederea regenerării măduvei hematogene a pacienților a căror măduvă a fost distrusă în urma expunerii la radio și/sau chimioterapie, este singura terapie cu celule stem, utilizată de rutină în practica clinică. Transplantul de celule stem hematopoietice (TMO) este folosit în multiple neoplazii hematologice și ocazional în alte boli maligne și non-maligne ca de exemplu siclemia. Procedura se bazează pe potențialul regenerativ al celulelor stem hematopoetice transplantate. Acestea au capacitatea de a repopula nișa medulară, devenită temporar sau permanent hipoplazică, în urma curelor de chimioterapie aplicate, urmate sau nu de radioterapie. Tipurile de transplant se diferențiază prin sursa de proveniență a celulelor stem (**Cadranul 16.22**) și prin intensitatea și tipul procedurii de condiționare pre-transplant.

Transplantul autolog de celule stem hematopoietice

Majoritatea medicamentelor anticanceroase au un raport doză-răspuns sigmoidal, înseamnând că până la un punct, o doză citotoxică mai

Cadranul 16.22 Proveniența celulelor stem

Celule stem din măduva osoasă sau sânge periferic
- Autolog – de la pacient
- Singenic – de la geamăn identic
- Alogenic
  - Donator înrudit sau neînrudit
  - Compatibilitatea completă a antigenelor leucocitare umane HLA (10/10) sau parțială (8 sau 9/10)
  - Sânge din cordon ombilical

mare va provoca un raspuns mai intens. Însă, datorita toxicității, cresterea dozei unui medicament citotoxic este adesea nerecomandată. În cazul agenților chimioterapici cu o toxicitate dependentă de doză, care produc insuficiență medulară, se pot adminstra celule stem hematopoetice. Acestea sunt recoltate în prealabil și au capacitatea de a salva sistemul hematopoetic, permițând astfel administrarea dozelor mai mari de medicație antitumorală, pentru a preveni rezistența. Celulele stem hematopoetice sunt recoltate fie din măduva osoasă a pacientului, fie din sângele periferic, prin leucafereză. Recoltarea este precedată de mobilizarea celulelor stem din nișa medulară, prin administrarea de factor de creștere granulocitară (G-CSF), asociată sau nu unui tratament chimioterapic. Celulele stem recoltate, sunt stocate prin crioprezervare și apoi sunt retranfuzate intravenos, după admistrarea unui regim chimioterapic intensiv. Acest tip de tratament este eficient, în special la cazurile de limfom, sau mielom cu recădere sau în cazul tumorilor cu celule germinale. De altfel, majoritatea procedurilor de transplant de celule stem hematopoetice sunt utilizate pentru a trata astfel de patologii. Contaminarea tumorală a celulelor stem retransfuzate rămâne însă o realitate. Celulele stem administrate au nevoie de o perioadă de 2–4 săptămâni pentru a regenera producția normală de celule sangvine, motiv pentru care pacienții transplantați vor trece printr-o periodă prelungită de citopenii severe și imunosupresie. Acest fapt atrage după sine, o mortalitate legată de tratament, de aproximativ 1–5%.

Transplantul alogenic de celule stem hematopoietice

TMO alogenic mieloablativ convențional

Transplantul convențional mieloablativ alogenic de celule stem hematopoietice combină efectele citotoxice ale chimioterapiei agresive și/sau ale radioterapiei cu cele ale unei imunoterapii potente. De-a lungul timpului, transplantul celulelor stem hematopoetice donate a fost combinat cu chimioterapia mieloablativă, asociată sau nu cu radioterapie, având dublu efect: tratarea cancerului și inducerea unei imunosupresii care permite implantarea grefei. Donatorii sunt de obicei perfect compatibili din punct de vedere al sistemului HLA. Astfel, frații sunt donatorii preferați (25% șanse pentru fiecare frate) spre deosebire de donatorii neînrudiți, care trebuie atent selecționați, folosind sistemul HLA din registre care cuprind mulți donatori potențiali. Transplantul alogen a fost utilizat cu succes într-o serie de tumori maligne hemopoietice: cel mai frecvent, în leucemiile acute. Grefarea sistemului imunitar al donatorului, cu activitate antitumorală (grefă versus tumoră), este în principal responsabilă de eficiența crescută a acestei abordări. Complicațiile includ GvHD, o reacție aloimună a celulelor donatorului împotriva organelor gazdă normale, care poate afecta 30–50% dintre primitorii de transplant și este potențial fatală. Imunosupresia, indusă de terapia de condiționare, și de medicamentele imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) administrate pentru a preveni GvHD, are ca rezultat o incidență ridicată a infecțiilor oportuniste și a reactivării virale, cum ar fi CMV. Toți pacienții primesc profilactic antibiotice, antivirale, antifungice. Mortalitatea prin transplant convențional alogen de celule stem este, prin urmare, o problemă majoră, cu risc global de deces de 15–40%, din cauza procedurii, în funcție de vârsta și starea primitorului și de gradul de compatibilitate HLA al donatorului. Utilizarea post transplant a transfuziilor cu limfocite de la donator, cu riscul de a provoca GvHD s-a dovedit foarte eficientă, cu remisiuni clinice la pacienții transfuzați. Această procedură are efect imunoterapic, prin activitatea sa grefă versus-tumoră.

Transplantul non-mieloablativ alogenic de celule stem

Toxicitatea semnificativă a transplantului convențional alogenic, mieloabativ de celule stem, limitează utilizarea procedurii doar pentru pacienții tineri. Acest lucru este problematic, deoarece multe neoplazii hematologice pentru care este indicat TMO alogen, afectează în primul rând pacienții vârstnici. Datorită acestui lucru, de la o vreme încoace, a fost dezvoltată o abordare care utilizează o condiționare redusă în intensitate, cu medicamente precum fludarabina, care să fie primar imunosupresive, nu mieloablative. Astfel se menține efectul antitumoral grefă-versus-tumoră, fără toxicitatea unui transplant alogenic convențional de celule stem. Mortalitatea acestei proceduri rămâne scăzută și poate fi utilizată cu succes și la pacienții vârstnici, sau la cei cu comorbidități. Boala grefă-contra-gazdă rămâne însă un obstacol. Transplanturile alogenice non-mieloablative sunt mai frecvent utilizate decât cele mieloablative convenționale.

Lecturi suplimentare

Ainley LI, Hewitt PE. Haematology patients and the risk of transfusion transmitted infection. *Br J Haem* 2018; 180:473–483.
Bolton-Maggs PHB (ed), Poles D, Watt A et al on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. *The 2017 Annual SHOT Report*. Manchester: SHOT; 2018; http://www.shotuk.org.
Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and adverse effects of red cell transfusion. *N Engl J Med* 2017; 377:1261–1272.
Delaney M, Wendel S, Bercowitz RS et al for the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis and treatment. *Lancet* 2016; 388:1945–1950.
Goodnough LT, Murphy MF. Do liberal transfusions cause more harm than good? *Br Med J* 2014; 350:13–15.
Murphy MF, Roberts DJ, Yazer MH (eds). *Practical Transfusion Medicine*, 5th edn. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.
Norfolk D (ed). *Handbook of Transfusion Medicine*, 5th edn. Norwich: UK Blood Services/The Stationery Office; 2013; http://www.transfusionguidelines.org.
Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S et al. Blood transfusion: summary of NICE guideline. *Br Med J* 2015; 351:h5832.
Seed CR, Hewitt PE, Dodd RY et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety. *Vox Sang* 2018; 113:220–231.
Shander A, Goodnough LT. From tolerating anemia to treating anemia. *Ann Intern Med* 2019; 170:125–126.

LEUCOCITELE

Cele 5 tipuri de leucocite prezente în sângele periferic sunt: neutrofilele, eozinofilele și bazofilele (toate denumite granulocite), limfocitele și monocitele (vezi și Cap. 3). Dezvoltarea acestor celule se poate observa în **Fig. 16.1**.

Neutrofilele

Cel mai tânăr precursor morfologic identificabil în măduva osoasă al neutrofilului este mieloblastul, reprezentând aproximativ 3% din celulele nucleate din măduvă. Mieloblaștii au un nucleu mare care conține 2–5 nucleoli și citoplasma săracă, agranulară. Promielocitele sunt similare mieloblaștilor, dar prezintă granule citoplasmatice primare care conțin enzime precum mieloperoxidaza. Mielocitele sunt celule mai mici, fără nucleoli, dar cu citoplasmă mai abundentă și conțin atât granule primare, cât și secundare. Tranziția de la mielocit la metamielocit este marcată de indentarea nucleului. Neutrofilul matur este o celulă mai mică cu un nucleu cu 2–5 lobi, cu granule citoplasmatice predominant secundare, care conțin lizozim, colagenază și lactoferină.

Neutrofilele din sângele periferic sunt distribuite în mod egal în celule circulante și celule marginale aflate de-a lungul endoteliului vaselor de

sânge. Dacă perioada de maturație a neutrofilelor în măduva osoasă durează aproximativ 10 zile, timpul lor de înjumătățire în sângele periferic este extrem de scurt: 6–8 ore. În urma unor stimuli (ex. infecții, corticoterapie), neutrofile sunt deversate în torentul sangvin, atât din măduva osoasă cât și din rezervorul marginal de la nivelul endoteliului. În cazul unui răspuns rapid (în decurs de ore) în cadrul unei infecții acute, sunt eliberate leucocite imature din măduvă în torentul sangvin (fenomen descris ca „deviere la stânga" pe frotiul sangvin).

Funcție

Principala funcție a neutrofilelor este de a ingera și omorî bacteriile, fungii și celule deteriorate. Ele sunt atrase la nivelul infecției sau a inflamației, prin fenomenul de chimiotaxie. Neutrofilele recunosc materialul străin sau mort cu ajutorul învelișului de particule cu imunoglobuline și complement (opsonizare), neutrofilele având receptori Fc și C3b (vezi p. 44). Materialul este internalizat în vacuole, unde este supus distrucției enzimatice. Acest proces poate fi oxigeno-dependent, cu generare de peroxid de oxigen (mieloperoxidaza), sau oxigeno-independent (enzime lizozomale și lactoferina). Fosfataza alcalina leucocitară (FAL) este o enzimă găsită în leucocite. Aceasta are valori crescute în neutrofilia din infecții acute, policitemie și mielofibroză și reduse în leucemia mieloidă cronică.

Leucocitoza cu neutrofilie

O creștere a numărului de neutrofile circulante la mai mult de 10 × 10^9/L apare în infecțiile bacteriene sau este rezultatul distrucției tisulare. Poate fi observată și în timpul sarcinii, în timpul exercițiilor fizice, secundar fumatului și după administrarea de corticosteroizi (**Cadranul 16.23**). În prezența necrozei tisulare, se eliberează o serie de diverși factori solubili, cauzând o leucocitoză. Interleukina 1 este, de asemenea, eliberată în necroza țesuturilor și provoacă pirexie. Pirexia și leucocitoza care însoțesc un infarct miocardic sunt un bun exemplu în acest sens și pot fi atribuite greșit infecției.

Un frotiu de sânge periferic poate prezenta ***un tablou leucoeritroblastic*** (o supraproducție de leucocite, cu multe elemente imature și eritrocite nucleate) poate apărea în infecții severe, tuberculoză, infiltrare malignă a măduvei osoase și, ocazional, în urma unei hemoragii sau hemolize sau în cadrul unei anemii hemolitice sau megaloblastice severe.

Neutropenia și agranulocitoza

Neutropenia și agranulocitoza

Neutropenia este definită ca scăderea numărului de neutrofile circulante mai mic de 1,5 × 10^9/L. Cauzele sunt redate în **Cadranul 16.24**. Absența neutrofilelor se numește agranulocitoză. De menționat că la popoarele din Africa și Caraibe care pot avea o scădere a numărului de neutrofile, termenul folosit este de „neutropenie etnică". Acest lucru se datorează faptului că o mare parte din neutrofile sunt marginalizate de-a lungul pereților vaselor sangvine, producția sau funcției acestor celule nefiind scăzută.

Neutropenia virală este probabil cea mai comună cauză. Chimio- și radioterapia pot produce neutropenie; se știe însă că multe alte medicamente (medicamente anti-tiroidiene precum carbimazolul și unele antibiotice) produc o citopenie idiosincrazică și trebuie luată întotdeauna în considerare cauza iatrogenă.

Tablou clinic

Odată cu scăderea numărului neutrofilelor crește frecvența infecțiilor adesea severe. Un număr absolut de neutrofile mai mic de 0,5 × 10^9/L este considerat neutropenie „severă" și poate fi asociat cu infecții care pun viața în pericol, cum ar fi pneumonia și septicemia. O caracteristică clinică este mucozita sau ulcerații la nivel bucal.

Investigații

Frotiul sangvin periferic prezintă neutropenie marcată însă aspectul medular va indica dacă neutropenia se datorează producției insuficiente sau distrugerii marcate a neutrofilelor. În cazul în care se suspicionează o cauză prin mecanism imun se va investiga prezența anticorpilor. Investigarea serologiei virale, în special pentru HIV este recomandată.

Cadranul 16.23 Cauzele leucocitozei cu neutrofile

- Infecții bacteriene
- Necroza tisulară, ex. infarct miocardic, trauma
- Inflamația, ex. guta, artrita reumatoidă
- Medicamente, ex. corticosteroizi, litiu
- Hemoragie acută sau hemoliza
- Administrarea de factor de creștere granulocitar (G-CSF)
- Hematologic:
  - Boală mieloproliferativă
  - Leucoeritroblastoza (vezi text)
- Fiziologic, ex. sarcină, exerciții fizice
- Boli maligne, ex. cancer bronșic, sân, gastric
- Metabolic, ex. insuficiența renală, acidoză
- Congenital, ex. deficit de adeziune leucocitară, neutrofilia ereditară
- Fumatul

Cadranul 16.24 Cauzele neutropeniei

Dobândite

- Infecții virale
- Infecție bacteriană severă, febra tifoidă
- Sindrom Felty (asociat artritei reumatoide)
- Neutropenia autoimună
- Pancitopenia de orice cauză, inclusiv aplazia medulară iatrogenă (vezi p. 336).
- Agranulocitoza indusă medicamentos, carbimazol
- Aplazia pură leucocitară

Moștenite

- Etnice (neutropenia comună din Africa și Caraibe)
- Sindrom Kostmann (agranulocitoza infantilă severă) datorată mutației genei ce codifică elastaza 2 (ELA2)
- Ciclice (mutații genetice în gena ELA2 cu neutropenie la 2–3 săptămâni)
- Altele, sindromul Schwachman–Diamond, diskeratoza congenitală, sindromul Chédiak-Higashi

Tratament

Antibioticele trebuie administrate, după caz, pacienților cu neutropenie acută severă (vezi p. 116). Expunerea la infecții trebuie redusă la minimum.

Dacă neutropenia pare să fi determinată de un medicament, se va opri administrarea medicației. În mod normal, numărul de neutrofile se redresează după aproximativ 10 zile. G-CSF (vezi p. 324) este utilizat pentru scurtarea perioadei de neutropenie post chimioterapie și post transplant hematopoietic. De asemenea, este utilizat cu succes și în tratamentul neutropeniei cronice.

În cazul pacienților cu neutropenie severă autoimună și infecții recurente se folosesc steroizii și imunoglobulină intravenoasă în doze mari, o parte dintre acești pacienți au răspuns favorabil și la G-CSF.

Eozinofilele

Eozinofilele sunt puțin mai mari decât neutrofilele și prezintă un nucleu bilobat și granule citoplasmatice mari colorate roșu intens. Eozinofilul joacă un rol important în răspunsurile alergice (vezi p. 45) și în apărarea împotriva infecțiilor parazitare cu helminți și protozoare.

Eozinofilia este definită ca mai mult de 0,4 × 10^9/L eozinofile în sângele periferic. Cauzele eozinofiliei sunt enumerate în **Cadranul 16.25**.

Bazofilele

Nucleul bazofilelor este similar cu cel al neutrofilelor, dar citoplasma conține granule mari, negre. Acestea conțin histamină, heparină și

Cadranul 16.25 Cauzele eozinofiliei

Infecții parazitare, ex.:
- *Ascaris*
- Paraziți cu cârlig (Anchilostoma)
- *Strongyloides*

Reacții alergice, ex.:
- Febra fânului (rinita alergică)
- Alte reacții de hipersensibilizare, inclusiv reacții medicamentoase

Reacții cutanate, ex.:
- Urticaria
- Pemphigus
- Eczema

Afecțiuni pulmonare, ex.:
- Astm bronsic
- Eozinofilia pulmonară tropicală
- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită

Afecțiuni maligne, ex.:
- Limfom Hodgkin
- Limfom non-Hodgkincu cel T
- Carcinom
- Leucemia eozinofilică
- Leucemia mieloidă acută
- Sindrom mieloproliferative cu rearanjare de PDGFRA, PDGFRB si FGFR1 - vezi clasificarea OMS 2016 al factorului de creștere al trombocitelor – PDGFR)

Diverse, ex.:
- Sindrom hipereozinofilic
- Sarcoidoza
- Hipoadrenalism
- Gastroenterita eozinofilică

enzime precum mieloperoxidaza. Rolul fiziologic al bazofilului nu este cunoscut. Se știe că legarea acestora de IgE provoacă degranularea celulară cu eliberare de histamină și alte componente implicate în reacțiile acute de hipersensibilitate (vezi p. 62).

Bazofilele sunt puține numeric ($<1 \times 10^9$/L), dar cresc semnificativ în unele tulburări mieloproliferative, cum ar fi leucemia mieloidă cronică. Prezența unei bazofilii ar trebui să determine investigații suplimentare.

Monocitele

Monocitele sunt puțin mai mari decât neutrofilele. Nucleul are o formă variabilă și poate fi rotund, indentat sau lobulat. Citoplasma conține mai puține granule decât neutrofilele. Monocitele sunt precursori ai macrofagelor tisulare și ale celulelor dendritice, petrecând doar câteva ore în sânge, dar au capacitatea de a prolifera ani întregi în țesuturi.

O monocitoză ($>0{,}8 \times 10^9$/L) poate fi observată în infecțiile bacteriene cronice, cum ar fi tuberculoza sau endocardita infecțioasă, neutropenia cronică și mielodisplazia, în special leucemia mielomonocitară cronică.

Limfocitele

Limfocitele reprezintă aproape jumătate din celulele albe circulante. Derivă din celula stem pluripotentă (vezi **Fig. 16.1**). Limfocitele circulante sunt celule mici, puțin mai mari decât eritrocitele, cu un nucleu central închis la culoare. Există două tipuri principale: limfocitele T și B (vezi p. 43).

Limfocitoza (număr de limfocite $>5 \times 10^9$/L) apare ca răspuns la infecții virale, în special EBV, CMV și HIV, precum și infecții cronice (tuberculoza și toxoplasmoza). Se găsește și în leucemia limfocitară cronică și în unele limfoame.

HEMOSTAZA

Integritatea sistemului circulator este menținută de fluxul constant sangvin asigurat de continuitatea peretelui vascular tapetat de celulele endoteliale. Hemostaza este mecanismul de apărare al gazdei care protejează această integritate după injuria la nivel vascular sau tisular. Este un proces complex care depinde de interacțiunile dintre peretele vasului, leucocite, trombocite și mecanisme de coagulare și fibrinolitice. Sistemele hemostatice sunt inactive până la momentul lezării tisulare când se activează prompt. Formarea cheagului hemostatic este prezentată în **Fig. 16.32**.

Peretele vascular

Peretele vasului este tapetat de endoteliu, care, în condiții normale, previne aderarea trombocitelor și formarea trombului. Această proprietate se datorează parțial încărcăturii negative și următoarelor:
- expresia de trombomodulină și heparan sulfat
- sinteza prostaciclinei (prostaglandin I_2, PGI_2) și oxidului nitric (NO), care determină vasodilatație și inhibă agregarea plachetară
- producerea de activator de plasminogen.

Lezarea vaselor provoacă reflex vasoconstricție, în timp ce deteriorarea endotelială are ca rezultat pierderea proprietăților antitrombotice, activarea trombocitelor și a coagulării și inhibarea fibrinolizei (vezi **Fig. 16.32**).

Trombocitele

Aderarea plachetară

Când peretele vasului este deteriorat, trombocitele care ies din torentul sangvin intră în contact și aderă la colagen și la VWF legat la nivel subendotelial. Această aderență este mediată prin glicoproteina Ib (GPIb). Glicoproteina IIb/IIIa este apoi expusă, devenind un al doilea loc de legare pentru VWF. În decurs de secunde de la aderarea la peretele vascular, trombocitele își schimbă forma din disc în sferă, se aliniază la nivel subendotelial și încep să elibereze conținutul granulelor lor citoplasmatice. Acestea sunt reprezentate de corpii denși (care conțin adenozin difosfat (ADP) și serotonină) și granulele α (care conțin factor de creștere derivat din trombocite, factor 4 de trombocite, β- tromboglobulină, fibrinogen, VWF, fibronectină, trombospondină și alți factori).

Activarea trombocitară

Eliberarea ADP provoacă o modificare conformațională la nivelul receptorului pentru fibrinogen, al complexului glicoproteinei IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), de pe suprafața trombocitelor aderente, permițându-i legarea de fibrinogen (**Fig. 16.33**).

Agregarea trombocitară

Datorită faptului că fibrinogenul este un dimer, acesta poate forma direct o punte între trombocite legându-le sub formă de conglomerate agregate activate (agregarea trombocitelor; vezi **Fig. 16.32B**). Astfel trombocitele continuă eliberarea de ADP. Se pornește un ciclu auto-perpetuant, care duce la formarea unui cheag de trombocite la locul leziunii.

Coagularea

După agregarea trombocitelor și eliberarea ADP, fosfolipidele membranare trombocitare devin disponibile pentru asamblarea complexelor enzimatice ale factorului de coagulare (tenază și protrombinază). Prezența trombinei favorizează fuziunea trombocitelor, iar formarea fibrinei consolidează cheagul. O funcție importantă a trombocitelor normale este ***sinteza prostaglandinelor***, care este indusă de activarea trombocitelor și duce la formarea de tromboxan A_2 (TXA_2) în trombocite (**Fig. 16.34**). TXA_2 este un vasoconstrictor puternic care reduce nivelul de adenozin monofosfat ciclic (AMP) și inițiază reacția de eliberare a trombocitelor. Prostaciclina (PGI_2) este sintetizată la nivelul celulelor endoteliale vasculare și se opune acțiunii TXA_2. Produce vasodilatație și crește nivelul AMP ciclic, prevenind agregarea la nivelul sangvin normal și limitând extinderea inițială a cheagului trombocitar după traumă

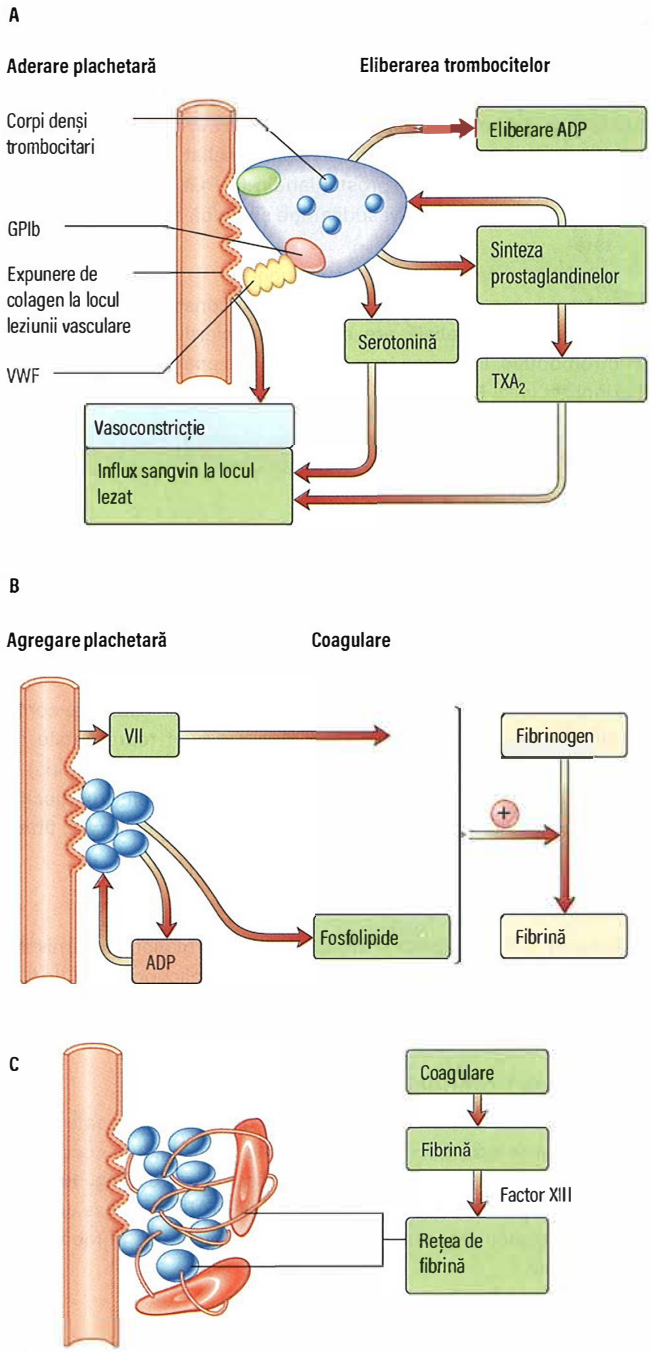


Fig. 16.32 Formarea cheagului hemostatic: interacțiuni secvențiale între peretele vascular, trombocite și factorii coagulării. (A) *Contactul în plasma între trombocite și colagen* expus prin intermediul glicoproteinei Ib (GPIb) și factorului von Willebrand (VWF), activează sinteza prostaglandinelor plachetare, care stimulează eliberarea de adenozin difosfat (ADP) de la nivelul corpurile dense. Vasoconstricția apare ca mecanism reflex în urma eliberării de serotonină și tromboxan A_2 (TXA_2) de pe trombocite. (B) *Eliberarea ADP din trombocite* induce agregarea trombocitelor și formarea dopului plachetar. Cascada coagulării este stimulată, ducând la formarea fibrinei. (C) *Se formează rețeaua de fibrină cu ajutorul factorului XIII*, care prin legarea trombocitele și eritrocitelor și stabilizează cheagul.

Coagularea și fibrinoliza

Coagularea implică o serie de reacții enzimatice care duc la conversia fibrinogenului solubil plasmatic la trombul de fibrină (**Fig. 16.35**). Cifrele romane sunt utilizate pentru majoritatea factorilor, exceptând I și II care sunt denumiți fibrinogen și respectiv protrombină; III, IV și VI sunt redundante. Formele active sunt notate cu „a". Factorii de coagulare sunt sintetizați în principal în ficat și sunt fie precursori ai enzimei proteazei serice (factori IX, X și XI și trombină), fie cofactori (V și VIII), cu excepția fibrinogenului, care este polimerizat pentru a forma fibrină.

Calea coagulării

Acest sistem de amplificare enzimatică a fost în mod tradițional împărțit în cale „extrinsecă" și „intrinsecă". Acest concept este util pentru interpretarea testelor clinice de laborator, cum ar fi timpul de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțială activată (APTT) (vezi **Fig. 16.39**), dar nu este reprezentativ și simplifică excesiv coagularea *in vivo*. Coagularea este inițiată prin deteriorarea țesuturilor (vezi **Fig. 16.35**):

- Deteriorarea țesutului expune factorul tisular (TF), care se leagă de factorul VII.
- Complexul TF–factor VII convertește direct factorul X în X activat (Xa) și un factor IX la factor IXa.
- În prezența factorului Xa, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) oprește generarea în continuare de factor Xa și factor IXa.
- Cantitatea de factor Xa produsă în urma inhibiției de TFPI, este insuficientă pentru a menține coagularea. Generarea în continuare de factor Xa, este preluată de o cale alternativă calea factor IX/factor VIII permițând finalizarea procesului de hemostază. În orice caz, în acest moment există destulă trombină pentru a activa factorul VIII, care va potența activitatea factorului IXa (generat de TF-factor VIIa), așa încât activarea factorului X să poată continua. Însă fără efectul de amplificare si consolidare a factorului VIII/factor IX se va ajunge la sângerare (generarea de factor Xa fiind insuficientă pentru a susține hemostaza).
- Într-o manieră similară, trombina activează factorul V, sporind dramatic conversia protrombinei în trombină prin factorul Xa.
- Legăturile peptidice ale fibrinogenului sunt hidrolizate de către trombină, eliberând fibrinopeptidele A și B și permițând polimerizarea moleculelor de fibrinogen cu formarea de fibrină. În același timp, în prezența ionilor de calciu, trombina activează factorul XIII, care stabilizează cheagul de fibrină prin formarea de legături încrucișate între moleculele adiacente de fibrină.

Factorul VIII

Factorul VIII este un cofactor cheie în cascada coagulării. Este asociat cu proteina sa purtătoare VWF. Când este activat, factorul VIII sporește conversia factorului X în Xa prin intermediul factorului IXa de aproximativ 200.000 ori. Funcția VWF este de a proteja factorul VIII de scindarea proteolitică prematură și de a-l conduce spre zona leziunii vasculare. Factorul VIII: C are o greutate moleculară de aproximativ 350 kDa.

Factorul Von Willebrand

VWF este o glicoproteină cu o greutate moleculară monomerică de aproximativ 250 kDa, care constant formează și eliberează în circulație multimeri cu greutăți moleculare de până la 20.000 kDa. Este sintetizat de celulele endoteliale și megacariocite și depozitat în granule de trombocite, precum și în celule endoteliale. Formele cu greutate moleculară mare ale VWF sunt cele mai active din punct de vedere biologic (vezi p. 376 și **Fig. 16.40**). Principalul său rol este de proteină de legătură

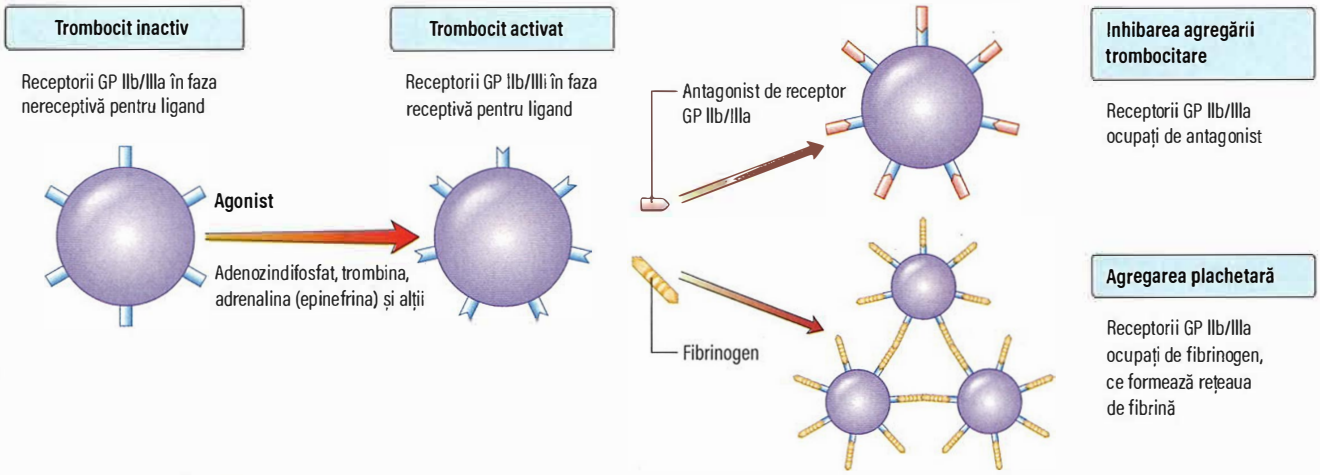


Fig. 16.33 Rolul glicoproteinei IIb/IIIa în agregarea plachetară și inhibarea agregării plachetare de către inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa.

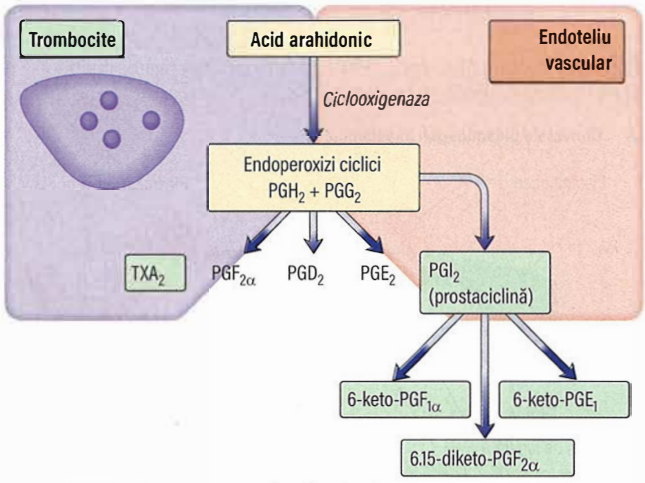


Fig. 16.34 Sinteza prostaglandinelor (PG). TXA_2, tromboxan A_2.

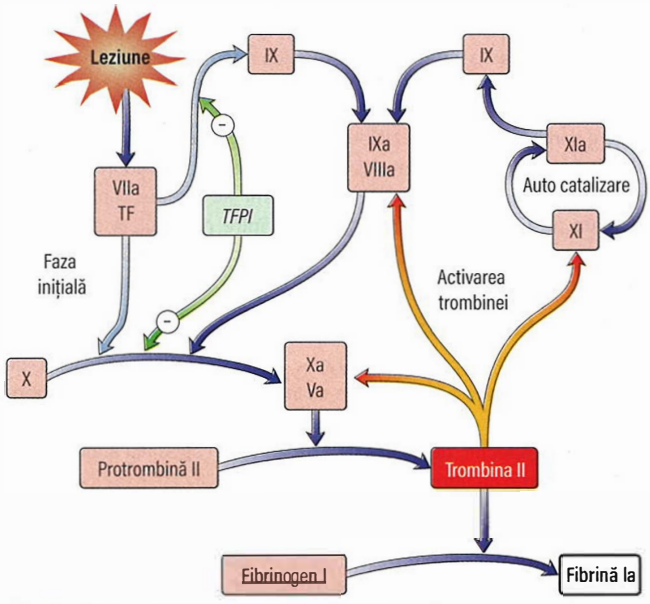


Fig. 16.35 Mecanismul coagulării. Calea in vivo începe cu complexul factor tisular – factor VIIa (VIIa–TF) care activează factorul X(Xa) și amplifică factorul IX (IXa). Trombina activează factorul XI (XIa), dar și IXa, VIIIa, și complexele Va și Xa. TFPI, inhibitorul căii factorului tisular.

adezivă pentru trombocite, suprafața glicoproteinelor și pentru constituenți ai țesutului conjunctiv. De asemenea, acționează ca o proteină transportatoare pentru factorul VIII.

Factorul V

Factorul V este similar cu factorul VIII prin faptul că este un cofactor neenzimatic. În forma sa activată cu trombină, factorul Va, potențează conversia protrombinei în trombină.

Limitarea fiziologică a coagulării

Fără un mecanism fiziologic care să limiteze coagularea sângelui s-ar produce o tromboză excesivă. Mecanismul natural de anticoagulare reglează și localizează tromboza la locul leziunii.

Antitrombina

Antitrombina (AT) face parte din superfamilia inhibitorului de serină protează (serpin) și este un inhibitor potent al coagulării. Inactivează serin-proteaza formând complexe stabile cu ele, iar acțiunea sa este puternic potențată de heparină.

Proteina C activată

Aceasta este generată cu ajutorul trombinei din precursorul său dependent de vitamina K, proteina C; activarea proteinei C de către trombină este potențată când trombina este legată de trombomodulină pe celulele endoteliale (**Fig. 16.36**). Odată activată proteina C inactivează factorul Va și factorul VIIIa, reducând producția suplimentară de trombină.

Proteina S

Acesta este un cofactor pentru proteina C, care potențează legarea proteinei C activate de suprafața fosfolipidelor. Aceasta circulă legată de proteina care leagă C4b, însă aproximativ 30–40% din cantitatea sa rămâne liberă și activă (proteina S liberă).

Alți inhibitori

Alți inhibitori naturali ai coagulării includ α_2-macroglobulină, α_1-antitripsină și α_2-antiplasmină.

Fibrinoliza

Fibrinoliza este un răspuns hemostatic normal care ajută la refacerea vaselor după lezare. Plasmina este componenta principală și este generată din precursorul său inactiv, plasminogenul (**Fig. 16.37**). Acest lucru se realizează în principal prin intermediul activatorului de plasminogen tisular (t-PA), care este eliberat din celulele endoteliale.

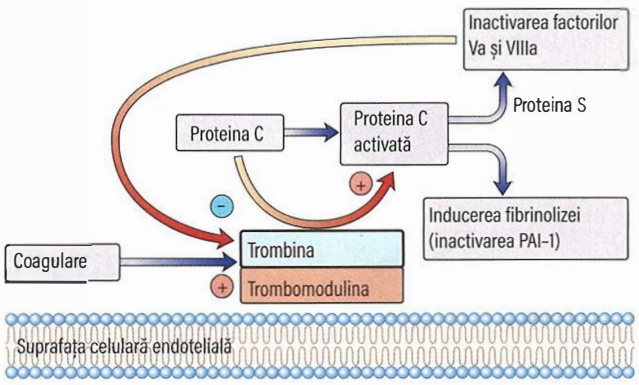


Fig. 16.36 Activarea proteinei C. PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

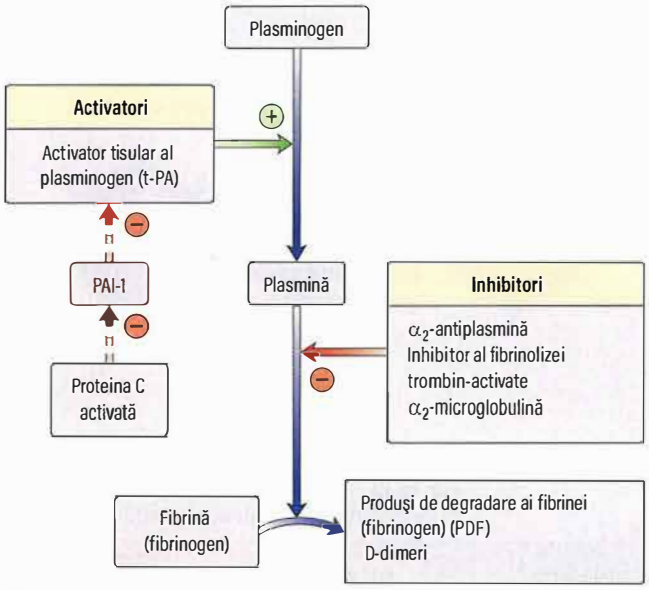


Fig. 16.37 Sistem fibrinolitic. PAI-1, plasminogenactivator inhibitor-1PAI-1, plasminogenactivator inhibitor-1.

O parte din activarea plasminogenului poate fi susținută de urokinaza produsă la nivel renal. Alți activatori ai plasminogenului (factorul XII și prekalikreina) au o importanță fiziologică minoră.

Plasmina

Este o serin-protează care scindează fibrinogenul în fragmentele X, Y, D și E – cunoscute sub denumirea de produși de degradare a fibrinei, respectiv fibrinogenului (PDF). D-dimerii se produc atunci când rețeaua de fibrină (legături încrucișate între moleculele de fibrină) este degradată. Prezența plasminei în plasmă indică faptul că mecanismul coagulării a fost activat.

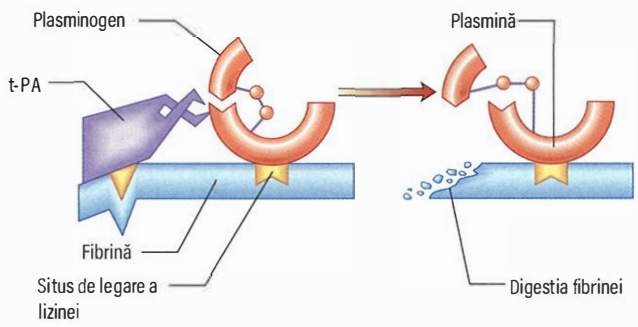
Sistemul fibrinolitic

Se activează prin prezența fibrinei. Plasminogenul este atras de fibrină și fibrinogen prin situsurile de legare a fibrinei. În absența fibrinei polimerizate o mica parte a plasminogenului se activează; fibrina are un situs specific de legare pentru activatori specifici ai plasminogenului în timp ce fibrinogenul nu (**Fig. 16.38**).

Activatorul tisular al plasminogenului

Este inactivat de inhibitorul activator al plasminogenului 1 (PAI-1), PAI-1 la rândul lui este inactivat de proteina C activată, inducând fibrinoliza (vezi **Fig. 16.36**). Inactivatori ai plasminei, α2-antiplasmin (vezi **Fig. 16.38**) și inhibitor de fibrinoliză trombin-activată (TAFI) contribuie la reglarea fibrinolizei.

A Conversia plasminogen în plasmină



B Complex plasmin α_2–antiplasmină

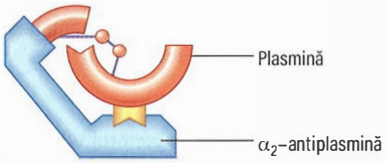


Fig. 16.38 Fibrinoliza. (A) *Conversia plasminogenului în plasmină* cu ajutorul activatorului plasminogenului tisular (t-PA) are loc cel mai eficient pe suprafața fibrinei. Aceasta are la suprafață situsuri de legare atât pentru plasminogen cât și pentru t-PA. (B) *Plasmina liberă, circulantă în sânge, este rapid inactivată de către α_2-antiplasmină.* Plasmina generată pe suprafața fibrinei este parțial protejată de la inactivare. Situsul de legare a lizinei la nivelul plasminogenului este necesar atât pentru interacțiunea dintre plasmină/plasminogen și fibrină, cât și pentru interacțiunea dintre plasmină și α_2-antiplasmină.

Investigarea bolilor de coagulare

Deși diagnosticul precis al tulburărilor de sângerare depinde de testele de laborator, multe informații sunt obținute dintr-o anamneză structurată și examinare fizică atentă.

Există un deficit hemostatic generalizat?

Dovada unui deficit hemostatic generalizat este susținută de: sângerări din localizări multiple, sângerări spontane și sângerări excesive după vătămare.

Defectul este moștenit sau dobândit?

Un istoric familial al unei tulburări de sângerare ar trebui căutat atent. Tulburările severe moștenite devin de obicei evidente în copilărie, uneori la momentul nașterii, prin sângerare prelungită din cordonul ombilical, în timp ce tulburările moștenite ușoare pot fi sesizate mai târziu în viață: de exemplu, sângerări excesive după operație, la naștere, după extracții dentare sau traume. Testele de coagulare efectuate de rutină preoperator pot depista anumite tulburări ușoare.

Sângerarea sugerează un defect vascular/plachetar sau un deficit de coagulare?

Sângerarea vasculară/plachetară

Aceasta se caracterizează prin echimoze ușoare și sângerări spontane a vaselor mici. Există adesea sângerări la nivel tegumentar. Purpura include atât peteșiile – hemoragii mici tegumentare variind ca dimensiune de la un cap de ac până la câțiva milimetri în diametru, care nu pălesc la presiune, cât și echimozele – sângerări tegumentare de dimensiuni mai mari. Sângerările pot apărea și la nivelul mucoaselor, în special orală și nazală.

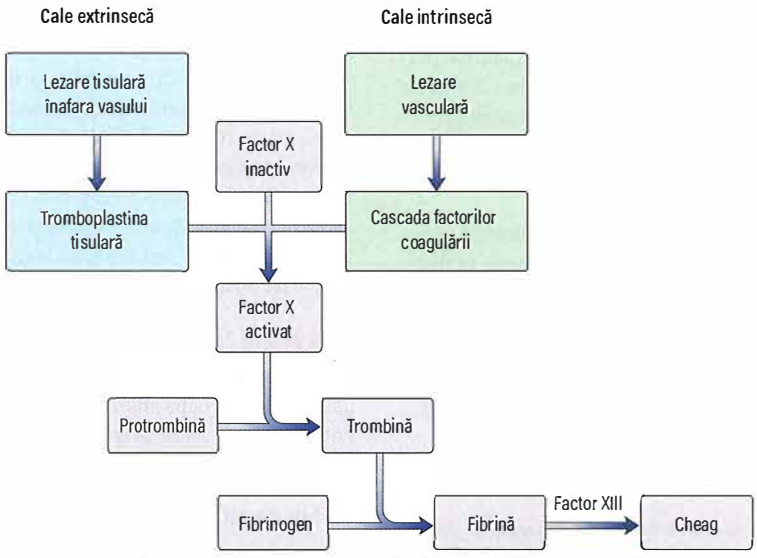


Fig. 16.39 Cascada clasică a coagulării extrinseci și intrinseci *in vitro*, relevantă pentru timpul de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțial activate (APTT). Vezi text și Fig. 16.35. Inițierea coagulării diferă semnificativ *in vitro* de *in vivo*.

Tulburări de coagulare

Acestea sunt de obicei asociate cu sângerări după accidentări sau operații și, în forme mai severe, hemartroze și hematoame intramusculare. Între evenimentul precipitant și apariția hemoragiei sau formarea hematomului există adesea, o întârziere scurtă.

Investigații de laborator

Hemoleucograma și frotiul sangvin

Arată numărul și morfologia trombocitelor și orice altă afecțiune a sângelui, cum ar fi leucemia sau limfomul. Intervalul normal pentru trombocite este 150–400 $\times 10^9$/L.

Teste de coagulare

Acestea sunt efectuate din sângele periferic colectat pe citrat care neutralizează ionii de calciu și previne coagularea.

- ***Timpul de protrombină (TP)*** (vezi p. 1016) se măsoară prin adăugarea în plasma pacientului a factorului tisular (tromboplastina) și a calciului și stabilirea duratei de timp de care are nevoie sângele să coaguleze. TP normal este de 11,5-13,5 sec. Atunci când este utilizat pentru a măsura eficiența anticoagulării orale pe bază de warfarină TP-ul este exprimat ca raport internațional normalizat sau INR (vezi p. 1016). TP măsoară factorii VII, X, V, protrombina și fibrinogenul (calea clasică – „extrinsecă" **Fig. 16.39**), și este prelungit dacă oricare dintre acești factori este scăzut. Acesta poate fi modificat și în cazul bolilor hepatice sau dacă pacientul este sub tratament anticoagulant (inclusiv warfarina și unele anticoagulante directe orale care vizează factorul Xa).
- ***Timpul de tromboplastină partial activată (APTT)*** este uneori cunoscut și ca PTT cu kaolin (PTTK). Se măsoară prin adăugarea în plasma pacientului a unui activator de suprafață (cum ar fi kaolin sau acid elagic), fosfolipide (pentru a imita membrana plachetară) și calciu. APTT-ul normal este de 26–37 secunde, depinzând de metoda folosită pentru determinare. APTT-ul măsoară factorii XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina și fibrinogenul (calea clasică „intrinsecă") și este prelungit în afectarea unuia sau a mai multora dintre acești factori. APTT-ul nu depinde de factorul VII.
- ***Timpul de trombină (TT)*** se măsoară prin adăugarea de trombină în plasma pacientului. TT-ul normal este de 12–14 secunde. Acesta este prelungit în deficitele cantitative și calitative (a/hipofibrinogenemie și disfibrinogenemie), sau în prezența inhibitorilor cum ar fi heparina sau produșii de degradare a fibrinei.
- ***Teste de corecție*** pot fi utilizate pentru a diferenția prelungirea timpilor în TP, APTT și TT, datorită diferitelor carențe ale factorilor de coagulare și a inhibitorilor coagulării. TP-ul, APTT-ul sau TT-ul prelungit datorită unor carențe de factori de coagulare, poate fi corectat prin adăugarea de plasmă normală la plasma pacientului. Necorectarea timpilor după adăugarea de plasmă normală, sugerează prezența unui inhibitor al coagulării.
- ***Determinările de factori*** sunt utilizate pentru confirmarea tulburărilor de coagulare, în special când se suspectează o tulburare moștenită unică.
- ***Teste speciale de coagulare*** sunt adesea necesare pentru a confirma cu exactitate defectul hemostatic. Acestea includ estimarea fibrinogenului și a produsilor săi (şi a fibrinei) de degradare, teste funcționale ale trombocitelor cum ar fi evaluarea agregării pachetare și teste de determinare a conținutului granulelor trombocitare. Testele genetice sunt singurele care confirmă exact natura defectului hemostatic.
- ***Timpul de sângerare*** determină formarea cheagului trombocitar in vivo. În mod clasic, se umflă o manșetă cu sfigmomanometru până la 40 mmHg, apoi folosind un șablon se fac atent incizii prestabilite la nivelul antebrațului. Timpul necesar pentru oprirea sângerării este înregistrat. Prelungirea timpului se întâlnește în defectele funcționale ale trombocitelor și când numărul trombocitelor scade sub 100 $\times 10^9$/L. În ziua de astăzi, această metodă este rareori folosită, datorită cicatrizărilor și a faptului că este dureroasă.

TULBURĂRI VASCULARE

Tulburările vasculare (**Cadranul 16.26**) se caracterizează prin echimoze ușoare și sângerări la nivelul pielii. Uneori poate apărea sângerarea de la nivelul mucoaselor, însă aceasta este rareori severă. Investigațiile de laborator, inclusiv timpul de sângerare, sunt normale.

Teleangiectazia hemoragică ereditară

Aceasta este o tulburare rară cu transmitere autosomal dominantă. În majoritatea cazurilor, mutațiile apar la nivelul uneia dintre cele trei gene – *ENG*, *ALK1* sau *SMAD4* – care codifică componente ale căii de semnalizare TGF-β, implicată în dezvoltarea vaselor sangvine. Dilatarea capilarelor și a arteriolelor mici produce mici pete caracteristice, roșii, care albesc la aplicarea de presiune asupra pielii sau a

mucoaselor la nivelul cărora apar (în special la nivelul nasului și al tractului gastro-intestinal). Epistaxisul recurent și sângerarea gastrointestinală cronică sunt problemele majore, provocând o anemie cronică feriprivă. Malformațiile vasculare pot aparea și la nivel pulmonar, hepatic, cerebral și spinal.

Sindromul învinețirii ușoare

Este o afecțiune benignă comună care este frecvent întâlnită la femeile sănătoase. Se caracterizează prin echimoze la nivelul brațelor, picioarelor și trunchiului, în urma unor traumatisme minore, posibil din cauza fragilității vaselor de la nivelul pielii. Poate da naștere la suspiciunea unei tulburări grave de sângerare.

Purpura senilă și purpura datorată steroizilor

Sunt cauzate de atrofia țesutului de susținere vasculară.

Purpura infecțioasă

Este cauzată în principal de deteriorarea endoteliului vascular. Apariția septicemiei meningococice este deosebit de caracteristică (vezi **Fig. 20.21**).

Purpura Henoch-Schönlein

Aceasta este în principal o boală întâlnită la copii (vezi p. 1368). Este o reacție de hipersensibilitate de tip III (complex imun) care este adesea precedată de o infecție acută a tractului respirator superior. Purpura apare mai ales pe picioare și fese. De asemenea, apar dureri abdominale, artrită, hematurie și glomerulonefrită. Recuperarea este de obicei spontană, dar unii pacienți dezvoltă insuficiență renală.

Episoade de sângerare sau învinețire inexplicabilă

Acestea pot reprezenta un abuz, fie auto-provocat, fie cauzat de alți factori. Diferitele forme de purpură artificială sau factuală pot fi expresii ale tulburărilor emoționale sau psihiatrice.

TULBURĂRI TROMBOCITARE

Sângerarea din cauza trombocitopeniei sau a funcției anormale a trombocitelor se caracterizează prin purpură și sângerare la nivelul mucoaselor. Sângerarea este neobișnuită la un număr de trombocite mai mare de 50×10^9/L, iar sângerarea spontană severă este și ea neobișnuită, la un număr de trombocite de peste 20×10^9/L (**Cadranul 16.27**).

Cadranul 16.26 Tulburări vasculare

Congenitale
- Teleangiectazia hemoragică ereditară(b.Osler-Weber-Rendu)
- Tulburări de țesut conjunctiv (sindrom Ehlers-Danlos, osteogeneza imperfectă, pseudoxanthoma elasticum, sindrom Marfan)

Dobândite

Infecții severe
- Septicemia
- Infecții meningococcice
- Pojar
- Febra tifoidă

Boli autoimune
- Purpura Henoch-Schönlein
- Lupus eritematos sistemic
- Artrita reumatoidă

Boli induse medicamentos
- Steroizi
- Sulfonamide

Altele
- Purpura senilă
- Sindrom de învinețire ușoară
- Scorbut
- Purpură

Trombocitopenia

Aceasta este cauzată de producția redusă de trombocite în măduva osoasă, distrucția trombocitară excesivă periferică sau sechestrarea într-o splină mărită (**Cadranul 16.28**). Cauza de bază poate fi descoperită prin anamneză și examinări specifice. Examinarea măduvei osoase va arăta dacă numărul de megakariocite este redus, normal sau crescut și va oferi informații esențiale despre morfologie. Alte teste specifice de laborator pot fi utile pentru a confirma prezența unor tulburări precum HPN (hemoglobinuria paroxistică nocturnă) sau LES (lupus eritematos sistemic).

Purpura trombocitopenică imună

În cazul purpurei trombocitopenice imune (PTI), trombocitopenia este cauzată de distrucția imună a trombocitelor. Trombocitele acoperite de anticorpi sunt îndepărtate în urma legării de receptorii Fc ai macrofagelor.

PTI la copii

Aceasta apare cel mai frecvent la vârstă de 2–6 ani. PTI-ul are un debut acut cu sângerare mucocutanată și poate fi precedat de o infecție virală, inclusiv varicela zoster sau rujeola. Deși sângerarea

Cadranul 16.27 Efecte clinice determinate de valori diferite ale trombocitelor

Nr. trombocitelor ($\times 10^9$/L)	Efect clinic
>500	Hemoragie sau tromboză
500–100	Fără efect clinic
100–50	Hemoragie moderată post traumatică
50–20	Poate apare purpura Hemoragie post traumatică
<20	Purpura Hemoragii spontane la nivelul membranelor mucoaselor Hemoragie intracraniană (rar)

(Din Colvin BT. Disorders of haemostasis. Medicine 2004; 32:27–33, with permission from Elsevier.)

Cadranul 16.28 Cauzele trombocitopeniei

Producție deficitară
- Scădere izolată a megacariocitelor:
  - Defecte congenitale rare
  - Medicamente, substanțe chimice și viruși
- În cadrul unei insuficiențe medulare:
  - Medicamente citotoxice și substanțe chimice
  - Radiația
  - Anemia megaloblastică
  - Leucemia
- Sindroame mielodisplazice
- Mielom
- Mielofibroza
- Infiltrare în tumori solide
- Anemia aplastică
- Infecția HIV

Distrucție excesivă sau consum crescut
- Autoimună – purpura trombocitopenică imună
- Indusă medicamentos, ex. inhibitori de glicoproteinăIIb/IIIa, peniciline, tiazidice
- Secundar imună (lupus eritematos sistemic, leucemia limfocitară cronică, viruși, medicamente-heparina, bivalirudina)
- Trombocitopenia aloimună neonatală
- Purpura post-transfuzie
- Coagularea intravasculară diseminată
- Purpura trombotică trombocitopenică

Sechestrare
- Splenomegalie
- Hipersplenism

Diluție
- Transfuzii masive

poate fi severă, hemoragia amenințătoare de viață este rară (aproximativ 1%). Examenul măduvei osoase nu este de obicei efectuat de rutină, doar dacă există caracteristici atipice clinice sau de laborator.

PTI la adulți

Debutul este de obicei mai puțin acut decât la copii. PTI-ul la adulți este observat de obicei la femei și poate fi asociat cu alte tulburări autoimune, cum ar fi LES, boala tiroidiană și anemia hemolitică autoimună (sindromul Evans). De asemenea, se poate observa și la pacienții cu leucemie limfocitară cronică și tumori solide și după infectări cu virusuri precum HIV. Autoanticorpii trombocitari sunt detectați la aproximativ 60–70% dintre pacienți și se presupune că sunt prezenți, deși nu pot fi detectați, și la restul pacienților. Anticorpii au adesea o specificitate pentru glicoproteinele membranei plachetare IIb/IIIa și/sau Ib.

Tablou clinic

Hemoragiile majore sunt rare și se observă numai la pacienții cu trombocitopenie severă. Echimozele ușoare, purpura, epistaxisul și menoragia sunt frecvente. Examenul fizic este normal, cu excepția sângerărilor. Splenomegalia este rară.

Investigații

Singura anomalie a hemoleucogramei este trombocitopenia. Diagnosticul se bazează pe excluderea altor cauze de trombocitopenie folosind anamneza, examenul clinic, hemoleucograma și frotiul sangvin periferic. În aspiratul medular se poate observa un număr normal sau crescut de megakariocite. Însă, examinarea măduvei osoase nu este necesară, cu excepția cazului în care există constatări neobișnuite la examenul clinic sau pe frotiul sangvin. Detecția autoanticorpilor trombocitari nu este esențială pentru confirmarea diagnosticului.

Tratament

Copii

De obicei copiii nu necesită tratament, deoarece trombocitopenia este de scurtă durată. Tratamentul trebuie rezervat sângerărilor grave sau intervențiilor chirurgicale urgente. În cazul în care este necesar un tratament, corticosteroizii și imunoglobulina intravenoasă sunt eficiente la mai mult de 80% dintre copii și cresc numărul de trombocite mai rapid decât monoterapia cu corticosteroizi. PTI-ul cronic este neobișnuit la copii și necesită un management special.

Adulți

Pacienții cu un număr de trombocite mai mare de 30×10^9/L nu necesită, în general, niciun tratament, exceptând cazul în care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale. Chiar și cei cu un număr mai mic de trombocite este posibil să nu necesite un tratament, exceptând situația în care apar echimoze sau sângerări spontane.

Terapia de primă linie

Aceasta constă din corticoterapie orală (1 mg/kg corp). Aproximativ 66% din pacienți vor răspunde la prednisolon, dar recidiva este frecventă atunci când se reduce doza. Doar 33% dintre pacienți se pot aștepta la un răspuns pe termen lung, iar remisiunea de lungă durată se observă la doar 10–20% dintre pacienți după oprirea prednisolonului. Pacienții care nu răspund la corticosteroizi sau care necesită doze mari pentru a menține un număr de trombocite sigur, trebuie luați în considerare pentru splenectomie.

Imunoglobulina intravenoasă este eficientă. Crește numărul de trombocite în 75% din cazuri, iar în 50% din cazuri numărul de trombocite se va normaliza. Răspunsurile sunt însă doar tranzitorii (3–4 săptămâni), cu puține dovezi ale vreunui efect de durată. Cu toate acestea, imunoglobulina intravenoasă este foarte utilă în cazul în care se dorește o creștere rapidă a numărului de trombocite: de exemplu, înaintea unei intervenții chirurgicale.

Terapia de linia a doua

Include:

- ***Splenectomia***, la care răspund majoritatea pacienților; două treimi vor atinge un număr normal de trombocite. Aproximativ 50% dintre pacienții care nu au un răspuns complet se pot aștepta la o îmbunătățire a numărului de trombocite.
- ***Rituximab (anti-CD20)***, la care răspund aproximativ 60% dintre pacienți, cu toate că doar 15–20% mențin un răspuns pe termen lung.
- ***Agoniști ai receptorului trombopoietinei***, cum ar fi romiplostimul și eltrombopagul, determină creșterea producției de trombocite. S-a dovedit că aceștia cresc semnificativ numărul de trombocite pe termen lung în PTI și sunt medicamente aprobate pentru PTI-ul refractar.
- ***Transfuzii de trombocite***, rezervate pentru hemoragii intracraniene sau alte sângerări extreme, când splenectomia de urgență nu se justifică.

Alte trombocitopenii imune

Medicamente

Multe medicamente au fost raportate să cauzeze trombocitopenie imună. Aceleași medicamente pot fi responsabile și pentru anemii hemolitice imune, trombocitopenii sau neutropenii la diferiți pacienți.

Trombocitopenia indusă de heparină

Vezi pagina 1014.

Trombocitopenia aloimună neonatală

Această afecțiune se datorează incompatibilității maternofetale pentru antigenele plachetare, de obicei pentru alloantigenul 1a trombocitar uman (HPA-1a) și este echivalentul plachetar al hemolizei nou-născutului. Mama este HPA-1a-negativă și produce anticorpi care distrug plachetele fetale HPA-1a-pozitive. Trombocitopenia este autolimitantă după naștere, dar inițial pot fi necesare transfuzii de trombocite pentru a preveni sau trata sângerarile asociate trombocitopeniei severe. Trombocitele sunt recoltate de la voluntari HPA-1a-negativi sau de la mamă însăși. Sângerări severe, cum ar fi hemoragia intracraniană, pot apărea și intrauterin.

Tratamentul antenatal al mamei – de obicei cu imunoglobulină intravenoasă și/sau corticosteroizi – s-a arătat eficient în prevenirea hemoragiei în cazurile grave.

Purpura post transfuzională

Purpura post-transfuzională (PPT) este rară. Ea apare la 7–10 zile după transfuzia de concentrate trombocitare care mai poate conține componente sangvine , de obicei eritrocite. PPT este asociată unui alloanticorp plachetar specific, de obicei anti-HPA-1a la un individ HPA-1a-negativ. PPT apare la pacienții care au fost imunizați anterior, fie prin transfuzii anterioare, fie prin sarcină; prin urmare, este mai frecvent întâlnită la femei. Cauza distrugerii trombocitelor proprii nu este bine înțeleasă. O teorie ar fi distrugerea lor colaterală în timpul răspunsului imun acut împotriva HPA-1a. PPT este auto-limitantă, dar imunoglobulina intravenoasă este tratamentul de elecție în cazul trombocitopeniei severe și/sau al sângerărilor.

Purpura trombotică trombocitopenică

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o patologie rar întâlnită, dar foarte gravă, în care consumul de trombocite duce la trombocitopenii severe. Există un complex de simptome caracteristice purpurei floride, și anume: febra, disfuncția cerebrală fluctuantă și anemia hemolitică microangiopatică cu fragmentarea eritrocitelor, adesea însoțită de leziuni renale acute. Testele de coagulare sunt de

obicei normale, dar nivelul LDH-ului este semnificativ crescut ca urmare a hemolizei. PTT își are originea în leziuni endoteliale și tromboze microvasculare. Acestea se datorează reducerii de ADAMTS-13 (un domeniu asemănător disintegrinei și metaloproteinazei cu motive de tip trombospondină), o protează care este în mod normal responsabilă de reglarea mărimii VWF. ADAMTS-13 este necesar pentru a fragmenta multimerii foarte mari ai factorului von Willebrand (UL VWFM) în părți mai mici, hemato-active, care interacționează cu trombocitele. Reducerea ADAMTS-13 duce la adeziunea și agregarea trombocitelor la multimerii foarte mari ai factorului von Willebrand și astfel formarea de microtrombi multiorganici. În majoritatea cazurilor sporadice, există o adevărată deficiență de ADAMTS-13, asociată cu anticorpi anti-*ADAMTS-13*. În unele cazuri congenitale, deficiența se datorează unor mutații a genei ADAMTS-13. Cauze de PTT secundar includ sarcina, contraceptivele orale, LES, infecții și anumite medicamente, inclusiv ticlopidina și clopidogrelul. Astfel de cazuri pot avea o activitate variabilă de ADAMTS-13 și pot avea sau nu anticorpi pentru ADAMTS-13.

Tratament

Plasmafereza (schimbul de plasmă) este principalul tratament. Aceasta oferă o sursă externă de ADAMTS-13 și elimină autoanticorpii asociați PTT-ului. Atât crioprecipitatul cât și plasmă proaspătă congelată inactivată cu detergent/solvent conține ADAMTS-13. Pulsterapia cu metilprednisolon intravenos este administrată în episoadele acute. Din ce în ce mai mult. Rituximabul este administrat ca și un tratament primar. Activitatea bolii este monitorizată prin măsurarea numărului de trombocite și a LDH-ului seric. Concentratele trombocitare sunt contraindicate. Netratată, afecțiunea are o mortalitate de până la 90%, dar tratamentul modern a redus această cifră la aproximativ 10%. PTT recurent și recidivant apare, adesea asociat cu o lipsă persistentă de ADAMTS-13. În cazurile de PTT secundar, medicamentele care pot precipita reacția trombocitară ar trebui oprite. Caplacizumab este o imunoglobulină cu un singur domeniu variabil direcționată către regiunea A1 a VWF. Acesta inhibă interacțiunea VWF cu glicoproteina Ib și s-a dovedit recent că duce la o normalizare mai rapidă a numărului de trombocite și la o rată mai mică de PTT recurent.

Tulburări funcționale ale trombocitelor

Tulburările funcționale trombocitare (**Cadranul 16.29**) sunt de obicei asociate cu echimoze și sângerări excesive și, în unele forme dobândite, cu tromboză. Numărul de trombocite este adesea normal iar timpul de sângerare prelungit. Rarele defecte moștenite ale funcției trombocitare necesită investigații mai detaliate, cum ar fi studiile de agregare trombocitară și determinări ale factorului VIII și VWF, deoarece există deseori o suprapunere clinică a simptomelor cu boala von Willebrand.

În cazul în care există o sângerare severă sau dacă pacientul urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale, medicamentele cu activitate antiplachetară trebuie sistate și orice modificare a timpilor de sângerare trebuie corectată dacă este posibil.

Disfuncția trombocitară poate fi o cauză majoră a sângerării în cadrul bolii renale, deși adesea sunt observate și alte componente. Gradul defectului plachetar este proporțional cu concentrația plasmatică a ureei: funcția trombocitelor este afectată de uree, acidul guanidinosuccinic și alți metaboliți fenolici care se acumulează în boala renală cronică. Dializa poate corecta parțial funcția trombocitară. Hematocritul trebuie crescut la valori peste 0,30 și utilizarea nespecifică a desmopresinei poate fi de ajutor. Se pot administra concentrate trombocitare dacă aceste măsuri nu au succes sau dacă riscul de sângerare este mare.

Cadranul 16.29 Disfuncții dobândite și moștenite trombocitare

Moștenite

- *Trombastenia Glanzmann* -lipsa complexului de glicoproteină IIb/IIIa membranară plachetară, ceea ce duce la legarea deficitară de fibrinogen și rezultă în eșecul agregării plachetare
- *Sindrom Bernard-Soulier* - lipsa complexului membranar plachetar de glicoproteină Ib/IX/V (locul de legare pentru factorul von Willebrand) determină eșecul aderenței plachetare și trombocitopenie moderată
- *Boală de deficit de stocare* - lipsa rezervorului de stocare a corpilor denși trombocitari rezultă în afectarea funcției trombocitare

Dobândite

- Boli mieloproliferative
- Afectare hepatică sau renală
- Paraproteinemia
- Indusă de droguri precum antiinflamatoarele nesteroidiene (aspirina)

Trombocitoza

Numărul trombocitelor poate crește peste 400×10^9/L ca rezultat al:

- splenectomiei
- bolilor maligne
- bolilor inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă și boală inflamatorie intestinală
- chirurgii majore și hemoragii
- sindroame mieloproliferative
- deficitului de fier.

Astfel, trombocitoza face parte din reacția de fază acută, deși numărul de trombocite poate fi crescut și după splenectomie, din cauza pierderii unui loc major de distrugere a trombocitelor.

Trombocitemia esențială, neoplasm mieloproliferativ (vezi p. 394), și alte neoplasme mieloproliferative, precum policitemie vera, mielofibroza și leucemia mieloidă cronică, pot fi asociate cu un număr mare de trombocite.

Un număr crescut de trombocite poate duce la tromboză arterială sau venoasă. Este obișnuit să se trateze cauza de bază a trombocitozei, dar uneori se administrează și o doză mică de aspirină (75 mg). În bolile mieloproliferative, riscul principal este tromboza, iar acțiunile specifice sunt adesea luate pentru a reduce numărul de trombocite, de obicei cu ajutorul hidroxicarbamidei (hidroxiurea). Paradoxal, există și riscul de sângerare anormală dacă numărul de trombocite este foarte mare, din cauza bolii von Wilebrand dobândite. Aceasta apare în aceste cazuri datorită trombocitelor în număr mare, care consumă VWF circulant.

Lecturi suplimentare

British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010; 149:352–375.
Scully M, Cataland SR, Peyvandi F et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019; 380:335–346.
Veyradier A. Von Willebrand factor – a new target for TTP treatment? *N Engl J Med* 2016; 374:583–585.

TULBURĂRI MOȘTENITE ALE COAGULĂRII

Tulburările de coagulare moștenite sunt mai puțin frecvente și implică de obicei o deficiență a unui singur factor. Tulburările de coagulare dobândite apar mai frecvent și implică aproape întotdeauna mai mulți factori de coagulare (vezi p. 377).

În tulburările de coagulare moștenite, au fost descrise deficiențele tuturor factorilor. Însă acestea sunt rare, exceptând hemofilia A (carența

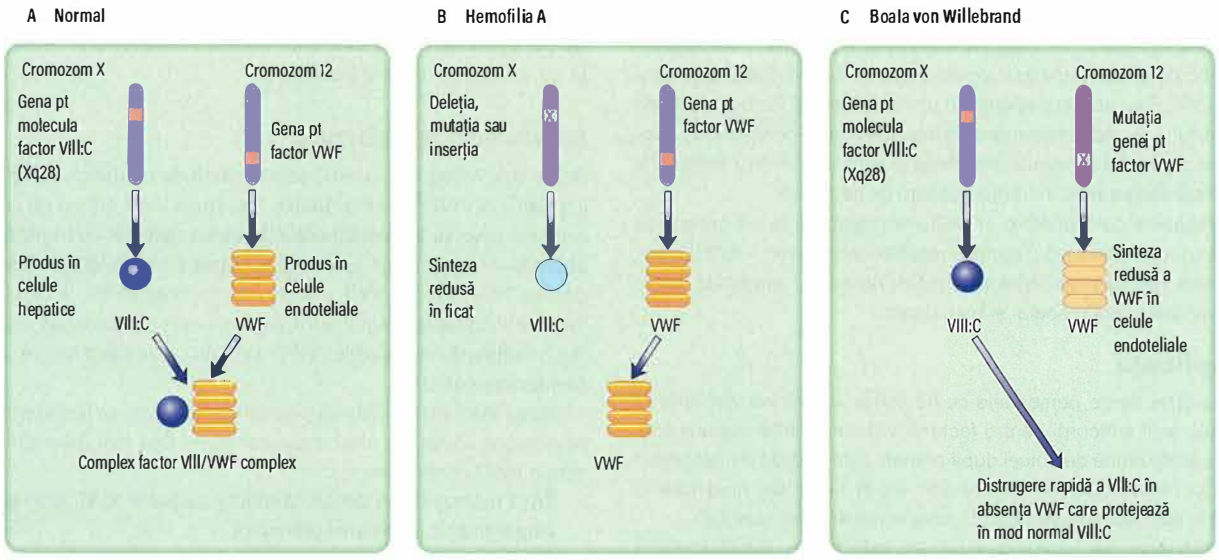


Fig. 16.40 Sinteza factorului VIII și a factorului von Willebrand (VWF) în tulburările de coagularedobândite. (A) Sinteza normală de factor VIII. (B) Hemofilia A, sinteză deficitară de factor VIIIc. (C)Boala von Willebrand, sinteză redusă de factor VW.

de factor VIII), hemofilia B (carență factorul IX) și boala von Willebrand.

Hemofilia A

Este cauzată de lipsa factorului VIII, VWF fiind normal în hemofilie (**Fig. 16.40**). Prevalența hemofiliei A este de aproximativ 1 din 5000 din populația masculină, fiind transmisă după modelul X-linkată. Fiul unei purtătoare are șanse de 50% să aibă hemofilie; fiica are o șansă de 50% de a fi și ea purtătoare. În cazul fiicelor bărbaților cu hemofilie, acestea sunt purtătoare, iar fiii sunt normali.

Deși s-a identificat un număr mare de defecte genetice diferite în gena factorului VIII, o inversie genică la nivelul intronului 22 este prezentă la aproximativ 50% din familiile cu boală severă. Rata mutagenezei spontane de la nivelul genei FVIII este importantă, o treime din cazuri fiind sporadice, fără antecedente familiale de hemofilie.

Tablou clinic și investigații

Caracteristicile clinice depind de nivelul factorului VIII. Nivelul normal al factorului VIII este de 50-150 UI/dL.

- ***Niveluri de<1 IU/dL (hemofilie severă)*** apare sângerarea spontană frecventă începând cu o vârstă tânără. Aceste sângerări sunt de obicei localizate în articulații și mușchi. Fără un tratament adecvat, o astfel de sângerare recurentă în articulații duce la deformarea mutilantă a articulației.
- ***Niveluri de 1–5 IU/dL (hemofilie moderată)*** sunt asociate cu sângerări severe în urma unui traumatism și sângerări spontane ocazionale.
- ***Niveluri de>5 IU/dL (hemofilia ușoară)*** sunt de obicei asociate cu sângerare numai după accidentări sau intervenții chirurgicale. Adesea, diagnosticul pacienților din acest grup poate fi întârziat până la o vârstă mai înaintată.

Cu tratament, speranța de viață este foarte bună în ziua de astăzi. Cele mai frecvente cauze de deces la persoanele cu hemofilie sunt cancerul și bolile cardio-vasculare (la fel ca și pentru populația generală), mai degrabă decât sângerările, deși hemoragia cerebrală este mult mai frecventă ca în populația generală. Principalele caracteristici paraclinice ale hemofiliei A sunt prezentate în **Cadranul 16.30**. Principalele modificări paraclinice sunt reprezentate de o prelungire izolată a APTT-ului și un nivel redus al factorului VIII. PT-ul, timpul de sângerare și nivelul VWF sunt normale.

i **Cadranul 16.30** Modificări sanguine în hemofilia A, boala von Willebrand și deficitul de vitamina K

	Hemofilia A	Boala von Willebrand	Deficit de VitaminaK
Timp de sângerare	Normal	↑	Normal
Timp de protrombină	Normal	Normal	↑
Timpul trombo-plastinei parțial activată	↑+	↑±	↑
Factor VIII : C	↓++	↓	Normal
Factor Von Willebrand	Normal	↓	Normal

Tratament

Sângerarea este tratată prin administrarea ***concentratului de factor VIII*** pe cale intravenoasă pentru a atinge normalizarea nivelului de FVIII. Concentratul de factor VIII este disponibil ca produs derivat din plasmă sau recombinant. Produsele recombinante sunt tratamentul deelecție, dar constrângerile economice limitează adesea disponibilitatea acestora, în special în țările în curs de dezvoltare.

Mulți pacienți cu hemofilie severă se tratează acasă prin injecții intravenoase de factor VIII de 3 sau mai multe ori pe săptămână, pentru a preveni sângerarea recurentă în articulații. O astfel de „profilaxie" este începută în copilărie (la o vârstă de aproximativ 2 ani). De altfel, pacienții se pot trata la domiciliu și când au o sângerare, acesta fiind tratamentul „on-demand" (la cerere).

Pentru intervenții chirurgicale, nivelurile trebuie menținute in interval normal până la vindecare; întrucât factorul VIII are un timp de înjumătățire de 12 ore, trebuie adesea administrat de două ori pe zi pentru a menține nivelul necesar.

Noile preparate de factor VIII sunt din ce în ce mai utilizate. Au un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1,5 ori mai mare decât al factorului VIII clasic și pot fi utilizate fie pentru a reduce frecvența perfuziei, fie pentru a îmbunătăți nivelul de protecție hemostatică.

Studiile clinice pentru terapia genică, care folosește virusul adeno-asociat AAV pentru a transfera o copie a unei gene funcționale VIII, au arătat recent rezultate potențial promițătoare în managementul hemofiliei grave A (vezi p.34).

Pentru cei cu o formă mai ușoară de hemofilie, ***vasopresina sintetică*** (desopopresină, un analog al vasopresinei) administrată intravenos, subcutanat sau intranazal, poate crește de 3-5 ori nivelul factorului VIII și VWF. Este utilă la pacienții cu un nivel inițial al factorului VIII de peste 10 UI / dL. Administrarea acesteia poate evita complicațiile asociate cu produsele provenite din sânge și este utilă pentru tratarea și prevenirea sângerărilor în formele ușoare de hemofilie.

Persoanele cu hemofilie ar trebui înregistrate la un centru de îngrijire comprehensivă (Comprehensive care center - CCC), care își asumă responsabilitatea pentru îngrijirea lor medicală completă, inclusiv sprijin social și psihologic.

Complicații

Până la 30% dintre persoanele cu hemofilie severă vor dezvolta în decursul vieții anticorpi pentru factorul VIII care inhibă acțiunea sa. Aceștia se dezvoltă de obicei după primele câteva doze de tratament cu factor VIII. Inhibitorii sunt relativ rari în hemofilia moderată și ușoară și sunt adesea asociați cu defecte moleculare specifice.

Gestionarea pacienților cu inhibitori este foarte dificilă, întrucât factorul VIII administrat este inactivat rapid. Sângerările acute necesită tratament cu agenți ce pot acționa direct în aval de factorul VIII cum ar fi factorul VII recombinant sau concentratele de complexe protrombinice activate. Terapiile alternative de substituție non-factor care utilizează anticorpi bispecifici, pot lega atât factorul IX, cât și factorul X, imitând parțial prezența factorul VIII. Ele s-au dovedit a fi alternative terapeutice eficiente pentru a preveni sângerarea în hemofilia A cu inhibitori și sunt din ce în ce mai mult folosite. Astfel de tratamente pot fi eficiente și la pacienții fără inhibitori.

La pacienții identificați recent cu inhibitori, scopul pe termen lung este eradicarea anticorpului inhibitor. Acest lucru se realizează folosind strategii de inducție a toleranței imune, în anumite cazuri cu imunosupresie suplimentară și are succes în aproximativ 80% din cazuri.

Deși riscurile infecțioase asociate concentratelor derivate din plasmă sunt foarte bine cunoscute, riscul ***transmiterii virale*** a fost practic eliminat în zilele noastre. În continuare, un număr considerabil de pacienți au infecție cu HIV și/sau VHC, aceste infecții reprezentând o cauză importantă de mortalitate la aceștia.

Depistarea purtătoarelor și diagnosticul antenatal

Datorită lionizării timpurii în viața embrionară (inactivarea la întâmplare a unui cromozom X pag 21), unele purtătoare de sex feminin pot avea niveluri scăzute de factor VIII, în timp ce altele vor avea valori normale. Depistarea purtătoarelor se realizează cu ajutorul analizei mutațiilor genei FVIII, respectiv testării moleculare genetice. Diagnosticul antenatal poate fi efectuat prin analiza moleculară a bioptsiei vilozităților coriale la o vârstă gestațională de 11-12 săptămâni, dacă se are în vedere întreruperea selectivă a sarcinii, dacă nu prin amniocenteză în trimestrul al treilea de sarcină

Hemofilia B (Boala Christmas)

Hemofilia B este cauzată de o deficiență a factorului IX. Evoluția și caracteristicile clinice sunt identice cu cele ale hemofiliei A, dar incidența este de aproximativ 1 din 30000 bărbați, gena FIX fiind situată tot pe cromozomul X. Această tip de hemofilie a fost identificat ca fiind tulburarea care a afectat familia regală rusă. Perioada de înjumătățire a factorului IX este mai lungă decât cea a factorului VIII, și anume de 18 ore. Hemofilia B este tratată cu concentrate de factor IX, factorul IX recombinant este general disponibil, iar dozele profilactice sunt administrate de două ori pe săptămână. Noile concentrate de factor IX au un timp de înjumătățire de 3-5 ori mai mare decât cel al factorului IX obișnuit. Desmopresina este ineficientă în aceste cazuri. Deși terapia genică pentru hemofilia B severă intră în discuție de multă vreme, abia recent datele au demonstrat atingerea nivelurilor aproape normale de factorului IX folosind o variantă a genei de factor IX cu activitate crescută (vezi p.34).

Boala Von Willebrand

Boala von Willebrand (VWD) este cauzată de un deficit calitativ sau cantitativ al VWF (vezi **Fig. 16.40**). Deoarece VWF are un rol critic ca proteină adezivă în interacțiunea peretelui vascular cu trombocitele, absența VWF duce la o aderență deficitară a trombocitelor la subendoteliu. Nivelurile de VWF reduse duc, de asemenea, la carența de factor VIII, deoarece factorul VIII nu mai poate fi protejat de degradarea prematură. Anomaliile VWF în VWD duc deci la un defect hemostatic dublu.

Gena VWF este localizată pe cromozomul 12 și au fost identificate numeroase mutații la nivelul acestei gene. Cea mai recentă clasificare a VWD conține trei tipuri:

- ***Tip 1*** reprezintă un deficit cantitativ parțial al VWF și în general este transmis autosomal dominant.
- ***Tip 2*** se datorează unei anomalii calitative a VWF; de asemenea este transmis autozomal dominant.
- ***Tip 3*** se transmite autozomal recesiv iar pacienții au deficit total de VWF.

Părinții acestor pacienți sunt adesea normali din punct de vedere fenotipic. Sunt descrise multe subtipuri de VWD, în particular variantele tipului 2 care reflectă modificările calitative specific din proteina VWF.

Tablou clinic

Acestea sunt variabile. Pacienții de tip 1 și de tip 2 au de obicei caracteristici clinice relativ ușoare. Sângerarea este post traume sau intervenții chirurgicale minore, apărând deseori epistaxis și menoragie. Hemartroza este rară, spre deosebire de hemofilie. Pacienții de tip 3 au hemoragii severe, dar rareori au hemoragii articulare și musculare observate în hemofilia A.

Caracteristicile paraclinice ale VWD sunt prezentate în **Cadranul 16.30**. Clasic activitatea VWF este măsurată ca funcția sa dependentă de trombocite în prezența ristocetinei.

Tratament

Tratamentul depinde de severitatea afecțiunii și poate fi similar cu cel al hemofiliei ușoare, inclusiv utilizarea desmopresinei, dacă este posibil. Deși VWF recombinant devine din ce în ce mai disponibil, concentrațiile de factor VIII derivate din plasmă care conțin VWF intact sunt elementul principal al terapiei de substituție. Aceste produse specifice sunt utilizate pentru a trata sângerarea sau pentru a permite intervențiile chirurgicale la pacienții care necesită tratamente ortopedice de înlocuire a unor articulații, cum ar fi cei cu VWD de tip 3 (sever) sau cei care nu răspund în mod adecvat la desmopresină. Crioprecipitatul poate fi utilizat ca sursă de VWF, dar este de evitat, deoarece prezintă riscul de trasmitere virală.

Lecturi suplimentare

Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17:493–508.
Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388:187–197.

TULBURĂRI DOBÂNDITE ALE COAGULĂRII

Deficitul de vitamină K

Vitamina K este necesară pentru γ-carboxilarea reziduurilor de acid glutamic a factorilor de coagulare II, VII, IX și X, precum și pentru proteinele C și S. Fără ea, acești factori nu pot lega calciul.

Deficitul de vitamina K (vezi p. 1239) se poate datora:

- ***rezervelor inadecvate***, ca în cazul hemolizelor nou-născuților și al malnutriției severe, în special în combinație cu tratamentul antibiotic
- ***malabsorpției vitaminei K***, o vitamină liposolubilă, care apare în icterul colestatic, din cauza lipsei de săruri biliare intraluminale
- ***anticoagulantelor orale***, multe fiind antagoniști de vitamina K.

PT-ul și APTT-ul sunt prelungite (vezi **Cadranul 16.30**) și pot apărea echimoze, hematurie și sângerări gastro-intestinale sau cerebrale. Sângerarea minoră este tratată intravenos cu fitomenadionă (vitamina K_1) 10 mg intravenos. O ușoară corecție a PT-ului apare în mod obișnuit în 6 ore, dar este posibil și să nu revină la normal timp de 2 zile.

Nou-născuții au un nivel scăzut de vitamina K și acest lucru poate provoca sângerări minore în prima săptămână de viață (***boala hemoragică a nou-născutului)***. Carență de vitamina K poate determina de asemenea și ***boala hemoragică târzie a nou-născutului***, care apare la 2–26 săptămâni de la naștere și are ca rezultat sângerarea severă, precum hemoragia intracraniană. Majoritatea sugarilor cu aceste sindroame sunt alăptați exclusiv la sân, iar ambele afecțiuni sunt prevenite prin administrarea de 1 mg i.m. de vitamina K la toți nou-născuții (vezi p. 1239). Îngrijorări legate de această strategie sunt nefondate.

Afecțiuni hepatice

Afectarea hepatică poate duce la numeroase defecte ale hemostazei:

- ***Deficit de Vitamina K.*** Apare datorită colestazei intra- sau extrahepatice.
- ***Sinteza redusă.*** Sinteza redusă a factorilor de coagulare (inclusiv proteine naturale anticoagulante) poate fi rezultatul unei afectări hepatocelulare severe. Utilizarea vitaminei K nu îmbunătățește rezultatele testelor de coagulare anormale, dar se administrează în general pentru a se asigura că nu a fost ratată o cauză tratabilă a eșecului hemostazei.
- ***Trombocitopenia.*** Este cauzată de hipersplenism datorat splenomegaliei asociate cu hipertensiune portală sau datorită deficitului de acid folic.
- ***Anormalități funcționale.*** La mulți pacienți cu insuficiență hepatică apar anomalii funcționale ale trombocitelor și ale fibrinogenului.
- ***Coagulare intravasculară diseminată.*** CID apare în insuficiență hepatică acută.

Coagulare intravasculară diseminată

Coagularea intravasculară diseminată (CID) nu apare niciodată izolat. Recunoașterea faptului că pacientul are o tulburare clinică care poate duce la CID (**Cadranul 16.31**) este cheia investigării și a managementului acestei tulburări. CID apare din cauza activării sistemice a coagulării, fie prin eliberarea de material procoagulant, cum ar fi factorul tisular, fie mediat de citokine ca parte a răspunsului inflamatoriu. O astfel de activare sistemică duce la generarea diseminată de fibrină și depunerea acesteia în vasele saguine, ducând la tromboză și insuficiență multiorganică. Activarea coagulării, consumul de trombocite și a factorilor de coagulare și activarea secundară a fibrinolizei duce la producerea de produși de degradare a fibrinei (PDF) și D-dimeri. Acestea contribuie la defectul de coagulare prin inhibarea polimerizării fibrinei (**Fig. 16.41**). Consecințele acestor modificări sunt un amestec de tromboză inițială, urmată de o tendință de sângerare datorită consumului de factori de coagulare și a activării fibrinolitice nesistematizate.

Cadranul 16.31 Cauze ale coagulării intravasculare diseminate

- Boli maligne
- Septicemia (e.g. Gram-negativi, inclusiv meningococul)
- Reacții de hemoliză post transfuzie
- Cauze obstetricale(e.g.abruptioplacentae,embolie cu lichid amniotic, pre-eclampsia)
- Traumatisme, arsuri,chirurgie
- Alte infecții(e.g.malaria falciparum)
- Afectare hepatică

Tablou clinic

Tulburarea de bază este de obicei evidentă. Pacientul suferă adesea de o boală acută și se află în șoc. Prezentarea clinică a CID variază de la nicio sângerare până la insuficiență hemostatică profundă cu hemoragie severă. Sângerarea poate apare la nivelul gurii, nasului sau locurilor de puncție venoasă, pot exista echimoze multiple.

Evenimentele trombotice apar ca urmare a ocluziei vasculare prin fibrină și trombocite. Orice organ poate fi implicat, dar pielea, creierul și rinichii sunt cel mai adesea afectate.

Investigații

Diagnosticul trebuie să cuprindă atât aspecte clinice, cât și de laborator. Adesea diagnosticul este sugerat de starea de bază a pacientului. În cazul în care pacientul are o afecțiune de bază cunoscută ca fiind compatibilă cu CID, sistemul internațional de evaluare a Societății de Tromboză și Hemostază (ISTH) este un instrument de diagnostic util și oferă o evaluare obiectivă (**Cadranul 16.32**).

Cazurile cu hemoragie severă se caracterizează prin:

- PT, APTT și TT sunt de obicei foarte prelungite și nivelul de fibrinogen este redus semnificativ.
- niveluri ridicate de PDF, inclusiv D-dimeri, datorită activității fibrinolitice intense, stimulată de prezența fibrinei în circulație.
- trombocitopenie severă.
- frotiul sangvin periferic poate prezenta schizocite (eritrocite fragmentate).

Tratament

Piatra de temelie a tratamentului este reprezentat de tratamentul bolii de bază și gestionarea hipoxiei, acidozei și a insuficienței multiorganice, la care se adaugă tratamentul hemoragiilor - în cazul pacienților care sângerează. Transfuziile cu concentrate trombocitare, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și concentrate eritrocitare sunt indicate la pacienții care sângerează sau pentru pregatirea pacienților pentru intervenții chirurgicale. Transfuzia sangvină pe baza doar a testelor de coagulare, nu este necesară. Inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi acidul tranexamic, nu trebuie folosiți în CID, deoarece pot rezulta în depuneri periculoase de fibrină. În cazurile care au o componentă trombotică dominantă, ar trebui să fie luată în considerare utilizarea prudentă a heparinei nefracționate. La pacienții bolnavi critici, fără sângerare, cu CID, se recomandă doze tromboprofilactice de heparină.

Fibrinoliza excesivă

Fibrinoliza excesivă apare în anumite stări maligne, cum ar fi leucemia acută promielocitară și, de asemenea, în timpul intervenției chirurgicale care implică tumori ale prostatei, sânului, pancreasului și uterului, din cauza eliberării activatorilor plasminogenului tisular.

Hiperfibrinoliza primară este foarte rară, dar activarea fibrinolizei poate apărea în CID ca un eveniment secundar datorită depunerii

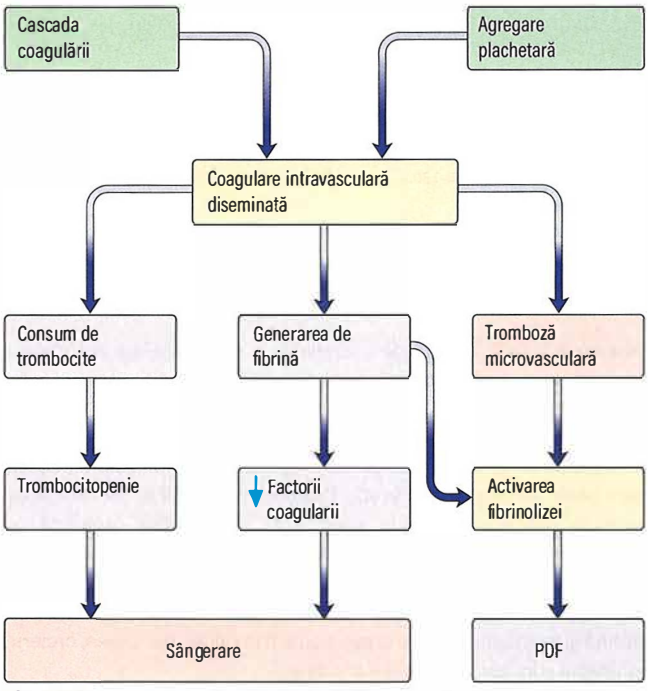


Fig. 16.41 Coagularea intravasculară diseminată. PDF, produși de degradare ai fibrinei.

Cadranul 16.32 Sistem de notare diagnostică ISTH pentru coagularea intravasculară diseminată (DIC)

Parametru	Scor
Trombocite	$>100 \times 10^9$/L = 0 $<100 \times 10^9$/L = 1 $<50 \times 10^9$/L = 2
Creșterea unui marker de fibrină (D-dimeri, produși de degradare ai fibrinei)	Fără creștere = 0 Creștere moderată = 2 Creștere puternică = 3
Timp de protrombină prelungit	<3 s = 0 >3 s dar <6 s = 1 >6 s = 2
Fibrinogen	>1 g/L = 0 <1 g/L = 1
Calcularea scorului:	
>5 compatibil cu CID activ: se repetă scorul zilnic	
<5 sugestiv pentru CID non-activ: se repetă în următoarele 1–2 zile	

ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis.

intravasculare a fibrinei.

Tabloul clinic este similar cu cel din CID cu sângerare abundentă. Investigațiile de laborator sunt de asemenea similare, pezentând un PT, APTT și TT prelungit, un nivel scăzut de fibrinogen și un nivel crescut PDF. Schizocitele și trombocitopenia nu sunt observate deoarece nu este prezentă coagularea diseminată cu depunerea generalizată a fibrinei.

Dacă diagnosticul este sigur, pot fi administrați inhibitori fibrinolitici, cum ar fi acidul tranexamic, dar lipsesc dovezi privind eficacitatea lor.

Transfuzii masive

În sângele stocat pentru transfuzii, se găsesc cantități mici de trombocite și niveluri reduse de factori cu efect hemostatic deși există cantități adecvate de alti factori implicați în coagulare. În timpul unei transfuzii masive (definite ca transfuzia a unui volum de sânge egal cu volumul propriu de sânge al pacientului în 24 de ore, de exemplu> 10 unități la un adult), numărul de trombocite, PT-ul și APTT-ul trebuie verificate la intervale regulate de timp.

Transfuzia concentratelor trombocitare, de plasmă proaspăt congelată și de crioprecipitat trebuie administrată dacă se crede că trombocitopenia sau coagularea defectuoasă contribuie la pierderea continuă de sânge descrise la pag 221.

Inhibitori ai coagulării

Autoanticorpi ai Factor VIII apar ocazional și la pacienți fără hemofilie, dar cu tulburări autoimune, cum ar fi LES, sau la pacienții vârstnici sau cei cu patologie malignă și uneori la femei după naștere. În toate aceste cazuri pot apărea sângerări severe. Problemele acute de sângerare sunt gestionate cu concentrate plasmatice care ocolesc activitatea factorului VIII (de exemplu, factorul VIIa recombinant sau concentrate de complexe protrombinice activate, vezi p. 363). Terapia pe termen lung își propune să elimine autoanticorpii prin imunosupresie, folosind corticoterapia, ciclofosfamida sau Rituximabul.

Anticorpii anticoagulantului lupic (vezi p. 460) sunt autoanticorpi direcționați împotriva fosfolipidelor (anticorpi antifosfolipidici); ei provoacă prelungirea timpilor de coagulare dependenți de fosfolipide (în special APTT-ul), dar fără a inhiba activitatea factorilor de coagulare.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:1–16.
George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654–666.
Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014; 370:847–859.
Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and therapy. *Blood* 2013; 122:3735–3740.
Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147–156.

Website-uri importante

https://b-s-h.org.uk/guidelines/ *British Society for Haematology guidelines*
http://www.bloodline.net *General website on haematology*
http://www.hemophilia.org *US National Hemophilia Foundation*
http://www.isth.org/ *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*
http://www.shotuk.org *Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme, covering UK and Ireland NHS and private hospitals, affiliated to the Royal College of Pathologists (based at the Manchester Blood Transfusion Centre)*
http://www.transfusionguidelines.org.uk *UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Guidelines, including* Handbook of Transfusion Medicine
http://www.transfusion.org Transfusion, *the journal of the American Association of Blood Banks*
http://www.wfh.org *World Federation of Hemophilia*

17 Hemato-oncologie

Jonathan Sive și Vanessa Foggo

Aptitudini clinice pentru hemato-oncologie **380**
Tratamente 381
Scopul tratamentelor 381
Introducere 381
Leucemiile 387
Leucemii acute 387
Leucemii cronice 392
Neoplasme mieloproliferative 394
Policitemia vera 394
Trombocitemia esențială 395
Mielofibroza 396
Mielodisplazia 397
Limfoame 398
Limfomul Hodgkin 399
Limfoame Non-Hodgkiniene 401
Mielomul și alte afecțiuni plasmocitare 407

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Cancerele hematologice includ leucemiile, neoplasmele mieloproliferative, limfoamele și mielomul. Acestea sunt afecțiuni mai puțin frecvente, dar nu rare, limfomul fiind pe locul cinci printre cele mai comune forme de cancer din Marea Britanie.

Atribuțiile medicilor hemato-oncologi constau în îngrijirea pacienților spitalizați, a celor din ambulatoriul de specialitate, din spitalizarea de zi pentru tratamente, precum și în diagnosticul de laborator. În centrele mai mici, tratarea patologiilor maligne poate reprezenta doar unul dintre aspectele muncii de hematolog. În schimb, în centrele mari, hematologii se pot axa exclusiv pe tratamentul bolilor maligne. Aici, ei sunt frecvent implicați în studii clinice, educație medicală și cercetare.

Pacienții spitalizați sunt cei care necesită investigații, chimioterapie intensivă, precum și cei cu complicații acute cauzate de boală sau tratament. Există unități specializate care deservesc pacienții care vor urma transplant medular autolog sau alogenic (TMO).

Obiectivele educaționale esențiale pentru hemato-oncologie, la un nivel de absolvent, includ următoarele:

- înțelegerea leucemiilor acute și a rolului TMO
- înțelegerea limfoamelor și a mielomului, precum și a diferitelor strategii terapeutice
- înțelegerea abordărilor terapeutice esențiale cum ar fi utilizarea terapiei citotoxice, a imunoterapiei, a terapiilor inovatoare cu așa-numitele molecule mici, și a radioterapiei
- gestionarea urgențelor hemato-oncologice: leucostaza, hipervâscozitatea, sindromul de liză tumorală și compresia măduvei spinării.

Oportunitățile specifice pentru învățarea hemato-oncologiei includ vizitele pacienților din secțiile de hemato-oncologie și unitățile de transplant medular, participarea la activitatea de spitalizare de zi hemato-oncologică, familiarizarea cu administrarea chimioterapiei, cunoașterea pacienților cu hemopatii maligne și urmărirea algoritmului de diagnostic, precum și participarea la întâlniri multidisciplinare hemato-oncologice cu discutarea diagnosticelor și a opțiunilor terapeutice.

ABILITĂȚI CLINICE PENTRU HEMATO-ONCOLOGIE

Anamneză

Urmăriți simptome relevante (care se pot dezvolta acut sau cronic, insidios) și factori de risc pentru malignitate. Insistați pe obținerea informațiilor necesare în alegerea tratamentului (**Cadranul 17.1**).

Evaluarea tratamentului adecvat

Statusul de performanță al pacientului este deosebit de important pentru că prezice modul în care acesta va tolera tratamentul intensiv antineoplazic, de exemplu chimioterapia sau transplantul de celule stem (TMO) (vezi **Cadranul 6.13**). Pentru a evalua statusul de performanță este necesară chestionarea pacientului legată de diferite activități zilnice (îngrijire personală, spălat, îmbrăcat, nevoi domestice cumpărături sau prepararea hranei). Aceste informații permit stabilirea și monitorizarea în timp a statusului de performanță.

Cadranul 17.1 Informații legate de istoricul bolii în hemato-oncologie

Simptomele insuficienței medulare
- Simptomele anemiei – fatigabilitate, dispnee, scăderea capacității de efort
- Trombocitopenia – echimoze/sângerări ușoare
- Leucopenii – infecții recurente

Simptome cauzate de compresia tumorii maligne
- Discomfort abdominal datorat splenomegaliei
- Adenopatii crescute în volum la nivelul gâtului, maxilarului, axilei

Simptome generale
- Stare generală alterată
- Febră (>38°C)
- Transpirații (nocturne, profuze)
- Scădere în greutate: >10% neintenționat în ultimele 6 luni

Istoricul familial
- Patologii hematologice și oncologice
- Potențiali donatori acolo unde TMO poate fi luat în considerare: vârsta și comorbidități

Factori de risc
- Expunere anterioară la toxice
- Expunere anterioară la radiații ionizante
- Infecții virale

Abilități pentru tratament
- Comorbidități care pot influența atitudinea terapeutică
- Circumstanțe sociale inclusiv evaluarea statusului de performanță

Examen obiectiv

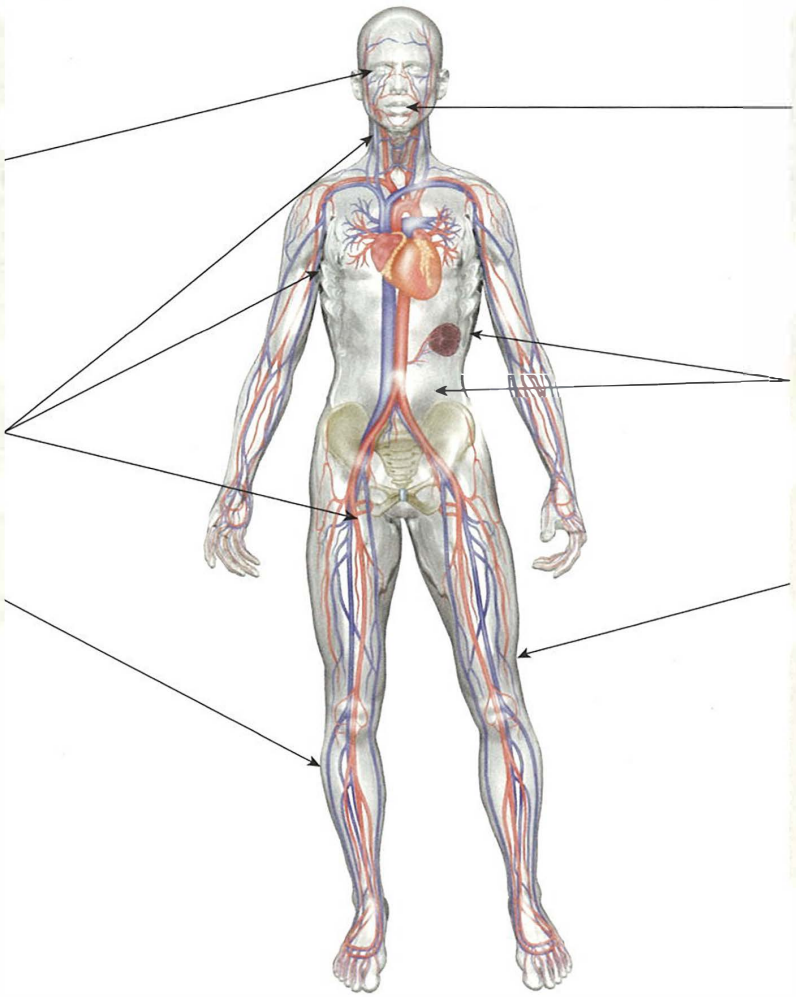
General
Paloare
Icter

Examen fund de ochi
Congestia venelor retiniene sau hemoragie (ex. datorită hipervâscozității sau leucostazei)
Edem papilar

Ganglioni limfatici
Creșterea dimensiunilor în cm

Tegument
Erupții cutanate
Peteșii
Echimoze

Peteșii



Cavitate bucală
Ulcerații
Hemoragie (trombocitopenia)
Infiltrare gingivală și a inelului Waldeyer (leucemia acută mieloidă)
Candidoză

Abdomen
Hepatomegalie
Splenomegalie
Ascită

Musculoscheletal
Dureri osoase
Deformări osoase
Fracturi pe os patologic

Neurologic
Confuzie
Alterarea stării de conștiență (ex. hipervâscozitate)
Parestezii
Fatigabilitate (compresia măduvei osoase în mielom)

Cadranul 17.2 Tratamente în hemopatii maligne

Citotoxice
- Vizează celule cu creștere rapidă și stau la baza terapiei antineoplazice convenționale, rămânând importante în majoritate regimurilor actuale
- Această clasă include agenți alchilanți (ex. ciclofosfamida), antracicline (ex. doxorubicina), alcaloizi de vinca (ex. vincristina) și analogi purinici (ex. mercaptopurina, 6-MP)

Imunoterapia
- Anticorpii monoclonali țintesc o proteină de pe suprafața celulelor maligne (rituximab, unul dintre cei mai folosiți anticorpi monoclonali în tratamentul hemopatiilor maligne, țintește CD20 de pe limfocitele B și declanșează moartea celulară)
- De asemenea anticorpii pot ținti celule tumorale direct sau pot funcționa ca vector pentru toxine

Corticosteroizi
- Doze crescute de corticosteroizi sintetici (ex. Dexametazona) induc moarte celulară în celulele limfoide maligne
- Au un rol important în diferite scheme de tratament antineoplazic din limfoproliferările B, inclusiv în mielomul multiplu

Terapia moleculară
- O înțelegere aprofundată a fiziopatologiei bolilor a permis dezvoltarea unor tratamente care vizează căi specifice, de exemplu inhibitorii de FLT3 (ex. Midostaurin) care blochează semnalul celular anormal în LAM sau Venetoclax care blochează proteina antiapoptoică mutantă Bcl-2 în LLC

Transplantul de celule stem
- Implică transferul de celule stem pluripotente de la un donator (alogeneic) sau de la un pacient (autolog), efectuat după chimioterapie mieloablativă sau radioterapie
- În general se așteaptă prima remisiune completă folosind alte forme de terapie pentru a distruge orice celulă malignă
- Celulele transplantate permit refacerea măduvei osoase iar în TMO alogen se înlocuiește măduva anormală proprie a pacientului cu un sistem hematopoietic care funcționează normal

Terapii noi
- De exemplu terapie celulară T cu receptor chimeric de antigen (CAR), este un tratament experimental ce implică colectarea propriilor celule T ale pacientului și modificarea lor pentru a exprima un receptor care se leagă de o anumită proteină exprimată de tumoră; aceste celule sunt înmulțite și reperfuzate, iar când întâlnesc celulele target maligne le atacă și le distrug
- Se pot observa răspunsuri dramatice chiar și în neoplaziile chimio-rezistente

Radioterapia
- Țintește tumorile solide, ex. blocuri adenopatice în limfoame în stadii incipiente, plasmocitoame și boala reziduală post tratament

Chirurgia
- Deși cu utilizare limitată în tratamentul acestor afecțiuni, chirurgia are un rol important în obținerea diagnosticului histopatologic prin biopsie
- Neurochirurgia poate ameliora compresia măduvei osoase, deși steroizii și radioterapia sunt mult mai indicate
- Fixarea ortopedică a fracturilor patologice poate fi necesară la pacienții cu mielom

Tratament

Opțiunile terapeutice (**Cadranul 17.2**) sunt susținute de un număr mare de studii clinice, dar deseori pacienților li se oferă posibilitatea de a se înrola în studii clinice cu agenți terapeutici noi.

Scopul tratamentului

Nu întotdeauna tratamentul efectuat este cu scop curativ. În bolile indolente tratamentele se axează pe încetinirea progresiei bolii sau pe controlul simptomelor și complicațiilor. Factorii ce influențează atitudinea terapeutică includ:

- ***Factorii legați de pacient.*** Statusul de performanță sau scorurile de fragilitate sunt utile pentru a putea estima cum vor tolera pacienții un anumit tratament. Discuția deschisă cu pacienții este esențială. Posibilele reacții adverse și complicațiile tratamentului trebuie să fie puse în balanță cu probabilitatea unui rezultat favorabil.
- ***Factori legați de boală.*** O mai bună înțelegere a fiziopatologiei a condus la descoperirea unor factori de prognostic (ex. FLT3 în LAM), iar datele colectate din analizele pe cohorte mari de pacienți duc la dezvoltarea unor sisteme de stadializare din ce în ce mai precise.
- ***Factori legați de tratament.*** Terapiile moderne, cu costuri prohibitive determină prescriere restricționată în majoritatea sistemelor de asistență medicală. Înrolarea în studii clinice oferă acces la aceste medicamente înainte ca raportul cost-beneficiu să poată fi complet evaluat.

INTRODUCERE

Hemopatiile maligne reprezintă o gamă largă de cancere ale sângelui și tumori solide, iar diversitatea și nomenclatura lor pot fi adesea derutante. Clasificarea actualizată din 2016 a OMS (Organizația Mondială a Sănătății) conține peste 150 de entități distincte, multe fiind nou adăugate de la ultima versiune din 2008. Se pune accent tot mai mult pe anomalii genetice care stau la baza acestor patologii, dar și pe histopatologie și imunofenotip. Le este aproape imposibil medicilor de familie (și multor hematologi) să cunoască toate aceste afecțiuni, dar câteva principii pot oferi o imagine de ansamblu asupra acestui grup de cancere, a patogeniei, comportamentului clinic și tratamentului acestora.

Etiologie

(Vezi **Cadranul 6.4.**)

La fel ca majoritate cancerelor, hemopatiile maligne sunt cauzate de dobândirea unor ***modificări genetice*** într-o celulă normală, ducând la dezvoltarea unei populații clonale. Acestea pot fi anomalii cromozomiale la scară largă (translocații, deleții sau duplicări), care pot fi detectate prin analize citogenetice, sau mutații punctiforme într-o anumită genă, care pentru a fi detectate necesită tehnica de secvențiere a ADN-ului (**Fig. 17.1**).

Majoritatea acestor evenimente sunt aleatorii, incidența lor ***crescând cu vârsta***. Cu toate acestea, nu toate mutațiile vor duce la apariția unei malignități existând conceptul că acumularea de mutații face parte din procesul normal de îmbătrânire. De exemplu, mutațiile genice precum *DNMT3A* și *ASXL1* se găsesc în mod obișnuit în celulele mieloide ale vârstnicilor fără nici o evidență a prezenței SMD sau LAM; aceasta este denumită CHIP – hematopoieză clonală cu potențial nedeterminat. În mod similar, translocația t(14;18) asociată cu limfomul folicular se găsește la aproximativ 50% din limfocitele circulante ale indivizilor sănătoși.

Expunerea anterioară la radiații (de obicei ca parte a tratamentului de radioterapie pentru un cancer anterior) și ***chimioterapia citotoxică*** pot provoca anomalii genetice și ulterior malignitate. Acestea se observă cel mai frecvent la pacienții care dezvoltă SMD sau LAM secundar tratamentului urmat pentru o altă malignitate.

Infecțiile virale sunt implicate în etiopatogenia mai multor tipuri de neoplazii hematologice: virusul leucemiei cu celule T tip 1 (HTLV-1) în leucemia/limfomul cu celule T adulte (ATLL), în care integrarea ADN-ului viral în celulele T reglatoare duce la transformarea malignă. Virusul Epstein–Barr (EBV) poate avea un efect similar în alte limfoame, inclusiv limfom Hodgkin. Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) predispune la limfoame non-Hodgkin, dar mecanismele par a fi în primul rând imunosupresia și coinfecția cu alți viruși precum EBV și herpes virusul uman 8 (HHV8), mai degrabă decât integrarea virală directă HIV.

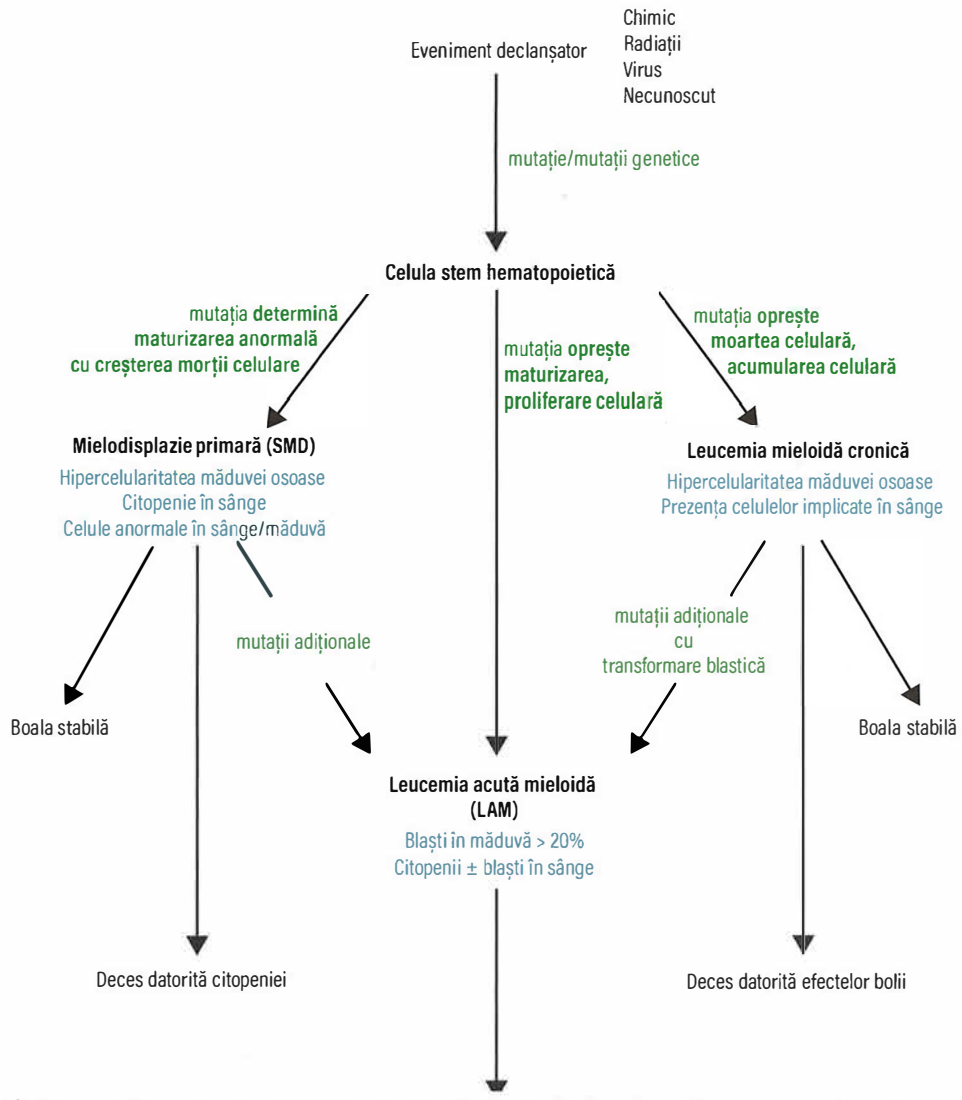


Fig. 17.1 Achiziția modificărilor clonale. *(Adaptat după http://eclinpath.com/hematology/leukemia/transforming-aligorithm/.)*

Imunosupresia aparută în urma utilizării pe termen lung a tratamentelor sistemice poate crește riscul de limfom. Acest lucru se observă cel mai frecvent în sindroamele limfoproliferative post-transplant (PTLD), care pot apărea la pacienți care primesc terapie imunosupresivă după transplantul renal sau de al organ. Din nou, majoritatea cazurilor se datorează infecției cu EBV.

Condițiile congenitale care predispun la hemopatii maligne sunt rare, dar există un număr mic de afecțiuni care cresc riscul de dezvoltare al leucemiilor. Acestea includ sindromul Down (trisomia 21), care poate fi asociat cu un sindrom mieloproliferativ tranzitoriu în perioada neonatală precum și cu un risc crescut de dezvoltare a LAM, LAL, sindromului de insuficiență medulară sau a anemiei Fanconi (vezi p. 337).

Patogeneza

Hemopatiile maligne pot fi caracterizate în principal pe baza ***celulei omologe normale din sistemul hematopoietic***. De exemplu LAM este derivată dintr-o celulă stem hematopoietică care a dobândit mutații și care determină proliferarea unei populații anormale. Aceste celule au anumite caracteristici morfologice și imuno-fenotipice comune cu precursorii celulei mieloide normale din măduva osoasă, dar proliferarea lor necontrolată și imposibilitatea de a se diferenția duc la o populație neoplazică. În contrast, mielomul multiplu este o neoplazie a celulelor plasmocitare derivate din centrul post-germinal al celulei B, a cărei funcție în producerea anticorpilor se reflectă în paraproteina monoclonală anormală pe care o secretă echivalentul lor malign.

Hemopatiile maligne pot fi împărțite în cele de linie ***mieloidă*** și cele de linie ***limfoidă*** (vezi **Fig. 16.1**). Neoplaziile mieloide apar din acele serii din măduvă care produc granulocite, eritrocite sau trombocite. Neoplaziile limfoide pot apărea fie din linii de celule B, fie din celule T. Această clasificare este rezumată în **Cadranul 17.3** iar subdiviziunea specifică a malignităților limfoide este ilustrată în **Fig. 17.2**. Totuși, această clasificare nu relevă cu acuratețe celula de origine a bolii: de exemplu, leucemia mieloidă cronică (LMC) poate suferi o transformare blastică limfoidă (LAL like) ceea ce reflectă faptul că astfel clona LMC este derivată dintr-o celulă stem hematopoietică (CSH) cu potențial de diferențiere atât mieloid cât și limfoid.

Cadranul 17.3 Clasificarea leucemiei și a limfomului

Interval de timp	Mieloidă (măduvă osoasă)	Limfoidă (măduvă osoasă)	Limfoidă (ganglion)
Acut			
Predomină celulele imature	Leucemia acută mieloidă	Leucemia acută limfoblastică	Limfom: „grad înalt", „agresiv", ex. limfom Burkitt
	Sindrom mielodisplazic	Mielom	
Cronic			
Predomină celulele mature	Leucemia mieloidă cronică Alte sindroame mieloproliferative	Leucemia limfatică cronică Altele	Limfom: „grad scăzut", „indolent", ex. limfom folicular

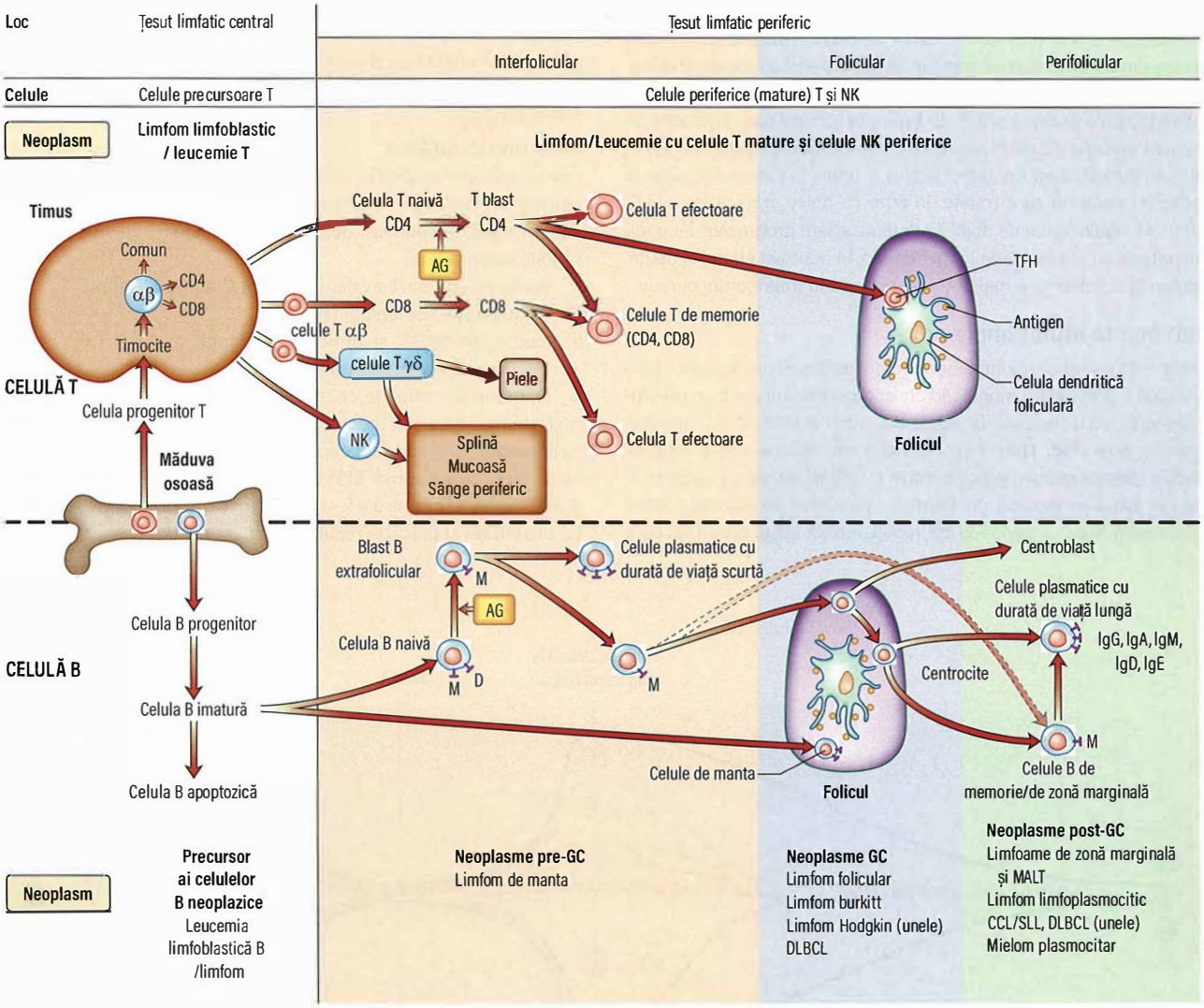


Fig. 17.2 Diferentierea limfocitelor B și T și relația lor cu neoplaziile. ***Sus (deasupra liniei punctate): Diferențierea celulei T.*** Celulele T progenitoare din maduva osoasă intră în timus și se dezvoltă în diferite celule T naive. Celulele T α și β T părăsesc timusul, sunt expuse unui antigen (AG) și suferă o transformare blastică. Ulterior se transformă în celule T efectoare și celule T cu memorie CD4+ și CD8+. Celulele T reglatoare sunt tipul principal de celule efectoare de celule CD4+. Alte celule T efectoare specific sunt celulele T helper foliculare (TFH) din centrii germinativi (GC). În ceea ce privește stimulare antigenică răspunsul celulelor T la căile de stimulare antigenică a celulelor natural killer (NK) și celulelor γ și δT sunt necunoscute.
Jos: Diferențierea celulei B. . Celulele B precursoare se maturizează în măduva osoasă și se supun apoptozei. După expunerea la antigen și transformarea blastică acestea se dezvoltă în celule plasmatice cu durată scurtă de viață sau intră în centrii germinativi GC. Hipermutația somatică și comutarea clasei de lanțuri grele apar aici (nu sunt prezentate). Celulele transformate ale centrilor germinativi GC (centroblași) suferă apoptoză sau se dezvoltă în centrocite. Celulele post centru germinativ includ celule plasmatice cu durată lungă de viață și celule de memorie /marginale. Limfom difuz cu celulă mare B DLBCL; Leucemia limfatică cronică/limfom cu limfocite mici LLC/SLL; imunoglobulina Ig; limfom MALT țesut limfoid asociat mucoasei. *(Desenat din informarea în Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. Geneva: WHO; 2008.)*

Modificări genetice timpurii

Numărul, tipul și secvența mutațiilor genetice dobândite determină fenotipul afecțiunii. De exemplu, LMC are un eveniment clar de inițiere (formarea cromozomului Philadelphia prin translocația t(9;22)) care definește boala și care a dus la dezvoltarea de terapiile țintite. Alte malignități au o varietate mai largă de mutații, producând un grup de condiții mai heterogene cu răspunsuri variabile la diferite tratamente.

Fenotipul celular

Modelul mutațiilor poate duce la un fenotip ***displazic*** (aspect și funcție anormale) sau ***proliferativ***. Defectul celulelor stem în SMD, de exemplu, duce la celule displazice, cu consecința reducerii hematopoiezei normale. În contrast, *LAM de novo* se caracterizează prin proliferarea rapidă a unui număr crescut de celule imature, care se pot deplasa din măduva hematogenă în sângele periferic provocând leucocitoză precum și eșecul hematopoiezei normale.

Hemopatiile maligne pot fi, de asemenea, clasificate în funcție de viteza de evoluție a bolii în acute sau cronice. Bolile acute (ex. LAM, limfomul Burkitt) sunt rapid progresive și fatale în câteva zile până la săptămâni dacă nu sunt tratate, în timp ce bolile cronice (ex. LLC, limfomul folicular) sunt de obicei indolente și lent progresive, iar pacienții pot trăi cu ele perioade lungi de timp. În contrast cu bolile acute, neoplaziile cronice sunt mai puțin responsive la tratamentul curativ.

Evenimente mutaționale noi

Evenimente mutaționale suplimentare pot apărea în cadrul populațiilor maligne, provocând modificări ale comportamentului bolii (***evoluție clonală***), cu un subset de celule devenind dominant și ducând la progresia bolii (**Fig. 17.3**). Acest lucru poate apărea sub presiunea selecției tratamentului medicamentos, cu clone rezistente apărute în timp iar astfel se explică, de exemplu, pierderea răspunsului la un medicament după o perioadă de remisiune. O schimbare bruscă a comportamentului de la o boală cronică la una acută este numită adesea ***transformare de grad înalt***, un exemplu fiind sindromul Richter care reprezintă transformarea LLC în limfom de grad înalt de malignitate sau criza blastică în LMC.

Forme de prezentare leucemice și limfomatoase

O clasificare finală poate fi făcută între forma ***sangvină*** sau cea ***solidă***, în funcție de afectarea măduvei osoase – forma leucemică (cu sau fără boală circulantă în sângele periferic) sau afectare nodală sau extranodală limfomatoasă (în care predomină masele tumorale solide). Această diferențiere este facilă si rapidă; LLC și limfomul limfocitic cu celule mici (SLL) sunt considerate aceeași boală deși în LLC predomină forma sangvină (leucemică), iar în SLL cea limfomatoasă. Aceste diferențe afectează strategiile de tratament și nevoia de imagistică în stadializarea și evaluarea răspunsului.

Investigații

Hemoleucograma

Hemoleucograma (HLG) este investigația esențială în majoritatea hemopatiilor maligne. Deși parametrii de bază și formula leucocitară se pot efectua manual, actualmente acestea sunt efectuate, de regulă, automatizat.

Parametrii de bază evidențiați de HLG automată sunt:

- concentrația hemoglobinei (Hb)
- leucocitele (WBC) și formula leucocitară
- trombocitele (vezi **Cadranul 16.1**).

Numărul anormal de celule și populațiile anormale atrag automat atenția celor din laborator cu privire la un rezultat neașteptat care necesită investigații suplimentare. Ca și în alte teste de laborator, HLG este supusă atât testelor interne cât și externe de asigurare a calității pentru a fi siguri că toate laboratoarele raportează cu exactitate și precizie rezultatele.

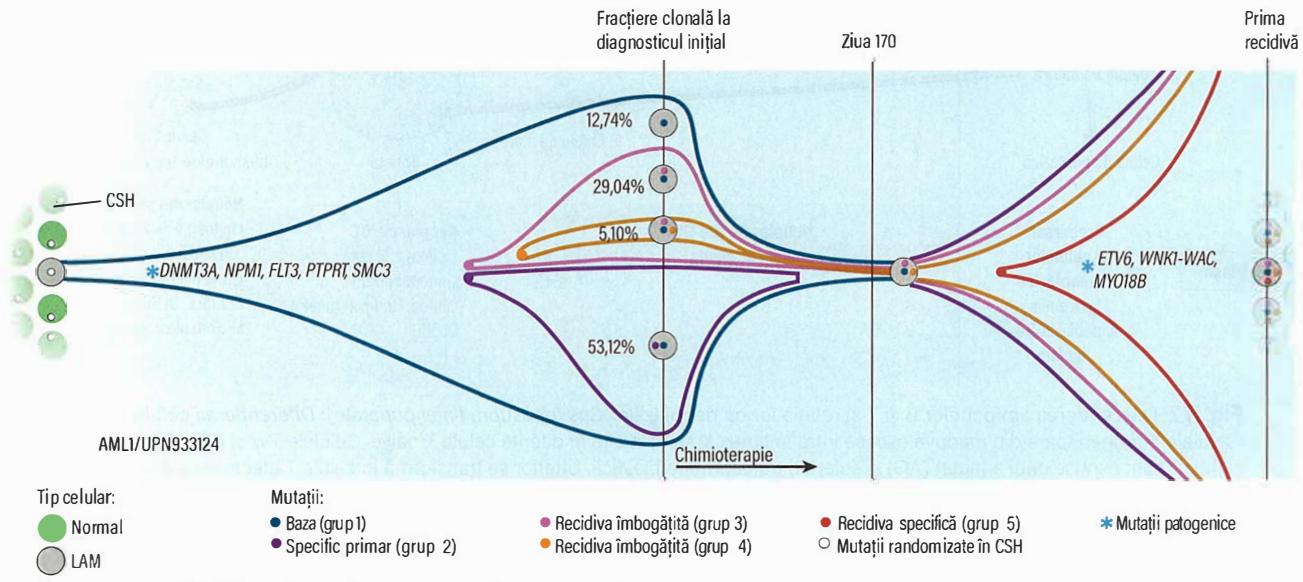


Fig. 17.3 Evoluția clonală a populației de celule leucemice la un pacient cu leucemie mieloidă acută (LAM). Clona de bază în tumora primară a conținut mutații somatice ale genelor *DNMT3A*, *NPM1*, *PTPRT*, *SMC3* și *FLT3* care sunt recurente în cadrul LAM și probabil relevante pentru patogeneză; o subclonă în cadrul clonei principale a evoluat spre a deveni clona dominantă la recădere prin achiziționarea de mutații adiționale, incluzând mutații recurente în *ETV6* și *MYO18B*, și a genei de fuziune *WNK1-WAC*. HSC, celula stem pluripotentă *(Din Ding L, Ley TJ et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. Nature 2012; 481:506–510.)*

Morfologie

Frotiul sanguin

Celulele sangvine pot fi vizualizate cu ușurință prin etalarea unei picături de sânge pe o lamă de microscop și colorarea acesteia pentru a evidenția aspectul și numărul celulelor (**Fig. 17.4**). Anumite boli au modificări morfologice caracteristice (ex. corpii Auer în celulele LAM) și, deși diagnosticul definitiv necesită de obicei teste suplimentare (vezi mai târziu), examinarea sângelui periferic rămâne o examinare deosebit de importantă pentru toți hematologii implicați în diagnostic.

Morfologia aspiratului medular

În timp ce unele afecțiuni sunt vizibile în sângele periferic, alte hemopatii maligne necesită examinarea măduvei hematogene pentru un diagnostic clar. Prepararea lamelor și tehnicile de colorare sunt similare, iar aspiratul medular normal arată o gamă largă de celule precursoare în diferite stadii de dezvoltare (vezi **Fig. 16.1**).

Histologie

Examenul histologic poate fi efectuat din biopsia osteomedulară care poate evidenția mai bine celularitatea și fibroza, precum și evaluarea generală a structurii țesuturilor, prezența și caracterul oricărei populații maligne (**Fig. 17.5**). Colorațiile imunohistochimice pot oferi diagnosticul. Aceleași tehnici de colorare sunt folosite pe ganglionii limfatici și alte biopsii, în particular pentru limfoame.

Biochimie

Testele biochimice de rutină sunt folosite pentru a evidenția afectarea organelor și liza tumorală. Teste specifice (lactat dehidrogenazele (LDH), beta-2-microglobulina (B2M)) sunt utilizate în stadializarea mielomului și a limfoamelor.

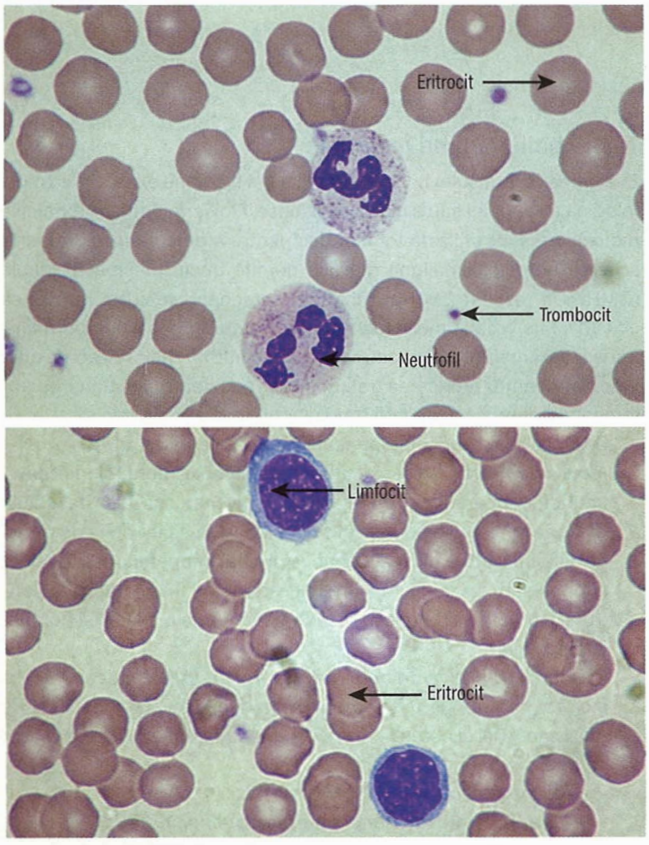


Fig. 17.4 Frotiu de singe periferic normal.

Evaluarea imunologică a paraproteinelor este o parte esențială a diagnosticului și evaluării răspunsului mielomului și a altor tipuri de neoplazii hematologice.

Imunofenotipare

Proteinele celulare de suprafață funcționează ca markeri ce pot fi utilizați pentru a caracteriza și a cuantifica populațiile celulare maligne. Analiza eșantioanelor solide (biopsie osteomedulară, biopsiile ganglionară) se face prin ***imunohistochimie***.

Eșantioanele lichide (sânge periferic, aspirat medular și altele), sunt analizate prin ***flow citometrie.*** În acest proces, celulele sunt colorate cu anticorpi marcați fluorescent și analizate cu analizoare concepute special. Combinația dintre dimensiunea și aspectul celulei, împreună cu modelul markerilor de suprafață, identifică un profil sau ***imunofenotip*** caracteristic unui anumit diagnostic (**Fig. 17.6**).

Identificarea imunofenotipică a populațiilor de celule maligne este o parte esențială a diagnosticului majorității hemopatiilor maligne. De exemplu, celulele leucemice din leucemiile acute pot apărea identice din punct de vedere morfologic dar cu profiluri imunofenotipice diferite:

- LAM (CD13+, CD33+, CD117+)
- LAL de linie B (CD10+, CD19+)

Aceste informații au un impact direct asupra tratamentului, diverse combinații de chimioterapie fiind utilizate pentru afecțiuni diferite (**Fig. 17.7**).

Citogenetica

Neoplaziile se caracterizează prin anomalii genetice în cadrul populațiilor de celule maligne, iar aceste anomalii pot fi depistate în multe tipuri de hemopatii maligne, fie pentru a confirma un diagnostic, fie ca biomarkeri care pot furniza informații cu privire la durata și comportamentul probabil al bolii (***prognostic***) și/sau răspunsul probabil la un anumit medicament sau tratament (***predictiv***).

Anomaliile cromozomiale (translocații, inserții, deleții, inversiuni) pot fi detectate folosind două tehnici citogenetice majore:

- ***Cariotipare cu banda G*** detectează anomalii structurale mari ale cromozomilor când sunt condensați, în timpul metafazei. Această tehnică va detecta translocația t(9;22) care determină formarea cromozomului Philadelphia în LMC (vezi **Fig. 2.23**) și multe dintre anomaliile structurale majore asociate cu prognosticul LAM (ex. inv16, monosomia 7).
- ***Hibridizarea in situ cu fluorescență (FISH)*** evaluează celulele în timpul interfazei și astfel este utilă în neoplaziile cu caracter indolent; cu toate acestea, va detecta doar anomalii specifice folosind sonde marcate fluorescent. Această tehnică este utilizată în mod

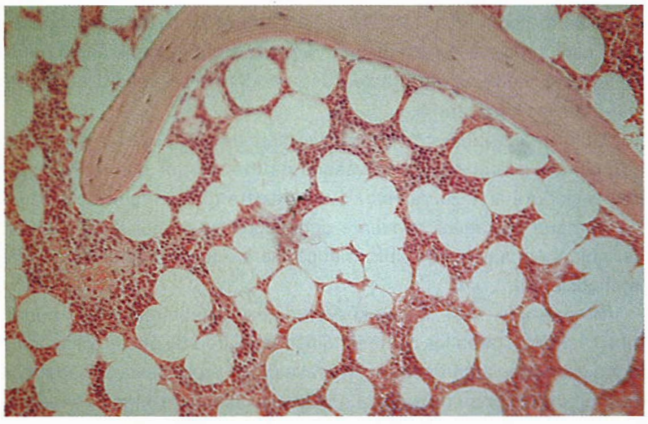


Fig. 17.5 Biopsie osteomedulară normală.

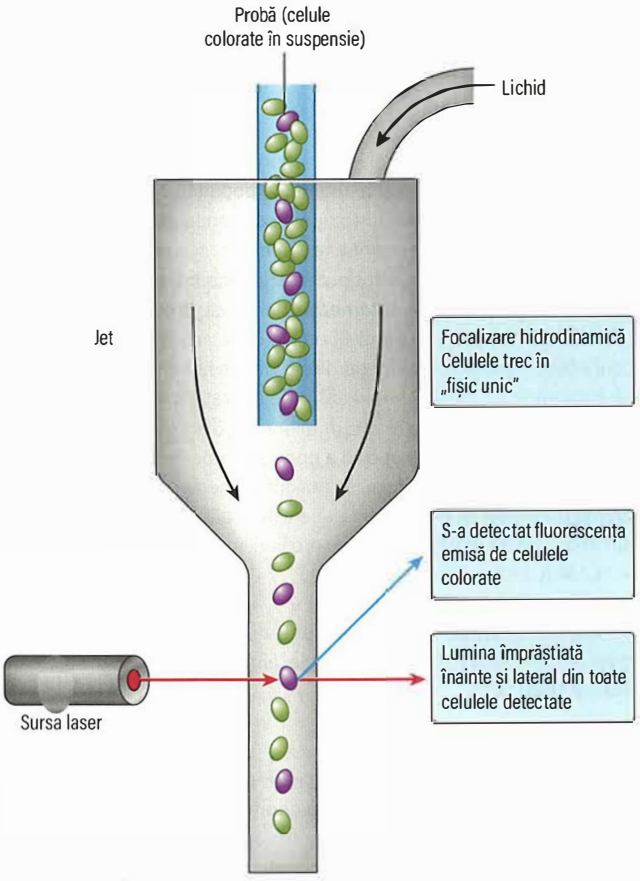
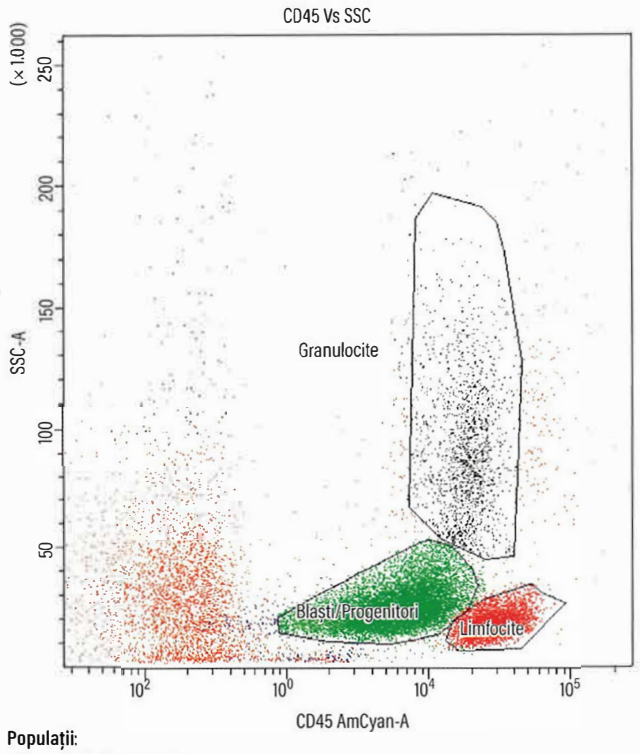


Fig. 17.6 Flow citometria arată modul în care celulele sunt colorate și identificate cu o sursă de lumina laser și detectoare. Această metodă poate decela informații detaliate asupra dimensiunii celulelor, compoziției și markerilor celulari de suprafață care poate fi folosită pentru a identifica atât celule normale și cele maligne.



Populații:
- Roșu: limfocite normale
- Negru: granulocite
- Verde: progenitori (blaști)

Fig. 17.7 Flow citometria plot la un pacient cu LAL cu celule B (leucemia limfoblastică cu celule B). *Prin amabilitatea Timothy Farren, Barts Health NHS Trust, London, UK.*

obișnuit pentru detectarea anomaliilor prognostice în mielom (ex. t(4;14), deleția 17p) (vezi **Fig. 17.11**).

Genetica moleculară

Anomaliile genelor pot fi detectate prin tehnologiile de secvențiere a ADN-ului, oferind informații importante despre evoluție și prognostic. Mutațiile genetice relevante pot fi examinate în mod specific. De exemplu în LAM mutațiile genei *FLT3* denotă un prognostic rezervat, detectarea acestei anomalii poate duce la decizia de a efectua un transplant alogenic. În LMC mutația T315I în gena de fuziune *BCR-ABL* este asociată cu un răspuns redus la terapia standard și poate determina modificarea terapiei recomandându-se astfel tratamente alternative ex. Ponatinib.

Utilizarea tehnologiilor de „secvențiere de ultimă generație" cu un randament ridicat permite investigarea mai multor gene de interes într-o singură analiză. Acestea sunt utilizate tot mai mult pe măsură ce numărul mutațiilor relevante cunoscute crește, iar progresele în tehnologie și analiza bio-informatică fac ca această abordare să fie mai eficientă.

De exemplu, *TET2*, *SF3B1* și *ASXL1* sunt mutații întâlnite comun în SMD, iar detectarea lor poate fi utilă în stabilirea diagnosticului, acolo unde există neclarități, precum și în evaluarea prognosticului. Odată cu dezvoltarea unor medicamente noi care au activitate împotriva mutațiilor specifice, este posibil ca utilizarea panelurilor genetice să crească

Testul bolii minime reziduale

Evaluarea răspunsului bolii în leucemie s-a bazat pe examinarea morfologică a sângelui sau a măduvei osoase. Flowcitometria și tehniciile moleculare sunt utilizate tot mai des pentru a detecta niveluri foarte scăzute de celule maligne din așa numită boală minimă reziduală (BMR). Un rezultat BMR-pozitiv poate preconiza recidiva înainte ca acesta să fie vizibilă morfologic și poate determina o schimbare timpurie a tratamentului. Dimpotrivă, un rezultat BMR negativ poate oferi încredere pentru reducerea tratamentului sau pentru continuarea tratamentelor intense, cum ar fi transplantul medular allogen.

Sunt utilizate două metode majore pentru testarea BMR:

- ***Flow citometria.*** Aceasta utilizează aceeași metodologie ca și imunofenotiparea pentru a detecta niveluri scăzute de celule maligne în sângele periferic. În mod ideal, un eșantion la diagnostic este utilizată pentru a identifica profilul imunofenotipic distinct al populației de celule maligne. Acesta poate fi apoi utilizată pentru a căuta persistența sau recăderea timpurie a aceleiași populații de celule.
- ***Reacția cantitativă de polimerizare în lanț (qPCR).*** Această tehnică importantă permite amplificarea unei secvențe specifice de ADN sau ARN și poate fi utilizată pentru a detecta niveluri scăzute de boală în anumite condiții:
  - ***fuziune genică***, ex. *BCR-ABL* în LMC
  - ***rearanjamente ale genei imunoglobulinei*** în LAL B
  - ***rearanjamente ale genei receptorului celulei T*** în LAL T.

Tipizarea HLA

Pentru pacienții care ar putea necesita transplant alogen de celule stem (TMO), este important să se recolteze o probă de sânge pentru tipizare, la diagnostic, astfel încât să poată fi identificați potențialii donatori. Testarea identifică donatorii care se potrivesc cu tipul de antigen leucocitar uman al pacientului (HLA) și se realizează prin testare genetică, în mod ideal la HLA-A, B, C, DP, DQ și DR. Kit-uri de testare pot fi trimise fraților/rudelor și apoi redirecționate către laboratorul regional pentru testare. Dacă nu sunt identificați donatori înrudiți, se poate efectua o căutare în registrele naționale și internaționale ale donatorilor.

Imagistica radiologică

Deși, la fel ca în cazul tuturor tipurilor de cancere este necesară o probă de țesut pentru a pune un diagnostic și a iniția tratamentul, imagistica radiologică joacă un rol cheie în stadializarea, evaluarea răspunsului și investigarea hemopatiilor maligne.

Radiografiile simple

Sunt rareori utilizate în stadializare, dar pot fi totuși utile în investigarea inițială și evaluarea complicațiilor (ex. fracturi ale oaselor lungi ca și simptom reprezentativ în mielom).

Ecografia

Aceasta este utilă în evaluarea maselor tisulare moi: de exemplu în descrierea adenopatiilor. Pe baza biopsiilor ghidate ecografic se poate formula de cele mai multe ori un diagnostic de limfom.

Tomografia computerizată

Aceasta este frecvent utilizată pentru a obține imagini precise despre stadiul tumorii la diagnostic și pentru a evalua răspunsul la tratament. În mielom, unde principalul țesut afectat este cel osos, este suficientă scanarea folosind tomografia computerizată (CT) fără substanță de contrast, cu doză mica de radiații, în timp ce evaluarea maselor de țesuturi moi – de exemplu în limfom – necesită o scanare cu substanță de contrast. Biopsiile ghidate CT sunt o metodă eficientă de obținere a țesutului din zone aflate mai profund.

Medicina nucleară

Medicina nucleară, în special tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FGD-PET), este din ce în ce mai utilizată în combinație cu CT (PET-CT) pentru a vizualiza zonele metabolic active ale bolii. Această tehnică este utilă pentru evaluarea răspunsului post-terapeutic, în special, pentru a diferenția o tumoră reziduală activă de un țesut fibrotic rămas în urma tratamentului.

Rezonanța magnetică nucleară

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate oferi informații detaliate ale anumitor organe și prezintă beneficii într-o serie de situații specifice (ex. măduva osoasă, creierul, măduva spinării). Rolul secvenței de difuzie IRM este de a furniza informații funcționale similare cu cele obținute prin scanarea PET și este utilizat din ce în ce mai mult în evaluarea mielomului.

Echipa multidisciplinară și serviciul integrat specializat de diagnostic al bolilor hematologice maligne

După cum s-a subliniat deja, o serie de tehnici diferite sunt utilizate pentru diagnosticul unei neoplazii hematologice precum și pentru furnizarea informațiilor relevante pentru stadializare și prognostic pentru alegerea strategiei terapeutice optime. Dosarul diagnostic poate fi integrat într-un singur document încorporând toate informațiile relevante. Acest lucru este efectuat ca parte a unui serviciu integrat specializat de diagnostic al malignității hematologice (SIHMDS), care poate fi administrat de o bază regională.

Evaluarea inițială anatomo-patologică, imagistică, evaluarea răspunsului la tratament sau progresia bolii ar trebui să se facă în cadrul unei echipe multidisciplinare (EMD) în care datele clinice, patologice și imagistice pot fi discutate de o echipă extinsă de experți în vederea elaborării unui plan de gestionare a pacientului.

Lecturi suplimentare

Bain BJ. *Blood Cells: A Practical Guide*, 5th edn. Oxford: Wiley–Blackwell.
Chen X, Cherian S. Acute myeloid leukemia immunophenotyping by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med* 2017; 37:753–769.
Kroft SH, Harrington AM. Flow cytometry of B-cell neoplasms. *Clin Lab Med* 2017; 37:697–723.
Rack KA, van den Berg E, Hafterlach C et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* 2019; 33:1851–1867.

LEUCEMIILE

Sunt patru tipuri principale, așa cum s-a prezentat anterior:

- leucemia acută mieloidă (LAM)
- leucemia acută limfoblastică (LAL)
- leucemia mieloidă cronică (LMC)
- leucemia limfatică cronică (LLC).

Acestea afecțiuni sunt relativ rare, cu o incidență de aproximativ 10/100.000 pe an. Pot apărea la orice varstă, dar LAL se observă în principal în copilărie, iar LLC este o boală a vârstnicului.

Leucemiile poate fi diagnosticate prin examinarea frotiului sanguin sau prin examinarea măduvei osoase, dar imunofenotiparea, examenul citogenetic și molecular sunt esențiale pentru o subclasificare completă și pentru prognostic. Linia și gradul de maturație al clonei leucemice pot fi evaluate prin morfologie și imunofenotip.

Etiologie

La majoritatea pacienților cauza este necunoscută, dar pot fi asociați anumiți factori:

- ***Radiațiile.*** pot induce defecte genetice precursorilor hematopoietici; LAL, LAM și LMC care au fost observate în incidențe crescute la supraviețuitorii de la Hiroshima, Nagasaki și, mai recent, Cernobîl și la pacienții tratați cu radiații ionizante.
- ***Substanțe chimice și medicamente.*** expunerea la benzen, utilizat în industrie, poate duce la afectarea măduvei hematogene. LAM poate apărea după tratamentul cu chimioterapice, cum ar fi agenți alchilanți (melfalan) și inhibitori ai topoizomerazei II (etopozid).
- ***Factori genetici.*** riscul de leucemie este foarte ridicat într-o serie de afecțiuni ale liniei germinale care duc la instabilitate genetică sau insuficiența măduvei osoase. Acestea includ anemia Fanconi, ataxia telangiectazică și sindromul Li-Fraumeni. Riscul este de aproximativ 30 de ori mai mare în sindromul Down (trisomia 21). Există un grad ridicat de concordanță între gemenii monozigoți. De asemenea, mai multe gene au fost asociate cu LAM familială, cum ar fi *CEBPA* și *RUNX1.*
- ***Virusuri.*** Leucemia/limfomul cu celule T adulte este un tip rar de leucemie care este asociată cu virusul HTLV-1, în particular în Japonia și Caraibe.

Leucemia acută

Leucemia acută crește ca și incidență odată cu vârsta. ***Leucemia mieloidă acută (mieloblastică)*** apare la o vârstă medie de 65 ani și poate apărea *de novo* sau pe fondul mielodisplaziei sau secundară

chimioterapiei citotoxice anterioare („asociată terapiei"). ***Leucemia acută limfoidă (limfoblastică)*** are o vârstă medie de apariție mai mică și, în plus, este cea mai comună malignitate în copilărie. Clasificarea simplificată a OMS din **Cadranul 17.4** arată, de asemenea, că un număr redus de leucemii acute prezintă un imunofenotip care exprimă atât marker de linie mieloidă cât și de linie limfoidă.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților cu leucemie acută, indiferent de subtip, prezintă simptome (**Cadranul 17.5**) care reflectă o hematopoieză inadecvată, secundară infiltrării măduvei osoase de către celulele leucemice. De asemenea, pot apărea simptome din cauza infiltrării țesuturilor de către celulele leucemice, din cauza leucocitozei importante sau a eliberării de substanțe din celulele tumorale.

Investigații

Pentru confirmarea diagnosticului

- ***Hemoleucograma.*** Hemoglobina și trombocitele sunt scăzute. Numărul de celule albe din sânge este de obicei crescut, reflectând populația proliferantă, dar poate fi scăzut dacă celulele leucemice sunt limitate la măduva osoasă.
- ***Frotiul.*** Celulele blastice sunt observate aproape invariabil (**Fig. 17.8A**). Linia celulară poate fi identificată morfologic, de exemplu prezența corpilor Auer este patognomonică pentru un diagnostic de LAM.
- ***Aspiratul medular.*** Se poate observa frecvent creșterea celularității (**Fig. 17.8B**), reducerea eritropoiezei și a megacariocitelor. Înlocuirea cu celule blastice este de peste 20% (de multe ori se apropie de 100%). Linia celulară este confirmată prin imunofenotipare, ex. LAM – CD33 sau CD13; Linia LAL-B – CD10 și CD19; și linia LAL-T – CD3 (vezi **Fig. 17.7**). Analiza citogenetică și FISH, precum și genetica moleculară, poate fi utilizată pentru prognostic.
- ***Radiografie toracică.*** Mărirea mediastinului este adesea prezentă în leucemia limfoblastică T.
- ***Examenul lichidului cefalorahidian.*** Se efectuează la toți pacienții cu LAL, deoarece riscul de afectare a SNC este mare. Este mai puțin important în LAM.
- ***Teste de coagulare.*** Se efectuează pentru a exclude prezența coagulării intravasculare diseminate (CID), în special asociată cu leucemie acută promielocitară (LAPM): timp de protrombină crescut și timp de tromboplastină parțial activată, fibrinogen redus și creșterea produșilor de degradare ai fibrinogenului, ex. D-dimeri.

Pentru stabilirea terapiei

- ***Biochimia***: teste ale funcției renale și hepatice, acidul uric.
- ***Funcția cardiacă***: electrocardiografia și ecocardiogramă pentru evaluarea funcției cardiace înainte de chimioterapia intensivă, care poate include terapii cardiotoxice, de exemplu antraciclinele.
- ***Tipizarea HLA***: efectuată pentru identificarea potențialilor donatori de celule stem pentru transplantul alogen.
- ***HIV, virus hepatic B (VHB) și virus hepatic C (VHC).***

Cadranul 17.4 Clasificarea leucemiei acute conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății)

Leucemia acută mieloidă (LAM) și neoplaziile asociate
- LAM cu anomalii genetice recurente
- LAM cu modificări legate de mielodisplazie
- Neoplazie mieloidă legată de terapie
- LAM, fără alte specificații[a]
- Sarcom mieloid
- Proliferare mieloidă asociată cu sindromul Down

Neoplasmul celulelor dendritice plasmocitare blastice
Leucemia acută de origine necunoscută
Leucemia/Limfom limfoblastic cu celule B
Leucemia/Limfom limfoblastic cu celule T

[a]Aceste entități corespund clasificării Franco-Americano-Britanice.

(Adaptat după Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, rev 4th edn. Lyon: IARC Press; 2017, cu acordul World Health Organization.)

Cadranul 17.5 Simptomele și semnele leucemiei

	Simptome	Semne	Tip
Insuficiența medulară			
Anemie	Dispnee Oboseală Angină pectorală Claudicația	Paloare Sufluri cardiace	LAL/ LAM
Neutropenie	Infecții	Febră Ulcerații gingivale Stare septică	
Trombocitopenie	Sângerări și echimoze	Peteșii Sângerări gingivale Hemoragie oculară	
Leucocitoza			
Leucostază	Dispnee	Hipoxia, infiltrate pulmonare	LAL/ LAM
	Cefalee	Reducerea GCS	
	Confuzie		
	Tulburări de vedere	Dilatarea venei retiniene, Edem papilar, Hemoragie oculară	
Infiltrare tisulară			
Măduvă	Dureri osoase		LAL/ LAM
Gingii		Hipertrofia gingivală	LAM
Tegumente		Echimoze	LAM
Ficat/splină		Hepatosplenomegalie	LAL/ LAM
Ganglioni		Limfadenopatie	LAL/ LAM
SNC	Cefalee	Paralizia nervilor cranieni	LAL/ (LAM)
Testicule		Mărirea testiculelor	LAL
Mediastin		Masă mediastinală SVCS	LAL
Eliberarea substanțelor			
CID	Sângerări și echimoze	Echimoze Sângerări la locul de puncționare	LAM
Hiperuricemia	Gută acută	Calculi renali, tofi gutoși	LAL/ LAM
	Liza tumorală	Insuficiența renală acută	

LAL, leucemia acută limfoidă; LAM, leucemia acută mieloidă; SNC, sistem nervos central; CID, coagulare intravasculară diseminată; GCS, scorul de comă Glasgow; SVCS, obstrucția venei cave superioare.

Tratament

Leucemia acută netratată este invariabil fatală, cel mai adesea în săptămâni până la luni, deși cu îngrijiri paliative judicioase supraviețuirea poate fi extinsă, poate până la un an. Tratamentul cu intenție curativă poate avea succes sau poate eșua, fie pentru că leucemia nu răspunde (refractară), fie pentru că boala revine după un răspuns favorabil inițial (recidivă), fie pentru că pacientul decedează din cauza complicațiilor asociate terapiei (mortalitate legată de tratament).

La prezentarea inițială, leucemiile acute variază de la a fi probabil vindecabile (ex. LAL cu „risc bun" din copilărie) până la probabil incurabile (ex. LAM cu caracteristici citogenetice adverse la vârstnici). Deoarece tratamentul curativ are o morbiditate considerabilă și o mortalitate potențială, este esențial ca raportul risc / beneficiu să fie clar înțeles atât de medic, cât și de pacient.

Terapia paleativă

Se recomandă ca pacienții să rămână acasă cât mai mult posibil, și în același timp punându-se la dispoziție întreaga gamă de îngrijiri paleative. Paleația poate include, de asemenea, chimioterapia în doze mici, transfuzii și tratament antibiotic.

Terapia curativă

Decizia de a trata cu intenție curativă, în special dacă are succes, implică o perturbare severă a normalității pentru pacient și familie timp de cel puțin 6 luni și adesea până la un an. Pe termen scurt, poate necesita transferul la un alt spital, deoarece leucemia acută ar trebui tratată numai în unități care tratează un număr suficient de pacienți. Este foarte probabil să implice internarea în spital pe durata de până la o lună în primă instanță, cu internări ulterioare, partial previzibile, cu durată de câteva zile până la săptămâni, care necesită discuții și decizii cu privire la muncă sau educație.

Decizia de a trata cu intenție curativă implică faptul că șansa de vindecare justifică riscurile terapiei. Nu înseamnă că vindecarea este garantată sau chiar așteptată.

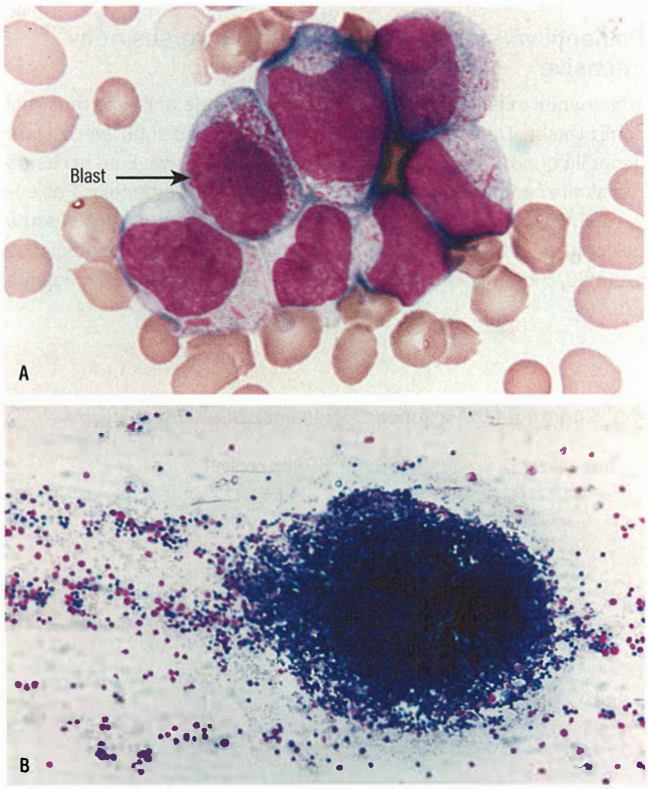


Fig. 17.8 Leucemia acută. (A) Frotiul de sânge periferic arată celule blastice caracteristice. Săgeata arată celule blastice anormale. (B) Aspiratul medular evidențiază celularitate crescută. *(Prin amabilitatea Dr Manzoor Mangi.)*

Terapia activă

Terapia suportivă

Constituie baza tratamentului, fie pentru vindecare, fie pentru paleație:

- ***Evitarea simptomelor anemiei*** (menținând hemoglobina la 80–100 g/L). Este necesară administrarea repetată a transfuziilor cu concentrate eritrocitare (iradierea acestora poate fi utilă la pacienții care au în tratament analogi purinici, ca fludarabina).
- ***Prevenția sau controlul hemoragiilor*** (menținerea numărului de trombocite $>10 \times 10^9$/L la pacientul stabil, $>20 \times 10^9$/L la pacientul septic sau $>50 \times 10^9$/L dacă necesită o manevră invazivă, ex. puncție lombară). Rolul profilactic al transfuziilor cu concentrate trombocitar a fost evaluat și rămâne superior oricărei alternative cel puțin pentru pacienții cu LAM.
- ***Corectarea anomaliilor de coagulare*** se realizează cu plasmă proaspătă congelată (PPC) pentru a menține timpul parțial activat al tromboplastinei normal și raportul internațional normalizat (INR) <1,5 ori normal și cu crioprecipitat pentru a menține nivelul fibrinogenului >1,5 g/dL. Acest risc apare în particular în leucemia acută promielocitară, care este asociată cu activarea sistemului de coagulare (CID). Noretisteronul se administrează femeilor de vârstă menstruală pentru a evita menoragia cât timp sunt trombocitopenice.
- ***Tratamentul infecțiilor*** (vezi **Cadranul 6.25**):
  - ***Profilactic.*** Este necesară educarea pacienților, a rudelor și a personalului cu privire la regimul alimentar, spălarea mâinilor și facilitățile de izolare. Pot fi necesare antibiotice, antifungice, antivirale și profilaxia *Pneumocystis jirovecii*.
  - ***Terapeutic.*** Febra se abordează folosind protocolul local/ algoritm pentru combinații de antibiotice și antifungice.
- ***Controlul hiperuricemiei (liza tumorală).*** Acest lucru trebuie realizat cu hidratare, profilaxie cu alopurinol și ocazional rasburicază (vezi p. 118).

Dispozitivele venoase interne, cum ar fi cateterul venos central inserat periferic (PICC) sau linia Hickman, sunt necesare pentru a permite abordul venos ușor pentru analize și administrarea terapiei. Băncile de spermă sunt oferite bărbaților postpubertali și colectarea ovocitelor la femei, dacă există timp înainte de tratament.

Terapie specifică

Scopul inițial al terapiei este de a obține o remisiune completă (RC) ceea ce înseamnă parametrii normali ai sângelui și a măduvei osoase. Această „chimioterapie de inducție" este adaptată la tipul de leucemie și la factorii de risc ai pacientului. Deoarece acest tratament nu țintește doar celulele leucemice afectează și funcția normală a măduvei osoase, ducând astfel la un risc major de infecție, amenințătoare de viață ceea ce crește riscul de deces prematur.

Obținerea remisiunii complete după tratamentul de inducție este întotdeauna urmată de o terapie de consolidare, care constă fie din cicluri suplimentare de chimioterapie, fie din efectuarea transplantului alogen de celule stem. Caracteristicile tratamentului specific sunt determinate de tipul de leucemie, de factorii de risc ai pacientului și de toleranța la tratament. Fără consolidare, recăderea este aproape inevitabilă, reflectând lipsa de sensibilitate a unei remisiuni morfologice complete. Citogenetica și tehnicile de genetică moleculară pot identifica celulele leucemice reziduale nedetectate morfologic (boală minimă reziduală, BMR), care sunt foarte predictive pentru recurență.

Boala refractară

Eșecul realizării RC morfologice după două cicluri de terapie („refractară") are un prognostic la fel de nefavorabil ca leucemia netratată. Dacă RC poate fi realizată – prin noi abordări experimentale, de exemplu – vindecarea poate fi încă posibilă cu TMO (vezi p. 364). O mică proporție de pacienți cu boală refractară pot fi vindecați și de TMO mieloablativ.

Transplantul de celule stem

Decizia de a efectua TMO se bazează pe doi factori:

- ***Riscul recăderii.*** Depinde de citogenetică și alți factori de risc la diagnostic precum și de răspunsul la terapia de inducție (morfologic și BMR).
- ***Mortalitatea legată de transplant (TRM).*** Depinde de vârstă, starea fizică a pacientului și calitatea donatorului găsit.

Pacienții ar trebui să facă transplantul numai dacă reducerea riscului de recidivă depășește mortalitatea legată de acesta, ducând la o supraviețuire globală îmbunătățită. De exemplu, transplantul ar fi adecvat pentru un pacient mai tânăr, cu indice de performanță bun dar cu un prognostic rezervat și nu pentru pacient cu inv(16) (risc de recidivă scăzut) sau un pacient mai în vârstă cu multiple comorbilități (risc crescut de mortalitate).

Leucemia acută mieloidă

Prognosticul

În LAM, prognosticul depinde de o serie de variabile cheie, principalele fiind vârsta, citogenetica și mutațiile genice specifice (**Fig. 17.9** și **Cadranul 17.6**), și, din ce în ce mai mult, prezența BMR după terapia inițială.

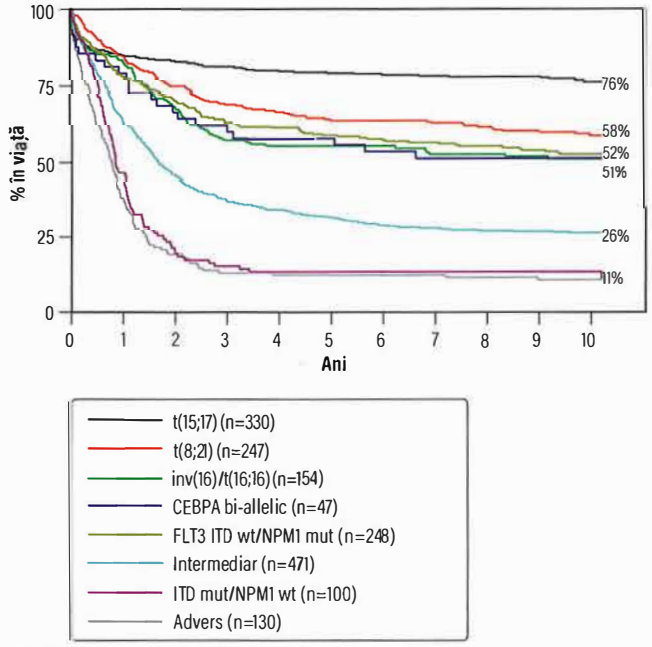


Fig. 17.9 Prognosticul legat de datele citogenetice și moleculare în leucemia acută mieloidă (LAM). Rezultatele adulților tineri cu LAM tratați în studii medicale LAM10 și LAM12, în Consiliul de cercetări medicale stratificate în funcție de anomalii citogenetice și moleculare. *(Reprodus cu permisiunea Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia.* Blood Rev *2011; 25:39–51.)*

Tratament

Pacienții tineri: terapie intensivă exceptându-i pe cei cu status de performanță scăzut

Tratamentul curativ este indicat la majoritatea adulților cu vârsta sub 60 de ani, cu condiția să nu existe o comorbiditate semnificativă. Succesul tratamentului variază în funcție de citogenetică. RC va fi atinsă la aproximativ 80% dintre pacienții cu vârsta sub 60 de ani. Eșecul se datorează fie leucemiei rezistente (10%), fie mortalității legate de tratament (10%) – de obicei cauzată de infecție sau hemoragie. Aproximativ 50% dintre cei care obțin RC vor fi vindecați (adică aproximativ 40% în total), deși aceasta variază de la 60-70% în grupul citogenetic favorabil la 10–20% în grupul citogenetic advers.

Pacienții „cu risc favorabil" de boală (ex. inv(16)) sunt tratați cu chimioterapie moderat intensivă. Aceasta include întotdeauna o antraciclină, cum ar fi daunorubicina și citarabina, și consolidarea cu minim trei cicluri de tratament administrate la intervale de 3–4 săptămâni. Pacienții cu risc de boală favorabil nu beneficiază de TMO alogen pe parcursul primei remisiuni complete, deoarece riscurile depășesc beneficiile.

Pacienții cu „risc intermediar" de boală (ex. cariotip normal, +8, +21) sunt un grup heterogen și din ce în ce mai complex. Când este posibil, ar trebui să se administreze chimioterapie de consolidare dacă este obținută prima remisiune, urmată de transplant alogen în majoritatea cazurilor. Confirmarea remisiunii profunde prin negativitatea BMR (ex. transcript *NPM1*) poate fi suficientă pentru a muta unii pacienți în grupa de risc favorabil și a renunța la transplant.

Pacienții cu modificări citogenetice adverse (ex. 7–, 5–, de tip cariotip complex) trebuie să beneficieze de TMO în prima remisiune completă (RC1) deoarece răspund slab la chimioterapia convențională și prezintă un risc ridicat de recidivă, care poate fi redus într-o oarecare măsură prin transplant.

Pacienții vârstnici: strategii intensive versus non-intensive

Tratamentul inițial al pacientului vârstnic (>60 de ani) este mult mai controversat. Decizia trebuie luată inițial cât pacientul are o stare generală bună și poate tolera chimioterapia intensivă. Este necesară o evaluare completă a comorbidităților și a funcției organelor. Pacienții vârstnici tolerează mai greu decât tinerii terapia citotoxică datorită bolilor asociate, iar aceste boli sunt adesea mai agresive biologic; de exemplu, citogenetica adversă este mai frecventă odată cu creșterea

Cadranul 17.6 Factorii de risc în leucemia acută mieloidă

Risc scăzut

- Boală *de novo*
- Citogenetica favorabilă: t(15; 17) t(8; 21) sau inv(16) sau variante t(16; 16)
- Mutația bialelică CEBPA
- Mutația NPM1 cu tipul ușor FLT3

Risc crescut

- Vârsta >60
- Gen masculin
- Boală secundară SMD sau MPN
- Leucocitoză marcată
- Citogenetică adversă: –5, del(5q), –7, cariotip anormal 3q26 sau complex
- Mutația duplicației interne în tandem FLT3
- BMR pozitivă post terapie de inducție

Factorul de transcripție CEBPA proteină de legare CCAAT/potențator; FLT3, tirozina kinaza3 asemănătoare FMS; SMD, mielodisplazie; MPN, neoplasme mieloproliferative; BMR, boala minimă reziduală; NPM1, nucleofosmin.

vârstei. Ca urmare, morbiditatea și mortalitatea în legătură cu tratamentul sunt mai mari, iar rezultatul este mai puțin reușit

Transplantul alogen cu intensitate redusă este utilizat din ce în ce mai mult pentru acest grup, dar este încă limitat de toxicitatea acestuia. Pentru cei care nu sunt apți pentru chimioterapie intensivă, tratamentul va avea un scop paliativ de a îmbunătăți funcția măduvei și de îmbunătățire a calității vieții. Alegerea terapiei va include citarabină în doze mici, azacitidină, citotoxice orale (cum ar fi hidroxicarbamida) sau înscrierea în oricare dintre studiile clinice cu agenți noi.

Recăderea LAM

Tratamentul recăderii este realizat individual, deoarece prognosticul general este nefavorabil, în ciuda faptului că se poate obține a doua remisiune. Supraviețuirea pe termen lung după recidivă este rar obținută fără transplant alogen. Trebuie luate în considerare terapii noi. Utilizarea monitorizării BMR poate identifica pacienții cu RC care se află în stadiile incipiente ale recidivei și au nevoie de terapie preventivă înainte de apariția recidivei medulare.

Agenții mai noi care vizează mutația *FLT3* prezentă într-o proporție semnificativă de cazuri de LAM (ex. midostaurina) pot fi administrați împreună cu chimioterapia standard. Alte terapii noi includ anticorpi monoclonali (gemtuzumab ozogamicină) și agenți hipometilanți (ex. azacitidina).

Leucemia acută promielocitară

Leucemia acută promielocitară (LAPM) este o variantă a LAM, care apare în 10–15% din cazuri. Se caracterizează prin translocația t(15; 17), care produce o genă de fuziune *PML-RARA* și are modificări morfologice particulare. Se asociază invariabil cu coagulopatie, care rămâne cauza majoră a morții precoce. Descoperirea faptului că acidul transretinoic (ATRA) determină diferențierea promielocitelor și ameliorarea rapidă a tendinței de sângerare a fost un progres major.

LAPM se tratează cu ATRA combinat cu mai multe cicluri de chimioterapie sau în combinație cu trioxid de arsen, care induce apoptoza prin activarea cascadei caspazei (vezi **Fig. 3.9**). RC și remisiunea moleculară (RM) apar la cel puțin 90% dintre adulții tineri cu LAPM și cu vindecare în cel puțin 70% de cazuri. Transplantul este necesar numai dacă nu apare remisiunea moleculară sau după recidivă și reinducție.

Leucemia acută limfoblastică

Această afecțiune poate apărea în faza leucemică, cu interesare semnificativă a măduvei (leucemie limfoblastică acută, LAL) sau ca boală localizată, bulky, reprezentată tipic ca o masă mediastinală (limfom limfoblastic). Celulele tumorale din fiecare afecțiune nu pot fi distinse și, prin urmare, se folosesc terapii similare.

Prognosticul

O serie de caracteristici clinice și de laborator sunt determinante pentru răspunsul la tratament și supraviețuirea în LAL (**Cadranul 17.7**). Din ce în ce mai mult, strategii terapeutice bazate pe riscul prognostic sunt utilizate în tratament. Stratificarea BMR este utilizată din ce în ce mai mult pentru a selecta pacienții cu risc crescut (pentru intensificarea tratamentului) sau cu risc scăzut (pentru tratament moderat).

Prognosticul LAL în copilărie este excelent: RC se obține în aproape toate cazurile, cu supraviețuire până la 80% fără recurență la 5 ani. Recăderea apare cel mai frecvent la cei cu un număr crescut de blaști sau cu translocație 11q23 *MLL*. Strategiile actuale de tratament reduc terapia pentru copiii cu „risc scăzut" pentru a evita unele consecințe pe termen lung ale terapiei, cum ar fi osteonecroza avasculară, infertilitatea, neurotoxicitatea și cardiotoxicitatea.

Situația este mai puțin satisfăcătoare pentru adulți, prognosticul fiind mai rezervat odată cu înaintarea în vârstă. Comorbiditățile și translocația t(9; 22) cresc ca frecvență cu vârsta. Între 30% și 40% dintre pacienți rămân în RC, cu aproximativ 25–30% vindecare totală. Boala refractară la prima linie de tratament are prognostic nefavorabil.

Ca și în cazul LAM, majoritatea recidivelor apar în primii 3 ani, iar prognosticul este extrem de rezervat. A doua remisiune, deși realizată de obicei, este rareori durabilă, exceptând situația în care este urmată de TMO. Cu toate acestea, pot exista recurențe izolate extramedulare.

Tratament

Ca și în cazul LAM, strategia generală este de a obține o remisiune completă inițială cu chimioterapie de inducție și apoi consolidarea răspunsului fie cu cicluri suplimentare de chimioterapie, fie cu TMO la pacienți selectați în funcție de riscul de recidivă și al estimării mortalității legate de transplant. Combinațiile de chimioterapice utilizate diferă, dar inducția conține de cele mai multe ori vincristin, glucocorticoid, antraciclină și asparaginază, iar pentru consolidare fiind utilizați diferiți agenți. Similar cu LAM, pacienții mai în vârstă și cu stare generală influențată pot primi o strategie de tratament non-intensivă, care nu are intenții curative, dar are ca scop prelungirea vieții și reducerea complicațiilor.

O diferență majoră între tratamentul pentru LAL și cel pentru LAM este necesitatea terapiei direcționate către sistemul nervos central, datorită riscului mai mare de infiltrare. Profilaxia trebuie efectuată cu chimioterapie intratecală (dacă este necesar, se pot administra concomitent trombocite) de îndată ce blaștii sunt eliminați din sânge. În funcție de risc, acest lucru poate fi continuat timp de până la 2 ani și completat cu doze mari de citarabină sistemică sau metotrexat. Iradierea craniană a fost administrată anterior tuturor pacienților pentru a reduce riscul de recidivă în sistemul nervos central; strategiile adaptate la risc recomandă acum acest lucru pentru acei pacienți cu risc foarte mare.

Prezența translocației t(9; 22) Philadelphia (vezi **Fig. 2.23**) a fost în mod tradițional asociată cu un risc crescut, dar utilizarea imatinibului și a altor inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) folosiți inițial pentru LMC au îmbunătățit considerabil rezultatele. Acești agenți pot fi utilizați în combinație cu chimioterapie intensivă sau non-intensivă.

Cadranul 17.7 Factorii de risc în leucemia acută limfoblastică (LAL)

Factor de risc	Scăzut	Crescut
Vârsta	Tineri	Vârstnici
Leucocite	$<30 \times 10^9$/L pentru linia B $<100 \times 10^9$/L pentru linia T	$>30 \times 10^9$/L pentru linia B $>100 \times 10^9$/L pentru linia T
Imunofenotip	CD10+ specific LAL	LAL Pro-B
Aberații citogenetice	t(12; 21) hiperdiploidie	t(9; 22) sau t(4; 11) hipodiploidie
Timp de răspuns	Dispariția timpurie a blaștilor	Eșecul obținerii RC în 3–4 săptămâni
Boala minimă reziduală	BMR negativă	BMR pozitivă
Boala extramedulară	LCR clar	LCR pozitiv

RC, remisiune completă; LCR, lichid cefalorahidian; BMR, boala minimă reziduală.

După inducție și consolidare, este utilizată terapia de întreținere pentru a reduce riscul de reapariție a bolii la pacienții care nu au efectuat TMO. Aceasta cuprinde de obicei 2 ani de tratament cu metotrexat și mercaptopurină, deși sunt utilizate regimuri mai intensive de multe grupuri.

Medicamentele citotoxice noi, clofarabina și nelarabina, sunt din ce în ce mai utilizate pentru cazuri recidivante/refractare, precum și o serie de anticorpi monoclonali în LAL-B, inclusiv rituximab (anti-CD20), inotuzumab (anti-CD22 marcat cu calicheamicină) și blinatumomab (anticorp monoclonal bispecific CD19/CD3). Imunoterapia cu celule T pentru receptorii antigen chimici (CAR-T) a arătat rezultate promitătoare în LAL și probabil vor fi mai folosite în viitor.

Lecturi suplimentare

Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol* 2017; 35:934–946.
Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:1136–1152.
Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35:975–983.
Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent advances in adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14:106–118.

Leucemii cronice

Leucemia mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică, reprezintă aproximativ 14% din toate leucemiile și face parte din familia neoplasmelor mieloproliferative cronice (SMPC); este aproape exclusiv o boală a adultului, vârful fiind între 40 și 60 de ani. Este definită de prezența cromozomului Philadelphia (vezi **Fig. 2.23**), care este demonstrată fie citogenetic (95%), fie molecular (5%). Spre deosebire de leucemiile acute, care sunt fie rapid reversibile, fie rapid fatale, LMC are o evoluție lent progresivă și trece prin trei faze distincte: faza cronică, faza accelerată și criza blastică. Netratată, boala va evolua prin aceste faze și se va transforma în cele din urmă în leucemie acută (75% de linie mieloidă, 25% de linie limfoidă) sau mielofibroză, cu deces în 3–4 ani. Din fericire, terapia țintită oprește progresia bolii și este extrem de eficientă la majoritatea pacienților.

Tablou clinic

LMC este de obicei diagnosticată în faza cronică când unii pacienți nu au niciun simptom.

Simptome

Când sunt prezente includ:

- anemie simptomatică (ex. dispnee)
- disconfort abdominal datorat splenomegaliei
- scădere ponderală
- febră și transpirații în absența infecției
- cefalee (ocazional) sau priapism datorat hiperleucocitozei
- echimoze și sângerări (nespecific).

Semne

Includ:

- paloare
- splenomegalie, deseori masivă
- limfadenopatie (nespecifică; sugerează criza blastică)
- depozite leucemice în țesuturi moi extramedulare – „clorom" (indică criza blastică)
- hemoragie retiniană datorată leucostazei.

Investigații

- ***Hemoleucograma.*** Hemoglobina este scăzută (aspect normocrom și normocitar) sau normală; leucocitele sunt crescute (de obicei $>100 \times 10^9$/L); trombocitele sunt scăzute, normale sau crescute.
- ***Frotiu sanguin.*** Neutrofilia cu întreg spectrul de maturație al precursorilor mieloizi. Bazofilele și eozinofilele sunt crescute. Creșterea numărului de blaști sunt sugestivi pentru faza accelerată sau criza blastică (**Fig. 17.10**).
- ***Aspiratul medular.*** Se observă hipercelularitate cu creșterea precursorilor mieloizi. Citogenetica relevă translocația t(9; 22) (cromozomul Philadelphia; vezi **Fig. 2.23B**).
- ***FISH sau RT-PCR.*** Demonstrează anormalitățile citogenetice/moleculare. Sunt utile și în monitorizarea răspunsului la terapie.

Tratament

Tratamentul s-a îmbunătățit odată cu apariția imatinibului, un TKI (inhibitor de tirozin-kinază) care blochează în mod specific acțiunea enzimatică a proteinei de fuziune BCR-ABL, este de obicei un tratament de primă linie pentru faza cronică, cu toate că pot fi utilizate TKI de a doua generație. Imatinibul produce o remisiune citogenetică completă (fără prezența cromozomului Ph în celulele din măduvă) la 70% dintre pacienți. O proporție semnificativă va pierde transcriptul molecular BCR-ABL detectabil în sânge, obținând un răspuns molecular (RM) de grade diferite: RM3 (o reducere de 3log; <0,1%), RM4 (<0,01%) sau RM5 (<0,001%). Efectele secundare ale imatinibului includ greață, cefalee, erupții cutanate și citopenii. Imatinibul poate fi continuat indefinit, deși poate fi luată în considerare întreruperea lui la cei care răspund optim și obțin un răspuns molecular major (RM4). Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, aproximativ două treimi dintre ei pot rămâne fără tratament fără riscul reapariției bolii.

Rezistența la imatinib ca monoterapie se poate dezvolta ca urmare a mutațiilor secundare în afara t(9; 22). Dacă pacienții nu tolerează imatinibul sau au răspuns suboptimal, ar trebui efectuată analiza mutației și ar trebui început tratament cu o TKI a doua generație (Dasatinib, Nilotinib sau Bosutinib). Cei care au dezvoltat o mutație T315I pot beneficia de Ponatinib.

În fazele accelerate și blastice, se combină TKI de generația a doua cu chimioterapie intensivă, ca și în cazul leucemiei acute. TMO ar trebui apoi luat în considerare cu scopul de a realiza o remisie durabilă.

Leucemia limfatică cronică

Leucemia limfatică cronică (LLC) este cea mai comună formă de leucemie, care apare predominant odată cu înaintarea în vârstă (vârsta mediană de prezentare este de aproximativ 70 de ani). Este rezultatul unei expansiuni clonale a limfocitelor B mici cu imunofenotip caracteristic. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și sunt descoperiți

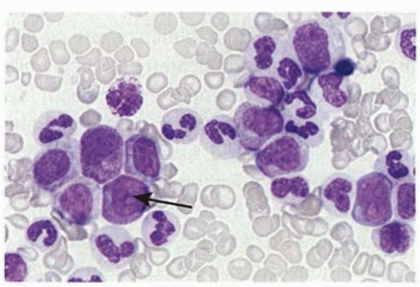


Fig. 17.10 Frotiul sangvin arată celule blastice (cele cu săgeată) din leucemia mieloidă cronică.

întâmplător când efectuează o hemoleucogramă pentru o altă indicație. Alții prezintă semnele de insuficiență medulară sau imunosupresie. Supraviețuirea mediană este de aproximativ 10 ani și prognosticul se corelează cu stadiul clinic la prezentare (**Cadranul 17.8**). O serie de anomalii citogenetice și moleculare sunt recunoscute ca având o semnificație prognostică (vezi mai târziu). Această afecțiune poate apărea sub formă leucemică cu afectare semnificativă a măduvei/sângelui perferic (LLC) sau se poate prezenta ca boală localizată (limfom limfocitic cu celule mici (SLL). În ambele situații celulele tumorale au același imunofenotip, prin urmare se folosește o abordare terapeutică similară. Aproape toate cazurile de LLC vor fi precedate de o limfocitoză monoclonală cu celule B (LMB) în care există mai puțin de 5×10^9/L celule clonale B circulante. Cu toate acestea, această afecțiune este prezentă și la aproximativ 12% din populația sănătoasă, iar relația dintre LMB și LLC este similară cu cea dintre gamapatia monoclonală cu semnificație necunoscută (MGUS) și mielomul multiplu (vezi p. 407). LMB cu număr mare de limfocite (peste 0.5×10^9/L) ar trebui diferențiată de LMB cu număr scăzut, deoarece prima categorie de pacienți va necesita evaluare anuală pentru a aprecia evoluția bolii și riscul de infecție.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici la diagnostic. Cele mai întâlnite simptome, când sunt prezente, sunt:

- infecții recurente datorate leucopeniei (funcțional) și imunității reduse (scăderea imunoglobulinelor)
- anemia datorată hemolizei sau infiltrării medulare
- limfadenopatii nedureroase
- disconfort în hipocondrul stâng (datorat splenomegaliei).

Cele mai întâlnite modificări la examenul clinic sunt:

- anemia
- limfadenopatia (într-o singură arie sau generalizate)
- hepatosplenomegalia, uneori masivă.

Cadranul 17.8 Sistemul de stadializare Rai și Binet pentru leucemia limfocitară cronică[a]

Stadiu	Risc	Manifestări	Tratament recomandat
Sistem de stadializare RAI			
0	Scăzut	Limfocitoză	Watch and wait
I	Intermediar	Limfadenopatie	Tratament doar în caz de progresie[b]
II	Intermediar	Splenomegalie, limfadenopatie sau ambele	Tratament doar în caz de progresie[b]
III	Crescut	Anemie, organomegalia	Tratament în majoritatea cazurilor
IV	Crescut	Unul sau mai multe din: anemia, trombocitopenia și organomegalia	Tratament în majoritatea cazurilor
Sistem de stadializare Binet			
A	Scăzut	Limfocitoză, <3 arii ganglionare mărite[c]	Watch and wait
B	Intermediar	≥3 arii ganglionare mărite[c]	Tratament doar în caz de progresie
C	Crescut	Anemia, trombocitopenia sau ambele	Tratament în majoritatea cazurilor

[a]Limfocitoza este prezentă în toate stadiile bolii. [b]Progresia se definește prin scădere ponderală, oboseală, febră, onganomegalie masivă și creșterea rapidă a numărului limfocitelor. [c]Arii limfoide includ nodulii cervicali, axilari și inghinali, splina și ficatul.

Investigații

- ***Hemoleucograma*** arată hemoglobina normală sau scăzută; leucocitoză ce poate fi marcată; limfocitoză (criteriu pentru diagnostic $>5 \times 10^9$/L); și trombocite normale sau scăzute.
- ***Frotiul sangvin*** arată limfocite mature mici sau medii ca mărime, aparent normale. Umbre celulare in vitro. Fără prezența blaștilor.
- ***Aspiratul medular*** reflectă sângele periferic frecvent infiltrat cu limfocite.
- ***Imunofenotipul*** arată celule B CD19+, CD5+ or CD23+ cu expresie scăzută a CD22, CD79b și imunoglobuline de suprafață (lanțuri ușoare kappa și lambda).
- ***Citogenetica/analiza FISH*** identifică deleția 17p sau mutația p53 esențiale înaintea terapiei deoarece vor influența decizia terapeutică (**Fig. 17.11**).
- ***Test Coombs direct*** poate fi pozitiv dacă există anemie hemolitică autoimună.
- Imunoglobulinele sunt normale sau scăzute.

Prognostic

Evoluția clinică a LLC este variabilă. Prognosticul este influențat de vârstă și stadiul clinic, precum și de ritmul bolii, măsurat prin timpul de dublare a limfocitelor. Anomaliile citogenetice sunt detectate în mai mult de 90% din cazuri. Pacienții cu o deleție izolată de 13q au un prognostic mai bun, spre deosebire de cei cu deleție 11q sau deleție 17p (situsul genelor supresoare tumorale ATM și respectiv TP53), care tind să aibe o evoluție clinică rapidă. Mutația în regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinei (IGHV) prezice o evoluție indolentă, iar expresia ZAP70, o proteină tirozin-kinază de 70-kDa, se corelează cu starea mutațională. Pacienții cu IGHV mutant au o supraviețuire mediană de peste 20 de ani, spre deosebire de 8 ani la pacienții cu IGHV nemutat. Expresia crescută a CD38 pe celulele leucemice poate indica, de asemenea, un prognostic advers. Secvențierea de nouă generație (vezi p. 31) a identificat anumite gene (*NOTCH1, SF3B1*) a căror mutație influențează prognosticul.

Tratament

În LLC, considerația majoră este alegerea momentului optim pentru inițierea tratamentului când într-adevăr, 30% dintre pacienți nu vor avea nevoie niciodată de intervenție. Tratamentul depinde de „stadiul" bolii (vezi **Cadranul 17.8**). Boala în stadiu incipient este de obicei gestionată prin urmărire în mod expectant, iar boala în stadiu avansat este întotdeauna tratată imediat, iar abordarea stadiului intermediar este variabilă. Indicațiile pentru tratament sunt:

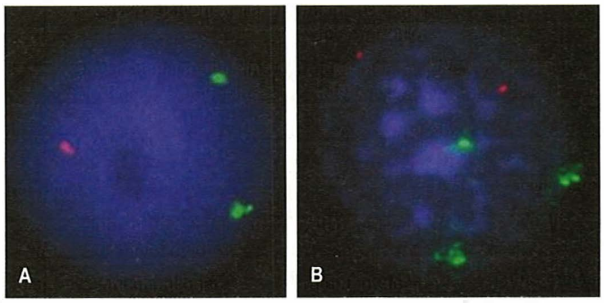


Fig. 17.11 Fotomicrograma de hibridizare cu fluorescență in situ (FISH) a unui pacient cu LLC. (A) 17p (proba verde) și 11q (proba roșie) arată două semnale verzi (deleția TP53) și complement diploid normal al 11q. (B) 12 centromere (proba verde) și 13q14 (proba roșie) arată trei semnale verzi (trisomia 12) cu complement diploid normal al 13q. *(Prin amabilitatea Debra Lillington, Barts and the London NHS Trust.)*

- insuficiență medulară, manifestată prin agravarea anemiei și/sau a trombocitopeniei care nu este autoimună
- splenomegalie sau limfadenopatii masive sau progresive
- boală progresivă demonstrată prin dublarea numărului de limfocite în mai puțin de 6 luni
- simptome sistemice (febră, transpirații nocturne sau scădere în greutate)
- prezența hemolizei sau a altor citopenii imun-mediate care nu răspund la tratamentul cu steroizi.

Tratament general/suportiv

Anemia datorată hemolizei este tratată cu steroizi. Anemia și trombocitopenia cauzate de infiltrarea măduvei sunt tratate cu chimioterapie și, atunci când este necesar, transfuzie. Tratamentul cu Eritropoietina (EPO, vezi p. 325) poate evita necesitatea transfuziilor, în special la pacienții care primesc chimioterapie. Infecția este tratată așa cum este indicat, cu antibiotice profilactice, antivirale, *anti-pneumocistice* și antifungice care pot fi administrate în timpul perioadelor de chimioterapie. Suplimentarea imunoglobulinică poate fi utilă, precum și vaccinarea pneumococică, *Haemofilus influenzae* tip B (Hib) și vaccinarea antigripală. Vaccinurile vii ar trebui evitate. Alopurinolul se administrează pentru a preveni hiperuricemia.

Tratament specific

Tratament specific

Alegerea terapiei va depinde de factorii legați de pacient, cum ar fi vârsta și comorbiditățile, caracteristicile de prognostic advers și răspunsul anticipat la tratament și toxicitățile legate de terapie. Sunt disponibile o gamă largă de terapii și acestea trebuie adaptate la vârsta, condiția fizică, expunerea anterioară la terapie și comorbiditățile concomitente ale pacientului.

- ***Ibrutinib***, un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (BTK) ar trebui oferit acelor indivizi cu mutații TP53, deoarece aceștia nu răspund optim la chimio-imunoterapia convențională. Acesta se administrează pe cale orală și este, în general, bine tolerat, deși se observă un risc crescut de fibrilație atrială. Venetoclax (un inhibitor BCL-2) este o opțiune de linia a doua.
- ***Fludarabina***, un analog purinic, în combinație cu ciclofosfamidă și rituximab, este încă tratamentul de primă linie pentru pacienții mai tineri cu stare general bună.
- ***Obinutuzumab*** sau ***ofatumumab***, ambii anticorpi monoclonali anti-CD20 sunt preferați la vârstnici sau la cei mai puțin apți, față de rituximab în combinație cu clorambucil. Bendamustina este un agent alchilant alternativ care poate fi adecvat pentru terapie, care poate fi folosit de primă linie la pacienții mai în vârstă și mai puțin apți, care nu pot tolera FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab).
- ***TMO alogenic*** cu regimuri de condiționare nonmieloablative este ocazional luat în considerare la pacienții apți, cu boală cu risc crescut.

Transformarea limfomatoasă

LLC poate suferi o transformare limfomatoasă (Richter's) în 5–10% cazuri, cel mai frecvent în limfom difuz cu celulă mare B, deși transformarea în boala Hodgkin este de asemenea recunoscută. În aproximativ jumătate din cazuri, limfomul de grad înalt nu are legătură clonală cu clona LLC și aceste cazuri răspund la tratament într-un mod similar cu limfomul difuz cu celulă mare B de novo (DLBCL). Acolo unde limfomul este legat clonal, rezultatele sunt mai slabe.

Leucemia cu celule păroase

Leucemia cu celule păroase este o proliferare clonală a celulelor B (foarte rar T) care, ca și în LLC, se acumulează în măduva osoasă și splină. Este o boală rară; vârsta mediană la prezentare este de 52 de ani, iar raportul bărbat-femeie este 4:1. Denumirea se referă la aparița celulelor păroase în sânge și măduvă, au un contur neregulat datorită prezenței proiecțiilor citoplasmatice asemănătoare unui filament. Mutațiile *BRAF* (vezi p. 691) sunt observate în aproape toate cazurile.

Tablou clinic

Caracteristicile clinice includ anemie, febră și scădere în greutate. Splenomegalia apare la 80%, dar limfadenopatia este mai puțin frecventă. Se constată anemia, neutropenia, trombocitopenia și un număr scăzut de monocite.

Tratament

Analogii purinici cladribina și pentostatina au activitate specifică în această patologie; remisiunea completă se obține în 90% din cazuri cu un singur ciclu de tratament. Remisiunile pot dura mulți ani, iar pacienții pot fi retratați cu succes. Splenectomia sau rituximabul sunt uneori folosite în cazurile care nu răspund la aceste medicamente.

Lecturi suplimentare

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122:872–884.
Etienne G, Guilhot J, Rea D et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35:298–305.
Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2018; 182:344–359.

NEOPLAZII MIELOPROLIFERATIVE

Neoplasmele mieloproliferative sunt tulburări ale celulelor stem clonale caracterizate prin proliferarea necontrolată a uneia sau mai multor linii celulare din măduva osoasă, de obicei a liniei eritroide, mieloide și/sau megacariocitare. Tulburările mieloproliferative includ:

- policitemia vera (PV)
- trombocitemia esențială (TE)
- mielofibroza
- leucemia mielodă cronică (LMC).

Primele trei tulburări sunt grupate împreună, deoarece pot exista tranziții de la o boală la alta: de exemplu, PV poate duce la mielofibroză. De asemenea, se pot transforma în AML. Ele sunt adesea caracterizate prin prezența mutațiilor la nivelul genelor *JAK2*, *MPL* sau *CALR*. Neoplasmele mieloproliferative non-leucemice (PV, ET și mielofibroză) vor fi discutate în această secțiune, LMC fiind descrisă anterior.

Policitemia vera

Investigația policitemiei este prezentată la pagina 395. Deși este important să se excludă cauzele secundare ale policitemiei, prezența unei mutații a genei *JAK2* este puternic sugestivă pentru policitemia primară (policitemia vera). Aceasta este o tulburare a celulei stem clonale în care există o proliferare excesivă a precursorilor celulelor eritroide, mieloide și/sau megacariocitare. Peste 95% dintre pacienții cu PV au dobândit mutații ale genei *JAK2*, în marea majoritate a cazurilor o mutație punctiformă care determină substituirea fenilalaninei cu valină în poziția 617 (JAK2V617F). *JAK2* este o tirozin kinază citoplasmatică care transduce semnale, în special cele declanșate de factori de creștere hematopoietici, cum ar fi EPO, în celulele normale și neoplazice. Importanța descoperirii mutației *JAK2* în neoplasmele mieloproliferative este dublă: în primul rând, și de semnificație imediată, este utilitatea clinică a detectării mutațiilor *JAK2* pentru diagnosticul PV, iar în al doilea rând este perspectiva dezvoltării unor noi tratamente pentru neoplasmele mieloproliferative bazate pe țintirea activității *JAK2*.

Tablou clinic

Debutul este insidios. PV este mai frecventă la pacienții cu vârsta peste 60 de ani și se poate manifesta prin oboseală, prurit, vertij, cefalee și tulburări vizuale. Aceste simptome sunt frecvente la populația în vârstă și, prin urmare, suspiciunea unei PV poate fi ușor omisă. Pacienții pot prezenta, de asemenea, complicații ale bolii legate de tromboză sau hemoragie. Din ce în ce mai mult, PV este detectată la testele de sânge de rutină efectuate din alte motive. Pruritul sever poate apărea după o baie fierbinte sau la căldură. Poate apărea guta din cauza creșterii turnoverului celular, iar ulcerul peptic apare la o minoritate dintre pacienți. Tromboza și hemoragia sunt complicațiile majore ale PV.

Pacientul poate fi pletoric sau poate fi cianotic cu injectare conjunctivală. Splina este palpabilă în 70% din cazuri și este utilă pentru că poate distinge o PV de policitemia secundară. Ficatul este mărit la 50% dintre pacienți.

Diagnostic

Screening-ul mutației *JAK2* este de rutină în investigarea policitemiei și face parte din criteriile de diagnostic. Deși criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) cer o biopsie a măduvei osoase pentru diagnostic la adulți, ghidurile britanice actuale nu cer acest lucru în prezența unei mutații *JAK2* confirmate (**Cadranul 17.9**). Studiile care se referă la masa celulelor roșii sunt acum rareori necesare.

Nu sunt necesare măsurarea volumului celulelor roșii și al plasmei. Măsurarea feritinei serice poate fi utilă pentru a detecta cazurile de PV cu deficit de fier. Mai poate apărea hiperuricemia, creșterea fosfatazei alcaline leucocitare, a vitaminei B_{12} serice și a proteinelor de legare a vitaminei B_{12} (transcobalamina 1).

Tratament

Evoluție și tratament

Tratamentul este conceput pentru a menține o hemoleucogramă normală în sânge și pentru a preveni complicațiile bolii, în special trombozele și hemoragia. Scopul este de a menține hematocritul sub 0,45%.

Sunt trei tipuri de tratament:

- ***Emisiile de sânge.*** În timpul fazelor inițiale ale tratamentului, îndepărtarea săptămânală a 400–500 mL de sânge va ameliora cu succes multe dintre simptomele PV. Deficitul de fier limitează în cele din urmă eritropoieza, emisiile fiind apoi din ce în mai rare.
- ***Chimioterapie.*** Tratamentul continuu sau intermitent cu hidroxicarbamidă (hidroxiuree) este utilizat la pacienții care nu tolerează venesecția sau au alte elemente ale bolii necontrolate, cum ar fi trombocitoza, splenomegalie simptomatică sau tromboză. Interferonul-alfa este de asemenea eficient; se administrează prin injecție subcutanată, dar poate provoca toxicitate inacceptabilă. Busulfanul intermitent cu doze mici poate fi mai convenabil pentru persoanele în vârstă, dar utilizarea trebuie cântărită cu potențialele complicații pe termen lung, cum ar fi riscul crescut de dezvoltare a leucemiei.
- ***Ruxolitinib.*** Acest inhibitor JAK2 este utilizat pe scară mai largă în mielofibroză, dar poate avea un rol la pacienții cu simptome severe, cum ar fi pruritul sau splenomegalia.
- ***Doze mici de aspirină.*** Aspirina 75 mg zilnic cu tratamentele de mai sus este utilizată în mod obișnuit la pacienții cu PV în absența contraindicațiilor.
- ***Anagrelid.*** Aceasta inhibă diferențierea megacariocitelor și este util pentru trombocitoză.

Înlocuirea fierului trebuie evitată la pacienții cu PV cu deficit de fier, deoarece acest lucru poate duce la o revenire periculoasă a policitemiei vera.

Măsuri generale

- ***Alopurinol.*** Acest lucru poate fi administrat pentru a bloca producția de acid uric. Pruritul este diminuat prin evitarea băilor foarte fierbinți.
- ***Chirurgia.*** Policitemia trebuie controlată înainte de operație. Pacienții cu PV necontrolată prezintă un risc chirurgical ridicat. În caz de urgență, hematocritul trebuie redus prin venesecție și înlocuirea adecvată cu lichide.

Prognostic

PV se transformă în mielofibroză în 12–21% din cazuri și în LAM în 5% din cazuri.

i Cadranul 17.9 Criterii de diagnostic recomandate pentru policitemia vera

***JAK2*-pozitiv PV (necesită ambele criterii)**

- A1: Hematocrit >0,52 la bărbați, >0,48 la femei sau creșterea masei eritrocitare (>25% peste normal)
- A2: Mutația *JAK2*

***JAK2*-negativ PV (necesită A1-A4 plus un alt criteriu A sau două B)**

- A1: Hematocrit ≥0.660%0 la bărbați, ≥50.56% la femei sau creșterea masei eritrocitare (>25% peste normal)
- A2: Absența mutației *JAK2*
- A3: Fără cauză de eritrocitoză secundară
- A4: Histologia măduvei hematogene în concordanță cu PV
- A5: Splenomegalie palpabilă
- A6: Prezența unei anomalii genetice (cu excepția *BCR-ABL*) în celulele hematopoietice
- B1: Trombocitoza (trombocite >450 × 10^9/L)
- B2: Neutrofile >10 × 10^9/L la nefumători, ≥12.5 × 10^9/L la fumători
- B3: Dovada radiologică a splenomegaliei
- B4: Eritropoietină serică scăzută

(Adaptat după BSH Guidelines: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15648.)

Trombocitemia esențială

TE este o neoplazie mieloproliferativă, strâns legată de PV, care se caracterizează printr-un număr de trombocite crescut persistent. Pacienții au de obicei niveluri normale de hemoglobină, deși poate apărea anemie ușoară. Leucocitele sunt crescute la unii pacienți. La diagnostic, numărul de trombocite va fi de obicei peste 600 × 10^9/L și poate ajunge la 2000 × 10^9/L, sau rareori chiar mai mare.

Tablou clinic

Tablou clinic

TE se prezintă fie cu simptome tromboembolice sau, mai puțin obișnuit, cu fenomene hemoragice, fie descoperite întâmplător (ex. de exemplu, la un control medical de rutină). Pot să apară eritromelalgii, dureri severe sub formă de arsură, eritem și căldură la nivelul extremităților (în special la picioare și, în mai mică măsură la mâini).

Investigații

Diagnosticul TE se bazează pe un număr crescut de trombocite susținut de ≥450 × 10^9/L, în absența unei posibile cauze reactive a trombocitozei (**Cadranul 17.10**) și a altor malignități hematologice asociate trombocitozei (de exemplu PV, mielofibroză). În cazuri selectate este necesară o biopsie a măduvei osoase; cu toate acestea aceasta a fost în mare parte înlocuită de teste moleculare. Determinarea mutației *JAK2* (vezi PV) este utilă prin faptul că gena este modificată în aproximativ jumătate din toate cazurile de TE, confirmând o neoplazie mieloproliferativă. Pentru restul 50% dintre pacienții cu gena normală *JAK2*, testarea mutațiilor calreticulinei (*CALR*) sau a receptorului trombopoietinei (*MPL*) vor da informații în majoritatea cazurilor, abrogând

Cadranul 17.10 Cauzele trombocitemiei

Neoplazii hematologice
- Trombocitemia esențială
- Policitemia vera
- Mielofibroza
- LMC
- Mielodisplazia cu del(5q)
- Sindroame suprapuse SMD/NMP ex. LMMC, LMC atipic

Reactiv
- Infecția
- Inflamația
- Hemoragia
- Postoperator
- Condiții inflamatorii (ex. boala inflamatorie a intestinului, artrita reumatoidă)

Hemoliza

Hiposplenism
- Funcțional sau chirurgical

Deficit de fier

Medicamente
- Corticosteroizi
- Agoniști de receptor de trombopoietină

Revenire postchimioterapie

Neoplazii solide

LMMC, leucemia mielomonocitară cronică; SMD, mielodisplazia; NMP, neoplazii mieloproliferative.
(Adaptat după British Society for Haematology Thrombocythemia guidelines, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08122.x.)

necesitatea unei biopsii a măduvei osoase. Prin urmare, o persoană cu un număr foarte mare de trombocite (>1000 × 10^9/L), care este din punct de vedere clinic normal, cu o sănătate bună, se va dovedi cel mai probabil să aibă TE. La un pacient care are un număr mai mic de trombocite (de ex. 600 × 10^9/L) și are o stare de sănătate precară, diagnosticul poate fi mai dificil.

Tratament

Tratament

Datorită riscului trombotic, aspirina trebuie administrată tuturor pacienților cu TE, cu excepția cazului în care este contraindicat. Tratamentul pentru reducerea numărului de trombocite („citoreducție") este recomandat pacienților cu risc crescut:
- vârsta >60 ani
- trombocite >1500 × 10^9/L
- tromboza sau hemoragia legată de boală.

Tratamentul este de obicei cu hidroxicarbamidă (hidroxiuree), pentru a controla numărul de trombocite până sub 400 × 10^9/L. Agenții citoreductori alternativi includ anagrelidă sau busulfan. Interferonul-alfa este de asemenea eficient; se administrează prin injecție subcutanată, dar poate fi greu de tolerat datorită efectelor secundare. TE se poate transforma în cele din urmă în PV, mielofibroză sau leucemie acută, dar boala poate să nu progreseze mulți ani.

Trombocitoza secundară

Alte tulburări care pot da naștere unui număr ridicat de trombocite reactive includ boli reumatice autoimune și alte neoplasme. Persoanele care au fost splenectomizate (din orice motiv, inclusiv traume) au uneori un număr mare de trombocite.

Mielofibroza

Mielofibroza este un sindrom mieloproliferativ caracterizat prin proliferarea clonală a celulelor stem și prezența celulelor mieloide anormale în măduva osoasă, ficat, splină și alte organe. Se poate dezvolta primar sau secundar în cursul TE sau PV. Creșterea fibrozei în măduva osoasă este cauzată de hiperplazia megacariocitelor anormale, care eliberează factori de stimulare a fibroblastilor, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite.

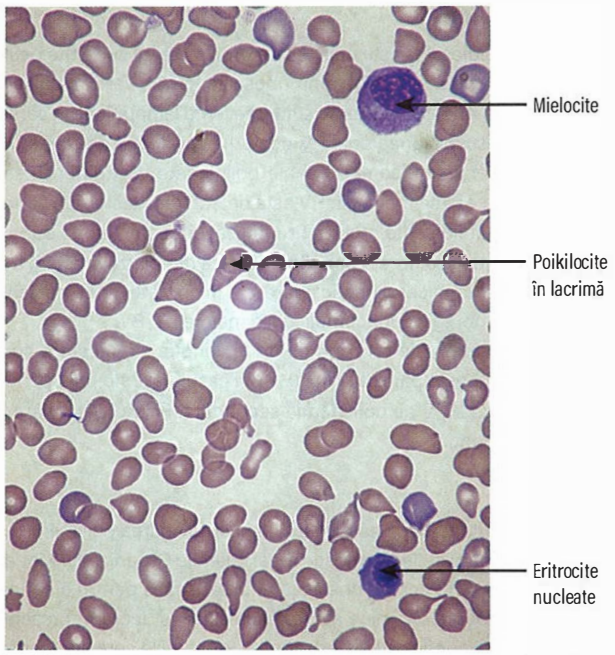


Fig. 17.12 Aspect leucoeritroblastic al frotiul sangvin cu eritrocite în lacrimă în mielofibroză.

Tablou clinic

Boala debutează insidios cu astenie, fatigabilitate, slăbiciune și scădere în greutate. Pacienții se plâng adesea de o „plenitudine" în abdomenul superior din cauza splenomegaliei, care poate fi masivă. Durerea severă legată de respirație poate indica perisplenită secundară infarctului splenic, iar durerile osoase și atacurile de gută pot complica boala. Hematopoieza extramedulară se poate dezvolta, de obicei în splină, dar afectează și alte organe. Echimozele și sângerările apar din cauza trombocitopeniei sau a funcției anormale a trombocitelor.

Investigații

- ***Hemoleucograma*** arată anemie cu caracteristici leucoeritroblastice. Se observă poikilocitele și eritrocite în formă de lacrimă (**Fig. 17.12**). Leucocite pot fi >100 × 10^9/L, formula leucocitară seamănă mult cu cea din LMC; leucopenia poate apărea mai târziu. Trombocitele pot fi crescute dar în stadii tardive apare trombocitopenia.
- ***Aspiratul medular*** este adesea fără succes datorită stadiului fibrotic al măduvei osoase, care poate da un indiciu asupra prezenței bolii. Este necesară o biospie a măduvei osoase pentru a arăta gradul crescut de fibroză. Se poate observa un număr crescut de megacariocite.
- ***Analiza citogenetică și moleculară*** arată absența cromozomului Philadelphia (gena de fuziune *BCR-ABL*); acest lucru ajută la deosebirea mielofibrozei de LMC. Mutația *JAK2* este prezentă în aproximativ 60% din cazuri, iar mutația *CALR* în 25%.

Tratament

Aceasta constă în măsuri suportive generale, cum ar fi transfuzia de sânge, analgezice, antihistaminice și alopurinol. Tratamentul pentru mielofibroză este adesea dificil, dar estimarea prognosticului printr-un

sistem de scor prognostic este un început bun în stabilirea unei strategii terapeutice pentru fiecare pacient în parte. Aceasta poate varia de la observarea singură la cei cu prognostic bun la tratament medicamentos sau TMO alogen, oferind o speranță de vindecare pentru pacienții mai tineri.

Din punct de vedere istoric, splenomegalia simptomatică s-a tratat folosind hidroxicarbamidă, radioterapie și, în unele cazuri, splenectomie. Oricum, aceasta din urmă este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative la pacienții cu mielofibroză, iar primele două au un beneficiu limitat. O nouă dezvoltare promițătoare în tratamentul mielofibrozei este terapia țintită cu inhibitori de JAK. Ruxolitinib este primul astfel de tratament cu inhibitori de JAK în utilizare clinică de rutină. Ruxolitinib are ca rezultat reducerea substanțială a splinei și ameliorarea simptomelor la mulți pacienți cu mielofibroză cu risc mai mare. Deși ruxolitinibul poate îmbunătăți speranța de viață la pacienții cu mielofibroză, acesta nu distruge sau elimină boala, iar fibroza subiacentă rămâne la marea majoritate a pacienților.

Prognostic

Pacienții pot supraviețui timp de 10 ani sau mai mult, deși supraviețuirea medie este de 4-5 ani la cei cu factori de risc pentru un prognostic nefavorabil, cum ar fi prezența citopeniilor, a celulelor blastice circulante, a simptomelor constituționale și prezența unor modificări citogenetice cu risc scăzut (monosomie 7) sau a unor mutații genetice moleculare (*ASXL1* sau *EZH2*). Moartea survine la 10-20% din cazuri prin transformare în LAM. Celelalte cauze ale decesului, cele mai frecvente, sunt insuficiența progresivă a măduvei osoase și infecția.

Alte sindroame mieloproliferative

Sindroame mieloproliferative rare includ ***leucemia cronică cu eozinofile***, o tulburare care este asociată cu gena de fuziune care activează activitatea unei tirozin kinazei și poate fi tratată cu imatinib, ca și în cazul LMC; ***leucemia cronică cu neutrofile***; și un grup heterogen descris ca ***„sindrom mieloproliferativ neclasificabil"***.

MIELODISPLAZIA

Mielodisplazia (SMD) descrie un grup de afecțiuni ale măduvei hematogene cauzate de un defect al celulelor stem hematopoietice. Acestea se caracterizează prin insuficiență medulară progresivă cu anomalii cantitative și calitative în cel puțin una dintre cele trei linii celulare mieloide (celule roșii, granulocite/monocite și trombocite). SMD acoperă un grup heterogen de afecțiuni cu prezentări și prognostic variabil, pentru care există un spectru larg de abordări de tratament, de la observare la TMO alogenic. Deși istoricul natural al SMD este variabil, există o morbiditate și mortalitate ridicată din cauza insuficienței măduvei osoase și transformării în LAM, care apare în aproximativ 30% din cazuri. Clasificarea actuală a OMS a SMD este prezentată în **Cadranul 17.11**.

Tablou clinic

SMD apare mai ales la vârstnici și prezintă simptome de anemie, infecție sau sângerare din cauza pancitopeniei. SMD trebuie suspectat la pacienții cu citopenii sau macrocitoză inexplicabile.

Investigații

Hemoleucograma arată prezența insuficienței medulare cu anemie, neutropenie și trombocitopenie, fie singure, fie în combinație.

Celularitatea măduvei osoase poate fi crescută, normală sau redusă, indiferent de pancitopenie. Displazia în una sau mai multe linii (eritroidă, granulocitară și megacariocitară) este de obicei prezentă (**Fig. 17.13**). Procentul de celule blastice ale măduvei osoase este important pentru clasificare și stratificarea riscului de prognostic al pacienților cu SMD. Dacă acest procent crește peste 20%, diagnosticul se schimbă de la SMD la LAM. Sideroblaștii inelari cu dispunerea specifică a fierului sunt prezenți în unele subtipuri.

Anomaliile citogenetice (ex. de exemplu 7–, 5–) sunt frecvente și importante în stratificarea prognostică. Anumite anomalii specifice vor schimba, de asemenea, diagnosticul în LAM, indiferent de numărul de blaști: de exemplu, t (8; 21) și inv (16). Mutațiile somatice punctiforme sunt prezente frecvent. O rată scăzută de supraviețuire se observă la cei care au mutații în *TP53*, *E2H2*, *ETV6*, *RUNX1* și *ASXL1*.

Tratamentul

SMD este o boală heterogenă, iar managementul depinde de caracteristicile clinice și de prognostic; acesta din urmă poate fi estimat utilizând sisteme de scor prognostic international care cuprind hemoleucograma, procentul de blaști medulari și citogenetica. Strategia de tratament se bazează pe comportamentul și încărcătura clinică a bolii și pe prognosticul probabil al bolii, precum și pe vârsta și condiția fizică a pacientului. De exemplu, un pacient vârstnic poate fi tratat doar cu suport transfuzional, în timp ce un pacient tânăr cu stare generală bună și risc crescut poate fi luat în considerare pentru strategia cu risc mai mare, dar potențial curativă a TMO alogen.

Opțiunile terapeutice includ:

i **Cadranul 17.11** Clasificarea OMS a mielodisplaziei (MDS)

Nume	Displazii liniare	Citopenie[a]	Blaști în MO și SP
SMD cu displazie uniliniară (SMD-SLD)	1	1 sau 2	MO <5%, SP <1%, fără corpi Auer
SMD cu displazie multiliniară (SMD-MLD)	2 sau 3	1–3	MO <5%, SP <1%, fără corpi Auer
SMD cu sideroblaști inelari (SMD-RS)			MO <5%, SP<1%, fără corpi Auer
SMD cu deleția del(5q) izolată	1–3	1–2	MO <5%, SP <1%, fără corpi Auer
SMD cu exces de blaști (SMD-EB)			
SMD-EB-1	0–3	1–3	MO 5–9% sau SP 2–4%, fără corpi Auer
SMD-EB-2	0–3	1–3	MO 10–19% sau SP 5–19%, sau corpi Auer
SMD, neclasificabil (SMD-U)			

[a]Citopenia este definită ca: Hemoglobina <100 g/L; trombocitele <100 × 10^9/L; neutrofilele <1.8 × 10^9/L. MO, măduvă osoasă; SP, frotiu periferic.
(Adaptat după Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Blood *2016; 127:2375–2390.)*

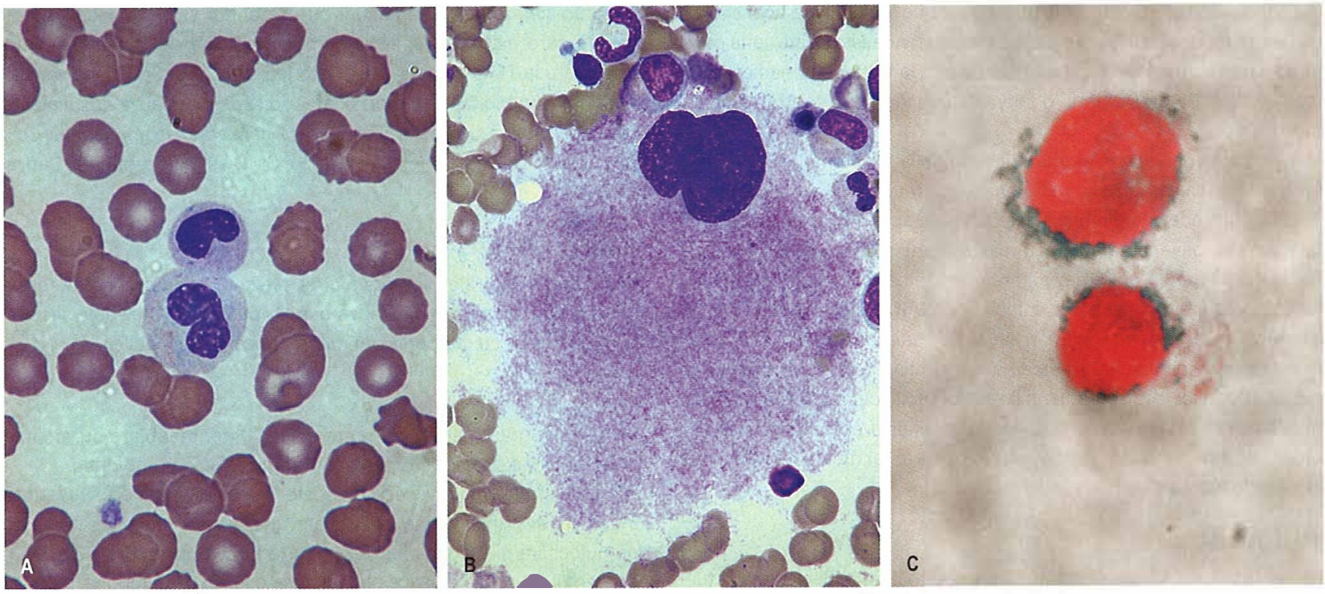


Fig. 17.13 Sindrom mielodisplazic. (A) Neutrofile pseudo-Pelger cu nuclei bilobați. (B) Megakariocite displazice în măduva osoasă. (C) Depozite de fier în măduva osoasă „sideroblaști inelari".

- ***Tratamentul suportiv*** este esențial pentru toți pacienții cu SMD și pancitopenie. Include transfuzia cu concentrat eritrocitar și trombocitar, precum și prevenția respectiv tratamentul sângerărilor și infecțiilor asociate SMD.
- ***Eritropoietina*** poate fi utilizată la pacienți selectați cu SMD cu risc scăzut, anemie simptomatică și nivel scăzut de EPO.
- ***Chelatorii de fier*** trebuie luați în considerare la pacienții cu SMD cu prognostic bun care dezvoltă secundar supraîncărcare cu fier (transfuzii peste 20 de unități de concentrate eritrocitare sau feritină serică >1000 µg/L).
- ***Agenții hipometilanți*** (ex. azacitidina, decitabina) se folosesc la anumiți pacienți.
- ***Agenți imunosupresori***, cum ar fi ciclosporina și globulina antitimocitară, pot fi utilizate la pacienți selectați cu hipocelularitate medulară.
- ***Chimioterapie intensivă*** schemele folosite pentru LAM (vezi p. 390) se pot utiliza la pacienți selectați cu SMD cu risc crescut și cu un număr mare de blaști medulari, dar rata de remisiune este mai mică decât pentru LAM și poate apărea pancitopenia prelungită din cauza regenerării scăzute a MO datorate defectelor celulelor stem.
- ***Lenalidomida*** (analog de talidomidă) s-a dovedit a avea un succes remarcabil în tratamentul SMD în stadiu incipient cu o deleție a cromozomului 5q (sindrom 5q−).
- ***TMO alogenic*** oferă speranța de vindecare pentru pacienții SMD atent selecționați, care au un donator potrivit. Datorită morbidității și mortalității potențiale asociate cu TMO alogen, această procedură este de obicei limitată la pacienții fără comorbidități majore care prezintă SMD cu risc mai mare și la care raportul risc: beneficiu este clar.

Sindroame suprapuse SMD/NMP

Acesta este un grup mixt de afecțiuni care au atât caracteristici displazice, cât și proliferative. Includ:

- Leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- Leucemie mieloidă cronică atipică (aLMC) (*BCR-ABL*-negativă)
- Leucemia mielomonocitară juvenilă (LLMJ)
- SMD/NMP cu sideroblaști inelari și trombocitoză
- SMD/NMP, neclasificabil.

Datorită rarității acestor afecțiuni, nu există protocoale foarte bine puse la punct, dar principiile de tratament sunt similare cu cele pentru SMD (tratament suportiv pentru citopenii) și NMP (citoreducția pentru celularitate crescută). Similar, abordările mai intensive, inclusiv transplantul, pot fi luate în considerare pentru pacienții mai tineri selectați.

Lecturi suplimentare

Harrison CN, Bareford D, Butt N et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010; 149:352–375.
Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017:489–497.
Killick SB, Carter C, Culligan D et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014; 164:503–525.
McMullin MF, Harrison CN, Ali S et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2019; 184:176–191.

LIMFOAME

Limfoamele sunt neoplazii ale sistemului limfoid și pot să apară în orice loc în care este prezent țesutul limfoid. Anumite subtipuri au crescut ca frecvență în ultimii 50 de ani din motive care nu sunt clare, incidența generală fiind de 15-20 la 100 000 de indivizi, ceea ce face ca limfomul să fie considerat a cincea cea mai frecventă malignitate în lumea occidentală. Cel mai adesea, pacienții au limfadenopatie periferică sau simptome datorate ganglionilor limfatici, deși aproximativ 20% apar în locurile primare extranodale. La o proporție relativ mică sunt prezente simptomele „B" asociate limfomului precum: scăderea în greutate, febra și transpirațiile. Istoria naturală și evoluția clinică variază foarte mult în funcție de subtip.

O proporție semnificativă de pacienți este vindecată și mulți alții sunt ajutați, atât din punct de vedere al calității vieții, cât și a prelungirii duratei de viață.

Clasificarea OMS, din ce în ce mai complexă, a tumorilor hematopoietice și țesuturilor limfoide diferențiază în primul rând limfomul Hodgkin de limfomul non-Hodgkin, un termen care acoperă un spectru multiplu de malignități ale celulelor B și T.

Strategia generală comună de tratament și management a limfoamelor

O suspiciune de diagnostic de limfom trebuie întotdeauna confirmat printr-o biopsie excizională de țesut relevant, suficient de mare pentru a permite analiza histologică, imunologică și moleculară. Biopsia în orb cu ac înțepător (core biopsy) este acceptabilă pentru biopsia bolii „oculte" nepalpabile, dar aspirația cu ac fin este inadecvată. Este esențială opinia unui expert anatomopatolog hematolog.

Investigații

Odată stabilit diagnosticul, strategia de tratament va depinde de rezultatul investigațiilor comune tuturor limfoamelor (**Cadranul 17.12**). Acestea permit estimarea prognosticului și stabilirea tratamentului; noțiunea de stadiu este atribuită conceptului de modificare în clasificarea Ann Arbor caracteristică tuturor limfoamelor nodale (vezi mai târziu), chiar dacă aceasta a fost inițial prevăzută doar pentru limfoamele Hodgkin.

Testele listate în **Cadranul 17.12** sunt esențiale pentru inițierea terapiei specifice. Este utilă măsurarea acidului uric seric, în special la acele limfoame care prezintă un risc de sindrom de liză tumorală (vezi p. 118); testele funcției cardiace sunt valoroase atunci când se recomandă chimioterapia potențial cardiotoxică, la fel și determinarea HIV și a hepatitei B și C.

Odată ce tratamentul a început, beneficiul este evaluat la intervale de timp, iar reevaluarea („restadializarea") efectuată la sfârșitul unui ciclu de terapie. În funcție de rezultat, se stabilesc noi conduite terapeutice. În cazul unei decizii de oprire a tratamentului, supravegherea va fi foarte atentă, intervalul dintre internări prelungindu-se odată cu trecerea timpului. După 5 ani, atenția se îndreaptă asupra posibilelor consecințe pe termen lung ale terapiei, decât asupra bolii însăși. Când terapia inițială a avut mai puțin succes decât s-a dorit, gestionarea ulterioră se va face în funcție de particularitățile pacientului și va fi dictată de circumstanțele individuale. Pe măsură ce opțiunile de tratament convenționale sunt epuizate, se poate aborda terapia experimentală.

Limfomul Hodgkin

Limfomul Hodgkin (LH) are o incidență de aproximativ 3 la 100 000 în lumea occidentală și există o predominanță masculină de aproximativ 1,3: 1. Majoritatea cazurilor apar între 16 și 65 de ani, cu un vârf în a treia decadă.

Cadranul 17.12 Investigațiile la pacientul cu limfom

Pentru diagnostic

- Istoric și examen clinic
- Status de performanță
- Evaluare geriatrică completă (vezi p. 302)[a]
- Radiografie de torace pentru lărgirea mediastinală (vezi Fig. 17.15)
- CT torace, abdomen, pelvis ± cervical
- PET- CT (vezi Fig. 17.16)
- ± biopsie osteomedulară (necesară dacă PET nu se poate folosi pentru determinarea afectării medulare)
- Hemoleucogramă, frotiu periferic

Pentru stabilirea terapiei specifice

- Electroliți și funcția renală, teste hepatice și biochimia
- Acid uric seric
- Virusologia: HIV, hepatita B și C
- Funcția cardiacă (ecocardiografie)
- Respirator (spirometria)
- Recomandări pentru păstrarea fertilității[a]

[a]Depinde de circumstanțe.
CT, tomograf computerizat; HIV, virusul imunodeficienței umane; PET, tomografie cu emisie de pozitroni.

Etiologie

Există dovezi epidemiologice care leagă mononucleoza infecțioasă anterioară cu LH; până la 40% dintre pacienții cu LH au avut titrurile de anticorpi împotriva virusului Epstein-Barr crescute (EBV) la momentul diagnosticului, iar ADN-ul EBV a fost demonstrat în țesuturile de la pacienții cu LH. Aceste date sugerează un rol al EBV în patogenie. Nu au fost detectați alți viruși, dar au fost menționate alte expuneri de mediu și ocupaționale la agenți patogeni.

Diagnostic

LH se subclasifică în conformitate cu clasificarea OMS (**Cadranul 17.13**), în:

- ***Limfom Hodgkin clasic (LHC)***, al cărui semn distinctiv este celula Reed - Sternberg (**Fig. 17.14**). LHC reprezintă 90-95% din cazuri și se împarte în patru categorii distincte.
- ***LH nodular predominant limfocitar (LHNPL)***, caracterizat prin predominanță limfocitară sau „celule popcorn".

Tabloul clinic

Cea mai frecventă formă de prezentare a LH este limfadenopatia cervicală nedureroasă, descrisă în mod obișnuit la examinare ca fiind „cauciucată". Un procent mic de pacienți (adesea femei tinere) prezintă o boală localizată în mediastin, având ca și simptomatologie tusea datorată limfadenopatiei mediastinale (**Fig. 17.15**); alții prezintă „boală generalizată", inclusiv hepatosplenomegalie și simptome constituționale „B". Alte simptome mai puțin frecvente, asociate cu LH, dar neîncadrate în stadializare, sunt pruritul și durerea la locul limfadenopatiei legată de ingestia de alcool.

Cadranul 17.13 Clasificarea OMS a formelor patologice de limfom Hodgkin (LH)

Tip	Clasificare histologică	Proporția de LH
LH nodular predominat limfocitar		5%
LH clasic	Scleroza nodulară	70%
	Celularitate mixtă	20%
	Bogat limfocitar	5%
	Depleție limfocitară	Rar

(Prin amabilitatea WHO.)

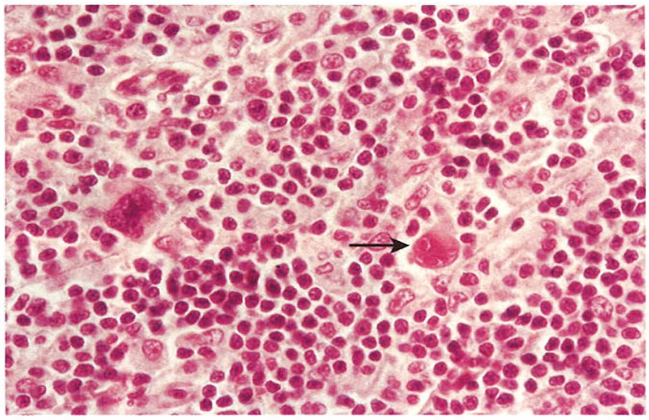


Fig. 17.14 Aspectul histologic în limfomul Hodgkin. Celulele Hodgkin mononucleare împrăștiate și o celulă clasică binucleată Reed Sternberg (cu săgeată) sunt văzute în dreapta centrului pe un fundal de limfocite benigne mici și histiocite. *(Prin amabilitatea Dr AJ Norton.)*

Investigații

Sunt sumarizate în **Cadranul 17.12**. Baza o reprezintă PET-CT, o practică standard pentru a stabili amploarea și distribuția zonelor metabolic active ale bolii (**Fig. 17.16**). Astfel se face stadializarea conform clasificării Ann Arbor (**Cadranul 17.14**). Pacienții aflați în stadiu de boală incipient ar trebui încadrați ca având o boală favorabilă sau nefavorabilă (**Cadranul 17.15**). Scorul international de prognostic Hasenclever (IPS) se aplică pacienților cu boală avansată (**Cadranul 17.16**). Pe baza „stadiului" și a altor factori de prognostic, pacienții cu LH sunt împărțiți în trei grupe (**Cadranul 17.15**). Criteriile de boală nefavorabilă sunt definite de Grupul de Lucru German pentru boala Hodgkin (GHSG) sau de parametrii Organizației Europene Pentru Cercetare și Tratament al Cancerului (EORTC).

Tratament

Principii de tratament

Tratamentul orientează către o intenție curativă cu speranță de succes. Pacienții vârstnici, cu sau fără comorbiditate, necesită o modificare considerabilă a terapiei. Pacienții cu infecție HIV ar trebui să fie tratați împreună cu medicul infecționist, în același mod ca și cei care sunt seronegativi. LHNPL este o entitate separată care este puternic CD20-pozitivă, este adesea tratată cu chimio-imunoterapie cu rituximab. Boala în stadiu incipient poate fi tratată numai cu radioterapie.

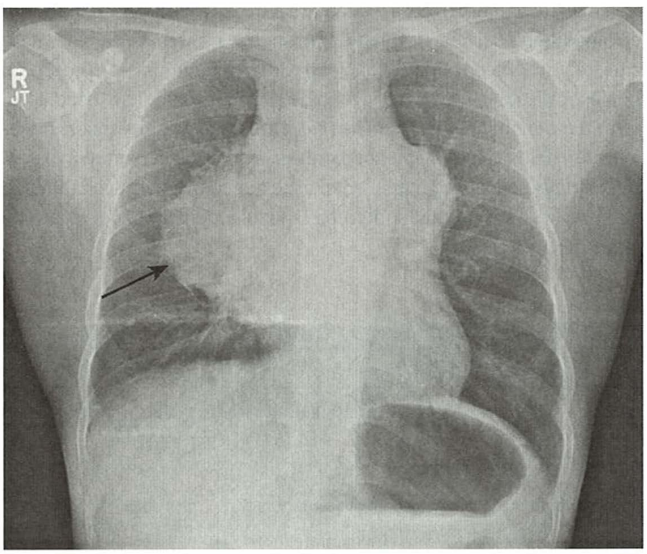


Fig. 17.15 Radiografie toracică arătând masa mediastinală (săgeată) datorată limfomului Hodgkin.

Cadranul 17.14 Modificarea Cotswolds a stadializării Ann Arbo a limfomului Hodgkin

Stadiu	Descriere
I	Implicarea unei singure regiuni ganglionare limfatice sau a unei structuri limfoide (ex. Splină, timus, inelul Waldeyer) sau implicarea unui singur situs extralimfatic
II	Afectarea a două sau mai multe regiuni de ganglioni limfatici pe aceeași parte a diafragmului; implicarea localizată continuă a unui singur organ sau situs extranodal și a regiunii (regiunilor) ganglionare limfatice de aceeași parte a diafragmei (IIE).Numărul de regiuni anatomice implicate trebuie relevat printr-un indice ex. II_3)
III	Implicarea regiunilor ganglionare limfatice de pe ambele părți ale diafragmului (III), care poate fi însoțită și de implicarea splinei (IIIS) sau de implicarea unui singur organ extranodal (IIIE) sau a ambelor (IIISE)
IV	Implicarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe extranodale sau țesuturi, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici asociați
Denumiri aplicate oricărei stări de boală	
A	Fără simptome
B	Febră (temperatura >38°C), transpirații nocturne profuze, pierderea inexplicabilă a > 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni
X	Boala Bulky (lărgirea mediastinului cu mai mult de o treime sau prezența unei mase nodale cu o dimensiune maximă> 10 cm)
E	Implicarea unui singur situs extranodal care este continuu sau proximal situsului nodal cunoscut

(Adaptat după Diehl V, Thomas RK, Re D et al. Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. Lancet Oncol *2004; 5:19–26, cu permisiunea Elsevier.)*

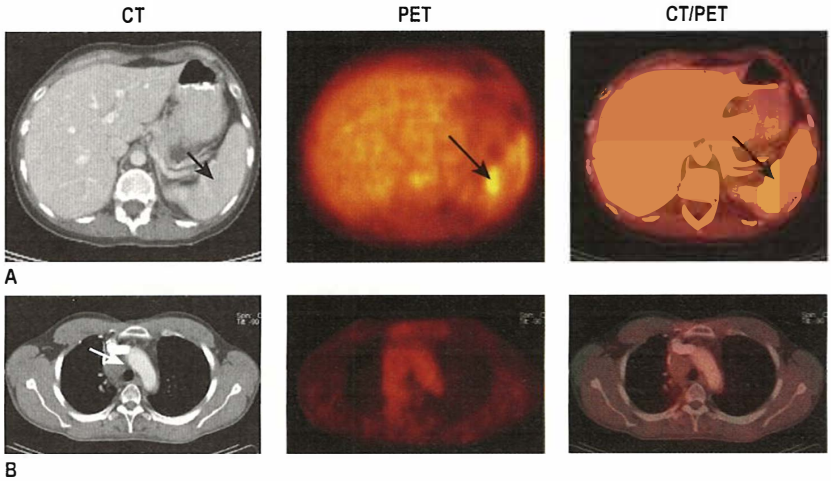


Fig. 17.16 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată (CT) în investigarea limfomului Hodgkin. (A) Limfomul splenic (săgeată) detectat la PET (centru) și PET/ CT (dreapta), dar nu la CT (stânga). (B) Limfom malign: masă mediastinală la CT (stânga), arată a fi inactivă metabolic la PET (centru) și PET/CT (dreapta). *(Prin amabilitatea Dr N Avril.)*

Tratamentul stadiului inițial

Chimioterapia formată din 2-4 cicluri de doxorubicină, bleomicină, vinblastin și dacarbazin (ABVD) nu produce sterilitate și are un risc de neoplasm secundar scăzut, urmată de radioterapia câmpului implicat (20-30 Gy). În peste 90% din cazuri fiind obținută remisiunea completă. Studiile actuale sugerează că radioterapia nu trebuie omisă, omiterea ducând la creșteri ale ratelor de recidivă.

Tratamentul stadiilor avansate de boală

Stadiul avansat poate fi de asemenea, vindecabil pentru o proporție semnificativă de pacienți (vezi **Cadranul 17.16**). Chimioterapia începe cu două cicluri de ABVD, iar PET-ul intermediar urmând să determine efectuarea ciclurilor viitoare (terapia adaptată la răspuns). La finalizarea chimioterapiei se ia în considerare iradierea localizată a situsurilor inițiale voluminoase.

Toxicitatea majoră pe termen scurt se referă la mielosupresie și mucozită, mortalitatea nu depășește 1%, iar afectarea pe termen lung interesează cordul și plămânii. Infertilitatea și a doua neoplazie sunt mai puțin frecvente.

După două cicluri de tratament, pacienții sunt supuși examinării imagistice intermediare și terapiei adaptate la răspuns. Când PET-ul de etapă prezintă remisiune metabolică completă, bleomicina poate fi scoasă din ciclurile viitoare pentru a minimiza toxicitatea pulmonară la cei cu prognostic bun. Dacă PET-ul însă, prezintă boală reziduală, terapia se schimbă cu BEACOPP adăugând etopozid (E), procarbazină (P) și prednisolon (P). Acest regim are un profil de toxicitate mai mare, cu impact asupra efectelor tardive.

Tratamentul bolii rezistente sau recăzute

Pacienții cu boală refractară primară sau recidivată necesită chimioterapie de salvare cu scopul de a realiza o remisiune metabolică completă. Aceasta este urmată transplant autolog în care se folosesc doze mari de chimioterapie (BEAM - carmustină, etopozid, citarabina și melfalan).

Abordări experimentale

Cu astfel de rezultate excelente cu terapia convențională de primă și a doua linie, numărul pacienților care prezintă eșecul tratamentului este mic. Cu toate acestea, acest grup are rezultate slabe și necesită noi strategii de tratament. Anticorpul monoclonal anti-CD-30 – auristatin (SGN-35, brentuximab), poate fi utilizat la pacienții care recidivează după TMO autolog dacă au avut cel puțin două terapii anterioare. Blocanții punctelor de control imun pembrolizumab și nivolumab prezintă rate de răspuns promițătoare. Studiile clinice actuale pun accentul pe identificarea la diagnostic a pacienților cu risc ridicat, cu scopul de a încorpora aceste medicamente în primele linii, în regimuri mai intensive. Transplantul alogen de celule stem (TMO) are un rol, deși momentul realizării transplantului este în discuție având în vedere noile terapii medicamentoase.

Urmărirea pe termen lung

Riscurile efectelor tardive ale terapiei, în special a doua neoplazie și a problemelor cardiace și endocrine, necesită o supraveghere adecvată.

Cadranul 17.15 Limfom Hodgkin: grupe de prognostic

Grup prognostic	Descriere
Favorabil timpuriu	Stadiul I+ II fără factori de prognostic nefavorabil
Nefavorabil timpuriu	Stadiul I + II cu factori nefavorabili
Avansat	Restul

Cadranul 17.16 Stadii avansate de limfom Hodgkin (Scorul Hasenclever)

Factori clinici de prognostic	Scor	
	0	1
Albumina serică	Normal	<40 g/L
Hemoglobina	>105 g/L	<105 g/L
Vârsta	<45 ani	>45 ani
Sexul	Feminin	Masculin
Stadiu	<IV	IV
Leucocitoză	$<15 \times 10^9$/L	$>15 \times 10^9$/L
Limfopenie	$>0.6 \times 10^9$/L	$<0.6 \times 10^9$/L
Scor cumulativ		

Scor 0: 84%; fără progresie la 5 ani; 89% supraviețuire globală
Scor 1: 77%; 90%
Scor 2: 67%; 81%
Scor 3: 60%; 78%
Scor 4: 51%; 61%
Scor 5 sau peste: 42%; 56%

Limfoamele Non-Hodgkin

Așa cum este definit de către clasificarea OMS (**Cadranul 17.17**), aproximativ 80% din Limfoamele Non-Hodgkin (LNH) sunt de origine B și 20% de origine T, existând variații geografice considerabile. Incidența a crescut, nu neapărat pentru toate subtipurile, de la 5 la 15 per 100 000 pe an în ultima jumătate de secol.

Etiologie

Un istoric familial este asociat cu o creștere minimă a riscului de limfom, iar polimorfismele genetice comune cu risc mic pentru un individ pot fi semnificative în termeni de populație. Anumite sindroame de imunodeficiență moștenite, cum ar fi ataxia-telangiectazia și sindromul Wiskott-Aldrich, sunt asociate cu risc crescut de limfom. Pacienții cu imunosupresie datorată HIV sau cei tratați cu imunosupresoare prezintă, de asemenea, un risc crescut. Infecția cu HTLV-1, este asociată cu apariția limfomului/leucemiei cu celule T adulte. Există o relație epidemiologică foarte puternică între EBV și limfomul Burkitt endemic, iar una mai mică, atât cu limfom Burkitt sporadic, cât și cu limfomul Hodgkin. Infecția bacteriană poate provoca, de asemenea, boli: de exemplu, *Helicobacter pylori* în limfomul asociat mucoasei gastrice (MALT) și *Chlamydia psittaci* în limfomul ocular MALT.

Patogeneza

Expansiunea clonală malignă a limfocitelor are loc în diferite stadii ale dezvoltării limfocitelor, ducând la diferite subtipuri de limfom (vezi **Fig. 17.2**).În general, neoplasmele limfocitelor mature care nu se divizează sunt „indolente", în timp ce cele ale celulelor proliferante (de exemplu, limfoblaștii) sunt mult mai „agresive". Transformarea malignă se datorează de obicei erorilor în rearanjările genelor, care apar în timpul schimbării clasei, sau recombinărilor genetice pentru imunoglobulină și receptorii celulelor T. Astfel, multe dintre erori apar în fragmente de imunoglobulină sau ale receptorilor celulelor T.

LNH sunt subclasificate în funcție de celula de origine (linia T sau B) și stadiul de maturare limfocitară în care se dezvoltă (precursor sau matur).

Cadranul 17.17 Clasificarea modificată a OMS a neoplaziilor limfoide (2017)

Limfoame ale celulei B

Limfoame mature B celulare

- Leucemia limfocitară cronică/limfom limfocitic cu celule mici
- Leucemia prolimfocitică cu celule B
- Limfom splenic de zonă marginală
- Leucemia cu celule păroase
- Limfom limfoplasmocitic
- Limfom B celular extranodal de zonă marginală al mucoasei asociat cu țesut limfoid (limfom MALT)
- Limfom nodal de zonă marginală
- Limfom folicular
- Limfomul de manta
- Limfom difuz cu celule mari B
- Limfom primar difuz cu celulă mare B a SNC
- Limfom primar mediastinal (timic) cu celulă mare B
- Limfom intravascular cu celula mare B
- Limfom primar de efuziune
  Limfom/leucemia Burkitt

Limfoame cu celula T/NK

Limfom cu celulă matură T/NK

- Leucemia prolimfocitară cu celulă T
- Leucemia limfocitică granulară cu celulă mare T
- Sindroame limfoproliferative cronice ale celulelor NK
- Leucemia agresivă cu celule NK
- Leucemia/limfomul cu celule T al adultului
- Limfom extranodal cu celule NK/T, tipul nazal
- Limfom cu celule T tip enteral
- Limfom T hepatosplenic
- Limfom T tip paniculită subcutanată
- Mycosis fungoides
- Sindrom Sézary
- Sindroame limfoproliferative cutanate primare periferice cu celule T CD30+
- Limfom cu celule T periferic nespecific
- Limfom angioimunoblastic cu celulă T
- Limfom anaplastic cu celulă mare ALK-pozitiv
- Limfom anaplastic cu celulă mare ALK-negativ

ALK, gena kinazică a limfomului anaplastic ; LAK, leucemia limfoblastică; NK, natural killer.
(Din Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Blood 2016; 127:2375–2390.)

Caracteristici genetice

Limfomul Burkitt a fost prima tumoră în care modificările citogenetice au arătat translocația unei gene specifice (**Cadranul 17.18**). Cea mai frecventă modicare este translocația în oncogena MYC de pe cromozomul 8 într-o poziție de lângă regiunea constantă a genei lanțurilor grele a imunoglobulinei (IGH) pe cromozomul 14, ceea ce duce la upregularea genei *MYC*. Alte anomalii citogenetice asociate limfoamelor sunt t (14; 18) în limfomul folicular, care implică upregularea *BCL2* sau t (11;14) în limfomul de manta, implicând upregularea de ciclină D1, reglator de ciclu celular. Profilul expresiei genice și secvențierea de nouă generație (vezi p. 31) au identificat noi subclase moleculare de limfom cu semnificație prognostică.

Tablou clinic

Cea mai frecventă prezentare este apariția unei limfadenopatii nedureroase sau simptome locale cauzate de prezența acesteia. În limfoamele primare extranodale apar mase de țesut moale și simptome asociate locului de apariție a limfomului.

Subtipurile mai frecvente de LNH sunt descrise aici.

Cadranul 17.18 Translocații cromozomiale în limfoamele non-Hodgkin

Tip	Translocația	Gene	Funcția
Folicular	t(14; 18)	*IGH/BCL2*	Supresor al apoptozei
Celula de manta	t(11; 14)	*CCND1/IGH*	Reglator de ciclu celular
Difuz cu celula mare B	t(3; 4)	*BCL6*	Reglator de ciclu celular
Burkitt	t(8; 14)	*MYC/IGH*	Factor de transcriere
Anaplazic	t(2; 5)	*NPM1/ALK*	Tirozin kinaza
MALT	t(11; 18)	*BIRC3/MALT1*	Supresor al apoptozei

MALT, mucoasa asociată țesutului limfoid

Limfoame cu celulă B

Vezi **Fig. 17.17**.

Limfomul folicular

Reprezintă al doilea cel mai comun LNH (aproximativ 20% din totalitatea limfoamelor).

Tablou clinic și evoluție

Limfomul folicular apare în a doua jumătate a vieții, fiind rar la copil. Majoritatea pacienților prezintă limfadenopatie nedureroasă în mai mult de o zonă, cu toate acestea doar o mică parte vor fi simptomatici, unii cu simptome „B". Biopsia ghidată percutană sau excizională stabilește gradul și tipul de limfom și poate dezvălui uneori transformarea în DLBCL.

Tratamentul, atunci când este indicat, este chimio-imunoterapie, vizând antigenul CD20 exprimat în aproape toate limfoamele cu celule B. S-a demonstrat că boala se poate remite spontan în unele cazuri, ceea ce a dus la o politică de tratament de așteptare pentru mulți pacienți. Cursul clinic după inițierea tratamentului este remisiv-recurent. Transformarea în DLBCL are loc la până la 25% dintre pacienții peste 15 ani. Decesul se datorează bolii rezistente, transformată sau nu, complicațiilor terapiei sau a unor cauze necunoscute. Supraviețuirea medie depășește 10 ani. Factorii de prognostic care cuprind Indexul internațional de prognostic al limfomului folicular (FLIPI) sunt prezentați în **Cadranul 17.19**.

Tratament

Tratament general

Pacientul asimptomatic, fără afectare de organ sau „boală bulky" sau fără dovezi ale progresiei sau transformării rapide - ar trebui să fie tratat în expectativă, după o analiză atentă a cazului. Aproximativ 50% dintre pacienți vor progresa și vor necesita terapie în următorii 2,5 ani, 20% vor suferi remisiuni spontane și 15% nu vor necesita tratament mai mult de 10 ani de la diagnostic. Indicațiile pentru tratamentul LNH cu grad scăzut de malignitate sunt prezentate în **Cadranul 17.20**.

Tratamentul inițial: boala precoce

Stadiul IA sau 2A de boală non-bulky este tratat cu radioterapia zonei implicate, care induce aproape întotdeauna o remisiune completă, 50% dintre pacienți fiind fără evidențe de boală după 10-15 ani. În ceea ce privește supraviețuirea generală, nu există studii randomizate care să demonstreze că acest lucru este mai bun decât tratamentul expectativ (urmărire și tratament în cazul apariției bolii).

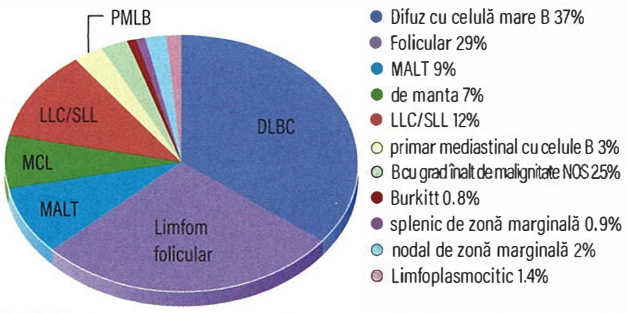


Fig. 17.17 Frecvențe relative ale subtipurilor de limfom cu celule B la adult. LLC/SLL, leucemia limfocitară cronică/limfom limfocitic cu celule mici; MALT, mucoasa asociată cu țesut limfoid; NOS, nespecificat. *(Din Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. Geneva: WHO; 2008, cu permisiune.)*

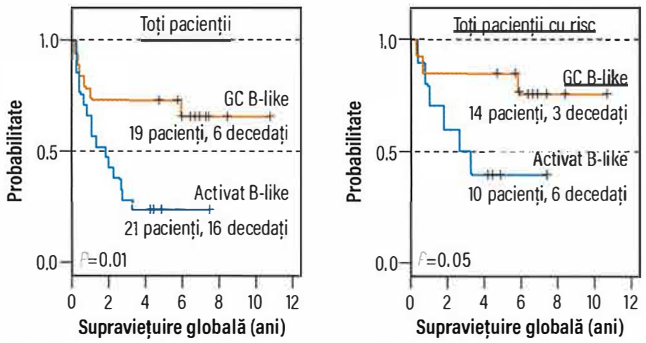


Fig. 17.18 Curba Kaplan- Meier a supraviețuirii globale la pacienții cu LNH difuz cu celula mare B. Pacienții sunt grupați pe baza profilului expresiei genice. GC centru germinal al celulei. *(Reprodus cu permisiunea Alizadeh AA. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.* Nature *2000; 403:503–511.)*

Cadranul 17.19 Factori de prognostic nefavorabil în limfomul folicular (FLIPI)

- Hemoglobina <120g/L
- >4 situsuri nodale implicate
- Vârsta >60 ani
- Stadiu III sau IV de boală
- LDH seric crescut

FLIPI, Index de Prognostic Internațional al Limfomului folicular

Cadranul 17.20 Indicațiile de tratament al limfomului non-Hodgkin cu grad scăzut de malignitate la prezentare sau progresie

- Stadiul I de boală; posibil boală în stadiul II limitat
- Boală progresivă
- Insuficiență de organ (insuficiență medulară, obstrucție urinară)
- Boala Bulky (ganglioni limfatici >7 cm)
- Transformare histologică
- Ascită sau sufuziuni pleurale
- Abordarea medicului și a pacientului

Tratament inițial: boala avansată (stadiile II–IV)

Chimio-imunoterapia care conține un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab) este tratamentul de elecție. „R-CHOP" (rituximab cu ciclofosfamidă, doxorubicin, vincristină și prednisolon) și R-bendamustină sunt utilizate la pacienții cu scor FLIPI de 0-1; O-CHOP (obinutuzimab înlocuitor pentru rituximab) și O-bendamustină sunt utilizate la cei cu scor FLIPI de 2 sau mai mult. Cele două tratamente cu anticorpi nu prezintă diferențe globale de supraviețuire, dar supraviețuirea fără progresie la 3 ani pare a fi îmbunătățită odată cu utilizarea Obinutuzumabului. S-a demonstrat că terapia de întreținere cu rituximab sau Obinutuzumab la fiecare 2 luni timp de 2 ani prelungește supraviețuirea fără progresie, deși beneficiile asupra supraviețuirii generale nu au fost încă dovedite.

Linia a-2-a de tratament și alte opțiuni terapeutice

Pacienții tratați în expectativă de primă instanță necesită reevaluare periodică, inclusiv biopsia repetată, pentru a confirma lipsa transformării. Sunt disponibile o serie de opțiuni, care vor fi stabilite individual. Opțiunile terapeutice includ tratamentele de primă linie mai sus menționate sau utilizarea analogilor purinici. Terapia de întreținere se poate folosi din nou. Când se realizează a doua remisiune, se utilizează tratament în doze mari și TMO autolog pentru a consolida răspunsul. Ocazional, la pacienții cu stare generală bună, se ia în considerare TMO alogen.

Prognostic

S-a înregistrat o îmbunătățire dramatică a modelului global de supraviețuire a limfomului folicular de la inițierea terapiei anti-CD20. Supraviețuirea medie a fost extinsă cu mult peste 10 ani. Îmbunătățirile în supraviețuirea fără semne de boală, după terapia inițială și cea de linia a doua, sunt încurajatoare.

Limfomul difuz cu celule mari B

Este cel mai frecvent limfom la adulți la nivel mondial (incidența crește odată cu vârsta) și este al doilea cel mai frecvent limfom în copilărie, reprezentând aproximativ 30% din toate cazurile. Există o ușoară preponderență masculină. Înțelegerea modificărilor moleculare și genetice ale DLBCL este în creștere, ceea ce a condus la descrierea unor subgrupuri. Profilul expresiei genice a divizat DLBCL în 2 grupuri: cu celulele B de tip centru germinal (GCB) și cu celule B activate (ABC), acestea din urmă având un prognostic mai nefavorabil (**Fig. 17.18**). Pacienții cu rearanjări MYC, BCL2 și/sau BCL6 reprezintă un subtip de DLBCL care răspunde mai puțin bine la terapia convențională. Această înțelegere crescută a variabilității în cadrul bolii ne poate ajuta să definim grupurile de pacienți care sunt susceptibili să aibă un răspuns scăzut la terapia convențională și care ar beneficia de pe urma tratamentelor țintite.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților prezintă limfadenopatie nedureroasă clinic, în unul sau mai multe locuri. În boala intra-abdominală apar simptome intestinale datorate comprimării sau infiltrării tractului gastro-intestinal. Într-o proporție mică, există o prezentare mediastinală primară, cu simptome și semne asemănătoare cu cele ale LH. Pot exista simptome „B", care nu trebuie confundate cu simptome legate de locul implicării. Investigațiile vor duce la demonstrarea unei boli locale sau sistemice în majoritatea cazurilor. Boala este ea însăși rapid progresivă fără intervenție, decesul apărând în decurs de câteva luni și nu de ani.

Tratament

Tratament inițial

Tratamentul trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului. La pacienții tineri fără comorbidități există o speranță mare de vindecare. Tratamentul este atribuit pe baza indexului internațional de prognostic revizuit (R-IPI; **Cadranul 17.21** și **Fig. 17.19**).

Cadranul 17.21 Factori de prognostic advers în limfomul difuz cu celulă mare B

- Vârsta peste 60 de ani
- Stadiul III sau IV, boală avansată
- LDH seric crescut
- Implicarea a mai mult de o afectare extranodală
- Staus de performanță ECOG de 2 sau mai mare (veci Cadranul 6.13)

ECOG Grupul Estic de Cooperare Oncologica ; R-IPI Indexul International de Prognostic revizuit (se acordă 1 punct pentru fiecare marker de prognostic). Acestea clasifică prognosticul în foarte bun (0 puncte), bun (1 - 2puncte) și nefavorabil (> 2puncte). Vezi Fig. 17.19 pentru impactul acestor categorii asupra supraviețuirii.

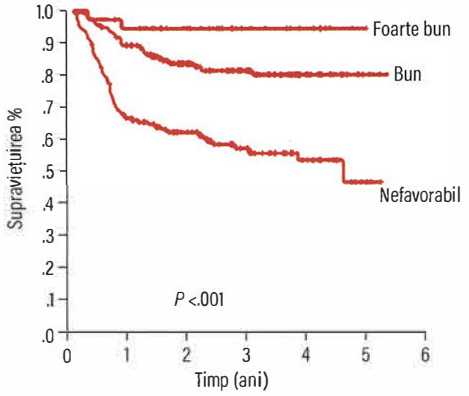


Fig. 17.19 Curbele de supravietuire pentru Indexul international de Prognostic revizuit (R – IPI) în LNH difuz cu celula mare B. *(Adaptat după Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised IPI is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with DLBCL treated with RCHOP. Blood 109; 1857–1861.)*

Stadiul incipient de boală

În stadiul de boală IA, se utilizează trei cicluri de R-CHOP, urmate de radioterapia zonei afectate sau alte trei cicluri de R-CHOP. Pentru boala bulky, sunt preferate șase cicluri înainte de radioterapie. Imagistica intermediară poate fi utilă atunci când răspunsul nu este evaluat clinic.

Stadiul de boală avansat

Vârsta pacientului și comorbiditățile sunt critice atât pentru selectarea tratamentului, cât și pentru prognostic. Șase cicluri de R-CHOP sunt terapia standard pentru marea majoritate a pacienților de toate vârstele cu DLBCL. Doza poate fi redusă la pacienții vârstnici sau fragili. La cei cu insuficiență cardiacă, este preferat R-GCVP (gemcitabină în locul antraciclinei doxorubicină). Radioterapia pentru boala bulky ar trebui luată în considerare la sfârșitul chimioterapiei.

Implicarea sistemului nervos central, cel mai adesea meningeal, este o complicație neobișnuită, dar devastatoare, confirmând un prognostic nefavorabil. Pacienții cu un nivel ridicat de LDH și mai mult de două situsuri extranodale sau implicarea sânului, testicului sau localizări epidurale, ar trebui să primească trei sau patru cicluri de metotrexat intratecal; alternativ, poate fi luată în considerare doza mare de metotrexat (care traversează bariera hematoencefalică).

Terapia de linia a doua și ulterioară

Deși pacientul poate răspunde inițial la chimioterapia de linia a-2-a, prognosticul este nefavorabil după eșecul terapiei inițiale sau progresia ulterioară. Problemele majore care trebuie abordate sunt dacă tratamentul trebuie să fie întreprins cu intenție paliativă sau curativă și care sunt așteptările. ***Abordarea paleativă*** implică atât chimioterapia cât și iradierea. ***Abordarea curativă*** implică reevaluare, urmată de chimioterapia de linia a doua (de salvare); rata de răspuns este de aproximativ 50%. Dacă se atinge cel puțin o remisiune parțială, pacienții trec la chimioterapie în doză mare, urmată de autotransplant. Cele mai bune rezultate se obțin la cei care intră în a doua RC. Atunci când boala nu răspunde la chimioterapia de salvare, pot fi luate în considerare studii clinice, inclusiv agenți noi.

Cadranul 17.22 Tipuri de limfom Burkitt

Endemic
- Întotdeauna asociază EBV
- Apare în Africa ecuatorială
- Corespunde cu zona de distribuție a malariei

Sporadic
- Afectează în special copiii și adulții tineri; vârsta medie este 30
- BV în 30%

Legat de imunodeficiență
- Apare în asociere cu infecția HIV
- Poate produce un tablou asemănător post transplant

Prognostic

Perspectivele pentru pacienții cu DLBCL s-au îmbunătățit după introducerea rituximabului în terapia inițială, supraviețuirea globală fiind între 32% și 83%, în funcție de grupul de risc. Tratamentul bolii progresive după tratamentul inițial este o provocare pentru că mai puțin de 20% dintre pacienți supraviețuiesc pe termen lung.

Limfomul Burkitt

Este limfomul cu rata de proliferare cea mai crescută, cu un timp de dublare care se apropie de 100% și cu evoluție rapidă. Cea mai comună malignitate la copii, la nivel mondial, are o preponderență bărbat: femeie de aproximativ 3: 1 și apare la toate vârstele. Există trei tipuri (**Cadranul 17.22**).

Cea mai comună formă de prezentare la tipul endemic este apariția unei tumori maxilare la copil (**Fig. 17.20**). Următoarea formă frecventă este o masă tumorală abdominală care este adesea asociată cu afectarea măduvei osoase. Alte localizări sunt sistemul nervos central, rinichiul și testicului.

Investigațiile sunt cele obișnuite pentru limfom și trebuie efectuate de urgență. La copii se aplică o stadializare diferită.

Tratament

Limfomul Burkitt trebuie tratat cu intenție curativă ori de câte ori este posibil, indiferent de statusul HIV. După finalizarea investigației, pacientul trebuie să fie stabil din punct de vedere hemodinamic și metabolic înainte de inițierea terapiei specifice. O atenție deosebită trebuie acordată riscului sindromului de liză tumorală și, prin urmare, trebuie să se acorde profilaxia cu Allopurinol, dacă este cazul (vezi p. 118). Monitorizarea frecventă a echilibrului electroliților, în special a nivelurilor de potasiu și fosfat, este esențială pentru cel puțin 72 de ore de la începerea tratamentului.

Tratamentul standard este alcătuit din cicluri de chimioterapie intensivă incluzând ciclofosfamidă, metotrexat și citarabină în doze mari. Numărul de cicluri administrate și alte detalii legate de tratament sunt influențate de caracteristicile bolii. Terapia profilactică a sistemului nervos central este esențială: se administrează adesea metotrexat intratecal sau citarabină, pe lângă administrarea sistemică în doze mari.

Prognostic

În lumea occidentală, prognosticul limfomului Burkitt s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani. Șansele de vindecare sunt de 90% pentru pacienții cu „risc scăzut" și depășesc 60% pentru pacienții cu „risc crescut", precum și pentru cazurile seropozitive, cu condiția să poată fi administrat întregul tratament.

Pacienții sunt considerați vindecați dacă obțin 2 ani de remisiune. Pentru cei care recidivează sau nu obțin remisiunea, prognosticul este nefavorabil. Deși poate exista o mai mare chimio-sensibilitate, este rar ca terapia de linia a doua să fie benefică mai mult decât pe termen scurt, indiferent dacă este urmată de consolidare fie cu chimioterapie mieloablativă, fie cu TMO alogenă.

Limfomul celulei de manta

Este unul dintre cel mai puțin comune limfoame cu celule B, de obicei prezente în partea a doua a vieții, cu preponderență masculină versus feminină de 3:1. Cea mai comună prezentare este limfadenopatia nedureroasă, adesea generalizată. Pot exista simptome nespecifice de oboseală sau legate de tractul gastro-intestinal. Simptomele „B" apar în mai puțin de 50% dintre cazuri. Examinarea și investigația standard confirmă de obicei limfadenopatia generalizată cu sau fără hepato-splenomegalie. La pacienții cu simptome intestinale, endoscopic se observă leziuni multiple. Măduva osoasă este de obicei implicată și pot fi celule limfomatoase în sângele periferic (**Fig. 17.21**). Translocația t (11; 14) cu dereglarea ciclinei D1 este o caracteristică clasică a acestui limfom. Starea mutației IGHV și expresia *SOX11* pot identifica un subtip de boală indolentă care poate fi monitorizat fără a fi nevoie de tratament imediat.

Tratament

La majoritatea pacienților, terapia se începe după ce investigațiile s-au încheiat. Este obișnuit ca boala să regreseze după chimioterapie, deși nu apare tot timpul RC. Indicele de prognostic (MIPI) este utilizat pentru a ajuta la alegerea celei mai bune opțiuni de tratament. Pacienții tineri și cu stare generală bună sunt tratați cu imunochimioterapie relativ intensă, încorporând cicluri de citarabină și ciclofosfamidă, doze mari cu rituximab, urmate de terapie cu doze mari și TMO autolog (autografă BEAM sau LEAM (lomustină, etopozid, citarabină și melfalan). Transplantul alogen este indicat la pacienții cu risc de boală crescut. Pacienții vârstnici, cu stare generală mai puțin bună, sunt tratați cu terapie mai puțin intensivă, cum ar fi R-CHOP urmată de întreținere cu rituximab sau bortezomib. Progresia este inevitabilă și există o serie de abordări de linia a doua, inclusiv ibrutinib (un inhibitor BTK), bortezomib și bendamustină.

Prognostic

Netratat limfomul celulei de manta are o evoluție care se află între cea a DLBCL și a limfomului folicular cu aspect între un limfom agresiv și unul indolent. Prognosticul este de aproximativ 8-12 ani de supraviețuire la pacienții care tolerează terapia agresivă.

Limfomul limfoplasmocitic

Aceasta este o malignitate rară a celulelor B, cunoscută sub numele de ***Macroglobulinemia Waldenström*** atunci când este asociat cu o imunoglobulină M (IgM) paraproteină și infiltrare medulară. De obicei, apare în a doua parte a vieții, incidența fiind aproximativ aceeași la bărbați și femei. Poate fi precedată de gamapatia monoclonală IgM cu semnificație necunoscută (MGUS), în care există o paraproteină IgM, dar nu există infiltrarea măduvei osoase sau simptome legate de paraproteină. Pacientul prezintă o limfadenopatie sau, alternativ, simptome de anemie sau hipervâscozitate cauzate de paraproteină (dureri de cap, tulburări vizuale). Examinarea și investigațiile relevă de obicei o adenopatie minimă și, de obicei, splenomegalie.

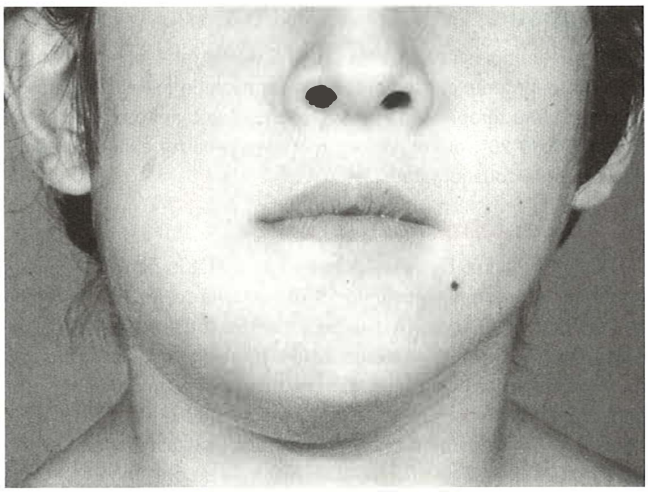


Fig. 17.20 Copil cu limfom Burkitt.

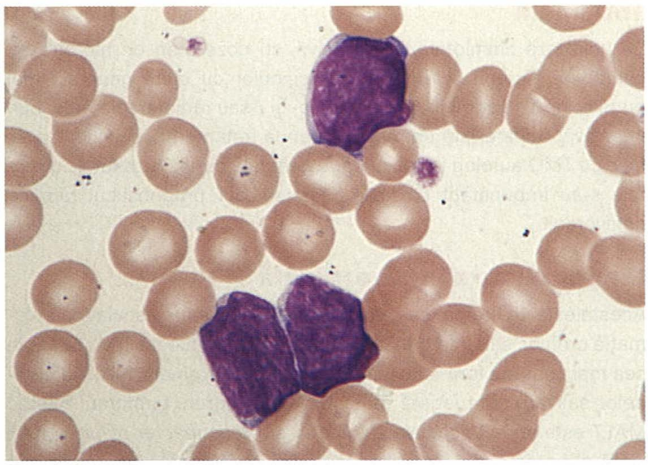


Fig. 17.21 Frotiu de sânge periferic la un pacient cu limfom de manta. Celulele circulante din SP pot avea aspecte diferite. În unele cazuri pot fi confundate cu LLC/Limfom limfocitic si imunofenotiparea / analize citogenetice sunt necesare pentru diferențiere. În acest caz cromatina din celulele limfomatoase are aspect mai deschis decât cel văzut în mod obișnuit în celulele LLC (colorație Wright- Giemsa x 1000). *(Din Keohane EM, Otto CM, Walenga JM.* Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications, *6th edn. Elsevier Inc., 2020, Fig. 34.8.)*

Tratament

După finalizarea investigației, decizia critică este dacă se inițiază sau nu terapia specifică. În caz de urgență, cu simptome severe de hipervâscozitate, cel mai potrivit este scăderea paraproteinei prin plasmafereză. Alți pacienți simptomatici pot primi terapii care conțin rituximab. Răspunsul se obține în majoritatea cazurilor, dar durabilitatea acestuia variază. Tratamentul este indicat când este dovedită progresia simptomatică, cel mai adesea printr-o scădere a hemoglobinei sau o creștere semnificativă a paraproteinei IgM. În acest context, poate fi utilizat ibrutinib și este eficient în special la pacienții cu mutații *MYD88* (prezente în 90%) și *CXCR4* de tip anormal (mutații în 30% dintre cazuri). La un procent mic de pacienți tineri, unde RC este atinsă, trebuie luată în considerare consolidarea folosind TMO autolog. În mod similar, în același grup de pacienți care prezintă recidivă, care este din nou responsivă, se poate efectua TMO alogen.

Prognostic

Limfomul limfoplasmocitic este o boală relativ rară sensibilă la chimio- și imunoterapie, care poate avea o evoluție indolentă timp de câțiva ani fără terapie. Rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 78%; 10-20% dintre pacienți mor din alte cauze, având în vedere că apare în a doua jumătate a vieții.

Limfomul primar cerebral

Acest limfom difuz, cu celule B mari, apare atât la pacienții imunocompetenți (predominant vârsta 55-70), cât și la cei imuno-supresați, în contextul infecției cu HIV sau post transplant de organe solide. Se prezintă cu simptome legate de leziuni parenchimatoase unice sau multiple. Diagnosticul trebuie făcut pe baza unei biopsii, în special la persoanele imunodeprimate, la care este posibilă o etiologie infecțioasă a simptomelor, cum ar fi toxoplasmoza. IRM-ul cu contrast este de primă intenție; lichidul cefalorahidian este de obicei normal. Este necesară o investigație suplimentară pentru a exclude posibilitatea ca leziunea cerebrală să fie o manifestare a unei boli generalizate.

Tratament

Se utilizează chimioterapie intensivă, cu doze mari de metotrexat, citarabină, tiotepa și rituximab. Pacienților cu stare generală mai puțin bună li se administrează chimio- și / sau radioterapie mai puțin intensivă. Dacă există un răspuns bun la tratament, consolidarea se face cu TMO autolog la cei cu stare generală bună. Rezultatele generale s-au îmbunătățit cu noile regimuri, dar prognosticul rămâne nefavorabil.

Limfomul de zonă marginală

Acesta este un limfom cu celule B mai puțin comun asociat cu inflamație cronică sau infecție. Limfomul asociat mucoasei (MALT) este cea mai comună formă de limfom din zona marginală. MALT a glandelor salivare este legată de sindromul Sjögren. Limfomul gastric MALT este strâns asociat cu infecția cu *Helicobacter pylori* și prezintă simptome de ulcerație gastrică sau tumoră, indigestie sau sângerare; diagnosticul se face prin biopsie endoscopică pentru a include confirmarea atât a limfomului, cât și a infecției cu *H. pylori*. Este necesară o evaluare atentă a siturilor extranodale.

Tratament

Tratamentul este în funcție dacă boala este sau nu localizată și simptomatică. Dacă este prezent doar limfomul gastric MALT „de grad scăzut", terapia de eradicare a *Helicobacterului* este tratamentul de elecție (vezi p. 1175). Acest lucru atenuează aproape invariabil simptomele. Reevaluarea se efectuează după 6, 12 și 24 de luni cu endoscopie, biopsie repetată și imagistică. În general, se urmărește o abordare conservatoare, deoarece răspunsul poate apărea lent iar progresia rapidă este foarte puțin probabilă. Eșecul este mai puțin frecvent, dar dacă apare, biopsia trebuie repetată. Dacă histologia este neschimbată după o terapie ulterioară de eradicare a Helicobacter (dacă este necesar), este probabil să fie eficientă sau posibil curativă fie chimioterapia cu rituximab, fie rituximabul ca agent singur, fie radioterapia în doză mică a câmpului afectat. În general, prognosticul este foarte bun, o proporție foarte mare de pacienți fiind în viață la 10 ani după diagnostic.

Orice dovadă a transformării în DLBCL trebuie tratată ca limfom de grad înalt. Terapia de eradicare a *Helicobacterului* trebuie administrată, de asemenea, dar nu trebuie considerată un tratament definitiv. Riscul potențial de perforație gastrică sau hemoragie din cauza terapiei nu reprezintă o contraindicație a tratamentului. Chirurgia este rareori necesară, dar iradierea este utilizată pentru boala persistentă. Prognosticul este aproximativ același ca și pentru DLBCL nodal sau echivalent.

Limfomul periferic cu celule T

Limfoamele cu celule T se pot prezenta sub forme nodale, extranodale, cutanate și predominant leucemice. Ele descriu un grup mare de boli rare, mai puțin comune decât omologii lor cu celule B și care variază în comportament de la indolent la agresiv. Multe subtipuri au prognostic nefavorabil din cauza răspunsurilor slabe la tratament (**Fig. 17.22**).

Cele mai frecvente două subtipuri de limfom cu celule T nodale sunt „limfomul cu celule T periferice, nespecificat (NOS) și limfomul cu celule T angio-imunoblastice, care împreună reprezintă aproximativ 50% din limfoamele cu celule T. Ambele apar la populația de vârstă mijlocie până la vârstnici, prezentarea primară fiind limfadenopatia. Spre deosebire de limfoamele cu celule B, simptomele „B" sunt comune. Pacienții cu limfom angio-imunoblastic cu celule T prezintă, de asemenea, simptome inflamatorii ,febră, erupții cutanate și artrită. Limfomul cu celule T anaplazice (ALCL), în special atunci când kinaza limfomului anaplazic (ALK) este pozitivă, are un prognostic mai bun decât alte subtipuri.

Tratament

În urma investigațiilor standard, care arată de obicei o boală cu răspândire largă, pacienții sunt tratați cu cicluri de chimioterapie ca și pentru DLBCL. CD20 nu este exprimat pe celulele T și, prin urmare, nu se utilizează rituximab; încă nu există un medicament echivalent pentru limfomul cu celule T. Simptomele se rezolvă aproape invariabil, desi se pot repeta între cicluri. În general, rezultatul tratamentului este mai slab decât pentru DLBCL, în ceea ce privește calitatea răspunsului, durata răspunsului și supraviețuirea generală. În afară de ALCL, TMO autolog

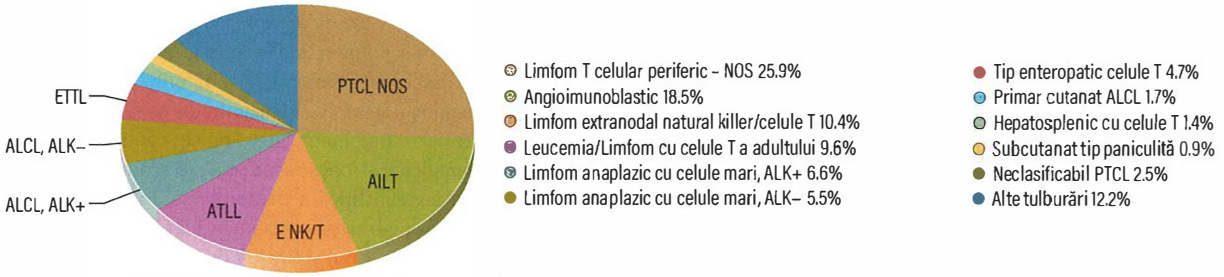


Fig. 17.22 Subtipurile relativ frecvente de limfom T celular la adulti. ALK , kinaza limfomului anaplazic; NOS, fără alte specificări. *(Reprodus cu permisiune din WHO. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds).* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, *4th edn. Geneva: WHO; 2008; Fig 8.07.)*

sau alografa ar trebui luate în considerare la prima remisiune. Terapia de linia a doua este rareori satisfăcătoare, deși o proporție mică de pacienți poate beneficia de TMO alogen pentru a consolida un al doilea răspuns.

Mycosis fungoides și sindromul Sézary

Mycosis fungoides este cel mai comun limfom cutanat. Apare în principal și este limitat la piele, răspândindu-se la alte organe numai tardiv în evoluția bolii. Varianta leucemică rară este cunoscută sub numele de sindrom Sézary. Are o istorie naturală îndelungată, prezentând multiple leziuni eritematoase, plăci și tumori și sunt necesare mai multe biopsii cutanate pentru a stabili un diagnostic. Aspectul clinic și managementul bolilor de piele sunt discutate la pagina 692. O gamă variată de agenți poate fi utilizată în boala în stadiu avansat, este rar obținerea unui răspuns durabil și prognosticul este nefavorabil. Boala în stadiu incipient are un prognostic relativ bun. Supraviețuirea medie este de 3,1 ani pentru sindromul Sézary.

Lecturi suplimentare

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016; 127:1531–1538.
Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059–3068.
Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016; 3:e217–227.
Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood* 2017; 129:280–288.
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Blood* 2016; 127:2375–2390.

MIELOMUL MULTIPLU ȘI ALTE AFECȚIUNI PLASMOCITARE

Clasificarea acestui grup de afecțiuni este prezentată în **Cadranul 17.23**; cel mai reprezentativ este mielomul multiplu.

Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este o discrazie plasmocitară. În mod normal, plasmocitele produc imunoglobuline, însă cele cu origine neoplazică produc o paraproteină monoclonală nefuncțională (sau „proteina M"). Paraproteina este de obicei o imunoglobulină intactă, cel mai frecvent fiind IgG (55%), respectiv IgA (20%), mult mai rar IgM sau IgD. De asemenea, există un dezechilibru al lanțurilor ușoare libere (kappa sau lambda), care pot fi detectate în urină (proteina Bence Jones) și sânge (lanțuri ușoare libere în ser, SFLC) (**Fig. 17.23**). Aproximativ 15% din cazuri nu vor avea imunoglobulină intactă și sunt doar cu lanț ușor, în timp ce 5% din cazuri sunt complet nonsecretorii

Paraproteinele nu sunt specifice discraziilor plasmocitare, acestea se regăsesc și în alte neoplazii, precum sindroamele limfoproliferative B, tip limfoamele maligne non-hodgkiniene cu celulă B de malignitate joasă sau leucemia limfatică cronică. De asemenea, Macroglobulinemia Waldenström reprezinta un limfom limfoplasmocitic, ale cărui manifestări clinico-biologice sunt consecința paraproteinei M. Afecțiunile non-maligne care produc paraproteine includ infecția HIV slab controlată și afecțiuni autoimune, însă în aceste situații prezența paraproteinei este tranzitorie, odată cu stăpânirea afecțiunii de bază.

Infiltratul de celule plasmocitare anormale (celule mielomatoase) poate fi identificat pe aspirat medular sau biopsia osteomedulară, cu dezechilibrul raportului kappa: lambda, cu restricția celulelor plasmatice, demonstrat prin citometrie în flux (aspirat) sau imunohistochimie (biopsie) (**Fig. 17.24**).

Mielomul multiplu afectează cu precădere populația vârstnică, vârsta medie de diagnostic fiind peste 60 de ani. Este rar intalnit sub vârsta de 40 de ani. Incidența anuală este de 4 la 100 000, iar boala este mai frecventă la bărbați și la populația africană, dar mai puțin frecventă la asiatici.

Tablou clinic

Include

- dureri osoase: cel mai frecvent dureri de spate, datorită implicării vertebrale (60%)
- simptomele secundare sindromului anemic
- infecții recurente
- manifestări secundare insuficienței renale (20–30%)
- simptome ale hipercalcemiei
- rar, simptome asociate sindromului de hipervâscozitate și sindroamelor hemoragice datorate trombocitopeniei.

Rareori pacienții pot fi asimptomatici, diagnosticul fiind stabilit cu ocazia efectuării unor analize de rutină. Posibilele complicatii cu impact vital prezente in evoluția unui pacient cu mielom multiplu sunt prezentate în **Cadranul 17.24**.

Manifestarile clinice ale mielomului sunt secundare patologiei de bază:

- ***Proliferarea celulelor mielomatoase la nivel medular.*** Aceasta suprimă hematopoieza normală, determinând anemie, neutropenie și trombocitopenie.
- ***Secreția paraproteinei.*** Este rareori asociată cu simptomele secundare hipervâscozității. În plus, există o reducere a nivelului de imunoglobulină normală, fenomen cunoscut ca „pareză imună", contribuind la riscul infecțios crescut asociat acestor pacienti, evolutia acestora fiind cu infecții recurente (**Fig. 17.25**).
- ***Secreția de lanțuri libere ușoare.*** Lanțurile ușoare sunt, de obicei, filtrate la nivelul glomerulilor renali și apoi reabsorbite în tubii proximali, astfel încât concentrația urinară este foarte mică sau nedetectabilă. Producția unor cantități mari de lanțuri ușoare monoclonale poate depăși însă capacitatea de reabsorbție a rinichilor, cu apariția insuficienței renale. Lanțurile ușoare monoclonale pot fi cuantificate în urină (proteinurie Bence Jones). Alți factori, cum ar fi hipercalcemia, utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) și, rareori, depunerea de amiloid AL pot contribui, de asemenea, la leziuni renale (vezi p. 1357).

Cadranul 17.23 Clasificarea OMS a neoplasmelor cu plasmocite (2017)

- Gamapatie monoclonală cu semnificație neprecizată
- Mielom multiplu
- Mielom multiplu (variante):
  - Mielom multiplu asimptomatic (smouldering)
  - Mielom multiplu non-secretor
  - Leucemia cu plasmocite
- Plasmocitom:
  - Plasmocitom solitar al osului
  - Plasmocitom extraosos
- Boli prin depunere de imunoglobulină monoclonală:
  - Amiloidoza primară (vezi p. 1357)
  - Boala depozitelor de lanturi usoare și grele
- Boala lanțurilor grele:
  - Boala lanțurilor grele gamma (γ)
  - Boala lanțurilor grele Mu (μ)
  - Boala lanțurilor grele Alpha (α)

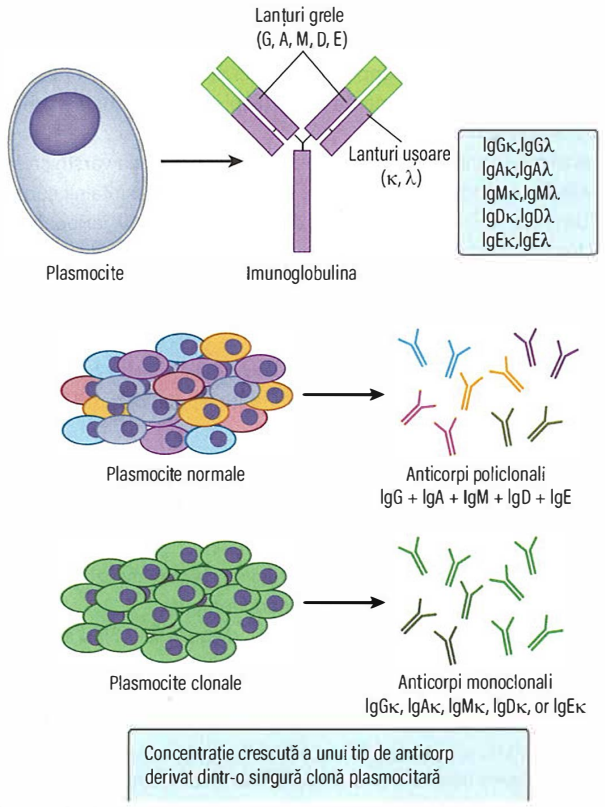


Fig. 17.23 Plasmocitele produc Ig (Ac) cu combinatii diferite de lanturi grele si usoare. În mod normal, o populatie mixtă de plasmocite va produce o combinație policlonală de Ig diferite. În mielom, populatia plasmocitelor maligne derivă dintr-o singură clonă ce produce un singur tip de Ig ce poate fi detectat în probele de sânge și urină.

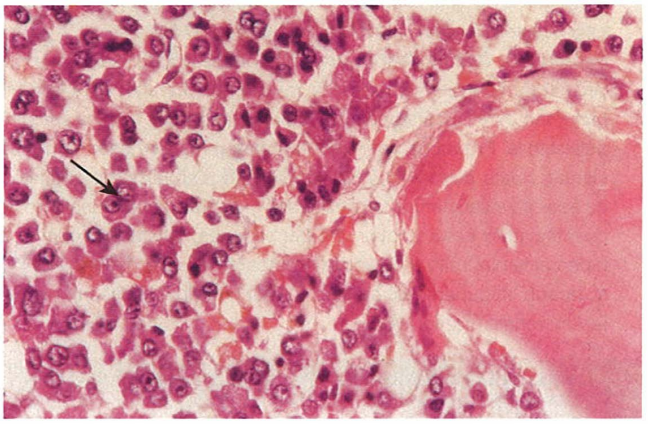


Fig. 17.24 Mielom multiplu. Examinare histopatologica (biopsie osteomedulara) infiltrat medular cu plasmocite mielomatoase binucleate. Tesutul osos trabecular rezidual prezent in partea dreapta. *(Prin amabilitatea Dr AJ Norton.)*

- ***Boală osoasă.*** Dereglarea remodelării osoase determina leziuni litice, frecvent observate la coloana vertebrală, craniu, oase lungi și coaste (**Fig. 17.26**). Există o activitate osteoclastică crescută fără formarea crescută a osteoblastelor osoase, provocând fracturi ale oaselor lungi, colaps vertebral și hipercalcemie. De asemenea, apar plasmocitoame ale țesuturilor moi și sunt cauza obișnuită a compresiei măduvei spinării.

Diagnostic

Tabloul clinic in mielomul multiplu depinde de gradul de infiltrare cu celule mielomatoase și de prezența afectării de organ (**Cadranul 17.25**).

Cadranul 17.24 Complicațiile mielomului amenințătoare de viață

- *Insuficiența renală* – deseori consecința hipercalcemiei – necesită atenție de urgență iar pacienții trebuie dializați peritoneal sau prin hemodializă pe termen lung
- *Hipercalcemia* trebuie tratată prin hidratare și folosirea bifosfonaților, cum ar fi pamidronatul
- *Compresia măduvei spinării* datorate mielomului se tratează cu dexametazonă, urmată de radioterapia leziunii vizualizate IRM
- *Hipervâscozitatea* datorate nivelurilor crescute circulante de paraproteină pot fi corectate prin plasmafereză

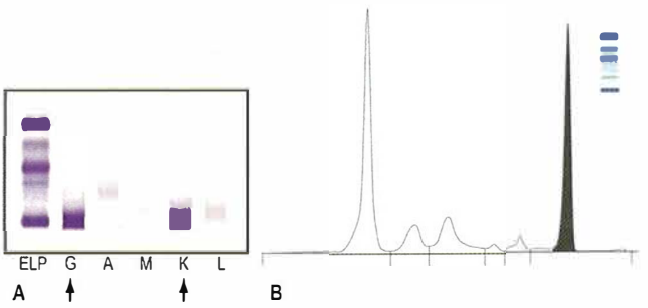


Fig. 17.25 Electroforeza si imunofixarea proteinelor serice. (A) Imunofixarea paraproteinei monoclonale IgG kappa la un pacient cu paraproteina kappa IgG.Coloana din extrema stanga reprezinta electroforeza serica totala colorata cu reactivi anti – proteici. Albumina este in partea de sus si Ig crescute la partea inferioara.Acestea se arata colorate cu reactivi anti IgG si lant anti kappa (sageata). (B) Cuantificarea si electroforeza serica a paraproteinei IgG. Paraproteina este cuantificata (dreapta) prin calcularea zonei de sub varful paraproteinei si compararea acesteia cu concentratia de albumina. A, imunoglobulina A; ELP electroforeza; G, imunoglobulina G; K, kappa; L , lambda; M, imunoglobulina M.

Diagnosticul de mielom necesită prezența unui infiltrat medular ≥ 10% plasmocite clonale, împreună cu cel puțin unul din criteriile de afectare de organ (criteriile CRAB):

- Hipercalcemie: Ca >2.75 mmol/L
- Insuficiența renală, clearance creatinina <40 mL/min sau creatinina serică >177 μmol/L
- anemia: hemoglobina <100 g/L sau reducerea cu sub 20 g/L față de normal
- afectare osoasă: una sau mai leziuni osteolitice de ≥5 mm la radiografie, CT sau PET.

Criteriile de diagnostic au fost actualizate în 2014 pentru a include trei elemente suplimentare „biomarker", prezenta acestora se asociaza cu un risc crescut de transformare în boală simptomatică:

- prezenta raportului SFLC anormal (e.g. kappa/ lambda) ≥ 100 (kappa implicat) sau < 0.01 (lambda implicat)
- infiltrare plasmocitară medulară ≥60%
- ≥2 leziuni focale la IRM.

Prezența altor manifestări decât manifestările CRAB (de exemplu a sindromului de hipervâscozitate, a infecțiilor bacteriene recurente, a amiloidozei sau a unor manifestari neurologice precum neuropatie periferică) nu sunt specifice și nu sunt suficiente pentru stabilirea unui diagnostic de mielom multiplu. Identificarea proteinei M, ca unica anomalie, nu este suficienta pentru stabilirea diagnosticului de mielom.

Investigații

Generale

- ***Hemoleucograma.*** Hemoglobina, leucocitele și trombocitele sunt normale sau scăzute.
- ***VSH.*** Crescut.

Fig. 17.26 Fractură pe os patologic la nivelul humerusului. O radiografie simplă ilustrând o fractură în spirală la nivelul humerusului drept. Pacientul, sănatos aparent se prezintă cu această fractură la nivelul brațului drept.

Cadranul 17.25 Clasificarea și definiția discraziilor plasmocitare (IMWG 2016)

	MGUS	Mielom indolent	Mielom activ
Plasmocite clonale în măduvă	<10%	10–60%	>10%
Prezența afectarii de organ (CRAB)	Fără	Fără	Da
Risc de progresie	~1% pe an	~10% pe an	n/a

IMWG, Grup Internațional de Lucru pentru Mielom; MGUS, gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată.

- ***Frotiu de sânge periferic.*** Eritrocite dispuse în fișic, consecința prezenței paraproteinei. Prezența plasmocitelor circulante asociază un prognostic rezervat, prezența acestora în număr mare se regăsește în varianta agresivă a mielomului, leucemia cu plasmocite.
- ***Creatinina serică și electroliții.*** Pot evidenția o leziune renală (vezi anterior).
- ***Calciul seric.*** Normal sau crescut. Fosfataza alcaliză este normală.
- ***B2M și LDH.*** Reprezintă factori incluși în scorul prognostic. B2M este un marker al insuficienței renale și a turnover-ului celular.

Imunologie

- ***Proteinele totale*** sunt normale sau crescute.
- ***Electroforeza proteinelor si imunofixarea serică*** - prezintă bandă monoclonală și pareză imună (vezi **Fig. 17.25**). Testul SFLC poate prezenta un raport anormal și o cantitate totală crescută de lanțuri libere kappa sau lambda.
- ***Electroforeza și imunofixarea urinară*** poate evalua excreția cu lanț ușor, deși acest lucru este acum înlocuit de testul SFLC.

Imagistic

- ***Radiologia sistemului osos.*** CT, PET-CT sau IRM whole-body pot evidenția leziuni osteolitice. Bilanțul osos prin radiografii este acum depășit datorită sensibilității scăzute, deși radiografiile clasice pot releva o fractură patologică.
- ***IRM de coloană.*** este util dacă există dureri la acest nivel. Poate releva iminența de compresiune sau tasare. Poate de asemnea detecta leziuni ocult, nedecelate la CT (relevante pentru criteriile de diagnostic actualizate).

Histologic

Aspiratul medular sau BOM prezintă infiltrare cu plasmocite clonale (vezi **Fig. 17.24**).

Stadializare și prognostic

Pacienții pot fi stratificați în funcție de risc utilizând Sistemul Internațional de Stadializare (ISS), bazat pe nivelurile de albumină și B2M:

- ***Stadiul I ISS***: B2M <3.5 mg/L și albumina serică ≥35 g/L.
- ***Stadiul II ISS***: nici stadiul I sau stadiul III.
- ***Stadiul III ISS***: B2M ≥5.5 mg/L.

Tehnicile FISH și alte tehnici de biologie moleculară, tip microarray, pot identifica anomali citogenetice cu valoare prognostică. Hiperdiploidia este asociată cu un prognostic bun, în timp ce unele translocații care afectează locusul IgH pe cromozomul 14 sunt asociate cu prognostic nefavorabil - de exemplu, t (4; 14), t (14; 16) și t (14; 20) - la fel și alte mutații precum 17p–, 1q + și 1p–. Cele mai importante dintre acestea, împreună cu nivelurile LDH, au fost încorporate într-un sistem revizuit ISS (R-ISS):

- ***R-ISS I***: Stadiul I ISS și LDH normal și fără del(17p), t(4;14) sau t(14;16) la FISH.
- ***R-ISS II***: nici stadiul I sau stadiul III.
- ***R-ISS III***: Stadiul III ISS și LDH crescut și/sau del(17p), t(4;14) sau t(14;16) la FISH.

Acest sistem se bazează pe datele studiilor clinice și împarte pacienții în grupuri diferite cu supraviețuire totală distinctă (10 ani, 6 ani și 1,3 ani) pentru grupele I-II și III R-ISS.

Tratament

Terapia suportivă

- ***Anemia*** ar trebui corectată; poate fi necesară transfuzia de sânge. Eritropoietina ajută adesea. Transfuzia trebuie admnistrata lent la pacienții cu hipervâscozitate.
- ***Hipercalcemia și lezarea renală*** se tratează de urgență cu hidratare, bifosfonați și steroizi în doze mari. Hipervâscozitatea poate fi gestionată cu plasmafereză.
- ***Infecția*** se tratează folosind antibiotice.
- ***Durerea osoasă*** poate fi atenuată rapid prin radioterapie și chimioterapie sistemică sau dexametazonă în doze mari. AINS trebuie evitate, existand riscul de agravare a leziuni renale acute pre-existente. Bisfosfonații precum acidul zoledronic, care inhibă activitatea osteoclastelor, contribuie la asigurarea normocalcemiei rapide și, pe termen lung, reduc riscul de apariție a afectărilor scheletice, cum ar fi fractura patologică, compresia medulară și durerea osoasă.
- ***Fracturile patologice*** pot fi, de asemenea, prevenite printr-o intervenție chirurgicală ortopedică promptă, cu fixarea leziunilor osoase litice în zonele afectate, leziuni decelate la momentul efectuarii bilanțului osos, cum ar fi axul femural. Cifoplastia și vertebroplastia pot fi utile în tratarea fracturilor vertebrale.

Terapia specifică

Terapia specifică

Deși mielomul rămâne incurabil pentru marea majoritate a pacienților, există acum un număr mare de medicamente care pot fi utilizate în combinație și în secvențiere pentru a prelungi supraviețuirea și a reduce complicațiile.

- ***Steroizii.*** Dexametazona și prednisolonul fac parte, în mod obișnuit, din terapii combinate și din gestionarea inițială a complicațiilor acute.
- ***Chimioterapia citotoxică***, e.g., melfalanul și ciclofosfamida. Melfalanul este utilizat ca terapie cu doze mari în TMO autolog.
- ***Inhibitorii de proteazom.*** Bortezomibul a fost primul dintre acești agenți și se administrează în mod obișnuit subcutanat. Carfilzomibul, un inhibitor ireversibil al proteazomului, poate avea o eficacitate mai mare, dar poate avea efecte secundare de tip cardiotoxicitate. Ixazomibul este un agent mai nou, cu administrare orală.
- ***Medicamentele imunomodulatorii.*** Talidomida și succesorii săi mai noi, cum ar fi lenalidomida și pomalidomida, acționează împreună cu proteinele cereblonice pentru a modifica profilul transcripțional al celulelor mielomului, ducând la moartea celulară. Acestea pot fi administrate pe o perioadă lungă de timp.
- ***Anticorpii monoclonali.*** Daratumumabul și isatuximabul (anti-CD38), precum și elotuzumabul (anti-SLAMF7), au activitate anti-mielom, în special atunci când sunt administrate în combinație cu alți agenți.
- ***Alti agenți.*** Aceștia includ bendamustina, panobinostatul și venetoclaxul.

Agenții anti-mielom acționează cel mai eficient când sunt administrați în combinație: de exemplu, bortezomibul, talidomida și dexametazona sunt eficace atunci când sunt utilizați împreună. Combinațiile sunt selectate pe baza eficacității, a profilului efectelor secundare, și a istoricului terapeutic al pacientului, precum și pe baza disponibilității: multe fiind medicamente cu costuri ridicate.

Pacienții tineri, cu stare general bună, eligibili pentru chimioterapie intensivă, beneficiază de indicația de TMO autolog în prima și uneori a doua remisiune, pentru a consolida un răspuns bun la terapie. Acest lucru crește de obicei durata remisiunii și timpul global de supraviețuire. Mielomul va recidiva inevitabil după fiecare răspuns inițial și, deși remisiunile ulterioare sunt posibile, acestea tind să fie mai puțin susținute cu fiecare recadere/linie terapeutică, pe măsură ce celulele mielomatoase asociază rezistență la tratament. În ciuda acestui fapt, tratamentele actuale au modificat prognosticul mielomului îmbunătățindu-l continuu; se așteaptă îmbunătățiri suplimentare în acest domeniu, aflat intr-o permanenta dinamică.

Terapiile imunologice au potențialul de a vindeca un subgrup mic de pacienți, utilizarea transplantului alogen este uneori luată în considerare pentru pacienții tineri cu risc de boală crescut. Imunoterapia cu celule CAR-T are un potențial mare, dar este în prezent un tratament în curs de investigare.

Mielomul indolent (asimptomatic)

În această afecțiune există o paraproteină semnificativă (IgG sau IgA> 30 g / L, sau excreție de lanț ușor urinar> 0,5 g / zi) și / sau o infiltrare de peste 10% a celulelor mielomatoase în măduvă osoasă, dar nu există leziuni specifice de organ (CRAB) sau biomarkeri de mielom simptomatic. Majoritatea, dar nu toți pacienții vor progresa în cele din urmă către mielom simptomatic, cu un timp mediu până la progresie de aproximativ 5 ani. Riscul este mai mare pentru cei cu un raport SFLC crescut, cu infiltrare medulara mare de celule mielomatoase, și paraproteină peste 30 g/L. Acești pacienți pot fi gestionați prin observație și controale regulate.

Gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată

Gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS) descrie prezența izolată a unei paraproteine monoclonale în ser sau urină, care nu îndeplinește criteriile de diagnostic pentru mielomul multiplu indolent sau simptomatic. Riscul de progresie spre mielom multiplu este de aproximativ 1% pe an, factori de risc incluzând un raport SFLC crescut, paraproteină mai mare de 15 g / L și subtip non-IgG.

Plasmocitomul solitar

Este o tumoră singulară cu plamocite neoplazice. Poate fi un plasmocitom solitar osos, localizat la nivelul scheletului, sau extramedular, de țesut moale, localizat în afara canalului medular. Pot fi tratate curativ cu radioterapie, deși o proporție ridicată (în special plasmocitoamele osoase) vor progresa în cele din urmă către mielom.

Boala lanțurilor grele

Aceste afecțiuni rare sunt caracterizate - după cum sugerează numele - de producerea unei paraproteine compuse exclusiv din lanțuri grele. De obicei, cauza este o boală limfoproliferativă a celulelor B.

Gamapatia monoclonală de semnificație clinică

În afară de entitățile subliniate mai sus, în care modificarea plasmocitelor asociază un pattern malign sau premalign, există o serie de alte afectiuni în care populația clonală este relativ mică, dar apar efecte clinice secundare. Acestea sunt discutate mai detaliat în capitolele relevante pentru fiecare organ.

- ***Amiloidoza AL*** implică depozite fibrilare organizate în rinichi, inimă, tractul gastro-intestinal, piele și nervi. De obicei este cauzată de un izotip lanț ușor lambda. Alte subtipuri de amiloid (ex. amiloid ATTR ereditar și amiloid AA reactiv) nu sunt cauzate de o tulburare a celulelor plasmatice (vezi p. 1358).
- ***Gamapatia monoclonală cu semnificație renală*** constituie un grup de patologii renale cauzate de depunerea imunoglobulinei (vezi p. 1365). La fel ca amiloidul AL, toate acestea pot fi tratate cu terapii tip mielom, de ex. bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă.
- ***Sindrom POEMS*** este o boală rară caracterizată prin polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, identificarea paraproteinei și leziuni cutanate (vezi p. 890). Nivelurile ridicate ale factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) sunt frecvente și pot fi implicate in mecanismul patogenic asociat acestei afecțiuni.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132:1478–1485.
Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131:163–173.
Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2863–2869.
Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91:719–734.
Tandon N, Rajkumar SV, LaPlant B et al. Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2017; 7:e528.

18 Reumatologie

Anisur Rahman, Ian Giles

Abilități clinice în reumatologie 412
Abordarea pacientului 414
Anatomia și fiziologia articulației normale 414
Investigații în bolile reumatice 415
Sindroame clinice in reumatologie 417
Patologia musculoscheletală comună 418
Durerea de gât și de umăr 418
Durerea de umăr 419
Durerea de la nivelul cotului 420
Durerea de la nivelul mâinii și a încheieturii mâinii 420
Durerea lombară 421
Durerea de șold 424
Durerea de genunchi 425
Durerea de gambă și de gleznă 427
Durerea de picior 428
Durerea de călcâi 428
Durerile toracice 429
Durerea asociată cu sportul 429
Sindromul de durere cronică 429
Durerea cronică generalizată 429
Durerea cronică regională 430
Analgezice și antiinflamatoare folosite în patologia musculoscheletală 431
Preparate analgezice simple și complexe 431
Antiinflamatoare nesteroidiene 431
Boli înnăscute ale țesutului conjunctiv 432
Artroza 433
Artritele inflamatorii 437
Poliartrita reumatoidă 437
Spondiloartritele 447
Artritele infecțioase 454
Artrita septică 455
Artrite bacteriene specifice 455
Artritele din boli virale 456
Infecții fungice 456
Boli reumatice autoimune 456
Vasculitele sistemice 464
Vasculite de vase mari 464
Vasculite de vase medii 465
Vasculitele de vase mici 466
Boala Behçet 466
Artritele la copii 467
Artrita idiopatică juvenilă 467
Afectări reumatologice întâlnite în alte patologii 467
Boli gastrointestinale și hepatice 467
Boli pulmonare 467
Neoplazii 468
Boli dermatologice 468
Boli neurologice 468
Boli hematologice 468
Boli endocrine și metabolice 468
Alte artropatii 468

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Acuzele musculoscheletale sunt foarte frecvente și sunt responsabile de 25–30% din consultațiile din asistența medicală primară. Majoritatea pacienților prezintă afecțiuni ale țesuturilor moi sau artroză; prevalența artritelor inflamatorii și a bolilor reumatice autoimune în populație fiind foarte mică, respectiv 0,01–1%.

Reumatologia este o specialitate care se desfășoară în special în ambulator; tratamentul pacienților se face în echipe multidisciplinare, care includ asistenți medicali specializați, kinetoterapeuți și profesioniști din alte specialități conexe. Există clinici de reumatologie generală, dar și clinici specializate pe patologii (adesea în centrele terțiare), de exemplu cabinete specializate pe artrite inflamatorii sau pe lupus eritematos sistemic. Sunt puțini pacienții care necesită internare prelungită în spital, mai mulți pacienți sunt spitalizați pentru o zi pentru administrarea tratamentelor remisive sintetice sau biologice perfuzabile.

Obiectivele educaționale în bolile musculoscheletale cuprind:

- abilitatea de a diferenția între patologia mecanică și cea inflamatorie; identificarea numărului de articulații afectate, a tiparului de afectare articulară și a manifestărilor extraarticulare la pacienții cu boală inflamatorie sistemică
- cunoașterea principalelor categorii de medicamente, respectiv a analgezicelor și a medicamentelor care modifică răspunsul imun
- însușirea modului de examinare a articulațiilor și a indicațiilor pentru solicitarea autoanticorpilor specifici.

Modalitățile de învățare în clinicile de reumatologie includ observarea examinării musculoschetale și a efectuării infiltrațiilor articulare, anamneza și examinarea pacienților (pe saloane, spitalizarea de zi sau ambulator) și participarea la discuțiile cu specialiștii radiologi.

APTITUDINI CLINICE ÎN REUMATOLOGIE

Anamneza musculoscheletală

În majoritatea afecțiunilor reumatice (**Cadranul 18.1**), diagnosticul se stabilește ***clinic***: adică pe baza anamnezei și a examenului obiectiv, fiind ulterior susținut de investigații. Prin urmare, o anamneză detaliată este esențială, iar principalele considerente sunt:

1. **Cine este pacientul?**
- ***Vârsta:*** artroza (OA, osteoarthritis), polimialgia reumatică și arterita cu celule gigante apare mai ales la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani. Bolile reumatice autoimune și artrita inflamatorie apar mai ales la persoane sub 50 de ani.
- ***Sexul:*** poliartrita reumatoidă (PR), sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic (LES) și sclerodermia sunt mai frecvente la femei, în timp ce guta și spondilita anchilozantă sunt mai frecvente la bărbați.
- ***Etnie:*** LES apare mai frecvent la populația din Africa și din Caraibe decât la alte etnii.
- ***Ocupație:*** sarcini care implică utilizarea intensivă a unei părți a corpului pot duce la dureri/afecțiuni ale țesuturilor moi și/sau OA; de exemplu, afectarea regiunii lombare, a articulațiilor coxofemurale sau a genunchilor la pacienții care ridică greutăți. Durerea musculoscheletală poate afecta, de asemenea, capacitatea de a lucra sau de îngriji copii sau persoane dependente. Se impune evaluarea efectelor asupra calității vieții.

2. **I s-a întâmplat ceva pacientului?**
- ***Traumatisme fizice:*** traumatisme suferite într-o anumită regiune a corpului pot cauza durere la acel nivel și/sau în regiunile conexe.
- ***Stresul și depresia:*** factorii fizici, psihologici și sociali contribuie împreună la tabloul clinic. În afecțiunile musculoscheletale, durerea poate provoca disconfort și somn neodihnitor, care, la rândul lor, cresc tensiunea musculară și agravează durerea. Evenimentele precum doliul, intimidarea, agresiunea sau concedierea pot agrava aceste simptome.

3. **Care sunt simptomele?**
- Durerea:
  - ***Unde este localizată?*** Tiparul de afectare articulară constituie un indiciu pentru diagnostic (**Cadranul 18.2**).
  - ***Provine de la nivelul articulațiilor, coloanei vertebrale, mușchilor sau osului; există sensibilitate locală?***
  - ***Poate fi durere iradiată?*** Durerea articulară poate iradia distal de articulație, ex. de la umăr la braț, de la șold la coapsă și genunchi.
  - ***Este constantă, intermitentă sau episodică?***
  - ***Există factori de agravare sau precipitare?*** Se agravează la mișcare și este ameliorată la repaus (durere mecanică), sau se agravează în repaus (durere inflamatorie)?
  - ***Există semne/simptome neurologice?*** Parestezile sugerează și interesare nervoasă.
- Redoarea:
  - Este generalizată sau localizată?
  - Afectează centurile sau periferia membrelor?
  - Este mai intensă dimineața și ameliorată de activitate?

  Redoarea matinală de peste 30 de minute sugerează artrită inflamatorie. Redoarea matinală a coloanei vertebrale la adulți tineri sugerează spondiloartrite axiale (ex. spondilita anchilozantă) (vezi p. 448). Rigiditatea umărului și a centurii pelviene la un pacient de peste 55 de ani poate însemna polimialgie reumatică (vezi p. 464).
- Tumefierea
  - ***Afectează una sau mai multe articulații?*** Este tiparul simetric sau asimetric? Este afectarea este periferică sau axială? O monoartrită acută poate fi cauzată de traumatism, gută, boală prin depozitare de pirofosfat de calciu sau sepsis (febră sau imunosupresie). O poliartrită apare mai probabil în contextul OA sau PR.
  - ***Este persistentă sau apare în episoade de scurtă sau lungă durată?***
  - ***Se asociază cu semne de inflamație*** (roșeață și căldură)?
- Simptome extraarticulare:
  - OA și afecțiunile țesuturilor moi nu sunt de obicei asociate cu simptome extraarticulare.
  - Elemente precum erupțiile cutanate, dispneea, simptomatologia neurologică sau modificări în tabloul sangvin sugerează că afectarea musculoscheletală este o manifestare a unei patologii sistemice, ca PR, artrita psoriazică sau LES.

4. **Ce medicație urmează pacientul?**
- ***Ar putea un medicament fi cauza?*** Diureticele pot precipita guta la bărbați și la femeile mai în vârstă. Glucocorticoizii pot determina apariția necrozei avasculare.
- ***Se ameliorează simptomele la medicație?*** Un răspuns bun la administrarea de glucocorticoizi oral sau intramuscular sugerează o problemă inflamatorie sau autoimună.

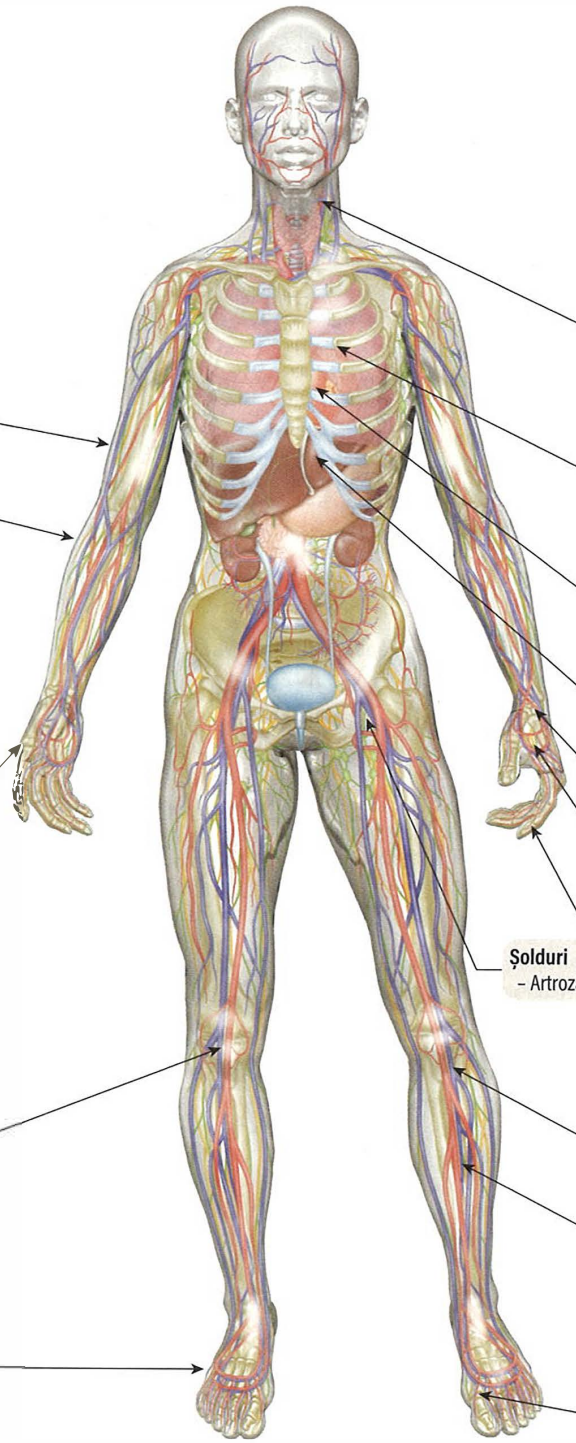
5. **Care este istoricul familial?**

i Cadranul 18.1 Cele 10 boli reumatice pe care studenții trebuie să le cunoască

- Afecțiuni regionale musculoscheletale
- Sindroamele de durere cronică
- Artroza
- Poliartrita reumatoidă
- Spondilartropatiile
- Artropatiile cristaline
- Artritele asociate infecțiilor
- Bolile reumatice autoimune
- Vasculite sistemice
- Artrita juvenilă idiopatică

? Cadranul 18.2 Tipare de afectare ale bolilor reumatice

Regional	Inflamator	Multisistemic
• Durere articulară localizată • Accentuarea durerii la mișcare • Redoare matinală de scurtă durată • Iradiere distală • Tumefiere articulară • Impotență funcțională • Anomalii articulare localizate la examinare	• Durere poliarticulară • Ameliorarea durerii în repaus • Redoare matinală prelungită • Tumefierea mai multor articulații • Impotență funcțională • Anomalii articulare extinse și la alte articulații	• Febră • Astenie • Erupție cutanată • Alopecie • Fenomen Raynaud • Elemente anamnestice de afectare de organ • Elemente sugestive pentru afectare de organ la examenul obiectiv



Cap și gât
Facies- ? Cushingoid
- Erupție în fluture (rash malar) - LES
- Piele indurată - sclerodermie
Ochi - Episclerită
- Scleromalacie (PR)
- Ochi roșu, dureros
- Ochi uscat
Gură - Ulcerații
- Microstomie } Sclerodermie sistemică
Nas - În cioc

Erupție psoriazică

Noduli reumatoizi

Mâinile și radiocarpul
Poliartrită reumatoidă
- Deviere ulnară
- Subluxația MCF
- Articulații IFP
- Fixare în flexie „deget în butonieră"
- Fixare în extensie (deformare în „gât de lebădă")
- Tumefieri și deformări
- Papulele Gottron
Artroză
- Noduli Heberden și Bouchard
Fenomen Raynaud

Genunchi
Lichid intraarticular
Chist popliteal (Baker)

Picioare
Deformări
Picior lat
Degete în ciocan
Ulcere

Artroză
Articulațiile mari

Poliartrită reumatoidă
Mâini, picioare, coate, articulațiile temporomandibulare, acromioclaviculare, coloana cervical; orice articulație sinovială

Limfadenopatie (PR)

Plămâni
Infecții
Bronșiectazii
Pleurezie

Inima
Sufluri
Sufluri pericardice

Splenomegalie

Tenosinovită

Sindrom de tunel carpian

Șolduri
– Artroză

Unghii
Leziuni vasculitice
Distrofie și unghii înțepate în psoriazis

Curbura tibiei „în iatagan" în boala Paget

Edem

Polineuropatie senzitivă

Atac de gută

Examinarea articulațiilor

Descrierea detaliată a structurii unei examinări de screening pentru patologia musculoscheletală (articulații și coloană vertebrală) și cea a structurii unei examinări a unei anumite articulații sunt prezentate la pagina 415. Tehnica de artrocenteză este prezentată ulterior în **Fig. 18.2** și în **Cadranul 18.7**.

ABORDAREA PACIENTULUI

Descrierea anamnezei musculoscheletale se găsește la pagina 412.

Vă recomandăm să urmăriți atent pacienții și să identificați dizabilitatea încă din momentul în care intră pe ușă și se așază. Examenul obiectiv general și cel neurologic este adesea necesar și pot revela unele dintre semnele descrise în figura de la pagina 413. Ghidul de examinare rapidă a membrelor și al coloanei vertebrale este prezentat în **Cadranul 18.3**.

Examinarea unei articulații are trei etape: inspecția, palparea și mobilizarea (**Cadranul 18.4**). Examinarea screening a aparatului locomotor este cunoscută prin acronimul GALS (global assessment of the locomotor system) și are o variantă modificată pentru examinarea copiilor.

Lecturi suplimentare

Foster HE, Kay LJ, May CR et al. Pediatric regional examination of the musculoskeletal system: a practice and consensus-based approach. *Arthritis Care Res* 2011; 63:1503–1510.

https://www.versusarthritis.org/about-arthritis/healthcare-professionals/clinical-assessment-of-the-musculoskeletal-system/the-musculoskeletal-examination-gals/ *Musculoskeletal screening examination: GALS.*

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA ARTICULAȚIEI NORMALE

O articulație poate fi definită ca locul în care se întâlnesc două sau mai multe oase. Există trei tipuri de articulații: fibroase, fibrocartilaginoase și sinoviale.

Articulațiile fibroase și fibrocartilaginoase

Acestea includ discurile intervertebrale, articulațiile sacroiliace, simfiza pubiană și articulațiile costocondrale. Suturile craniului sunt articulații fibroase. Mișcarea care are loc la nivelul acestor articulații este minimă.

Cadranul 18.3 Examinarea rapidă a membrelor și a coloanei vertebrale

Membrele superioare

- *Ridicați brațele în lateral spre urechi (abducție), puneți mâinile la ceafă cu coatele la spate.* Dificultatea efectuării acestor mișcări sugerează o problemă a umărului sau a coafei rotatorilor.
- *Țineți brațele înainte, cu coatele întinse și degetele depărtate, cu palmele în jos și apoi cu palmele în sus.* Limitarea extensiei cotului sugerează o problemă la acest nivel. Examinați mâinile, identificați tumefieri, deformări sau atrofia musculară.
- *Țineți mâinile în poziția „rugăciunii" cu coatele îndepărtate.* Deformările de flexie ale degetelor pot apărea în artrită, tenosinovita de flexori sau afecțiuni ale pielii. Limitarea dureroasă a mobilității încheieturii mâinii limitează capacitatea de a îndepărta coatele.
- *Strângeți pumnul.* Dificultatea gestului indică o limitare a flexiei sau pierderea capacității de prehensiune. Capacitatea de prehensiune poate fi măsurată.

Membrele inferioare

- *Rugați-l pe pacient să parcurgă o distanță scurtă, în timp ce dumneavoastră stați nemișcați.* Căutați anomalii de postură sau de poziție.
- *Rugați pacientul să stea într-un picior.* O afecțiune severă de șold determină înclinarea pelvisului spre partea fără încărcare (test Trendelenburg pozitiv).
- *Urmăriți pacientul la așezarea și ridicarea de pe scaun.* Identificați probleme la șold și/sau genunchi.
- *Rugați pacientul să îndoaie și să întindă, pe rând, genunchii.*
- *Rugați pacientul să pună călcâiul pe genunchiul opus cu șoldul în rotație externă.* Examenul testează limitarea dureroasă a șoldului sau a genunchiului. Șoldurile sau genunchii anormali trebuie examinate în clinostatism.
- *Executați flexia și extensia gleznelor.* examinați articulația gleznei și tendoanele, bolta plantară și degetele picioarelor în ortostatism.

Coloana vertebrală

Stați în spatele pacientului.

- *Rugați pacientul (a) să se aplece în față ca să atingă degetele de la picioare cu genunchii întinși, (b) să se aplece în spate, (c) să se aplece în lateral și (d) să se uite peste fiecare umăr, flectând, extinzând și flectând lateral gâtul.* Observați curburile anormale – scolioză, cifoză sau lordoză. Un grad mic de lordoză cervicală, cifoză toracică și lordoză lombară este normal. Contracturile musculare sunt mai evidente în ortostatism și în aplecare. Inegalitatea de lungime dintre membrele inferioare duce la apariția scoliozei care este mai puțin aparentă în șezut sau în clinostatism (lungimea membrelor se măsoară în clinostatism).
- *Rugați pacientului să stea întins pe spate.* Identificați orice restricție de ridicare a membrului inferior, cu genunchiul întins (vezi mai jos hernia de disc).
- *Rugați pacientul să stea pe burtă.* Apariția durerii la nivelul coapsei anterioare la flexia genunchiului sugerează o hernie de disc lombară.
- *Palpați coloana vertebrală și regiunea fesieră pentru a identifica zone sensibile.*
- *Palpați coloana vertebrală și regiunea fesiere pentru decelarea zonelor sensibile.*

Cadranul 18.4 Examinarea articulațiilor

Inspecția

- Tumefierea – poate fi osoasă, lichidă sau sinovială
- Deformarea:
  - *Valgus*, când osul distal este deviat lateral (ex. genu valgum)
  - *Varus*, când osul distal este deviat medial (ex. genu varum)
  - Flexie fixă sau hiperextensie
- Erupție cutanată – în special psoriazis
- Atrofie musculară – mai ușor vizibilă la nivelul mușchilor mari, cum ar fi cvadricepsul
- Cicatrici – după chirurgie sau traumatism
- Semne de inflamație
- Simetrie:
  - Sunt articulațiile pereche la fel în stânga și în dreapta?
  - Dacă nu, ce este anormal?

Palparea

- Tumefierea:
  - *Efuziunea lichidiană* apare prin creșterea cantității de lichid sinovial în artrita inflamatorie, dar poate fi și puroi sau sânge
  - *Tumefierea (proliferarea) sinovială* are consistență cauciucată și apare de obicei în artrita inflamatorie
  - *Tumefierea osoasă* (ex. nodulii Heberden de la degetele mâinii) este de obicei observată în artroză
- Căldura – o articulație caldă poate fi inflamată sau infectată
- Sensibilitatea – poate reprezenta inflamația articulară, însă multe persoane prezintă durere cronică peste tot (ex. în fibromialgie)

Mobilizarea

- Mișcările active:
  - Este mobilitatea integră? Apare durere?
  - Este mișcarea fluidă?
  - Poate pacientul să efectueze mișcări fine cu mâinile?
  - Merge pacientul corect?
- Comparați mișcarea în partea dreaptă cu cea din partea stângă – sunt simetrice?
- Sunt prezente crepitații la mobilizare?
- Dacă mișcarea activă este limitată, efectuați mobilizarea pasivă:
  - O problemă articulară afectează de obicei ambele tipuri de mișcare
  - Când problema are origine musculară sau nervoasă, mișcarea pasivă poate rămâne indemnă.

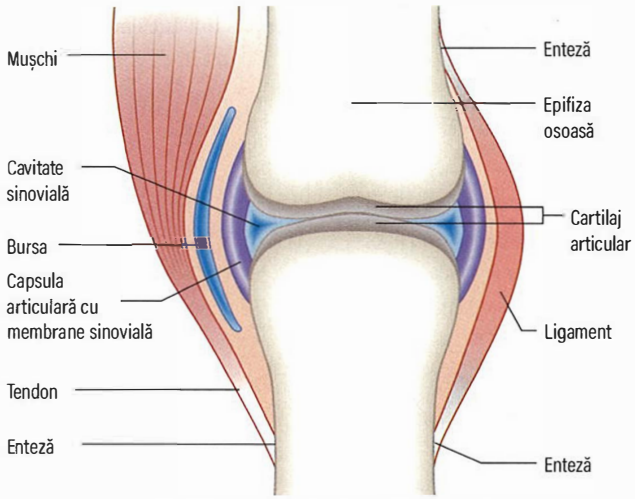


Fig. 18.1 Articulație sinovială normală.

Articulațiile sinoviale

Articulațiile sinoviale (**Fig. 18.1**) includ articulațiile bilă-cavitate (ex. șoldul) și articulațiile de tip balama (ex. interfalangiene). Acestea sunt concepute pentru a permite mișcarea, care este limitată la raza necesară, iar stabilitatea este menținută în timpul utilizării. Sarcina este distribuită pe toată suprafața articulației, prevenind astfel deteriorarea prin supraîncărcare sau prin utilizare necorespunzătoare. Fiecare componentă structurală a unei articulații sinoviale joacă un rol funcțional esențial; diferitele componente sunt afectate diferit în procesele bolii.

Osul juxtaarticular

Structura oaselor și fiziologia sunt prezentate la pagina 473. Osul care intră în componența unei articulații (osul juxtaarticular) este înalt vascularizat, un strat de colagen mineralizat acoperă într-un strat subțire osul cortical. Rezistența la presiune scade foarte mult dacă învelișul normal intraarticular de cartilajul hialin se uzează, așa cum se întâmplă în artroză (OA, vezi p. 433). Acest proces poate duce la anomalii de creștere și de remodelare osoasă (vezi p. 433).

Cartilajul articular

Cartilajul hialin care căptușește oasele în interiorul unei articulații se numește cartilaj articular. Este avascular și își preia nutrienții din lichidul sinovial. Este compus predominant din colagen de tip II, codificat de gena *COL2A1*, care formează o rețea asemănătoare plasei. Condrocitele secretă colagen și proteoglicani care sunt încorporați în cartilaj. Defectele de cartilaj articular și ale oaselor subiacente caracterizează ***OA***.

Sinoviala și lichidul sinovial

Capsula articulară, care este conectată la periost, este căptușită de sinovială. Sinoviala este foarte subțire (puține celule) și vascularizată. Suprafața sa este netedă, neaderentă și permeabilă la proteine și cristale. Lichidul sinovial este un fluid foarte vâscos, secretat de la celulele sinoviale și care are o consistență similară cu plasma. Glicoproteinele asigură un coeficient scăzut de frecare între suprafețele cartilaginoase. Teaca tendoanelor și bursele sunt de asemenea căptușite de sinovială. Inflamația sinovialei este o caracteristică a ***artritei inflamatorii***.

Ligamente și tendoane

Aceste structuri stabilizează articulațiile. Ligamentele au grade variate de elasticitate și acest lucru contribuie la rigiditatea sau la laxitatea articulațiilor (vezi p. 432). Tendoanele nu sunt elastice și transmit forța musculară oaselor. Capsula articulară este formată prin împletirea tendoanelor și ligamentelor. Locul în care un tendon sau un ligament se inseră pe os se numește ***enteză*** și poate fi sediul inflamației. În timp ce majoritatea ligamentelor și tendoanelor se află în afara articulațiilor, unele, precum tendonul supraspinos de la nivelul umărului și ligamentele încrucișate de la genunchi, traversează articulația. Inflamația sau traumatismele acestor articulații pot determina apariția unor simptome articulare severe.

Vasele de sânge și nervii

Ligamentele, periostul, țesutul sinovial și capsula articulară au o bogată vascularizație și inervație. Durerea derivă de obicei din inflamația acestor structuri, întrucât membrana sinovială este prea puțin inervată.

Mușchiul scheletic

Acest țesut este format din mănunchiuri de miocite care conțin molecule de actină și de miozină. Acestea se întrepătrund și formează miofibrilele, care realizează contracția musculară într-un mod similar cu mușchiul miocardic. Pachetele de miofibrilele (fascicule) sunt acoperite de țesut conjunctiv, perimisiumul, care se contopește cu epimisiumul (care acoperă mușchiul) și formează tendonul, care se atașează de suprafața osoasă (enteză).

Fără a fi o componentă a articulației în sine, mușchii sunt atât de strâns legați de articulații, încât încordarea și tensiunea musculară sunt frecvent interpretate de pacienți ca durere articulară. Durerea de mușchi și de ligamente (durerea miofascială) este un simptom musculoscheletal frecvent. Boala inflamatorie primară a mușchiului (miozita) survine mult mai rar.

EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN BOLILE REUMATOLOGICE

Investigațiile nu sunt necesare în multe dintre problemele musculoscheletale; diagnosticul se stabilește prin anamneză și prin examen obiectiv. Testele suplimentare pot fi utile la excluderea unei alte afecțiuni și la liniștirea pacientului sau a medicului de familie.

Analize de laborator

- Hemoleucograma:
  - ***Hemoglobina.*** Anemie normocromă, normocitară sugerează prezența unei inflamații sau unei boli autoimune cronice. Anemia hipocromă, microcitară sugerează deficiență de fier, care poate fi secundară sângerărilor gastrointestinale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
  - ***Leucocitele.*** Neutrofilia apare în infecția bacteriană (ex. artrita septică). De asemenea, poate apărea secundar tratamentului cu glucocorticoizi. Limfopenia se întâlnește în bolile virale sau în LES. Neutropenia poate reflecta supresia măduvei osoase indusă medicamentos. Eozinofilia apare în granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA, eosinophilic granulomatosis with poliangiitis).
- ***Trombocitele.*** În orice inflamație cronică poate apărea trombocitoză. Trombocitopenia apare în supresia medulară indusă de medicamente sau poate fi o caracteristică a LES.
- ***Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (PCR).*** O creștere a acestora indică inflamație. Vâscozitatea plasmatică crește de asemenea în bolile inflamatorii.
- ***Biochimia osoasă și hepatică.*** Fosfatază alcalină serică crescută sugerează boală hepatică sau osoasă. Creșterea transaminazelor se poate datora toxicității medicamentoase.

Alte teste de sânge și urină

- Electroforeza proteică (și/sau imunofixarea), testarea serică a lanțurilor ușoare și dozarea proteinei Bence Jones urinare se solicită pentru a exclude mielomul multiplu ca o cauză a VSH-ului crescut.

Cadranul 18.5 Patologii în care FR este pozitiv

Patologie	FR (IgM) %
Boli reumatologice autoimune	
PR	70
LES	25
Sindrom Sjögren	90
Sclerodermie sistemică	30
Polimiozită/Dermatomiozită	50
Artrita juvenilă idiopatică	Variabil
Infecții virale	**Hiperglobulinemii**
Hepatită	Boli hepatice cronice
Mononucleoza infecțioasă	Sarcoidoză
	Crioglobulinemie
Infecții cronice	**Populația sănătoasă**
Tuberculoză	Vârstnici
Lepră	Rude ale pacienților cu boli autoimune
Endocardită infecțioasă	
Sifilis	

- Acidul uric seric – pentru gută.
- Titrul antistreptolizinei O – în reumatismul articular acut.

Autoanticorpii serici

- ***Factorul reumatoid (FR)*** FR este detectat prin test de imunoabsorbție legat cu enzimă (ELISA). FR sunt anticorpi (de obicei imunoglobulină (Ig) M, dar și IgG sau IgA) îndreptați împotriva porțiunii Fc a IgG. FR este prezent la 70% dintre persoanele cu PR, dar nu are valoare diagnostică. FR este pozitiv și în multe boli reumatice autoimune (ex. LES), în infecții cronice sau la persoane vârstnice asimptomatice (**Cadranul 18.5**).
- ***Anticorpii antiproteine citrulinate (ACPA)***. Acești anticorpi sunt direcționați împotriva antigenilor citrulinați: vimentina, fibrinogenul, alfa enolaza și colagenul de tip II. Anticorpii sunt măsurați prin tehnica ELISA și sunt identificați la până la 80% dintre persoanele cu PR. Au o specificitate înaltă pentru PR (90%, cu o senzitivitate de 60%). Dozarea lor este utilă în boala precoce cu FR negativ, pentru a o diferenția PR de o artrită tranzitorie (vezi **Cadranul 18.28**). Pozitivitatea FR și/sau ACPA este asociată cu un prognostic mai prost și cu o probabilitate mai mare de a dezvolta eroziuni osoase în PR.
- ***Anticorpii antinucleari (ANA, antinuclear antibodies)***. Aceștia sunt detectați prin imunofluorescență directă pe secțiuni proaspăt înghețate de ficat sau rinichi de șobolan sau linii de celule Hep-2. Diferite patternuri reflectă o varietate de specificități antigenice care sunt asociate cu tablouri clinice diferite. Testul ANA este utilizat ca test de screening pentru LES și sclerodermie; negativitatea ANA face ca boala să fie improbabilă, însă titruri scăzute apar în PR și în infecții cronice sau la persoanele sănătoase, în special la vârstnici (**Cadranul 18.6**).
- ***Anticorpii anti-ADN dublu catenar (ADNdc)***. Aceștia se determină printr-un test de precipitație (testul Farr), prin ELISA sau un test de imunofluorescență care utilizează *Crithidia luciliae* (ce conține ADNdc). Creșterea titrului de anti-ADNdc este foarte specifică pentru LES; mai mult, titrul crește și scade în paralel cu activitatea bolii, astfel încât poate fi utilizat în monitorizare.
- ***Anticorpi antiantigeni nucleari solubili*** (**ENA**, extractable nuclear antigens) (vezi **Cadranul 18.38**). Acești anticorpi au un pattern ANA pătat la imunofluorescență, și pot fi identificați prin ELISA. Cea mai mare utilitate clinică o au:
  - ***anti-Ro și anti-La***, care apar în sindromul Sjögren și în LES
  - ***anti-Sm***, foarte specific pentru LES
  - ***anti-Jo-1***, care este cel mai frecvent dintre anticorpii antisintetazici care apar în dermatomiozită sau polimiozită
  - ***antitopoizomerază I (anti-Scl 70)***, care este specifică pentru sclerodermia sistemică
  - ***anti-ARN polimerază I și III***, care apar în sclerodermia sistemică și sunt asociați cu fibroza pulmonară.

Cadranul 18.6 Pozitivitatea anticorpilor antinucleari

Patologie	%
Lupus eritematos sistemic	95
Sclerodermie	70
Sindrom Sjögren	80
Polimiozită/Dermatomiozită	40
Poliartrită reumatoidă	30
Artrita juvenilă idiopatică	Variabil
Alte boli	
Hepatita autoimună	100
Lupusul indus medicamentos	>95
Miastenia gravis	50
Fibroza pulmonară idiopatică	30
Diabetul zaharat	25
Mononucleoza infecțioasă	5–10
Populația sănătoasă	8

- ***Anticorpi anticitoplasma neutrofilelor (ANCA)*** (vezi pagina 466). Aceștia sunt autoanticorpi preponderent IgG direcționați împotriva antigenilor din citoplasma granulocitelor neutrofile (țintele moleculare fiind enzimele din granulațiile primare ale granulocitelor neutrofile) și a macrofagelor (ținta fiind lizozomii). Anticorpii ANCA apar în vasculitele de vase mici. La examenul prin ***imunofluorescență*** indirectă patternurile cele mai importante din punct de vedere clinic sunt:
  - ***proteinaza 3 (PR3-ANCA)***, numită și citoplasmică sau cANCA, produce un aspect granular în imunofluorescență și apare în granulomatoza cu poliangeită (granulomatosis with polyangiitis, GPA)
  - ***mieloperoxidaza (MPO-ANCA)***, numită și perinucleară sau pANCA, recunoscută în imunofluorescență prin fixarea perinucleară și întâlnită în poliangeita microscopică și în granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis).
- ***Anticorpi antifosfolipidici.*** Aceștia sunt detectați în sindromul antifosfolipidic (vezi p. 456).
- ***Complementul.*** Titrul scăzut al fracțiunilor complementului seric indică consumul acestora și sugerează activitatea bolii în LES.

Artrocenteza și examinarea lichidului sinovial

Examinarea lichidului articular (sau din bursa) este utilă în diagnosticul artritei septice, artritei reactive sau artritei microcristaline. Aspectul lichidului este un indicator al nivelului de inflamație. Procedura este adesea urmată de injectarea de glucocorticoid. Artrocenteza are și rol terapeutic în artrita microcristalină (**Fig. 8.2** și **Cadranul 18.7**).

Artrocenteza urmată de analiza lichidului sinovial se efectuează atunci când se suspectează o etiologie septică sau microcristalină, în special în monoartrite. Lichidul normal este clar, are culoarea paiului și conține mai puțin de 3.000 de leucocite/mm^3. Lichidul inflamator

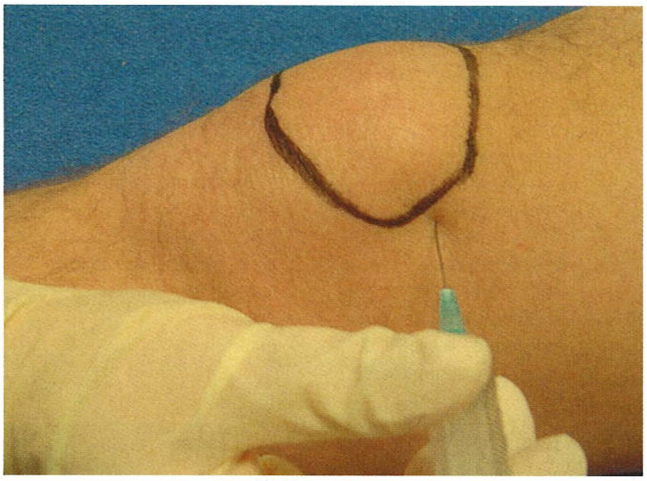


Fig. 18.2 Artrocenteza.

Cadranul 18.7 Artrocenteza

Artrocenteza este o procedură sterilă care trebuie efectuată într-un mediu curat. Explicați procedura pacientului; obțineți consimțământul.

1. Decideți locul în care veți introduce acul și marcați-l.
2. Dezinfectați bine pielea pacientului, spălați-vă corect mâinile.
3. Aspirați anestezicul (și glucocorticoidul dacă este necesar).
4. Introduceți acul, injectând anestezicul pe măsură ce avansați; dacă suspectați o colecție lichidiană, încercați să aspirați pe măsură ce avansați.
5. Dacă obțineți lichid, schimbați seringile până când ați aspirat complet.
6. Examinați lichidul din seringă și decideți dacă veți continua sau nu cu infiltrația cu glucocorticoizi (dacă lichidul este limpede sau ușor tulbure) și dacă veți trimiteți pentru examen microbiologic.
7. Acoperiți locul puncției și sfătuiți pacientul să evite solicitarea articulației câteva zile. Avertizați pacientul că durerea se poate agrava inițial. Sfătuiți pacientul să se prezinte într-un serviciu de urgență dacă durerea persistă mai mult de câteva zile, dacă tumefierea se agravează sau dacă devine febril – acestea pot fie semnele unei infecții în articulație.

Lichidul aspirat se trimite pentru examen microscopic, colorație Gram și culturi. Diferitele tipuri de cristale pot fi identificate cu ajutorul microscopiei cu lumină polarizată. Lichidul articular din artrita septică are adesea turbiditate înaltă.

este tulbure și conține mai mult de 3.000 leucocite/mm^3. Lichidul septic este opac, mai puțin vâscos și conține până la 75.000 leucocite/mm^3. Uneori patologiile coexistă.

Microscopia în lumină polarizată evidențiază prezența cristalelor în:

- ***gută:*** cristale cu birefringență negativă, aciculare, de urat monosodic
- ***boala prin depozitare de pirofosfat de calciu:*** cristale de pirofosfat de calciu, romboide, cu birefringența slab pozitivă.

Colorația-Gram este obligatorie dacă se suspectează o artrită septică și poate identifica imediat microorganismul. Se vor efectua culturi din lichidul sinovial, cu antibiogramă.

Diagnosticul imagistic

- ***Radiografia*** poate diagnostica anumite afecțiuni (ex. PR în evoluție) și este frecvent prima investigație care se efectuează în traumatisme. Radiografic se pot vizualiza îngustarea spațiului articular, eroziuni în PR, calcifieri ale țesuturilor moi, formarea de os nou (ex. osteofite), scăderea densității minerale osoase (osteopenie) sau creșterea acesteia (osteoscleroză):
  - În durerea lombară acută (vezi p. 421), radiografia este indicată numai dacă durerea este persistentă, recurentă, asociată cu simptome sau semne neurologice, agravată nocturn sau asociată cu anumite simptome, cum ar fi febra sau scăderea în greutate.
  - La vârstnici modificările radiologice sunt frecvente și pot să evidențieze artroză sau spondiloză – termen care se referă la OA coloanei vertebrale.
  - Radiografia are o valoare diagnostică foarte mică în artrita inflamatorie precoce, dar servește ca o referință față de care se vor judeca modificările ulterioare.
- ***Ecografia*** este foarte utilă în explorarea structurilor periarticulare, a tumefierilor de țesuturi moi și a tendoanele și în evidențierea sinovitei active în artritele inflamatorii. Este din ce în ce mai larg folosită în examinarea umărului și a altor structuri în timpul mișcării (ex. sindromul de conflict al umărului). Ecografia Doppler măsoară fluxul de sânge și, prin urmare, și inflamația. Ecografia poate ghida efectuarea injecțiilor cu glucocorticoizi.
- ***Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)*** evidențiază modificările osoase și ale structurilor intraarticulare în foarte mare detaliu. Vizualizarea anumitor structuri poate fi îmbunătățită cu diferite tehnici de IRM. Secvențele ponderate T_1 permit vizualizarea de detalii anatomice, cele ponderate T_2 evidențiază lichidele, iar secvența STIR permite detectarea edemului măduvei osoase. IRM-ul este mai sensibil decât radiografia în detectarea patologiei articulare și periarticulare în stadiu precoce. Injectarea substanței de contrast pe bază de gadolinium evidențiază inflamația tisulară. IRM-ul este util în special în decelarea leziunilor țesuturilor, altele decât cele osoase, din interiorul sau din jurul articulației, ex. rupturi meniscale la nivelul genunchiului, rupturi ale coafei rotatorilor; în evidențierea compresiunii rădăcinilor nervoase de la nivelul coloanei vertebrale; în decelarea inflamației mușchiului din miozită și în depistarea precoce a inflamației sinoviale în artrita inflamatorie.
- ***Tomografia computerizată axială (CT***) permite detectarea leziunilor țesuturilor calcifiate, însă doza de radiații este mare.
- ***Scintigrafia osoasă*** folosește radionuclizi, de obicei ^{99}mTc și detectează turnover-ul osos anormal și circulația sângelui; deși nespecifică, ajută la localizarea zonelor cu inflamație, infecție sau malignitate. Este cel mai bine utilizată în asociere cu alte tehnici de imagistică anatomică.
- ***Osteodensitometria (DXA)*** utilizează doze foarte mici de raze X pentru a măsura densitatea minerală osoasă și este folosită în screening-ul și monitorizarea osteoporozei.
- ***Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)*** utilizează radionuclizi, care se descompun prin emisia de pozitroni. Fluoro-2-deoxiglucoza se va localiza în zonele cele mai active metabolic, permițând astfel obținerea de imagini funcționale. PET permite localizarea tumorilor și evidențierea vasculitelor de vase mari, ex. arterita Takayasu. PET este combinată cu tomografia computerizată pentru a îmbunătăți detaliile anatomice.

Alte teste pentru investigarea bolilor reumatologice

- ***Artroscopia*** este un mijloc direct de vizualizare a articulației, în special al articulației genunchiului sau umărului. Se pot efectua biopsii, se pot efectua anumite intervenții chirurgicale (ex. pentru rupturile de menisc) și se pot îndepărta corpuri libere din articulație.
- ***Studiile de conducere nervoasă și electromiografia*** sunt utile în diagnosticul sindroamelor de compresiune nervoasă (ex. sindromul de tunelul carpian sau tarsian) și pentru a diferenția miozita de neuropatii.

SINDROAME CLINICE ÎN REUMATOLOGIE

Acestea pot fi împărțite în trei tipuri:

- ***Durerea este cauzată de leziuni ale țesuturilor moi periarticulare***, cum ar fi mușchii sau tendoanele; articulațiile în sine sunt normale. Acestea sunt cele mai frecvente probleme locomotorii și

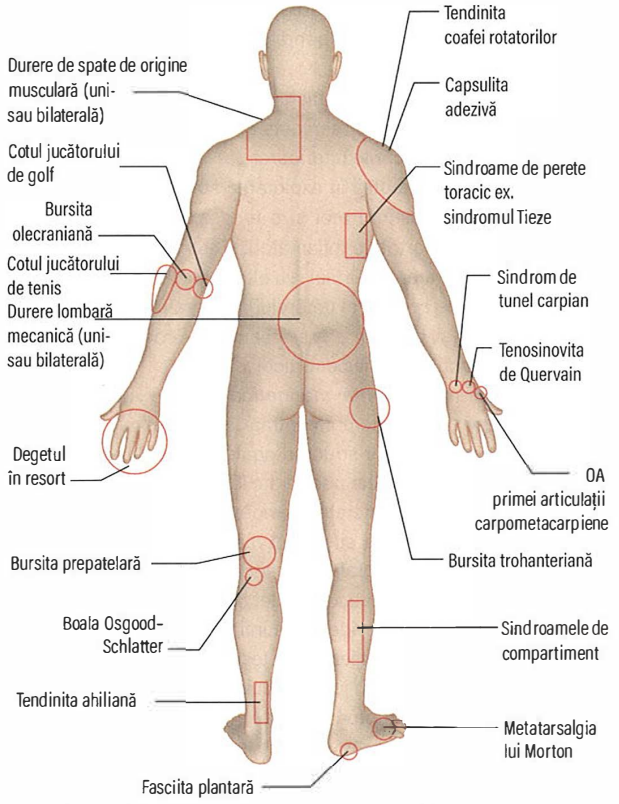


Fig. 18.3 Patologia musculoscheletală comună. OA, osteoarthritis.

sunt în general sunt autolimitate sau răspund la analgezie ușoară, fizioterapie sau exerciții fizice.

- ***Patologia interesează articulația în sine.*** OA este mai frecventă decât artrita inflamatorie, apare în special la vârstnici.
- ***Bolile reumatice autoimune.*** Acestea includ colagenozele, precum lupusul eritematos sistemic, unde simptomele musculoscheletale sunt doar una dintre manifestările bolii sistemice.

PATOLOGIA MUSCULOSCHELETALĂ COMUNĂ

Vezi **Fig. 18.3**.

Durerea de gât și de umăr

Vezi **Cadranul 18.8**.

Durerile mecanice sau musculare ale regiunii gâtului (ale centurii humerale)

Durerea musculară uni- sau bilaterală care interesează regiunea gâtului este frecventă și de obicei autolimitată. Durerea cronică în această regiune poate apărea din cauza tensiunii musculare cauzate de anxietate și de stres.

Modificări de spondiloză pe radiografie sunt decelabile după vârsta de 40 de ani, dar nu provoacă întotdeauna durere. Spondiloza poate provoca însă rigiditate și crește riscul de dureri mecanice sau musculare ale gâtului. Contractura musculară este palpabilă și dureroasă la presiune și poate determina o poziție anormală a gâtului (ex. torticolis acut). Durerea de gât cu interesare musculară nu este localizată într-un punct fix, ci afectează mușchiul trapez, procesul spinos C7 și musculatura paracervicală (dureri la nivelul centurii humerale). Durerea iradiază adesea în sus, spre occiput și se însoțește frecvent de cefalee

? Cadranul 18.8 Durerea la nivelul gâtului și umărului

- Traumatism (ex. cădere)
- Dureri mecanice sau musculare ale gâtului
- Leziune Whiplash
- Hernie de disc – compresia rădăcinii nervoase
- Spondilita anchilozantă
- Leziuni ale umărului:
  - Tendinita coafei rotatorilor
  - Tendinită sau bursită calcifică
  - Sindrom de conflict sau rupturile de coafă rotatorie
  - Capsulită adezivă (umăr „înghețat")
  - Artrita inflamatorie sau OA
- Polimialgia reumatică
- Fibromialgia (durere cronică generalizată)
- Sindromul de durere cronică al membrelor superioare (legat de muncă)
- Tumori

***i* Cadranul 18.9 Semne și simptome ale compresiunii rădăcinilor nervoase**

Rădăcina nervoasă	Modificări senzoriale	Reflex modificat	Deficit motor
C5	Fața laterală a brațului	Bicipital	Abducția umărului Flexia cotului
C6	Fața laterală a antebrațului	Bicipital	Flexia cotului
	Police și index	Supinație	Extensia radiocarpiană
C7	Degetul mijlociu	Tricipital	Extensia cotului
C8	Fața medială a antebrațului	Niciunul	Flexia degetelor
	Degetul mic și mijlociu		
T1	Fața medială a brațului	Niciunul	Abducția și adducția degetelor

de tip tensional. Aceste caracteristici sunt, de asemenea, observate în durerea cronică generalizată (vezi p. 429).

Tratament

Se recomandă cure scurte de terapie analgezică și se explică patologia pacienților. Fizioterapia ajută la ameliorarea contracturii și a durerii; pacienții învață exerciții și tehnici de relaxare și își îmbunătățesc postura. Un terapeut ocupațional poate face recomandări cu privire la ergonomia la locul de muncă (vezi p. 430).

Compresia rădăcinii nervoase

Acesta este secundară unei hernii de disc sau apare prin compresiunea rădăcinii nervoase de către osteofitele spondilozice care îngustează canalul radicular.

Hernia acută de disc se manifestă prin durere unilaterală la nivelul gâtului, care iradiază în regiunea interscapulară și în umeri. Această durere difuză este urmată de o durere ascuțită, asemănătoare șocului electric, care iradiază distal în membrul superior, în teritoriul de distribuție al rădăcinii nervoase și se însoțește adesea de parestezii, amorțeală, slăbiciune musculară sau pierderea reflexelor (**Cadranul 18.9**).

Spondiloza cervicală apare la pacientul vârstnic – apar osteofite posterolaterale care comprimă rădăcina nervoasă și provoacă durere radiculară (vezi **Fig. 26.64**); spondiloza apare cel mai frecvent la nivelul C5/C6 sau C6/C7, iar modificările sunt evidențiate cel mai bine prin radiografie cervicală, efectuată în incidența oblică. IRM poate diferenția între OA fațetelor articulare, îngustarea canalului medular sau a găurilor de conjugare și hernia de disc.

Tratament

Inițial, în funcție de necesități, se recomandă purtare de guler cervical, odihnă, analgezie și sedare. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ridice și să nu ducă articole grele.

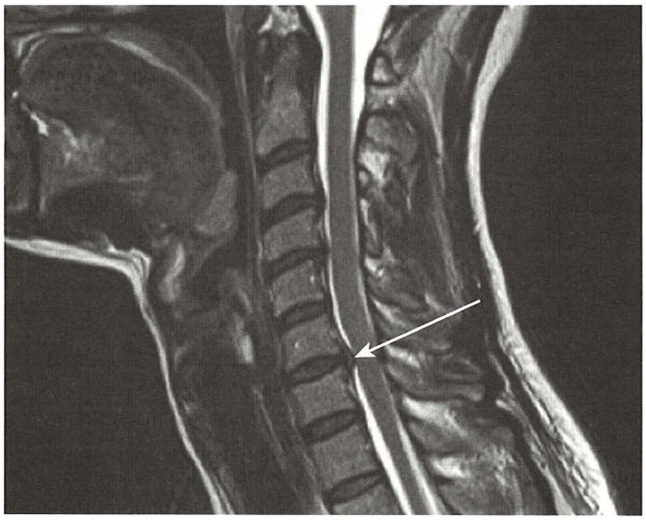


Fig. 18.4 Imagine de rezonanță magnetică a coloanei vertebrale cervicale. La nivelul C6/7 se evidențiază o hernie de disc mare, centrală (săgeată), și modificări mai mici la nivelul C3/4 și C4/5.

De obicei, pacienții se recuperează în 6–12 săptămâni. Efectuarea IRM este indicată atunci când intră în discuție intervenția chirurgicală sau în cazurile în care diagnosticul este incert (**Fig. 18.4**). Un medic specialist în terapia durerii poate efectua un bloc anestezic selectiv al rădăcinii nervoase cervicale care ameliorează durerea în timp ce discul se redresează. Intervenția neurochirurgicală este recomandată dacă durerea este persistentă sau dacă semnele neurologice (ex. slăbiciune, parestezii) sunt severe sau bilaterale. Durerea radiculară bilaterală este o urgență neurochirurgicală, deoarece o hernie centrală de disc poate comprima măduva spinării. Osteofitele posterioare pot determina claudicație spinală și mielopatie cervicală.

Leziunea whiplash

Leziunea whiplash rezultă din forțele de accelerare-decelerare aplicate la nivelul gâtului, care survin tipic în accidentele rutiere atunci când mașina unei persoane care poartă centura de siguranță este lovită din spate. Un plan de decizie bazat pe criterii clinice permite identificarea persoanelor cu risc înalt și la care se va efectua radiografie; astfel, există o probabilitate scăzută de leziuni osoase grave dacă următoarele criterii sunt îndeplinite:

- nu există sensibilitate cervicală pe linia mediană
- nu există deficit neurologic focal
- starea de vigilență este păstrată
- nu există intoxicație
- nu există nici o altă leziune dureroasă.

Examinarea CT cerebrală se indică la pacienții cu afectare osoasă. Examinarea IRM evidențiază uneori leziuni severe de țesuturi moi. Leziunea whiplash poate duce la litigii sau la cereri de despăgubire.

Leziunea whiplash este o cauză frecventă de durere cronică, deși majoritatea pacienților se recuperează în câteva săptămâni sau luni. Recuperarea întârziată depinde, în parte, de gravitatea afectării inițiale. Patternul durerii cronice este adesea complex; durerea interesează gâtul, umerii și brațele. Pot apărea și simptome subiective, precum dureri de cap, amețeli și tulburări de concentrare. Natura subiectivă a acestor simptome a generat controverse în ceea ce privește cauza acestora.

Tratament

Tratamentul constă în tratamentul anxietății (pacientul este adesea suferind și anxios), analgezie, recomandare de guler cervical pe termen scurt și fizioterapie. Durerea poate dura câteva săptămâni sau luni și pacientul trebuie avertizat în acest sens. Fizioterapia prelungită nu a dovedit niciun beneficiu în studiile clinice.

? Cadranul 18.10 Diagnosticul diferențial al durerii de umăr

- Durerea din tendinita coafei rotatorilor este mai accentuată noaptea și iradiază înspre braț
- Umărul dureros poate produce durere cervicală secundară
- Durerea de origine musculară de la nivelul gâtului (cunoscută ca și durerea în centură) nu iradiază înspre braț
- Durerea prin compresiunea rădăcinii nervilor cervicali se însoțește de parestezii ale membrului superior și de semne neurologice.

Durerea de umăr

Umărul este o articulație superficială cu o gamă largă de mișcare. Capul humeral este ținut pe loc de coafa rotatorilor, care face parte din capsula articulară. Tendoanele cuprinse în coafa rotatorilor aparțin infraspinosului și rotundului mic posterior, supraspinosului superior și rotundului mare și subscapularului anterior. Coafa rotatorilor (în special mușchiul supraspinos) împiedică capul humeral să se blocheze împotriva acromionului în timpul abducției; deltoidul se ridică și supraspinosul se retrage pentru a produce o mișcare de cotitură, iar tuberozitatea mai mare alunecă sub acromion fără conflict. Mișcarea în patologia umărului poate fi restricționată sau poate provoca durere. Diagnosticul precis al patologiei umărului este dificil de stabilit exclusiv prin examen clinic; imagistica este adesea necesară.

Durerea în umăr poate fi cauzată și de probleme la nivelul gâtului; diagnosticul diferențial este prezentat în **Cadranul 18.10**. Artrita inflamatorie precoce și polimialgia reumatică la vârstnici pot debuta cu dureri de umăr.

Tendinita coafei rotatorilor

Această afecțiune este o cauză frecventă de durere de umăr la toate vârstele. Apare după traumatisme în 30% din cazuri și este bilaterală în sub 5%. Durerea iradiază spre porțiunea superioară a brațului și este agravată de abducția și de ridicarea brațelor, mișcări care sunt adesea limitate. Durerea este mai accentuată la mijlocul razei de abducție și diminuă pe măsură ce brațul se ridică complet; fenomen numit „sindrom de arc dureros". Când pacientul este examinat din spate, scapula se rotește mai devreme decât de obicei în timpul ridicării. Ridicarea pasivă a brațului reduce conflictul și este mai puțin dureroasă. Durerea severă practic imobilizează articulația, deși se păstrează un grad rotație (comparați cu capsulita adezivă; vezi mai jos). Apare frecvent, ca fenomen de însoțire, contractura dureroasă a mușchiului trapez. Poate exista o bursită subacromială asociată. Bursita subacromială izolată apare după traumatism direct, la căderea pe brațul extins sau pe cot. Osteofitele acromioclaviculare cresc riscul de conflict și uneori trebuie îndepărtate chirurgical.

Radiografia este adesea normală, ecografia este foarte utilă întrucât evidențiază bursita, tendinita și rupturile parțiale sau complete ale tendoanelor. Injecțiile cu glucocorticoizi pot fi efectuate prin ghidaj ecografic.

Tratament

Analgezicele, AINS și/sau fizioterapia pot fi suficiente, dar durerea severă necesită infiltrații cu glucocorticoizi în bursa subacromială (vezi **Fig. 18.5**). Pacienții trebuie avertizați că 10% dintre ei vor prezenta agravarea durerii timp de 24–48 de ore după infiltrație. La 70% dintre pacienți, durerea se ameliorează în 5–20 de zile și pacienții își mobilizează singuri articulația. Fizioterapia este utilă în cazul persistenței rigidității. Dacă infiltrația liberă nu este eficientă, se pot încerca infiltrațiile cu glucocorticoizi ghidate ecografic.

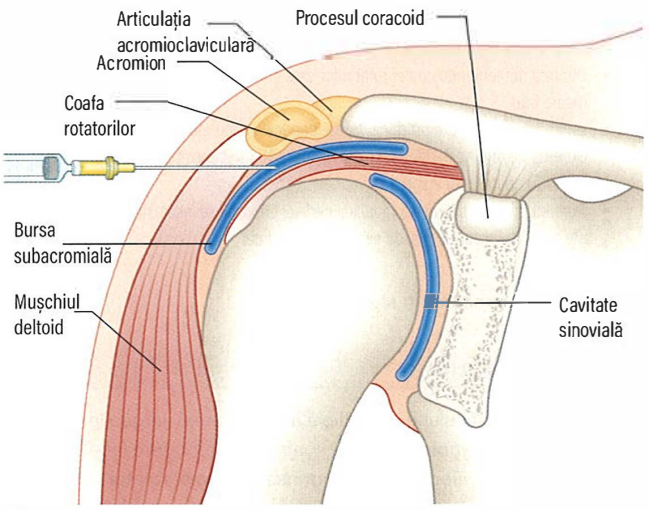


Fig. 18.5 Regiunea umărului cu ilustrarea locului de injecție și a spațiului subacromial.

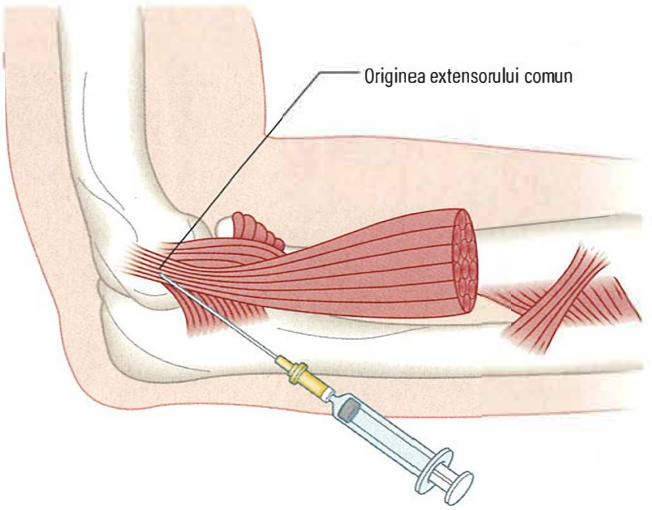


Fig. 18.6 Infiltrația în cotul tenismenului jucătorului de tenis.

Ruptura coafei rotatorilor

Ruptura coafei rotatorilor apare prin traumatism, dar poate fi și spontană la vârstnici și în PR. Abducția activă a brațului este limitată, însă pacienții învață să inițieze ridicarea brațului cu ajutorul brațului contralateral. Odată ridicat, brațul poate fi susținut de mușchiul deltoid. La persoanele mai tinere, ruptura este reparată chirurgical, însă acest lucru este rar posibil la vârstnici sau în PR. Unii pacienți beneficiază de intervenție artroscopică.

Tendinita și bursita calcifică

Depozitele de pirofosfat de calciu din tendon sunt vizibile pe radiografie, dar nu sunt întotdeauna simptomatice. Patogeneza nu este clară, deși ischemia ar putea juca un rol. Depozitul este localizat, cel mai frecvent, în apropierea marii tuberozități. Pot apărea dureri de umăr recurente, acute sau cronice și limitarea mobilității. Infiltrația cu glucocorticoizi poate ameliora durerea. Calcifierile pot persista dar pot și dispărea în timp. În cazul persistenței durerii se poate efectua aspirația sau spargerea depozitelor cu ultrasunete sub control ecografic. Îndepărtarea artroscopică este rar necesară.

Prezența cristalelor în bursa subacromială determină o bursită foarte dureroasă, care se însoțește de limitarea mobilității umărului. Umărul este cald și tumefiat, iar radiografic se evidențiază o opacitate difuză în bursă. Diagnosticul diferențial al bursitei calcifice se face cu guta, cu boala prin depozitare de pirofosfat de calciu și cu artrita septică. Aspirația și injecția cu glucocorticoizi pot ameliora durerea.

Capsulita adezivă (umărul „înghețat")

Această afecțiune poate să însoțească leziuni ale coafei rotatorilor sau poate surveni în urma hemiplegiei, a chirurgiei toracice sau a sânului, a infarctului miocardic sau la diabetici. Inițial, apare o durere severă de umăr și reducerea treptată a gradului de mișcare; urmează o fază „înghețată", caracterizată de pierderea tuturor mișcărilor umărului, dar cu durere mică. AINS și infiltrațiile intraarticulare de anestezic local și glucocorticoizi sunt utile în faza dureroasă. Ulterior, după săptămâni sau luni, apare o îmbunătățire treptată a funcției umărului. După ce durerea se ameliorează, kinetoterapia și fizioterapia, dar și intervenția artroscopică poate accelera recuperarea funcțională.

Durerea de la nivelul cotului

Durerea de la nivelul cotului poate fi secundară epicondilitei, artritei inflamatorii și ocazional, artrozei.

Epicondilita

Două sedii frecvente la care apare inflamație la locul inserției tendonului pe os (entezita) sunt epicondilul humeral lateral la inserția tendoanelor extensorilor („cotul tenismenului" sau epicondilita laterală) și epicondilul medial la inserția tendoanelor flexorilor („cotul golfului" sau epicondilita medială). În pofida numelor, niciuna dintre epicondilite nu are legătură cu sportul respectiv!

La examenul obiectiv există sensibilitate locală. La contracția mușchilor interesați apare durere în antebraț; tipic: la prehensiune sau ținerea unei plase grele (în epicondilita laterală) sau la ținerea unei tăvi (în cotul golfului). Durerea poate fi prezentă și în repaus.

Tratament

Recomandați repaus și îndrumați pacientul spre un kinetoterapeut. O infiltrație locală cu glucocorticoizi în punctul de sensibilitate maximă este utilă atunci când durerea este severă (**Fig. 18.6**), însă este nevoie de fizioterapie pentru a preveni recurențele. Nervul ulnar trebuie evitat când se efectuează infiltrația în epicondilita medială. Ambele patologii se rezolvă spontan în cele din urmă, dar ocazional persistă și atunci necesită decompresie chirurgicală.

Durerea de la nivelul mâinii și a încheieturii mâinii

Vezi **Cadranul 18.11**. Durerea de la nivelul mâinilor este cel mai frecvent secundară unor activități motrice repetate, legate de muncă. Atunci când durerea se însoțește de parestezii se suspectează o leziune neurologică la nivelul încheieturii mâinii, cotului sau gâtului. Dacă durerea și redoarea se agravează dimineața cauza este o tenosinovită sau o artrită inflamatorie. Distribuția durerii la nivelul mâinii indică adesea diagnosticul.

Tenosinovita

Tendoanele flexorilor degetelor sunt învelite de teci sinoviale. Inflamația acestora apare o dată cu utilizarea repetată sau necorespunzătoare sau în artrita inflamatorie. Îngroșarea tecilor tendinoase este adesea palpabilă.

Tenosinovita de flexori provoacă dureri în degete la prehensiune și redoarea matinală a mâinii. Uneori apare degetul în resort: când degetul rămâne blocat în flexie dimineața sau după prehensiune și trebuie întins printr-o mișcare pasivă realizată cu cealaltă mână. Uneori se poate palpa un nodul la nivelul tendonului, de obicei în porțiunea distală a palmei. Degetul în resort apare mai frecvent la pacienții diabetici.

Cadranul 18.11 Cauzele durerii de la nivelul mâinii și a încheieturii mâinii

Toate vârstele
- Traumatisme/fracturi
- Tenosinovită:
  - De flexori
  - De extensori
  - De Quervain
- Sindrom de tunel carpian
- Chiste sinoviale
- Artrită inflamatorie
- Fenomen Raynaud (vezi p. 1131)
- Sindromul durerii regionale complexe tip I (vezi p. 430)

Vârstnici
- OA mâin:
  - IFD (nodulii Heberden)
  - IFP (nodulii Bouchard)
  - Articulația carpometacarpiană 1
- Traumatism – fractura de scafoid
- Boala prin depozitare de pirofosfat de calciu
- Gută:
  - Acută
  - Tofacee

IFD/IFP, articulații interfalangiene distale/proximale.

Tenosinovita de extensori este mai puțin frecventă, excepție fac persoanele cu poliartrită reumatoidă. Tumefierea în clepsidră se extinde de pe partea dorsală a mâinii și sub retinaculul extensorilor.

Tenosinovita lui de Quervain interesează tendoanele policelui, respectiv scurt extensor al policelui și lung abductor al policelui și provoacă durere și tumefiere în zona stiloidei radiale. Există sensibilitate locală, iar durerea este agravată de flexia policelui în palmă.

Tratament

Se recomandă repaus, orteză și AINS. Infiltrația cu glucocorticoizi în vecinătatea tendonului (nu în tendon) ameliorează simptomele. Dacă simptomele persistă se poate recomanda intervenția chirurgicală.

Sindromul de tunel carpian

Apare prin compresiunea nervului median în spațiul limitat al tunelului carpian. De cele mai multe ori survine idiopatic, însă uneori cauza poate fi identificată ca îngroșări ligamentare, ale tendoanelor sau creșterea în dimensiune a oaselor. (Cauzele sunt prezentate la p. 888). Tabloul clinic este de obicei tipic și diagnostic – pacientul descrie amorțeală, furnicături și durere în teritoriul de distribuție al nervului median. Durerea poate iradia către antebraț. Atrofia mușchilor eminenței tenare apare concomitent cu pierderea funcției senzoriale la nivelul degetelor 1–3 și a jumătății radiale a degetului 4. Durerea poate fi reprodusă prin percuția nervului în tunelul carpian (semnul Tinel) sau prin menținerea încheieturii mâinii în flexie timp de 60 de secunde (testul Phalen).

Tratament

Se recomandă purtarea unei orteze care menține încheietura în dorsiflexie în timpul nopții, ceea ce ameliorează simptomele (este și test diagnostic); purtarea timp de câteva săptămâni poate duce la recuperare completă. Altfel, se efectuează infiltrații cu glucocorticoizi în tunelul carpian (evitați nervul!) care sunt eficiente în aproximativ 70% din cazuri; recurențe pot apărea. Simptomele persistente sau leziunile nervoase produc o latență prelungită în tunelul carpian în studiile de conducere nervoasă și necesită decompresie chirurgicală.

Alte afecțiuni care provoacă durere

Artrita inflamatorie

Aceasta se poate manifestă prin durere, tumefiere și redoare la nivelul articulațiilor mâinilor. În poliartrita reumatoidă articulațiile radioulnocarpiene, articulațiile interfalangiene proximale (IFP) și articulațiile metacarpofalangiene (MCF) sunt afectate simetric. În artrita psoriazică și în artrita reactivă poate apărea tumefiere unui deget (dactilită), dar și tumefierea articulațiile interfalangiene distale (IFD) și modificări ale unghiilor care apar într-o manieră asimetrică.

Artroza mâinii

Aceasta afectează articulațiile IFD și, mai puțin frecvent, articulațiile IFP, care sunt inițial tumefiate și roșii. Inflamația și durerea dispar, însă tumefierea osoasă rămâne.

Artroza primei articulații carpometacarpiene

Provoacă durere la baza degetului mare la palpare sau rigiditate nedureroasă la baza degetului mare. Apare frecvent la persoanele care au și OA a mâinii.

Fractura de scafoid

Apare durere în tabachera anatomică. Fractura nu este imediat evidentă pe radiografie; dacă există suspiciunea clinică se recomandă purtarea unei atele. Fracturile de scafoid netratate pot determina durere cronică prin defecte de sudura a oaselor.

Chistul sinovial

Chistul sinovial este o tumefiere gelatinoasă, adesea nedureroasă care apare prin ruptura parțială a capsulei articulare sau a tecii tendinoase. Apare frecvent la încheietura mâinii. Tratamentul nu este esențial, deoarece multe chiste se resorb sau nu provoacă probleme semnificative; în restul cazurilor se optează pentru excizie chirurgicală.

Contractura Dupuytren

Constă în fibroza palpabilă, nedureroasă a aponevrozei palmare, în cadrul căreia fibroblastele invadează dermul. Provoacă încrețirea pielii și fixare progresivă în flexie, de obicei a inelarului și a degetelor mici. Este mai frecventă la bărbați, la caucazieni, la diabetici și alcoolici. O fibroză similară poate apărea la picioare și este adesea mai agresivă. Infiltrațiile intralezionale cu glucocorticoizi pot ajuta în boala precoce; unii autori propun aponeurotomia transcutană cu acul. Injecțiile percutanate cu colagen a fost eficiente în mai multe studii clinice, astfel încât acestea constituie acum tratamentul de primă linie efectuat înainte de operație. Decompresia chirurgicală a contracturii este rezervată pentru cazurile cu deformare severă a degetelor.

Durerea lombară

Durerea lombară este o acuză frecventă. Apare adesea în contexte legate de munca fizică sau traumatisme și poate fi evitată prin utilizarea dispozitivelor de ridicat sau a altor dispozitive sau a scaunelor ergonomice de birou. Episoadele sunt în general de scurtă durată și autolimitate, iar pacienții se adresează mai frecvent unui kinetoterapeut sau unui osteopat decât unui medic. Durerea cronică de spate este responsabilă de 14% dintre cauzele de handicap pe termen lung în Marea Britanie. Cauzele sunt enumerate în **Cadranul 18.12**.

Cadranul 18.12 Cauze de durere lombară

Mecanică
- Traumatism
- Durere de origine musculară și ligamentară
- Spondiloză lombară
- OA articulațiilor fațetare
- Hernia discală lombară
- Stenoza de canal lombar, stenoza foraminală
- Spondilolisteză
- Hiperostoză idiopatică difuză (DISH)
- Fibromialgia (vezi p. 430)

Inflamatorie
- Infecție
- Spondiloartrită axială/sacroiliită (vezi p. 448)

Metabolică
- Tasări vertebrale osteoporotice (vezi p. 477)
- Osteomalacia (vezi p. 483)
- Boala Paget (vezi p. 482)

Neoplazică (vezi p. 485)
- Metastaze
- Mielom multiplu
- Tumori primare ale osului

Durere referată

Cadranul 18.13 Tratamentul durerii de spate

- Majoritatea pacienților care se adresează medicului de familie nu au nevoie de investigații
- Durere care apare între 20 și 55 de ani este foarte probabil mecanică, iar tratamentul constă în analgezie, repaus de scurtă durată și fizioterapie
- Pacienții ar trebui să rămână activi în limita toleranței durerii
- Tratamentul precoce al episodului acut, educația pacientului și programele de exerciții reduc problemele pe termen lung și previn apariția durerii cronice
- Fizioterapia în cazul durerii de spate necomplicate ameliorează durerea și este apreciată de pacienți
- Factori psihologici și sociali pot influența durata până la prezentare
- Un tratament corect reduce dizabilitatea pe termen lung

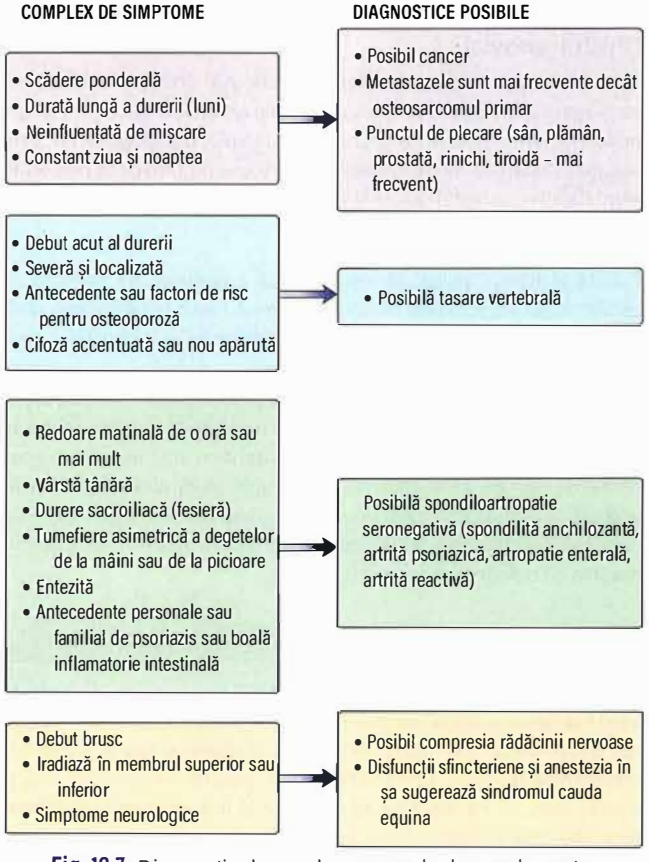


Fig. 18.7 Diagnosticul cauzelor severe de durere de spate.

Majoritatea cazurilor de lombalgie sunt necomplicate și au cauze mecanice. Tratamentul acestui tip de durere spate este rezumat în **Cadranul 18.13**. Anumite elemente din anamneză sau din examenul obiectiv pot să sugereze o cauză mai severă. Aceste ***„red flags"*** sunt rezumate în **Fig. 18.7** și cuprind următoarele:

- debut înainte de 20 de ani sau după 50 de ani
- durerea persistă mai mult de 6 săptămâni
- durerea este mai severă noaptea sau dimineața – atunci cauza este o artrită inflamatorie (ex. spondilita anchilozantă), o infecție sau este o tumoră a coloanei vertebrale
- durerea este asociată cu o boală sistemică, febră sau scădere în greutate
- este asociată cu simptome sau semne neurologice, în special incontinență cu debut recent, când poate fi vorba de sindromul cauda equina.

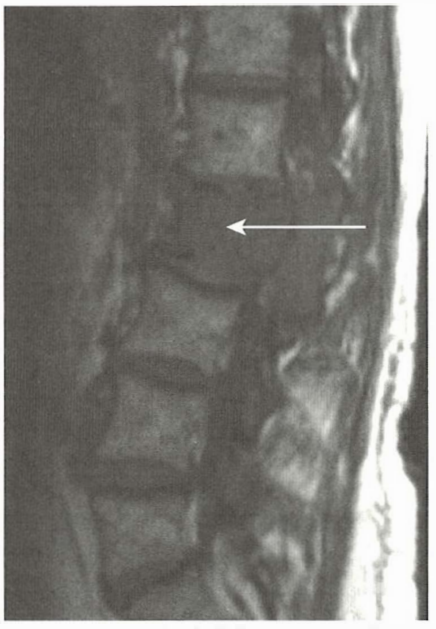


Fig. 18.8 Metastază osoasă la nivelul L2. Pacientul a prezentat durere de intensitate mare și scădere ponderală; avea antecedente de carcinom mamar.

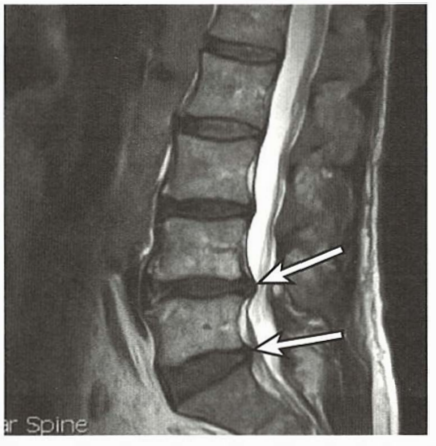


Fig. 18.9 IRM de coloană lombară. Se evidențiază o hernie discală importantă la nivelul L4/L5 și o hernie discală mai mică la L5/S1 (săgeată). Semnalul prezent la nivelul discurilor intervertebrale are semnificație de deshidratare.

Explorări paraclinice

- ***Radiografia de coloană vertebrală*** este necesară numai dacă durerea este asociată cu „red flags".
- ***IRM*** (**Fig. 18.8** și **18.9**) este preferat CT atunci când sunt prezente semne și simptome neurologice. Examinarea CT este superior IRM în patologia osului. Interpretarea imagisticii poate necesita opinia unui specialist.
- ***Scintigrafia osoasă*** este utilă în infecții și în neoplazii, dar poate fi pozitivă și în leziunile degenerative.
- ***Hemoleucograma, VSH-ul și biochimia*** se solicită numai când se suspectează o origine neoplazică, infecțioasă sau metabolică a durerii. VSH-ul și PCR-ul normal pot diferenția durerea mecanică de spate de o polimialgie reumatică, un diferențial probabil la vârstnici.

Durerea lombară mecanică

Durerea lombară mecanică începe brusc, poate fi recurentă și este ameliorată de repaus. Este adesea precipitată de un traumatism și

poate fi unilaterală sau bilaterală. De obicei, este de scurtă durată.

Examen obiectiv

Spatele este rigid și în ortostatism se poate evidenția o scolioză. Contractura musculară este vizibilă și palpabilă și poate determina durere și sensibilitate locală. Durerea se diminuează atunci când pacienții stau așezați sau în clinostatism. Repausul excesiv trebuie evitat. Odată ce un pacient dezvoltă durere de spate, deși episodul în sine este de obicei autolimitat, riscul de a dezvolta episoade ulterioare crește semnificativ. Factori de risc pentru recurență includ:

- sexul feminin
- vârsta înaintată
- durere cronică generalizată preexistentă (fibromialgie)
- factori psihosociali: suferința psihologică, un scor mic la evaluare subiectivă a stării de sănătate, insatisfacția la locul de muncă.

Durerile lombare cronice sunt o cauză majoră de dizabilitate și de absenteism la locul de muncă, însă consecințele pot fi reduse printr-un tratament corect, început precoce.

Mișcarea coloanei vertebrale are loc la nivelul discului intervertebral și a articulațiilor fațete posterioare, iar stabilitatea este realizată printr-un mecanism complex bazat pe ligamente și mușchi. Oricare dintre aceste structuri poate constitui o sursă de durere. Un diagnostic anatomic exact este dificil, dar uneori pot fi recunoscute sindroame tipice (vezi mai jos). Acestea sunt frecvent asociate cu spondiloză evidențiată radiologic, dar nu neapărat cauzate de aceasta (vezi p. 893).

Durerea de spate posturală apare la persoanele care stau în scaune proiectate prost, care nu susțin coloana.

Spondiloza lombară

Leziunea fundamentală în spondiloză are loc la nivelul discului intervertebral, o structură fibroasă a cărei capsule dure se inseră pe marginea vertebrele adiacente. Această capsulă înconjoară o zonă exterioară fibroasă și o zonă interioară gelatinoasă. Discul permite rotația și flexia coloanei.

Modificări ale structurii discurilor încep în adolescență sau la începutul decadei a treia și se accentuează odată cu vârsta. Zona interioară, gelatinoasă suferă modificări chimice, se rupe, se micșorează și își pierde complianța. Zona fibroasă înconjurătoare dezvoltă fisuri circumferențiale și/sau radiale. La majoritatea persoanelor, aceste fenomene sunt inițial asimptomatice și corespund unui aspect IRM de deshidratare. Ulterior discurile intervertebrale se subțiază și își pierd și mai mult din complianță. Aceste schimbări determină apariția unor hipertrofii circumferențiale a ligamentelor intervertebrale.

În vertebrele adiacente modificările reactive se dezvoltă; osul devine sclerotic și se formează osteofite în jurul marginii vertebrei (vezi **Fig. 18.9**). Cele mai frecvente sedii de spondiloză lombară sunt L5/S1 și L4/L5.

La persoanele tinere, discul poate prolapsa în platoul unei vertebre adiacente, ceea ce determină apariția nodulilor Schmorl pe radiografie. Acest proces este nedureros, dar poate accelera degenerarea discului.

Spondiloza poate fi asimptomatică, dar poate provoca:

- dureri de spate mecanice episodice
- rigidizarea progresivă a coloanei vertebrale
- dureri la nivelul articulațiilor fațetare
- hernie acută de disc, cu sau fără iritarea rădăcinii nervoase
- stenoză spinală
- spondilolisteză.

Sindromul fațetelor articulare

Spondiloza lombară determină OA secundară la nivelul articulațiilor fațetare nealiniate. Durerea se agravează tipic la extensia spatelui și la revenirea din flexie. Durerea este localizată lombar, este uni- sau bilaterală și iradiază către fesă. Articulațiile fațetare sunt bine vizualizate la IRM, care poate descrie OA, efuziune lichidiană sau chiste sinoviale. Infiltrația articulară efectuată sub ghidaj imagistic poate ameliora simptomatologia, însă valoarea acesteia pe termen lung este neclară. Pot fi utile fizioterapia pentru reducerea hiperlordozei și scăderea ponderală.

Tratamentul durerii mecanice de spate

Se recomandă analgezie adecvată pentru a permite mobilizarea normală și evitarea repausului la pat, în asociere cu fizioterapia, programe de kinetoterapie pentru creșterea tonusului musculaturii spatelui și manipulare. Manipularea produce ameliorarea mai rapidă a durerii la unii pacienți. Acupunctura poate fi de ajutor. Educarea pacienților cu privire la tehnica corectă de ridicare și un program de exerciții regulat pot preveni recurența durerii. Majoritatea episoadelor sunt autolimitate, indiferent de tratamentul urmat. O abordare pozitivă reduce probabil apariția durerii cronice. Recomandați adoptarea unei poziții confortabile de somn folosind o saltea de fermitate medie (nu tare).

Hernia acută de disc

Porțiunea centrală gelatinoasă a discului intervertebral poate extruda printr-o fisură în zona fibroasă înconjurătoare, ceea ce provoacă durere acută și contractură musculară. Aceste evenimente sunt adesea autolimitate. O hernie de disc apare când extrudarea se extinde dincolo de limitele zonei fibroase (vezi **Fig. 18.9**). Cel mai slab punct se află posterolateral, unde discul herniat poate comprima rădăcinile nervoase spinale emergente în canalul radicular.

Episodul începe adesea dramatic, în timpul unei ridicări, răsucirii sau aplecări și produce o asociere tipică de lombalgie și contractură musculară, cu durere severă, lancinată, parestezii și semne neurologice la unul dintre membrele inferioare (rar la ambele). Durerea de spate este difuză, de obicei unilaterală și iradiază în fesă. Contractura musculară determină apariția unei scolioze care se reduce în clinostatism. Durerea radiculară apare de la debut sau la scurt timp după. Localizarea durerii și a celorlalte simptome este determinată de rădăcina nervoasă afectată (**Cadranul 18.14**). O hernie de disc centrală înaltă poate provoca compresia cordonului medular cu manifestări clinice tipice (neuron motor superior); compresia cordonului medular sub L2/L3, produce leziuni de neuron motor inferior.

Examen obiectiv

La examinare, se evidențiază adesea scolioză și contractură musculară. Testul Laseque, (ridicarea membrului inferior cu genunchiul în extensie, în timp ce pacientul sa află în clinostatism) este pozitiv în hernia de disc inferioară – ridicarea piciorului peste 30° produce durere care iradiază pe picior în jos, dincolo de genunchi. În durerea mecanică poate să apară limitarea ușoară sau durere lombară la

Cadranul 18.14 Compresiunea rădăcinii nervoase la nivelul coloanei lombare: semne și simptome

Rădăcina nervoasă	Modificări senzoriale	Abolirea reflexului	Slăbiciune	Sediul herniei discale
L2	Fața anterioară a coapsei	Niciunul	Flexia/adducția șoldului	L1/2
L3	Fața medială a coapsei și genunchiul	Genunchi	Extensia genunchiului	L2/3
L4	Fața medială a coapsei	Genunchi	Extensia genunchiului	L3/4
L5	Fața laterală a coapsei Fața dorsală și medială a piciorului	Niciunul	Inversia piciorului Dorsiflexia degetelor de la picioare	L4/5
S1	Gamba posterioară Marginea laterală a piciorului	Gleznă	Flexia plantară a piciorului	L5/S1

această mișcare. Dacă apare durere în piciorul afectat și la ridicarea piciorului contralateral este cel mai probabil vorba de o hernie discală centrală sau foarte mare. Verificați dacă există pierdere senzorială în regiunea perianală sau retenție urinară sau incontinență, semne care ar putea indica sindromul cauda equina – o urgență neurochirurgicală (vezi p. 893). O hernie de disc superioară determină durere la nivelul coapsei anterioare la flexia genunchiului din poziția culcat pe burtă.

Tratament

Recomandați o perioadă scurtă (2–3 zile) de repaus la pat (stând complet întins în hernia de disc inferioară și semiînclinat în hernia de disc superioară) în asociere cu analgezice și miorelaxante. Odată ce durerea devine tolerabilă, încurajați pacientul să se mobilizeze și îndrumați-l la un kinetoterapeut pentru exerciții și educație de prevenție. IRM este investigația de elecție care evidențiază modificările discale și eventuala compresie nervoasă. Infiltrațiile ghidate imagistic la nivel epidural sau la rădăcina nervoasă diminuează rapid durerea, deși nu este clar dacă accelerează rezoluția sau previn chirurgia. Injecțiile epidurale caudale sunt mai puțin eficiente decât cele lombare. Pentru aceste proceduri trebuie să fie disponibil echipament de resuscitare. Îndrumați pacientul spre neurochirurg pentru microdiscectomie sau hemilaminectomie în următoarele situații: semnele neurologice sunt severe, durerea persistă și este severă mai mult de 6–10 săptămâni sau dacă hernia de discul este centrală. Dacă este afectat tonusul vezicii urinare sau al sfincterului anal, cazul devine o urgență neurochirurgicală.

Stenoza de canal lombar și stenoza foraminală

Pierderea progresivă a înălțimii discului, OA fațetelor articulare, osteofitele posterolaterale și hipertrofia ligamentului flavum – toate contribuie la stenoza foraminală. Aceste modificări provoacă dureri radiculare sau claudicație spinală - durere și parestezii în teritoriul de distribuție al nervului interesat; aceste simptome sunt tipic declanșate de mers și ameliorate de repaus. Diagnosticul diferențial al claudicației spinale cu claudicația intermitentă din boala arterială periferică se face prin prezența simptomelor senzoriale, a ameliorării mult mai lente a durerii în repaus și prin prezența pulsurilor normale la nivelul picioarelor în stenoza spinală. Similar, stenoza spinală cervicală poate produce claudicație spinală cu semne și simptome la nivelul membrelor superioare.

Investigația de elecție pentru a localiza leziunea și a evalua extensia stenozei spinale este IRM. Stenoza canalului medular la mai mult de un segment survine cel mai frecvent în contextul unei spondiloze severe și/sau al unei stenoze congenitale. Clinic, apar dureri de fesă și în membrele inferioare bilateral, apare o senzație de „greutate" în picioare sau parestezii la mers. Ajută repausul și aplecarea înainte – o manevră care deschide canalul spinal. Trebuie solicitat consult neurochirurgical.

Spondilolisteza

Apare la adolescenți și la adulții tineri datorită defectelor congenitale bilaterale ale pars interarticularis care provoacă instabilitate și permit unei vertebre să alunece, în prezența sau nu a unor traumatisme anterioare. Rar, apare sindromul de coadă de cal, cu pierderea controlului vezicii urinare și a sfincterului anal și apariția anesteziei „în șa". Diagnosticul se stabilește imagistic – poate fi pus pe radiografie simplă, dar IRM poate fi necesar în cazul în care se suspectează o compresiune nervoasă sau sindromul de coadă de cal. Durerea lombară la adolescenți trebuie investigată; spondilolisteza impune evaluare ortopedică. Este necesară monitorizarea în perioada de creștere.

La persoanele mai în vârstă poate apărea spondilolisteza degenerativă în contextul spondilozei lombară și a artrozei articulațiilor interfațetare.

Hiperostoza idiopatică difuză

Hiperostoza scheletală idiopatică difuză (DISH, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis sau boala Forestier) interesează elemente spinale și extraspinale. Provoacă osteofite și osificare ligamentară și se caracterizează prin formarea de punți osoase în porțiunile anterolaterale ale vertebrelor. Coloana vertebrală este rigidă, dar nu întotdeauna dureroasă, în ciuda modificărilor importante observate pe radiografia simplă, care reprezintă investigația de elecție pentru această patologie. Calcificarea la nivelul inserțiilor musculare în jurul pelvisului este vizibilă radiologic. Modificări similare apar la nivelul patelei și a picioarelor. Apare frecvent la persoanele cu sindrom metabolic (indice de masă corporal mare, diabet zaharat, hipertensiune arterială și dislipidemie; vezi p. 1250).

Tratamentul constă în analgezie sau AINS pentru durere și exerciții pentru a menține posibilă mișcarea în toate planurile și forța musculară.

Fractura osteoporotică a coloanei vertebrale

Osteoporoza este asimptomatică, dar duce la un risc crescut de fractură, în special a colului femural, a încheieturii mâinii și vertebrelor toracice sau lombare. Fracturile vertebrale se pot dezvolta în absența unui traumatism sau în urma unor traumatisme minore. Tasările vertebrale pot fi asimptomatice sau pot provoca dureri localizate agonizante, care iradiază în jurul coastelor și a abdomenului. Fracturi multiple duc la accentuarea cifozei toracice; ele provoacă dizabilitate și reducerea calității vieții. Diagnosticul este confirmat radiologic – se observă pierderea înălțimii și corpului vertebral, cu respectarea platourilor vertebrale și a pediculilor vertebrali. Edemul osos evidențiat la IRM indică o fractură recentă. Trebuie exclusă o neoplazie sau un eventual fond patologic pe a survenit tasarea.

Tratament

Se recomandă repaus la pat și analgezie până când intensitatea durerii începe să diminueze, fapt ce poate dura câteva săptămâni, iar ulterior se recomandă mobilizare treptată. Spitalizarea poate fi justificată și se pot administra bisfosfonați intravenos sau calcitonină subcutanat sau intranazal pentru a diminua durerea. După episod, pacientul poate rămâne cu o deformare sau chiar cu durere reziduală.

Rolul vertebroplastiei percutanate și a chifoplastiei cu balon rămâne neclar; nu există studii randomizate controlate (RCT) care să demonstreze vreun beneficiu. Ambele proceduri implică introducerea unui ac printr-un canal în corpul vertebral afectat sub ghidaj CT, cu scopul de a stabiliza fractura. Chifoplastia implică umflarea unui balon umplut cu ciment acrilic pentru a restabili forma vertebrei. Vertebroplastia reprezintă injectarea de ciment, fără a restabili forma vertebrală. Ameliorarea durerii apare în ambele cazuri, dar riscurile sunt mai mari în vertebroplastie.

Măsurarea densității osoase și tratamentul preventiv al osteoporozei sunt esențiale (vezi p. 477).

Discita septică

Poate cauza durere severă și distrucția rapidă a vertebrei adiacente. IRM este investigația de elecție care stabilește diagnosticul. Odată cu stabilirea diagnosticului este necesar un consult neurochirurgical de urgență.

Spondilita anchilozantă

Durerile fesiere și rigiditatea lombară apărute la adulții tineri sugerează o spondiloartrita axială (ex. spondilita anchilozantă), în special dacă simptomatologia se agravează noaptea sau dimineața.

Durerea de șold

Șoldul se referă la aria localizată între zona fesieră superioară, trohanter și zona inghinală. Rugați pacientul să vă indice localizare durerii și traiectul iradierii (**Cadranul 18.15**).

Coxartroza

Este cea mai frecventă cauză de durere a articulației coxofemurale la persoanele de peste 50 de ani (vezi pagina 433). Determină dureri la nivel fesier și inghinal la mers și în ortostatism. Rigiditatea mișcării poate determina dificultăți la îmbrăcarea unei șosete sau mers șchiopătat. Apariția bruscă a durerii poate fi asociată cu efuziune lichidiană vizibilă imagistic (ex. IRM, ecografie) și poate fi tratată local prin infiltrație cu glucocorticoizi ghidată ecografic. Durerea severă dată de artroză poate fi prezentă chiar și în repaus și determină o postură anormală și tulburări de mers. În cazurile severe singura terapie cu rezultate este endoproteza totală de șold.

Sindromul durerii laterale de șold: bursita trohanteriană și tendinopatia gluteului mijlociu

Acest sindrom se poate datora bursitei trohanteriene, traumatismelor sau exercițiilor fizice la persoane neantrenate. Apare, de asemenea, în artrita inflamatorie. Durerea la nivelul trohanterului este mai accentuată la urcarea scărilor, atunci când pacientul stă culcat pe partea afectată sau își încrucișează picioarele. Nu există un tratament dovedit a fi eficient, însă pot fi benefice exercițiile și infiltrațiile locale cu glucocorticoizi. Rar, poate fi necesară intervenția chirurgicală. Durerea laterală de șold poate fi și referată de la nivelul coloanei lombare superioare. O ruptură de tendon gluteu mijlociu la inserția pe trohanter provoacă un sindrom similar, dar nu răspunde la terapia cu glucocorticoid local.

Meralgia parestezică

Această afecțiune provoacă pierderea sensibilității și disestezie (cu caracter de arsură sau sensibilitate crescută la atingerea ușoară) la nivelul feței anterolaterale a coapsei. Apariția poate fi precipitată de o creștere bruscă a greutății corporale, de un traumatism sau o intervenție chirurgicală la nivelul pelvisului. Este de obicei autolimitată, dar simptomele pot fi ameliorate de către administrarea de amitriptilină sau gabapentină, seara.

Fractura de col femural

Această fractură apare de obicei după o cădere; rar, survine spontan. Se manifestă prin dureri în zona inghinală și a coapsei, încărcare piciorului este dureroasă sau imposibilă. Obiectiv, piciorul este scurtat și în rotație externă. Uneori, fractura nu este cu deplasare și rămâne nedetectată. Radiografia este diagnostică. La orice fractură de șold, în special cea apărută după un traumatism minim, trebuie efectuată osteodensitometrie pentru evaluarea osteoporozei (vezi p. 477).

Osteonecroza avasculară de cap femural

Această afecțiune este mai puțin frecventă, dar apare la orice vârstă. (Factorii de risc sunt discutați la p. 482.) Se manifestă prin dureri severe de șold. Radiografia simplă poate diagnostica patologia doar după câteva săptămâni, când la polul superior al capului femural se observă o zonă bine demarcată, cu densitate osoasă crescută. Osul afectat se poate prăbuși. În faza inițială, în care radiografia este normală, scintigrafia osoasă sau IRM pot obiectiva, evidențiind edemul măduvei osoase.

Cadranul 18.15 Durerea de șold: cauze

Patologia șoldului	Principala localizare a durerii
Coxartroza	Inghinal, fesier, anterior pe coapsa până la genunchi
Bursita trohanteriană (sau tendinoza gluteului mediu)	Până la genunchi
Meralgia parestezică	Fața anterolaterală a coapsei până la genunchi
Durere referată de la spate	Fesier
Durere de articulație interfațetară	Fesier și pe fața posterioară a coapsei
Fractură de col femural	Inghinal și fesier
Artrita inflamatorie	Inghinal, fesier, anterior pe coapsa până la genunchi
Sacroiliita (spondilita anchilozantă)	Fesier
Necroza avasculară	Inghinal și fesier
Polimialgia reumatică	Coloană lombară, fesier și coapse

Artrita inflamatorie a șoldului

Artrita inflamatorie produce durere la nivel inghinal și rigiditate, mai accentuate dimineața. În poliartrita reumatoidă durerea de șold este rară, artrita coxofemurală apărând doar în formele severe de boală. Spondilita anchilozantă și alte spondiloartropatii seronegative determină artrită inflamatorie de șold la persoanele tinere.

Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică se caracterizează prin durere la nivelul șoldului, feselor și coapselor, bilateral, precum și prin redoare; simptomele sunt mai accentuate dimineața și apar tipic la pacientul vârstnic (vezi p. 464). Mai apar dureri la nivelul gâtului și a umerilor.

Durerea de genunchi

Stabilitatea genunchiului este asigurată de ligamentele și de forța musculară a mușchiului cvadriceps. Genunchiul este frecvent lezat, în special în timpul sportului. Traumatismele și suprasolicitarea genunchiului duc la o varietate de leziuni peri- și intraarticulare. Unele leziuni sunt autolimitante, altele necesită fizioterapie, infiltrație locală cu glucocorticoizi sau intervenții chirurgicale.

Durerile de genunchi pot avea cauze intr- sau extraarticulare, date de țesuturile moi periarticulare (**Cadranul 18.16**). Acumularea de lichid intraarticular (colecție lichidiană) are cel mai probabil cauză intraarticulară; cauza specifică poate fi stabilită prin artrocenteză.

Colecțiile intraarticulare de la nivelul genunchiului

Lichidul intraarticular de la nivelul genunchiului provoacă tumefiere, rigiditate și durere. Durerea este mai severă atunci când debutează acut datorită extensiei rapide a capsule articulare, sediu ce conține receptori ai durerii. Anamneza trebuie să includă antecedentele medicale personale și familiale și istoricul consumului de medicamente.

Examen obiectiv

O colecție intraarticulară mare, sub tensiune este ușor de observat și de palpat pe ambele părți ale patelei, dar și suprapatelar. Colecția lichidiană întârzie întoarcerea patelei după percuția efectuată cu genunchiul relaxat în extensie („șocul rotulian"). Colecțiile articulare mici devin evidente la mobilizarea patelei, atunci când pacientul este culcat, cu cvadricepsul relaxat („bulge sign").

Cadranul 18.16 Cauzele durerii de genunchi

Patologie intraarticulară
- Artroza
- Artrita
- Ruptura de menisc
- Ruptura de ligament încrucișat
- Condromalacia
- Osteocondrita disecantă
- Osteonecroza

Patologie periarticulară

Medial
- Entorsa ligamentului medial
- Bursita anserină

Anterior
- Bursita prepatelară
- Bursita infrapatelară
- Entezita tendonului cqvadriceps
- Boala Osgood-Schlatter

Posterior
- Chistul popliteal (Baker

Altele
- Sindromul de hipermobilitate
- Durere referată din articulația șoldului

Traumatisme și suprasolicitare

Explorări paraclinice

Acestea sunt:

- analize de sânge (acid uric, culturi de sânge)
- artrocenteza (aspirația) și examenul colecțiilor lichidiene ale genunchiului (vezi **Fig. 18.2**).

Tehnica artrocentezei este descrisă în **Cadranul 18.7**. Dacă lichidul obținut este foarte tulbure, este vorba cel mai probabil de o artrită septică, sau ocazional de gută. Lichidul ușor tulbure și ușor sangvinolent, care nu coagulează, este înalt sugestiv pentru boala prin depozitare de pirofosfat de calciu. Sângele care coagulează sugerează o hemartroză. Atunci când se suspectează sepsis se trimite lichidul articular la laborator pentru efectuarea colorației Gram și a culturii. Pentru identificarea cristalelor se examinează lichidul la microscop, în lumină polarizată (vezi p. 436).

Durerea din patologia intraarticulară a genunchiului

Gonartroza

Modificări radiografice minore de artroză sunt foarte frecvent întâlnite peste 50 de ani (vezi **Fig. 18.16**). OA genunchiului nu provoacă de obicei durere, aceasta apare mai degrabă prin leziunea țesuturilor moi periarticulare. Aspectul radiologic și gradul de durere resimțit în artroza genunchiului nu sunt strâns corelate. Modificările marcate de tip genu valgum sau genu varum sau fixarea în flexie sugerează artroză severă. În cazurile severe tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală, de obicei protezarea genunchiului. În cazuri mai ușoare, analgezia, fizioterapia și infiltrația intraarticulară cu glucocorticoizi pot fi benefice.

Artrita inflamatorie a genunchiului

Monoartrita de genunchi se acompaniază de durere severă și roșeață marcată și este cauzată de artrita septică, gută sau boala prin depozitare de pirofosfat de calciu. La persoanele în vârstă, cu artroză moderată sau severă, se poate observa o colecție intraarticulară limpede și vâscoasă (vezi p. 434). Afectarea izolată a genunchiului este rar întâlnită în poliartrita reumatoidă, însă poate fi prezentă în spondiloartrita seronegativă.

Hemartroza genunchiului

Această afecțiune este cauzată de:

- traumatisme: ruptura de menisc, de ligamente încrucișate sau de capsulă sinovială
- tulburări de coagulare sau sângerare: ex. hemofilia, anemia falciformă, boala von Willebrand.

Ruptura de menisc

Meniscul reprezintă un fibrocartilaj parțial atașat ce stabilizează condilii femurali rotunjiți pe platoul tibial plat. La tineri este rezistent, dar rezistența scade odată cu vârsta. Deteriorarea meniscului poate surveni în accidentări, în special în sporturi care implică răsucire și aplecare. Anamneza permite adesea stabilirea diagnosticului: pacientul prezintă durere acută la nivelul genunchiului în partea medială sau laterală, iar la câteva ore de la traumatism apare tumefierea articulației. La palpare, partea afectată a genunchiului este sensibilă. În cazul unei rupturi mari de menisc, genunchiul se poate bloca în flexie. Este recomandată aplicarea imediată de gheață. Examinarea IRM obiectivează ruptura de menisc (**Fig. 18.10**). În majoritatea cazurilor, în special la sportivi, reparația artroscopică timpurie a meniscului rupt este esențială. Intervenția chirurgicală reduce recurența durerii, tumefierea și fixarea în flexie, dar nu și riscul de artroză secundară. La pacienții vârstnici cu artroză și ruptură de menisc, intervenția chirurgicală este la fel de eficientă ca și fizioterapia. Pe termen lung, beneficiul reparației timpurii a rupturilor de menisc nu este încă cunoscut. Tonifierea postchirurgicală a cvadricepsului permite reluarea mai rapidă a activității sportive sau a altor activități.

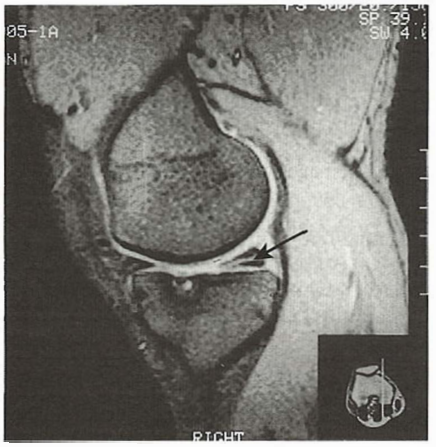


Fig. 18.10 Imagine IRM a genunchiului. Este ilustrată o ruptură completă a cornului posterior a meniscului medial, care se extinde până la suprafața inferioară (săgeată).

Ruptura de ligamente încrucișate

Ruptura de ligamente încrucișate este responsabilă de aproximativ 70% din hemartrozele genunchiului la tineri. Coexistă frecvent cu o ruptură de menisc. Rupturile parțiale de ligamente încrucișate sunt dificil de diagnosticat clinic. La flexia de 90° a genunchiului, ruptura de ligament încrucișat anterior permite deplasarea tibiei anterior de femur. IRM este investigația de elecție. Acest tip de leziune necesită consult ortopedic de urgență; chirurgia reconstructivă este de obicei necesară la adulții tineri activi. Artroza secundară apare frecvent.

Condromalacia patelei

Diagnosticul se stabilește artroscopic. Cartilajul retropatelar devine fibrilat. În cele mai multe cazuri, durerea dispare în cele din urmă. În cazul în care survine dislocarea patelară secundară, sau în cazul dislocării patelare recurente la fetele adolescente poate fi necesară intervenția chirurgicală.

Osteocondrita disecantă

Osteocondrita disecantă se manifestă cu durere și tumefiere de genunchi la adolescenții și adulții tineri, mai frecvent la sexul masculin. Survine probabil în context traumatic, posibil pe un teren ereditar predispozant. Un fragment de osului cu cartilajul atașat se detașează prin forfecare, cel mai frecvent din partea laterală a condilului femural medial.

Apare durere după efort fizic, iar în cazul în care fragmentul devine liber, genunchiul se blochează. Leziunea se vizualizează pe radiografia simplă sau la IRM; acesta are o sensibilitate mai mare, în special dacă fragmentul nu este deplasat. În cazul leziunilor fără deplasare este recomandat repausul fizic și ulterior exerciții de kinetoterapie de tip contracții izometrice de cvadriceps. Fragmentele libere pot fi fixate artroscopic sau înlăturate. O leziune similară, care afectează condilul femural lateral apare la persoanele în vârstă.

Osteonecroza spontană a genunchiului

Osteonecroza poate apărea spontan sau posttraumatic. Se manifestă prin durere locală, iar la IRM sau la SPECT se evidențiază modificări importante de măduvă osoase (**Fig. 18.11**). Trebuie evitată încărcarea membrului inferior. Uneori se administrează perfuzii cu pamidronat. Osteonecroza spontană a genunchiului poate progresa până la infarct osos și poate fi necesară protezarea articulară.

Durerea în patologia periarticulară a genunchiului

Durerea în compartimentului medial al genunchiului

Durerea în compartimentul medial al genunchiului poate fi dată de o întindere de ligament colateral medial sau lateral, cel medial fiind mai frecvent afectat. Apare durere la nivelul inserției ligamentului pe

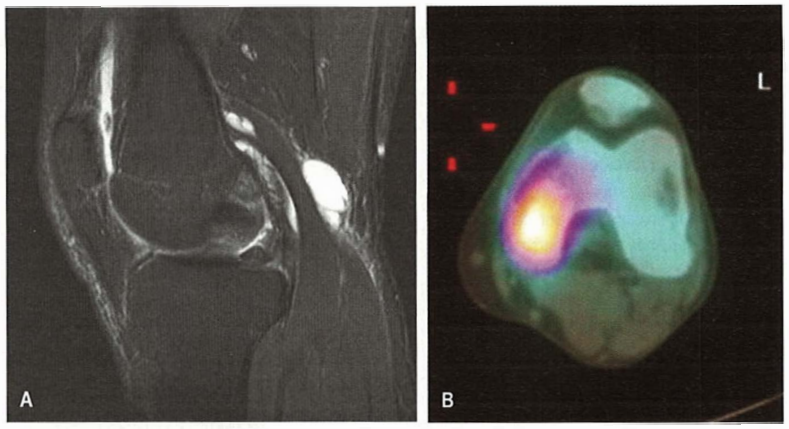


Fig. 18.11 Osteonecroza spontană a genunchiului. (A) Imagine IRM ce ilustrează hipersemnal la nivelul părții anterioare a condilului femural, o colecție intraarticulară mică și un chist popliteal. (B) Imagine SPECT ce ilustrează hipersemnal în condilul femural posteromedial.

porțiunea medială și superioară a tibiei, care este agravată de ortostatism prelungit sau de punerea în tensiune a ligamentului afectat.

Bursita anserină provoacă durere și sensibilitate localizată la 2–3 cm sub linia articulară posteromedială, în partea superioară a tibiei la nivelul bursei. Apare la femeile obeze, mai ales cu genu valgum și la înotători în stilul bras.

Tratamentul include fizioterapie și injecții locale cu glucocorticoizi.

Durerea în compartiment anterior al genunchiului

Durerea la nivelul compartimentului anterior al genunchiului apare frecvent la adolescenți. În cele mai multe cazuri, investigațiile nu identifică o cauză specifică, situație în care, durerea este încadrată ca „sindrom al durerii anterioare de genunchi"; simptomatologia remite cu trecerea timpului. Tratamentul constă în contracții izometrice de cvadriceps și în evitarea tocurilor înalte. Pacienții și părinții au adesea nevoie de asigurarea fermă că simptomatologia va remite spontan în timp. Hipermobilitatea articulațiilor provoacă de asemenea dureri articulare și rar, luxație patelară recurentă (vezi p. 432).

Bursita pre- și infrapatelară

Apare la cei a căror locuri de muncă implică statul în genunchi (femei de servici, clerici, parchetari etc). Se manifestă prin durere locală, sensibilitate la palpare și uneori tumefiere. Se recomandă evitarea îngenunchierii și tratamentul local cu glucocorticoid la nivelul bursei. Ca și complicație, poate să apară bursită septică.

Boala Osgood–Schlatter

Boala Osgood–Schlatter provoacă durere și tumefiere la nivelul tuberculului tibial. Reprezintă o inflamație a apofizei de tracțiune a tendonului patelar și apare în special la adolescenți care practică sport.

Entezita

Entezita poate apărea la capătul patelar al tendonului cvadricepsului (genunchiul săritorului).

Durerea în compartimentul posterior al genunchiului

Chistul popliteal (Chistul Baker)

La aproximativ 5% dintre persoanele cu colecție lichidiană la nivelul genunchiului, se dezvoltă un chist popliteal dureros. La unele persoane, bursa semimembranoasă are o conexiune asemănătoare unei valve cu genunchiul, permițând colecției lichidiene intraarticulare să curgă în bursă, dar nu și înapoi. Chistul este cel mai bine observat și palpat în fosa poplitee, cu pacientul în ortostatism.

Ruptura de chist popliteal

Lichidul sinovial ajunge în țesutul moale al fosei poplitee și al gambei superioare unde provoacă durere bruscă și intensă, tumefiere și sensibilitate la nivelul gambei superioare.

Istoricul patologiei genunchiului și apariția bruscă a durerii și sensibilității înalte la nivelul gambei superioare sugerează mai degrabă un chist rupt decât o tromboză venoasă profundă (TVP). Examenul ecografic face distincția clară între un chist popliteal rupt și TVP și astfel poate fi evitat un tratament necorespunzător cu anticoagulante. Tratamentul chistului Baker rupt include analgezice sau AINS, repaus cu piciorul ridicat, evitarea eforturilor. Se poate efectua artrocenteza și infiltrația locală cu glucocorticoizi.

Durerea de gambă și de gleznă

Boala Sever

Aceasta este o inflamație a apofizei, dată de tracțiunea tendonului Ahile la tineri (comparați cu boala Osgood–Schlatter, p. 427).

Durerea la inserția tendonului lui Ahile pe calcaneu este dată de entezită. Aceasta poate fi traumatică sau apare în cadrul unei spondiloartrite. Purtarea de încălțăminte cu toc reduce durerea. Ocazional, este necesară o injecție cu glucocorticoid în proximitatea imediată a entezei.

Patologia tendonului ahilian

Apare tumefiere dureroasă la câțiva centimetri deasupra inserției tendonului. Sunt contraindicate mersul desculț și săriturile. Lezarea sau ruptura tendinoasă poate apărea secundat terapiei cu quinolone, ex. ciprofloxacină. Efectuarea unei ecografii cu infiltrație ecoghidată este utilă. (Atenție: o infiltrație în tendon poate determina ruptura tendonului.) Se utilizează concentrat trombocitar din ser autolog, dar dovada eficacității este slabă. Procedurile pentru îndepărtarea sau sclerozarea vaselor de neovascularizație din zonele inflamate ar putea fi de ajutor.

Bursita ahiliană

Aceasta este localizată anterior de tendon și poate fi tratată prin infiltrare de glucocorticoid într-un mod relativ sigur.

Sindromul de compartiment

Mușchii porțiunii inferioare a membrului inferior sunt organizați în compartimente fasciale, cu un spațiu mic de expansiune. Sindroamele de compartiment pot fi acute și severe.

În ***sindromul tibial anterior*** durerea este severă și localizată în porțiunea anterioară a tibiei, uneori apare piciorul plat. Se efectuează decompresiune chirurgicală de urgență pentru a preveni necroza musculară.

Sindromul de compartiment cronic produce durere în porțiunea inferioară a membrului inferior, care este agravată de exerciții fizice și poate fi confundată cu o boală vasculară sau neurologică.

Cadranul 18.17 Cauzele durerii de picior și de călcâi

Durerea de picior
- Structural – picior plat (pronație) sau cu arcadă accentuată (supinație)
- Hallux valgus/rigidus (±artroză)
- Metatarsalgia
- Neurinomul Morton
- Fractura de stres
- Artrita inflamatorie
- Acută, monoarticulară – gută
- Cronică, poliarticulară – poliartrita reumatoidă
- Cronică, pauciarticulară – spondiloartrită
- Sindromul de tunel tarsian

Durerea de călcâi
- Fasciita plantară: sub călcâi
- Pinten calcanean: sub călcâi
- Tendinita ahiliană/bursita: în spatele călcâiului
- Boala Sever: în spatele călcâiului
- Artrita gleznei/articulației subtalare

Durerea de picior

Vezi **Cadranul 18.17**. Picioarele sunt expuse la presiuni extreme la încărcare sau la purtarea de încălțăminte inadecvată. Durerea piciorului este frecventă. La practicarea activităților sportive, în plimbările lungi sau chiar și ortostatism prelungit, mai ales la persoanele cu picior plat congenital, este esențială purtarea de pantofi cu talpa lată și groasă.

Două tipuri de deformări ale piciorului care apar frecvent sunt:

- ***Piciorul plat.*** Apare o presiune exagerată pe gleznă care împinge piciorul în valgus (eversie). Un picior plat este rigid, cu mobilitate redusă.
- ***Piciorul scobit*** **(accentuare a bolții plantare).** Se pune presiune pe porțiunea laterală a piciorului și pe articulațiile metatarsiene.

Piciorul este afectat în multe patologii inflamatorii. După mână, articulațiile piciorului sunt cele mai frecvent afectate în poliartrita reumatoidă. Diagnosticul depinde de identificarea tiparului articulațiilor afectate, precum și de bolile asociate (ex. psoriazis).

Hallux valgus

Degetul mare migrează lateral. În forma congenitală, primul os metatarsian este deplasat medial (metatarsus primus varus). Forma pantofilor moderni determină apariția ulterioară a hallux valgus. Apare frecvent ca o complicație în PR.

Hallux rigidus

OA primei articulații metatarsofalangiene (MTF) într-o articulație cu aliniament normal sau în valg determină apariția hallux rigidus: un haluce dur, în dorsiflexie și dureros. Se recomandă alegerea atentă a încălțămintei cu ajutorul unui podiatru în majoritatea cazurilor, dar unii pacienți necesită intervenție chirurgicală.

Durerea metatarsiană

Această durere este frecventă; apare mai ales la femeile care poartă tocuri înalte, după traumatisme și la cei cu degete în ciocan. Articulațiile metatarsiene sunt dureroase la mers și în ortostatism. Apar calusuri și bursele induse de presiune sub capetele oaselor metatarsiene. PR provoacă alinierea greșită a oaselor metatarsiene și metatarsalgie severă.

Tratamentul se face împreună cu podiatrul și se recomandă încălțăminte adecvată. Uneori se impune intervenția chirurgicală, în special în piciorul din poliartrita reumatoidă.

Neurinomul Morton

Se produce de obicei între cel de-al treilea și al patrulea cap al metatarsului. Cauzează durere, arsură și parestezii în degetelor afectate în timpul mersului. Purtarea încălțărilor mai largi, cu talpă moale ameliorează simptomele. Pot fi necesare infiltrațiile cu glucocorticoizi sau excizia.

Fig. 18.12 Formarea unui calus la nivelul unei fracturi de stres. Imaginea ilustrează o fractură de stres a metatarsianului 2 la 4 săptămâni după producere. Radiografia era inițial fără modificări patologice.

Fracturile metatarsiene de stres

Apare durere bruscă, severă, în porțiunea distală al osului metatarsian fracturat. Fracturile survin după mers incomod sau cu pantofi noi. Există sensibilitate locală și tumefiere, dar inițial, radiografiile nu descriu modificări patologice, ceea ce întârzie diagnosticul (**Fig. 18.12**). Scintigrafia osoasă sau examinarea IRM relevă fractura mai devreme decât radiografia simplă. De obicei, este suficient să se reducă presiunea de încărcare timp de câteva săptămâni pe piciorul afectat. Osteoporoza poate fi la baza fracturilor de stres ale metatarsului.

Sindromul de tunel tarsian

Sindromul de tunel tarsian reprezintă o neuropatie de compresie a nervului tibial posterior la nivelul maleolei mediale. Clinic apare senzația de arsură și parestezii la nivelul degetelor, a tălpii și a arcului medial. Nervul este fragil sub maleolă și atunci când este comprimat produce o durere ascuțită (semnul lui Tinel). Se poate efectua o infiltrație locală cu glucocorticoizi sub retinacul, între maleola și calcaneu.

Durerea de călcâi

Vezi **Cadranul 18.17**.

Fasciita plantară

Aceasta este o entezită localizată la inserția fasciei plantare pe calcaneu. Produce durere localizată sub călcâi în ortostatism sau la mers și sensibilitate la palpare. Apare izolat sau în spondiloartrite. Obezitatea, în special la persoanele cu picior plat care merg mult, poate predispune la fasciită plantară.

Pintenii calcaneeni

Sunt leziuni de tracțiune localizate la inserția fasciei plantare. Apar la persoanele în vârstă și sunt de obicei asimptomatice. Pintenii devin dureroși posttraumatic.

Bursita calcaneană

Apare la presiune excesivă în zonă. Clinic, produce durere difuză și sensibilitate la palpare sub călcâi. Compresia călcâiului din lateral este dureroasă, ceea ce o distinge de durerea dată de fasciita plantară.

Tablou clinic și tratament

Oricare ar fi cauza, durerea de călcâi este întotdeauna mai intensă dimineața, imediat ce greutatea este lăsată pe picior.

Tratamentul tuturor leziunilor de călcâi include susținători plantari și restricția mersului; leziunile sunt adesea autolimitate. Purtarea în timpul nopții a unei orteze care să mențină piciorul în dorsiflexie întinde fascia plantară și poate avea un beneficiu suplimentar. În anumite situații, se efectuează infiltrații ecoghidate; este preferată abordarea medială unei abordări directe prin țesutul fibroadipos al călcâiului.

Durerile toracice

Anumite patologii musculoscheletale provoacă uneori dureri toracice. Un exemplu este boala Tietze, care interesează joncțiunile costosternale. Boala Titze este de obicei unilaterală și afectează una, două sau trei coaste. Se manifestă prin durere locală, fapt care orientează diagnosticul care ajută la stabilirea diagnosticului. Patologia este benignă și autolimitată. Adesea răspunde bine la medicamente antiinflamatoare. Alte cauze ale durerii peretelui toracic includ fracturi de coaste datorate traumatismelor, osteoporozei sau unui proces malign. Durerea costocondrală apare în spondilita anchilozantă. La persoanele cu boli de inimă, durerea costocondrală poate provoca anxietate severă, dar nu seamănă cu angina, iar pacientul trebuie să fie asigurat că nu este o patologie cardiacă.

Durerea asociată cu sportul

Durerea de mușchi și de țesuturi moi apare frecvent la practicarea anumitor sporturi (ex. dans, cântat la instrument). Leziuni viitoare pot fi prevenite de recomandări generale, precum efectuarea corectă a încălzii și purtarea de încălțăminte de susținere corespunzătoare pentru alergare. Când durerea devine persistentă sau pacientul este sportiv de performanță, se trimitere pacientul la un specialist în medicină sportivă.

Lecturi suplimentare

Balagué F, Mannion A, Pellise F et al. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 379:482–491.
Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 376:1751–1767.
Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011; 364:1634–1642.
Klazan CA, Lohle PN, de Vries J et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures: an open-labelled study. *Lancet* 2010; 376:1085–1092.
Lamb SE, Hansen Z, Lall R et al. Group cognitive behavioural therapy for low back pain in primary care. *Lancet* 2010; 375:916–923.
Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med* 2015; 372:1240–1248.

SINDROMUL DE DURERE CRONICĂ

Durerea cronică este definită ca durerea care durează mai mult de 3 luni (timpul fiziologic necesar vindecării țesuturilor). Multe boli reumatologice (ex. PR și OA) se manifestă cu durere cronică, dar nu sunt considerate sindroame de durere cronică. În sindroamele de durere cronică, durerea nu are o cauză structurală clară și nici un tratament curativ; este adesea asociată cu un stres psihologic, insomnii și cu

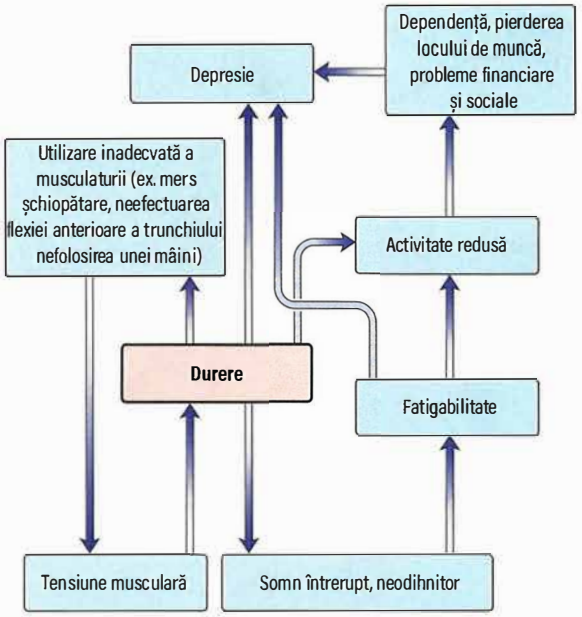


Fig. 18.13 Interacțiunea dintre factorii fizici și psihologici în durerea cronică generalizată.

utilizarea incorectă a musculaturii scheletice în prezența durerii. Acest lucru poate determina disconfort suplimentar, exacerbând durerea (**Fig. 18.13**).

Durerea trăită de acești pacienți nu este nici imaginară, nici prefăcută, chiar dacă în zona dureroasă nu există leziuni structurale. Eroarea se află la nivelul sistemului nervos, în sistemul de procesare al durerii, care amplifică semnalul dureros. Factorii psihologici contribuie adesea la această amplificare, iar durerea poate agrava stresul psihologic, într-un cerc vicios. Asocierea dintre durerea fizică și stresul psihologic face ca aceste sindroame să fie greu de gestionat.

A trăi cu durere cronică este dificil. Poate apărea anxietate, depresie sau izolare socială, iar calitatea vieții pacienților scade semnificativ. Durerea cronică poate duce la pierderea locului de muncă, a relațiilor personale sau la dezvoltarea dependenței de ceilalți. Aceste probleme trebuie abordate la consultație și adresate, ca terapia să fie eficientă. În sindroamele de durere cronică, pacienții au nevoie de ajutor pentru a duce o viață apropiată de normal și trebuie evaluați într-un cadru multidisciplinar. Medicamentele singure nu oferă soluția.

Sindroamele de durere cronică pot fi clasificate dureri cronice generalizate (deasupra și sub talie și în ambele hemicorpuri) și dureri cronice regionale (orice altă distribuție). Ambele tipuri de durere cronică sunt foarte frecvente întâlnite. Studiile epidemiologice arată că prevalența durerii generalizate este de 10–11%, iar cea a durerii regionale de 20–30%.

Durerea cronică generalizată

Durerea care debutează într-o singură zonă se poate răspândi în alte zone ale corpului, prin tensionarea și apariția sensibilității la nivelul mușchilor. Invers, pacienții cu dureri cronice generalizate pot dezvolta noi cauze de durere localizată (ex. apendicita, OA), care pot fi tratate cu succes. Nu trebuie presupus că orice durere a acestor pacienți se datorează problemei cronice.

Două dintre cauzele principale ale durerii cronice generalizate sunt fibromialgia și sindromul de hipermobilitate (vezi p. 432).

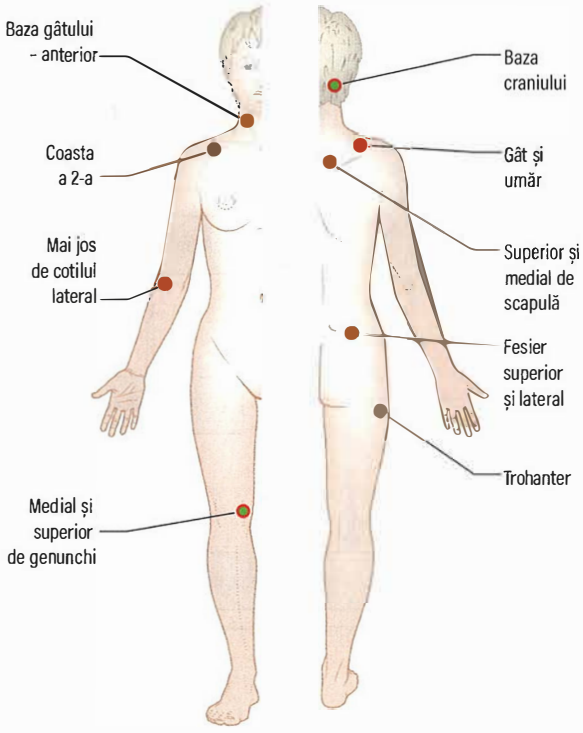


Fig. 18.14 Punctele sensibile în fibromialgie.

Fibromialgia

Fibromialgia nu reprezintă un diagnostic de excludere. Poate apărea la pacienții cu altă boală de fond, precum PR sau LES. Pacienții au dureri cronice generalizate, însoțite de tulburări de somn, oboseală constantă și sensibilitate la apăsarea musculaturii în puncte specific (**Fig. 18.14**). Adesea coexistă și alte simptome, ca cefaleea de tip tensional, sindromul de intestin iritabil (SII), dismenoreea, durerile faciale sau toracice atipice sau tulburările de memorie. Fibromialgia apare la aproximativ 1 din 50 de persoane, la orice vârstă și afectează predominant femeile (2:1). Diagnosticul se stabilește clinic, iar testele de sânge și imagistica sunt normale. Aceste teste pot fi solicitate pentru a exclude alte cauze ale durerii.

Tratament

Vezi p. 771. Este foarte important să explicați patologia pacientului. Chiar dacă nu există tratament pentru fibromialgie, reasigurați pacientul că nu este vorba de artrită și că durerea nu produce leziuni la nivelul articulațiilor sau mușchilor. Lipsa înțelegerii bolii cauzează pacienților anxietate și îndoială. Opțiunile terapeutice care pot aduce ameliorare (nu vindecare) sunt prezentate mai jos. Ghidurile de tratament subliniază importanța utilizării măsurilor nefarmaceutice în locul, sau alături de, medicamente.

Medicamente

Există dovezi din studiile clinice în favoarea unor medicamente; beneficiile însă sunt adesea pe termen scurt, iar efectele adverse sunt frecvente. Medicamente utilizate frecvent includ amitriptilina (care poate îmbunătăți și somnul), pregabalina, paracetamolul și gabapentina.

Terapiile nefarmacologice

Trebuie vizată o abordare empatică, psihosocială, multidisciplinară. Un regim de exerciții aerobice gradat, supravegheat, de peste 3 luni, este sigur și eficient. Dacă pacientul asociază depresie, aceasta trebuie tratată. Terapia cognitiv comportamentală poate ajuta pacientul să își gestioneze activitățile mai eficient și să facă față mai bine situației. Programele de tratament al durerii, care asociază psihoterapia cu fizioterapia, sunt concepute pentru a îmbunătăți funcția și calitatea vieții, dar nu reduc intensitatea durerii. Acupunctura poate diminua durerea în unele cazuri, dar efectul este de obicei tranzitoriu.

Durerea cronică regională

Sindromul durerii cronice de membre superioare

Acest termen se referă la „injuria recurentă de stres" (IJS). Simptomele predominante sunt durerea în anumite segmente la nivelul unuia sau ambelor brațe. Inițial apare o leziune specifică, de exemplu, cotul tenismenului, sindromul de tunel carpian sau tensionarea cervicală; recunoașterea și tratamentul precoce al acestor leziuni poate preveni cronicizarea. După o perioadă variabilă, durerea devine difuză, nu mai este legată de muncă și suferință devine severă. Sindromul este întâlnit frecvent la cei care utilizează tastatura și la muzicieni. Atunci când apare la locul de muncă, coincide adesea cu o perioadă stresantă, cum ar fi schimbarea activității, lipsa de personal sau dizarmonia.

Tratament

Dacă este posibil, se recomandă o scurtă perioadă de concediu și o revenire treptată la activitate, pe măsură ce durerea diminuă în intensitate. În faza inițială se recomandă analgezie și AINS, în asociere cu fizioterapie pentru a preveni instalarea unui cerc vicios. Amitriptilina sau pregabalina pot fi benefice acestor pacienți.

Se recomandă reevaluarea tehnicii de lucru și poziționarea adecvată a ecranului, tastaturii și a scaunului, esențială este și susținerea pacientului la locul de muncă de către managerul său. Muzicienii trebuie să își adapteze tehnica de cântat și să reducă timpul de studiu, dar fără a se opri complet.

Sindromul dureros temporomandibular

Durerea este asociată cu bruxism nocturn sau cu anomalii ale mușcăturii. Apare la pacienții anxioși; durerea interesează una sau ambele articulații temporomandibulare.

Se recomandă corecția mușcăturii, iar atunci când nu se găsește o cauză de origine dentară, se recomandă antidepresive triciclice în doze mici. Simptomele multor pacienți sunt agravate de tratamente dentare inutile.

Sindromul dureros regional complex

Sindromul dureros regional complex (CRPS, complex regional pain syndrome) este o afecțiune rară (prevalență de 20:100.000), în care durerea neuropată regională se asociază cu tulburări senzoriale, autonome, motorii și/sau trofice. Există două tipuri: CRPS de tip I, în care nu se identifică o leziune a nervului implicat și CRPS tip II, în care leziunea este identificată. CRPS apare de obicei după traumatisme, dar durerea este disproporționată ca timp sau ca intensitate față de cauză. De asemenea, poate apărea după leziuni ale sistemului nervos central (ex. accidente vasculare cerebrale) sau idiopatic.

Caracteristicile CRPS includ durerea și anomalii senzoriale, inclusiv hiperestezia; disfuncțiile vasomotorii autonome, care produc un flux sanguin anormal și transpirație; anomaliile motorii, ce duc la modificări structurale ale țesuturilor superficiale și profunde (modificări trofice). Nu toate componentele trebuie să fie prezente. Modificările nervoase senzoriale, motorii și simpatice nu sunt limitate la distribuția unui singur nerv și pot fi prezente la distanță de locul leziunii inițiale.

Faza precoce, cu durere, tumefiere și creșterea temperaturii pielii, este dificil de diagnosticat, dar poate fi reversibilă. Etapa a doua se

instalează după o perioadă de săptămâni sau luni, în care persistă durerea și care este caracterizată de rigiditate articulară, temperatură cutanată scăzută și modificări trofice; adesea apare osteoporoză localizată.

În faza tardivă, extrem de invalidantă, durerea continuă, apare atrofie musculară și cutanată și contracturi musculare.

Diagnosticul se stabilește clinic – trebuie păstrat un grad înalt de suspiciune; distribuția neobișnuită a durerii este înalt sugestivă. Nu există investigații specifice sau sensibile, deși demineralizarea osoasă poate fi observată pe radiografie. CT și IRM nu sunt necesare pentru diagnostic.

Tratament

Tratamentul este dificil, iar boala este adesea foarte invalidantă. Studiile clinice pentru diferite terapii nu demonstrat eficiența redusă. Obiectivele includ diagnosticul precoce, controlul eficient al durerii și îngrijirea generală a pacientului. În faza precoce opțiunile terapeutice includ AINS, antidepresive triciclice, inhibitori de recaptare a serotoninei-norepinefrinei, pregabalina sau gabapentina; medicația este recomandată în asociere cu kinetoterapie bazată pe efectuarea de exerciții active ale membrului interesat. Administrarea de bisfosfonați intravenos poate fi de asemenea eficientă. Îndrumarea pacientului către un centru de terapia durerii este esențială. În trecut se efectuau blocuri nervoase, însă procedura este mai puțin aplicată acum.

Lecturi suplimentare

Fukushima FB, Bezerra DM, Vilas Boas PJF et al. Complex regional pain syndrome. *Br Med J* 2014; 348:g3683.
Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:318–328.
Rahman A, Underwood, M, Carnes D. Fibromyalgia. *Br Med J* 2014; 348:g1224.

Cadranul 18.18 Analgezice și AINS

Medicament	Doză	Frecvență
Analgezice[a]		
Indicate doar la nevoie. Sunt indicate dozele maxime.		
Paracetamol	500–1.000 mg	La 6 ore
Paracetamol (500 mg) și codeină (8–30 mg)	1–2 tablete	La 6 ore
Dihidrocodeină	30–60 mg	La 6–8 ore
Paracetamol și dihidrocodeină	1–2 tablete	La 6–8 ore
AINS		
Recomandate împreună cu mâncarea. Preparatele cu eliberare prelungită sunt utilizate în patologii inflamatorii sau în cazul în care e necesar un control regulat al durerii cronice.		
Ibuprofen	200–400 mg	La 6–8 ore
Ibuprofen cu eliberare lentă	600–800 mg	La 12 ore
Diclefenac	20–50 mg	La 8 ore
Diclofenac cu eliberare lentă	75–100 mg	De 1–2 ore/zi
Naproxen	250 mg	De 2–4 ori/zi
Naproxen cu eliberare lentă	550 mg	De 2 ori/zi
Celecoxib[b]	100–200 mg	De 2 ori/zi

[a]În ordinea potenței. [b]AINS COX-2 specifice (coxibi).

ANALGEZICE ȘI ANTIINFLAMATOARE ÎN PATOLOGIA MUSCULOSCHELETALĂ

Stabilirea unei balanțe între riscurile și beneficiile acestor terapii este deosebită de importantă în patologia cronică și cea a vârstnicilor. **Cadranul 18.18** prezintă principalele medicamente disponibile.

Preparate analgezice simple și complexe

Preparatele simple, cum ar fi paracetamolul, aspirina sau cele pe bază de codeină (sau preparate combinate), utilizate la nevoie sau în mod regulat, ameliorează durerea și impotența funcțională. De asemenea, somnul poate fi îmbunătățit. Efectele secundare sunt relativ rare, deși somnolența și constipația apar la utilizarea preparatelor pe bază de codeină, în special la vârstnici.

Analgezicele mai puternice, cum ar fi derivații de dihidrocodeină, tramadolul sau morfina, trebuie rezervate doar pentru durerile severe.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au proprietăți antiinflamatoare și analgezice de tip central. Acestea inhibă ciclooxigenaza (COX), o enzimă cheie în formarea de prostaglandine, prostacicline și tromboxani (vezi p. 1176). Există două enzime specifice ciclooxigenazei:

- ***COX-1*** este forma constitutivă prezentă în multe țesuturi normale.
- ***COX-2*** este forma indusă în principal ca răspuns la citokine proinflamatorii și nu se găsește în majoritatea țesuturilor normale (cu excepția rinichiului). Este asociată cu efectele piretice și nociceptive ale inflamației.

Mecanism de acțiune și reacții adverse

Majoritatea AINS mai vechi sunt nespecifice și blochează ambele enzime, dar cu specificitate variabilă („AINS nespecifice" sau nsAINS). Efectul lor terapeutic depinde de blocarea COX-2, iar efectele lor secundare în principal de blocarea COX-1. COX-1 protejează mucoasa gastrică, iar inhibarea acestei enzime este responsabilă de apariția efectelor secundare gastrointestinale.

Cele mai frecvente reacții adverse ale nsAINS sunt dispepsia sau erupțiile cutanate. Efectele secundare gastrointestinale superioare mai grave sunt eroziunile și ulcerațiile gastrice, cu perforație și sângerare. Acestea apar mai frecvent la vârstnici, la care mortalitatea este mai mare în cazul utilizării pe termen lung și la cei cu factori de risc ridicat: istoric de ulcere, *Helicobacter pylori* și terapie concomitentă cu glucocorticoizi sau cu anticoagulante. Ibuprofenul, în combinație cu aspirina în doze mici, crește semnificativ riscul de sângerare gastrointestinală severă. Ghidurile recomandă utilizarea de inhibitori de pompă de protoni la pacienții cu risc gastrointestinal ridicat sub tratament cu nsAINS. Antagoniștii receptorilor H2 sunt mai puțin eficienți decât agenți gastroprotectori. Analogii de prostaglandină E2, ca misoprostolul, scad riscul de apariție al ulcerului gastric și sunt recomandați frecvent, dar au ca reacții adverse greață și diaree. Efectele secundare la nivelul tractului digestiv inferior ale nsAINS sunt din ce în ce mai frecvente.

Inhibitorii selectivi de COX-2 („coxibii") produc mai puține efecte secundare gastrointestinale. Coxibii sunt indicați la cei cu risc gastrointestinal înalt, dar sunt evitați la pacienții cu risc cardiovascular. De fapt, toate AINS, cu excepția naproxenului, pot provoca o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare, precum infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Toate aceste medicamente, inclusiv naproxenul, cresc riscul de insuficiență cardiacă.

Cadranul 18.19 Principalele tipuri de colagen

Structura colagenului	Tipul	Gena codificatoare	Boli asociate
Fibrilar	I, II, III, V, XI	*COL1A1–2, COL2A2, COL3, COL5, COL11*	Osteogeneză imperfectă, Sindromul Ehlers-Danlos (subtipuri)
Membrana bazală	IV	*COL4A1–5*	Sindromul Alport (vezi p. 1362)
Colagen asociat fibrilelor cu triplu helix întrerupt (FACIT)	IX, XII, XIV	*COL9, 12, 14*	
Producător de filament	VI	*COL6A1–3*	
Formator de rețea	VIII, X	*COL8A1, 10A1*	
Fibrilă de ancorare	VII	*COL7A1*	Epidermoliza buloasă (vezi p. 688)

Cadranul 18.20 Scorul de hipermobilitate Beighton și criterii de diagnostic pentru sindromul de hipermobilitate

Articulație	Examen obiectiv	Scor
Deget V	Dorsiflexie pasivă >90°	1 pentru fiecare parte
Police	Dorsiflexie pasivă a policelui pe antebraț	1 pentru fiecare parte
Cot	Hiperextensie >10°, se extinde ≤10°	1 pentru fiecare parte
Genunchi	Hiperextensie >10°, se extinde ≤10°	1 pentru fiecare parte
Flexie anterioară a trunchiului cu genunchii întinși	Suprafața palmei poate fi așezată în întregime pe podea	1

Criteriile de diagnostic pentru sindromul hipermobilității articulare: Scor Beighton ≥4; artralgii ≥3 luni în ≥4 articulații.

[a]Conform scorului Beighton, cu cât scorul este mai mare cu atât laxitatea este mai mare. Adulții tineri pot însuma un scor de 4–6 puncte.

Coxibii și AINS pot reduce funcția renală, în special la vârstnici (vezi **Cadranul 36.23**).

Indicații

- În ***durerea musculoscheletală și în artroză și spondiloză***, se folosesc cure scurte de AINS sau coxibi, dar analgezia simplă este adesea mai potrivită.
- În ***artritele microcristaline***, AINS și coxibii au un efect antiinflamator potent.
- În ***sinovita inflamatorie cronică***, AINS și coxibii nu modifică procesul inflamator cronic și nici nu scad riscul de deteriorare articulară, dar reduc durerea și redoarea.
- În ***artrita inflamatorie și în situațiile în care este nevoie de un control constant al durerii***, sunt utile preparatele cu eliberare lentă.
- În ***artrita cronică***, gelurile AINS sunt luate în considerare.

În controlul durerii, recomandați AINS în cea mai mică doză posibilă și pentru cel mai scurt timp necesar. Evaluați riscurile gastrointestinale și cardiovasculare ale pacientului înainte de a prescrie AINS sau coxibi.

Lecturi suplimentare

Coxib and Traditional NSAID Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382:769–779.
Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018; 362:k3426.

BOLI ÎNNĂSCUTE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Colagenul asigură multe dintre proprietățile țesuturilor care îl conțin, cum ar fi structura, rezistența la încărcare sau la tracțiune. Structura colagenului este prezentată la pagina 415. Cel puțin treizeci de gene codifică peste 19 tipuri diferite de colagen (**Cadranul 18.19**).

Sindromul Ehlers-Danlos și sindroamele de hipermobilitate

Hipermobilitatea este foarte frecvent întâlnită (15–20% din adulți) și se caracterizează prin flexibilitate crescută la nivelul policelui, degetului V, coatelor, genunchilor și coloanei lombare și poate fi cuantificată prin scorul Beighton (Cadranul 18.20). De cele mai multe ori, hipermobilitatea nu ridică probleme, însă uneori apar subluxații recurente ale articulațiilor și/sau dureri musculoscheletale persistente. Conform clasificării din 2017, pacienții se încadrează ca sindromul hipermobil Ehlers-Danlos (hEDS), atunci când îndeplinesc criteriile de clasificare și ca tulburare de hipermobilitate, dacă nu îndeplinesc toate criteriile. Ambele grupuri pot prezenta și alte manifestări în afara hiperlaxității, ex. tulburări intestinale, fragilitate cutanată sau hipotensiune ortostatică (tahicardia posturală ortostatică), ce afectează calitatea vieții. Tratamentul simptomelor musculoscheletale se bazează pe fizioterapie. Terapia durerii poate fi necesară în cazuri severe. Se recomandă evitarea intervenției chirurgicale.

Alte forme ale sindromului Ehlers-Danlos

hEDS (tipul 5) este cea mai frecvent întâlnită formă, însă substratul genetic nu a fost încă elucidat. Există 12 forme mai rare, asociate cu defecte genetice specific ale genelor care codifică colagenul sau reglatorii acestuia. Tipurile 1, 4, 6 și 13 sunt autozomal dominante, în timp ce celelalte sunt autozomal recesive (tipul 12 poate fi atât dominant cât și recesiv). Notă: numerotarea acestor sindroame a fost modificată în 2017.

Sindromul Marfan

Această patologie este descrisă la paginile 1113–1115.

Osteogeneza imperfecta

Osteogeneza imperfecta cuprinde un grup heterogen de afecțiuni, cu transmitere predominant autozomal dominantă și asociată cu mutații ale genelor COL1A1 și COL1A2. Există patru tipuri principale de osteogeneza imperfecta și subtipuri clinice (V, VI și VII). Caracteristica clinică principală este fragilitatea osoasă, dar sunt afectate și alte țesuturi care conțin colagen, cum ar fi tendoanele, pielea sau ochii.

- ***Tipul I:*** deformări osoase ușoare, sclere albastre, tulburări de dentiție, surditate cu debut precoce, hipermobilitatea articulațiilor și valvulopatii
- ***Tipul II:*** deces în perioada perinatală
- ***Tipul III:*** deformare osoasă severă și sclera albastră
- ***Tipul IV:*** mai puține fracturi, sclere normale, durata de viață normală, dar pot fi și forme severe, ca în tipul III.

Tratament. Risedronatul administrat zilnic oral la copii îmbunătățește densitatea minerală osoasă și reduce riscul de fractură. Pamidronatul intravenos și terapia cu celule stem au de asemenea indicație în această patologie. Prognosticul este variabil, în funcție de gravitatea bolii. Tipurile I și IV sunt asociate cu o durată de viață normală, dar pacienții au un risc crescut de fractură la vârsta adultă.

Acondroplazia

Acondroplazia („nanismul") este diagnosticată în primii ani de viață. Boala are transmitere autozomal dominantă și se datorează unui defect al genei receptorului-3 al factorului de creștere al fibroblastului. Trunchiul are o lungime normală, dar membrele sunt foarte scurte și late datorită osificării endocondrale anormale. Bolta craniului este mărită, fața este mică, iar rădăcina nasului este plată. Inteligența este normală.

Lecturi suplimentare

Castori M, Tinkle M, Levy H et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175C:148–157.
Malfait F, Francomano C, Byers P et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175C:8–26.

ARTROZA

Artroza (OA, osteoarthritis) este cel mai frecvent tip de afectare articulară. Aceasta rezultă din deteriorarea cartilajului articular indusă de o interacțiune a factorilor genetici, metabolici și biomecanici, ceea ce duce la un răspuns inflamator care afectează cartilajul, osul subcondral, ligamentele, meniscul, membrana sinovială și capsula. În ciuda studiilor intensive, nu s-au identificat terapii modificatoare ale bolii.

Epidemiologie

La nivel global, aproximativ 1 din 5 femei și 1 din 10 bărbați cu vârsta peste 60 de ani au artroză simptomatică: 80% au limitări ale mobilității articulare și 25% nu pot efectua activitățile uzuale cotidiene. La nivel mondial artroza are un model variabil de prezentare. De exemplu, coxartroza este mai puțin frecventă, iar gonartroza este mai frecventă la asiatici decât la europeni. După vârsta de 55 de ani, femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații de forme de artroza cu antecedente familiale, în special artroza nodulară a mâinilor și forme de artroză primară generalizată, cu modele variabile de distribuție (**Fig. 18.15**). Dizabilitățile rezultate au implicații socioeconomice majore asupra resurselor societății, în special în țările dezvoltate, unde artroza este una dintre cele mai invalidante zece boli la adulții în vârstă.

Etiopatogeneză

Cartilajul este o matrice alcătuita din apă (>70%) și componente organice ale matricei extracelulare, în principal colagen de tip II și agrecan sau alți proteoglicani (a se vedea p. 414); are o suprafață netedă și proprietăți de absorbție a șocurilor. Artroza este azi considerată o boală a întregii articulații, cu modificări ale osului subcondral, ligamentelor, capsulei, membranei sinoviale, precum și cartilajului articular. Modificările structurale ulterioare includ fibrilația de suprafață și ulcerațiile cu pierderea cartilajului, ceea ce expune osul subiacent la stres crescut, producând micro-fracturi și chisturi care duc la os sclerotic anormal și creșteri exagerate la marginile articulare, numite osteofite (**Fig. 18.16**). De asemenea, pot apărea modificări inflamatorii. Acest proces produce un spectru al artrozei, variind de la o boală atrofică, în care distrugerea cartilajului are loc fără niciun răspuns al ososului subcondral, la o boală hipertrofică, prin formare de țesut osos nou masiv la marginile articulare.

Au fost sugerate diferite mecanisme:

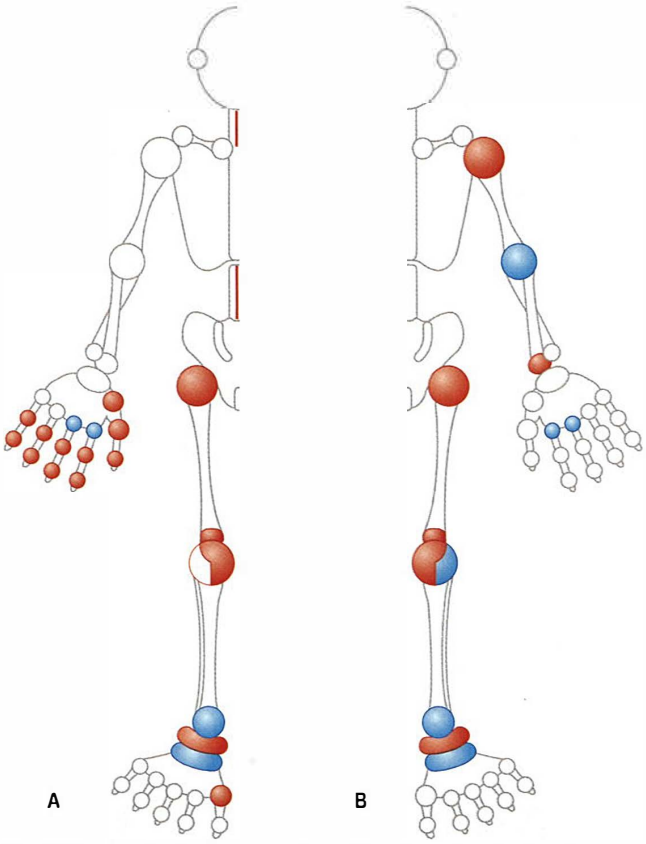
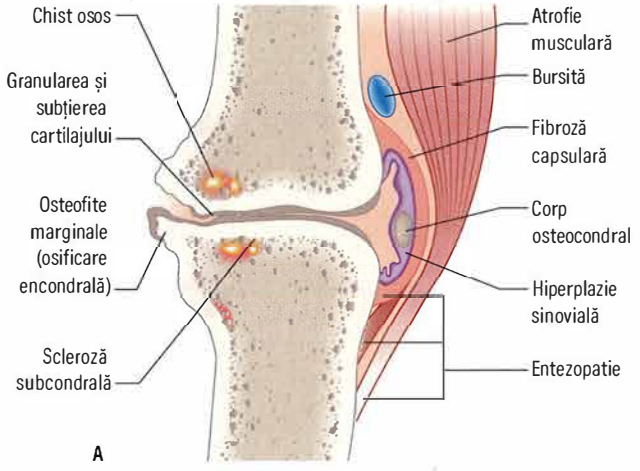


Fig. 18.15 Distribuția tipică a articulațiilor afectate în boli articulare. (A) Artroza primară generalizată. (B) Artropatie prin depunere de cristale de pirofosfat de calciu (pseudo-gută). Cercurile roșii indică zonele articulare afectate cel mai frecvent, iar albastru pe cele afectate mai rar.

- ***Stres anormal și încărcare mecanică***, ceea ce duce la deteriorarea mecanică a cartilajului.
- ***Obezitatea*** este un factor de risc pentru dezvoltarea artrozei de mână și genunchi: se consideră că obezitatea declanșează un proces inflamator pe calea metabolică a adipokinelor, eliberate din țesutul adipos, care induc secreția de citokine pro-inflamatoare, care în final conduc la leziuni ale cartilajului și osului subcondral.
- ***Degradarea matricei*** prin matrix-metaloproteinazele (MMP)-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, care sunt secretate de condrocite într-o formă inactivă. Activarea lor extracelulară duce apoi la degradarea colagenului și a proteoglicanilor din jurul condrocitelor.
- ***Inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor*** (TIMP, tissue inhibitors of metalloproteinase) reglează activitatea MMP. Perturbarea acestui echilibru poate duce la o creștere a degradării cartilajului în detrimentul sintezei și poate contribui la dezvoltarea artrozei.
- ***Osteoprotegerina, RANK și ligandul RANK (RANKL)*** controlează remodelarea osului subcondral. Nivelurile lor sunt semnificativ diferite în condrocitele din articulațiile afectate de artroză.
- Producția de ***agrecanază*** este stimulată de citokinele pro-inflamatorii, iar nivelurile de agrecan (cel mai important proteoglican) scad.
- ***Eliberarea mediatorilor pro-inflamatori*** (inclusiv interleukina-1: IL-1 și factorul de necroză tumorală alfa: TNFα) stimulează producția de MMP, iar IL-1 inhibă producția de colagen de tip II. IL-6 și IL-8 pot fi, de asemenea, implicate. Producția de citokine de către macrofage și cea de MMP de către condrocite în artroză este dependentă de factorul nuclear de transcripție kappa B (NF-κB).

- ***Factorii de creștere***, inclusiv IGF-1 și (TGF-β), sunt implicați în sinteza colagenului, iar deficitul lor poate juca un rol în afectarea reparării matricei. Paradoxal, creșterea TGF-β poate provoca, de asemenea, creșterea densității osoase subcondrale.
- ***Produse derivate din degradarea celulelor și/sau a cartilajului***, cum ar fi alarminele, fragmentele de fibronectină, fragmentele de acid hialuronic, fragmentele de colagen, fragmentele de proteoglicani și proteinele HMGB dereglează suplimentar funcția condrocitelor și contribuie la degradarea cartilajului.



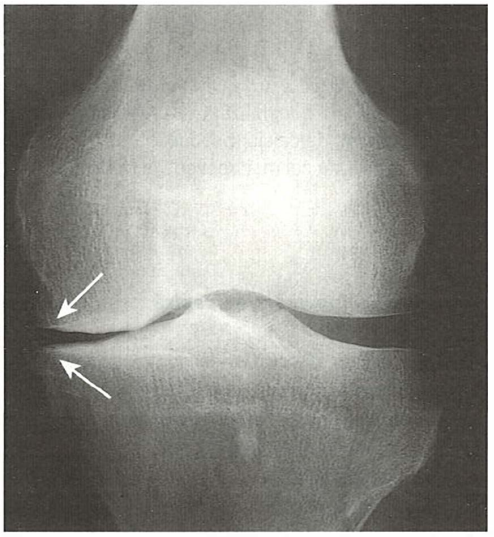


Fig. 18.16 Gonartroza precoce. (A) Patologie. (B) Aspect radiografic: se constată îngustarea compartimentului medial din cauza subțierii cartilajului cu scleroză subcondrală și formare de osteofit marginal (săgeată).

- ***Factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF)*** vascular endothelial growth factor) din macrofage este un stimulator puternic al angiogenezei și poate contribui la inflamația și neo-vascularizarea din artroză. Inervația poate însoți vascularizarea cartilajului articular.
- ***Un puternic element ereditar*** care stă la baza artrozei este sugerat de studii la gemeni. Influența factorilor genetici este estimată la 35–65%. Până în prezent, studiile genetice (GWAS) au identificat mai multe variante comune asociate cu gonartroza și coxartroza, deși alelele de risc individuale exercită doar efecte mici până la moderate. Sunt asociate cu artroza gene care codifică componente ale căilor de semnalizare proteică TGF-β și morfogenetice osoase: GDF5; DIO2 care reglează sinteza triiodotironinei care este implicată în întreținerea și repararea cartilajului; proteine implicate în apoptoză și deteriorarea mitocondrială; molecule care reglează metabolismul componentelor matricei extracelulare; și proteine care sunt asociate cu inflamația și răspunsurile imune.
- ***În populația caucaziană***, există o relație inversă între riscul de a dezvolta artroză și osteoporoză.
- ***Sex.*** La femei, activitățile sportive care presupun ridicarea de greutăți determină o creștere de două până la trei ori a riscului de coxartroză și gonartroză. La bărbați, există o asociere între coxartroză și anumite ocupații: agricultura și muncitorii ce fac muncă fizică. Artroza se poate agrava după menopauză sau după încetarea terapiei de substituție hormonală.
- ***Entezita peri-articulară*** este prezentă în artroza nodală generalizată (ANG) și poate fi dificil de distins de artropatia psoriazică ce afectează articulațiile interfalangiene distale (IFD).

Termenul de ***artroza primară*** poate fi utilizată atunci când diverși factori predispozanți (**Cadranul 18.21**), apar în absența altor afecțiuni care pot provoca artroză secundară (**Cadranul 18.22**).

Tablou clinic

OA afectează multe articulații, în diverse scenarii clinice, de obicei cauzează dureri mecanice agravate la mișcare și/sau pierderea funcției articulare. Coxartroza și gonartroza sunt cauze majore de handicap. OA precoce este rareori simptomatică, cu excepția cazului în care este însoțită de revărsat articular, în timp ce OA radiologică și patologică avansată nu este întotdeauna simptomatică.

Simptomele au, de obicei, debut insidios și progresiv. Acutizarea simptomatică a bolii poate fi de natură inflamatorie, deși de obicei viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și/sau proteina C reactivă (PCR) sunt normale. Artroza radiologică nu este în mod inevitabil progresivă. Îmbunătățirea radiologică este mai puțin frecventă, dar a fost observată, sugerând că repararea leziunilor este posibilă.

Cadranul 18.21 Factori predispozanți ai artrozei

- *Obezitatea* crește riscul de artroză radiologică și simptomatică a șoldului și mâinii în studiile populaționale
- *Ereditatea*: există o tendință familială de a dezvolta artroză nodulară și generalizată
- *Sex*: artroza poliarticulară este mai frecventă la femei; o prevalență mai mare după menopauză sugerează un rol al hormonilor sexuali
- *Hipermobilitatea* (vezi p. 432): creșterea gradului de mobilitate a articulațiilor și stabilitatea redusă conduc la artroză
- *Osteoporoza*: există un risc redus de artroză
- *Diverse boli*: vezi Cadranul 18.22
- *Traumatismele*: o fractură care implică orice articulație predispune la artroză. Rupturile de menisc și ale ligamentului încrucișat provoacă gonartroză
- *Displazia congenitală* a articulațiilor modifică biomecanica articulară și conduce la artroză. Displazia acetabulară ușoară este frecventă și duce la apariția precoce a coxartrozei
- *Congruența articulară:* dislocarea congenitală a șoldului sau o epifiză femurală deplasată sau boala Perthes predispun la artroză. Osteonecroza capului femural (vezi p. 425) la copii și adolescenți provoacă artroză cu debut precoce
- *Ocupația*: minerii dezvoltă coxartroză, gonartroză și omartroză (artroza umărului), muncitorii din industria bumbacului - artroza mâinii iar fermierii - coxartroză
- *Sportul*: suprasolicitarea articulară repetată și leziunile rezultate în unele sporturi determină o incidență ridicată a artrozei la nivelul membrelor inferioare

Cadranul 18.22 Cauzele artrozei

Artroza primară
- Nicio cauză cunoscută

Artroza secundară

Afecțiuni articulare preexistente
- Artrita reumatoida
- Guta
- Spondilartrita
- Traumatismele
- Suprasolicitare/utilizare anormală, ex. la sportivi
- Artrita septică
- Boala Paget
- Necroza avasculară, ex. după terapia cu glucocorticoizi

Boli metabolice
- Calcificarea de cartilaj
- Hemocromatoza ereditară
- Acromegalia

Boli sistemice
- Hemofilia – hemartroză recurentă
- Hemoglobinopatiile, ex. siclemia
- Neuropatiile

Cadranul 18.23 Caracteristici ale artrozei nodulare

- Demonstrează o predispoziției familială
- Are o incidență mai mare la femei
- Prezintă un model tipic de afectare poliarticulară a articulațiilor mâinii
- Se dezvoltă la vârsta mijlocie-târzie și în jurul menopauzei
- Are, în general, un rezultat funcțional bun pe termen lung
- Este asociată cu gonartroza, coxartroza și spondiloza (artroză nodală generalizată)

Simptomatologie

- Dureri articulare la mobilizarea activă a articulației și/sau la poziția ortostatică și la mers.
- Redoare matinală de scurtă durată.
- Limitare funcțională.

Semne clinice

- Cracmente articulare.
- Limitarea mobilității articulare.
- Tumefacție pe seama producțiunilor osoase.
- Revărsat articular și nivele variabile de inflamație.
- Instabilitate osoasă și hipotrofie/atrofie musculară.

Subseturi clinice

Artroza localizată

Artroza nodulară

În artroza nodulară (**Cadranul 18.23**), articulațiile mâinii sunt de obicei afectate aditiv pe parcursul mai multor ani, articulațiile IFD fiind mai frecvent afectate decât articulațiile interfalangiene proximale (IFP). Artroza nodulară începe adesea în jurul menopauzei, inflamația cauzând durere și tumefacție ale articulațiilor interfalangiene, cu afectarea funcției mâinii. În acest stadiu, entezita poate fi observată la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Injecțiile intra-articulare cu glucocorticoizi pot fi utile în această etapă. Faza inflamatorie se instalează după câteva luni sau ani, lăsând tumefacții osoase postero-laterale nedureroase: ***nodulii Heberden (pe IFD)*** și ***nodulii Bouchard (IFP)***, împreună cu rigiditatea și deformarea articulară (**Fig. 18.17**). Afectarea funcțională este de obicei limitată, deși artroza de IFP restricționează capacitatea de prehensiune mai mult decât afectarea IFD. La radiografie, nodulii apar ca osteofite marginale și există îngustări ale spațiului articular.

Rizartroza (OA articulației metacarpofalangiene 1–MCF1, a policelui) coexistă cu artroza nodulară și cauzează durere și handicap, care scad pe măsură ce se rigidizează articulația. Mâna „pătrată" din artroză (vezi **Fig. 18.17**) este cauzată de tumefacția osoasă a MCF1 împreună cu adducția fixă a policelui. Funcția este rareori compromisă.

Artroza poliarticulară a mâinii este asociată cu o frecvență ușor crescută a artrozei în alte locuri.

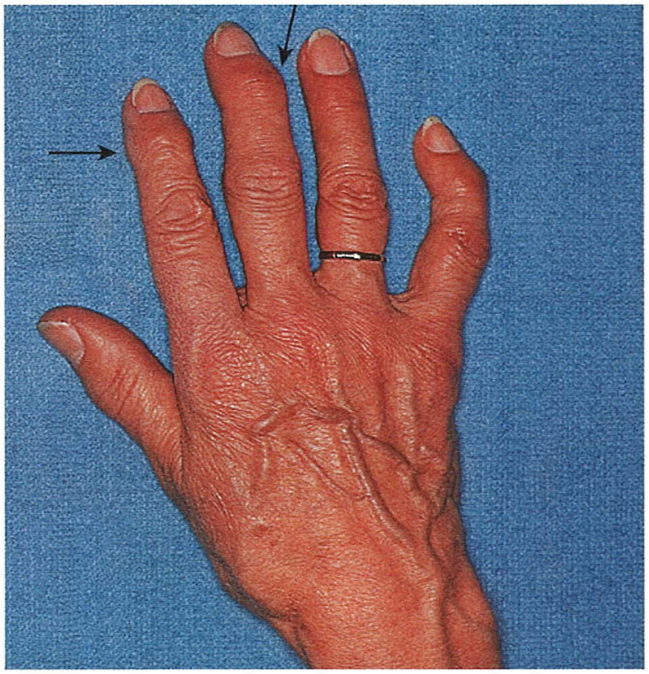


Fig. 18.17 Artroza nodulară severă a mâinii. Articulațiile IFD prezintă noduli Heberden (săgeți). Articulația IFD a mediusului este deformată și instabilă. Policele este în adducție și prezintă tumefacție a MCF1 – aspect de „mână pătrată a artrozei nodale".

Coxartroza

Coxartroza afectează 7–25% din adulții albi, dar este semnificativ mai rară în Africa și Asia. Există două subgrupuri majore definite de aspectul radiologic. Cea mai frecventă este ***coxartroza polară superioară***: îngustarea spațiului articular și scleroza afectează predominant suprafața superioară portantă a capului femural și acetabulul adiacent. Această formă este mai frecventă la bărbați și este unilaterală la prezentare, deși ambele șolduri pot fi afectate în formele de boală progresivă. Debutul precoce al coxartrozei este asociat cu displazie acetabulară sau rupturi ale labrumului. Mai rar, apare ***pierderea cartilajului medial***. Acest aspect este observat cel mai frecvent la femei, este asociat cu artroza mâinii și este de obicei bilateral, cu evoluție rapidă spre dizabilitate.

Gonartroza

Prevalența gonartrozei simptomatice este de 40% la persoanele cu vârsta peste 75 de ani și este mai frecventă la femei. Există o relație puternică cu obezitatea. Boala este, în general, bilaterală și puternic asociată cu artroza nodulară a mâinilor la femeile în vârstă, sau ca parte a artrozei generalizate. Compartimentul medial este cel mai frecvent afectat, ceea ce duce la o deformare în varus. Adesea, artroza femuropatelară este, de asemenea, prezentă. Trauma anterioară și rupturile de menisc și de ligamente încrucișate sunt factori de risc pentru dezvoltarea gonartrozei. Leziunile măduvei osoase observate la IRM prezic progresia bolii și eventuala nevoie de protezare articulară.

Artroza generalizată primară

Această formă de boală este rară și, de obicei, asociata cu artroza nodulară generalizată. Alte zone afectate includ genunchii, prima articulație metatarsofalangiană (MTF), șoldurile și articulațiile intervertebrale (spondiloză). Debutul este adesea brusc și sever. Există o preponderență feminină și o tendință familială puternică. Patologia ligamentoasă peri-articulară poate avea un rol important în expresia fenotipică a artrozei nodulare generalizate.

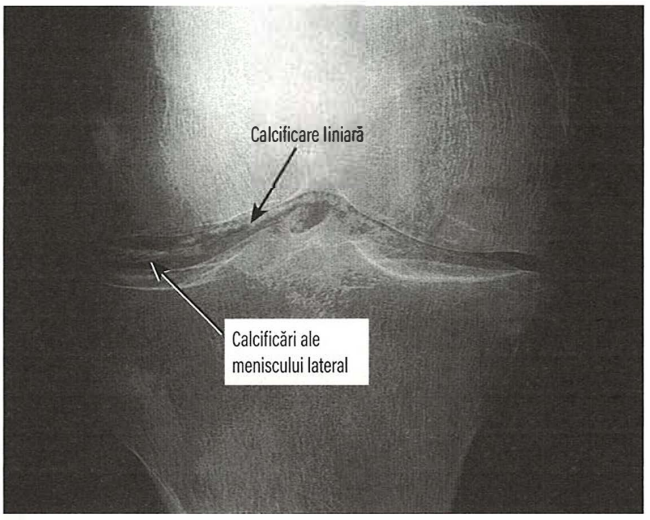


Fig. 18.18 Calcificarea cartilajului genunchiului. Se observă calcificarea liniară în cartilajul hialin și calcificarea meniscului lateral (plus gonartroză secundara ușoară).

Artroza erozivă

În acest subgrup rar, articulațiile IFP și IFD ale mâinilor sunt inflamate și la fel de afectate, cu consecințe funcționale severe. Radiologic, se remarcă osteoliză marcată. Fazele distructive sunt urmate de faze de remodelare.

Artroza asociată depunerii de microcristale

Această afecțiune apare cel mai frecvent prin depunerea de pirofosfat de calciu (PFC) în cartilaj. Aceasta crește în frecvență cu vârsta și provoacă calcifierea cartilajului articular la 40% din radiografiile de genunchi (condrocalcinoză) la vârste de peste 80 de ani, dar este, de obicei, asimptomatică. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt genunchii (cartilajul hialin și fibrocartilajul) și carpul (fibrocartilaj triunghiular; vezi **Fig. 18.15**). Pe radiografii se observă calcificări de cartilaj liniare neuniforme (**Fig. 18.18**).

Depunerea de PFC se poate manifesta clinic sub forma unei artropatii cronice (pseudo-artroză), predominant la femeile în vârstă cu calcificări severe de cartilaj. Există o componentă inflamatorie importantă și o formare marcată de osteofite și chiste vizibile radiografic care afectează predominant genunchii, apoi carpul și umerii. Calcificarea de cartilaj este asociată cu artrita indusă de cristale de PFD (vezi p. 451).

O formă de artrită rară, rapid distructivă, care apare la femeile în vârstă și care afectează umerii, șoldurile și genunchii, este asociată cu prezența de cristale de hidroxiapatită într-un revărsat articular sanguinolent. Prognosticul articular este rezervat și articulațiile necesită protezare timpurie.

Investigații

- ***Analizele de sânge*** nu au specificitate: VSH este de obicei normal, deși PCR cu sensibilitate ridicată poate fi ușor crescută. Factorii reumatoizi și anticorpii antinucleari sunt negativi.
- ***Radiografiile*** sunt anormale doar atunci când deteriorarea articulară este avansată. Ele sunt utile în evaluările preoperatorii. Pentru genunchi, radiografia în ortostatism este utilizată pentru a evalua pierderea cartilajului, iar incidența axiala în flexie este utilizată pentru obiectivarea artrozei femuropatelare.
- ***IRM*** evidențiază rupturile de menisc, leziunile precoce ale cartilajului și modificările subcondrale ale măduvei osoase (leziuni osteocondrale).
- ***Artroscopia*** dezvăluie fisurarea precoce și eroziunea suprafeței cartilajului.
- ***Aspirația lichidului sinovial*** dacă există o efuziune dureroasă relevă un lichid vâscos cu puține leucocite (a se vedea p. 416).

Tratament

Principiul fundamental este tratarea simptomelor și a dizabilității, nu a manifestărilor radiologice; depresia și scăderea forței musculare a cvadricepsului sunt factori predictivi mai puternici ai durerii decât severitatea manifestărilor radiologice a gonartrozei. Educarea pacientului cu privire la boală și efectele sale reduce durerea, suferința și dizabilitatea și crește complianța terapeutică. Factorii psihologici sau sociali modifică impactul bolii.

Intervenții nonfarmacologice

Tratamentul greutății este recunoscut a reduce riscul de dezvoltare a artrozei și a încetini progresia acesteia. Femeile care au pierdut în medie 5 kg și-au micșorat riscul de gonartroză cu 50% în studiul Framingham. Chiar și scăderi de 1% ale masei corporale la adulții obezi modifică rata de pierdere a cartilajului genunchiului. În general, menținerea masei musculare și reducerea țesutului adipos este esențială pentru tratamentul artrozei. Exercițiile pentru rezistență și stabilitate sunt utile, iar programele de exerciții medicale pentru șold și genunchi îmbunătățesc funcția fizică și durerea. Hidroterapia ajută în special în artroza membrului inferior. Susținătoarele plantare pentru picioarele plate și un baston ținut pe partea contralaterală a articulației membrelor inferioare afectate sunt utile. Stimularea nervoasă electrică transcutanată, acupunctura și termoterapia pot fi adjuvante pentru tratarea artrozei, dar nu sunt universal recomandate din cauza dovezilor lor limitate de eficacitate.

Intervenții farmacologice

Sunt disponibile terapii topice, orale și injectabile, iar beneficiile potențiale trebuie să fie echilibrate în raport cu potențialele reacții adverse, în special la vârstnici. Terapiile de primă linie includ antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) topice sau orale. Paracetamolul are eficacitate limitată în artroză (vezi **Cadranul 18.18**). AINS și coxibii trebuie utilizați intermitent, atunci când este posibil, din cauza toxicității lor. Capsaicina topică poate fi folosită ca un analgezic suplimentar. Opioidele sunt de ultimă instanță și trebuie utilizate cu precauție la pacienții în vârstă.

Injecțiile intra-articulare cu glucocorticoizi produc îmbunătățiri pe termen scurt atunci când există o efuziune articulară dureroasă. Trebuie evitate injecțiile frecvente în aceeași articulație. Eterogenitatea studiilor relevante privind preparatele vâsco-elastice intra-articulare evidențiază eficacitatea limitată a acestor preparate.

Glucozamina și condroitina (vândute ca suplimente alimentare) nu au niciun efect clinic relevant asupra durerii articulare sau îngustării spațiului articular.

Deși foarte necesari, nu există agenți dovediți că pot opri sau vindeca artroza.

Chirurgia

Artroscopia pentru gonartroză este rareori benefică. Cu toate acestea, artroplastia genunchiului a transformat gestionarea gonartrozei severe, reducând durerea, îmbunătățind funcția și restabilind calitatea vieții și independența funcțională. Un număr tot mai mare de artroplastii, în special de șold și de genunchi, se efectuează în fiecare an la nivel mondial, cu timpi de recuperare scurtați, durabilitate îmbunătățită și mortalitate scăzută. Cu toate acestea, tendința de creștere a artroplastiei de șold și genunchi la pacienții cu vârsta sub 60 de ani este asociată cu un risc crescut pe durata de viață restanta, de nevoie a revizuirii chirurgicale a protezei. Complicațiile grave apar în mai puțin de 1%, trombembolia venoasă și infecția fiind cele mai grave. Aceste riscuri ușoare dar clare, fac esențială evaluarea necesității artroplastiei. Chirurgia de acoperire a capului femural (*resurfacing*) a devenit populară, dar poate avea rate mai mari de complicații la femei, în special dacă se refac suprafețele cu metal. Artroplastia uni-compartimentală a genunchiului poate fi adecvată în unele cazuri.

Alte proceduri chirurgicale includ osteotomia de re-aliniere a genunchiului sau șoldului, artroplastie cu excizie a articulațiilor MTF1 și MCF1, fuziunea articulației MTF1v.

Cadranul 18.24 Cele trei subtipuri principale de afecțiuni articulare inflamatoare

1. Artrita reumatoidă (asociată cu auto-anticorpi)
2. Spondilartrita (asociată cu antigenul leucocitar uman – HLA-B27)
3. Artrita metabolică (ex. asociată depunerii de microcristale)

Cadranul 18.25 Tipul afectării articulațiilor în artrita inflamatoare

Mono-artrită
- Artrita microcristalină
- Artrită septică
- Reumatism palindromic
- Artrită post-traumatică ± hemartroză
- Tumoră osoasă juxta-articulară
- *APs*
- *ARe*
- *AR*

Oligo-artrită
- ARe
- Reumatism palindromic
- Artrita microcristalină
- Artrita septică
- *APs*
- *ARe*

Poli-artrită
- AR
- APs, SpAx
- ARe
- Artrită postvirală
- Boala Lyme
- AE
- Artrita asociată cu EN;

AE, Artrită enteropatică; APs, Artrita psoriazică; AR, Artrita reumatoidă; ARe, Artrita reactivă; EN, eritem nodos. Cu caractere italice, bolile care se prezintă mai rar cu tipul de afectare articulară indicat.

Lecturi suplimentare

Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2015; 372:1040–1047.
Martel-Pelletier J, Barr AJ et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16072.
Pivec R. Hip arthroplasty. *Lancet* 2012; 380:1768–1777.

AFECȚIUNI ARTICULARE INFLAMATORII

Afecțiunile articulare inflamatorii se caracterizează prin inflamație sinovială. Cele trei subtipuri principale sunt artrita reumatoidă (AR), spondilartrita și artrita microcristalină (**Cadranul 18.24**). Diagnosticul acestor afecțiuni este ajutat prin evaluarea:

- numărului și tipului afectării articulare (afectare articulara simetrica sau asimetrica, articulații mari sau mici; vezi **Cadranul 18.25**)
- prezenței oricărei boli non-articulare
- antecedentelor personale sau familiale
- periodicității artritei (unică acută, recurentă, cronică și progresivă).

Anumite boli non-articulare, cum ar fi psoriazisul, iridociclita, bolile inflamatorii intestinale (BII), uretrita nespecifică sau dizenteria recentă, sugerează spondilartrită. Pot exista dovezi de boală virală recentă (rubeolă, hepatită B sau eritrovirus), febră reumatică sau mușcătură de căpușă și erupție cutanată (boala Lyme). În artrita precoce, nu poate fi posibil să se facă un diagnostic specific până când boala evoluează de la o artrită nediferențiată către o formă cronică.

Există o separare genetică distinctă a tiparului sinovitei reumatoide și a spondilartritei; AR (a se vedea mai jos) este asociată cu un marker genetic ce aparține genelor complexului major de histocompatibilitate de clasa II (MHC), în timp ce spondilartrita se asociază cu anumite alele din locusul B al genelor MHC din clasa I, de obicei B27 (vezi p. 448).

În general, durerea și redoarea din afecțiunile articulare inflamatoare sunt mai accentuate dimineața, adesea durând câteva ore și îmbunătățindu-se odată cu activitatea, spre deosebire de redoarea matinală mult mai scurtă și durerea mecanică din OA. Markerii inflamatori (VSH și PCR) sunt de obicei crescuți în afecțiunile articulare inflamatoare. Tipuri specifice de afecțiuni articulare inflamatoare sunt prezentate mai jos.

Poliartrită inflamatorie precoce

Poliartrita nediferențiată necesită trimiterea urgentă la un reumatolog pentru diagnostic și tratament, inclusiv pentru inițierea precoce a agenților care modifică boala, atunci când este indicat (a se vedea p. 445). În afecțiunile articulare inflamatorii persistente, remisiunea susținută depinde de diagnosticarea rapidă și de tratamentul intensiv al bolii. Caracteristicile prognostice negative pentru poliartrita nediferențiată sunt:

- debutul poliarticular
- anticorpi antipeptide ciclice citrulinate (ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies) pozitivi
- factor reumatoid pozitiv
- eroziuni articulară evidențiate radiografic la prezentare
- durată a bolii mai mare de 3–6 luni.

ARTRITA REUMATOIDĂ

AR este o boală reumatică inflamatorie cronică. Ea are o patogenie multifactorială, în care sunt implicați diverși factori genetici și de mediu, dând naștere la tulburări ale răspunsului imun și cu inflamație articulară și leziuni tisulare. Pacienții dezvoltă de obicei o poliartrită simetrică cronică cu inflamație sistemică.

Epidemiologie

AR are o distribuție globala la nivel mondial, afectând 0,5–1% din populație (cu o preponderență feminină de 3:1). Prevalența este scăzută în negrii din Africa și la chinezi. Se remarca o scădere a incidenței bolii. Pe lista cauzelor de handicap la nivel global, AR se poziționează pe locul 42, chiar sub malarie și chiar deasupra deficitului de iod. Poate apărea din copilăria timpurie (atunci când este rară) până la vârste înaintate. Cea mai frecventă vârstă de debut este între 30 și 50 de ani.

Etiopatogeneză

Ultimele două decenii au adus o mai bună înțelegere a contribuției factorilor genetici și de mediu.

- ***Factorii genetici.*** Există o incidență crescută la rudele de gradul întâi și o concordanță ridicată între gemenii monozigoți de până la 15%. Peste 100 de locusuri sunt asociate cu riscul de boală și cu progresia ei. Există o asociere puternică între susceptibilitatea la AR și anumite haplotipuri HLA: HLA-DR4, care apare la 50–75% dintre pacienți și care se corelează cu un prognostic slab, la fel ca și posesia anumitor alele comune din clasa HLA-DRB1*04. Prezența acestor alele pentru epitopul comun în HLA-DRB1 (S2 și S3P) crește susceptibilitatea la AR și poate predispune la dezvoltarea ACPA. Citrulinarea este un proces care modifică antigenele, permițându-le să se potrivească în epitopul comun pe alele HLA. Un studiu genetic (GWAS, genome-wide association study) în AR ACPA-pozitivă a constatat o asociere cu locusuri lângă HLA-DRB1 și PTPN22 la persoanele de origine europeană. Aceste gene afectează prezentarea auto-antigenelor (HLA-DRB1), transducția semnalului receptorilor limfocitelor T (*PTPN22*) și țintele ACPA (*PAD14*).
- ***Factorii de mediu.*** Fumatul și alte forme de stres bronșic cresc riscul de AR în prezența HLA-DR4 și acționează sinergic cu HLA-DRB1 pentru a crește riscul de a avea ACPA. Suprafețele mucoase ale cavității bucale, ale tractului respirator superior și ale intestinului sunt colonizate de microorganisme comensale – o populație cunoscută sub numele de microbiom. Modificările microbiomului pot

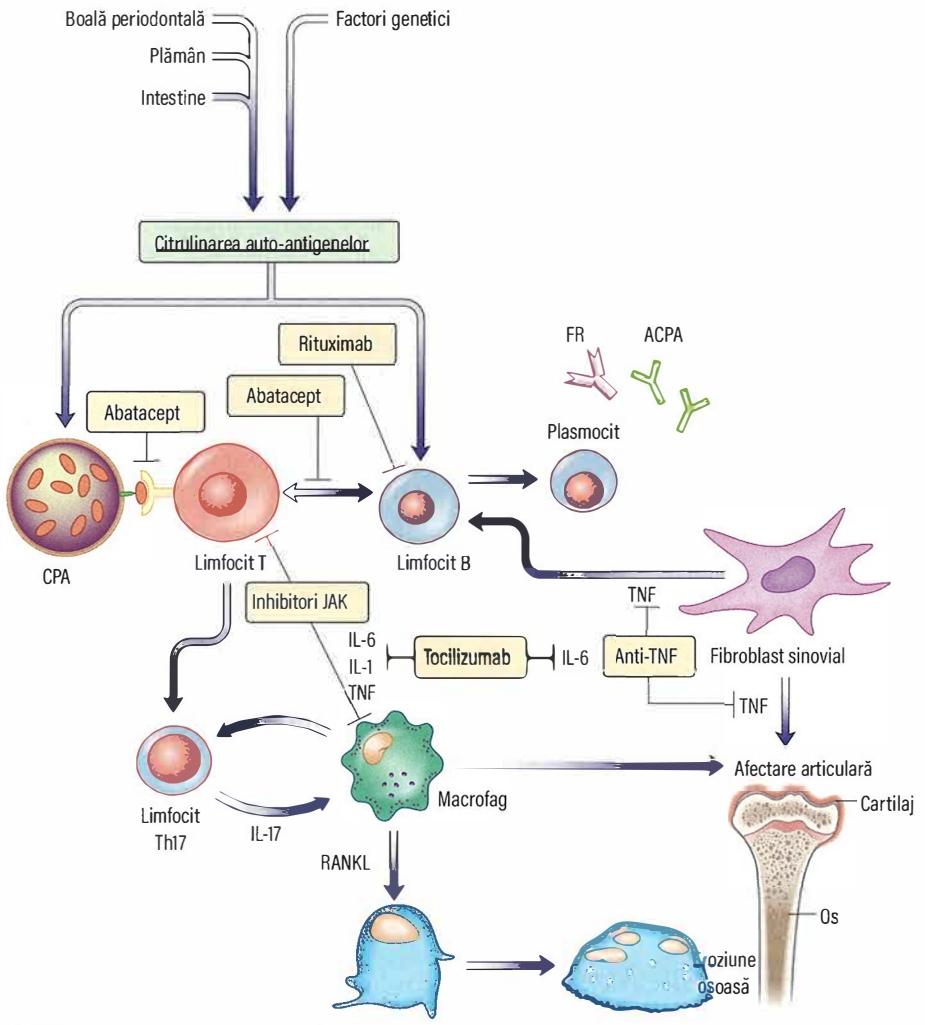


Fig. 18.19 Patogenia AR. Interacțiunile mediu-gene promovează citrulinarea proteinelor proprii, care pot fi apoi detectate de limfocitele T și B; acest lucru duce la pierderea auto-toleranței și promovarea răspunsului inflamator, rezultând leziuni articulare. Terapia tintita este prezentată în galben. ACPA, anti-citrullinated protein/peptide antibodies; CPA, celulă prezentatoare de antigen; FR, factor reumatoid; IL, interleukină; LT/h, limfocite T/helper; LB, limfocite B; RANK, „receptor activator of nuclear factor κ B", TNF, „tumor necrosis factor".

facilita dezvoltarea imunității înnăscute și adaptive care predispune la AR, cum ar fi asocierea bolii parodontale și a modificărilor microbiomului intestinal cu apariția AR.

- ***Autoanticorpi.*** Factorii reumatoizi (FR), care sunt auto-anticorpii ce țintesc porțiunea Fc a imunoglobulinei G, se găsesc la 75–80% dintre pacienții cu AR și sunt relativ specifici pentru diagnosticarea AR, dar au o valoare predictivă mică în populația generală. Spre deosebire de FR, ACPA sunt mai specifici și au sensibilitate mai mare pentru diagnosticul de AR.

Imunologie

AR este în primul rând o boală sinovială, iar sinovita apare atunci când factorii chemo-atractanți produși în articulație recrutează celule inflamatorii circulante. Producerea în exces a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), determinată de interacțiunea macrofagelor cu limfocitele T și B, duce la sinovită și distrugerea articulațiilor. TNF-α stimulează sinteza în exces de IL-6, precum și alte citokine. Înțelegerea mai buna a imunopatogeniei AR a stimulat dezvoltarea terapiilor biologice specifice (**Fig. 18.19**).

Disfuncția anumitor tipuri de celule este semnificativă în imunopatogenia bolii:

- ***Celulele sinoviale*** din sinovita reumatoidă cronică sunt predominant sinoviocite asemănătoare fibroblastelor și sinoviocite asemănătoare macrofagelor care produc citokine pro-inflamatorii.
- ***Osteoclastele*** cauzează distrugerea osului și cartilajului.
- ***Limfocitele B sinoviale***, activate de limfocite T și de macrofagele activate de citokine, produc autoanticorpi, dintre care FR de tip IgM și IgA FR sunt cei mai tipici în AR. Pe măsură ce FR leagă porțiunea Fc de IgG, dezvoltă potențial de auto-agregare și de formare a complexelor imune în membrana sinovială. Acestea pot stimula apoi macrofagele prin intermediul receptorilor de Fc IgG să producă și mai multe citokine, inclusiv IL-1, IL-8, TNF-α și GM-CSF, dar și fibroblastele pentru a produce IL-6.
- ***Fibroblastele sinoviale*** prezintă niveluri ridicate ale moleculelor de adeziune, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule, o moleculă care susține supraviețuirea și diferențierea limfocitelor B), DAF, un factor care previne liza celulară indusă de complement) și caderina II (care mediază interacțiunile intercelulare).

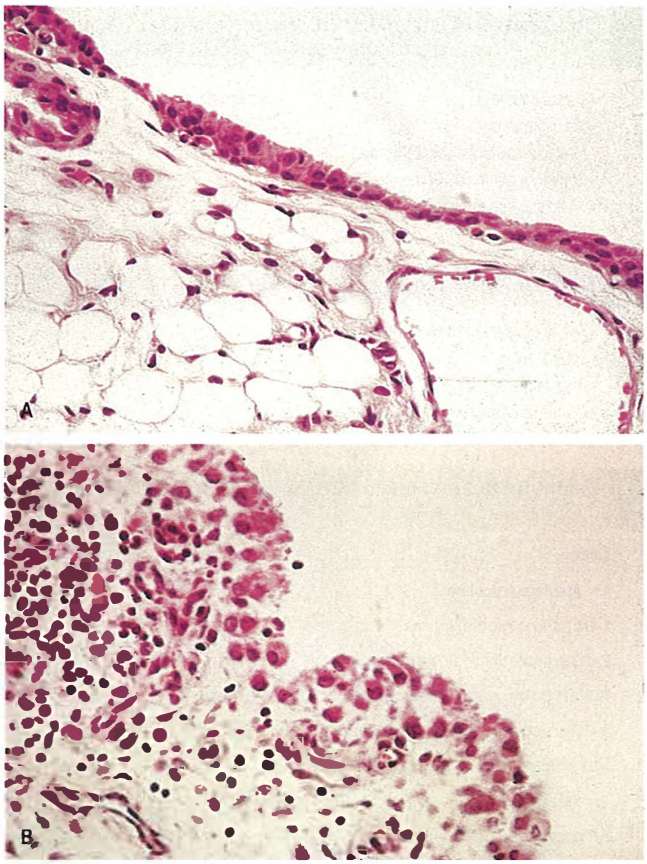


Fig. 18.20 Aspectul histologic al membranei sinoviale AR. (A) Membrana sinovială normală. (B) Sinovita din AR constituită, care prezintă hipertrofie marcată a țesuturilor, cu infiltrat de limfocite și plasmocite. *(Din Shipley M. Colour Atlas of Rheumatology, 3rd edn. London: Mosby–Wolfe; 1993, cu permisiune.)*

Aceste molecule pot facilita formarea țesutului limfoid ectopic în membrana sinovială.

- ***Limfocitele T*** pot face parte din procesul distructiv. Citokina pro-inflamatorii IL-17 este produsă de un subset specific, limfocitele Th17 (a se vedea p. 51), care produc IL-17, 21 și 22, și TNF-α. Limfocitele T reglatoare normale sunt suprimate de TGF-β și de interleukinele produse de macrofage și de celulele dendritice), permițând limfocitelor Th17 să se dezvolte.

Antigenul declanșator, care duce la inflamația auto-menținută în AR, rămâne neclar. Factorii declanșatori pentru producția de ACPA includ filagrina, colagenul de tip II și vimentina. Există puține dovezi că antigenul declanșator ar fi colagenul de tip II, deși acesta poate determina artrita în modelele animale de AR. Fumatul este un potențial declanșator, în special în AR ACPA-pozitivă).

Patologie

AR este caracterizată de o sinovita multiplă, persistentă a articulațiilor, tecilor tendoanelor sau burselor. Membrana sinovială normală cuprinde un strat subțire de sinoviocite asemănătoare fibroblastelor și macrofagelor, dispuse într-un țesut conjunctiv lax. În AR, membrana sinovială devine foarte îngroșată, provocând tumefacția din jurul articulațiilor și tendoanelor, cu proliferarea membranei sinoviale în falduri și ramificații și infiltrarea ei de către o varietate de celule inflamatorii, inclusiv neutrofile polimorfonucleare, care tranzitează țesutul spre lichidul articular, precum și limfocite și plasmocite. Stratul superficial, care în mod normal este subțire, devine hiperplazic și îngroșat (**Fig. 18.20**).Există o

Fig. 18.21 Aspect IRM al eroziunilor în AR. *(Din Elias-Jones C. Crash Course Orthopaedics and Rheumatology, 3rd edn. Edinburgh: Elsevier, 2015.)*

proliferare vasculară marcată. Permeabilitatea crescută a vaselor de sânge și a stratului bazal al membranei sinoviale duce la revărsat articular care conține limfocite și neutrofile polimorfonucleare în curs de distrugere.

Sinovita hiperplazică se răspândește de la marginile articulare la suprafața cartilajului. Acest „pannus" sinovial inflamat afectează cartilajul subiacent prin blocarea căii sale normale de nutriție și prin efectele directe ale citokinelor asupra condrocitelor. Cartilajul devine subțiat, iar osul subcondral devine expus. Producția locală de citokine și imobilizarea articulației acționează împreună, determinând osteoporoză juxta-articulară în timpul sinovitei active.

Fibroblastele din sinovita proliferată cresc, de asemenea, de-a lungul vaselor de sânge, între marginile sinoviale și cavitatea osoasă a epifizei și afectează osul. IRM a demonstrat că acest proces (**Fig. 18.21**) apare în primele 3–6 luni de la debutul artritei, înainte ca eroziunile osoase juxta-articulare, diagnostice, prost definite, să apară pe radiografii (**Fig. 18.22**). Aceste leziuni distructive precoce justifică utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare de boală (DMARD; vezi p. 445) încă din primele 3 luni de la debutul artritei, pentru a încerca inducerea remisiunii bolii și prevenirea formarii eroziunilor. Eroziunile duc la o varietate de deformări articulare și contribuie la instalarea dizabilității pe termen lung.

Factorii reumatoizi și anticorpii anti-peptide citrulinate (ACPA)

FR (vezi p. 416) fac parte din orice clasă de imunoglobuline (IgM, IgG sau IgA), dar cele mai frecvente teste utilizate în clinica detectează FR de tip IgM. Expresia „AR seronegativă" se utilizează atunci când testele standard pentru FR de tip IgM sunt persistent negative. Acești pacienți tind să aibă un tip mai limitat de sinovită.

FR de tip IgM nu sunt diagnostici pentru AR și absența lor nu exclude boala; cu toate acestea, sunt un factor predictiv util al prognosticului. Un titru persistent ridicat în boala precoce implică o sinovită persistent activă, mai multe leziuni articulare care duc la o dizabilitate mai importantă și justifică astfel utilizarea precoce a DMARD.

ACPA (a se vedea p. 416) sunt de obicei prezenți în asociere cu FR în AR. ACPA sunt factori predictivi mai puternici pentru tranziția de la artrita inflamatorie tranzitorie precoce la sinovita persistentă și AR precoce. Prezenta asociata a FR și ACPA este si mai specifica pentru AR.

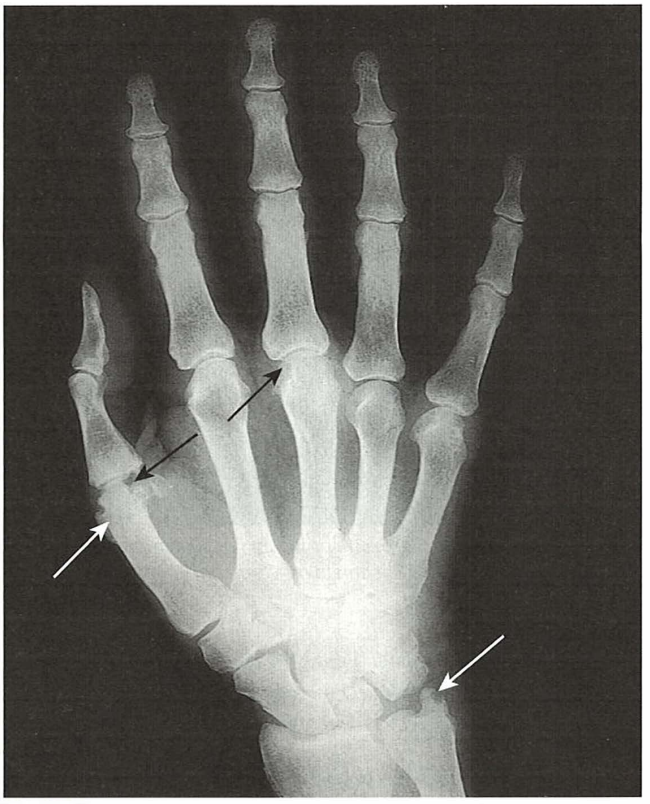


Fig. 18.22 Radiografie de mână în artrita reumatoidă precoce. Eroziuni tipice pot fi observate la police (săgeți alb-negru în stânga), articulația metacarpofalangiană 3 (săgeată centrală neagră) și stiloida ulnară (săgeată albă în dreapta).

Tablou clinic

Afectarea tipică în AR

AR se prezintă de obicei (≈70%) ca poliartrită periferică, progresivă, simetrică, ce evoluează pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani, deși boala poate apărea la orice vârstă. Mai rar (≈15%), debutul rapid se poate instala în curs de câteva zile (sau exploziv peste noapte), cu o afectare simetrică severă, poliarticulară, în special la vârstnici. Factorii care indică un prognostic negativ sunt enumerați în **Cadranul 18.26**. Diagnosticul diferențial al AR precoce este prezentat în **Cadranul 18.27**.

Criteriile actuale de clasificare din 2010 sunt mai potrivite pentru evaluarea și diagnosticarea artritei precoce decât versiunile anterioare, deoarece acestea nu se bazează pentru a distinge AR pe modificări tardive ale bolii, cum ar fi eroziunile și manifestările extra-articulare (**Cadranul 18.28**).

În AR precoce, combinația de cel puțin o articulație tumefiată timp de mai mult de 6 săptămâni (în absenta unor leziuni preexistente), fără antecedente personale sau familiale de spondilartrită sau afecțiuni asociate, ar fi psoriazisul (vezi p. 664), și un test ACPA pozitiv este cel mai bun mod de a selecta pacienții pentru un tratament precoce pentru a evita apariția leziunilor articulare. S-a demonstrat că această abordare bazată pe datele provenite din studiile clinice reduce riscul de apariție a leziunilor și a deformărilor articulare permanente.

Simptomele și semnele de AR precoce

Majoritatea pacienților acuză durere și redoare a articulațiilor mici ale mâinilor (MCF, IFP) și picioarelor (MTF). Articulațiile IFD sunt de obicei cruțate. Carpul, coatele, umerii, genunchii și gleznele sunt, de asemenea, afectate. În cele mai multe cazuri, sunt afectate multiple articulații, dar 10% dintre pacienți prezintă o mono-artrită a genunchiului sau umărului sau sindrom de tunel carpian. Durerea și redoarea sunt semnificativ mai importante în cursul dimineții. Tulburările de somn și oboseala sunt acuze frecvente.

Articulațiile sunt, de obicei, calde și dureroase la examinare, prezentând un grad de tumefiere. Există o limitare a mișcării și hipotrofie musculară locală. Deformările și manifestările extra-articulare se dezvoltă dacă boala nu poate fi controlată (a se vedea mai jos).

Articulațiile sunt, de obicei, calde și dureroase la examinare, prezentând un grad de tumefiere. Există o limitare a mișcării și hipotrofie musculară locală. Deformările și manifestările extra-articulare se dezvoltă dacă boala nu poate fi controlată (a se vedea mai jos).

AR la pacienții în vârstă poate imita polimialgia reumatică; sinovita devine evidentă pe măsură ce doza de glucocorticoizi utilizați este redusă.

Alte tipuri de prezentare în AR

Diverse tipuri de afectare în AR și progresia acesteia sunt prezentate în **Cadranul 18.29**. Recăderile și remisiunile apar fie spontan, fie în urma tratamentului medicamentos. Boala activă, care produce leziuni articulare progresive, necesită un tratament specific pentru a induce remisiunea.

Cadranul 18.26 Factori care prezic un prognostic negativ pentru progresia AR precoce timpurii

- Vârstă înaintată
- Sexul feminin
- Afectarea simetrică a articulațiilor mici
- Redoarea matinală >30 de minute
- >4 articulații tumefiate
- Fumat
- Comorbidități
- PCR >20 g/dL
- FR și ACPA pozitivi

Cadranul 18.27 Diagnosticul diferențial al AR precoce

- Artrite postvirale: rubeolă, hepatită B sau eritrovirus
- Spondilartrită
- Polimialgia reumatică
- Acutizarea artrozei nodulare (afectarea IFP și IFD)

Cadranul 18.28 Criteriile ACR/EULAR 2010 pentru clasificarea AR[a]

Criteriu	Puncte
1. Afectare articulară	**0-5**
1 articulație medie/mare	0
2–10 articulații medii/mari	1
1–3 articulații mici (nu se numără articulațiile mari)	2
4–10 articulații mici (nu se numără articulațiile mari)	3
>10 articulații și cel puțin o articulație mică	5
2. Serologie	**0-3**
FR negativi și ACPA negativi	0
FR pozitivi în titru scăzut sau ACPA pozitivi în titru scăzut	2
FR pozitivi în titru mare sau ACPA pozitivi în titru mare	3
3. Reactanți în fază acută	**0-1**
CRP normal și VSH normal	0
PCR anormal sau VSH anormal	1
4. Durata simptomelor	**0-1**
<6 săptămâni	0
≥6 săptămâni	1

[a]Se clasifică drept AR la ≥6 puncte. Pacienții pot fi, de asemenea, clasificați ca având RA dacă au atât eroziuni tipice, cât și boala de lungă durată care îndeplinea anterior criteriile de clasificare. ACR, Colegiul American de Reumatologie; EULAR, Liga Europeană contra Reumatismului. *(Adaptat după Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis.* Lancet *2010; 376:1094–1108.)*

Cadranul 18.29 Tipuri de afectare clinică în AR

- *Palindromică*. Atacurile mono-articulare palindromice durează 24–48 ore; 50% progresează către alte tipuri de AR.
- *Tranzitorie*. Boala este autolimitată, durează <12 luni și nu lasă nicio afectare permanentă a articulațiilor. Este de obicei fără FR și ACPA. Unii dintre acești pacienți pot avea artrită post-virală nedetectată.
- *Remisivă*. Există o perioadă de câțiva ani în care artrita este activă, dar apoi se remite, lăsând daune minime.
- *Cronică*, persistentă. Aceasta este cea mai tipică formă; poate fi cu FR de tip IgM pozitivi sau negativi. Boala urmează o evoluție recidivantă și remitentă de-a lungul mai multor ani. Pacienții cu FR și ACPA pozitivi tind să dezvolte leziuni articulare mai mari și handicap pe termen lung. Acestea justifică un tratament mai timpuriu și mai agresiv cu agenți modificatori ai bolii.
- *Rapid progresivă*. Boala progresează în câțiva ani și duce rapid la leziuni articulare severe și invaliditate. Este de obicei cu FR și ACPA pozitivi, are o incidență ridicată a complicațiilor sistemice și este dificil de tratat.

ACPA, anti-citrullinated peptide antibody; RF, rheumatoid factor.

AR seronegativă afectează inițial carpul mai des decât degetele și are un model de afectare articulară mai puțin simetric. Ea are un prognostic mai bun pe termen lung, dar unele cazuri progresează spre handicap sever. Această formă poate fi confundată cu artropatia psoriazică, care are o distribuție similară (a se vedea p. 450).

Reumatismul palindromic este rar (5%) și constă din episoade de 24–48 de ore de mono-artrită acută. Articulația devine dureroasă, tumefiată și eritematoasă, dar se remite complet. Atacurile ulterioare apar în aceleași articulații sau în altele. Aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă sinovita reumatoidă cronică tipică după o perioadă de luni sau ani. Restul se remit sau continuă cu artrita episodică acută. Detectarea FR sau ACPA prezice conversia la sinovita cronică, distructivă.

Complicații

Artrita septică

Această complicație gravă are morbiditate și mortalitate semnificativă. La pacienții imunodeprimați, articulațiile afectate pot să nu genereze semnele tipice de inflamație cu febră însoțitoare care se găsesc la pacienții cu un sistem imunitar intact. Tratamentul este cu antibiotice sistemice (vezi p. 455) și drenaj local.

Amiloidoza

Amiloidoza (vezi p. 1357) se găsește la un număr foarte mic de persoane cu AR necontrolată. AR este cea mai frecventă cauză a amiloidozei de tip AA secundare. Amiloidoza AL provoacă o poliartrită care seamănă cu AR în distribuție și este, de asemenea, adesea asociată cu sindromul de tunel carpian și noduli subcutanați.

Afectarea articulară în AR

Aceste modificări sunt observate în boala constituita sau atunci când tratamentul medicamentos precoce a fost ineficient.

Articulațiile mâinilor și carpul

În boala precoce, degetele sunt tumefiate, dureroase și rigide. Tenosinovita flexorilor crește limitarea funcțională și poate provoca un sindrom de tunel carpian. Leziunile articulare determină:

- ***O combinație de deviere ulnară și subluxație palmară a articulațiilor MCF.*** Această modificare (**Fig. 18.23**) duce la o deformare inestetica, dar funcția poate fi păstrată odată ce pacientul a învățat să se adapteze și durerea este controlată.
- ***Flexie fixă*** (deformare „în butonieră") sau ***hiperextensie fixă*** (deformare „în gât de lebădă") a articulațiilor IFP, care afectează funcția mâinii.

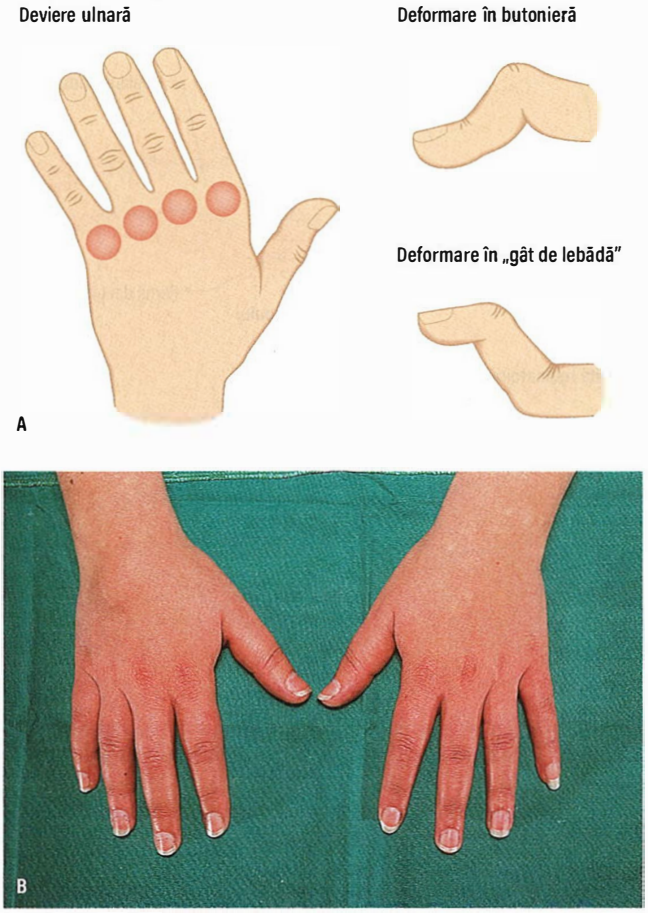


Fig. 18.23 Artrita reumatoidă. (A) Deformări caracteristice ale mâinilor. (B) AR precoce – tenosinovită dorsală a încheieturii mâinii drepte și a articulațiilor mici ale ambelor mâini cu degete fuziforme.

- ***Tumefacția și subluxația dorsală a stiloidei ulnare,*** care provoacă dureri în carp. Aceasta poate provoca, de asemenea, ruptura tendoanelor extensorilor degetelor, ceea ce duce la incapacitatea folosirii degetelor 4 și 5, care necesită intervenție chirurgicală urgentă.

Umerii

AR afectează frecvent umerii. Inițial, simptomele imită tendinoza calotei rotatorilor (a se vedea p. 416) cu sindromul de arc dureros și durere în partea superioară a brațelor pe timp de noapte. Leziuni articulare suplimentare duc la rigidizare globală; ruptura calotei rotatorilor devine mai frecventă și interferă cu activitățile uzuale (îmbrăcare, hrănire și toaletă personală).

Coatele

Sinovita coatelor provoacă tumefiere și o deformare dureroasă în flexie fixă. În boala constituită, capacitatea de extensie poate fi pierdută și pot apărea dificultăți severe de hrănire, în special dacă se asociază cu deformări de umăr, carp și degete.

Picioarele

Una dintre primele manifestări ale AR este tumefierea dureroasă a articulațiilor MTF.

- Piciorul devine mai lat și se dezvoltă o deformare de degete „în ciocan".
- Expunerea capetelor metatarsiene la presiune prin migrarea anterioară a țesutului fibro-adipos protector (**Fig. 18.24**) provoacă durere.
- Ulcerele sau calusul se pot dezvolta sub capetele metatarsiene și pe fața dorsală a picioarelor.

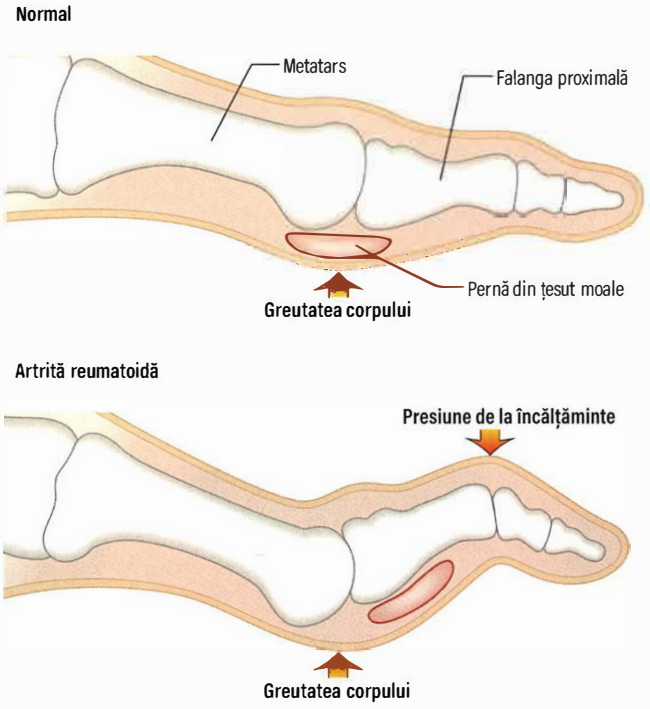


Fig. 18.24 Degetele de la picioare în AR. Se remarcă expunerea capetelor metatarsiene cu migrarea anterioară a țesutului moale fibro-adipos.

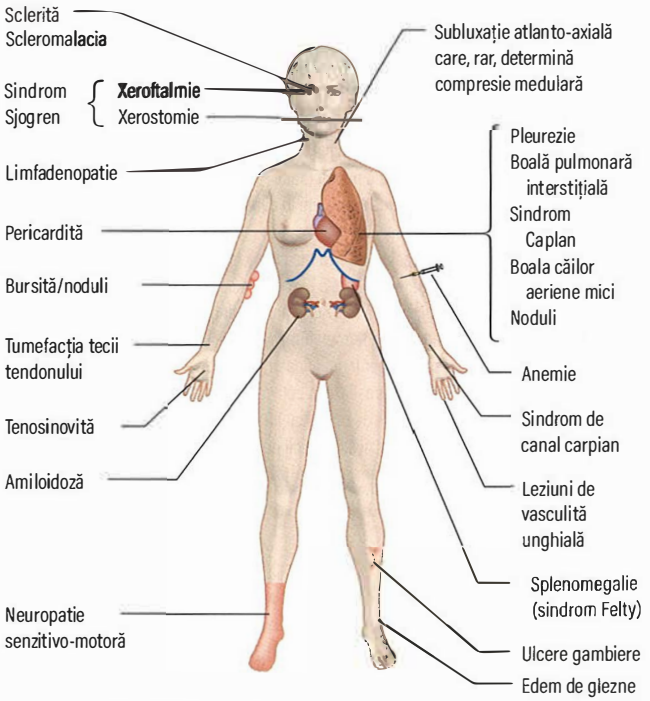


Fig. 18.25 Manifestări extra-articulare ale AR.

- Afectarea mediotarsiană determina prăbușirea bolții medioplantare și pierderea flexibilității piciorului.
- Glezna se deformează frecvent în valg.

O încălțăminte adecvată, largă, adâncă, amortizantă este esențială, dar rareori soluționează problema în întregime și mersul este adesea dureros și limitat. Intervenția podiatrului este utilă, dec asemenea poate fi necesare intervenții chirurgicale.

Genunchii

Sinovita masivă și revărsatul articular al genunchiului apar frecvent, dar răspund bine la aspirație și injecție cu glucocorticoizi (vezi p. 416). Acumularea persistenta de lichid sinovial crește riscul de formare și ruptură a chistului popliteal (vezi p. 427). În boala constituită, eroziunea cartilajului și a osului cauzează pierderea radiografică a spațiului articular și deteriorarea compartimentelor mediale și/sau laterale și/sau retropatelare ale genunchilor. În funcție de tipul de afectare, genunchii pot dezvolta o deformare în varus sau în valgus. Gonartroza secundară este frecventă. Artroplastia genunchiului poate fi necesară pentru a restabili mobilitatea și a reduce durerea.

Șoldurile

Șoldurile sunt afectate ocazional în AR precoce, dar mai puțin frecvent decât genunchii în toate stadiile bolii. Durerea și rigiditatea sunt însoțite de pierderea radiologică a spațiului articular și osteoporoza juxta-articulară. Aceasta din urmă poate permite migrarea medială a acetabulului (protrusio acetabulae). Mai târziu, se dezvoltă coxartroză secundară. Artroplastia șoldului poate fi necesară.

Coloana cervicală

Rigiditatea dureroasă a gâtului în AR este adesea musculară, dar poate fi cauzată de sinovita reumatoidă care afectează articulațiile sinoviale ale coloanei vertebrale cervicale superioare și bursele care separă procesul odontoid de arcul anterior al atlasului și ligamentele sale de fixare. Această sinovită duce la distrugerea oaselor, ligamentelor și provoacă instabilitate atlanto-axială sau vertebrală cervicală superioară. Subluxația și proliferarea sinovială locală pot afecta măduva spinării, producând semne piramidale și senzoriale. IRM este imagistica de primă intenție, dar radiografiile coloanei cervicale în flexie laterală și extensie a gâtului pot obiectiva instabilitatea. În AR constituită, dificultatea de mers care nu poate fi explicată prin boala articulară, slăbiciunea picioarelor sau pierderea controlului sfincterian intestinal sau urinar pot fi cauzate de compresia măduvei spinării și reprezintă o urgență neurochirurgicală.

Imagistica coloanei vertebrale cervicale în flexie și extensie este recomandată la pacienții cu AR înainte de intervenții chirurgicale sau de endoscopie digestivă superioară pentru a verifica instabilitatea și a reduce riscul de leziuni medulare în timpul intubației.

Alte articulații

Pot fi afectate articulația temporo-mandibulară, acromio-claviculară, sterno-claviculară, crico-aritenoidă și orice altă articulație sinovială.

Manifestări non-articulare

Vezi **Fig. 18.25**.

Țesuturi moi din jurul articulațiilor

Nodulii reumatoizi subcutanați sunt fermi și intradermici și apar în general la punctele de presiune: de obicei coatele, articulațiile degetelor și tendonul lui Ahile la pacienții cu boală erozivă seropozitivă. Ele pot fi eliminate chirurgical, dar au tendința de a se forma din nou.

Bursa olecraniană și alte burse pot fi tumefiate (bursită).

Tenosinovita tendoanelor flexoare ale mâinii poate provoca rigiditate și, ocazional, un deget în resort. Tumefierea tecii tendonului extensor în partea dorsală a pumnului este frecventă.

Hipotrofia musculară peri-articulară este frecventă. Poate apărea și miopatie indusă de glucocorticoizi. Osteoporoza este mai frecventă în AR care nu sunt bine controlate terapeutic.

Manifestări non-articulare mai puțin frecvente

Complicațiile extra-articulare sunt mai puțin frecvente, probabil din cauza unui control mai eficient al bolii.

Plămâni

Afectarea plămânilor (vezi p. 992) include:

- afectarea căilor respiratorii: de la bronșiectazie (tuse și spută) la bronșiolită obliterantă (dispnee progresivă)
- afectare pleurală: pleurezie (asimptomatică până la dispnee ușoară) și îngroșare pleurală
- boală pulmonară interstițială: o combinație de inflamație și fibroză pulmonară bazală
- noduli periferici intrapulmonari: asimptomatici, dar care pot cavita, în special dacă se asociază cu pneumoconioză (sindromul Caplan)
- ileziuni infecțioase, de exemplu tuberculoză la pacienții cu DMARD biologice.

Vasculită

Vasculita (vezi p. 464) este rară. Factorii de risc includ titruri ridicate de FR și manifestări extra-articulare active în altă parte. Constatările includ:

- vasculită cutanată importantă cu necroză a pielii
- mononevrită multiplex (vezi p. 888).

Cordul și vasele periferice

AR slab controlată, cu un PCR crescut persistent și hipercolesterolemie este un factor de risc cardiovascular independent de factorii de risc tradiționali (hipercolesterolemie și hipertensiune arterială). Alte probleme cardiovasculare includ:

- pericardită, care este rareori simptomatică
- endocardită și boală miocardică, rareori simptomatică, evidențiate postmortem în aproximativ 20% din cazuri.

Sistemul nervos

- Neuropatii senzoriale periferice: mononevrită multiplex sau neuropatie periferică simetrică – din cauza vasculitei *vasa nervorum*.
- Neuropatii de compresie: sindromul de tunel carpian sau tarsian - din cauza sinovitei.
- Compresia medulară: din cauza subluxației atlanto-axiale (vezi mai sus).

Ochii

- Sindromul sicca provoacă xeroftalmie și xerostomie (vezi sindromul Sjögren, p. 464).
- Sclerita și episclerita apar în boala severă, seropozitivă, manifeste ca ochi roșii dureroși.
- *Scleromalacia perforans* este o manifestare rară.

Rinichi

Amiloidoza care cauzează proteinurie, sindrom nefrotic și boală renală cronică apare rar în AR severă, de lungă durată, din cauza depunerii proteinei amiloide serice A înalt stabile în matricea intercelulară a unei varietăți de organe (vezi p. 1357).

Splina, ganglionii limfatici și sângele

Sindromul Felty se caracterizează prin splenomegalie și neutropenie la un pacient cu AR. Ulcerele picioarelor și sepsisul sunt complicații posibile. HLA-DR4 se găsește la 95% dintre acești pacienți, comparativ cu 50–75% dintre persoanele cu AR fără sindrom Felty.

Anemia este prezentă aproape constant și este de obicei normocromă și normocitară. Se poate produce și un deficit de fier din cauza pierderii gastrointestinale de sânge urmare ingestiei de AINS, sau rareori poate fi anemie hemolitică (cu test Coombs pozitiv). Poate exista o pancitopenie din cauza hipersplenismului în sindromul Felty sau ca o complicație a tratamentului cu DMARD. Trombocitoza apare în cazurile de boala activă.

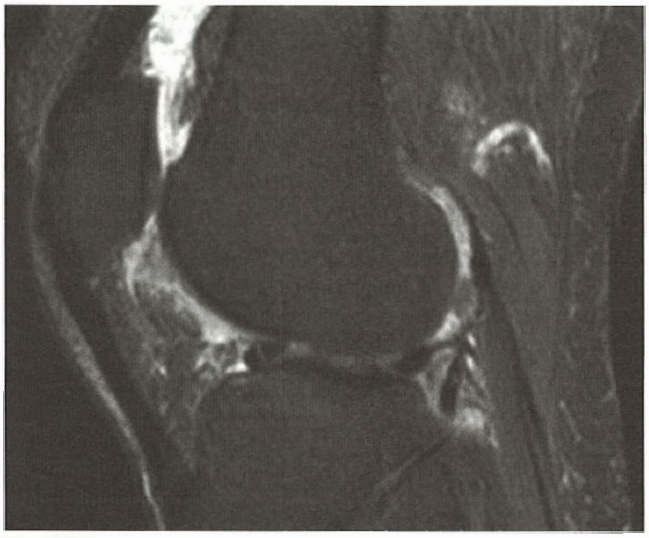


Fig. 18.26 IRM a genunchiului în AR. Se remarcă inflamație sinovială în toată articulația și prezența bursitei poplitee.

Diagnostic și investigații

Diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice descrise mai devreme. Factorii predictivi ai prognosticului negativ sunt enumerați în **Cadranul 18.26**. Investigațiile inițiale includ:

- ***Hemograma*** poate prezenta o anemie normocromă, normocitară.
- ***VSH și/sau CRP*** sunt crescute proporțional cu activitatea procesului inflamator și sunt utile în monitorizarea tratamentului.
- ***Serologia*** evidențiază pozitivitatea ACPA (vezi p. 416) care pot fi prezenți la începutul bolii (și chiar o pot precede cu mulți ani), iar în artrita inflamatorie precoce indică probabilitatea progresiei către AR. FR este prezent în aproximativ 75–80% din cazuri, iar anticorpii anti-nucleari în titru scăzut în 30% din cazuri.
- ***Radiografiile*** obiectivează tumefacția țesuturilor moi în boala precoce, iar ecografia și IRM (**Fig. 18.26**) sunt utile pentru a depista sinovita și eroziunile precoce.
- ***Aspirația articulației*** poate fi necesară dacă este prezent revărsatul sinovial. Lichidul apare turbid din cauza bogăției în leucocite. Într-o articulație care devine brusc dureroasă, trebuie suspectată o artrită septică (vezi p. 454).
- ***Ecografia musculoscheletică*** este o modalitate foarte eficientă de a evidenția sinovita persistentă atunci când se decide cu privire la necesitatea de a inița DMARD sau pentru evaluarea eficacității lor.

Alte investigații vor depinde de tabloul clinic, după cum s-a subliniat mai sus. În cazul formelor severe de boală, poate fi necesară o imagistică extinsă a articulațiilor.

Tratament

A se vedea **Cadranul 18.30**. Diagnosticul de AR provoacă pacienților în mod inevitabil îngrijorare și teamă și necesită explicații și reasigurare în privința evoluției bolii. Orice pacient cu artrită persistentă ar trebui trimis urgent la un reumatolog în cazul în care articulațiile mici ale mâinilor sau picioarelor sunt afectate, este afectată mai mult de o articulație sau a existat deja o întârziere de mai mult de 3 luni de la debutul simptomelor.

Medicul ar trebui să aibă o abordare pozitivă și să reamintească pacientului că, prin tratament, majoritatea oamenilor continuă să ducă o viață mai mult sau mai puțin normală, deoarece scopul terapiei este remisiunea bolii. În plus, terapia precoce care vizează remisiunea, aplicată în primele 3 luni de la debutul simptomelor este mai probabil să permită atingerea remisiunii susținute, cu reducerea ulterioară a dozei de medicamente (tapering). Pacienții ar trebui să fie

Cadranul 18.30 Tratamentul AR

- Stabiliți diagnosticul clinic.
- Folosiți AINS și analgezice pentru a controla simptomele.
- Consultați un reumatolog pentru a începe DMARDs și luați în considerare metotrexat, sulfasalazină, și hidroxiclorochină. Puteți asocia glucocorticoizi pe termen scurt.
- Solicitați consult de medicină de recuperare și oferiți sfaturi generale prin intermediul unei echipe de specialiști.
- Pe măsură ce apare ameliorarea simptomelor, adaptați tratamentul corespunzător.
- Dacă simptomele nu se ameliorează, utilizați medicamente anti-TNF-α sau alți agenți biologici.

DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha.

ajutați și încurajați să rămână la locul de muncă, deoarece 30% își pierd locul de muncă în termen de 2 ani de la diagnostic. Pe parcursul timpului, pacienții se adaptează și fac față în mod remarcabil bolii, aceasta și datorită sprijinului primit din partea echipei de specialiști într-o unitate de reumatologie (inclusiv medici, asistente medicale, fizioterapeuți, podiatriști și psihologi) și prin informațiile obținute din pliante, site-uri web și grupuri locale de pacienți.

Pacienții care provin din medii defavorizate social și fumătorii au un prognostic mai rău. Din cauza prevalenței crescute a riscului cardiovascular în AR, este necesară gestionarea agresivă a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și suprimarea activității bolii.

Terapia medicamentoasă

Nu există tratament curativ pentru AR, dar diagnosticarea precoce și un regim intensiv de tratament la țintă (T2T, *treat to target*), cu reajustarea periodica a schemei de tratament până la instalarea remisiunii, îmbunătățește rezultatele. Ulterior este necesara o reajustare mai puțin frecventă pentru a evalua activitatea bolii, progresia leziunilor structurale, funcția articulara și prezenta comorbidităților.

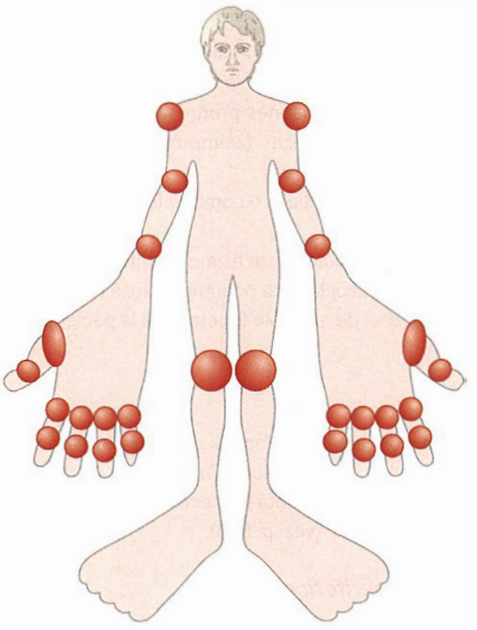
Scorul DAS28 este utilizat pe scară largă pentru măsurarea activității bolii în AR prin numărarea numărului de articulații dureroase și tumefiate în 28 de articulații ale membrelor superioare și genunchilor, combinând aceste valori cu VSH și cu evaluarea pacientului asupra stării generale de sănătate pe o scară analogică vizuală pentru a genera un scor numeric(**Fig. 18.27**). Un scor DAS28 mai mare de 5,1 implică o boală cu activitate înaltă, mai puțin de 3,2 activitate scăzută a bolii și mai mică de 2,6 remisiune.

Pentru pacienții nou diagnosticați, tratamentul începe de obicei cu o combinație de și DMARD sintetice convenționale (csDMARD) cu acțiune lentă si glucocorticoizi cu acțiune rapidă (cu doză/durată limitată pentru a oferi beneficii cu efecte secundare minime). Cu o revizuire regulată și frecventă, abordarea T2T permite optimizarea și intensificarea terapiei cu doze eficiente de csDMARD, adesea în combinație pentru a preveni efectele dăunătoare ireversibile pe termen lung ale inflamației articulare.

Pentru pacienții care nu reușesc să atingă activitatea scăzută a bolii sau remisiunea cu terapii csDMARD, se prescriu DMARD biologice (bDMARD) pentru a atinge obiectivul dorit. Dacă eficacitatea nu este atinsă sau pierdută ulterior, se indică trecerea la un alt bDMARD (switch). O nouă clasă terapeutică de DMARD care inhibă kinazele intracelulare Janus (JAK) sunt acum aprobate în AR. Aceste medicamente, cunoscute sub numele de DMARD sintetice țintite (tsDMARDs), au biodisponibilitate orală, debut rapid al acțiunii și eficacitate similare cu bDMARD.

Anti-inflamatoarele nonsteroidiene și coxibii

Cei mai mulți pacienți cu AR necesită un AINS pentru a calma durerea nocturnă și redoarea matinală, în plus față de DMARDs. Răspunsul individual la AINS variază foarte mult, astfel încât mai multe



Numărul de articulații dureroase = t
Numărul de articulații tumefiate = sw
VSH în mm/oră
Evaluarea globală pe scala analogică vizuală în mm = GH

Calculați DAS28 cu calculatorul online (www.4s-dawn.com/DAS28) sau folosind ecuația de mai jos:

0 mm = cel mai bine — cel mai rău = 100 mm

DAS28 = 0.56*√(t) + 0.28*√(sw) + 0.70*Log(VSH) + 0.014*GH

Fig. 18.27 Calcularea DAS28.

preparate diferite pot fi încercate timp de cel puțin o săptămână pentru a identifica cele mai eficiente AINS (vezi **Cadranul 18.18**). Principalele efecte secundare ale AINS și ale coxibilor sunt discutate la pagina 431. Dacă efectele secundare gastrointestinale sunt pronunțate, sau pacientul este de peste 65 de ani, se adaugă un inhibitor al pompei de protoni. Pentru o ameliorare suplimentară, se ia un analgezic simplu, dacă este necesar (ex. paracetamol sau o combinație de codeină sau dihidrocodeină și paracetamol).

Glucocorticoizi

Utilizarea precoce a glucocorticoizilor încetinește evoluția bolii, dar administrările intensive de scurtă durată în artrita precoce nu par să oprească progresia bolii. Glucocorticoizii sunt o cauză comună a osteoporozei secundare; prin urmare, asocierea de vitamina D și bifosfonați este necesară pentru a reduce riscul de fractură la pacienții la care se anticipează un tratament cu glucocorticoizi mai lung de 3 luni.

Injecțiile intra-articulare cu preparate semicristaline de glucocorticoizi au un efect puternic, dar uneori doar de scurtă durată.

Injecțiile intramusculare de depozit (40–120 mg metilprednisolon depozit) sunt utilizate pentru a ajuta la inducerea remisiunii în timp ce se așteaptă ca csDMARD să intre în acțiune și pentru a controla puseele severe ale bolii.

Glucocorticoizii pe cale orală sunt medicamente puternice care controlează activitatea bolii, dar cauzează o serie de efecte adverse (**Cadranul 18.31**; vezi, de asemenea, **Cadranul 21.20**); acestea sunt cel mai bine evitate pe termen lung, deoarece efectele secundare sunt inevitabile. Regimurile intensive precoce pe termen scurt sunt adesea folosite pentru a ajuta la inducerea remisiunii. Glucocorticoizii sunt

Cadranul 18.31 Problemele clinice asociate folosirii glucocorticoizilor

- Pacienții sunt din ce în ce mai anxioși cu privire la utilizarea glucocorticoizilor din cauza publicității negative cu privire la potențialele lor efecte secundare. Acest lucru trebuie discutat sincer și riscurile de a nu utiliza glucocorticoizi ar trebui descrise și echilibrate cu riscurile pe care le prezintă medicamentele în sine.
- Pacienții trebuie avertizați să evite zaharurile și grăsimile saturate și să mănânce mai puțin din cauza riscului de creștere în greutate.
- Pielea devine subțire și ușor lezabilă.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru diabet și hipertensiune.
- Formarea cataractei poate fi accelerată.
- Osteoporoza se poate dezvolta în decurs de 3 luni, la doze peste 7,5 mg pe zi. Monitorizați cu osteodensitometrie și tratați cu calciu, vitamina D și bifosfonați (vezi p. 479).

DXA, osteodensitometrie.

foarte utili pentru pacienții cu boală severă care au manifestări extra-articulare, cum ar fi vasculita.

Medicamente antireumatice modificatoare de boală

Diferite DMARD sunt enumerate în **Cadranul 18.32**. Efectul lor benefic nu este imediat, necesitând 2–3 luni pentru a deveni evident. Ca monoterapie, csDMARD au adesea doar un efect parțial, obținând o îmbunătățire între 20% și 50% conform criteriilor ACR pentru remisiunea bolii (**Cadranul 18.33**) și pot fi utilizate în combinație.

Intervenția precoce cu csDMARD în decurs de 3 luni de la debutul bolii îmbunătățește rezultatul. Pot fi utilizate combinații de până la patru medicamente (glucocorticoizi, sulfasalazină, metotrexat și hidroxiclorochină); numărul de medicamente este apoi redus odată ce s-a obținut remisiunea. Mai multe DMARD sunt contraindicate în timpul sarcinii (vezi **Cadranul 38.9**). Tratamentul eficient cu DMARD, inclusiv blocantele de TNFα, reduce riscul cardiovascular crescut în AR.

Metotrexat

Metotrexatul rămâne medicamentul de baza în terapia AR, deși nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Un istoric de screening, radiografia toracică și un test IGRA (*interferon gamma release assay*) la pacienții cu risc ridicat sunt efectuate pentru a exclude tuberculoza. Se administrează vaccinare anti-pneumococică și vaccinare anuală anti-gripală. Doza săptămânală inițială de 7,5–10 mg pe cale orală este crescută până la 15–25 mg, conform unei strategii T2T (vezi p. 444). Este bine tolerat, deși greața sau absorbția digestiva slabă pot limita eficacitatea acesteia, caz în care se administrează prin injecție subcutanată. Acidul folic oral reduce efectele secundare. Trebuie monitorizate hemograma și biochimia hepatică. Metotrexatul intră în acțiunie de obicei în termen de 1–2 luni. Mai mulți pacienți rămân pe acest agent decât pe cele mai multe alte DMARD, indicând faptul că este eficient și are relativ puține efecte secundare.

Sulfasalazină

Sulfasalazina este bine tolerată și poate fi utilizată în timpul sarcinii. Doza inițială obișnuită de 500 mg pe zi este crescută la o doză de întreținere de 2–3 g pe zi. Aproximativ 50% dintre pacienți răspund în primele 3–6 luni, dar eficacitatea poate fi pierdută.

Hidroxiclorochină

O doză de 200–400 g zilnic este bine tolerată. Aceasta este utilizată în monoterapie în boala ușoară sau frecvent ca adjuvant în asociere cu alte DMARD. Din cauza riscului de retinopatie ireversibilă cu creșterea dozei și a duratei de utilizare, examinarea oftalmică formală inițială este recomandată în decurs de 1 an de la începerea tratamentului. Acest screening inițial este urmat de control oftalmologic anual.

Leflunomidă

Acest csDMARD previne producerea pirimidinei în limfocitele proliferante prin blocarea enzimei dihidro-orotat-dehidrogenază, blocând astfel expansiunea clonală a limfocitelor T. Are un timp de înjumătățire lung de 4–28 de zile. Se utilizează o doză de 20 mg pe zi (10 mg dacă diareea este o problemă). Diareea scade cu timpul. Monitorizarea de laborator este obligatorie (hemogramă completă, trombocite, biochimie hepatică). Debutul acțiunii este după 4 săptămâni de tratament, cu unele îmbunătățiri suplimentare susținute la 2 ani. Leflunomida este eficientă la unii pacienți care nu au răspuns la metotrexat. Timpul său de înjumătățire lung înseamnă că se evită la femeile care planifică să procreeze.

Terapii biologice

Aceste medicamente sunt mai scumpe decât csDMARDs. Cu toate acestea, costurile sunt reduse prin introducerea de medicamente biosimilare – medicamente care sunt foarte asemănătoare cu un alt medicament (original) și s-a demonstrat că nu au diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește calitatea, siguranța sau eficacitatea față de preparatul original.

Blocanții TNF-α

Acești agenți sunt utilizați după ce cel puțin două csDMARD (de obicei metotrexat și sulfasalazină) au eșuat. Acestea sunt de obicei administrate în asociere cu metotrexat pentru a reduce pierderea eficacității din cauza formării anticorpilor anti-medicament.

- ***Etanercept*** este o proteină de fuziune IgG1-receptor p75 de TNFα complet umanizată, administrată prin injecție subcutanată auto-administrată. Aproximativ 65% dintre pacienți răspund bine. Unii dezvoltă o reacție la sediul injecției.
- ***Adalimumab*** este un anticorp monoclonal complet uman împotriva TNF-α, administrat împreună cu metotrexatul.
- ***Infliximab*** este un anticorp monoclonal împotriva TNF-α, administrat intravenos și prescris împreună cu metotrexat pentru a preveni pierderea eficacității din cauza formării anticorpilor anti-medicament.
- ***Certolizumab pegol*** este un fragment Fab al unui anticorp monoclonal umanizat anti-TNF α, care are grupuri de polietilenglicol atașate pentru a reduce imunogenitatea și a prelungi timpul de înjumătățire. Prezența polietilenglicolului și lipsa porțiunii Fc sunt probabil responsabile pentru transferul minim al acesteia în placentă și în laptele matern. Este util cu sau fără metotrexat pentru AR activă severă.
- ***Golimumab*** este un anticorp monoclonal IgG1-κ uman împotriva TNF, care se administrează prin injecție subcutanată o dată pe lună pentru AR severă.

Aceste produse încetinesc sau opresc formarea eroziunilor articulare de până la 70% dintre pacienții cu AR tratați. Starea de rău și fatigabilitatea se îmbunătățesc semnificativ mai mult decât cu csDMARDs. Pierderea răspunsului clinic poate apărea în primul an de tratament; schimbarea cu un alt agent anti-TNF este justificată și de multe ori se reobține controlul bolii. Eșecul de a răspunde la un bDMARD nu prezice eșecul altora. În prezent, există biosimilare pentru etanercept, infliximab și adalimumab.

Date privind siguranța. Există diverse registre naționale pentru a studia evenimentele adverse, rezultatele pe termen lung și problemele care decurg din terapiile biologice. Până în prezent, rezultatele sunt liniștitoare. Ratele de infecție sunt crescute de blocanții de TNF, în special în primele câteva luni de tratament, dar frecvența acestora scade ulterior. Există o asociere cunoscută între AR și limfomul non-Hodgkin (LNH), dar, în general, registrele nu au indicat un risc crescut de LNH la pacienții tratați cu blocanți TNF până în prezent. Nu există dovezi convingătoare

Cadranul 18.32 Medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD)

Medicament	Doză	Efecte adverse	Monitorizare
Sulfasalazină (cu strat protector enteric)	500 mg zilnic după masă, crescând la 2–3 g zilnic	Greață Erupții cutanate și ulcere bucale Neutropenie și/sau trombocitopenie Biochimie hepatică anormală	Hemogramă inițială, creatinină serică și electroliți, funcție hepatică, apoi la 2, 4, 6 și 10 săptămâni, apoi la 3 luni
Metotrexat (administrați vaccin anti-pneumococic și vaccin anti-gripal anual)	7,5–10 mg crescând până la max. 25 mg săptămânal, oral sau s.c.	Greață, ulcere bucale și diaree Biochimie hepatică anormală Neutropenie și/sau trombocitopenie Insuficiență renală Rar fibroză pulmonară	Hemogramă inițială, creatinină serică și electroliți, probe hepatice, apoi la 2, 4, 6 și 10 săptămâni, apoi la 3 luni
Leflunomidă	10–20 mg zilnic, ocazional cu doză inițială de încărcare	Diaree Neutropenie și/sau trombocitopenie Biochimie hepatică anormală Alopecie Hipertensiune	Hemogramă inițială, creatinină serică și electroliți, probe hepatice, apoi la 2, 4, 6 și 10 săptămâni, apoi la 3 luni
Modulatori ai citokinelor			
Blocanți de TNF-α			
Etanercept (în monoterapie sau în asociere cu metotrexat)	s.c. 25 mg × 2 săptămânal sau 50 mg săptămânal		Monitorizați conform DMARDs concomitent; dacă este în monoterapie se repetă hemograma, creatinină serică și electroliți și probe hepatice la 3–6 luni
Adalimumab (în monoterapie sau cu metotrexat)	s.c. 40 mg la 2 săptămâni	Reacții la locul injectării Insuficiență cardiacă Sindrom lupus-like Infecții Reacții de hipersensibilitate Rar demielinizare și sindroame autoimune	
Infliximab (cu metotrexat)	i.v. 3–10 mg/kg la fiecare 4–8 săptămâni		Ca pentru etanercept
Certolizumab (în monoterapie sau în asociere cu metotrexat)	s.c. 400 mg în săptămânile 0, 2, 4, apoi 200 mg săptămânal		Ca pentru etanercept
Golimumab	s.c. lunar 50 mg		
Alte bDMARD (administrate cu metotrexat)			
Rituximab	i.v. 500–1000 mg	Hipo-/hipertensiune Prurit și erupții cutanate Dureri de spate Rar necroliză epidermică toxică	
Abatacept	i.v. 10 mg/kg în zilele 1, 15, 30 și apoi lunar sunt disponibile preparate s.c.	Greață, vărsături Durere de cap Rar – hipersensibilitate	Monitorizați conform DMARD concomitent; dacă este în monoterapie se repetă hemograma, creatinină serică și electroliți și probe hepatice la 3–6 luni
Tocilizumab	i.v. 8 mg/kg sau s.c.	Durere de cap Erupție cutanată și stomatită Febră Reacții anafilactice	Conform abatacept plus verificarea inițială și la 3 luni a lipidelor cu repetare la discreția medicului
Sarilumab	s.c. 200 mg la 2 săptămâni	Dislipidemie, neutropenie, trombocitopenie, reacții cutanate	Ca pentru tocilizumab
Inhibitori de JAK			
Tofacitinib	5 mg oral de 2 ori pe zi	Anemie, tuse, neutropenie, diaree, dislipidemie, dispnee, oboseală, gastrită, cefalee, hipertensiune, reacții cutanate	Evaluare inițială ca pentru etanercept, apoi monitorizați hemograma, creatinina serică și electroliți și probe hepatice la 4 și 8 săptămâni, apoi la 3 luni. Verificați lipidele la momentul inițial și după 8 săptămâni
Baricitinib	4 mg oral o dată pe zi la adulți cu vârste cuprinse între 18 și 74 de ani; 2 mg oral o dată pe zi la adulți ≥75 ani	Dislipidemie, herpes zoster, risc crescut de infecție, greață, dureri orofaringiene, trombocitoză, acnee, neutropenie, creștere în greutate	Ca pentru tofacitinib

i.v., intravenos; s.c., subcutanat.

Cadranul 18.33 Definițiile ACR/EULAR din 2011 pentru remisiunea AR în studiile clinice

- Numărul articulațiilor dureroase (inclusiv picioarele și gleznele) ≤1
- Număr articulații tumefiate (inclusiv picioare și glezne) ≤1
- PCR ≤1 mg/L
- Evaluarea globală a pacientului ≤1 (pe o scară analogică vizuală de 10 cm)

ACR, Colegiul American de Reumatologie; EULAR, Liga Europeană contra Reumatismului.

de orice risc crescut pentru alte tipuri de cancer. Reactivarea tuberculozei poate apărea, dar este probabil mai puțin frecventă cu etanercept. Se recomandă o radiografie toracică pre-tratament, cu IGRA și o consultație de specialitate pentru grupurile cu risc ridicat. Tuberculoza trebuie tratată înainte ca acești agenți să primească bDMARD și se utilizează un tratament profilactic în tuberculoza latentă. Infecția cu virus hepatitic B și C necesită analize de risc și monitorizarea regulată a transaminazelor dacă sunt prescrise medicamente anti-TNF. Acestea nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect advers asupra rezultatului sarcinii, dar monitorizarea este esențială (vezi **Cadranul 38.6**).

Alți agenți biologici

- ***Rituximab*** este un anticorp monoclonal chimeric (vezi p. 67), îndreptat împotriva receptorului CD20 exprimat pe limfocitele pre-B și limfocitele B mature. Rituximab produce o îmbunătățire semnificativă a evoluției AR seropozitive timp de 8 luni până la câțiva ani, atunci când este utilizat în monoterapie sau în asociere cu glucocorticoizi și/sau metotrexat. Această îmbunătățire clinică este asociată cu limfopenie interesând limfocitele B timp de 6–9 luni. Recăderea bolii este adesea însoțită de o revenire a numărului limfocitelor B periferice și creșterea PCR. Administrarea repetată în cazul recăderii bolii este bine tolerată și aproximativ 80% dintre pacienții cu FR pozitivi răspund, 50–60% prezentând un control persistent al bolii. Cu toate acestea, nivelurile de imunoglobulină trebuie monitorizate, deoarece pot scădea odată cu repetarea administrării. Rituximab se utilizează în principal la pacienții care nu au răspuns la medicamente anti-TNF. Există biosimilare pentru Rituximab.
- ***Abatacept*** este o proteină de fuziune recombinantă a CTLA4 și a părții Fc a IgG1, care modulează selectiv activarea limfocitelor T prin blocarea costimulării. Acesta poate fi utilizat la pacienții care nu răspund la medicamentele anti-TNF.
- ***Tocilizumab și sarilumab*** sunt anticorpi monoclonali împotriva receptorului de IL-6 care pot fi utilizați cu metotrexat pentru AR moderată până la severă.

DMARD sintetice țintite

Tofacitinib și baricitinib sunt inhibitori de JAK, administrați pe cale orală, care pot fi utilizați în asociere cu metotrexat sau ca monoterapie la pacienții care nu pot lua metotrexat și care au boală severă.

Schimbarea terapiilor DMARD și taperingul

Pacienții care nu răspund inițial (non-responderi primari) sau își pierd ulterior eficacitatea (non-responderi secundari) la un bDMARD în timp vor fi, de obicei, tratați cu un alt bDMARD. La pacienții care pierd răspunsul la blocanții de TNFα este util să se măsoare nivelurile de medicament și prezența anticorpilor anti-medicament (AMA) neutralizanți, acolo unde este posibil. În cazul în care nivelul de medicament este terapeutic, atunci un preparat non-anti-TNFα este de preferat. Alternativ, în cazul în care nivelul de medicament este sub-terapeutic, explicația este probabil non-complianța sau prezența AMA și trecerea la un alt blocant de TNFα sau la o clasă diferită de bDMARD este o alternativă viabilă. Dacă pacientul este non-responder primar sau secundar la un bDMARD ulterior, procesul de schimbare al terapiei poate fi repetat de mai multe ori. Trecerea la tsDMARD-uri poate fi luată în considerare la acest moment.

La pacienții care obțin remisiunea susținută (>1 an), este acum obișnuit să se încerce reducerea dozei de DMARD fie prin reducerea dozei, fie prin prelungirea intervalului dintre administrări. Biomarkerii potențiali de predicție a răspunsului terapeutic sunt studiați pentru a asigura o abordare individualizata a fiecărui pacient în parte.

Măsuri nonfarmacologice

Este necesară un tratament multidisciplinar. Fizioterapeuții recomandă o combinație de odihnă pentru artrita activă și exerciții pentru a menține mobilitatea articulară și forța musculară. Exercițiile într-un bazin de hidroterapie sunt populare și eficiente. Terapeuții ocupaționali ajută la gestionarea activităților vieții de zi cu zi în ciuda artritei și oferă adaptări funcționale ale domiciliului sau ale locului de muncă. Familia și prietenii ar trebui să fie implicați în acest proces. Podiatria, încălțămintea personalizată și sprijinul psihologic ar trebui să fie, de asemenea, oferite tuturor persoanelor cu AR.

Chirurgie

Chirurgia este utilă în abordarea pe termen lung a tratamentului pacientului, dar este acum mai puțin frecvent necesară pe măsură ce tratamentul farmacologic al bolii devine mai eficient. Obiectivele sale principale sunt profilactice, pentru a preveni distrugerea articulară și deformarea, și reconstructive, pentru a restabili funcția articulară.

Opțiunile chirurgicale în AR includ: sinovectomie chirurgicală; refacerea tendoanelor; osteotomia pentru realinierea suprafețelor portante; fuziunea articulației pentru a stabiliza articulațiile deteriorate care nu sunt ușor de înlocuit; artroplastie de implant al articulațiilor mici, de exemplu MCF; artroplastiile de excizie ale capetelor metatarsiene pentru a reduce durerea metatarsiană; și artroplastie totală a umărului, cotului, carpului, șoldului, genunchiului și gleznei. Scopul principal al artroplastiei este de a reduce durerea și de a îmbunătăți funcția articulară, necesitând o planificare atentă cu explicarea riscurilor și a beneficiilor intervenției.

Prognostic

Un prognostic negativ este indicat de:

- ***tabloul clinic*** cu debut insidios al AR, mai degrabă decât exploziv, sexul feminin, creșterea numărului de articulații periferice implicate și nivelul de invaliditate la debutul bolii
- ***analize de sânge*** care indică un PCR/VSH ridicat, anemie normocromă normocitară și titruri ridicate de ACPA și FR
- ***radiografii*** cu leziuni erozive precoce (notă: ecografia și IRM poate obiectiva deteriorarea cartilajului și a oaselor înainte de radiografia convențională).

Prognosticul poate fi modificat semnificativ prin aplicarea unui tratament precoce cu DMARDs și a unei strategii T2T (vezi p. 444) sub supravegherea unui expert reumatolog.

SPONDILARTRITA

Termenul de spondilartrită (SpA) descrie un grup de afecțiuni care afectează coloana vertebrală și articulațiile periferice, având predispoziție familială și fiind asociată cu anumite antigene HLA de clasa I (**Cadranul 18.34**). Aceste boli au în comun factori genetici și implicarea în patogenie

Cadranul 18.34 Spondilartrita

- Spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă
- Artrita psoriazică
- Artrita reactivă (dobândită pe cale de transmitere sexuală)
- Artrita reactivă post-dizenterică
- Artrită enteropatică (colită ulcerativă, boala Crohn)

a căii IL-17. Afectarea articulară diferă de cea din AR, fiind mai limitată, cu o distribuție și manifestări extra-articulare diferite. Aceste boli apar ocazional încă din copilărie.

De asemenea, ele pot fi clasificate în funcție de manifestarea lor clinică predominantă: afectare axială (articulațiile sacroiliace și/sau coloana vertebrală) sau afectare periferică (artrită, entezită și/sau dactilită) cu posibile suprapuneri între cele 2 forme. Există diferite forme clinice de SpA (vezi **Cadranul 18.34**).

Histologic, sinovita este similară cu cea din AR, dar fără producere de FR și ACPA. Inflamația entezei (joncțiunea ligamentului sau a tendonului cu osul) și anchiloza articulară se dezvoltă mai frecvent decât în AR. Toate sunt asociate cu o frecvență crescută a sacroiliitei și a prezenței HLA-B27.

Etiologie

Aceste boli au o asociere strânsă cu HLA-B27, în special spondilita anchilozantă (SA). HLA-B27 este prezent la mai mult de 90% dintre pacienții albi cu SA, dar numai la 8% din persoanele sănătoase. HLA-B27 prezintă o serie de caracteristici neobișnuite, inclusiv o tendință ridicată de a se plia necorespunzător. Tipurile de artrită care urmează unei infecții declanșatoare se numesc artrită reactivă (vezi p. 450).

Spondilartrită axială

Spondilartrita axială (AxSpA) apare la 1% din populația generală. Este o tulburare inflamatorie care afectează în primul rând articulațiile sacroiliace sau articulațiile fibroase și sinoviale ale coloanei vertebrale, care sunt detectabile pe IRM. Când sunt prezente modificări radiografice la nivelul articulațiilor sacroiliace, se utilizează termenul de SA.

Spondilita anchilozantă

Acum este recunoscut faptul că SA face parte din spectrul AxSpA. Pacienții prezintă dureri lombare de tip inflamator și inflamație a articulațiilor sacroiliace. Prevalența bolii este de aproximativ 0,2–0,5% în populația din Europa de Nord și de aproximativ 0,5% în S.U.A., afectând în principal adulții tineri (de la adolescenți până la începutul anilor treizeci de viață) și apărând la nivel mondial, cu un raport bărbați-femei de 3:1. Femeile au tendința să prezinte boala mai târziu și sunt subdiagnosticate. Frecvența AxSpA la diferite populații este aproximativ paralelă cu incidența HLA-B27. Populațiile din Africa și Japonia au o incidență scăzută atât a HLA-B27 cât și a SA, în timp ce indienii Haida din America de Nord au o incidență ridicată a ambelor.

Etiologie

Intervin o combinație de factori genetici și de mediu:

- În rândul persoanelor albe cu SA, 95% prezintă HLA-B27, în contrast cu o frecvență de doar 8% in majoritatea populațiilor albe. Studiile pe gemeni indică o concordanță mult mai mare a bolii la gemenii monozigoți cu HLA-B27 prezent (până la 70%) decât la gemenii dizigoți (aproximativ 20–25%).
- Alte gene situate în cadrul MHC (grupul de gene *IL-1* și *CYP2D6*) influențează, de asemenea, susceptibilitatea la SA, dar boala este poligenică și studiile genetice (GWAS) au identificat asocieri semnificative cu genele pentru *ERAP-1* și *IL-23*.
- Asocierea *ERAP-1* cu AxSpA poate susține ipoteza peptidului artritogenic, prin care boala este declanșată de prezentarea peptidului de către HLA-B27 limfocitelor T $CD8^+$. În plus, plierea tridimensională greșită a HLA-B27 duce la producerea de IL-23, iar limfocitele T rezidente în enteze promovează inflamația caracteristică SpA ca răspuns la IL-23.
- Constatarea frecvenței crescute a limfocitelor Th17 și descoperirea mai multor studii de asociere genetică a implicării axei IL-23/IL-17 în patogenia bolii au fost aplicate în utilizarea unor terapii care țintesc această cale.

Cadranul 18.35 Criteriile lombalgiei pentru diagnosticarea AxSpA/SA

- *Vârsta de debut* <45 de ani
- *Debut insidios*
- *Ameliorare la efort*
- *Fără ameliorare la repaus*
- *Durere nocturnă* cu ameliorare la ridicare

Prezența a 4 dintre cele 5 criterii sugerează SA cu sensibilitate de 80%. Toate criteriile au o sensibilitate ridicată.

Cadranul 18.36 Manifestări extraarticulare în spondilartrite

- Uveite
- Leziuni cutanate în artritele reactive identice histologic cu psoriazisul pustular
- Distrofie unghială în psoriazis și artritele reactive
- Aortita, în SA si artritele reactive

- Datele cu privire la disbioza din microbiomul intestinal al pacienților cu SA sprijină studiile anterioare care indicau o legătură între microbiomul intestinal, inflamația intestinală și AxSpA.
- Infiltrarea limfocitelor și a plasmocitelor conduce la eroziunea locală a osului la nivelul inserției ligamentelor intervertebrale și ale altor ligamente (entezită), care se vindecă prin formarea de os nou (sindesmofite).

Tablou clinic

În stadiile inițiale ale bolii, diagnosticul rămâne adesea neprecizat, deoarece pacientul este asimptomatic între episoadele evolutive, iar anomaliile radiologice sunt absente.

- ***Lombalgia*** cu inflamația episodică a articulațiilor sacroiliace în ultimii ani ai adolescenței sau la începutul anilor douăzeci de viață reprezintă prima manifestare a AxSpA.
- ***Durerea fesieră*** unilaterală sau bilaterală și lombalgia cu redoare la mobilizare sunt de obicei mai importante dimineața și sunt ameliorate de efort.
- ***Menținerea lordozei lombare în timpul flexiei trunchiului*** este un semn precoce. Mai târziu, se instalează hipotrofia musculaturii paraspinale.

Criteriile de clasificare a lombalgiei inflamatorii, așa cum apare aceasta în AxSpA, sunt prezentate în **Cadranul 18.35**. Aceste criterii cuprind întregul spectru al bolii, dovezile de sacroiliită bazându-se pe obiectivarea radiografică sau IRM. Rigiditatea spinală poate fi măsurată prin testul Schober: pielea de pe linia mediană a coloanei vertebrale este marcată la 5 cm sub și la 10 cm deasupra interliniei crestelor iliace și se măsoară creșterea distanței dintre aceste semne în timpul flexiei anterioare a trunchiului. O creștere mai mică de 5 cm implică rigiditate spinală.

Prezența manifestărilor extra-spinale (uveită sau costocondrită) sugerează diagnosticul de SpA (**Cadranul 18.36**):

- ***Inflamația joncțiunii costocondrale*** provoacă dureri toracice anterioare. Reducerea măsurabilă a expansiunii toracelui este cauzată de afectarea articulațiilor costovertebrale.
- ***Afectarea articulară periferică*** este asimetrică și afectează câteva articulații, predominant mari. Afectarea șoldului duce la deformări fixe în flexie a șoldurilor și deteriorarea în continuare a posturii. Tinerii adolescenți prezintă ocazional o mono-artrită a membrelor inferioare, care mai târziu evoluează către SA.
- ***Uveita anterioară acută*** apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu AxSpA și boli asociate și este ocazional manifestarea de prezentare. Durerea oculară severă, fotofobia și vederea încețoșată sunt semne ale unei urgențe medicale (vezi p. 921).
- ***Alte manifestări extra-articulare*** includ:
  - afectare cardiovasculară – insuficiența aortică apare la până

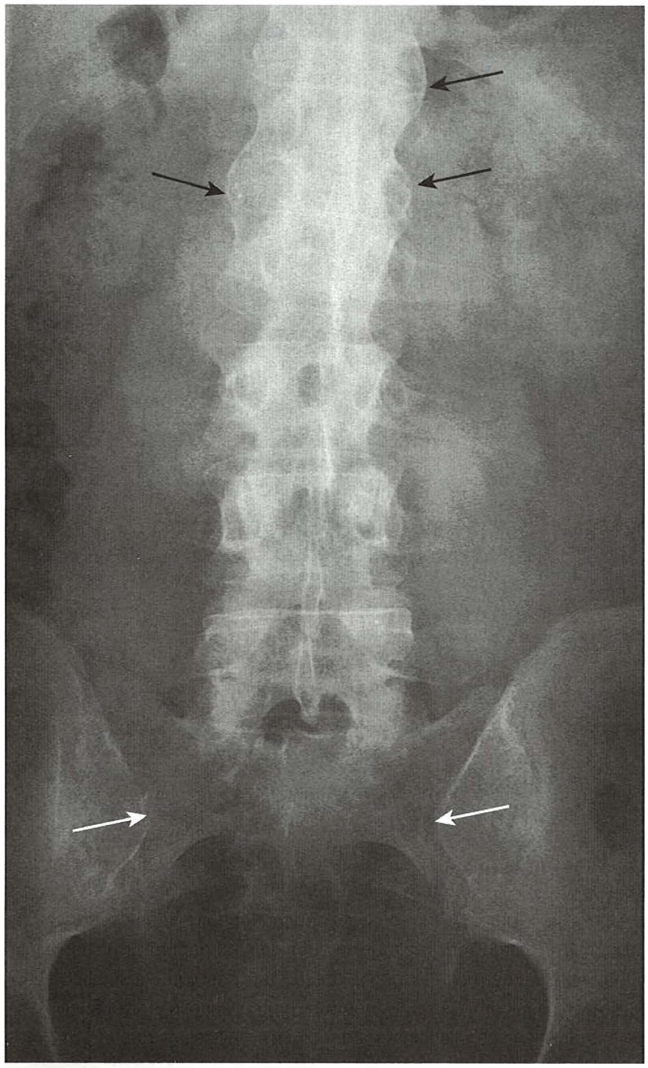


Fig. 18.28 Radiografie de articulații sacroiliace în SA. Articulațiile sacroiliace sunt erodate și prezintă scleroză marginală (săgeți albe). La joncțiunea toracolombară (săgeți negre) există formare de sindesmofite (punți).

la 1% dintre pacienții cu SA constituită, iar anomaliile de conducere cardiacă la aproximativ 5%
- afectare respiratorie – rareori, rigiditatea peretelui toracic este asociată cu o boală pulmonară interstițială
- insuficiență renală – raportată la 10–35% dintre pacienții cu SA și cel mai frecvent legate de utilizarea cronică a AINS
- osteoporoză axială – apare în aproximativ 25%, cu fractură vertebrală în 10% din cazuri.

Evaluarea clinică generală a activității bolii se bazează pe un scor de 1–10 pentru nivelurile de oboseală, durere spinală, artralgie, tumefacție articulară, sensibilitate localizată, inflamația tendoanelor/entezelor, precum și durata și severitatea redorii matinale. Se măsoară folosind BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; a se vedea lectura suplimentară recomandată).

Investigații

- ***Analize de sânge.*** VSH și PCR sunt de obicei mărite.
- ***Testarea HLA-B27.*** Acest test nu este diagnostic din cauza frecvenței ridicate a HLA-B27 în populație, dar poate consolida sau confirma diagnosticele suspectate.
- ***Radiografii.*** Marginile corticale mediale și laterale ale ambelor articulații sacroiliace își pierd conturul din cauza eroziunilor și devin în cele din

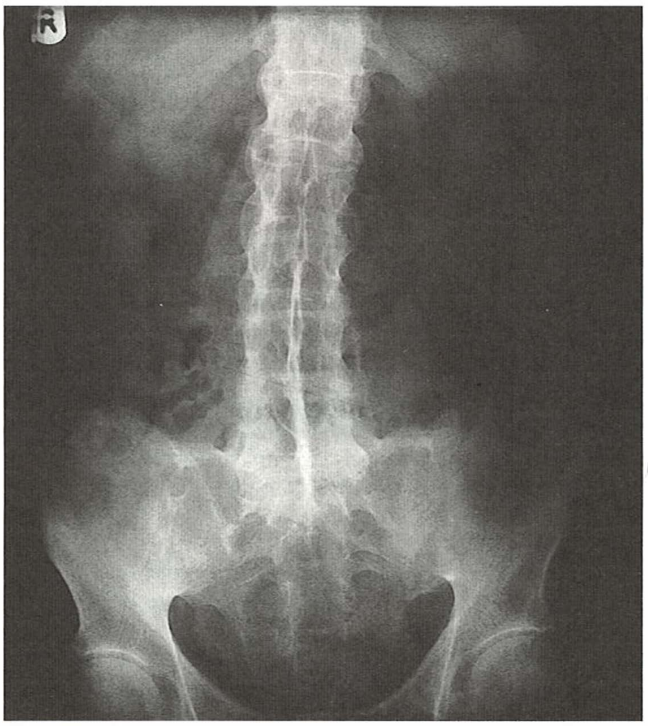


Fig. 18.29 Radiografia coloanei vertebrale de „bambus" în SA. În boala avansată, există calcificarea ligamentelor interspinoase și fuziunea articulațiilor interapofizare, precum și sindesmofite la toate nivelurile. Articulațiile sacroiliace fuzionează.

urmă sclerotice (**Fig. 18.28**). Aspectele radiologice la nivelul coloanei vertebrale de estompare a marginilor vertebrale superioare sau inferioare la joncțiunea toraco-lombară sunt cauzate de entezita inserției ligamentelor intervertebrale și pot afecta în cele din urmă întreaga coloană vertebrală ducând la formarea sindesmofitelor, anchilozei osoase și rigidizare permanentă. Articulațiile sacroiliace fuzionează în cele din urmă, la fel si articulațiile costovertebrale, reducând expansiunea toracelui. Calcifierea ligamentelor intervertebrale, fuziunea articulațiilor apofizelor spinale și formarea sindesmofitelor duc la ceea ce se numește adesea coloana vertebrală de „bambus" (**Fig. 18.29**).
- ***IRM.*** IRM cu gadoliniu demonstrează sacroiliită înainte de a fi vizualizabilă pe radiografia convențională, precum și entezită persistentă.

Tratament

- Cheia pentru gestionarea eficientă a SA este diagnosticul precoce, astfel încât un regim de exerciții preventive să fie început înainte de formarea sindesmofitelor. Exercițiile matinale au ca scop menținerea mobilității spinale, a posturii și a expansiunii toracelui; administrarea regulată de AINS pentru a îmbunătăți simptomele și semnele de SpA este adesea necesară pentru a atinge acest obiectiv.
- Eșecul de a controla durerea și de a încuraja exercițiile regulate ale coloanei vertebrale și toracice duce la o cifoză dorsală ireversibilă și la atrofierea mușchilor paraspinali, care, împreună cu rigidizarea coloanei vertebrale cervicale, fac ca vederea frontală să fie afectată.
- Când inflamația este activă și durerea și redoarea matinală sunt prea severe pentru a permite exerciții fizice eficiente, o doză de AINS cu acțiune lungă sau cu eliberare lentă, administrată seara, sau un supozitor cu AINS îmbunătățesc somnul, controlul durerii și efectuarea exercițiilor fizice.
- Sulfasalazina poate fi utila pentru artrita periferică, dar nu și pentru afectarea spinală.
- Când AINS au eșuat, blocanții de TNFα (ex. adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab și infliximab, vezi **Cadranul 18.32**)

Fig. 18.30 Mâna unui pacient cu APs formă mutilantă. Toate degetele sunt scurtate și articulațiile instabile, din cauza osteolizei subiacente.

s-au dovedit a reduce substanțial simptomele inflamației articulațiilor spinale și periferice și a îmbunătăți funcția, precum și calitatea vieții. Cu toate acestea, nu s-au găsit dovezi convingătoare de reducere a progresiei radiografice, in formele vechi de boala. Recăderea apare la întreruperea terapiei, dar poate fi întârziată cu câteva luni, ceea ce face posibil tratamentul intermitent.

- Alte bDMARD-uri, inclusiv blocantul de IL-17 (secukinumab) sunt opțiuni alternative în SpA.

Prognosticul

Cu exerciții fizice și ameliorarea durerii, prognosticul este bun și peste 80% dintre pacienți își pot păstra activitatea profesională. Apariția terapiilor bDMARD a redus morbiditatea prin forme severe de boală, reducând riscul de rigiditate spinală permanentă și boală articulară periferică progresivă.

Artrita psoriazică

Prevalența psoriazisului este de 2–3% la nivel mondial; în această populație, aproximativ 10% dezvoltă artrită psoriazică (APs), care precede boala de piele în aproximativ 15% din cazuri. Un istoric familial de psoriazis poate fi un indiciu pentru diagnostic. Etiologia și patogenia sunt descrise la pagina 664.

Tablou clinic

Formele clinice de APs includ:

- ***Mono- sau oligo-artrită.***
- ***Poliartrita:*** de multe ori începe cu afectare asimetrică și progresează către afectare simetrică, practic imposibil de distins de AR.
- ***Spondilită:*** sacroiliită unilaterală sau bilaterală și afectarea precoce a coloanei vertebrale cervicale; doar 50% au HLA-B27.
- ***Artrita articulațiilor interfalangiene distale (IFD):*** modelul cel mai tipic de afectare articulară în psoriazis, adesea cu distrofie adiacentă a unghiilor (vezi p. 665) reflectând entezita care se extinde în rădăcina unghiilor. Dactilita, în care este umflat un întreg deget al mâinii sau piciorului, cu afectarea tecii articulare și a tendonului, este o manifestare caracteristică acestei afecțiuni.
- ***Artrita mutilantă*:** afectează aproximativ 5% dintre pacienții cu APs și provoacă osteoliză peri-articulară marcată și scurtarea oaselor („degete telescopate", **Fig. 18.30**).

Radiologic, APs este erozivă, dar eroziunile sunt centrale în articulație, nu juxta-articulare, și produc aspectul de „toc în călimară" (pencil in cup, **Fig. 18.31**). Boala pielii și unghiilor poate fi ușoară și se poate dezvolta după apariția artritei.

Fig. 18.31 Radiografie de antepicioare la un pacient cu APs. Se remarcă osteoliza capetelor metatarsiene și eroziunea centrală a falangelor proximale, care produc aspectul „toc în călimară" (cerc). Toate degetele antepicioarelor, cu excepția halucelui, sunt subluxate.

Tratament și prognostic

AINS și/sau analgezicele ameliorează durerea, dar pot agrava ocazional leziunile pielii. Sinovita locală răspunde la injecțiile intra-articulare cu glucocorticoizi. Metotrexatul, leflunomida si sulfasalazina sunt utilizate frecvent la pacienții cu sinovită articulară periferică persistentă, deși niciuna nu are un efect dovedit asupra încetinirii dezvoltării leziunilor articulare. Se evită folosirea hidroxiclorochinei deoarece poate provoca rareori reacții cutanate psoriazice acute. În mod similar, glucocorticoizii pe cale orală pot destabiliza psoriazisul; aceștia sunt cel mai bine de evitat, deși sunt valoroși atunci când sunt injectați într-o singură articulație inflamată.

Diferite preparate bDMARDs și tsDMARDs sunt acum disponibile și foarte eficiente pentru manifestările cutanate și articulare severe la pacienții la care au eșuat la tratamentul cu csDMARDs, în principal metotrexat. Preparatele bDMARD includ agenți anti-TNFα, cum ar fi etanercept și golimumab (vezi p. 445), inhibitori de IL-17, secukinumab și ixekizumab și ustekinumab, un inhibitor anti-IL-12/23, iar tsDMARDs includ apremilast, un inhibitor oral al PDE4 și tofacitinib, un inhibitor JAK.

Artrită reactivă

Artrita reactivă este o sinovită sterilă, care apare în urma unei infecții. Spondilartrita se dezvoltă la 1–2% dintre pacienți după un atac de dizenterie sau după o infecție dobândită sexual – uretrita nespecifică la bărbat, cervicita nespecifică la femeie. La bărbați, prezența HLA-B27 crește riscul de a dezvolta artrită reactivă după o astfel de infecție de 30–50 de ori, dar nu toți pacienții cu artrită reactivă prezintă HLA-B27. Femeile sunt mai rar afectate.

Etiologie

O varietate de microorganisme pot fi factori declanșatori, inclusiv tulpini de *Salmonella* sau *Shigella spp.* în dizenteria bacilară. *Yersinia enterocolitica* provoacă diaree și artrită reactivă. În uretrita nespecifică la bărbat, microorganismele declanșatoare sunt de obicei *Chlamydia trachomatis* sau *Ureaplasma urealyticum*.

Persoanele cu artrită reactivă nu sunt mai sensibile la infecție, dar par să răspundă diferit la aceasta. Antigenii bacterieni sau ADN-ul bacterian au fost identificate în sinoviala inflamată din articulațiile

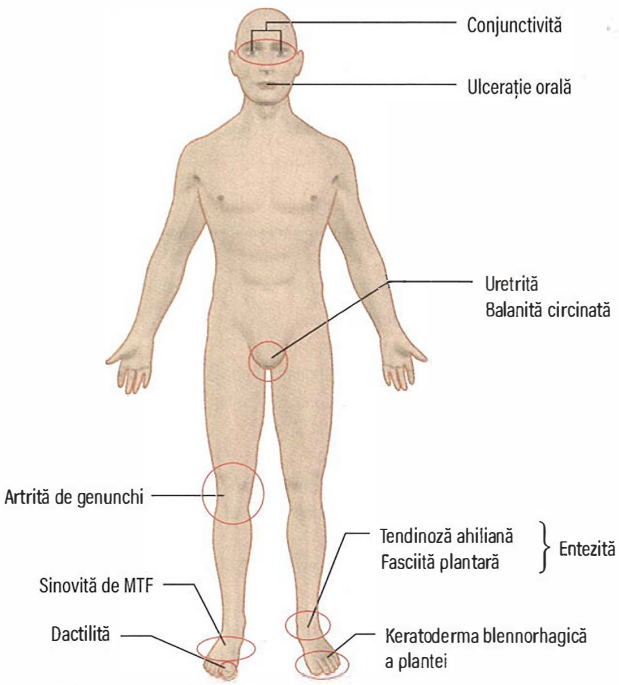


Fig. 18.32 Manifestările clinice ale artritei reactive. MTF, metatarsofalangian.

afectate, sugerând că acest material antigenic persistent conduce la procesul inflamator. Modalitățile prin care HLA-B27 crește susceptibilitatea la artrita reactivă includ:

- selectarea repertoriului receptorilor limfocitelor T
- imitarea moleculară care cauzează autoimunitate împotriva HLA-B27 și/sau a altor auto-antigene
- modul de prezentare a peptidelor derivate din bacterii către limfocitele T.

Există și alte microorganisme care declanșează artrită reactivă, dar acestea au o bază genetică diferită; a se vedea artrita poststreptococică (p. 455), artrita gonococică (p. 456) și bruceloza (p. 456). În aceste boli, diferențierea dintre artrita reactivă și artrita septică este mai greu de efectuat și ele pot provoca ambele tipuri de boli.

Tablou clinic

De obicei, pacienții prezintă o artrită acută, asimetrică, a membrelor inferioare, care apare după zile până la săptămâni de la infecția declanșatoare. Artrita poate fi manifestarea de prezentare în cazul în care infecția este ușoară sau asimptomatică. Entezita este frecventă, provocând fasciita plantară sau entezita tendonului lui Ahile (vezi p. 428), și poate apărea și dactilită (**Fig. 18.32**); 70% dintre pacienți își revin complet în decurs de 6 luni, dar mulți prezintă o recădere a bolii.

La persoanele susceptibile la artrită reactivă, sacroiliita și spondilita se pot dezvolta, de asemenea. Conjunctivita sterilă apare în 30% din cazuri. Uveita anterioară acută complică boala mai severă sau recurentă, dar nu este sincronă cu artrita.

Leziunile cutanate seamănă cu psoriazisul:

- ***Balanita circinată*** la bărbatul necircumcis provoacă ulcerații superficiale nedureroase ale glandului penisului. La bărbatul circumcis, leziunea este proeminentă, eritematoasă și scuamoasă. Ambele se vindecă fără cicatrici.
- ***Keratoderma blennorragică*** afectează pielea picioarelor și a mâinilor, care dezvoltă plăci și pustule proeminente nedureroase, eritematoase și adesea confluente, care sunt similare psoriazisului pustular din punct de vedere histologic.
- Apare și ***distrofia unghiilor***.

Tratament

Tratarea infecției persistente cu antibiotice modifică cursul artritei, odată ce aceasta a apărut. Trebuie efectuate culturi și orice infecție depistata trebuie tratată. Partenerii sexuali trebuie să fie de asemenea testați.

Durerea răspunde eficient la AINS și glucocorticoizi injectați local sau pe cale orală. Majoritatea persoanelor cu artrită reactivă au un singur atac care se remite, dar o minoritate dezvoltă o artrită severă recurentă/persistentă. Cazurile de recădere sunt uneori tratate cu sulfasalazină sau metotrexat (vezi **Cadranul 18.32**).

Artrită enteropatică asociată bolilor inflamatorii intestinale

Sinovita enteropatică apare la până la 10–15% dintre pacienții care au colită ulcerativă sau boala Crohn (vezi p. 1198). Legătura dintre boala intestinală și artrita inflamatorie nu este clară. Artrita este asimetrică și afectează predominant articulațiilor membrelor inferioare. Apare, de asemenea, o sacroilită sau spondilită asociată pe teren HLA-B27. Simptomele articulare pot preceda dezvoltarea bolii intestinale și pot duce la diagnosticarea acesteia.

Remisiunea colitei ulcerative și colectomia totală duc de obicei la remisiunea bolii articulare, dar artrita poate persista chiar și în boala Crohn bine controlată.

Tratament

Boala inflamatorie intestinală trebuie tratată corespunzător (vezi **Cap. 32**). În toate cazurile de artrită enteropatică, simptomele sunt ameliorate de AINS, deși acestea pot agrava diareea. O mono-artrită este cel mai bine tratată cu glucocorticoizi intra-articulari. Sulfasalazina este prescrisă mai frecvent decât mesalazina, deoarece poate ajuta atât afectării intestinale, cât și articulare. Preparatele bDMARD care sunt utilizate pentru a trata artrita și boala inflamatorie intestinale sunt blocanții de TNF-α (infliximab, adalimumab și certolizumab) și ustekinumab (inhibitor de IL-12/23).

Artrita microcristalină

Etiologie

Cele două tipuri principale de artrită indusă de cristale sunt cauzate de uratul de sodiu și cristalele de pirofosfat de calciu, care se disting intre ele prin forma diferita și proprietățile de refringență la examinarea cu lumină polarizată cu un filtru roșu (**Fig. 18.33**). Rareori și cristalele de apatită de calciu (vezi p. 436) sau de colesterol pot cauza sinovită acută.

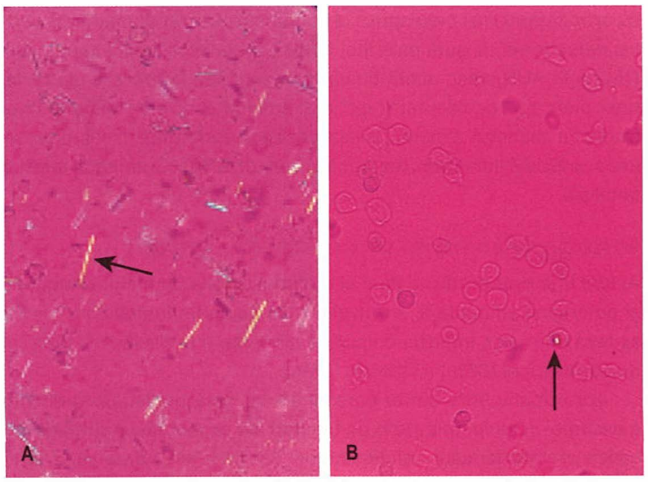


Fig. 18.33 Artrita microcristalină. (A) Cristale de urat în formă de ac (săgeți). (B) Un mic cristal de pirofosfat de calciu intracelular (săgeată). Ambele sunt vizualizate sub lumină polarizată cu filtru roșu.

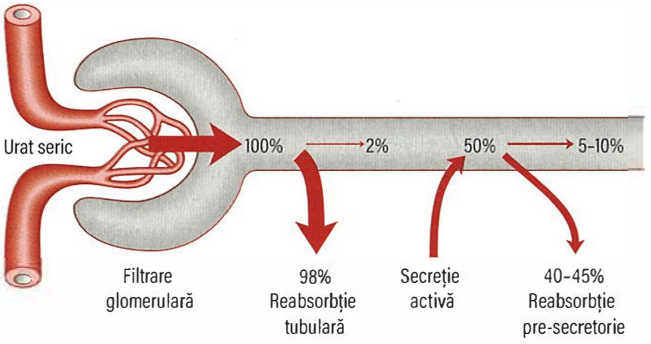


Fig. 18.34 Parcursul renal al uratului. Rezultatul net este că aproximativ 5–10% din cantitatea filtrată glomerular este excretată în urină în circumstanțe normale.

Guta și hiperuricemia

Guta este o artrită inflamatorie asociată cu hiperuricemie și cu depunerea intra-articulară a cristalelor de urat de sodiu.

Epidemiologie

Prevalența gutei a crescut în ultimele decenii la 2,5% în Marea Britanie și 3,9% în SUA. Populațiile asiatice sunt, de asemenea, din ce în ce mai expuse riscului, deoarece dieta lor devine mai occidentală. Această prevalență în creștere este cauzată de schimbarea dietelor cu alimente bogate în purine, grăsimi saturate și băuturi care conțin fructoză; excesul de alcool; creșterea comorbidităților care promovează hiperuricemia; și tratamentul deficitar al hiperuricemiei. Guta este mai frecventă la bărbați decât la femei (5:1); rareori apare înainte de vârsta adultă tânără (situație care sugerează existenta unui defect genetic specific), și rareori la femeile pre-menopauză. Aproximativ 85–90% din cazuri sunt idiopatice. Hiperuricemia este frecventă în anumite grupuri etnice (ex. populația Maori).

Ultimele două etape ale metabolismului purinei la om sunt conversia hipoxantinei în xanthină și a xanthinei în acid uric, catalizată de enzima numită xantin-oxidaza. Nivelurile de acid uric seric (AUS) sunt mai mari la bărbați decât la femei. Hiperuricemia patologică este definită ca un nivel de AUS de 408 μmol/L (6,86 g/dL), valoare peste care formarea cristalelor de urat monosodic are loc in vitro la pH și temperatură fiziologică, deși acestea pot apărea în articulațiile periferice care au un pH și o temperatură tisulara mai joasa, de exemplu 360 μmol/L (6,05 mg/dL) la 35°C și 300 μmol/L (5,04 mg/dL) la 30°C. Hiperuricemia este cel mai frecvent asimptomatică, deși articulațiile cu artroză sunt mai predispuse la atacuri de gută. Intervalul AUS pentru persoanele cu gută este mai larg decât la persoanele sănătoase. Nivelurile AUS cresc odată cu vârsta, greutatea corporala, utilizarea unei diete tip „occidental" (vezi mai sus), și asocierea dislipidemiei mixte cu diabetul zaharat, boala cardiacă ischemică și hipertensiunea arterială (sindrom metabolic; vezi p. 1250). Guta este adesea familială.

Patogeneza hiperuricemiei și a gutei

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinelor endogene și de origine alimentară, iar nivelul AUS depinde de echilibrul dintre sinteza purinelor, ingestia de purine alimentare și eliminarea uratului de către rinichi (66%) și intestin (33%).

Aproximativ 90% dintre persoanele cu gută prezinta o reducere a excreției acidului uric (10% au creșteri ale producției endogene din cauza metabolismului celular intens, iar <1% din cauza unei erori enzimatice înnăscute a metabolismului). Excreția renală este coordonată de un grup de molecule secretoare și de reabsorbție tubulară renală, dintre care unele sunt ținte ale medicamentelor care scad nivelul AUS. Aceste molecule pot fi grupate în molecule de reabsorbție schimbătoare de anioni-urat (URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11 și OAT10/SLC22A3), transportorul de reabsorbție al uratului GLUT9/SLC2A9, transportoare de anioni secretori (OAT1, OAT2 și OAT3), proteinele transportoare de fosfat de sodiu (NPT1/SLC17A1 și NPT4/SLC17A3) și pompa secretorie cu motor ATP MRP4/SLC17A3 (**Fig. 18.34**). Transportorul secretor ABCG2 este prezent semnificativ în intestin, iar reducerea funcționalității sale contribuie la excreția deficitară extra-renală a uratului. Studiile genetice (GWAS) au identificat loci predominanți care codifică transportatori de urat: în primul rând SLC2A9 și ABCG2; apoi gene care codifică SLC22A11, SLC22A12, SLC17A1 și SLC17A3. Cauzele hiperuricemiei sunt prezentate în **Cadranul 18.37**.

Cadranul 18.37 Cauze de hiperuricemie

Afectarea excreției acidului uric
- Boală renală cronică (guta clinic manifestă este rară)
- Terapia medicamentoasă, ex. diuretice tiazidice, aspirină în doze mici
- Hipertensiune
- Saturnism
- Hiperparatiroidism primar sau hipotiroidism
- Creșterea producției de acid lactic urmare consumului de alcool, exercițiilor fizice, înfometării
- Deficitul de glucozo-6-fosfataza (interferă cu excreția renală)

Creșterea producției de acid uric

Creșterea sintezei purinelor de novo din cauza:
- Deficienței de HGPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase, o eroare înnăscută X-linkată care cauzează sindromul Lesch-Nyhan)
- Hiperactivitatea fosforibozil-pirofosfat sintazei
- Deficitul de glucozo-6-fosfatază cu boală de depozitare a glicogenului de tip 1

Metabolismul crescut al purinelor din cauza:
- Bolilor mieloproliferative, ex. policitemia vera
- Bolilor limfoproliferative, ex. leucemie
- Altor boli, ex. carcinoame, psoriazis sever

Guta ca boală autoinflamatorie

Implicarea sistemului imunitar înnăscut și a inflamazomilor indică faptul că guta este o boală auto-inflamatorie, similară febrelor periodice ereditare (vezi p. 452). Acest răspuns este inițiat atunci când cristalele de urat monosodic interacționează cu macrofagele rezidente pentru a forma și activa inflamazomul NLRP3. Caspaza 1 este recrutată de inflamazomul activat (a se vedea p. 46) care duce la activarea IL-1β și activare celulară, care declanșează un aflux de neutrofile mediat de IL-8. Fagocitarea de către neutrofilele polimorfonucleare a cristalelor de urat monosodic determină eliberarea de citokine pro-inflamatorii, în special IL-1β și complement. Colchicina inhibă formarea microtubulilor care sunt necesari pentru realizarea acestui proces.

Manifestări clinice

Hiperuricemia poate fi asimptomatică sau poate provoca:
- ***Atac de gută***, urmat de o fază inter-critică asimptomatică; un al doilea atac apare probabil în decurs de 2 ani.
- ***Gută cronică***, în care atacurile se suprapun pe fondul unei inflamații persistente de intensitate joasă, cu apariția de potențiale leziuni articulare.
- ***Gută cronică tofacee poliarticulară***, care este rară și caracterizată prin dureri articulare cronice, limitarea activității, leziuni articulare structurale și atacuri frecvente.
- ***Litiaza renală urică*** (vezi p. 1373).

Atacul de gută se prezintă în mod caracteristic la un bărbat de vârstă mijlocie, cu un debut brusc de durere intensă, tumefacție și eritem al MTF1. Atacul poate fi precipitat de excesul de alimente,

alcool, deshidratare sau terapie cu diuretice. Atacurile netratate durează aproximativ 7 zile. Recuperarea este de obicei asociată cu descuamarea pielii adiacente. În 25% din atacuri, este afectată o articulație diferită de MTF1. Factorii declanșatori ai atacului includ acutizări medicale sau chirurgicale ale altor boli, deshidratare și factori dietetici, cum ar fi consumul de alcool sau alimentele bogate în purine.

În cazul atacurilor severe, celulita supraiacentă indusă de microcristale face guta dificil de distins clinic de celulita infecțioasă. Istoricul familial sau personal de gută și obiectivarea hiperuricemiei sugerează diagnosticul, dar, în caz de îndoială, hemoculturi și culturi din lichidul sinovial ar trebui să fie efectuate pentru a exclude sepsisul.

Guta cronică tofacee este descrisă mai jos.

Investigații

Tabloul clinic este adesea diagnostic, la fel ca și răspunsul rapid la colchicină sau AINS.

- ***Microscopia lichidului articular*** este testul cel mai specific de diagnosticare, dar este dificila din punct de vedere tehnic.
- ***Acidul uric seric*** este de obicei crescut (>600 μmol/L, 10,09 mg/dL). Dacă nu este crescut, ar trebui să fie reverificat la câteva săptămâni după atac, întrucât uricemia scade imediat după un atac. Atacul de gută apare rar la valori AUS în jumătatea inferioară a intervalului normal sub punctul de saturație de 360 μmol/L (6,05 mg/dL).
- ***Ureea serică, creatinina*** și rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) sunt monitorizate pentru depistarea semnelor de insuficiență renală.

Tratament

Utilizarea AINS sau coxibilor în doze mari reduce rapid durerea și tumefacția. Prima doză trebuie administrată la primul semn al instalării unui atac:

- ***naproxen***: 750 mg imediat, apoi 500 mg la 8–12 ore
- ***diclofenac***: 75–100 mg imediat, apoi 50 mg la 6–8 ore.

După 24–48 ore dozele reduse se vor administra pentru încă o săptămână. *Atenție*: AINS pot provoca insuficiență renală. La pacienții cu afectare renală sau istoric de ulcer peptic tratamentul alternativ include:

- ***Colchicina***: dozele de încărcare pot produce diaree sau dureri abdominale colicative, astfel 500 μg de 2–3 ori pe zi este de obicei suficient pentru terminarea atacului fără efecte adverse.
- ***Corticosteroizii***: prednisolon oral sau metilprednisolon depot intramuscular sau intra-articular.

Sfaturi dietetice

Primele atacuri pot fi separate de până la 2 ani și sunt gestionate simptomatic. Recunoașterea și tratamentul prompt, inclusiv modificările stilului de viață, sunt de maximă importanță. Sunt esențiale sfaturi pentru a reduce consumul de alcool, în special de bere, care are un conținut ridicat de purine și fructoză, și consumul de băuturi răcoritoare ne-dietetice, de asemenea cu conținut ridicat în fructoză; alte modificări dietetice includ reducerea aportului total de calorii și colesterol și evitarea alimentelor bogate în purine, cum ar fi organele, carnea roșie, crustaceele și spanacul. Aceste modificări pot reduce AUS cu 15% și întârziere necesitatea administrării medicamentelor hipouricemiante. Sfaturile dietetice sunt ușor accesibile pe internet.

Tratamentul cu agenți hipo-uricemianți

Scopul tratamentului este de a reduce și de a menține nivelul acidului uric sub 360 μmol/L (6,05 mg/dL) la toți pacienții, iar la cei cu gută severă, cum ar fi cei cu tofi sau cu atacuri frecvente, este necesar un nivel mai scăzut sub 300 μmol/L (5,04 mg/dL) pentru a obține remisiunea clinică a bolii.

Alopurinol

Alopurinolul trebuie utilizat atunci când atacurile sunt frecvente și severe (în ciuda modificărilor dietei) sau asociate cu insuficiență renală sau tofi. Alopurinolul este un inhibitor de xantin-oxidază, care reduce rapid nivelurile AUS; este relativ non-toxic, dar trebuie utilizat la doze mici (50–100 mg) în insuficiența renală. Acesta nu trebuie început în termen de o lună de la un atac și întotdeauna pe fondul tratamentului cu AINS sau colchicină pentru primele 2–4 săptămâni înainte și 4 săptămâni după începerea alopurinolului, deoarece poate precipita un atac de gută. Doza poate fi crescută treptat de la 100 mg la fiecare câteva săptămâni până când nivelul acidului uric este sub nivelul de 360 μmol/L (6,04 mg/dL). Erupțiile cutanate și intoleranța gastrointestinală sunt cele mai frecvente efecte secundare. Reacția de hipersensibilitate și supresia măduvei osoase sunt reacții adverse grave, dar rare.

Febuxostat

Febuxostat (80–120 mg/zi) este un inhibitor analog non-purinic al xantin-oxidazei, care este bine tolerat și la fel de eficient ca alopurinolul. Este mai sigur în insuficiență renală, deoarece se metabolizează hepatic și este util la pacienții care nu pot tolera alopurinolul. Mortalitatea cauzată de toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară sunt însă mai mari cu febuxostat decât cu alopurinol. Alopurinolul rămâne medicamentul de primă alegere, cu excepția cazului în care există contraindicații semnificative pentru utilizarea sa.

Pegloticaza

Pegloticaza, o uricază recombinantă pegilată administrată intravenos, scade dramatic nivelul AUS, dar este de obicei rezervată pacienților cu gută severă, refractară, la care nu se obțin concentrațiile țintă dorite ale AUS sau care nu pot tolera tratamentul oral cu hipo-uricemiante.

Agenți uricozurici

Aceștia reduc, de asemenea, AUS, dar utilizarea lor este limitată în Europa de fenomenele de hepatotoxicitate gravă (din fericire rare). ***Benzbromarona*** acționează asupra transportorului URAT1 și este bine tolerată. ***Sulfinpirazona*** și ***probenecidul*** sunt de evitat în insuficiența renală. Disponibilitatea acestor medicamente variază de la o țară la alta.

Losartan

Losartanul este un antagonist al receptorilor angiotensinei I și este uricozuric la pacienții hipertensivi cu gută. Aceasta poate reduce riscul de gută la pacienții cu sindrom metabolic.

Terapii țintite

Inhibitorul receptorului IL-1 anakinra, canakinumab (un anticorp monoclonal uman anti-IL-1β) și rilonacept (o proteină de fuziune dimerică constând din porțiuni de IL-1R și proteina accesorie IL-1R legată de porțiunea Fc a IgG1) si-au demonstrat eficacitatea, însă costul ridicat al acestor agenți face să nu poată fi utilizați decât la pacienții rezistenți la terapia standard. Lesinurad, un inhibitor de URAT1, este acum aprobat în gută, dar raportul său nefavorabil cost-eficacitate îi limitează utilizarea.

Gută cronică tofacee

Persoanele cu niveluri persistent ridicate ale AUS se pot prezenta cu gută cronică tofacee, deoarece uratul de sodiu formează depozite albe netede (tofi) în piele și în jurul articulațiilor, pe ureche, degete (**Fig. 18.35**) sau tendonul lui Ahile. Depozitele mari sunt inestetice și pot ulcera. Există dureri articulare cronice și, uneori, atacuri de gută suprapuse.

Fig. 18.35 Gută tofacee. *(Imagine pusă la dispoziție prin amabilitatea Dr Varkey Alexander, Al-Sabah Hospital, Kuwait.)*

Depozitele peri-articulare produc la un halou de radioopacitate și la chisturi osoase clar definite („perforate") pe radiografii.

Guta tofacee este adesea asociată cu insuficiență renală și/sau utilizarea pe termen lung a diureticelor. Pot exista nefropatie urică acută sau cronică sau formarea litiazei renale urice. Ori de câte ori este posibil, diureticele ar trebui să fie oprite sau schimbate cu cele care au efect mai puțin important de reținere a uratului, cum ar fi bumetanida. Tratamentul se face cu alopurinol și/sau agenți uricozurici (vezi mai sus). Pegloticaza se utilizează la persoanele supuse chimioterapiei pentru afecțiuni maligne (pentru prevenirea sindromului de liză tumorală) și in rarele cazuri de gută tofacee refractară.

Artropatie prin depunere de pirofosfat de calciu dihidrat (PFCD)

Depunerea cristalelor de pirofosfat de calciu dihidratat (PFCD) în cartilajul hialin și în fibrocartilaj este cea mai frecventă cauză a calcificării cartilajului. Termenii anteriori, inclusiv pseudo-gută, au fost reuniți în termenul general de artropatie prin depunere de PFCD. Artrita asociată cu depunerea de PFCD este a treia cea mai frecventă formă de artrită inflamatorie, care crește odată cu vârsta, prevalența artrozei, traumatismelor/leziunilor articulare și bolilor metabolice (hiperparatiroidism, hemocromatoză, hipomagneziemie) și are o predispoziție familială. Depunerea de cristale de PFCD într-o articulație precipită sinovita acută care seamănă cu guta, cu excepția faptului că este mai frecventă la femeile în vârstă și afectează, de obicei, genunchiul sau carpul.

Diagnostic

Diagnosticul se face prin detectarea în lichidul articular a cristalelor romboidale, cu birefringeță pozitivă slabă (vezi **Fig. 18.33**), sau se deduce din prezența calcificării cartilajului pe radiografii. Lichidul articular pare purulent, astfel încât ar trebui să fie trimis pentru cultură pentru a exclude artrita septică, întrucât atacurile pot fi, de asemenea, asociate cu febră și leucocitoză.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru eliminarea cristalelor de PFCD. Prin urmare, Tratamentul se concentrează pe controlul simptomelor și tratamentele se suprapun cu cele pentru gută și artroză. Totuși, dovezile din studii lipsesc în această boală și nu au existat studii clinice randomizate controlate de Tratament al atacurilor acute. Evacuarea articulației reduce semnificativ durerea, dar este de obicei necesar să se utilizeze AINS sau colchicină, ca și pentru gută. Dacă infecția poate fi exclusă, o injecție intra-articulară cu glucocorticoizi este benefică. Cristalele de PFCD activează calea inflamazomului NLRP3 si IL-1 (vezi p. 46) și, deși beneficiile tratamentului cu anakinra au fost demonstrate în studii mici, aceasta nu a fost superioară utilizării de prednisolon.

Boala prin depunere de fosfat de calciu bazic

Cristalele de fosfat de calciu bazic (FCB), incluzând hidroxiapatita, fosfatul tricalcic și fosfatul octacalcic, se pot depune în orice țesuturi, în special intra-articular și peri-articular. Formarea cristalelor este considerată a fi parțial controlată de efectele fosfatului anorganic extracelular asupra condrocitelor și este legată de dezvoltarea artrozei. Cristalele de FCB provoacă leziuni articulare prin inducerea proliferării fibroblastelor, citokinelor inflamatorii (IL-1β și TNF-α), oxidului nitric și metaloproteinazelor.

Depozitele de cristale de FCB în țesutul moale peri-articular pot fi asimptomatice sau pot provoca periartrită calcifiantă acută (în special în tendonul supraspinos), tendinită, bursită și entezită. Mai rar, ele pot provoca artrite. În atacurile acute, țesuturile peri-articulare sau articulațiile pot fi tumefiate, dureroase și calde. Această prezentare poate imita celulita, guta, boala prin depunere de PFCD și artrita septică. Depozitele peri-articulare sau articulare de cristale de FCB se găsesc, de asemenea, într-o artropatie cronică extrem de distructivă întâlnită la persoanele în vârstă, care apare cel mai adesea la umeri (umărul Milwaukee) sau alte articulații mari, cum ar fi șoldurile și genunchii, și în artroza erozivă a mâinii.

Diagnostic

Diagnosticul se face clinic iar artrita septică ar trebui exclusă. În timpul unui atac poate apărea neutrofilie cu creșterea VSH și PCR. Calcificările intra- și/sau peri-articulare, cu sau fără modificări erozive, distructive sau hipertrofice, pot fi observate radiografic. Colorația alizarin roșu S nu este specifică pentru cristale de FCB în lichidul sinovial întrucât și alte particule care conțin calciu sunt, de asemenea, colorate prin această metodă.

Tratament

Tratamentul atacurilor este similar cu cel al bolii prin depunere de PFCD cu AINS, colchicină orală, aspirația revărsatului sinovial și/sau injectarea intra/peri-articulară de glucocorticoizi pentru a încerca să scurteze durata simptomelor. La pacienții cu modificări articulare progresive subiacente, răspunsul la terapia medicală este, de obicei, mai puțin satisfăcător. Artroplastia poate fi necesară pentru pacienții cu artropatie distructivă severă a articulațiilor mari.

Lecturi suplimentare

Andres M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: options and evidence. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20:31.
Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388:2039–2052.
Kiely PDW, Nikiphorou E. Management of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2018; 46:216–221.
McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389:2328–2337.
Paine A, Ritchlin. Targeting the IL23/IL-17 axis in axial spondylarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:359–367.
Raine C, Keat A. Axial spondylarthritis. *Medicine* 2018; 46:231–236.
Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman D. Psoriatic arthritis. *N Eng J Med* 2017; 376:957–970.
http://basdai.com *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.*

INFECȚIILE ARTICULAȚIILOR

Artrita septică a articulațiilor native (neprotezate) apare urmare unor leziuni directe sau prin însămânțare pe cale hematogenă de la o leziune a pielii infectate sau din alt sediu la infecției, prezentând o incidență de aproximativ 2 cazuri la 100.000 de persoane pe an. Este o urgență medicală care necesită tratament prompt pentru a preveni distrugerea ireversibilă a articulației și are o mortalitate semnificativă de până la 11%, ajungând la 50% în sepsisul poliarticular.

Factorii de risc pentru artrita septică includ vârsta mai mare de 80 de ani, diabetul zaharat, AR, protezarea articulară, intervenții chirurgicale

articulare recente, infecții ale pielii, consumul de droguri intravenoase, alcoolismul și injectarea anterioară intra-articulară cu glucocorticoizi

Artrita septică

Organismul care cauzează cel mai frecvent artrita septică este *Staphylococcus aureus*. Alte microorganisme includ streptococi, alte specii de stafilococ, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* la copii, precum și alte microorganisme Gram-negative la vârstnici sau în cazurile în care artrita septică apare ca o complicație a AR.

Tablou clinic

Suspiciunea de artrită septică este o urgență medicală. La persoanele tinere fără antecedente patologice, articulația este fierbinte, eritematoasă, tumefiată și extrem de dureroasă, fiind imobilizată de contractura musculară. În schimb, debutul poate fi insidios, fără simptome sistemice la vârstnici, la pacienții imunodeprimați și la pacienții cu AR, și este necesară o atenție deosebită pentru a preciza diagnosticul la timp. La 20% dintre pacienți, sepsisul afectează mai mult de o articulație.

Investigații

- ***Extrageți lichidul sinovial*** și solicitați urgent culturi și colorație Gram. Lichidul este, de obicei, purulent. Tehnicile de cultură ar trebui să le includă pe cele pentru gonococi și anaerobi.
- ***Hemoculturile*** sunt adesea pozitive.
- ***Leucocitoza*** este obișnuită, cu excepția cazului în care persoana este sever imunodeprimată.
- ***Radiografiile*** nu au nicio valoare în diagnosticul artritei septice acute.
- ***Probele recoltate din leziunile cutanate, sputa, exudatul faringian sau urina*** pot fi pozitive și pot indica sursa infecției.

Tratament

Nu există studii clinice randomizate care să ghideze tratamentul adulților cu artrită septică. Prognosticul pacienților cu un diagnostic microbiologic dovedit este similar cu prognosticul celor cu un diagnostic suspectat, dar nedovedit; prin urmare, este vital să se trateze pe baza suspiciunii clinice, a probabilității infecției cu un anumit microorganism (confirmată ulterior), a datelor disponibile local despre sensibilitatea germenilor la antibiotice și a consultului infecționistului.

Terapia trebuie începută imediat, înainte ca rezultatele culturii să fie disponibile, deoarece distrugerea articulațiilor poate apărea rapid, în decurs de câteva săptămâni.

- Articulația trebuie aspirată și apoi imobilizată inițial, urmată de o recuperare precoce pentru a preveni rigiditatea și atrofia mușchilor.
- Antibioticele intravenoase trebuie administrate timp de 2 săptămâni și urmate de antibiotice orale pentru alte 4 săptămâni. Răspunsul este monitorizat clinic și prin examene de laborator: VSH și PCR.

Tratament empiric în artrita septică

Regimurile empirice variază în funcție de datele microbiologice locale și indicele de suspiciune. Pentru suspiciunea de infecție cu bacterii Gram-pozitive prima linie de terapie este vancomicina, cu clindamicină sau cefalosporină pe a doua linie. Pentru suspiciunea de infecție cu bacterii Gram-negative de primă linie este o cefalosporină de a treia generație, iar ciprofloxacina intravenoasă este de a doua linie. În cazurile confirmate de infecție cu *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (SASM) opțiunile includ flucloxacilina în monoterapie sau combinată cu acid fusidic sau gentamicină, în timp ce pacienții alergici la penicilină trebuie să primească clindamicină sau o cefalosporină de a treia generație. În cazurile de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM), vancomicina este medicamentul de primă intenție. Alegerea ulterioară a antibioticelor trebuie făcută în funcție de sensibilitatea germenului evidențiat. Drenarea articulației și/sau evacuarea artroscopică sunt necesare în toate cazurile.

Gestionarea protezelor infectate

Obiectivele pe termen lung ale tratamentului infecției articulare protetice sunt eradicarea infecției, reducerea durerii și restabilirea funcției. Este necesară o intervenție chirurgicală în două etape pentru îndepărtarea protezei, urmată de tratament intravenos cu antibiotice adecvate timp de 4–6 săptămâni înainte de a se introduce o nouă proteză. O cură terapeutică de 2–6 săptămâni de antibiotice intravenoase alese în funcție de agenții patogeni evidențiați, urmată de o cură de 3–6 luni de antibiotice orale este de regulă folosită.

Tipuri specifice de artrită bacteriană

Artrita gonococică

Infecția gonococică diseminată apare la 0,5–3% dintre pacienții infectați cu *Neisseria gonorrhoeae*. Este o cauză comună a artritei acute la adulții tineri altfel sănătoși, cu rate în creștere la bărbați, în general, și la bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați.

Pacienții prezintă febră și pustule caracteristice pe zonele distale ale membrelor, adesea în asociere cu poliartralgii și tenosinovită. Hemoculturile sunt pozitive în până la 70% din cazuri, în special cele care se prezintă cu leziuni ale pielii, tenosinovită și poliartralgii. Testele de amplificare a acidului nucleic pot fi pozitive chiar și atunci când culturile sunt negative. Pacienții trebuie să fie testați și pentru alte boli cu transmitere sexuală. Ulterior în tabloul clinic poate apărea mono- sau oligo-artrita a articulațiilor mari. Cultura este de obicei pozitivă din tractul genital, deși lichidul articular poate fi steril. Nu este clar dacă această inflamație articulară este pur și simplu o artrită septică (care răspunde rapid la antibiotice), sau dacă există, de asemenea, un element reactiv la o varietate de factori de virulență și de creștere specifici *N. gonorrhoeae*.

Tratamentul inițial constă în ceftriaxonă intravenoasă (sau cefotaximă sau ceftizoximă) în mod repetat până la ameliorarea clinică, plus o singură doză orală de azitromicină sau, alternativ, o săptămână de doxiciclină. În absența artritei purulente după 2–3 zile de ameliorare clinică, o cura de terapie de 7 zile poate fi completată cu ceftriaxonă intramusculară. Artrita purulentă, cu toate acestea, necesită adesea 7–14 zile de terapie intravenoasă și drenaj articular.

Artrita tuberculoasă

Aproximativ 1% din persoanele cu tuberculoză dezvoltă o afectare articulară și/sau osoasă. Ea apare ca boală primară la copii. La adulți, aceasta este cauzată, de obicei, de răspândirea hematogenă din leziunile pulmonare sau renale secundare. Debutul este insidios și diagnosticul adesea întârziat.

Microorganismul invadează membrana sinovială sau discul intervertebral. Pot apărea granuloame cazeoase și distrugerea rapidă a cartilajului și a osului adiacent. Unii pacienți dezvoltă o poliartrită reactivă (boala Poncet).

Tuberculoza osteo-articulară afectează cel mai frecvent coloana vertebrală (50%), șoldul (12–15%), genunchii (10%) și coastele (10%). Pacienții devin febrili cu transpirații nocturne, anorexici și scad în greutate. Factorii de risc obișnuiți pentru tuberculoză sunt prezenți și în afectarea articulară: debilitate, consumul excesiv de alcool sau imunosupresia. Pacienții HIV-pozitivi/SIDA prezintă un risc semnificativ.

Investigațiile ar trebui să includă cultura din lichidul sinovial, precum și cultura și biopsia din sinoviala. *Mycobacterium tuberculosis* este microorganismul obișnuit, dar micobacterii atipice sunt implicate ocazional. Trebuie efectuată o radiografie toracică. Inițial, radiografiile

articulare sau spinale pot fi normale, dar reducerea spațiului articular și distrugerea oaselor se dezvoltă rapid dacă tratamentul este întârziat. IRM arată anomalii mai devreme la nivelul coloanei vertebrale, se poate practica biopsie ghidată CT din discul afectat pentru a obține culturi.

Tratamentul este ca și în cazul tuberculozei pulmonare cu terapie timp de 9 luni. Articulația trebuie pusa în repaus, iar coloana vertebrală imobilizată în faza acută a bolii.

Artrita meningococică

Inflamația articulară poate complica septicemia meningococică, prezentându-se ca o poliartrită migratoare. Organismele sunt rareori cultivate din articulație și cele mai multe cazuri sunt cauzate de depunerea complexelor imune. Tratamentul cu penicilină trebuie administrat urgent.

Endocardita infecțioasă

Această afecțiune se poate prezenta cu artralgii, simptome similare polimialgiei reumatice sau artrită infecțioasă (vezi p. 1103).

Boala Lyme

Aproximativ 25% din persoanele cu boala Lyme dezvolta artralgii, mai puțin frecvent o artrită acută oligo-articulară (a se vedea p. 459); aceste manifestări se remit de obicei, dar 10% din cazurile netratate evoluează către o artrită cronică. Nu există markeri pozitivi ai unei infecții în curs de desfășurare la acești pacienți.

Diagnosticul este pus prin detectarea anticorpilor IgM împotriva spirochetei *Borrelia burgdorferi*.

Tratamentul cu antibiotice (amoxicilină sau doxiciclină) este foarte eficient în boala precoce.

Bruceloza

Bruceloza (a se vedea p. 548) are o răspandire la nivel mondial. Cea mai frecventă cauză a brucelozei cronice și a artritei este *Brucella melitensis*. Există, de obicei, o artrită mono- sau oligo-articulară migratoare de articulații mari, care sunt septice sau reactive. Artrita este mai frecventă în infecțiile cronice de mai mult de 6 luni.

Lepră

O poliartrita simetrică acută sau cronică asemănătoare AR, cu tumefacția mâinilor și picioarelor din cauza reacțiilor la antigenele de Mycobacterium leprae, se mai pot observa tenosinovita și afectarea nervilor, cu sau fără manifestări cutanate caracteristice leprei (vezi p. 550).

Artritele virale

O poliartrită tranzitorie sau artralgii poate apărea înainte, în timpul sau după multe boli virale. Acestea includ mononucleoza infecțioasă, varicela, oreionul, adenovirozele, rubeola, infecțiile cu eritrovirus (parvovirus) B19, hepatita B și C, infecțiile arbovirale și HIV. În cele mai multe dintre acestea, artrita este cauzată de un efect toxic direct sau de depunerea locală a complexelor imune.

Rubeola

În rubeolă (vezi p. 518), virusul poate fi uneori izolat din articulații. Această artrită este rară în țările în care vaccinarea împotriva rubeolei se practica de rutină. Ea apare la până la 50% din femeile adulte tinere la câteva zile după infecția cu rubeolă (doar la 6% din bărbați). Este o poliartrită simetrică, cel mai frecvent interesând articulațiile MCF sau IFP, uneori putând fi afectate mai multe articulații. Fenotipic, este foarte asemănătoare cu AR. Sunt prezenți anticorpi anti-rubeolă de tip IgM. Se remite în termen de câteva săptămâni, în cele mai multe cazuri. O artrită ușoară apare rareori la 2–4 săptămâni după vaccinarea antirubeolică.

Eritrovirus (Parvovirus) B19

Eritrovirusul B19 (vezi p. 519) provoacă o artrită acută, auto-limitată și este asociat cu eritem infecțios („boala obrazului pălmuit").

Hepatita

În infecția cu virus hepatitic B (vezi p. 1277), o artrită poliarticulară acută, simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor apare la aproximativ o treime dintre pacienți, adesea în faza prodromală, și se remite mai ales înainte de debutul icterului. Infecția cu virus hepatitic C cauzează crioglobulinemie mixtă de tip II (vezi p. 1368).

Arbovirus

Infecțiile cu arbovirus (vezi p. 522), care sunt endemice în multe părți ale lumii, pot genera artralgii și/sau artrite. De exemplu, virusul Ross River provoacă o poliartrită epidemică în Australia și Pacificul de Sud; aceasta afectează articulațiile mici ale mâinilor și se remite în 2–4 săptămâni. Alte infecții virale care cauzează artrită epidemică includ chikungunya (vezi p. 524) și o'nyong-nyong.

Aspecte musculoscheletice ale infecției cu HIV și SIDA

Manifestările musculoscheletice sunt frecvente la acești pacienți și sunt adesea cauzate de factori declanșatori, cum ar fi infecțiile oportuniste și terapia medicamentoasă, mai degrabă decât de HIV în sine. Artrita infecțioasă observată la acești pacienți imunodeprimați are adesea simptome și semne minime. Unii dintre agenții antivirali provoacă o artrită acută, posibil din cauza cristalizării în articulație.

Artralgiile sunt frecvente în SIDA. Există o ***artrită seronegativă, predominant a membrelor inferioare***, asociată HIV, similară psoriazisului sau artritei reactive. ***Spondilita*** apare, de asemenea, dar nu este asociată cu HLA-B27. Se poate observa și ***necroză avasculară***, posibil asociată cu utilizarea de glucocorticoizi sau consumul de alcool.

Apar, de asemenea, boli non-articulare, cum ar fi sindromul Sjögren și sindroame asemănătoare lupusului, vasculită sistemică necrotizantă sau de hipersensibilitate și miozite.

Infecții fungice

Infecțiile fungice ale articulațiilor apar rar. Se pot observa abcese osoase. Leziunile articulare distructive pot apărea, de asemenea, în blastomicoză. O poliartrită benignă însoțită de eritem nodos apare ocazional în coccidioidomicoză și histoplasmoză. Cultura lichidului sinovial purulent și testele cutanate pentru fungi pot fi utile diagnosticului.

Lecturi suplimentare

Coakley G, Mathews CJ. Septic arthritis. *BMJ Best Practice* 2018; Apr 05:1–31.

BOLI REUMATICE AUTOIMUNE

Autoimunitatea și anticorpii

Bolile autoimune sunt afecțiuni în care sistemul imun are drept țintă țesuturile proprii ale corpului. Antigenele pot fi prezente în mai multe organe astfel încât manifestările clinice sunt sistemice și variate. În unele boli, precum boala Graves, tiroidita Hashimoto și diabet zaharat tip I, un singur organ este afectat. Fiecare boală reumatismală autoimună (BRA) în parte prezintă un tablou caracteristic de semne și simptome pe baza căruia se stabilește diagnosticul. În unele BRA sunt prezenți autoanticorpi specifici (ex. anticorpi ce recunosc antigene specifice organismului, cum ar fi ADN și fosfolipidele). Analizele

Cadranul 18.38 Autoanticorpi antinucleari și bolile asociate

Anticorp	Boală	Prevalență
AND-dc	LES	70%
Anti-histone	Lupus indus medicamentos	–
Anti-centromer	Sclerodermia forma limitată	70%
Anti-Ro (SS-A)	LES	40–60%
	Sindrom Sjögren primar	60–90%
Anti-La (SS-B)	LES	15%
	Sindrom Sjögren primar	35–85%
Anti-Sm	LES	10–25% (caucazian)
		30–50% (african)
Anti-U1-RNP	LES	30%
	Sindrom overlap	
Anti-Jo-1 (antisintetază)	Polimiozită	30%
	Dermatomiozită	
Anti-topoizomerază-1 (Scl-70)	SDS cutanat difuză	30%

AND-dc, AND dublu-catenari; RNP, ribonucleoproteină; Ro, La, primele două litere ale pacienților; Sm, Smith, numele pacientului; SS-A, SS-B, sindrom Sjogren A și B; SDS, sclerodermie sistemică; LES, lupus eritematos sistemic.

serologice pozitive pentru autoanticorpi sunt utile, dar nu sunt esențiale în diagnosticarea BRA (**Cadranul 18.38**).

Lupus eritematos sistemic

Lupus eritematos sistemic (LES) se definește ca o boală autoimună, inflamatorie, multisistemică, la care artralgia și erupțiile cutanate sunt manifestările clinice cele mai frecvente, iar boala cerebrală și renală sunt cele mai serioase probleme.

Epidemiologie

LES este răspândit la nivel mondial, fiind de aproximativ 9 ori mai frecvent la femei decât la bărbați, cu o vârstă maximă de debut între 20–40 de ani. Prevalența variază în funcție de grupurile etnice, fiind mai des întâlnită (la 1:250) în rândul femeilor africane/caraibiene. În alte populații, prevalența variază între 1:1.000 și 1:10.000.

Etiologie

Cauza este necunoscută dar au fost încriminați o serie de factori:

- ***Ereditatea.*** Rata de concordanță între gemenii monozigoți (până la 25%) este mai mare comparativ cu gemenii dizigoți (3%). Rudele de grad primar au șansa de 3% de a dezvolta boala, însă 20% dintre aceștia au autoanticorpi.
- **Genetică.** Trei studii de analiză genomică au dus la identificarea a aproximativ 20 de gene asociate cu dezvoltarea LES. Dintre acestea fac parte gene din familia HLA sau din cele implicate în funcția limfocitelor T și B, precum și din genele implicate în autofagie și funcția interferonului. Deficiența homozigotă ale genei complementului C1q, C2 sau C4 este rară, dar poate fi asociată cu un risc mai mare de a dezvolta LES.
- ***Status hormonal.*** Femeile aflate în pre-menopauză sunt mai frecvent afectate.
- ***Medicație.*** Medicamente precum hidralazina, izoniazida, procaindamida și penicilamina pot induce forme ușoare de LES, fără afectare renală sau de sistem nervos central.
- ***Razele ultraviolete.*** Pot determina acutizări ale bolii, cu manifestări predominant cutanate.
- **Infecția cu virusul Epstein-Barr.** Este considerată un factor declanșator al bolii.

Patogeneză

Resturile celulare rezultate din apoptoza celulelor apar pe suprafața celulară sub forma unor mici vezicule ce conțin antigene self (autogene). Aceste antigene includ constituienți nucleari (ex. ADN și histone) care în mod normal rămân neidentificați de sistemul imun. În cazul persoanelor cu LES, eliminarea acestor vezicule de către fagocite este ineficientă, acestea fiind transferate țesuturilor limfatice, de unde vor fi putea fi preluate de către celulele prezentatoare de antigen. Antigenele self eliberate din aceste vezicule pot ulterior sa fie prezentate limfocitelor T, care la rândul lor stimulează limfocitele B pentru a produce autoanticorpi direcționați împotriva acestor antigene (vezi p. 64). S-a demonstrat că la unii pacienți, autoanticorpii sunt prezenți în probe serologice recoltate și stocate cu mult timp înainte ca pacientul să prezinte manifestări clinice de LES. Asocierea dintre disponibilitatea antigenelor self și eșecul sistemului imun de a inactiva limfocitele B și T care recunoasc acestor antigene (prăbușirea *toleranței*; vezi p. 64) duce la următoarele consecințe imunologige.

- Apariția de autoanticorpi care formează complexe circulante sau care se depun prin legare direct la nivel tisular.
- Activarea complementului și influx de neutrofile, determinând inflamație în acele țesuturi.
- Producția anormală de citokine: niveluri serologice crescute de IL-10 și interferon-alpha sunt în mod particular legate de activitatea crecută a inflamației în LES. Cu toate acestea, încă nu există o terapie biologică anticitokină utilizată de rutină în tratamentul LES.

Cercetări recente au demonstrat implicarea și a altor celule în patogeneza LES. Acestea includ celulele dendritice, care sunt activate de complexele imune ce conțin acizi nucleici producători de interferon, precum și celulele T natural killer invariabile (celulele NKTi) care sunt reduse ca număr și funcție la pacienții cu LES.

Patologie

LES cu afectare cutanată și renală este caracterizat de prezența depozitelor de complement și anticorpi de tip Ig G și influx de neutrofile și limfocite. Biopsiile altor țesuturi sunt rar efectuateș acestea pot arăta modificări de tip vasculitic ce afectează capilarele, arteriolele și venulele. Sinoviala articulară poate fi edematoasă și poate conține complexe imune. Corpii hematoxilinici (depozite omogene, rotunde și de culoare albastră în colorația cu hematoxilină) pot fi identificați în infiltratul inflamator; se cred că aceștia rezultă din interacțiunea dintre anticorpii antinucleari și nucleele celulare.

Leziunile patologice specifice altor organe sunt descrise în capitolele corespunzătoare.

Tablou clinic

Manifestările LES-ului variază foarte mult între pacienți. Majoritatea pacienților prezintă fatigabilitate, artralgii și/sau leziuni cutanate. Afectarea organelor vitale este mai rar întâlnită, dar poate fi severă când există (**Fig. 18.36**).

Manifestări generale

Febra este frecvent întâlnită în exacerbări. Pacienții acuză o stare generală alterată și fatigabilitate, iar aceste simptome nu sunt corelate cu activitatea bolii sau severitatea afectării altor organe.

Articulațiile și mușchii

Afectarea articulară este cea mai frecventă manifestare clinică (>90%). Adesea pacienții se prezintă cu simptome asemănătoare atritei reumatoide (AR) cu artralgii simetrice la nivelul articulațiilor mici. Articulațiile sunt dureroase, dar, în mod caracteristic, au aspect clinic normal, deși uneori există o discretă tumefacție la nivelul țesuturilor moi periarticulare. Defomările cauzate de contracția capsulei articulare și a tendonului sunt

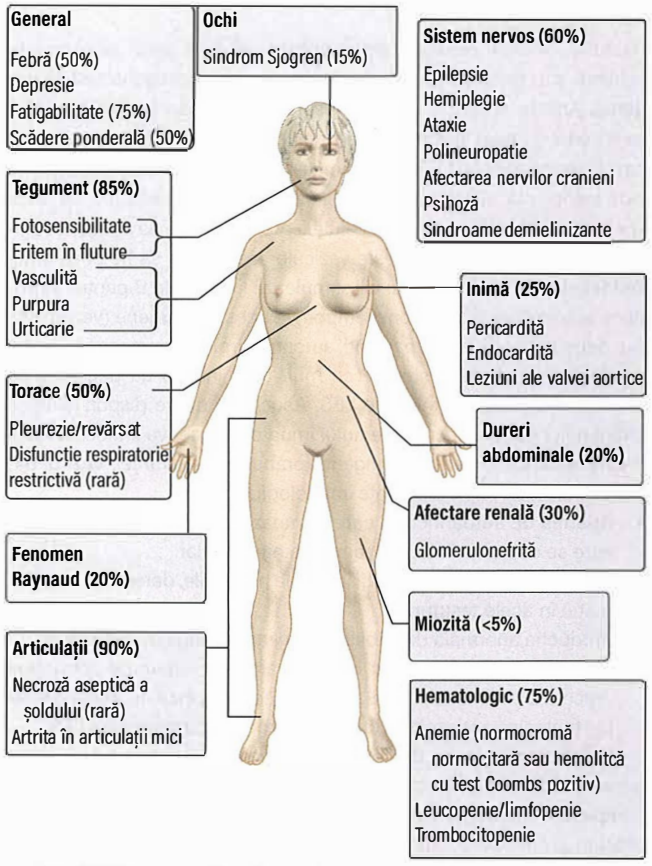


Fig. 18.36 Manifestări clinice ale lupusului eritematos sistemic.

rare, la fel și eroziunile osoase. Rar, apare deformare articulară importantă asemănătoare celei din AR (cunoscută sub denumirea de ***artropatia Jaccoud***). Necroza avasculară ce interesează șoldul sau genunchiul reprezintă o complicație rară a bolii sau a tratamentului cu corticosteroizi.

Mialgia este prezentă la aproximativ 50% dintre pacienți dar o miozită adevărată este observată la mai puțin de 5% din aceștia. În situația în care miozita este importantă, pacientul ar putea avea o BRA complexă, cu suprapunere (overlap) de polimiozită și LES.

Tegumentul

Tegumentul (vezi p. 682) este afectat în 85% din cazuri. Eritemul, dispus „în fluture" la nivelul obrajilor și a piramidei nazale (vezi **Fig. 22.40**), este caracteristic. Pot fi întâlnite leziuni vasculitice la nivelul degetelor și periunghiale, purpura și urticaria. În 40–50% din cazuri, apare și fotosensibilitate (în special la pacienții cu anticorpi anti-Ro pozitivi). Expunerea prelungită la razele solare poate determina acutizări ale bolii. Livedo reticularis, erupții cutanate și palmare, pigmentări și alopecie pot fi întâlnite. Alopecia cicatricială poate duce la pierderea focală ireversibilă a părului. Fenomenul Raynaud (vezi p. 1131) este comun și poate apărea cu ani înaintea altor manifestări clinice.

Lupusul discoid este o formă benignă de lupus în care doar tegumentul este afectat. Erupția cutanată este caracteristică și apare la nivelul feței sub forma unor plăci eritematoase bine definite care pot evolua spre cicatrizare și pigmentare (vezi p. 681). Lupusul eritematos cutanat subacut, o variantă mai rară, este descris la pagina 682.

Plămânii

Până la 50% dintre pacienți vor avea afectare pulmonară la un moment dat în evoluția bolii (vezi p. 992). Pleureziile recurente și revărsatele pleurale (exsudate) sunt cele mai frecvente manifestări și sunt adesea bilaterale. Pneumonita și atelectazia pot fi întâlnite: unii pacienți pot să dezvolte și o disfuncție respiratorie restrictivă, asociată cu scăderea volumelor pulmonare și ascensionări hemidiafragmatice. Acest „sindrom de plămân micșorat" nu este pe deplin înțeles, dar poate avea o bază neuromusculară. Rareori, apare fibroză pulmonară, mai frecvent întâlnită în sindroamele *overlap* (a se vedea p. 463). Hemoragia intrapulmonară asociată cu vasculită este o complicație rară, dar amenințătoare de viață.

Inima și sistemul cardiovascular

Inima este afectată în 25% din cazuri. Pericardita, cu mici colecții pericardice detectabile ecocardiografic, este frecventă. De asemenea poate să apară și o miocardită ușoară, ce duce la apariția aritmiilor. Leziunile valvei aortice și cardiomiopatia sunt mai rar întâlnite. Endocardita non infecțioasă interesând valva mitrală (sindromul Libman–Sacks) apare foarte rar. Fenomenul Raynaud, vasculitele, trombozele arteriale și venoase pot apărea, mai ales în asociere cu sindromul antifosfolipidic (vezi mai jos). În cadrul pacienților cu LES există o incidență crescută a bolii cardiace ischemice și a accidentului vascular, ce poate fi datorată parțial factorilor de risc comuni cum ar fi hipertensiunea arterială și dislipidemiile, însă prezența inflamației cronice de-a lungul anilor poate fi contributivă. Nu se știe precis dacă tratamentul riguros al factorilor de risc cardiovasculari sau utilizarea statinelor în LES modifică riscul de a dezvolta boală coronariană sau accident vascular cerebral.

Rinichi

O clasificare a formelor de nefrită este prezentată la pagina 1353. Studiile postmortem sugerează că modificările histologice sunt foarte frecvente, dar afectarea renală clinică apare în doar 30% din cazuri. Tuturor pacienților ar trebui să li se efectueze periodic sumarul de urină pentru hematurie și proteinurie. Un pacient asimptomatic cu proteinurie, se poate afla într-un stadiu incipient de nefrita lupică, iar inițierea tratamentului ar putea preveni evoluția către insuficiență renală. Proteinuria ar trebui să fie cuantificată și hematuria ar trebui să impună identificarea cilindrilor celulari sau a hematiilor fragmentate ce orientează spre glomerulonefrită. Biopsia renală este utilizată pentru a defini tipul și severitatea nefritei. Tromboza venei renale poate apărea în sindromul nefrotic sau în asociere cu anticorpii antifosfolipidici.

Sistemul nervos

Afectarea sistemului nervos apare în până la 60% din cazuri, iar simptomele adesea fluctuează. Poate să existe o depresie ușoară, dar ocazional apar tulburări psihice mai severe. Epilepsia, migrenele, ataxia cerebeloasă, meningita septică, leziuni ale nervilor cranieni, boli cerebrovasculare sau polineuropatii poti fi întâlnite. Mecanismul patogenic al lupusului neurologic este complex. Leziunile pot fi datorate vasculitei sau depunerilor de complexe imune, trombozei sau microvasculopatiei non-inflamatorii. În cazul persoanelor cu lupus neurologic, infecțiile ar trebui excluse sau tratate în paralel cu administrarea de corticoizi și imunosupresoare.

Ochii

Vasculita retiniană poate cauza infarcte, care se prezintă sub formă de exudate dure și hemoragii. Pot fi întâlnite episclerita, conjunctivita sau nevrita optică, dar cecitatea este neobișnuită. Sindromul Sjögren secundar este întâlnit în 15% din cazuri.

Sistemul gastrointestinal

Ulcerațiile bucale sunt frecvente și pot fi o caracteristică de debut. Acestea pot fi nedureroase sau se pot suprainfecta și devin dureroase. Vasculita mezenterică poate cauza leziuni inflamatorii care interesează

intestinul subțire (infarct sau perforație). Afectarea hepatică și pancreatita sunt rare.

Investigații

Sânge

- ***O hemoleucogramă completă*** poate evidenția leucopenie, limfopenie și/sau trombocitopenie. Anemia din afectarea cronică sau anemia hemolitică autoimună pot, de asemenea, apare. VSH-ul este crescut în raport cu activitatea bolii. În schimb, PCR este de obicei normală, dar poate fi crescută când pacientul prezintă pleurezie lupică sau peritonită, artrită sau infecție coexistentă.
- ***Ureea și creatinina*** cresc doar când boala renală este avansată. Albumina serică scăzută sau raportul albumină/creatinină urinară crescut sunt indicatorii timpurii ai nefritei lupice.
- ***Autoanticorpi*** de variate tipuri pot fi prezenți în LES, dar cei mai semnificativi sunt ANA, anti-ADNdc, anti-Ro, anti-Sm și anti-La (vezi **Cadranul 18.38**). Anticorpii antifosfolipidici sunt prezenți în 25–40% din cazuri, dar nu toți acești pacienți dezvoltă sindrom antifosfolipidic (vezi mai jos).
- ***Complementul seric*** Nivelele C3 și C4 sunt adesea scăzute în cursul bolii active. Combinația dintre VSH crescut, Ac anti-ADNdc crescuți și C3 scăzut pot anunța un puseu de boală. Toți acești markeri tind să revină la normal pe măsură ce puseul dispare, dar la unii pacienți, nivelul Ac anti-ADNdc rămâne ridicat chiar și în cursul remisiunii clinice.

Histologie

Modificări histologice și imunofluorescente caracteristice (depozite de Ig G și complement) sunt observate în biopsii renale și cutanate.

Diagnostic imagistic

Scanările CT ale creierului pot identifica uneori infarcte sau hemoragii cu semne de atrofie cerebrală. IRM poate detecta leziuni ale substanței albe care nu sunt decelate pe CT. Cu toate acestea, poate fi foarte dificil de distins o vasculită reală de un tromb mic.

Tratament

Măsuri generale

Boala și tratamentul acesteia ar trebui discutate cu pacientul, în special efectul asupra stilului său de viață: spre exemplu aspectul clinic și debilitatea fizică dată de oboseală. Pacienții sunt sfătuiți să evite expunerea prelungită la soare și necesitatea reducerii factorilor de risc cardiovasculari.

Tratament simptomatic

Artralgia, artrita, febra și serozita răspund bine la dozele standard de AINS (vezi p.431). Corticosteroizii topici sunt eficienți și utilizați la scară largă în lupusul cutanat. Medicamentele antimalarice (clorochina sau hidroxiclorochina) ajută în formele ușoare de afectare cutanată, fatigabilitate și artralgii care nu răspund la AINS, dar pacienții necesită consult oftalmologic periodic datorită potențialului toxic retinian. Se presupune că modificările retiniene apar la până la 7,5% din pacienții tratați pe termen lung cu hiroxiclorochină, cu risc mai mare la cei care iau mai mult de 5 mg/kgc pe zi.

Corticosteroizi și medicamente imunosupresive

Injecțiile intramusculare în priză unică de corticosteroizi cu durată de acțiune lungă sau cure scurte de corticoizi orali sunt utile în tratarea puseelor severe de artrită, pleurezie sau pericardită. În unele cazuri, aceste simptome pot fi controlate doar utilizând corticosteroizi orali pe termen lung.

Afectarea renală sau neurologică și anemia hemolitică severă sau trombocitopenia necesită tratament cu doze mari de corticosteroizi orali, iar primele două din acestea necesită în plus medicație imunosupresoare. Ciclofosfamida era cel mai frecvent preparat utilizat pentru a obține remisiunea în aceste forme severe de boală, dar a fost înlocuită la scară largă de micofenolatul de mofetil, care prezintă mai puține efecte adverse. Azatioprina este și ea utilizată pentru obținerea remisiunii. Agenți noi, care au drept țintă celulele sau citokinele sistemului imun,vor putea fi utilizați, în special în cazurile refractare. Aceștia includ rituximab (anti-CD20) și belimumab, ambii anticorpi monoclonali îndreptați împotriva limfocitului B. Alte medicamente, precum agenți anti-interferon, sunt în curs de investigare în studii clinice mari.

Prognostic

O evoluție episodică este caracteristică, cu exacerbări și remisiuni totale care pot dura lungi perioade de timp. Cu toate acestea, LES poate fi și o afecțiune cronică persistentă. Mortalitatea în LES a scăzut considerabil în ultimii 50 de ani; rata de supraveţuire la 10 ani este de 90%, dar aceasta scade dacă complicațiile de organ sunt prezente. Decesele timpurii în evoluția bolii sunt cauzate în special de afectarea renală sau neurologică sau infecții. Ulterior, boala coronariană și accidentul vascular cerebral devin mai frecvente. Progresia cronică a distrucției articulare, așa cum se observă în AR și artroză, apare rar, dar o mică parte din pacienți prezintă deformări precum deviație ulnară. Pacienții cu LES prezintă un risc crescut pe termen lung de a dezvolta unele neoplasme, în special limfom.

Sarcina și LES

Fertilitatea este păstrată, excepție fac formele severe, și nu există contraindicație majoră pentru sarcină. Avorturi recurente pot fi întâlnite, în special în cazul femeilor cu anticorpi antifosfolipidici. Exacerbările pot apărea în timpul sarcinii și sunt frecvente postpartum. Medicația pacientului trebuie revizuită. Micofenolatul ar trebui oprit, în timp ce azatioprina, hidroxiclorochina și doze mici de corticoizi sunt sigure. Hipertensiunea arterială trebuie controlată. Femeile cu anticorpi anti-Ro și anti-La au un risc de 2% de a naște copii cu sindrom lupic neonatal (erupții, hepatită și bloc cardiac fetal).

Sindromul antifosfolipidic

Pacienții care au tromboză (arterială sau venoasă) și/sau avorturi recurente (vezi p. 1471) și care au teste sanguine repetate și pozitive pentru anticorpi antifosfolipidici (aFL) pot avea sindromul antifosfolipidic (SAFL). Anticorpii antifosfolipidici pot fi detectați prin diferite teste:

- ***Testul anticardiolipinic***, care detectează anticorpii (IgG sau IgM) care leagă fosfolipidul încărcat negativ, cardiolipina.
- ***Testul anticoagulantului lupic***, care detectează modificările în abilitatea sângelui de a se coagula într-o eprubetă. În ciuda numelui, nu este un test pentru lupus. Este un test pentru SAFL. Efectul ***anticoagulant*** determinat de aFL în eprubetă provoacă un efect ***procoagulant*** în organism deoarece balanța factorilor care stimulează tromboza este diferită la acest nivel.
- Testul anti-β_2-glicoproteina I, care depistează anticorpii ce leagă β_2-glicoproteina I, moleculă ce interacționează strâns cu fosfolipidele.

Un rezultat persistent pozitiv (pozitiv la cel puțin 2 determinări la o distanță de ≥12 săptămâni) la unul sau mai multe dintre aceste teste este necesar pentru diagnostic SAFL. Cu toate acestea, unele persoane pozitive pentru aFL nu vor dezvolta niciodată SAFL; rezultă că nu toti aFL sunt nocivi. SAFL poate fi prezent la pacienți ce au deja o

BRA, în special LES. SAFL poate apărea și independent de alte BRA (SAFL primar).

Noi teste de diagnostic pentru SAFL sunt în curs de dezvoltare și includ teste anti-protrombină, teste pentru aFL IgA și teste pentru anticorpi din domeniul N-terminal al β_2-glicoproteina I. Cu toate că nu se folosec deocamdată în practica clinică curentă, aceste teste pot fi folositoare pe viitor pentru evaluarea riscului trombotic general al pacienților cu SAFL sau pentru diagnosticarea pacienților cu SAFL „seronegativ", care prezintă mainfestări clinic tipice, dar au rezultat negativ pentru anticorpii anticardiolipină, anticoagulant lupic și anti-β_2-glicoproteina I.

Patogeneză

Fosfolipidele încărcate negativ și β_2-glicoproteina I sunt prezente pe suprafața veziculelor apoptotice, astfel încât se consideră că aFL apar printr-un mecanism similar cu cel al anticorpiilor din lupus descriși mai sus. aFL patogenici se leagă de capătul N-terminal al β_2-glicoproteinei I. Modificări în statusul oxidativ al β_2-glicoproteinei I la pacienții cu SAFL cresc disponbilitatea acestui domeniu pentru a lega aFL și această interacțiune este facilitată atunci când proteina este legată de fosfolipidele de pe suprafața unor celule, ca de exemplu celule endoteliale, trombocite, monocite și trofoblaști. Această schimbare alterează funcția celulelor respective, ducând la tromboză și/sau avort.

Tablou clinic

Accidentul vascular ischemic apare la 20% dintre pacienți iar tromboza venoasă profundă la 40%. Spre deosebire de majoritatea cazurilor de trombofilie, SAFL poate cauza tromboză arterială sau venoasă (deși rareori amândouă la același pacient). Aproximativ 27% dintre femeile ce au avut două sau mai multe avorturi spontane au și SAFL.

Cu toate acestea, studii mari arată că persoanele cu SAFL pot sa aibă și alte manifestări precum:

- trombocitopenie
- coree, migrenă și epilepsie
- boli cardiace valvulare
- manifestări cutanate (ex. livedo reticularis)
- test Coombs pozitiv
- insuficiență renală datorată ischemiei din vasele mici.

SAFL catastrofic este o variantă rară (aproximativ 1% dintre cazuri) în care, infarcte în diferite organe ale corpului determină insuficiență multiplă de organe. Există o mortalitate ridicată în cazul SAFL catastrofic.

Tratament

La pacienții cu SAFL care au una sau mai multe tromboze, tratamentul recomandat pentru a preveni viitoare tromboze este reprezentat de anticoagulare pe termen lung cu warfarină. Ținta INR este mai joasă la pacienții cu istoric de tromboză venoasă comparativ cu cei ce au avut tromboză arterială. Gravidele cu SAFL primesc aspirină oral și injecții subcutanate cu heparină cu greutate moleculară mică de la începutul sarcinii. Această terapie reduce riscul de avort, dar preeclampsia sau retardul în dezvoltarea fetală rămân comune. Nu există ghiduri definite pentru tratamentul pacienților cu aFL care nu au prezentat nici o tromboză. Aspirina sau clopidogrelul sunt uneori recomandate profilactic, în special la pacienții cu nivel ridicat de aFL IgG. Warfarina este administrată mai rar în aceste circumstanțe, dar poate fi indicată în cazurile mai grave; de exemplu, la cei care au toate cele trei teste pentru anticardiolipină, anticoagulant lupic și anti β_2-glicoproteina I pozitive. Noile anticoagulante ce acționează împotriva factorilor de coagulare specifici înlocuiesc warfarina în anumite situații clinice și pot fi de folos în SAFL. Un exemplu îl reprezintă inhibitorul de factor X rivaroxaban, care este subiectul a doua studii clinice pe SAFL, deși locul său în tratamentul SAFL nu este clar.

Scleroza sistemică (slerodermia)

Scleroza sistemică (ScS sau sclerodermia; vezi p. 681) este o boală multisistemică ce diferă de sindroamele sclerodermice localizate, cum ar fi morfeea, care nu implică afectare de organe interne și sunt rareori asociate cu vasospasm (fenomen Raynaud). SDS are cea mai mare rată de mortalitate legată de caz comparativ cu alte boli reumatice autoimune. Este întâlnită la nivel mondial, dar pot exista diferențe rasiale sau etnice în ceea ce privește manifestările clinice. Spre exemplu, afectarea renală este mai puțin întâlnită în cazurile din Japonia.

Incidența ScS este de 10 cazuri la un million de locuitori pe an, cu un raport femei-bărbați de 3:1. Incidența maximă este între vârstele 30–50 de ani. Este rar întânită la copii.

Factorii de risc de mediu pentru bolile scleroderma-*like* includ expunerea la clorură de vinil, praf de siliciu, ulei de rapiță maturat și tricloretilenă. Medicamente precum bleomicina produc un tablou asemănător. Deși rar, sunt raportate cazuri familiale și cohorte pe gemeni care sugerează corespondență mai mare la perechile monozigotice, în concordanță cu constituienții genetici ai etiologiei.

Patologie și patogeneză

Caracteristici vasculare

Afectarea vasculară extinsă ce interesează arterele mici, arteriolele și capilarele este o leziune precoce. Inițial apar distrucții la nivelul celulelor endoteliale cu eliminare de citokine precum entodelina-1, care determină vasoconstricție. Acest eveniment este continuat de afectarea intimei cu creșterea permeabilității vasculare, ducând la activare celulară și activarea moleculelor de adeziune (selectina-E, VCAM, molecula de adeziune intracelulară 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), cu migrarea celulelor în matricea extracelulară. Limfocitele migratoare sunt celule producătoare de IL-2, exprimând pe suprafața lor antigene precum CD3, CD4, sau CD5. Toți acești factori determină eliberarea de alți mediatori (ex. IL-1, 4, 6 și 8, TGF-β și factorul de creștere derivat-plachetar) cu activarea fibroblaștilor. Nivelurile plasmatice ale chemokinei CXCL4 sunt crescute în ScS și se corelează cu fibroză pulmonară și cutanată.

Afectarea vaselor mici determină leziuni arteriale obliterante și ischemie cronică ulterioară.

Caracteristicile fibrozei

Fibroblastele sintetizează cantități mari de colagen tip I și II, precum și fibronectină și glicozoaminoglicani, producând fibroză în dermul inferior al tegumentului și la nivelul organelor interne. Este posibil ca anticorpii împotriva receptorului factorului de creștere derivat-plachetar, care au fost depistați în sângele persoanelor cu ScS, să stimuleze fibroblastele pentru a produce fibroză.

Tablou clinic

Vezi **Fig. 18.37**.

Fenomenul Raynaud

Fenomenul Raynaud este întâlnit în majoritatea cazurilor și poate să apară cu mulți ani înainte de debutul complet al bolii.

Sclerodermia cutanată limitată (ScSLc): 70% din cazuri

Această afecțiune debutează de obicei cu fenomen Raynaud mulți ani (aproximativ 15) înainte de apariția altor modificări cutanate. Afectarea

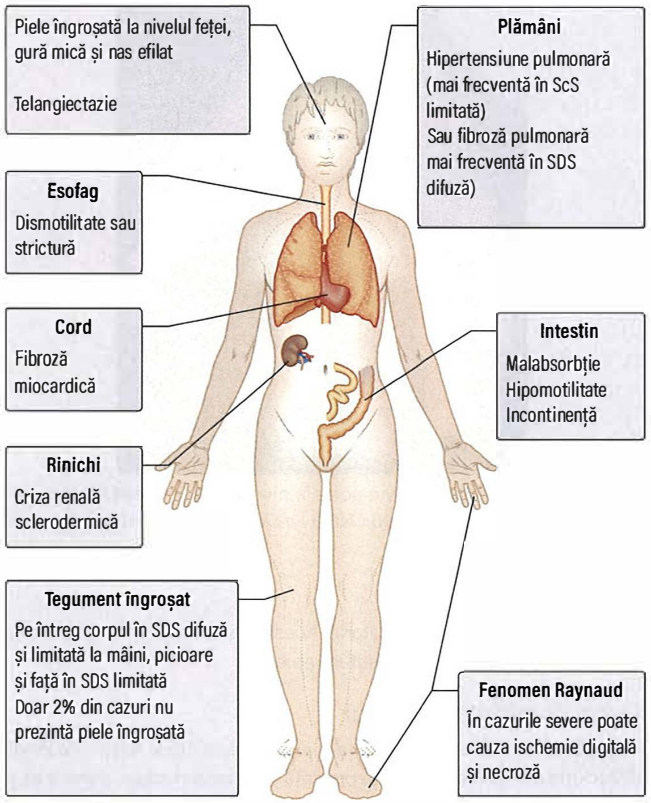


Fig. 18.37 Manifestări clinice ale sclerozei sistemice (ScS).

tegumentară este limitată la mâini, față, picioare și frunte. Tegumentul este rigid la nivelul degetelor și determină adesea deformări în flexie a acestora. Afectarea tegumentului de la nivelul feței produce un aspect caracteristic „în cioc" a nasului și o gură mai mică (microstomie). Ulcere digitale dureroase și telangiectazii cu capilare dilatate la nivelul cuticulei unghiale pot fi întâlnite. Ischemia digitală poate duce la gangrenă. Afectarea tractului gastrointestinal este întâlnită. Hipertensiunea pulmonară apare la 21% dintre persoanele cu ScSLc și poate să apară și afectare pulmonară interstițială.

Sclerodermie cutanată difuză (ScSDc): 30% din cazuri

La debut aspectul este edematos, urmat rapid de scleroza cutanată. Fenomenul Raynaud apare chiar înainte sau concomitent cu edemul.

Tumefierea difuză și redoarea degetelor este rapid urmată de îngroșarea extinsă a pielii, ce poate implica o mare parte din corp în formele severe. În evoluție pielea devine atrofică. Afectarea timpurie a organelor se asociază cu simptome generale de letargie, anorexie și scădere ponderală.

- ***Afectarea gastrointesinală*** include pirozis, reflux sau disfagie datorată afectării esofagiene (vezi p. 1168). Incontinența anală apare la mulți pacienți. Malabsorbția legată de suprapopularea bacteriană datorată dilatării și atoniei intestinului subțire nu este rară; mai rar apare dilatarea și atonia colonului. Pseudo-obstrucția este o complicație cunoscută.
- ***Afectarea renală*** este acută sau cronică (vezi p. 1368). Criza renală hipertensivă acută era considerată cea mai frecventă cauză a decesului la pacienții cu scleroză sistemică. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și o mai bună monitorizare, împreună cu dializa și transplantul renal, au schimbat acest lucru.
- ***Boala pulmonară***, atât fibroza (în 41% din cazuri) cât și hipertensiunea pulmonară (17% din cazuri) contribuie semnificativ la mortalitatea din ScS. Hipertensiunea pulmonară poate fi izolată sau secundară fibrozei și pot fi întâlnite niveluri plasmatice crescute de endotelină-1.
- ***Fibroza miocardică*** duce la aritmii și tulburări de conducere. Ocazional poate fi întâlnită și pericardita.

Uneori, aceste manifestări sistemice pot să apară în lipsa afectării cutanate (ScS sine scleroderma).

Investigații

- ***Hemoleucogramă completă.*** Apare o anemie normocromă, normocitară, iar o anemie hemolitică microangiopatică este observată la unele persoane cu afectare renală.
- ***Creatinina serică și electroliții.*** Ureea și creatinina cresc în insuficiența renală acută.
- ***Autoanticorpi*** (vezi **Cadranul 18.38**):
  - ***În ScSLc:*** pătați, nucleolari sau anticorpi anti-centromer (AcAC) apar în 70% din cazuri. Anticorpii anti Th/To vizează ribonucleoproteine mici și se găsesc în aproximativ 70% din cazurile de SDSL.
  - ***În ScSDc:*** sunt anticorpii anti-topoizomeraza-I (denumiți anti-Scl-70) în 30% din cazuri, și anticorpii anti ARN-polimerază (I, II și III) în 20-25% din cazuri. Anticorpii anti-Scl-70 sunt înalt specifici pentru ScSDc. Pozitivarea anti ARN-polimerazei este asociată cu un risc mai mare de afectare renală. Anticorpii anti U3RNP leagă o mică ribonucleoproteină nucleolară denumită fibrilină și sunt prezenți în aproximativ 6% dintre pacienții cu SDS – mai frecvenți în ScSDc decât în ScSLc.
  - ***FR*** este pozitiv în 30% din cazuri.
  - ***ANA*** sunt pozitivi în 95% din cazuri.
  - Examen microscopic de ***urină*** și, dacă există proteinurie, trebuie măsurat raportul albumină/creatinină urinară
- ***Imagistică:***
  - ***Radiografia toracică:*** pentru a exclude alte patologii, pentru modificări ale dimensiunilor cardiace și pentru boala pulmonară consacrată.
  - ***Mâini:*** depozite de calciu în jurul degetelor (în cazuri severe, eroziuni și asborbția vârfului falangei distale, denumită acroosteoliză).
  - ***Bariu pasaj:*** în general confirmă afectarea motilității esofagiene. Scintigrafia, manometria, impedanța și endoscopia gastrointestinală superioară sunt de asemenea valoroase.
  - ***Ecocardiografia și testele pulmonare funcționale*** ar trebui efectuate anual pentru a monitoriza apariția fibrozei sau hipertensiunii pulmonare.
  - ***CT cu rezoluție înaltă:*** pentru a demonstra fibroza pulmonară.
- ***Alte investigații*** ale tractului gastrointestinal, pulmonare, renale și cardiace, după caz.

Tratament

Tratamentul trebuie ales în funcție de organul afectat pentru a obține un control al bolii. În prezent, nu există vindecare. În comparație cu alte BRA, în ScS corticosteroizii și imunosupresoarele sunt mai rar utilizați, excepția o reprezintă fibroza pulmonară datorată ScS.

- ***Educația***, consilierea și sprijinul familial sunt esențiale.
- ***Exercițiile fizice constante*** și cremele lubrifiante pentru piele pot limita contractura, dar nici un medicament nu și-a dovedit eficacitatea în reducerea fibrozei cutanate.
- ***Fenomenul Raynaud*** poate fi ameliorat prin purtarea de mănuși și administrarea de vasodilatatoare orale (blocanți de canale de calciu, inhibitori ECA, blocanți ai receptorului pentru angiotensină. În cazurile severe, vasodilatatoarele parenterale (analogi ai prostaciclinei și peptidul legat de gena calcitoninei) sunt utilizate. Simpatectomia lombară poate îmbunătăți simptomele de la nivelul piciorului. Micro-arterioliza radicală (simpatectomie digitală) poate fi utilizată când degetele de la mâini sau picioare sunt sever

ischemiate iar simpatectomia toracică este acum efectuată prin chirurgie toracică asistată video.

- ***Simptomele esofagiene*** pot fi aproape întotdeauna ameliorate prin inhibitori ai pompei de protoni, însă medicația prokinetică este rareori utilă.
- ***Malabsobția simptomatică*** necesită suplimente nutriționale și antibioterapie prin rotație pentru a trata suprapopularea bacteriană din intestinul subțire.
- ***Afectarea renală*** necesită un control riguros al hipertensiunii arteriale. Medicația de primă intenție o reprezintă un IECA. Prevenirea crizei renale sclerodermice (CRS) este critică, în special la debutul ScSDc cu afectare cutanată rapid progresivă și cu frecături tendinoase. Doze înalte de corticosteroizi (mai mult de 10 mg de prednisolon zilnic) pot crește riscul de CRS.
- ***Hipertensiunea pulmonară*** se tratează cu vasodilatatoare orale, oxigen și warfarină. Cazurile avansate trebuie să primească tratament cu prostaciclină (inhalatorie, subcutanată sau intravenoasă) sau cu antagonistul receptorului pentru endotelină cu administrare orală, bosentan. Insuficiența cardiacă dreaptă este tratată convențional iar transplantul (cord-pulmon sau doar pulmonar) este folosit în cazurile eligibile.
- ***Fibroza pulmonară*** este tratată în prezent cu imunosupresoare, cel mai adesea ciclofosfamidă sau azatioprină în combinație cu prednisolon în doză mică.

Prognostic

ScSLc este adesea o boală mai ușoară, cu o afectare mai mică a organelor interne și cu o rată de supraviețuire de 70% la 10 ani. Hipertensiunea pulmonară este o cauză tardivă importantă de deces. Fibroza pulmonară și afectarea intestinală importantă pot de asemenea determina mortalitate. În afectarea difuză, în care afectarea organelor interne este adesea severă din stadiul precoce, mulți pacienți decedează datorită afectării pulmonare, cardiace sau renale. În general, afectarea pulmonară (vasculară sau interstițială) determină aproximativ 50% dintre decesele cauzate de sclerodermie.

Formele localizate de sclerodermie se prezintă fie sub formă de plăci (morfeea; vezi p. 681) fie sub formă liniară. Acestea sunt mai frecvent întâlnite la copii și adolescenți și nu se pot transforma în forme sistemice, deși ANA pot sa apară și în sclerodermia localizată, iar foarte des forma localizată și sistemică coexistă.

Polimiozita și dermatomiozita

Polimiozita (PM) este o afecțiune rară de cauză necunoscută și în care tabloul clinic este dominat de inflamația mușchiului striat, determinând slăbiciune musculară la nivel proximal. Când este afectat tegumentul afecțiunea este denumită „dermatomiozită" (DM). Incidența este de 2–10 cazuri la un million de locuitori pe an și este întâlnită la toate grupele rasiale și toate vârstele. Etiologia este necunoscută, deși unele virusuri (ex. *Coxasckie*, rubeolei, gripei) au fost implicate, iar persoanele ce prezintă HLA-B8/DR3 par să aibă o predispoziție genetică.

Manifestări clinice

Polimiozita adultului

Femeile sunt de trei ori mai frecvent afectate decât bărbații.

Debutul poate fi insidos, pe pacursul câtorva luni, sau acut. Starea de rău general, scăderea ponderală și febra pot sa apară în stadiul acut, dar simptomul cardinal este slăbiciunea musculară la nivel proximal. Mușchii umărului și ai centurii pelvine devin hipotrofici, dar nu sunt sensibili la palpare. Mușchii feței și mușchii distali ai membrelor nu sunt de regulă afectați. Mișcări precum poziția ghemuit și urcatul scărilor pot deveni dificil de efectuat. Pe măsură ce boala progresează, interesarea faringelui, laringelui și a mușchilor respiratori poate determina disfonie și insuficienţă respiratorie. Aceste complicații severe sunt rare dacă tratamentul bolii este instituit rapid.

Fig. 18.38 Papule Gottron violacee la nivelul proeminențelor osoase (dermatomiozită). *(Prin amabilitatea lui David Paige, London.)*

Dermatomiozita adultului

Această afecțiune este, de asemenea, mai frecventă la femei. Pe lângă slăbiciune musculară, pacienții prezintă adesea și mialgie, poliartrită și fenomen Raynaud, dar DM se distinge de PM în primul rând prin erupția caracteristică. Aceasta interesează de obicei pleoapele, unde coloraţia heliotropă (violacee) este asociată cu edem periorbital, și degetele, unde papule proeminente vasculitice de culoare roșie-violacee pot fi observate. Aceste papule apar la nivelul tegumentului ce acoperă articulațiile mâinii (papule Gottron; **Fig. 18.38**) la 70% dintre pacienți și reprezintă cea mai specifică manifestare din DM. În 25% dintre cazuri se observă vasculită ulcerativă și calcinoza țesutului subcutanat. Pe termen lung, apar fibroza musculară și deformări ale articulațiilor.

Sindromul antisintetazic

Aproximativ 20–30% dintre pacienții cu PM sau DM prezintă anticorpi pentru enzima ARNt sintetaza. Acești pacienți sunt mai predispuși să dezvolte fibroză pulmonară interstițială, fenomen Raynaud, artrită și îngroșare și fisurarea tegumentului de la nivelul pulpei degetelor (mâna de mecanic). Această variantă de PM/DM este uneori denumită sindrom antisintetazic și de multe ori are o evoluție nefavorabilă. Mușchii respiratorii sunt afectați în PM/DM, iar acest lucru se adaugă peste efectele fibrozei interstițiale. Disfagia este întâlnită la 50% dintre pacienți și este datorată afectării musculaturii esofagiene.

Asocierea cu alte BRA

Există o asociere cu alte BRA (ex. LES, AR și ScS) și cu manifestările clinice asociate acestora, precum artrită deformantă, erupții malare și scleroză cutanată.

Asociere cu neoplazii

Riscul relativ de cancer este de 2,4 pentru bărbați și 3,4 pentru femei și o gamă variată de neoplazii a fost raportată. Debutul și aspectul clinic nu diferă în boala asociată neoplaziei comparativ cu DM/PM tipice. Cancerul asociat poate să nu devină aparent timp de 2–3 ani, iar DM recurentă, refractară sau ANA negativă ar trebuie să ducă prompt la un screening pentru neoplazii ocult.

Neoplaziile (ex. plămân, ovar, sân, stomac) pot să preceadă debutul miozitei, în special la bărbații cu DM.

Dermatomiozita copilului

Această variantă afectează de obicei copiii între 4 și 10 ani. Erupția specifică DM este asociată cu slăbiciune musculară. Atrofia musculară, calcificările subcutanate și contracturile pot fi extinse și severe. Vasculita cutanată ulcerativă este frecventă și durerea abdominală recurentă datorată vasculitei este de asemenea o caracteristică. Adulții care au suferit de DM în copilărie pot să prezinte leziuni cronice restante (ex. contracturi) sau să prezinte efecte adverse ale corticoterapiei de lungă durată sau ale tratamentului imunosupresor.

Investigații

- ***Creatinkinaza serică (CK)***, aminotransferazele, lactat dehidrogenaza (LDH) și aldolaza sunt de obicei crescute și sunt indicatori ai injuriei musculare, dar pot să nu reflecte activitatea bolii.
- ***VSH*** și ***PCR*** pot fi crescute.
- ***Studiile autoanticorpilor serici*** includ testarea anticorpilor antinucleari, care sunt pozitivi de obicei la persoanele cu DM. FR este prezent în până la 50% din cazuri, și mulți ***anticorpi specifici-miozitei*** (MSAs, *myositis-specific antibodies*) au fost recunoscuți și corelați cu anumite subtipuri. Anticorpii antisintetază au fost descriși mai sus.
- ***Electromiografia (EMG)*** arată o triadă tipică de modificări asociate miozitei: fibrilații spontane de repaus, potențiale de scurtă durată sau polifazice asupra contracției voluntare și salve de potențiale repetitive la stimularea mecanică a nervului.
- ***IRM*** poate fi folosită pentru a detecta mușchiul anormal inflamat.
- ***Biopsia musculară cu ac*** arată necroza și regenerarea fibrelor musculare în asociere cu un infiltrat celular inflamator cu limfocite situate în jurul vaselor sanguine și printre fibrele musculare. Biopsia deschisă (chirurgicală) permite o evaluare mai amănunțită.
- ***Screeningul pentru malignități*** este limitat la investigații relativ non invazive precum radiografia toracică, mamografia, ecografia pelvină/abdominală și examinarea CT, microscopia urinară și dozarea markerilor tumorali circulanți.
- Imagistica ***PET*** poate detecta malignități.

Tratament

Repausul la pat poate fi util dar trebuie combinat cu un program de exerciții. Prednisolonul reprezintă principala opțiune terapeutică: 0,5–1,0 mg/kg corp ca și terapie inițială, continuată pentru cel puțin o lună după ce miozita a devenit clinic și enzimatic inactivă. Scăderea dozelor de steroizi trebuie să se realizeze treptat. Introducerea precoce în terapie a medicației de cruțare (*sparing*) pentru a putea scădea corticoterapia, precum Metotrexat, Azatioprină, Ciclosporină, Ciclofosfamidă și Micofenolat Mofetil, este frecvent necesară, în special la cazurile unde există recădere clinică sau o creștere a nivelului CK pe măsură ce doza de steroid este redusă. Terapia cu imunoglobuline intravenoase (IVIG) este utilă în unele cazuri refractare. Tratamentul dermatomiozitei copilului tinde să fie mai intensiv, cu utilizarea precoce a agenților imunosupresivi. Utilizarea agenților biologici precum Rituximab a fost descrisă. Rituximab-ul este probabil mai eficient în cazurile cu autoanticorpi pozitivi.

Miozita cu corpi de incluziune

Miozita cu corpi de incluziune este o miopatie inflamatorie idiopatică întâlnită de obicei la bărbații peste 50 ani. Slăbiciunea musculaturii faringiene produce dificultăți la înghițire în peste 50% din cazuri. Este o slăbiciune progresivă ce afectează în mod special musculatura distală. Spre deosebire de polimiozită, nivelul CK este doar ușor ridicat; EMG arată atât modificări miopatice cât și neuropatice. La IRM, modificările sunt de multe ori mai distale, dar pot fi similare cu cele din polimiozită. Biopsia musculară demonstrează inflamație și vacuole bazofilice cu contur neregulat, cu incluziuni filamentoase diagnostice și vacuole evidențiate la microscopia electronică. O încercare de administrare de corticosteroizi poate fi efectuată însă răspunsul este în general redus.

Sindromul Sjögren

Sindromul ochilor uscați (keratoconjunctivita sicca) în absența AR sau al altei afecțiuni autoimune este cunoscut ca sindrom Sjögren primar. Există o asociere cu HLA-B8/DR3. Uscăciunea gurii, pielii și vaginului pot reprezenta de asemenea o problemă. Este întâlnită mărirea de volum a glandei salivare sau parotide. În majoritatea cazurilor, uscăciunea și oboseala sunt singurele simptome, iar sindromul Sjögren este mai degrabă iritant și deranjant decât periculos. Cu toate acestea, într-o minoritate din cazuri, se pot întâlni simptome sistemice precum:

- artralgii și ocazional poliartrite non-progresive, precum cele întâlnite în LES (dar mai puțin frecvente)
- Fenomen Raynaud
- disfagie și motilitate esofagiană anormală, precum cea întâlnită în scleroza sistemică (dar mai puțin frecventă)
- alte afecțiuni autoimmune organ-specifice, incluzând afectarea tiroidiană, miastenia gravis, ciroza biliară primitivă, hepatita autoimună și pancreatita
- defecte tubulare renale (rare) ce conduc la diabet insipid nefrogen și acidoza tubulară renală
- defecte de ventilație pulmonară și fibroză
- polineuropatie, crize convulsive și depresie
- vasculită
- incidență crescută a limfomului non-Hodgkin cu celule B.

Patogeneză și investigații

Biopsia glandelor salivare sau a buzei evidențiază un infiltrat focal de limfocite și celule plasmatice.

- ***Testul lacrimal Schirmer.*** O bandă standard de hârtie de filtru este plasată pe interiorul pleoapei inferioare: umezirea a mai puțin de 10 mm în 5 minute indică o producție lacrimală deficitară.
- ***Testul cu roz Bengal.*** Colorarea ochilor evidențiază keratită punctată sau filamentară.
- ***Modificări de laborator.*** Acestea includ niveluri ridicate de imunoglobulină, complexe imune circulante și autoanticorpi. FR este de obicei pozitiv. Anticorpii antinucleari sunt prezenți în 80% din cazuri și anticorpii anti-mitocondriali sunt prezenți în 10% din cazuri. Anticorpii anti-Ro (SSA) sunt prezenți în 60-90% din cazuri, comparativ cu 10% din cazurile de AR și sindrom Sjogren secundar.

Tratament

Tratamentul simptomatic este cu lacrimi artificiale și soluții de înlocuire a salivei. Hidroxicloroquina poate ameliora oboseala și artralgia. Corticosteroizii sunt rar utilizați, dar pot fi folosiți pentru a trata tumefacția persistentă a glandei salivare sau neuropatia. Un studiu cu Rituximab în sindromul Sjogren nu a demonstrat eficacitatea acestuia astfel încât acest medicament nu este folosit.

Sindroamele „overlap" și afecțiunile autoimune reumatice nediferențiate

Un sindrom overlap este acela în care pacientul prezintă caracteristicile clinice a mai mult de o BRA. Tratamentul fiecărei BRA este de obicei același ca atunci când afecțiunea apare separat.

BRA nediferențiate reprezintă o noțiune folosită în cazul pacienților care au dovada autoimunității (ex. test al autoanticorpilor pozitiv) și unele dintre caracteristici clinice ale acestor afecțiuni (frecvent fenomen Raynaud și/sau artralgii) dar nu suficiente încât să susțină un

Cadranul 18.39 Tipuri de vasculite sistemice

Vase mari
- Arterita cu celule gigante/polimialgie reumatică
- Arterita Takayasu

Vase medii
- Clasica poliarterită nodoasă (PAN)
- Boala Kawasaki

Vase mici
- Poliangiită microscopică
- Granulomatoză cu poliangiită
- Granulomatoză eozinofilică cu poliangiită (30–50% ANCA-pozitivă)

} ANCA-asociate

- Vasculita cu Imunoglobulina A (Henoch-Schönlein)
- Vasculita leucocitoclazică cutanată
- Crioglobulinemie esențială

} ANCA-negative

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.

diagnostic cert de BRA. Acești pacienți dezvoltă uneori o BRA clară de-a lungul timpului, însă alții rămân nediferențiați și tind să dezvolte o formă de boală relativ blândă fără afectare majoră de organ.

Lecturi suplimentare

Bakshi J, Tejera Segura B, Wincup C et al. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55:352–367.
Giannokopoulos B, Krilis S. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:1033–1044.
Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929–939.
Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2011; 376:1498–1509.
Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 378:1949–1961.

VASCULITELE INFLAMATORII SISTEMICE

Vasculita este un termen histologic ce descrie inflamația peretului vascular. Vasculita poate fi întâlnită în mai multe afecțiuni (**Cadranele 18.39** și **18.40**). Grupul afecțiunilor descrise în această secțiune (vasculite sistemice inflamatorii) este caracterizat de o vasculită extinsă ce conduce la simptome și semne sistemice, în general fiind necesar tratamentul cu corticosteroizi și/sau tratament imunosupresiv. Două caracteristici sunt utile în clasificarea acestor vasculite: ***mărimea vasului sanguin implicat și prezența sau absența anticorpilor anticitoplasma neutrofile (ANCA,*** *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) în sânge. Au fost propuse revizuiri ale terminologiei obișnuite utilizate pentru a descrie vasculitele cu scopul de a oferi o înțelegere patofiziologică mai amănunțită a acestor afecțiuni (**Fig. 18.39** și vezi **Cadranul 18.39**).

- ***Vasculitele de vase mari*** se referă la aortă și principalele sale ramuri.
- ***Vasculitele de vase medii*** se referă la arterele de dimensiuni medii și arteriole.
- ***Vasculitele de vase mici*** se referă la arterele mici, arteriole, venule și capilare.

Vasculita de vase mari

Polimialgia reumatică și arterita (temporală) cu celule gigante sunt boli sistemice ale vârstnicilor. Ambele sunt asociate cu arterită cu celule gigante la biopsia arterei temporale.

Cadranul 18.40 Alte condiții asociate vasculitei[a]

Infecțioase
- Ex. endocardită infecțioasă subacută

Non-infecțioase
- Vasculita cu artrită reumatoidă
- Lupus eritematos sistemic
- Sclerodermie
- Polimiozită/dermatomiozită
- Boala Behçet indusă medicamentos
- Sindrom Goodpasture
- Hipocomplementemie
- Reacție de hipersensibilizare
- Sindroame paraneoplazice
- Boală inflamatorie intestinală

[a]Vezi și Cadranul 18.39.

Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică (PMR) are debut rapid, cu durere severă și rigiditate atât a umerilor și gâtului, cât și șoldurilor și coloanei lombare: un tipar al afectării musculaturii centurilor. Aceste simptome sunt accentuate dimineața, cu durata de la 30 minute la câteva ore. Istoricul personal este de obicei diagnostic și pacientul are întotdeauna vârsta de peste 50 ani. Până la 25% dintre pacienți pot prezenta inflamație a articulațiilor periferice.

Aproximativ o treime din pacienți dezvoltă simptomatologie sistemică caracterizată prin oboseală, febră, scădere ponderală, depresie și ocazional transpirații nocturne, în special dacă PMR nu este diagnosticată și tratată precoce. Un diagnostic diferențial este prezent în **Cadranul 18.41**.

Investigații în PMR

- ***Un nivel crescut al VSH sau/și PCR*** este principala caracteristică a acestei afecțiuni. Este rar întâlnită PMR fără un răspuns de fază acută. Dacă este absent, diagnosticul trebuie pus la îndoială și testele se repetă după câteva săptămâni, înainte ca tratamentul să fie instituit.
- ***Fosfataza alcalină și γ-glutamil-transpeptidaza*** pot fi crescute în calitate de markeri ai inflamației acute.
- ***Anemia*** (moderată normocromă, normocitară) este adesea prezentă.
- ***Biopsia de arteră temporală*** evidențiază arterita cu celule gigante în 10–30% din cazuri, dar este rar efectuată cu excepția cazurilor în care arterita cu celule gigante este de asemenea suspectată.

Arterita cu celule gigante

Arterita cu celule gigante (ACG) este o arterită granulomatoasă inflamatorie a arterelor cerebrale mari, care apare în asociere cu PMR. Pacientul poate avea PMR actuală sau istoric de PMR recentă, sau să urmeze tratament pentru PMR. Este foarte rară sub vârsta de 50 ani. Simptomele de prezentare ale ACG includ cefalee severă, sensibilitatea scalpului (pieptănarea părului poate fi dureroasă) sau a tâmplei, claudicație mandibulară în timpul masticației și sensibilitate și tumefiere a uneia sau mai multor artere temporale sau occipitale. Cea mai de temut manifestare a bolii este pierderea bruscă, dureroasă a vederii la un ochi datorită afectării arterei oftalmice (vezi p.852). Apar și manifestări sistemice, precum stare generală alterată, oboseală și febră.

Investigații în ACG

- Anemie normocromă, normocitară.
- VSH este de obicei crescut (în jur de 50–120 mm/h) și PCR este mult crescută.
- Probele hepatice pot fi anormale, ca și în PMR. Albumina poate fi scăzută.
- Biopsia de arteră temporală de pe partea afectată este un test de diagnostic pozitiv. Aceasta ar trebui realizată înainte, sau în primele 7 zile de la inițierea tratamentului cu doze mari de cor-

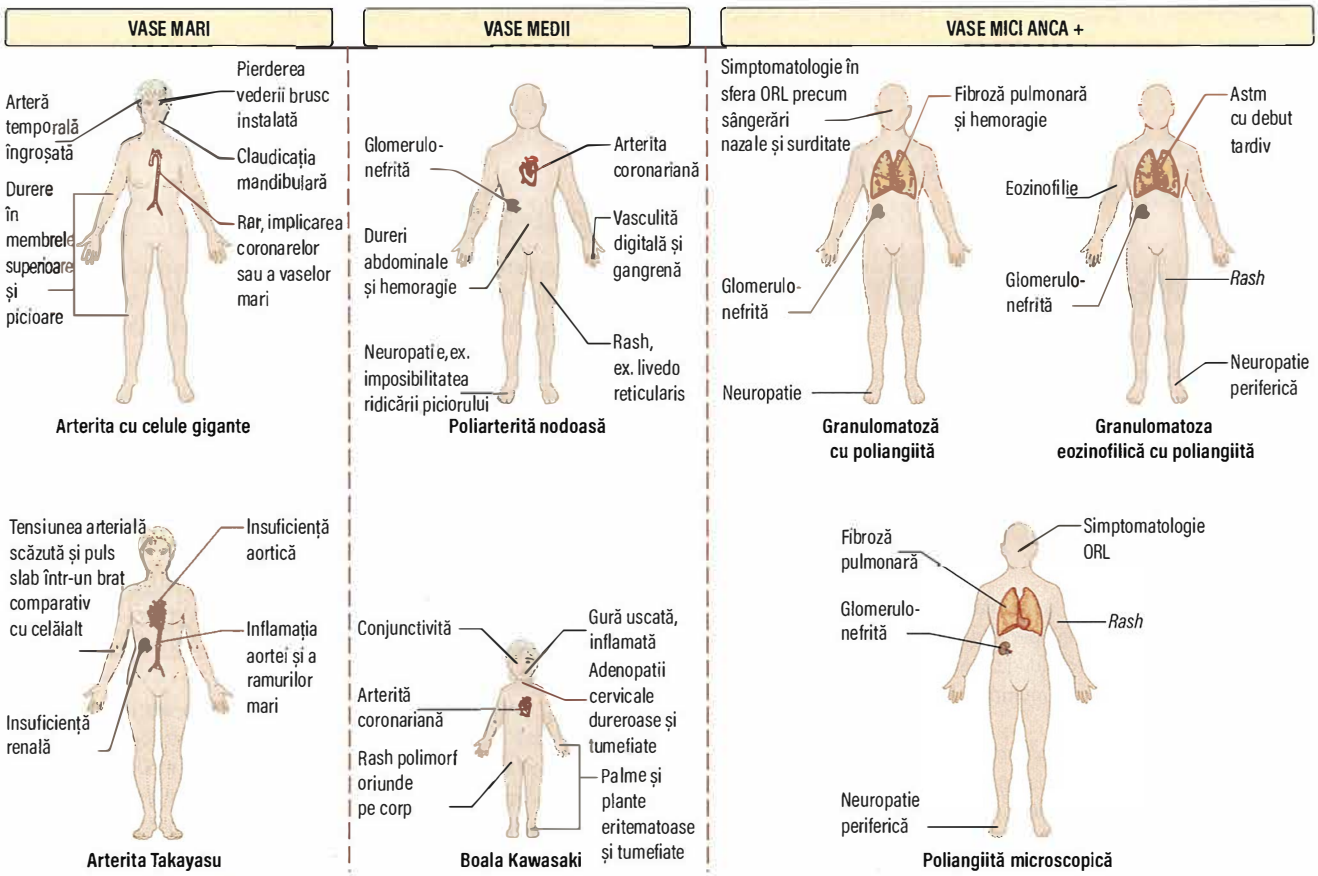


Fig. 18.39 Manifestări clinice ale vasculitelor inflamatorii sistemice. Aceste afecțiuni sunt mai frecvent manifestate prin dureri articulare, dar și prin simptome sistemice precum fatigabilitate, stare generală alterată și scădere ponderală. Cele mai întâlnite manifestări de organ sunt indicate. Arterita cu celule gigante este întâlnită de obicei la adulți peste 50 ani, pe când arterita Takayasu este prezentă la persoane sub 50 ani. Boala Kawasaki este mai des întâlnită la copii sub 5 ani. ANCA, anticorpi anti-citoplasmă neutrofile; ORL, otorinolaringologie.

? Cadranul 18.41 Tipar simptomatic în anumite afecțiuni musculare

- *Polimiozită* – dureri musculare proximale și slăbiciune
- *Polimialgie reumatică* – rigiditate matinală proximală și durere
- *Miopatie* – slăbiciune, dar fără durere și rigiditate

ticosteroizi. Biopsia (>1 cm lungime) trebuie examinată pe toată lungimea ei; dar chiar și așa, se pot întâlni biopsii negative.

- Ecografia arterelor temporale este din ce în ce mai frecvent utilizată – dacă modificările evidențiate sunt tipice, biopsia poate fi evitată.

Trăsăturile histologice ale ACG sunt:

- Infiltrate celulare cu limfocite T CD4+, macrofage și celule gigante în peretele vascular. De precizat că celulele gigante nu sunt vizibile în toate cazurile.
- Inflamația granulomatoasă a intimei și mediei.
- Distrucția laminei interne elastice.
- Celule gigante, limfocite și celule plasmatice în lamina internă elastică.

Tratamentul PMR și al ACG

Corticosteroizii produc o reducere dramatică a simptomelor PMR în primele 24–48 ore de la începerea tratamentului, atât timp cât doza este adecvată. Dacă îmbunătățirea nu se produce, diagnosticul trebuie pus la îndoială și o cauză alternativă trebuie căutată, precum AR, vasculita, infecția sau malignitățile. Tratamentul cu corticosteroizi ar trebui să reducă riscul pacienților care au PMR să dezvolte ACG. AINS sunt mai puțin eficiente și nu ar trebui folosite.

În ACG, corticosteroizii sunt obligatorii pentru că reduc semnificativ riscul pierderii ireversibile a vederii și a altor leziuni ischemice focale, însă sunt necesare doze mult mai mari decât în PMR. Dacă ACG este suspectată, este posibil ca o ecografie sau biopsie arterială temporală sa nu poată fi realizată rapid. În aceste circumstanțe, tratamentul nu trebuie să întârzie, mai ales dacă deja au existat episoade de pierdere vizuală sau AVC.

Dozele de inițiere cu Prednisolon sunt:

- ***PMR***: 15 mg Prednisolon ca și doză unică dimineața
- ***ACG***: 60–100 mg Prednisolon, în mod uzual divizat în două doze.

Doza poate fi redusă gradual, în trepte săptămânale sau lunare. Atât timp cât doza este peste 20 mg, reducerea treptată este de 5 mg, cu reducerea inițială a dozei de seară. Între 20 mg și 10 mg, reducerea poate fi în trepte de câte 1 mg fiecare. Majoritatea pacienților pot întrerupe corticoterapia după 12–18 luni, dar până la 25% vor avea nevoie de doze mici pe termen lung. Agenții imunosupresori *steroid-sparing* sunt utilizați în cazuri refractare unde este dificilă reducerea dozei de corticosteroid fără a cauza un puseu al bolii sau a provoca o creștere a nivelului de VSH sau PCR. Un studiu clinic a arătat că o combinație între Tocilizumab, un agent anti-receptor de Interleukina 6 cu un corticosteroid a oferit șanse mai mari de remisiune decât corticosteroidul singur.

Suplimentele de Calciu și vitamina D, iar uneori bisfosfonații, sunt necesari pentru a preveni osteoporoza secundară administrării dozelor crescute de steroizi (vezi p. 479).

Arterita Takayasu

Arterita Takayasu este o inflamație granulomatoasă a aortei și a ramurilor sale principale (vezi p. 1132).

Vasculita de vase medii

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă clasică (PAN) este o afecțiune rară care se întâlnește de obicei la bărbații de vârstă mijlocie. Este acompaniată de manifestări sistemice severe iar asocierea ocazională cu hepatită cu virus B sugerează o vasculită secundară depozitelor de complexe imune. Anatomopatologic se decelează necroză fibrinoidă a pereților vasculari cu formarea de microanevrisme, tromboză și infarctul.

Tablou clinic

Acestea includ febră, stare generală alterată, scădere ponderală și mialgii. Aceste simptome inițiale sunt urmate de evenimente acute dramatice secundare infarctului de organ.

- ***Neurologic***. Mononevrita multiplex este datorată arteritei de vasa nervorum.
- ***Abdominal.*** Durerea este datorată afectării arterelor viscerelor abdominale, imitând colecistita acută, pancreatita sau apendicita. Hemoragia gastrointestinală se produce datorită ulcerației mucoasei.
- ***Renal.*** Prezentarea este cu hematurie sau proteinurie. Se produce hipertensiune și boală renală acută/cronică.
- ***Cardiac.*** Arterita coronariană cauzează infarct miocardic și insuficiență cardiacă. Se poate înâlni și pericardita.
- ***Tegument.*** Se întâlnesc hemoragia subcutanată și gangrena. Un livedo reticularis persistent se remarcă în cazurile cronice. Nodulii cutanați sau subcutanați pot apărea dar nu sunt caracteristici.
- ***Pulmonar.*** Implicarea este rară.

Investigații și tratament

- ***Hemoleucogramă***. Se întâlnesc anemia, leucocitoza și VSH crescut.
- ***Biopsie***. Materialul dintr-un organ afectat evidențiază trăsăturile descrise anterior.
- ***Angiografie***. Microanevrisme în vasele hepatice, intestinale și renale pot fi demonstrate dacă este necesar.
- ***Alte investigații.*** Acestea sunt realizate în funcție de afectarea clinică (ex. electrocardiograma și ecografia abdominală). ANCA este pozitiv doar rar în PAN clasică.

Tratamentul se realizează cu corticosteroizi, de obicei în combinație cu agenți imunosupresivi precum Azatioprina.

Boala Kawasaki

Boala Kawasaki este o vasculită sistemică acută unde sunt implicate vasele de calibru mediu, afectând în mod special copiii sub 5 ani. Este foarte frecventă în Japonia unde un trigger infecțios este suspectat. Mai puțin de 10% din cazuri apar la adulți.

Tablou clinic și tratament

Manifestările clinice caracteristice sunt febra ce durează mai mult de 4 zile, congestie conjunctivală bilaterală, buze și cavitate bucală uscate și roșii, limfadenopatie cervicală, *rash* și eritem palmar și plantar.

Modificările cardiovasculare din stadiul acut includ pancardita și arterita coronariană ce conduc la anevrism și dilatație vizibile ecocardiografic, la IRM sau angiografic.

Tratamentul este cu o singură doză înaltă intravenoasă de imunoglobulină (2 g/kg), ceea ce previne boala coronariană, urmată după faza acută de o doză de Aspirină de 200–300 mg zilnic. Nu există nici o dovadă că tratamentul steroidian îmbunătățește evoluția.

Vasculita de vase mici

Cele două categorii revizuite de vasculită de vase mici (VVM) sunt:

- Vasculite ANCA-asociate (VAA), caracterizate de o ***cantitate redusă de imunoglobuline în peretele vascular*** și prezența ANCA (la mulți, dar nu la toți pacienții), incluzând:
  - granulomatoza cu poliangiită (GPA; vezi p. 991)
  - granulomatoză eozinofilică cu poliangiită (GEPA; vezi p. 991)
  - poliangiită microscopică (PAM; vezi p. 991).
- Complexe imune (ANCA-negative) VVM, cu un ***nivel ridicat de imunoglobuline în peretele vascular*** incluzând:
  - boala anti-membranei bazale glomerulare (anti-MBG) (vezi p. 992)
  - vasculita cu IgA (IgAV, Henoch–Schönlein) (vezi p. 1367)
  - vasculita crioglobulinemică (VC) (vezi p. 1368)
  - vasculita urticariană hipocomplementemică (VUH, vasculita anti-C1q)
  - vasculita leucocitoclazică cutanată (vezi p. 682).

Vasculita leucocitoclazică cutanată are caracteristică leziunea purpurică acută care histologic implică venulele postcapilare din derm. Leziunea afectează doar tegumentul și trebuie diferențiată de leziuni similare întâlnite în vasculita sistemică. Purpura poate fi acompaniată de artralgii și glomerulonefrită. Infecția cu virus hepatic C este comună și poate reprezenta un agent etiologic. Afecțiunea poate fi cauzată de medicamente precum sulfonamide și penicilină.

Vasculita primară a sistemului nervos central este o afecțiune foarte rară (incidența 2–3 cazuri la un million de persoane pe an) caracterizată de aspecte clinice limitate la sistemul nervos central și aspecte caracteristice la angiografie sau biopsie cerebrală. Cele mai frecvente trăsături clinice sunt cefaleea, alterarea statusului cognitiv, slăbiciune focală și atac vascular cerebral. Analizele de sânge, inclusiv markerii inflamatori și autoanticorpii, sunt în general normale, dar un IRM cerebral normal exclude diagnosticul.

Tratamentul vasculitei de vase mici

Tratamentul depinde de organele implicate. Vasculita limitată la tegument poate să nu necesite tratament sistemic; în timp ce implicarea organelor majore (ex. plămâni sau rinichi în GPA) necesită doze înalte de corticosteroizi, imunosupresoare și, câteodată, plasmafereză. Studiile clinice au arătat că depleția de celule B folosind Rituximab este la fel de eficientă ca și Ciclofosfamida în tratamentul VAA și poate reduce doza de corticosteroid necesară pentru a menține remisiunea. În GEPA, agentul anti-interleukina 5 Mepolizumab s-a demonstrat eficient într-un studiu clinic.

Boala Behçet

Boala Behçet este o afecțiune inflamatorie de etiologie necunoscută. Există o distribuție geografică evidentă, fiind mai frecventă în Turcia, Iran și Japonia. Prevalența la 100.000 persoane este de 10–15 persoane în Japonia și 80–300 persoane în Turcia. Există o legătură cu alelele HLA-B51, cu un risc relativ de 5–10; această asociere nu este observată la pacienții din SUA și Europa.

Tablou clinic

Manifestarea clinică cardinală este ulcerația orală recurentă. ***Criteriile internaționale de diagnostic*** necesită ulcerații orale și oricare două din următoarele:

- ulcerații genitale
- leziuni oculare bine definite, inclusiv o uveită anterioară sau posterioară sau leziuni vasculare retiniene
- leziuni cutante bine definite – eritem nodos, pseudofoliculită și leziuni papulopustulare
- testul patergiei cutanate pozitiv (vezi mai jos)
- ulcerații orale – aftoase sau herpetiforme.

Alte manifestări includ mono- sau oligoartrita periferică auto-limitată ce afectează genunchii, gleznele, pumnii și coatele; simptome gastrointestinale precum diareea, dureri abdominale sau anorexie; leziuni pulmonare sau renale; tromboflebite (în special la nivelul membrelor inferioare); vasculite; și sindrom de trunchi cerebral, stare confuzională organică și meningoencefalită. Toate manifestările comune sunt auto-limitate cu excepția afectării oculare. Episoade repetitive de uveită pot cauza orbire.

Reacția patergiei este foarte specifică bolii Behçet. Injuria tegumentului – cu un vârf de ac, de exemplu – duce la formarea papulelor sau pustulelor în 24–48 ore. Analizele de sânge evidențiază nivele crescute ale VSH și PCR dar nu și ale autoanticorpilor.

Tratament

Corticosteroizii, agenții imunosupresori și Ciclosporina sunt folosite în tratamentul uveitei cronice și a complicațiilor neurologice rare. Colchicina este utilă în tratamentul eritemului nodos și afectării articulare. Talidomida poate fi utilă în unele cazuri, deși efectele secundare precum vertijul și neuropatia periferică sunt frecvente. Nu trebuie utilizat în cazul femeilor însărcinate datorită focomeliei (anomalii ale membrelor). Agenții anti-TNF pot fi folosiți pentru a controla uveita severă și manifestările serioase neurologice și gastrointestinale ale bolii Behçet.

Lecturi suplimentare

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1–11.
Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2013; 381:63–72.
Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377:317–328.
Warrell DA, Cox TM, Firth JD (eds). *Oxford Textbook of Medicine*, 5th edn. Oxford: Oxford University Press; 2010. Section 19.11 Autoimmune rheumatic disorders and vasculitides; Section 21.10.2 The kidney in systemic vasculitis.
Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1921–1932.

ARTRITELE LA COPII

Durerile articulare și de membre sunt comune la copii dar artrita este, din fericire, rară. Bebelușii și copiii mici pot prezenta imobilitate articulară sau șchiopătat, dar diagnosticul poate fi extrem de dificil. **Fig. 18.40** sumarizează diagnosticele diferențiale.

Artrita idiopatică juvenilă

O descriere completă a artritei idiopatice juvenile (AIJ) nu reprezintă scopul acestei lucrări. O descriere succintă este prezentată mai jos.

AIJ este clasificată în funcție de extensia și tipul articulației implicate. O formă particular severă, ***subtipul sistemic al AIJ (boala Still)*** se manifestă prin febră înaltă (>39°C), rash, limfadenopatie, hepatosplenomegalie și/sau serozită. Afectarea articulară este adesea unul din simptomele mai puțin proeminente. Corticoterapia în doze înalte

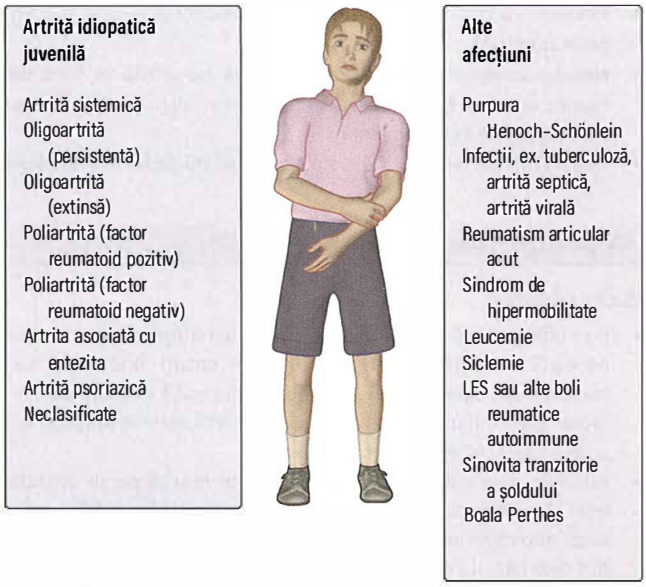


Fig. 18.40 Diagnosticul diferențial al artritei la copii. LES, lupus eritematos sistemic.

și imunosupresoarele precum Metotrexatul sunt folosite ca agenți terapeutici.

În contrast, pacienții cu AIJ formă ***oligoarticulară*** (<5 articulații implicate) și ***poliarticulară*** (≥5 articulații) prezintă mai ales durere articulară și tumefiere.

Forma oligoarticulară este mai frecventă. În copilărie, acești pacienți pot dezvolta uveită și necesită screening periodic prin examinare la microscop cu lampă cu fantă. Prognosticul este de obicei bun, însă aproximativ 25% din pacienți dezvoltă o formă extinsă unde mai multe articulații devin implicate de-a lungul timpului rezultând artrită distructivă persistentă până la maturitate.

AIJ poliarticulară este împărțită în subtipurile cu FR-pozitiv și FR-negativ, iar forma cu FR-pozitiv este mai agresivă.

Artrita asociată entezitei tinde să afecteze băieții mici sau adolescenții, implicând în mod special articulațiile membrelor inferioare și entezele și sunt asociate cu HLA-B27 pozitiv.

Copiii cu AIJ sunt în general în evidența medicului reumatolog specializat în pediatrie dar ajung în grija reumatologilor specializați în adulți mai târziu în viață. La acest nivel, ei pot fi pe tratament cu DMARDs pe termen lung pentru care monitorizarea este identică cu cea a artritei inflamatorie cu debut la adult. Cu toate acestea, ei pot de asemenea prezenta afectare articulară sau efecte adverse ale medicației folosite pe termen lung (precum osteoporoza indusă de steroizi) ce necesită o atenție deosebită. Intervenția chirurgicală pentru înlocuirea articulară la pacienții cu AIJ în antecedente poate fi necesară mai devreme decât la altă categorie de pacienți.

MANIFESTĂRI REUMATICE ÎNTÂLNITE ÎN ALTE BOLI

Afecțiuni gastrointestinale și hepatice

- Sinovita enteropatică (vezi p. 451).
- Hepatita autoimună (vezi p. 1286) poate fi acompaniată de artralgii similare celor întâlnite în LES. Durerea articulară se produce cu o distribuție simetrică, bilaterală cu afectare predominantă a articulațiilor mici ale mâinilor. Articulațiile au adesea aspect normal dar câteodată există o tumefacție tisulară ușoară. Acești pacienți au frecvent teste pozitive pentru anticorpi antinucleari.

- Pacienții cu colangită biliară primitivă prezintă ocazional o artropatie simetrică.
- Hemocromatoza ereditară este asociată cu artrită în 50% din cazuri; aceasta fiind adesea primul semn al bolii. Calcificarea cartilaginoasă este frecventă.
- Boala Whipple (vezi p. 1194) este acompaniată de febră și artralgii.

Afecțiuni respiratorii

Sarcoidoza

- Sarcoidoza (vezi p. 985) este o granulomatoză multisistemică asociată cu eritem nodos în 20% din cazuri la debutul sau curând după debutul bolii. Radiografia toracică evidențiază limfadenopatie hilară în 80% din cazuri. Nivelul seric al angiotensin convertazei (ACE) poate fi crescut.
- Anumite tipare de artrită pot fi întâlnite mai târziu în evoluția bolii. Acestea includ o formă pasageră, similară artritei reumatoide și o monoartrită acută ce poate fi confundată cu guta. Se pot dezvolta și chisturi osoase.
- Tratamentul este cu AINS; dacă acestea nu pot controla simptomatologia, corticosteroizii sunt de obicei foarte eficienți.

Boli maligne

Nu este neobișnuit ca o boală malignă să prezinte simptome musculoscheletale. Guta se produce în afecțiuni precum leucemia mieloidă cronică. Neoplaziile osoase sunt descrise la pagina 485.

Osteoartropatia pulmonară hipertrofică

Osteoartropatia pulmonară hipertrofică (OPH) este o complicație paraneoplazică, non-metastatică, frecvent asociată carcinomului bronșic. Poate fi chiar prezentarea clinică a bolii. Apare rar în alte afecțiuni care cauzează hipocratism digital, fiind mai frecventă la bărbați de vârstă mijlocie cu dureri și tumefacții ale articulațiilor pumnilor și gleznelor. Alte articulații sunt ocazional implicate. OPH primară este o afecțiune ereditară care implică o mutație în gena HPGD ce degradează prostaglandina E2 (PGE2), permițând astfel supraproducția PGE2, ce poate duce la apariția hipocratismului digital.

Diagnosticul se bazează pe prezența hipocratismului digital (de obicei semnificativ în OPH primară) și prin confirmare radiografică a formării de os nou periostal de-a lungul diafizei distale a radiusului, ulnei, tibiei și peroneului. Radiografia toracică evidențiază de obicei neoplasmul.

Tratamentul trebuie direcționat asupra carcinomului; dacă acesta poate fi înlăturat, atunci artropatia dispare. AINS ameliorează simptomatologia.

Poliartrita paraneoplazică

Această afecțiune este frecvent întâlnită împreună cu carcinomul de sân la sexul feminin și carcinomul pulmonar la cel masculin. Neoplasmul poate fi ocult la debut astfel încât diagnosticul poate fi dificil de formulat.

Boli cutanate

Artrita psoriazică

Afecțiunea este descrisă la pagina 450.

Eritemul nodos

Eritemul nodos (vezi p. 677) este acompaniat de artrită în peste 50% din cazuri. Genunchii și gleznele sunt în mod special afectate, fiind tumefiate, eritematoase și sensibile la palpare. Artrita diminuă, împreună cu leziunile cutanate în câteva luni. Tratamentul se poate efectua cu AINS sau uneori cu steroizi.

Boli neurologice

Articulațiile neuropatice (Charcot)

Acestea sunt afectate de traumatisme ca rezultat al pierderii sensibilității dureroase protective. Sediul articulației neuropatice depinde de localizarea pierderii dureroase:

- În tabesul dorsal, genunchii și gleznele sunt mai frecvent afectate.
- În diabetul zaharat, sunt implicate articulațiile tarsului.
- În siringomielie, este implicat umărul.

Articulațiile neuropatice nu sunt dureroase, cu toate că pot fi prezente episoade dureroase asociate depunerii cristalelor. Clinic, se prezintă prin tumefiere și instabilitate. În cele din urmă, se dezvoltă diformități severe.

Trăsătura caracteristică este o articulație tumefiată cu mișcări anormale, dar nedureroase, în asociere cu manifestări neurologice legate de afecțiunea de bază (ex. pierderea senzitivă disociată în siringomielie sau polineuropatie în diabet). Modificările radiologice sunt caracteristice, cu dezorganizare osoasă grosieră și deformări osoase.

Tratamentul este simptomatic. Intervenția chirurgicală poate fi necesară în cazuri avansate.

Boli hematologice

Artrita secundară hemartrozei este o trăsătură comună a persoanelor cu ***hemofilie*** (vezi p. 375). Atacurile încep devreme în copilărie în majoritatea cazurilor și sunt recurente. Genunchiul este cea mai frecventă articulație afectată însă coatele și gleznele pot fi uneori implicate. Artrita poate duce la distrucție osoasă și deformări articulare. Pe lângă înlocuirea factorului VIII, articulațiile afectate au nevoie de imobilizare inițală urmată de fizioterapie pentru a se recupera mobilitatea și măsuri pentru a preveni și corecta diformitățile.

Crizele de siclemie (vezi p. 345) sunt adesea însoțite de durere articulară ce afectează mâinile și picioarele cu o distribuție simetrică, bilaterală. Articulațiile afectate au aspect normal dar pot fi ocazional tumefiate. Această afecțiune se poate complica cu necroză avasculară (vezi p. 425) și osteomielită.

Artrita se poate întâlni și în ***leucemia acută*** (vezi p. 388); aceasta poate reprezenta trăsătura clinică dominantă în copilărie. Genunchiul este în mod special afectat și este foarte dureros, cald și tumefiat. Tratamentul este direcționat asupra leucemiei. Artrita se poate întâlni și în leucemia cronică, cu depozite leucemice în jurul articulației.

Persoanele cu ***talasemie dependentă de transfuzie*** (vezi p. 343) au o durată mai lungă de viață și prezintă durere localizată la nivelul coloanei vertebrale secundară degenerării discale premature și fracturilor cu tasare secundare osteoporozei. Este prezentă calcificarea discală importantă.

Boli endocrine și metabolice

Pacienții cu ***hipotiroidism*** pot acuza durere și rigiditate a musculaturii proximale, asemănătoare polimialgiei reumatice. Pot de asemenea dezvolta sindrom de tunel carpian. Mai puțin frecvent, este întâlnită o artrită însoțită de colecții lichidiene sinoviale, în special la nivelul genunchilor, pumnilor și articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor. Aceste manifestări remit rapid după administrarea Tiroxinei.

Hiperparatiroidismul se poate complica cu calcificări cartilaginoase și debut acut al bolii prin depuneri de cristale de pirofosfat de calciu (CPPD).

În ***acromegalie***, artralgia se întâlnește în 50% din cazuri, mai ales la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și genunchilor. Se poate întâlni și sindromul de tunel carpian.

În ***boala Cushing***, durerea de spate este frecvent întâlnită.

Afectarea articulară din ***diabetul zaharat*** este descrisă la pagina 735.

Hipercolesterolemia familială este asociată cu oligo- sau poliartrită, de obicei cu formarea xantoamelor la nivelul tendonului. Artrita este întâlnită și în hiperlipidemii combinate.

DIVERSE ARTROPATII

Febra Mediteraneană familială

Sindroamele febrile intermitente sunt un grup de afecțiuni autoinflamatorii ce se manifestă prn atacuri recurente de febră în copilărie și la adultul tânăr.

Febra Mediteraneană familială (FMF) este cea mai frecventă afecțiune autoinflamatorie moștenită. Este o boală cu transmitere autozomal recesivă recunoscută la nivel global, dar mai frecvent întâlnită la populația de pe coasta estică Mediteraneeană. Mutații în gena *MEFV* a cromozomului 16 care codează purina, un supresor al activării caspazei 1, duce la sinteza în exces a Il-1β și a inflamației în FMF.

Simptomele FMF sunt episoadele recurente de febră, artrită și serozită. Durerile abdominale peritoneale sunt întâlnite în 80% din atacuri. Durerea toracică pleuritică se întâlnește în 15% din cazuri și este unilaterală. Artrita este rară și de obicei monoarticulară, cu o durată de până la o săptămână. Valoarea PCR este semnificativ crescută în timpul atacurilor. Afecțiunea poate fi confundată cu reumatismul palindromic (vezi p. 441), însă asemenea atacuri nu sunt de obicei însoțite de febră.

Diagnosticul se poate realiza cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț (PCR, *polymerase chain reaction*), dacă această metodă este disponibilă, dar se bazează mai mult pe tabloul clinic și excluderea altor afecțiuni.

Tratamentul implică utilizarea Colchicinei pe termen lung 1.000–1.500 µg pe zi, ce poate preveni de obicei atacurile. La pacienții cu simptomatologie persistentă se pot utiliza inhibitorii de IL-1 (Anakinra sau Canakinumab). În general, afecțiunea este benignă, dar în 25% din cazuri, se produce amiloidoza renală (vezi p. 1357).

Alte febre periodice devin tot mai mult recunoscute. Acestea includ sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS, *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*), deficiența de mevalonat kinază (MKD, *mevalonate kinase deficiency*), sindromul periodic asociat criopirinei (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndrome*), și febra periodică, stomatita aftoasă, faringita și adenita (PFAPA, *periodic feverm aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis*).

SAPHO (sinovită, acnee, pustuloză palmoplantară, hiperostoză, osteită)

Această afecțiune rară autoimună, asociată cu diferite alele HLA, dis-reglări ale IL-1 și infecției cu *Cutibacterium acnes*, este considerată ca făcând parte din aceeași categorie cu SpA, afecțiunile autoinflamatorii și dermatoza pustulară. Produce osteită cronică multifocală cu dureri toracice anterioare și sinovită periferică. Sunt eliberate citokine inflamatorii și se produce activarea globală neutrofilică. AINS, Metotrexatul sau inhibitorii TNF (vezi p. 444-445) pot fi utili.

Osteocondromatoza

În această boală se formează focare de cartilaj în interiorul membranei sinoviale. Acestea se calcifică și apoi se osifică (osteocondromatoză). Se pot desprinde devenind corpi liberi în articulație. Afecțiunea se produce într-o singură articulație a adultului tânăr iar radiografia este de obicei diagnostică.

Tratamentul implică îndepărtarea corpilor liberi și sinovectomie.

Sinovita pigmentară vilonodulară

Aceasta este caracterizată prin proliferare sinovială exuberantă ce se produce fie în articulații fie în teaca tendoanelor. Principala manifestare în articulații este hemartroza recurentă. O formă malignă este ocazional întâlnită.

Tratamentul este sinovectomia sau radioterapia pentru majoritatea cazurilor sau în cazurile în care chirurgia a eșuat.

Policondrita recidivantă

Policondrita recidivantă este o afecțiune inflamatorie rară a cartilajului. Se întâlnește în mod egal la bărbați și femei, în special la vârstnici. Sensibilitatea, inflamația și ulterior, distrucția cartilajului se întâlnesc mai ales la nivelul urechii, nasului, laringelui sau traheei. Se întâlnește o poliartrită seronegativă, precum și episclerită sau semne de vasculită (ex. glomerulonefrita). Diagnosticul este clinic, însoțit de teste biologice de inflamație acută.

Tratamentul implică utilizarea de corticosteroizi și agenți imunosupresivi.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31:596–609.

19 Bolile osoase

Richard Conway

Abordarea clinică în bolile osoase 471
Anatomia și fiziologia osului 473
Structura osului 473
Creșterea și remodelarea osoasă 474
Homeostazia calciului și reglarea acesteia 474
Explorări în tulburările osoase și de metabolism ale calciului 476
Osteoporoza 477
Osteonecroza 482
Boala Paget a osului 482
Rahitismul și osteomalacia 483
Infecții osoase 484
Bolile neoplazice ale osului 485
Maladia Scheuermann 485

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Bolile osoase sunt frecvente în populația generală, deși sunt adesea nediagnosticate și de multe ori asimptomatice. Aproximativ 50% dintre femei și 25% dintre bărbați vor suferi de-a lungul vieții o fractură osteoporotică. Bolile osoase sunt și mai răspândite la cei cu afecțiuni medicale asociate și la vârstnici. Medicii specialiști ce tratează bolile osoase lucrează în cadrul unor specialități diverse, precum medicina internă, reumatologia, endocrinologia, geriatria, împărțindu-și timpul între serviciile ambulatorii de specialitate și cele în regim de spitalizare. Atât asistenții medicali, cât și radiologii, chirurgii ortopezi sau alți profesioniști din domeniul sănătății au roluri importante în îngrijirea pacienților cu boală osoasă.

Principalele obiective în înțelegerea bolii osoase presupun:

- înțelegerea osteoporozei – cauze, diagnostic și tratament
- să știi când să investighezi alte tulburări osoase, inclusive infecțiile și bolile neoplazice osoase
- înțelegerea analizelor metabolismului osos, absorbției duale cu raze X (DXA, dual X-ray absorptiometry scanning) și a posibilităților de evaluare a riscului de fractură.

Oportunitățile de învățare în ceea ce privește sănătatea sistemului osos presupun atât asistența în clinicile specializate în evaluarea sănătății osoase cât și participarea la vizitele din cadrul servicilor spitalicești, unde sunt abordate cauzele ce stau la baza fracturilor de fragilitate.

ABORDAREA CLINICĂ ÎN BOLILE OSOASE

Anamneză

Tablou clinic

- Bolile osoase precum osteoporoza sunt frecvent asimptomatice.
- ***Durerea severă cu debut acut*** sugerează prezența unei fracturi (**Cadranul 19.1**), care poate să apară la un traumatism minim dacă osul este fragilizat din cauza osteoporozei sau a malignității.
- ***Durerea osoasă localizată progresivă*** poate sugera o malignitate primară sau secundară sau poate fi în cadrul bolii Paget locale.

Factori de risc pentru osteoporoză:

- Vârsta înaintată.
- Menopauza precoce fără utilizarea terapiei de substituție hormonală.
- Hipogonadismul masculin.
- Utilizarea de corticosteroizi.
- Malabsorbția intestinală.
- Obezitatea.
- Imobilizarea.

Examen obiectiv

De cele mai multe ori în bolile osoase nu sunt prezente semne clinice, în special în țările dezvoltate, unde o alimentație bună, un diagnostic precoce și un tratament eficient al bolii infecțioase previn anomaliile grave. Cele mai comune localizări anatomice ale diferitelor boli osoase sunt prezentate în diagramă; semnele clinice pot varia de la deformare cu durere acută și severă (dacă are loc o fractură), la diferite niveluri de sensibilitate, tumefiere și deformare în boala lent progresivă, până la absența modificărilor în boala silențioasă clinic.

Teste biochimice

Pentru a investiga prezența bolilor osoase pot fi realizate o serie de teste biochimice. Acestea sunt descrise cel mai bine prin utilizarea lor în diferite situații clinice: la un pacient cu o fractură, la pacienții cu dureri osoase sau la cei asimptomatici (atunci când modificările pot fi depistate accidental la testele de rutină sau de tip screening) (**Cadranele 19.2** și **19.3**).

i **Cadranul 19.1** Evaluarea unui pacient cu fractură

De ce a apărut fractura?
- Traumatică – traumatism cu impact mare
- Fragilitate osoasă – forța echivalentă unei căderi de la o înălțime mai mică decât de la același nivel – implică osteoporoza sau o altă afecțiune osoasă
- Patologică – se consideră în caz de fracturi multiple, simptome sistemice, localizări atipice.

Explorări în fractura de fragilitate
- Calciu/fosfor/magneziu
- 1,25 dihidroxivitamina D/parathormon/fosfataza alcalină
- Screening mielom multiplu – electroforeza proteinelor serice, lanțuri ușoare libere din ser și urină, imunoglobuline
- Absorbțiometria dual cu raze X (DXA).

Tratamentul fracturilor de fragilitate
- Evaluarea riscului de fractură
- Majoritatea pacienților cu fractură de fragilitate au osteoporoză și necesită tratament
- Calciu/vitamina D dacă este necesar
- Bisfosfonați cu administrare orală
  - Alternativa este denosumab
  - Dacă riscul este foarte crescut se va lua în considerare administrarea de parathormon (PTH).

i **Cadranul 19.2** Evaluarea unui pacient cu fractură de fragilitate

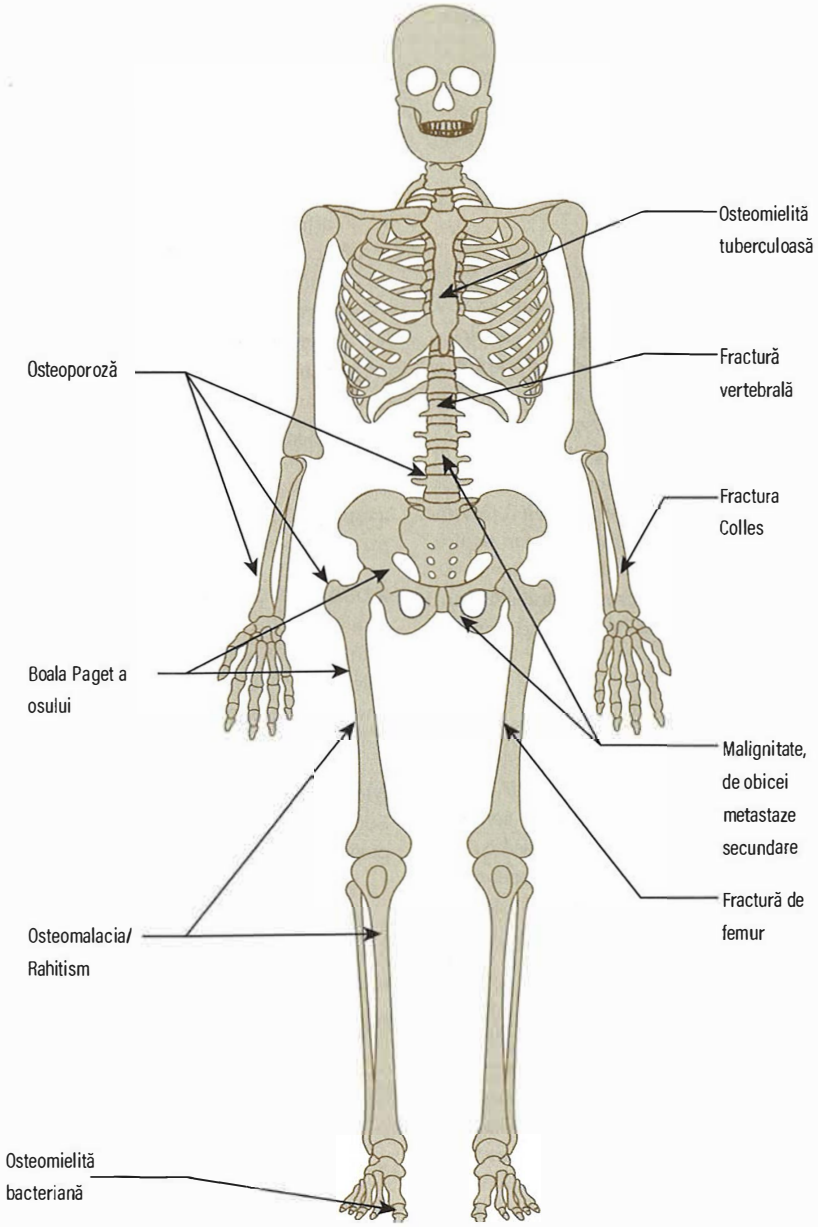
Ca	FA	PTH	Diagnostic probabil	Test de confirmare
N	N/C	N	**Osteoporoză**	Examen DXA
C	C	S	**Malignitate**	Scintigrafie osoasă, investigații pentru identificarea tumorii primare (ex. CT torace/abdomen/pelvis, mamografie)
N/C	C	C	**Hiperparatiroidism primar**	Scintigrafie paratiroidiană MIBI (vezi p. 645)
S	C	C	**Hiperparatiroidism secundar**	Verificarea funcției renale pentru identificarea tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR, p. 1394)

FA, fosfataza alcalină; Ca, calciu; CT, tomografie computerizată; DXA, absorbțiometrie dual cu raze X; C, crescut; S, scăzut; MIBI, sestamibi; N, normal; PTH, parathormon.

i **Cadranul 19.3** Evaluarea unui pacient cu durere osoasă sau asimptomatic

Ca	Fosfați	FA	Diagnostic probabil	Test de confirmare
S	S	C	**Osteomalacia**	Vitamina D scăzută
N	N	C	**Boala Paget a osului**	Radiografie convențională, scintigrafie osoasă
S/N/C	C	C	**TMO-BCR**	Verificarea funcției renale

FA, fosfatază alcalină; Ca, calciu; TMO-BCR, tulburări minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi; C, crescut; S, scăzut; N, normal.



ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA OSULUI

Osul reprezintă o formă specializată de țesut conjunctiv care îndeplinește trei funcții majore:

- ***mecanică*** – asigurând structură și susținere musculară pentru mișcare
- ***metabolică*** – reprezintă depozitul primar de calciu și fosfat al organismului
- ***de protecție*** – adăpostind măduva și alte organe vitale.

Acest capitol acoperă funcțiile țesutului conjunctiv ale osului; funcția măduvei osoase este prezentată în Capitolul 16.

Structura osului

Osul cuprinde matricea organică alcătuită din proteine, celule și minerale organice. Oasele lungi (femur, tibie, humerus) și oasele late (craniul, scapula) au modele embriologice diferite, și conțin proporții variate ale osului cortical și ale celui trabecular.

- ***Osul cortical (compact sau lamelar)*** formează diafiza oaselor lungi și suprafața oaselor late. Structura sa este repezentată de o rețea de lamele osoase concentrice, în special adaptată pentru a rezista la forțele de presiune.
- ***Osul trabecular (spongios)*** se găsește la nivelul epifizelor oaselor lungi și în interiorul oaselor late. Structura sa reprezentată de o rețea de trabecule osoase interconectate oferă rezistență la forțele de compresiune. De asemenea, reprezintă principala locație unde are loc turn-overul osos pentru menținerea homeostaziei minerale.
- ***Țesutul osos imatur*** nu are o structură organizată. Apare în primii ani de viață, la locurile de reparare ale unei fracturi și în afecțiunile osoase cu un turn-over crescut, precum boala Paget.

Componența matricei

- ***Colagenul de tip I*** reprezintă principala proteină ce formează lamele paralele de densitate diferită (care împiedică accentuarea fisurilor). În osul cortical, lamelele concentrice se formează în jurul

unui canal central ce conține capilare sangvine (sistemul Haversian), care comunică prin canale transversale (Volkmann).

- ***Proteinele non-colagenice*** includ osteopontina, osteocalcina și fibronectina.
- ***Mineralele osoase*** sunt reprezentate în mare parte de calciu și fosfor sub formă de hidroxiapatită.

Celulele osoase

Osteoblaste

Derivate din celulele stem mezenchimale locale, aceste celule au rol în sinteza matricei (osteoidului) și controlează procesul de mineralizare a acesteia. După formarea osoasă, majoritatea osteoblastelor sunt înlăturate printr-un proces de apoptoză, altele supraviețuind pentru a tapeta interfața os/măduvă ca și celule bordante, sau în interiorul osului ca și osteocite. Osteoblastele reglează resorbția osoasă prin menținerea echilibrului între expresia ligandului receptorului activator al factorului nuclear kappa B (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) și al antagonistului său, osteoprotegerina (OPG). Osteoblastele sunt bogate în fosfatază alcalină și exprimă receptori pentru hormonul paratiroidian (PTH), estrogeni, glucocorticoizi, vitamina D, citokine proinflamatorii și familia factorului de creștere transformant beta (TGF-β, the transforming growth factor-beta), toate acestea putând influența remodelarea osoasă.

Osteocite

Aceste celule mici, derivate din osteoblaste, sunt încorporate în os și sunt interconectate între ele și cu celulele bordante prin procese citoplasmatice. Osteocitele răspund la forța mecanică exercitată asupra osului prin intrare în apoptoză sau prin transmiterea unor semnale celulare modificate ce vor activa la rândul lor formarea osoasă cu sau fără resorbție anterioară. Deoarece osteocitele exprimă de asemenea RANKL și OPG, importanța relativă a osteocitelor și osteoblastelor în ceea ce privește funcția de resorbție osoasă continuă să fie explorată.

Osteoclaste

Aceste celule au capacitatea unică de resorbție a țesutului osos și sunt derivate din precursorii hematopoetici ai liniei macrofagelor. Ca răspuns la RANKL, la factorul de stimulare al coloniilor de macrofage (M-CSF) și la factorii de adeziune locali (integrine), osteoclastele se atașează de os, formând o margine în perie de unde sunt eliberate enzime lizozomale extracelulare. Ionii de hidrogen sunt pompați activ în aceste spații și mediul acid va elimina componenta minerală înainte ca enzimele proteolitice specializate (ex. catepsina K) să resoarbă matricea de colagen.

Creșterea și remodelarea osoasă

Creșterea longitudinală are loc la nivelul cartilajului de creștere epifizar, structură situată între epifiză și metafiză (**Fig. 19.1**). Formarea de cartilaj este strict reglementată, cu oprirea ulterioară a dezvoltării și a mineralizării la vârsta de 18–21 de ani, când se produce fuzionarea dintre epifiză și metafiză.

La adulți, osul suferă cicluri de remodelare regulate pentru a se asigura repararea microtraumatismelor și turnover-ul fosfo-calcic pentru homeostazie. Acest ciclu de remodelare este realizat de unitatea multicelulară osoasă (BMU, basic multicellular unit; **Fig. 19.2**). Semnalele care inițiază resorbția includ apoptoza și semnalizarea modificată osteocitară (sclerostina, prostaglandine, RANKL și alte molecule), rezultând în retragerea localizată a celulelor bordante osoase și aderarea osteoclastelor multinucleate la suprafața osoasă, urmată de resorbție osoasă. Formarea osoasă implică efecte reciproce ale *wnt* vs. *dickkopf (Dkk)* și sclerostinei pe calea LRP/6-β-cateninei. Trecerea de la resorbție la formare și invers se poate baza pe semnalizarea osteocitelor sau pe eliberarea de semnale din matricea osoasă, cum ar fi prin semnalizarea TGF-β. În procesul de remodelare, formarea de os urmează resorbției osoase, cele două procese fiind cuplate, însă poate exista un dezechilibru atunci când masa osoasă înlăturată nu este înlocuită cu o cantitate egală.

Exemplele de remodelare osoasă includ:

- Celulele mielomice au un un efect de liză osoasă prin dublu mecanism, cu o expresie crescută a RANKL și a *Dkk*
- În artrita reumatoidă, RANKL și *Dkk* sunt crescute
- În spondiloartrite (caracterizate prin formare de os nou) Dkk este inhibat, cu o activitate crescută a *wnt*, ceea ce va crește și OPG în raport cu RANKL
- Corticosteroizii pot crește expresia SOST la nivelul osteocitului și pot stimula expresia *Dkk*.

Homeostazia calciului și reglarea acesteia

Homeostazia calcică este reglată prin efectele PTH și 1,25-dihidroxivitaminei D3 asupra intestinului, rinichilor și oaselor. *Receptorii pentru calciu sunt prezenți în glandele paratiroide, rinichi și creier.*

Absorbția și distribuția calciului

Consumul zilnic de calciu (**Fig. 19.3**), în principal din alimentele lactate, este de 20–25 mmol (800–1.000 mg). Efectul combinat al deficienței de calciu și de vitamina D contribuie la fragilitatea osoasă observată la unele persoane în vârstă. Absorbția intestinală de calciu este redusă în deficitul de vitamina D și în malabsorbție (vezi p. 1245).

Metabolismul vitaminei D

Sursa principală de vitamină D (**Fig. 19.4**) la om se produce la nivelul pielii printr-un proces fotochimic prin care 7-dehidrocolesterolul se

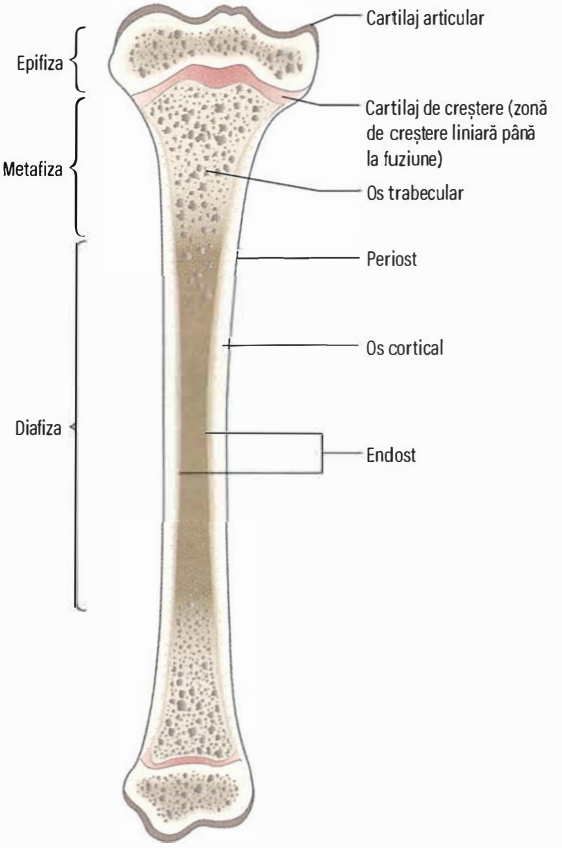


Fig. 19.1 Secțiune longitudinală la nivelul unui os lung în creștere. *(din ghidurile NICE: Osteoporosis – primary prevention. http://www.nice.org.uk/Guidance/TA160 (23 iulie 2012).)*

transformă în colecalciferol ce va fi transformat mai întâi în ficat în 25-hidroxivitamina D (25(OH)D3) și ulterior în rinichi (de către enzima 1α-hidroxilază) la 1,25-dihidroxivitamina D3. (Această etapă poate avea loc în țesuturile limfomatos și sarcoid, determinând hipercalcemie.) Reglarea ultimei etape este realizată prin PTH, fosfat și feedback negativ al 1,25-dihidroxivitaminei D_3.

Hormonul paratiroidian

Hormonul paratiroidian (PTH), un hormon format din 84 de aminoacizi, este secretat de celulele principale ale glandelor paratiroide, care au receptori sensibili la calciu și vitamina D. PTH crește excreția renală de fosfat și crește nivelul calciului seric prin:

- creșterea activității osteoclastice la nivel osos (un răspuns rapid)
- creșterea absorbției intestinale de calciu (un răspuns mai lent)
- creșterea 1α-hidroxilării vitaminei D (etapă limitată)
- creșterea reabsorbției tubulare renale de calciu.

Hipomagneziemia poate suprima răspunsul normal al PTH la hipocalcemie.

Calcitonina

Calcitonina este produsă de celulele parafoliculare C tiroidiene. Deși calcitonina inhibă resorbția osoasă osteoclastică și crește excreția renală de calciu și fosfat, nu s-au observat efecte semnificative asupra scheletului la om nici în excesul de calcitonină (observată în carcinomul medular tiroidian), și nici în deficitul acesteia consecutiv tiroidectomiei.

Lecturi suplimentare

Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248–254.
Xiong J, Onal M, Jilka RL et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 2011; 17:1235–1241.
Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375:1729–1736.
http://courses.washington.edu/bonephys/ *Bone physiology*.

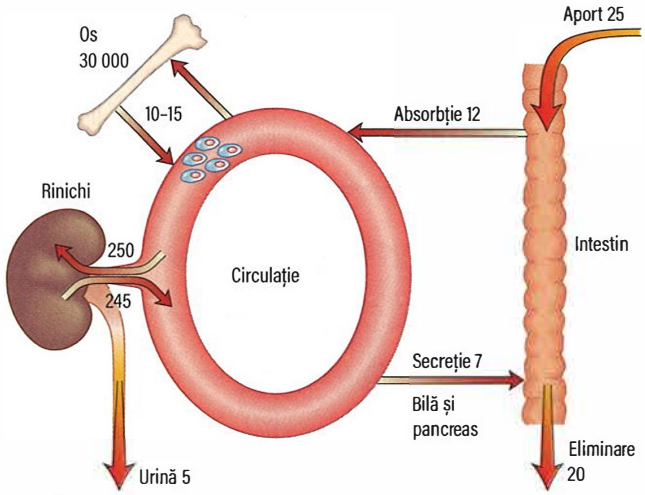


Fig. 19.3 Schimburile de calciu la omul sănătos. Cantitățile sunt exprimate în mmol/zi.

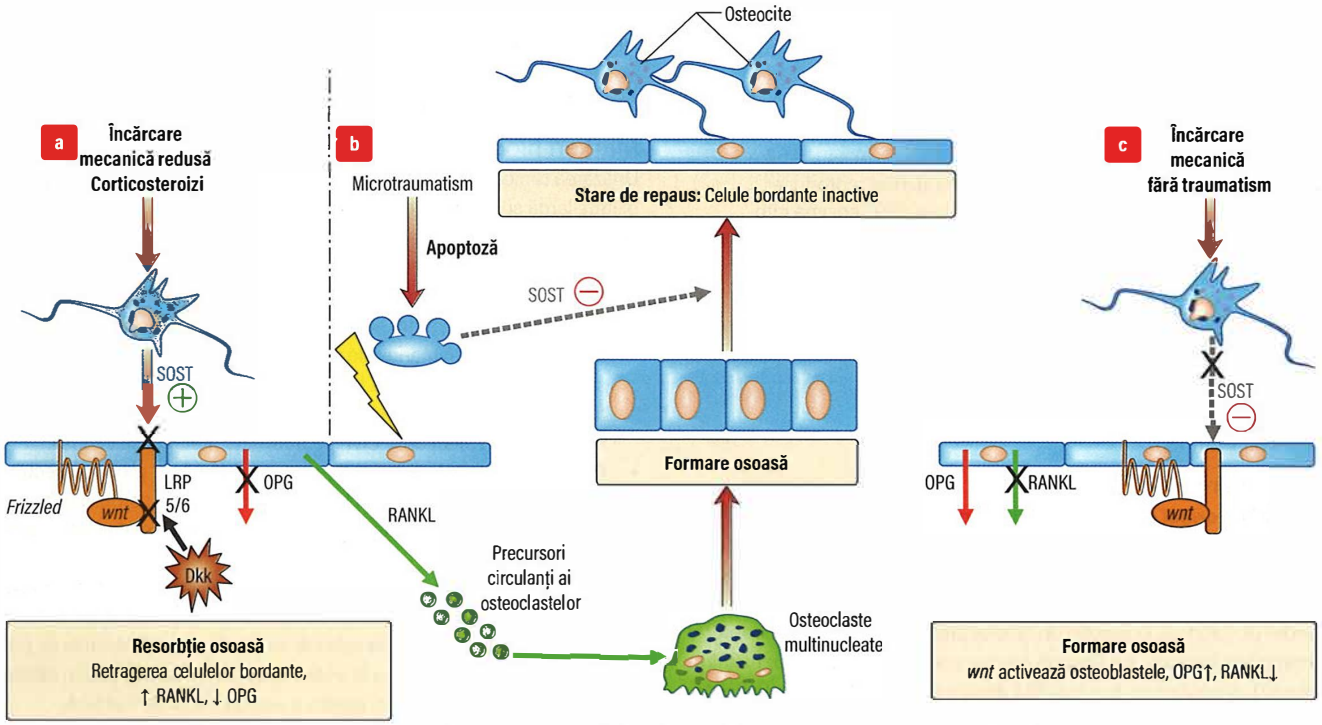


Fig. 19.2 Osul este remodelat ca răspuns la modificările din două sisteme reciproce. (a) *Osul inactiv* poate fi supus unei încărcări mecanice reduse, ca răspuns osteocitul crește expresia de *sclerostină (SOST+)*, inhibând răspunsul la *wnt* prin *complexul coreceptor LRP/frizzled* (portocaliu). (b) *Microtraumatismul* provoacă apoptoza osteocitelor cu efecte directe generate de osteoclaste prin ligandul receptorului activator al factorului nuclear kappa B (RANKL) și pierderea efectului inhibitor al SOST asupra formării osoase ulterioare (linia punctată, SOST–). Celulele osteoblastice bordante se retrag dintr-o zonă de os, formând o unitate de remodelare osoasă, în timp ce expresia crescută de RANKL și reducerea osteoprotegerinei (OPG) activează formarea din precursorii circulanți a osteoclastelor multinucleate ce resorb osul; zona de os resorbit este apoi înlocuită de osteoid nou, format de osteoblaste. Pe măsură ce se formează noi osteocite, nivelul SOST crește și osteoblastele sistează formarea osoasă, majoritatea intrând în apoptoză. (c) Dacă osul este supus unei *încărcări mecanice fără traumatism, expresia de sclerostină* este redusă (SOST–), amplificând răspunsul semnalizării wnt, activarea formării osoase osteoblastice și creșterea expresiei OPG.

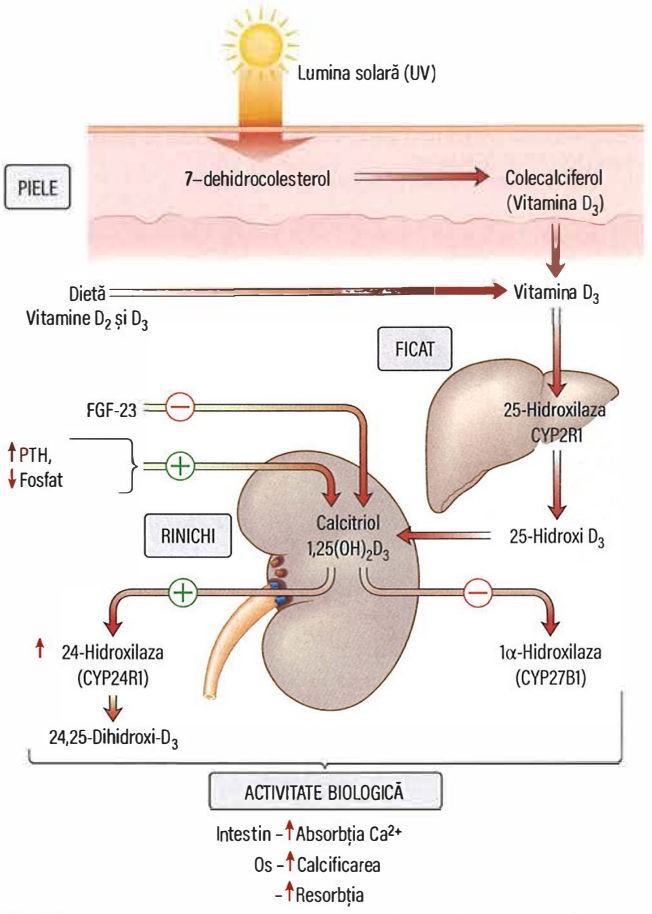


Fig. 19.4 Metabolismul și rolurile vitaminei D. Agentul biologic activ este 1,25-dihidroxicolecalciferolul (calcitriol). Acesta inhibă 1α-hidroxilaza și stimulează 24α-hidroxilaza pentru a produce 24,25-dihidoxi-D3, care nu este activ biologic. CYP, enzima citocromului P; FGF23, factorul 23 de creștere a fibroblastelor secretat în principal de osteocite (vezi p. 192).

EXPLORĂRI IN TULBURĂRILE OSOASE ȘI DE CALCIU

Vezi **Cadranul 19.1.**

Calciu seric total

Intervalul normal este de 2,2–2,6 mmol/L. Aproximativ 40% din calciul circulant este ionizat și activ fiziologic; restul calciului se găsește sub formă complexată sau legat de proteine. Întrucât calciul ionic este dificil de determinat, în practică se determină calciul total, corectându-se valoarea în funcție de nivelul proteinelor de legare, conform următoarei formule: se adaugă sau se scad 0,02 mmol/L pentru fiecare g/L al unui nivel de albumină de sub sau de peste 40 g/L. Pentru determinări critice, eșantioanele trebuie recoltate á jeun și fără aplicarea garoului (acesta din urmă poate crește concentrația locală de calciu seric).

Fosfor seric

Intervalul normal este de 0,8–1,4 mmol/L. Fosforul este esențial pentru majoritatea sistemelor biologice. Niveluri crescute se găsesc în boala renală cronică (BCR) și în hipoparatiroidism, în timp ce nivelurile scăzute sunt asociate cu hiperparatiroidismul primar, rahitismul hipofosfatemic, osteomalacia și cu alte tulburări corelate cu o reabsorbție tubulară renală redusă a fosfatului.

PTH plasmatic

Intervalul normal este de 10–65 ng/L (1,3–7,6 pmol/L). Testul PTH determină direct hormonul intact. În hipercalcemia care nu este cauzată de hiperparatiroidism, nivelul seric de PTH este suprimat. Intoxicația cu litiu poate fi asociată cu un nivel crescut de PTH; în hipercalcemia hipocalciurică familială (HHF), PTH seric poate fi normal sau ușor crescut.

25-hidroxivitamina D serică

Statusul global al vitaminei D este evaluat cel mai bine evaluând 25-hidroxivitamina D3 din ser, deoarece 1,25-dihidroxivitamina D_3 are un timp de înjumătățire scurt și nu reflectă cu exactitate statusul adevărat al vitaminei D. ***Carența de vitamină D*** este definită ca fiind <25 nmol/L (10 ng/mL) și ***insuficiența de vitamină D*** ca o valoare mai mică de 75 nmol/L (30 ng/mL). Rahitismul și osteomalacia apar în carența prelungită de vitamina D.

Semnificația insuficienței de vitamină D nu este bine stabilită, însă a fost corelată cu o gamă largă de afecțiuni, inclusiv boala cardiacă ischemică, scleroza multiplă și diferite forme de cancer. Dovezi recente sugerează că diferențele rasiale contează în evaluarea statusului vitaminei D. Afro-americanii au un nivel constant mai scăzut de 25-hidroxivitamină D3 decât americanii albi, dar și niveluri mai scăzute de proteine de legare ale vitaminei D, rezultând un echivalent biodisponibil al 25-hidroxivitaminei D_3.

Calciul din urină în 24 de ore

Intervalul normal este de 2,5–7,5 mmol/24 de ore (100–300 mg/24 ore). Acesta este crescut atunci când reabsobția tubulară renală a calciului este scăzută și în hipercalcemie. O excepție este reprezentată de HHF, unde defectul genetic determină o reducere exagerată a excreției de calciu. Determinarea excreției urinare de calciu pe 24 de ore ar trebui efectuată în evaluarea tuturor pacienților cu hipercalcemie.

Markeri biochimici ai formării și resorbției osoase

Utilizarea clinică a acestor markeri biochimici este limitată de o biovariabilitate largă și de o varietate de metode de determinare. Determinările seriate în același moment al zilei la pacienți individuali sunt utile în evaluarea răspunsului la tratamentul bolilor osoase metabolice.

- ***Fosfataza alcalină specific osoasă.*** Fosfataza alcalină serică provine din os, ficat, netrofile și placentă. Izoenzima specifică osului poate fi evaluată ca și un marker de formare osoasă, deși există o oarecare suprapunere cu izoenzima hepatică. Valorile serice crescute apar în timpul creșterii osoase: de exemplu, la adolescenți, în vindecarea fracturilor și în afecțiunile cu hiperactivitate metabolică osoasă.
- ***Pro-peptidele colagenului de tip I.*** Acestea sunt produse secundare ale sintezei de colagen. Valorile serice atât ale carboxil terminal (P1CP) cât și ale amino terminal (P1NP) peptidei reflectă formarea osoasă.
- ***Osteocalcina serică.*** Aceasta este un alt marker de formare osoasă.
- ***C-telopeptidul (NTX) și N-telopeptidul (CTX) colagenului I din plasmă sau urină.*** Aceștia reflectă resorbția osoasă. Valorile se pot schimba rapid ca răspuns la tratamentul antiresorbtiv sau în stările de boală și au fost utilizați pentru a evalua riscul de fracturã.

Diagnostic imagistic

- ***Radiografii convenționale.*** Acestea evidențiază fracturi, tumori și infecții. Pot fi identificate și alte trăsături specifice (vezi secțiunile următoare).
- ***Scintigrafie.*** Absorbția unui bisfosfonat marcat cu ^{99m} technețiu la nivelul oaselor reflectă turnover-ul osos și fluxul de sânge. Prin urmare, o absorbție crescută se observă în fracturi, tumori, metastaze, infecții și în boala Paget a osului.
- ***Imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).*** Aceasta reprezintă examenul imagistic cu cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru

diagnosticul osteomielitei. De asemenea, este util în detectarea fracturilor de stres, care nu pot fi vizualizate pe radiografiile convenționale. Printr-o tehnică ce suprimă semnalul intens asociat cu măduva osoasă (precum secvențele STIR; vezi p. 417) se permite evidențierea înalt sensibilă a „edemului osos", o caracteristică nespecifică a unui număr de afecțiuni osoase, inclusiv osteonecroza.

- ***Biopsie osoasă*** (**Fig. 19.5**). Folosind un trocar, se va recolta un fragment de os, ce va include cortexul adiacent al crestei iliace. Proba recoltată este examinată pentru indici statici și dinamici (turnover osos). Înainte de biopsie, pacientului i se va administra tetraciclină per os în cure de câte 2 zile, la interval de 10 zile, permițând evaluarea ratei de turnover osos și de mineralizare. Biopsia se realizează rar, dar este utilă în evaluarea bolilor osoase din afecțiunile renale și osteomalaciei.
- ***Măsurarea densității minerale osoase*** (vezi p. 478).

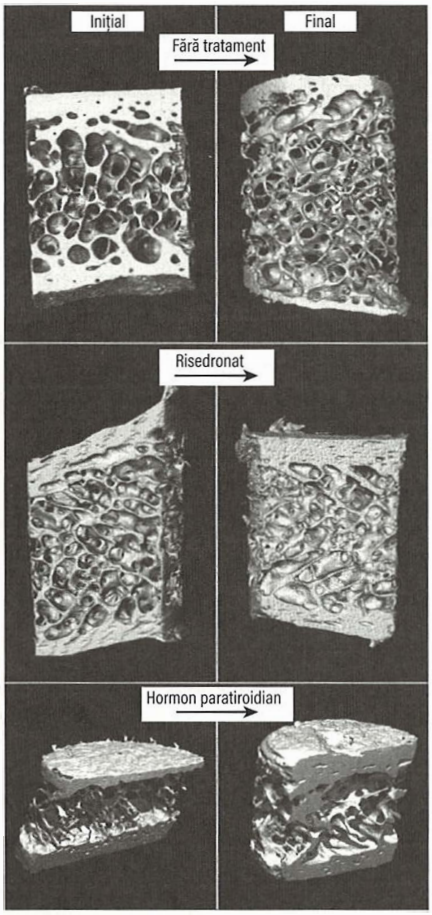


Fig. 19.5 Imagini computerizate ale biopsiilor osoase în osteoporoză. Aceste imagini ilustrează modificările arhitecturale ale osului în timp. *Perechea de sus:* fără tratament, osul cortical devine mai subțire și se pierd numeroase tije și plăci trabeculare. Perechea din centru: ca răspuns la tratamentul cu bisfosfonați, resorbția este redusă, cu păstrarea mineralelor și structurii osoase. *Perechea de jos:* ca răspuns la terapia cu agenți anabolici, țesutul osos se formează atât la nivel trabecular cât și cortical. *(Din Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res 2003; 18:1932–1941, cu permisiunea Societății Americane pentru Cercetări Osoase și Minerale.)*

OSTEOPOROZA

Osteoporoza este definită ca „o boală caracterizată prin masă osoasă scăzută și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, ceea ce determină o fragilitate osoasă crescută și o creștere a riscului de fractură".

Folosind densitometria osoasă la nivelul șoldului sau a coloanei vertebrale determinată prin absorbțiometria dual cu raze X (DXA), Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca o densitate osoasă sub 2,5 deviații standard (DS) în raport cu adultul tânăr sănătos (scorul T ≤–2,5). Valorile cuprinse între –1 și –2,5 DS în raport cu adultul tânăr sunt denumite „osteopenie". Această definiție se bazează pe relația inversă dintre densitatea minerală osoasă (DMO) și riscul de fractură la femeile aflate în postmenopauză și la bărbații vârstnici. Totuși, această definiție nu trebuie aplicată în cazul persoanelor mai tinere.

Fracturile datorate osteoporozei sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la persoanele vârstnice, fracturile osteoporotice ale coloanei vertebrale cauzând dureri acute sau deformări și dorsolombalgii. Una din două femei și unul din cinci bărbați de 50 de ani vor suferi cel puțin o fractură osteoporotică de-a lungul vieții rămase. Considerând că riscul de fractură crește odată cu vârsta, ponderea bolii va crește odată cu îmbătrânirea populației.

Patogeneză

Osteoporoza rezultă din creșterea resorbției osoase realizată de osteoclaste și scăderea formării osoase realizată de către osteoblaste, ceea ce determină pierderea masei osoase.

Masa osoasă scade odată cu vârsta (**Fig. 19.6**), dar va depinde de masa osoasă „de vârf" obținută în viața adultă și de rata de pierdere ulterioară, de-a lungul vieții. Factorii genetici au cea mai semnificativă influență asupra masei osoase de vârf. Sunt implicate mai multe gene, inclusive genele colagenului 1A1, receptorului de vitamină D și ale receptorilor de estrogen. De asemenea, factorii nutriționali, hormonii sexuali și activitatea fizică afectează masa osoasă de vârf. Nu toate cauzele osteoporozei afectează remodelarea și arhitectura osoasă în același mod.

Deficitul de estrogen determină o creștere a numărului de unități multicelulare osoase, oprirea prematură a activității osteoblastice de sinteză și perforarea trabeculelor osoase, cu o pierdere a rezistenței la fractură ce nu este reflectată pe deplin prin măsurarea densității osoase.

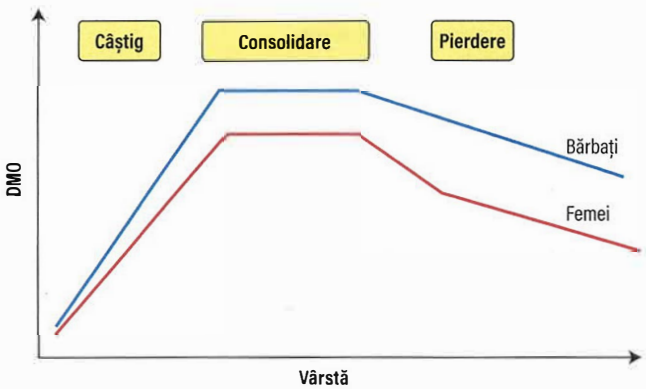


Fig. 19.6 Modificări ale densității minerale osoase (DMO) de-a lungul vieții. Masa osoasă de vârf se atinge între 20 și 30 de ani și se consolidează până în jurul vârstei de 40 de ani. Ulterior, pierderea osoasă cauzată de vârstă apare atât la bărbați cât și la femei, cu o pierdere accelerată la femei începând cu perioada menopauzei, care durează între 5 și 10 ani.

Glucocorticoizii induc inițial o stare de turn-over crescut, cu un risc crescut de fractură la 3 luni de la inițierea terapiei. Utilizarea prelungită determină o stare redusă de turnover, dar cu o pierdere netă din cauza sintezei reduse (prin inhibarea axei *wnt*-LRP5/6).

Vârsta înaintată determină un turnover crescut la nivelul interfeței os/vas sanguin în interiorul osului cortical, determinând o rezistență scăzută (trabeculizarea osului cortical).

Factori de risc

Factorii de risc pentru fractură pot acționa prin reducerea DMO, sau pot crește riscul în afara celui atribuit DMO (independent de DMO) (**Cadranul 19.4**). Deficitul de estrogen reprezintă un factor major în patogenia pierderii osoase accelerate din menopauza normală sau prematură, sau în cadrul amenoreei la pacientele cu anorexie nervoasă și la sportive. La vârstnici, insuficiența de vitamină D și hiperparatiroidismul reduc DMO. Cu toate acestea, fractura în antecedente, înaintarea în vârstă, terapia cu glucocorticoizi, fumatul și căderile cresc riscul de fractură indiferent de DMO. De exemplu, 10% dintre femeile la 65 de ani și care au un scor T măsurat la nivelul șoldului de –2 ar fi de așteptat să sufere o fractură în următorii 10 ani; dacă aceste femei ar avea o fractură Colles, ar fuma și ar avea o expunere prelungită la steroizi, riscul acestora ar fi de aproximativ 26% în aceeași perioadă.

Cadranul 19.4 Factori de risc pentru fracturile de fragilitate

Dependenți de densitatea minerală osoasă
- Sexul feminin
- Rasa caucaziană/asiatică
- Boală gastrointestinală
- Hipogonadism
- Imobilizare
- Afectare hepatică cronică
- Boală renală cronică
- Aport insuficient de calciu din dietă
- Insuficiență de vitamin D
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă
- Sindromul Cushing
- Hipertiroidism
- Hiperparatiroidism
- Diabet zaharat
- Mastocitoză
- Mielom multiplu
- Osteogenesis imperfecta

Medicamente
- Heparină
- Inhibitori de calcineurină, ex. ciclosporina
- Anticonvulsivante
- Tiazolindione
- Inhibitori de aromatază
- Antiandrogeni
- Analogi de hormoni de eliberare a gonadotropinei (GnRH)
- Inhibitori de pompă de protoni
- ?Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Independenți de densitatea minerală osoasă
- Vârsta înaintată
- Fractură de fragilitate anterioară
- Istoric familial de fractură de șold
- Indice de masa corporală scăzut
- Fumatul
- Consum excesiv de alcool
- Terapia cu glucocorticoizi
- Turn-over osos crescut
- Risc crescut de cădere
- Artrită reumatoidă

Factorii de risc dependenți de DMO răspund la tratamentul osteoporozei. Factorii de risc independenți de DMO beneficiază de măsuri țintite suplimentare (ex. reducerea riscului de cădere – vezi p. 306).

Tablou clinic

În osteoporoză, fractura reprezintă singura cauza de apariție a simptomelor. ***Fractura vertebrală*** este sugerată de debutul brusc al dorso-lombalgiilor severe. Cu toate acestea, două treimi din aceste fracturi sunt asimptomatice. Ca urmare a fracturii vertebrale, pot apărea durerile cauzate de tulburările de statică vertebrală, accentuarea cifozei, pierderea în înălțime și abdomenul protruziv. În urma căderii cu mâna în hiperextensie rezultă în mod specific ***fractura Colles***. ***Fracturile de șold*** apar de regulă la vârstnici ca urmare a căderilor în lateral sau pe spate.

Nu trebuie trecute cu vederea nici alte cauze de fracturi provocate de traumatismele de intensitate redusă, inclusiv metastazele și mielomul.

Explorări paraclinice

Radiografia (**Fig. 19.7**) poate evidenția fracturi, inclusiv pe cele vertebrale fără manifestări clinice în antecedente. De asemenea, astfel de fracturi clinic silențioase pot fi detectate și în timpul scanării DXA asociate cu o analiză suplimentară, numită ***aprecierea fracturilor vertebrale*** (VFA, vertebral fracture assessment, **Cadranul 19.5**) realizată cu o doză de radiații mult mai redusă decât tehnicile imagistice convenționale. Radiotransparența osoasă ridicată sugerează DMO joasă, dar necesită confirmarea cu DXA.

Densitatea minerală osoasă

DXA măsoară arii de densitate minerală osoasă (conținutul mineral raportat la arie mai degrabă decât o densitate volumetrică adevarată), de obicei la nivelul coloanei lombare și la nivelul colului femural. Aceasta este caracterizată prin precizie, acuratețe, utilizarea unei doze reduse de iradiere și reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul osteoporozei (**Fig. 19.8**). Din cauza osteofitelor, deformărilor și a fracturilor vertebrale, valorile măsurate la nivelul coloanei vertebrale pot fi fals crescute și trebuie interpretate la vârstnici cu prudență.

Patologii asociate și factori de risc

Trebuie efectuate investigații pentru excluderea altor patologii sau pentru identificarea factorilor de risc asociați osteoporozei, fiind necesare mai ales în cazul sexului masculin, unde cauzele secundare sunt mai frecvente (vezi **Cadranul 19.4**).

Selecția pacienților în vederea administrării tratamentului: evaluarea riscurilor

Obiectivul tratamentului osteoporozei este reducerea riscul de fractură (**Cadranul 19.6**). Astfel, evaluarea riscului absolut de fractură trebuie realizată pentru fiecare caz. O fractură în antecedente reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru fracturile următoare. DXA este util în orientarea conduitei terapeutice (**Cadranul 19.7; Fig. 19.8**). Pacienții cu fracturi de fragilitate în antecedente sau cu Scorul T a DMO mai mic sau egal cu –2,5 trebuie luați în considerare pentru tratament. Însă, este esențial a se cunoaște faptul că majoritatea fracturilor de fragilitate apar la femei cu un scor T mai mare de 2,5 (**Fig. 19.9**). La acești pacienți trebuie evaluată probabilitatea de a dezvolta o fractură în viitor; acest aspect poate fi analizat folosind raționamentul clinic al unui cadru medical cu experiență sau folosind algoritmii oficiali de evaluare a riscului, de exemplu FRAX (**Cadranul 19.8**). În acest context, recomandarea tratamentului va fi determinată prin evaluarea relației cost-eficiență în situația clinică particulară și prin raționamentul clinic. De exemplu, în SUA, Fundația Națională a Osteoporozei recomandă tratamentul dacă în următorii 10 ani riscul de fractură de șold este mai mare sau egal cu 3% sau dacă riscul de fractură majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu 20%.

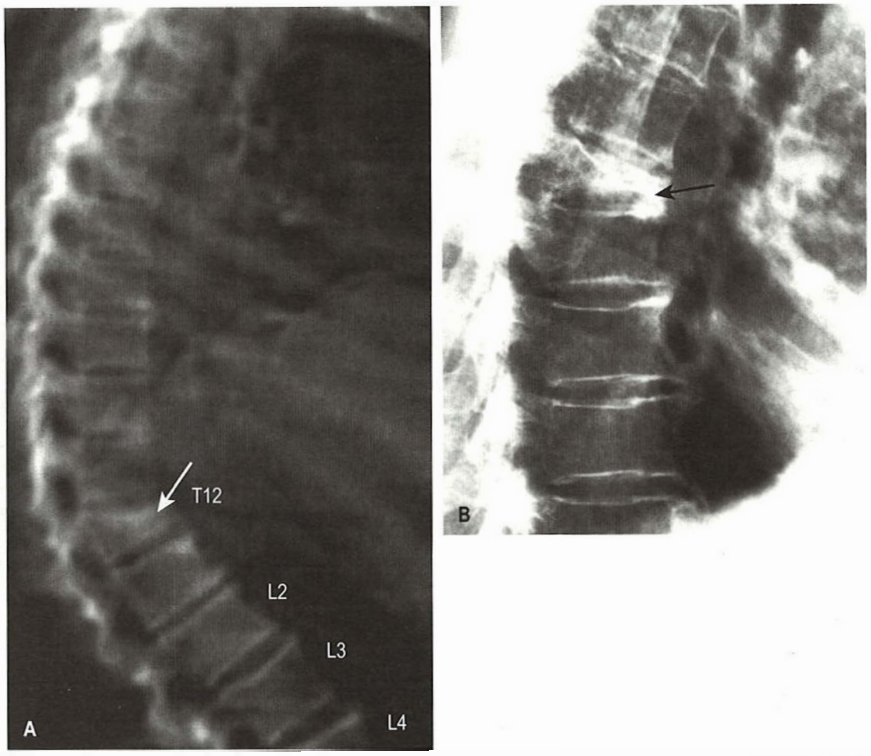


Fig. 19.7 Fractură vertebrala vizualizată pe DXA asociată cu aprecierea fracturilor vertebrale (AFV) și radiografie. (A) Imaginea AFV evidențiază o vertebră cu înălțime redusă la T12 (săgeată). (B) Radiografia evidențiază o tasare vertebrală tipică de compresiune cu aspect cuneiform.

Cadranul 19.5 Aprecierea fracturilor vertebrale (AFV)

- Imaginea radiologică a coloanei vertebrale, în profil, folosind DXA
- Iradiere mai redusă decât radiografia convențională
- Poate fi realizată în același moment cu DXA
- Utilizată pentru identificarea unor fracturi vertebrale nesuspicionate anterior
- Dacă se identifică fractură de fragilitate vertebrală, tratamentul osteoporozei este indicat indiferent de scorul T

DXA, absorbțiometria dual cu raze X.

Prevenție și tratament

- ***Tratament simptomatic.*** Fracturile vertebrale noi pot necesita repaus la pat pentru 1–2 săptămâni, cu analgezie puternică și fizioterapie graduală pentru a restabili mobilizarea în condiții de siguranță (vezi p.424). Fracturile non-vertebrale trebuie tratate prin mijloace ortopedice convenționale. În fractura de col femural, intervenția chirurgicală și mobilizarea post-chirurgie precoce se asociază cu un prognostic mai favorabil.
- ***Calciul și vitamina D.*** Pentru o sănătatea optimă a țesutului osos, se recomandă un aport zilnic de 800–1.200 mg de Calciu și 400–800 UI de vitamină D pe tot parcursul vieții. Se preferă aportul calciului din alimentație și aportul vitaminei D din dieta și prin expunerea la soare. Pentru cei cu aport calcic sub doza țintă sau pentru cei cu un nivel scăzut de 25-hidroxivitamină D, se recomanda suplimente (**Cadranul 19.9**).
- ***Stilul de viață.*** Exercițiile fizice care utilizează propria greutate efectuate timp de 30 minute, de trei ori pe săptămână, pot crește DMO, iar exercițiile ușoare la vârstnici pot reduce riscul de cădere și pot îmbunătăți reacția protectivă la cădere (vezi p. 306). Fumatul și consumul de alcool în exces trebuie evitate.
- ***Reducerea căderilor.*** Sunt eficiente fizioterapia și evaluarea siguranței la domiciliu. Protectorii de șold reduc fracturile la vârstnicii din azilele de bătrâni atunci când sunt purtate corect, însă complianța este redusă.

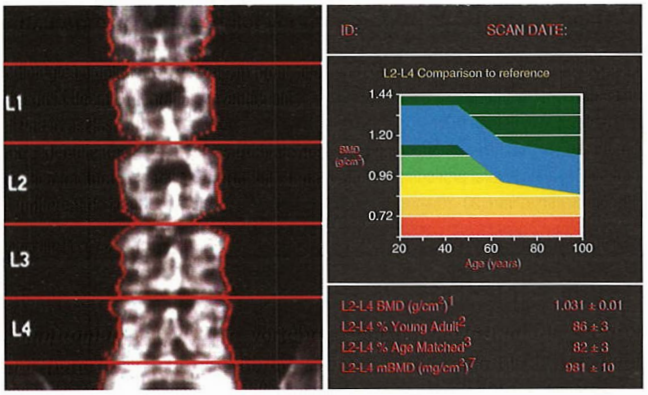


Fig. 19.8 Absorbțiometria dual cu raze X (DXA) a coloanei lombare. (A) Proiecție antero-posterioară a coloanei lombare. (B) Valoarea pacientului este exprimată în raport cu intervalul de referință.

Tratament farmacologic

Majoritatea terapiilor (vezi **Fig. 19.5**) acționează prin inhibiția resorbției osoase (anti-resorbtiv), excepție fiind peptidele PTH, care stimuleaza sinteza osoasă. Ipoteza dedusă de la markerii turnoverului osos conform căreia ranelatul de stronțiu ar putea avea atât efect anti-resorbtiv cât și efecte stimulatoare rămâne incomplet elucidată.

Dovezile variază în ceea ce privește eficacitatea anti-fractură a terapiei. Se preferă tratamentele cu eficacitate dovedită la nivelul tuturor situsurilor majore de fractură (în special coloană vertebrală și șold) (**Cadranul 19.10**). Prin urmare, bisfosfonații și denosumab-ul

Cadranul 19.6 Abordarea osteoporozei: rezumat

Tratamentul este ghidat de riscul de fractură, nu doar de DMO ca și unic element.

Trebuie evaluat riscul de a dezvolta o fractură în viitor, utilizând fie raționamentul clinic, fie algoritmii oficiali de evaluare a riscului (ex. http://www.shef.ac.uk/FRAX și multe altele; vezi Cadranul 19.8).

A nu se subestima riscul în urma consumul de corticosteroizi sau în urma fracturilor din antecedente.

Bisfosfonații oral (alendronat, risedronat) reprezintă prima linie de tratament în multe cazuri. Alte opțiuni includ:

- ***denosumab***:
  - dificultăți în administrarea bisfosfonaților
  - aderență scăzută la tratament
  - DMO în scădere sub tratamentul cu bisfosfonați
  - o nouă fractură sub tratamentul cu bisfosfonați
  - după 5–10 ani sub tratamentul cu bisfosfonați
- ***teriparatidă*** dacă sunt prezente multiple fracturi vertebrale sau o DMO foarte joasă
- ***zoledronat i.v.*** după fractură de șold.

Monitorizarea DMO este recomandată în cazul:

- tuturor pacienților trătați, în vederea monitorizării tratamentului
- tuturor pacienților netrătați, dacă o reducere a DMO ar duce la inițierea tratamentului.

Cadranul 19.7 Examenul DXA

Indicațiile pentru examenul DXA

- Femei cu vârstă ≥65 ani
- Bărbați cu vârstă ≥70 ani
- Fracturi de fragilitate
- Femei cu vârsta <65 ani în prezența factorilor de risc (vezi Cadranul 19.4)
- Bărbați cu vârsta <70 ani în prezența factorilor de risc (vezi Cadranul 19.4)
- Monitorizarea DMO la cei sub tratament

Caracteristicile examenului DXA

- Doză mică de radiații X
- Măsoară DMO reală
- Măsoară DMO în g/cm², care este dificil de interpretat, convertită astfel la scorul T sau Z
- Scorul T generat prin compararea rezultatelor obținute cu femei, de rasă albă, cu vârsta între 20–29 ani, preluate din baza de date a studiului NHANES III
- Scorul Z generat prin compararea rezultatelor obținute cu femei de aceeași vârsta și rasă și utilizat să raporteze femei în premenopauza și bărbați cu vârsta <50

Interpretarea examenului DXA

DMO măsurată la nivelul coloanei lombare, șold total, col femural (± radius)

La femei aflate în postmenopauză și bărbați cu vârsta ≥50:

- Scor T ≤–2.5 = osteoporoză
- ≤–1.0 Scor T <–2.5 = osteopenie/DMO redusă
- Scor T >–1.0 = DMO în limite normale
- Scor Z ≤–2.0 reprezintă 'DMO redusă raportată la vârstă

Interpretarea scorului Z este complexă și dincolo de sfera de aplicare a acestui capitol.

DMA, densitate minerală osoasă; DXA, Absorbțiometria dual cu raze X.

sunt considerați în general, ca tratament de primă linie la majoritatea femeilor în postmenopauză cu osteoporoză.

Bisfosfonații

În calitate de analogi sintetici ai pirofosfatului osos, bisfosfonații aderă la hidroxiapatită și inhibă osteoclastele. Alendronatul și risedronatul sunt administrate ca doze unice săptămânale, zolendronatul în perfuzie unică anuală și ibandronatul administrat de obicei ca terapie per os lunară (rareori este utilizată o injecție intravenoasă la 3 luni).

Bisfosfonații orali se administrează pe nemâncate, cu un pahar mare de apă, în timp ce pacientul stă în picioare sau în șezut. Ulterior, acesta trebuie să rămână în pozitie verticală și să evite consumul de alimente sau de lichide pentru cel puțin 30 minute.

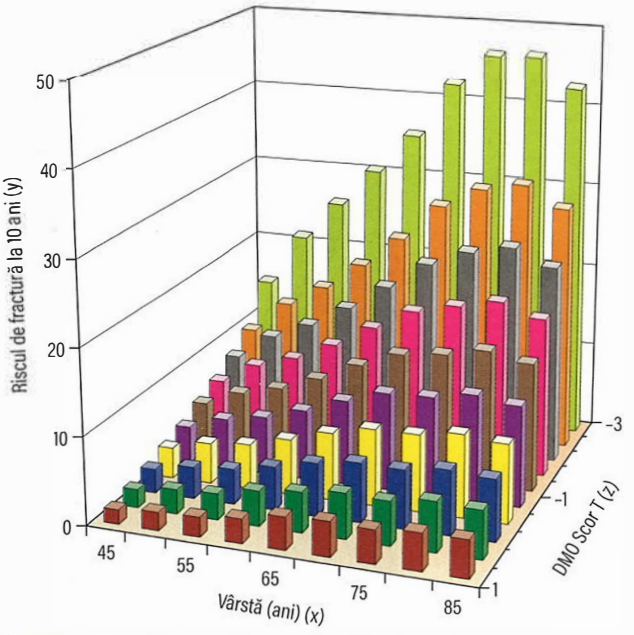


Fig. 19.9 Graficul ilustrează într-o populație de sex feminin efectele combinate ale vârstei (axa-x) și densității minerale osoase scăzute (exprimate sub formă de scorul T pe axa-z) asupra riscului de fractură la 10 ani (axa-y). Masă osoasă redusă/osteopenie, scor T între –1 și –2,5. Osul osteoporotic (Scor T <–2,5) este prezentat în verde pal. Se remarcă faptul că riscul de fractură la o femeie mai în vârstă cu osteopenie poate fi mai ridicat decât la o femeie tânără cu osteoporoză. *(Date din Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 359:1929–1936.)*

Cadranul 19.8 Evaluarea riscului de fractură

Evaluarea riscului de fractură:

- Trebuie efectuată la toți pacienții
- Poate fi efectuată clinic sau utilizând algoritmi de evaluare a riscului.

FRAX este unul dintre instrumentele disponibile de evaluare ale riscului:

- Tratamentul este în general indicat dacă în următorii 10 ani riscul de fractură majoră ≥20% sau dacă riscul de fractură de șold ≥3%
- Aceste instrumente permit cuantificarea riscului de fractură și orientează conduita terapeutică
- Acestea furnizează estimări ale riscului de fractură bazat pe un număr fix de variabile
- În anumite situații, acestea nu vor estima cu exactitate riscul de fractură, prin urmare trebuie utilizate în combinație cu raționamentul clinic

Box 19.9 Abordarea terapeutică în deficitul de vitamină D

Faza de tratament

- Vitamină D 50.000 ui saptămânal PO × 6–8 săptămâni sau vitamină D 30.000 ui IM × 2 doze

Faza de întreținere

- Vitamină D 800–1.000 ui zilnic PO × pe viață

Bisfosfonații sunt în general bine tolerați, dar pot fi asociați cu efecte adverse gastro-intestinale, cum ar fi esofagita, în special dacă instrucțiunile de dozare nu sunt urmate îndeaproape. Bisfosfonații trebuie administrați cu monitorizarea atentă a pacienților care au boală cronică de rinichi (stadiul 4 sau 5). Osteonecroza de maxilar este o complicație rară a bisfosfonaților administrați în doză mare intravenoasă la pacienții cu patologie malignă. Este asociată cu o igienă orală precară. Deoarece suprimarea prelungită a turnover-ului osos este corelată cu fracturi femurale atipice, în prezent se recomandă reevaluarea tratamentului cu bisfosfonați după 5 ani. Doar cei cu fracturi vertebrale și cu un scor T la

Cadranul 19.10 Dovezi ale reducerii riscului de fractură în situsuri specifice, în funcție de opțiunile actuale de tratament, la femei aflate în postmenopauză

Tratament	Fractură vertebrală	Fractură non-vertebrală	Fractură de șold
Alendronat	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Ibandronat	+	+[a]	ND
Zoledronat	+	+	+
Bazedoxifen	+	ND	ND
Raloxifen	+	ND	ND
Ranelat de stronțiu	+	+	+[a]
Denosumab	+	+	+[a]
Teriparatidă	+	+	ND

[a]Demonstrat doar în subgrupul cu risc înalt. ND, nedemonstrat.

nivelul colului femural sub –2,5 la scanarea de la 5 ani, par să aibă un risc redus de fractură la continuarea tratamentului.

Denosumab

Denosumab-ul este un anticorp monoclonal complet umanizat împotriva RANKL administrat printr-o singură injecție subcutanată la fiecare 6 luni. Este un agent antiresorbtiv care crește DMO și reduce fracturile la nivelul coloanei vertebrale, șoldului și la nivelul altor situsuri non-vertebrale. Reducerea riscului de fractură este echivalentă cu cea a bisfosfonaților. Spre deosebire de bisfosfonați, beneficiul denosumabului se pierde rapid la întrerupere, prin urmare, daca este sistat, trebuie înlocuit cu un preparat alternativ. Efectele adverse sunt rare: cel mai frecvent disurie, rar celulită. Osteonecroza de maxilar și fracturi femurale atipice au fost, de asemenea, raportate.

Ranelatul de stronțiu

Este rareori utilizat din cauza preocupărilor legate de efectele adverse cardiovasculare și tromboembolice. Are o activitate antiresorbtivă slabă, menținând totodată formarea osoasă. Reduce riscul fracturilor vertebrale la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză, precum și riscul de fractură de șold și de alte fracturi non-vertebrale în subgrupurile cu risc înalt (femei cu fractură în antecedente și scoruri T la nivelul șoldului de –2,4 sau mai puțin).

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERMs, Selective oestrogen-receptor modulators) includ raloxifenul și bazedoxifenul. Aceștia sunt rar utilizați în tratamentul osteoporozei. Nu au efect stimulator asupra endometrului, dar activează receptorii estrogenici osoși. Ambii previn pierderea DMO la nivelul coloanei vertebrale și a șoldului la femeile aflate în postmenopauza, dar s-a descoperit că reduc doar ratele de fractură vertebrală. Pot apărea crampe la nivelul picioarelor și bufeuri, iar riscul de complicații tromboembolice este de asemenea crescut la un nivel asemănător cu cel observat în terapia de substituție hormonală (HRT; vezi p. 1468 și **Cadranul 39.3**). Utilizarea SERMs este asociată cu o ușoară creștere a riscului de accident vascular cerebral.

Hormonul paratiroidian uman recombinat

Peptidul uman recombinat PTH 1–34 (teriparatidă) și PTH uman recombinat 1–84 sunt agenți anabolizanți care stimulează formarea osoasă. Teriparatida reduce fracturile vertebrale și non-vertebrale la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză certă, deși nu există date privind fractura de șold. Se administrează printr-o injecție zilnică subcutanată, timp de 24 de luni. PTH uman recombinat 1–84 este de asemenea administrat printr-o injecție subcutanată zilnică, dar s-a dovedit că reduce doar riscul de fracturi vertebrale. La finalizarea tratamentului cu peptid PTH, un medicament antiresorbtiv trebuie administrat pentru a menține creșterea DMO. Boli osoase non-osteoporotice precum osteomalacia, trebuie excluse înaintea inițierii tratamentului. Terapia cu peptid PTH este dificil de administrat pentru pacienți și este asociată cu mai multe efecte adverse decât alți agenți și, prin urmare, este indicată în principal în cazurile severe de osteoporoză vertebrală sau la cei care nu răspund la alte terapii. Teriparatida poate determina hipercalcemie tranzitorie ușoară, însă monitorizarea de rutină nu este necesară. Pot apărea grețuri și cefalee. PTH recombinat uman 1–84 este asociat cu o incidență mai ridicată a hipercalcemiei și a hipercalciuriei, iar monitorizarea de rutină este recomandată. Niciunul dintre acești agenți nu trebuie utilizat la pacienții cu metastaze osoase sau osteosarcom.

Terapia de substituție hormonală

Din cauza efectelor adverse asupra cancerului de sân și a riscului de patologie cardiovasculară, HRT nu este indicată în osteoporoză, cu excepția femeilor aflate în postmenopauză precoce care prezintă și simptome de perimenopauză semnificative.

Calcitriol (1,25-dihidroxivitamină D3) și calcitonină

Aceștia ar putea reduce rata fracturilor vertebrale, însă datele sunt contradictorii.

Terapiile combinate

Terapiile combinate, fie cu doi agenți antiresorbtivi, fie cu un agent antiresorbtiv si cu unul anabolic, produc deseori creșteri mai mari ale DMO decât monoterapia, însă nu s-a demonstrat o reducere mai mare a fracturilor în urma tratamentului.

Tratament chirurgical

Acesta este foarte rar îndicat în tratamentul fracturilor vertebrale osteoporotice. Vertebroplastia percutană și kifoplastia cu balon sunt discutate la pagina 424. Fracturile de șold sunt tratate prin protezarea șoldului sau prin fixarea cu șuruburi.

Tratamentul afecțiunilor specifice

Osteoporoza indusă de glucocorticoizi

Pacienții care necesită terapie per os continuă cu glucocorticoizi pentru minim 3 luni (indiferent de doză) trebuie evaluați pentru prezența factorilor de risc coexistenți (vârstă, fracturi în antecedente, status hormonal). Femeile aflate în postmenopauză, bărbații cu vârsta peste 50 de ani și orice pacient care a avut o fractură de fragilitate trebuie să primească tratament, fără să aștepte scanarea DXA. Rezultatele DXA și evaluarea riscului de fractură orientează tratamentul pentru alți pacienți (vezi **Cadranele 19.5, 19.7** și **19.8**). Bisfosfonații, denosumab și teriparatida sunt aprobate în acest context.

Osteoporoza la bărbat

Alendronat, risedronat, denosumab și teriparatida sunt aprobate pentu tratamentul la bărbați. Substituția testosteronică este de asemenea utilizată la bărbații cu osteoporoză care asociază manifestări clinice și biochimice ce confirmă hipogonadismul.

Lecturi suplimentare

Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin Med* 2014; 14:187–191.
Cummings SR, Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756–757.
Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363:2027–2035.
Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012; 366:225–233.
Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377:1276–1287.
Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365:62–70.
http://www.nof.org/ *Ghidurile clinice ale Fundației Naționale a Osteoporozei.*
http://www.shef.ac.uk/FRAX *Algoritmul Frax pentru evaluarea probabilității la 10 ani de fractură de șold și de fractură majoră osteoporotică.*

OSTEONECROZA

Aceasta este cunoscută și sub forma de necroză aseptică, necroză avasculară sau necroză ischemică a osului. Peste 80% din cazuri sunt atribuite corticoterapiei și consumului excesiv de alcool. Cauze mai puțin frecvente includ siclemia, lupusul eritematos sistemic (LES), boala de decompresie (boala Caisson), tulburări endocrine (ex. boala Cushing, diabet zaharat), traumatime, virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus), infecții și iradiere.

Osteonecroza se manifestă de obicei prin dureri articulare, cel mai frecvent fiind afectate umărul sau șoldul, dar poate fi și asimptomatică, în special în partea controlaterală la același pacient. Aceasta poate fi recunoscută doar când apare prăbușirea suprafeței articulare.

RMN confirmă cel mai fidel diagnosticul prin evidențierea edemului măduvei osoase. Dacă acesta este avansat, poate fi vizualizat și radiografic.

Tratamentul este în principal simptomatic. Optiunile chirurgicale includ forajul cortexului osos (decompresie), grefe osoase vascularizate sau rotația osului afectat la distanță de suprafața portantă însă, protezarea articulației este frecvent necesară. Bisfosfonații pot reduce durerea, iar progresia este diminuată prin terapia cu statine în osteonecroza asociată glucocorticoizilor.

BOALA PAGET A OSULUI

Boala Paget a osului este o tulburare focală a remodelării osoase. Resorbția osoasă crescută mediată de osteoclaste este urmată de creșterea compensatorie a formării de os nou, creșterea vascularizației locale osoase și apariția țesutului fibros în măduva osoasă adiacentă. În cele din urmă, formarea depășește resorbția, dar noul țesut osos reticular are o rezistență mai scăzută decât osul normal, care conduce la deformări și la un risc crescut de fracturi. Boala Paget nu se extinde, dar poate deveni simptomatică în situsuri anterior silențioase.

Studiile epidemiologice sunt dificil de realizat întrucât majoritatea indivizilor sunt asimptomatici. Boala Paget este cel mai des observată în Europa și particular în nordul Angliei. Afecteaza bărbați și femei (2:3) cu vârsta de peste 40 de ani. Ulterior, incidența se dublează aproximativ după fiecare decadă, mai mult de 10% dintre indivizi având modificări radiologice la vârsta de 90 de ani. Din motive necunoscute, incidența și severitatea bolii Paget a scăzut în ultimii ani.

Etiopatogeneză

Factorii genetici sunt implicați în boala Paget. Un istoric familial pozitiv se remarcă în aproximativ 15% din cazuri. Mutații în *SQSTM1*, care codifică proteina p62, mediator al osteoclastului, au fost raportate în până la 10% din cazuri. Se consideră că inclusiunile intracelulare prezente în leziunile pagetice sunt nucleocapsida paramyxovirusurilor (ex. morbilivirusul canin, virusul rujeolic sau virusul respirator sincițial). Însă, inclusiuni similare sunt observate și în alte afecțiuni osoase, iar teoriile privind etiologia virală în boala Paget rămân controversate. Expresia modificată a *c-fos* (o oncogenă) este un mecanism sugerat care corelează infecția virală cu modificările patogenice din osteoclaste, care sunt mai numeroase și conțin un număr ridicat de nuclei (până la 100).

Tablou clinic

Caracteristicile clinice sunt sintetizate în Fig. 19.10A. Sunt asimptomatici între 60% și 80% dintre pacienții cu boală Paget identificată radiologic. Frecvent, diagnosticul se stabilește în urma decelării unui nivel seric crescut al fosfatazei alcaline sau în urma unei radiografii efectuate pentru alte indicații. Boala poate determina implicarea unui singur os (monostic, în 15% din cazuri) sau a mai multor oase (poliostic). Situsurile de elecție, în ordinea frecvenței sunt bazinul, femurul, coloana lombară, craniul și tibia (vezi **Fig. 19.10C**). Oasele mici ale picioarelor și mâinilor sunt rareori implicate.

Printre simptome și complicații se numără:

- dureri osoase
- dureri articulare, atunci când osul afectat este în proximitatea unei articulații, ceea ce duce la degradarea cartilajului articular și la osteoartrită

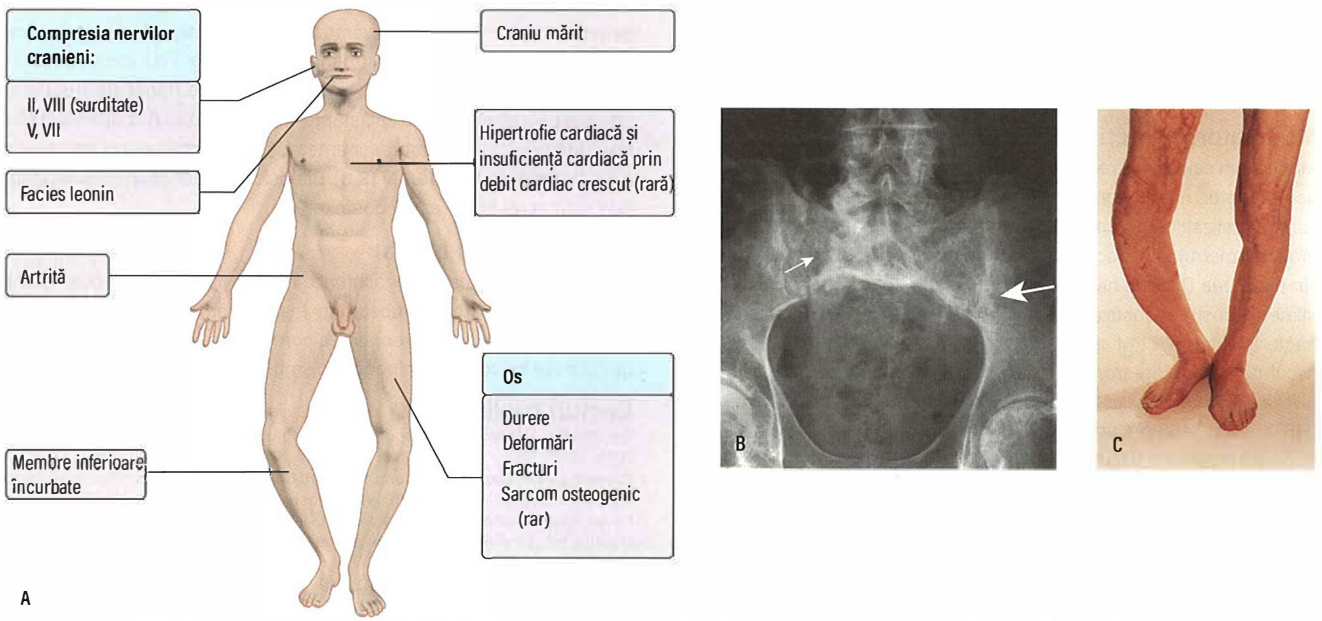


Fig. 19.10 Boala Paget. (A) Manifestări clinice. (B) Aspectul radiologic al pelvisului care evidențiază leziuni osteolitice (*săgeata subțire*) și leziuni de osteoscleroza (*săgeata groasă*). (C) Membrele inferioare evidențiind încurbarea tibiei cauzată de creșterea osoasă amplificată. A se observa eritemul ab igne pe fața medială a gambei.

- deformări, în special tibia încurbată și modificări ale craniului
- complicații neurologice – compresia nervilor (surditate în afectarea nervului cranian VIII, nervii cranieni II, V și VII ar putea fi afectați); stenoza de canal vertebral; hidrocefalia cauzată de blocarea apeductului lui Sylvius
- insuficiență cardiacă cu debit crescut și hipertrofie miocardică cauzată de vascularizația osoasă crescută (rareori observată în abordarea modernă)
- hipercalcemie – rareori observată în afara contextului unei fracturi
- fracturi patologice
- osteosarcom – apare în mai puțin de 1% din cazurile de boală Paget și poate fi indicat de accentuarea durerii osoase sau de tumefierea unei zone ocupate anterior de os pagetic.

Investigații

- ***Nivelul seric crescut al fosfatazei alcaline*** cu calciul seric și fosfatul în limite normale reflectă un turnover osos crescut. Nivelul poate fi normal în boala Paget limitată sau monostică. Nivelul scade în urma tratamentului și crește în recăderi.
- ***Vitamina D*** trebuie dozată, deoarece deficiența este frecventă în grupul de vârsta afectat de boala Paget și trebuie corectată (vezi **Cadranul 19.9**) pentru a evita hipocalcemia după tratamentul cu bisfosfonați.
- Caracteristicile ***radiografiei*** (vezi **Fig. 19.10B**) variază de la leziuni predominant osteolitice (caracteristică este osteoporosis circumscripta la nivelul craniului), trecând printr-o fază mixtă, până la o fază predominant de osteoscleroză și de expansiune osoasă, îngroșare corticală și îngroșare a osului trabecular.
- ***Scintigrafia osoasă*** este utilă în determinarea extensiei afectării scheletale, dar nu poate face distincția dintre boala Paget și carcinomul cu metastaze sclerotice (în special carcinomul mamar și de prostată).

Tratament

Bisfosfonații sunt prima linie de tratament. Osul nou format după tratament este lamelar, nu reticular (reflectând normalizarea turnover-ului osos mai degrabă decât un efect direct asupra osteoblastelor). Repetarea curelor de tratament este orientată de recurența simptomelor și de creșterea nivelului fosfatazei alcaline. Pe lângă tratamentul pacienților simptomatici, tratamentul leziunilor asimptomatice este adecvat înainte de proceduri ortopedice la nivelul osului afectat (pentru a reduce vascularitatea), dacă există un risc semnificativ al potențialelor complicații, precum fractura oaselor lungi care susțin greutatea corporala sau fractura coloanei vertebrale, afectarea nervului sau surditate, cu implicarea craniului.

Bisfosfonații intravenos

Zoledronatul este agentul cel mai frecvent utilizat pentru boala Paget, administrat în doză unică în perfuzie timp de 15 minute. Pamidronatul este o alternativă dar perfuzia durează o perioadă mai lungă de timp și este mai puțin eficient; unii pacienți dezvoltă rezistență la medicament din motive necunoscute. Ambele medicamente pot fi asociate cu reacții la prima administrare caracterizate printr-un sindrom pseudogripal, inclusiv febră tranzitorie pentru 24–48 ore, care poate fi ameliorată cu paracetamol.

Bisfosfonații oral

Bisfosfonații oral sunt utilizați la doze mai mari decât cele utilizate pentru tratamentul osteoporozei (ex. 30 mg risedronat zilnic timp de 2 luni, sau 40 mg alendronat zilnic pentru 6 luni) și sunt mai putin eficienți decât acidul zoledronic intravenos.

Chirurgie

Protezarea șoldului sau osteotomia sunt uneori necesare pentru corecția deformărilor sau a durerii datorate bolii articulare degenerative asociate. Neurochirurgia poate fi necesară atunci când este prezentă patologia vertebrala. Osteosarcomul necesită de obicei amputare, dar excizia largă și salvarea membrelor pot avea succes în localizările distale.

Lecturi suplimentare

Ralston SH. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2013; 368:644–650.

RAHITISMUL ȘI OSTEOMALACIA

Osteomalacia reprezintă mineralizarea defectuoasă a matricii osoase nou formate sau a osteoidului. Rahitismul reprezintă un defect de mineralizare la nivelul plăcii epifizare de creștere și apare la copii în asociere cu osteomalacia.

Etiologie

Mulți factori pot determina o mineralizare defectuoasă a osteoidului. Pentru o mineralizare normală, este necesar un nivel adecvat de vitamină D, calciu și fosfat, o activitate adecvată a fosfatazei alcaline, un pH normal la suprafața osteoidului și o compoziție normală a osteoidului (**Cadranul 19.11**).

Cea mai frecventă cauză de osteomalacie este hipofosfatemia datorată hiperparatiroidismului secundar deficitului de vitamină D. Cea mai frecventă cauză la nivel mondial a deficitului de vitamină D este reprezentată de aportul alimentar redus. Pâinea, laptele și cerealele din țările cu economie dezvoltată sunt acum îmbogățite cu vitamină D. Acest aspect a dus la o incidență mult mai scăzută a osteomalaciei și rahitismului.

Vitamina D este produsă la nivelul tegumentului prin acțiunea razelor solare asupra 7-dehidrocolesterol (vezi **Fig. 19.4**). Lipsa expunerii la soare poate conduce la deficit de vitamină D, în special la indivizii care locuiesc în regiunile temperate, care mențin acoperite pe tot parcursul anului suprafețe mari de tegument.

? Cadranul 19.11 Cauze de rahitisim/osteomalacie

Deficit de aport sau absorbție al vitaminei D
- Expunere inadecvată la soare sau sinteză deficitară la nivelul pielii
- Aport alimentar scăzut
- Malabsorbție: boală celiacă, boală Crohn, gastrectomie, chirurgie bariatrică, ciroză biliară primitivă

Disfuncția 1α-hidroxilării
- Boală cronică de rinichi
- Rahitisim de tip I dependent de vitamină D – cauzat de deficitul de 1α-hidroxilază

Pierderi renale primare de fosfat
- Acidoză tubulară renală (de asemenea, prin determinarea acidozei metabolice)
- Rahitism hipofosfatemic ereditar (rahitism rezistent la vitamină D)
- Boala Dent
- Sindrom Fanconi
- Mielom multiplu
- Osteomalacia indusă de tumori

Inhibitori ai mineralizării
- Fluor, aluminiu, bisfosfonați
- Acidoză metabolică

Tulburări ale receptorului vitaminei D
- Rahitism ereditar rezistent la vitamină D (anterior cunoscut ca și Rahitisimul de tip II dependent de vitamina D)

Vitamina D este o vitamină liposolubilă, prin urmare patologia gastrointestinală poate determina malabsorbție. Gastrectomia, diferite forme de chirurgie bariatrică, fibroza chistică, boala celiaca, boala Crohn și ciroza biliara primitivă sunt cauze bine cunoscute.

Datorită implicării renale strânse în echilibrul fosfatului, o parte dintre cauzele osteomalaciei sunt determinate de către rinichi. Pierderi primare ale fosfatului la nivel renal apar în osteomalacia indusă de tumori, mielom multiplu și sindrom Fanconi. Acidoza tubulară renală proximală (tip 2) poate cauza osteomalcie datorată atat pierderilor renale de fosfat, cât și pH-ului anormal al osteoidului secundar acidozei metabolice.

Tablou clinic

Osteomalacia poate fi asimptomatică și descoperită întâmplător în urma unui consult de rutină după o fractură de fragilitate. Când este simptomatică, determină în mod caracterisic slăbiciune musculară și dureri osoase generalizate. Slăbiciunea musculară se datorează unei miopatii proximale multifactoriale, cu nivel scăzut de vitamină D, hipofosfatemie și nivel ridicat de PTH, toate contribuind la aceasta. Slăbiciunea musculară determină apariția mersului legănat caracteristic, cu dificultăți în urcarea scărilor și în ridicarea de pe scaun. Durerile osoase generalizate și hiperestezia sunt considerate a fi cauzate de hidratarea matricei demineralizate, determinând apariția unei distensii periostale. Este de obicei o durere surdă, care se accentuează prin susținerea greutății corporale și la mers. Poate fi reprodusă prin aplicarea presiunii pe stern sau pe tibie. Fracturile de stres pot apărea atunci când calitatea osului este deficitară în gestionarea stresului produs de susținerea propriei greutăți.

La nastere, rahitismul neonatal poate fi prezent sub forma de craniotabes (un craniu subțire, deformat). În primii ani de viață, se poate evidenția lățirea epifizelor la nivelul articulațiilor radiocarpiene, și proeminența joncțiunilor condrocostale, determinând apariția mătăniilor costale, sau a unui șanț la nivelul cutiei toracice (șanțul lui Harrison). La copiii mai mari, pot fi observate deformări ale membrelor inferioare. Poate de asemenea să apară și o miopatie. În cazuri severe, tetania hipocalcemică poate fi prezentă.

Explorări paraclinice

- ***Fosfataza alcalină serică*** este crescută în 90% din cazuri.
- ***Calciul seric scăzut, fosfatul scăzut***, și ***PTH-ul crescut*** sunt fiecare prezente în aproximativ jumătate din cazuri
- Nivelul seric al ***25-hidroxivitamină D3*** este scăzut, de obicei mai mic de 25 nmol/L (10 ng/mL)
- Nivelul ***FGF-23*** în ser este ridicat la numeroși pacienți cu osteomalacia indusă de tumori și în rahitismul hipofosfatemic.
- ***Radiografia*** evidențiază o mineralizare osoasă redusă. Aspectul caracteristic al osteomalaciei este reprezentat de pseudofracturile Looser. Sunt prezente linii radiotransparente înguste, perpendiculare pe cortex cu scleroză periferică. Pot fi identificate în orice localizare, dar cel mai frecvent sunt vizibile la nivelul bazinului și pelvisului.
- ***Biopsia osoasă cu marcaj cu tetraciclină*** este testul de diagnostic gold standard. Nu are aplicabilitate practică în clinică și este utilizat în principal în cercetare.

Tratament

Suplinirea vitaminei D reprezintă piatra de temelie a tratamentului. Tratamentul implică două etape: o fază inițială de încărcare pentru a reface depozitele organismului de vitamină D, și o fază ulterioară de întreținere pentru a evita recurența deficitului (vezi **Cadranul 19.9**). Toți pacienții trebuie să primească și suplimente de calciu de 1.000–1.200 mg/zi. În deficite nutriționale, recomandarea substitutivă inițială este cu vitamină D 50.000 unități/saptămână per os. Doza inițială de substituție trebuie să fie continuată timp de 6–8 săptămâni. Vitamina D este disponibilă și sub forma de injecție intramusculară; două doze de 300.000 de unități sunt de obicei suficiente pentru a reface depozitele organismului. Substituția adecvată a vitaminei D trebuie confirmată prin măsurarea repetată a nivelelor de vitamină D. Aceasta trebuie să fie urmată de o substituție de întreținere cu 800–1.000 unități de vitamină D pe zi.

Dozele pentru copii sunt mai mici și dependente de vârstă. Pacienții cu patologie gastrointestinală și cu deficit de vitamină D secundar malabsorbției necesită doze mai mari de vitamină D, de 10.000–50.000 unități pe zi.

Osteomalacia indusă de tumori este cel mai optim tratată prin rezecția neoplaziei în cauză, care de obicei este inaparentă și frecvent benignă. Aceasta conduce la o rezoluție rapidă a simptomelor.

Lecturi suplimentare

Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014; 383:1665–1676.
Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:b5664.

INFECȚII OSOASE

Osteomielita acută și cronică

Osteomielita este mai frecventă la copii și apare datorită răspândirii pe cale hematogenă către metafiza vasculară. În țările cu economie dezvoltată, are o incidență de aproximativ 8 cazuri la 100.000 de copii pe an, dar este mai frecventă în țările cu economie slab dezvoltată, sexul masculin fiind afectat de două ori mai mult decât sexul feminin. La adulți, apare în general în contextul altor patologii, precum diabetul zaharat tip 2 sau ulcerele cronice de la nivelul pielii, unde infiltrează osul prin invazie directă.

Staphylococcus este agentul responsabil pentru 90% dintre cazurile de osteomielită acută. Alți agenți ar fi *Haemophilus influenzae* și *Salmonella*; infecția cu cel din urmă poate apărea ca o complicație a siclemiei. Tabloul clasic cuprinde febră și dureri osoase localizate cu hiperestezie și edem suprapuse.

Diagnostic

- Imagistică:
  - Radiografia nu este sensibilă în infecția incipientă, dar evidențiază leziuni cronice.
  - RMN are o sensibilitate înaltă în infecția incipientă.
  - Scintigrafia este de asemenea utilă.
- ***Hemoculturile*** pot fi pozitive.
- ***Biopsia osoasă și cultura*** identifică agentul etiologic și sensibilitatea.

Tratament

Tratamentul osteomielitei se realizează cu antibiotice administrate intravenos. Trecerea la antibioterapia per os poate fi luată în calcul după 2 săptămâni, cu continuarea terapiei pentru încă 4 săptămâni. Alegerea antibioticului este determinată de agentul etiologic și de ghidurile locale. Drenajul chirugical și rezecția osului necrozat (sechestrului) poate fi necesară, însă recurența este frecventă.

Tratamentul întârziat conduce la osteomielită cronică. În osteomielita cronică, formarea fistulelor este frecventă. Osteomielita subacută este asociată cu un abces cronic intraosos (abcesul Brodie).

Osteomielita tuberculoasă

Se datorează de obicei diseminării hematogene de la un focar primar reactivat din plămâni sau din tractul gastrointestinal. Boala începe în

osul intraarticular. Coloana vertebrală este frecvent afectată (***boala Pott***), prezentând leziuni distructive ale două corpuri vertebre învecinate, conducând la colapsul lor și la o angulație acută a coloanei (gibbus). Ulterior, se formează un abces („abcesul rece"). Exudatul purulent se poate insinua între planurile țesuturilor și se poate evacua într-un punct distant de vertebrele afectate. Simptomele constau în durere locală și tumefiere ulterioară, dacă exudatul purulent colectează. Apar simptome sistemice precum astenia, febra și transpirațiile nocturne.

Tratamentul este la fel ca și în tuberculoza pulmonară, însă extins la 9 luni (vezi p.969), împreună cu imobilizarea inițială.

BOLILE NEOPLAZICE ALE OSULUI

Durerile osoase pot fi datorate mielomului multiplu, limfomului, unei tumori primare osoase sau unor metastaze secundare. Durerea este de obicei persistentă, se agravează noaptea, și sunt prezente și alte indicii clinice cum ar fi pierderea în greutate sau starea de rău generalizată.

Tumorile maligne sunt prezentate în **Cadranul 19.12**. Cele mai frecvente tumori sunt metastazele de origine bronșică, mamară sau de la nivelul prostatei. Metastazele de origine renală sau tiroidiană sunt mai puțin frecvente. Tumorile osoase primare sunt rare și sunt mai frecvent identificate la copii sau la adulții tineri.

Simptomele sunt de regulă legate de poziția anatomică a tumorii, cu durere locală osoasă. Simptomele sistemice (ex. astenia și febra) și durerile apar și pot fi corelate cu hipercalcemia. Diagnosticul metastazelor poate fi evident din istoric și din examen clinic, în special în contextul unei tumori primare cunoscute. Însă, simptomele determinate de metastazele osoase pot fi primele manifestări ale unei malignități.

Explorări paraclinice

- ***Scintigrafia osoasă*** evidențiază metastazele osoase sub forma unor zone „calde".
- ***Radiografia*** poate evidenția metastazele sub forma unor arii osteolitice cu distrucție osoasă. Metastazele osteosclerotice sunt caracteristice carcinomului de prostată.
- ***RMN*** este utilizată în particular pentru leziuni vertebrale.
- ***PET-CT*** este utilă.
- Nivelul seric al ***fosfatazei alcaline*** poate fi crescut.
- ***Hipercalcemia*** apare la 10–20% dintre pacienții cu leziuni metastatice, sau poate fi cauzată de secreția ectopică a parathormonului sau a proteinelor PTH-like.
- ***Antigenul specific prostatic (PSA, prostate-specific antigen***) și fosfataza acidă serică sunt crescute în prezența metastazelor de origine prostatică.

i **Cadranul 19.12** Neoplazii maligne ale osului

- Metastaze (osteolitice):
  - Plămân
  - Glandă mamară
  - Prostată (mai degrabă osteosclerotice)
  - Tiroidă
  - Rinichi
- Mielom multiplu
- Tumori primare osoase (rare; observate la tineri), ex.:
  - Osteosarcoame
  - Fibrosarcoame
  - Condroame
  - Tumora Ewing

Tratament

Tratamentul se realizează de obicei cu medicamente analgezice și antiinflamatorii. Radioterapia locală a metastazelor osoase ameliorează durerea și reduce riscul de fracturi patologice. Unele tumori răspund la chimioterapie; altele sunt tumori hormono-dependente și răspund la terapia hormonală. Bisfosfonații (vezi p. 483) pot ajuta simptomatic. Ocazional, fracturile patologice necesită fixare internă.

MALADIA SCHEUERMANN

Această boală afectează predominant adolescenții de sex masculin. Principala caracteristică este reprezentată de cifoza dorsală. Durerea poate fi sau nu prezentă. Etiologia este necunoscută. O teorie posibilă ar putea fi predispoziția genetică, exacerbată de antrenamentul excesiv înainte de fuziunea epifizală. Pacienții mai în vârstă cu cifoză, pot fi suspicionați de fractură osteoporotică, însă sunt depistați cu cifoză veche datorată maladiei Scheuermann. Tratamentul este axat pe exerciții posturale și evitarea factorilor declanșatori. Chirurgia poate fi realizată pentru corectarea cifozei în cazuri severe.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Rosen CJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th edn. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, American Society for Bone and Mineral Research; 2013.

Site-uri semnificative

http://nof.org *Fundația Națională a Osteoporozei - ghid util clinicienilor.*
http://www.iscd.org *Societatea Internațională a Densitometriei Clinice (- ghiduri referitoare la examenul DXA.*
http://www.nos.org.uk/ *UK Societatea Națională Britanică a Osteoporozei - informații utile și analiza unor cercetări în desfășurare.*

20 Boli infecțioase

Gavin Barlow, William L. Irving, Peter J. Moss

Noțiuni fundamentale și abilități clinice necesare în bolile infecțioase 488
Introducere 489
Agenți infecțioși 489
Abordarea clinică a pacientului cu suspiciune de boală infecțioasă 491
Anamneza 492
Examenul clinic 496
Investigații 497
Principii generale (non-antimicrobiene) în îngrijirea infecțiilor 501
Epidemiologia și prevenția infecțiilor 502
Creșterea mobilității populației 502
Schimbarea profilului clinic al bolilor infecțioase 503
Factori care limitează controlul bolilor infecțioase în țările cu nivel de trai scăzut și mediu 503
Obiectivele OMS la nivel global 503
Dobândirea infecțiilor 503
Căile de transmitere 504
Clasificarea focarelor de infecție 506
Prevenția și controlul infecțiilor 507
Mecanismele infecțiilor 509
Interacțiunile microorganism-gazdă, inclusiv microbiomul uman 509
Specificitatea microorganismelor 510
Patogeneza infecțiilor 511
Consecințele metabolice și imunologice ale infecțiilor 512
Infecțiile virale 513
Rezultatele infecției virale a celulelor gazdă 513
Infecții virale ce afectează pielea și mucoasele 513
Erupții virale veziculare 513
Erupții virale maculopapulare 517
Infecțiile virale ale tractului respirator 519
Infecțiile de căi respiratorii superioare 519
Infecțiile de căi respiratorii inferioare 520
Infecțiile virale sistemice 521
Infecțiile virale ale sistemului nervos 526
Infecțiile virale ale tractului gastrointestinal 529
Hepatitele virale 530
Virusurile și bolile maligne 530
Febrele virale hemoragice 531
Medicamente antivirale 533
Medicamente anti-herpesvirus 533
Medicamente anti-gripale 534
Medicamente anti-hepatitice B 534
Alte medicamente 534
Interferonii 534
Encefalopatiile spongiforme transmisibile (bolile prionice) 535
Infecțiile bacteriene 535
Infecțiile bacteriene obișnuite 535
Infecțiile bacteriene cutanate și de țesuturi moi 535
Infecțiile stafilococice invazive 536
Boli cutanate mediate de toxine 537
Infecțiile bacteriene ale tractului respirator 537
Infecțiile tractului respirator superior 537
Infecțiile tractului respirator inferior 538
Infecțiile bacteriene ale tractului gastrointestinal 539
Infecțiile bacteriene ale sistemului cardiovascular 544
Infecțiile bacteriene ale sistemului nervos 545
Meningita bacteriană 545
Infecții mediate de toxine 546
Infecțiile bacteriene sistemice/multi-sistem 547
Infecțiile bacteriene din țările tropicale și în curs de dezvoltare 550
Boli cutanate, de țesuturi moi și oftalmologice 550
Infecții gastrointestinale 553
Infecții sistemice 555
Alte infecții bacteriene 558
Terapiile antibiotice 559
Infecțiile fungice 559
Infecțiile fungice sistemice 559
Infecțiile fungice subcutanate 561
Infecțiile fungice superficiale 562
Medicamente antifungice 562
Poliene 562
Azoli 562
Echinocandine 562
Fluctozine 562
Alilamine 563
Infecțiile cu protozoare 563
Protozoare cu tropism sanguin și tisular 563
Malaria 563
Tripanosomiaza 567
Leishmanioza 569
Alte boli cu protozoare sanguine și tisulare 570
Protozoarele gastrointestinale 571
Infecțiile helmintice 573
Nematodele 574
Paraziții tisulari 574
Nematode intestinale umane 576
Nematode zoonotice 578
Trematodele 578
Trematodele hidrice 578
Trematodele cu transmitere alimentară 580
Cestodele 580
Artropodele ectoparazite 581
Reacțiile de hipersensibilitate locală 581
Infecțiile cu ectoparaziți stabili 582
Scabia 582
Tungaza 582
Miaza 582
Otrăvirile sistemice 582
Vectorii infecțioși 582

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Infecțiile care îmbracă forme clinice ușoare pot fi îngrijite ambulator de către medicul de familie. Formele severe și complicate de infecții trebuie să beneficieze de îngrijire medicală de specialitate în bolile infecțioase, necesitând spitalizare în secții sau spitale de boli infecțioase sau în spitale multidisciplinare, care trebuie să aibă medic specialist în boli infecțioase, medic specialist epidemiolog, precum și laborator de microbiologie clinică.

Formele critice de infecții necesită spitalizare în serviciile de terapie intensivă ale spitalelor de boli infecțioase sau în serviciile de terapie intensivă ale spitalelor multidisciplinare. Tratamentul bolilor infecțioase presupune deseori o strânsă colaborare interdisciplinară și bune abilități de muncă într-o echipă multidisciplinară.

Principalele abilități clinice necesare pentru gestionarea bolilor infecțioase sunt:

- efectuarea unei anamneze amănunțite în vederea stabilirii istoricului bolii și a identificării factorilor de risc.
- cunoașterea distribuției geografice a diferiților agenți patogeni și a formelor clinice de boală generate de către aceștia.
- cunoașterea rolului medicilor de laborator în efectuarea și interpretarea rezultatelor testelor microbiologice complexe.

Cea mai bună modalitate de a învăța bolile infecțioase este urmărirea atentă a pacienților pe parcursul efectuării investigațiilor și tratamentului. Pacienții trebuie evaluați clinic în momentul prezentării în camera de gardă sau camera de consultații, ocazie cu care vor fi analizate în dinamică și investigațiile efectuate, care la nevoie pot fi discutate cu medicul curant al pacientului, precum și cu medici din alte specialități. În cazul apariției unor probleme pe parcursul evoluției clinice (ex. reacții adverse la antibiotice sau necesitatea escaladării antibioticoterapiei) se impune efectuarea unei analize care să aprecieze dacă evaluarea inițială, investigațiile și antibioticoterapia de primă intenție au fost adecvate, după care se vor efectua modificările terapeutice necesare și vor fi atent urmărite evoluția clinică și etapele ulterioare de îngrijire (ex. necesitatea dezescaladării antibioticoterapiei), precum și diagnosticul final.

NOȚIUNI DE BAZĂ

Deși este necesar ca toți medicii să posede noțiuni de bază despre o gamă largă de boli infecțioase, studenții la medicină și rezidenții pot fi copleșiți și se pot pierde în numărul mare de boli infecțioase (dintre care unele sunt rare sau sunt prezente numai în zonele tropicale), nereușind să identifice care sunt noțiunile fundamentale pe care trebuie să și le însușească. **Cadranul 20.1** prezintă o încercare de a identifica principalele infecții, principalele urgențe în bolile infecțioase, principalii agenți patogeni, noțiuni pe care trebuie să le cunoască bine toți medicii, indiferent de specialitatea lor.

Cadranul 20.1 Principalele infecții; principalele urgențe în bolile infecțioase; principalii agenți patogeni; principalele concepte și principii în îngrijirea bolilor infecțioase

„Top 10" infecții
- Infecții respiratorii (inclusiv pneumonii)
- Boli diareice acute
- Tuberculoza
- Infecția HIV
- Hepatita cu virus hepatitic B și C
- Malaria
- Infecții de tract urinar
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi
- Meningita
- Bacteriemia cu *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli* (vezi Capitolul 8)

„Top 10" urgențe în bolile infecțioase
- Sepsis
- Pneumonie comunitară severă
- Pacient întors recent dintr-o călătorie în zonă cu risc epidemiologic
- Pacient cu infecție HIV în stare gravă
- Meningite și encefalite
- Endocardite
- Fasceite necrozante
- Artrite septice
- Controlul infecției în bolile transmisibile cu agenți înalt patogeni (ex. Ebola, gripa aviară etc., vezi p. 507)
- Neutropenia febrilă (vezi p. 116)

„Top 10" agenți patogeni
- *Streptococcus pneumoniae*
- Virusul gripal A
- *Mycobacterium tuberculosis*
- HIV
- *Plasmodium falciparum*
- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus aureus* (inclusiv meticilino-rezistent)
- Bacterii Gram-negative multirezistente la antibiotice (vezi p. 167)
- *Candida albicans*
- Virusurile hepatitice B și C

„Top 10" concepte și principii în îngrijirea bolilor infecțioase
- Sepsis
- Controlul surselor de infecție
- Identificarea punctului de plecare al infecției în bacteriemii
- Îngrijirea multidisciplinară a infecțiilor
- Confidențialitatea în îngrijirea infecției
- Măsuri de prevenire și control în infecții
- Controlul focarelor de infecție
- Imunizarea
- Starea de imunosupresie
- Rehidratarea pe cale orală

NOȚIUNI FUNDAMENTALE ȘI ABILITĂȚI CLINICE NECESARE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Anamneza

Mulți pacienți cu boli infecțioase prezintă simptome care sunt înalt sugestive pentru o anumită boală infecțioasă. Alți pacienți se pot prezenta la medic cu simptome nespecifice (ex. febră, vărsături sau erupții cutanate), care nu pot orienta diagnosticul către o anumită boală infecțioasă. De aceea, în bolile infecțioase efectuarea unei anamneze amănunțite și identificarea unui istoric complet al bolii sunt elemente esențiale pentru a formula un diagnostic (**Cadranul 20.2**). O descriere detaliată a întrebărilor care trebuie adresate pacientului în vederea identificării factorilor de risc va fi prezentată ulterior în acest capitol (vezi p. 492), dar întrebarea crucială este ***„De ce acest pacient, din acest loc, s-a prezentat în acest moment, cu aceste simptome?"***

Examenul obiectiv

O examinare clinică completă a pacientului este esențială la pacienții cu febră sau alte semne sugestive de boală infecțioasă. Atunci când localizarea infecției nu este sugerată de anamneză și de istoricul bolii, semnele obiective decelate la examenul clinic pot orienta diagnosticul către o anume boală infecțioasă. Figura de mai jos ilustrează lista agenților patogeni care produc cel mai frecvent infecții la nivelul diferitelor țesuturi și organe, permițând astfel trecerea de la un sindrom clinic la un posibil agent etiologic.

INTRODUCERE

„Infecția" este definită ca un proces în care agenții patogeni se multiplică și invadează anumite țesuturi ale organismului gazdă. Termenul de „infecție" ar trebui rezervat situațiilor în care agenții patogeni produc leziuni la nivelul țesuturilor și nu ar trebui utilizat atunci când un microorganism este prezent fără a produce leziuni sau efecte negative, fenomen cunoscut sub numele de „colonizare". Majoritatea microorganismelor nu au efect patogen. Relațiile dintre microorganismele colonizatoare și sănătatea organismului uman au fost descifrate din ce în ce mai mult în studiile efectuate asupra microbiomului uman (vezi p. 504). Cu toate acestea, unele microorganisme, inclusiv bacteriile colonizatoare (ex. *Staphylococcus aureus*) păstrează un potențial de a provoca infecții în anumite circumstanțe.

Agenți infecțioși

Agenții etiologici ai bolilor infecțioase pot fi împărțiți în patru grupe distincte:

Prionii sunt cei mai simpli agenți infecțioși, fiind alcătuiți dintr-o moleculă proteică unică. Ei nu conțin acid nucleic și prin urmare nu

Cadranul 20.2 Anamneza în bolile infecțioase

Pacient

- Vârstă:
  - Copiii mici și vârstnicii sunt mai susceptibili la unele boli infecțioase și au risc mai mare pentru forme severe de boală decât adulții tineri.
- Sex: există infecții specifice unui anumit sex:
  - Orhiepididimită și prostatită la bărbați
  - Boală inflamatorie pelvină la femei
  - Sindromul de șoc toxic asociat „tamponului" la femei.
- Profesie:
  - Contactul apropiat cu animalele crește riscul bolilor infecțioase cu sursă de infecție animală (zoonoze).
  - Personalul medical este expus la infecții pe care le poate dobândi de la pacienții pe care îi îngrijește.
- Prezența comorbidităților și imunodepresiei:
  - Unele boli infecțioase (ex. meningita bacteriană, pneumonia pneumococică) pot afecta și indivizii sănătoși.
  - Majoritatea bolilor infecțioase sunt mai frecvente la pacienții imunodeprimați, dar la aceștia debutul clinic poate fi mai puțin zgomotos, iar forma clinică de boală mai puțin severă.
  - Unele comorbidități cresc riscul pentru anumite tipuri de infecție (ex. golirea incompletă a vezicii urinare în boli neurologice crește riscul de infecție a tractului urinar).
  - Imunodepresia semnificativă (ex. pacienții cu transplante de organe sau cu boli oncohematologice) crește riscul de infecții oportuniste invazive cu fungi (ex. *Candida* spp., *Aspergillus* spp.), virusuri cu patogenitate scăzută și cu micobacterii non-tuberculoase sau atipice (ex. *Mycobacterium avium*).
- Status socio-economic
  - Malnutriția, igiena precară, lipsa apei potabile, lipsa locuinței și supra-aglomerația sunt factori care cresc riscul pentru o serie de infecții numite „bolile sărăciei
- Comportamente și activități la risc:
  - Consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă au risc crescut pentru a dezvolta bacteriemii și infecții cu virusuri transmise pe cale sanguină (VHB, VHC, VHD, HIV).
  - Persoanele care întrețin relații sexuale neprotejate au risc crescut pentru a dobândi infecții cu transmitere sexuală (vezi Capitolul 37).
  - Înotul în apă dulce reprezintă un factor de risc pentru leptospiroză și (în anumite zone geografice) pentru schistosomiază.
  - Animalele de companie pot transmite unele boli infecțioase, inclusiv boala ghearelor de pisică sau toxoplasmoza.
- Contact cu persoane bolnave:
  - Unele infecții apar brusc, sub forma unor focare de infecție (ex. toxiinfecțiile alimentare) care afectează mai multe persoane din aceeași locuință sau din anturajul apropiat.
- Expuneri neobișnuite:
  - Atunci când în prima etapă anamneza nu a evidențiat elemente orientative pentru o anumită infecție se recomandă reluarea anamnezei, pentru identificarea unor activități neobișnuite (ex. explorarea peșterilor, curățarea acvariilor, restaurarea operelor de artă, repararea sistemelor de climatizare), a căror prezență poate sugera anumite boli infecțioase. Dacă nu întrebi, s-ar putea să nu afli niciodată.

Loc

- Un istoric detaliat al călătoriilor recente este uneori esențial pentru diagnostic (vezi p. 492):
- O călătorie recentă în țările tropicale și subtropicale poate fi un factor de risc pentru o serie de boli infecțioase, inclusiv pentru malarie, febra Dengue și febra tifoidă.
- Unele boli infecțioase cronice (ex. tuberculoza, infecția cu VHB sau VHC) pot fi dobândite în timpul copilăriei petrecute în regiuni geografice endemice, după care urmează o lungă perioadă asimptomatică, ele devenind manifeste clinic la vârsta adultă.
- Trebuie avute în vedere epidemiile recente cu o anumită distribuție geografică (ex. epidemia de sindrom respirator acut sever prudusă în 2012 de MERS-CoV în Orientul Mijlociu sau epidemia de Ebola din Africa Centrală).
- Contactul cu serviciile medicale:
  - Persoanele instituționalizate (ex. aziluri de bătrâni) au risc crescut de a dezvolta unele boli infecțioase, care îmbracă de obicei forme severe, ce necesită spitalizarea (ex. pneumonia nosocomială, infecția cu Clostridium difficile).
  - Există diferențe semnificative între diversele zone geografice ale lumii în ceea ce privește incidența rezistenței bacteriilor la antibiotice, astfel încât pacienții care au călătorit recent sau au fost spitalizați recent în alte țări pot fi colonizați și ulterior pot dezvolta infecții cu bacterii al căror profil de rezistență la antibiotice este diferit de cel observat în țara de origine.

Timp

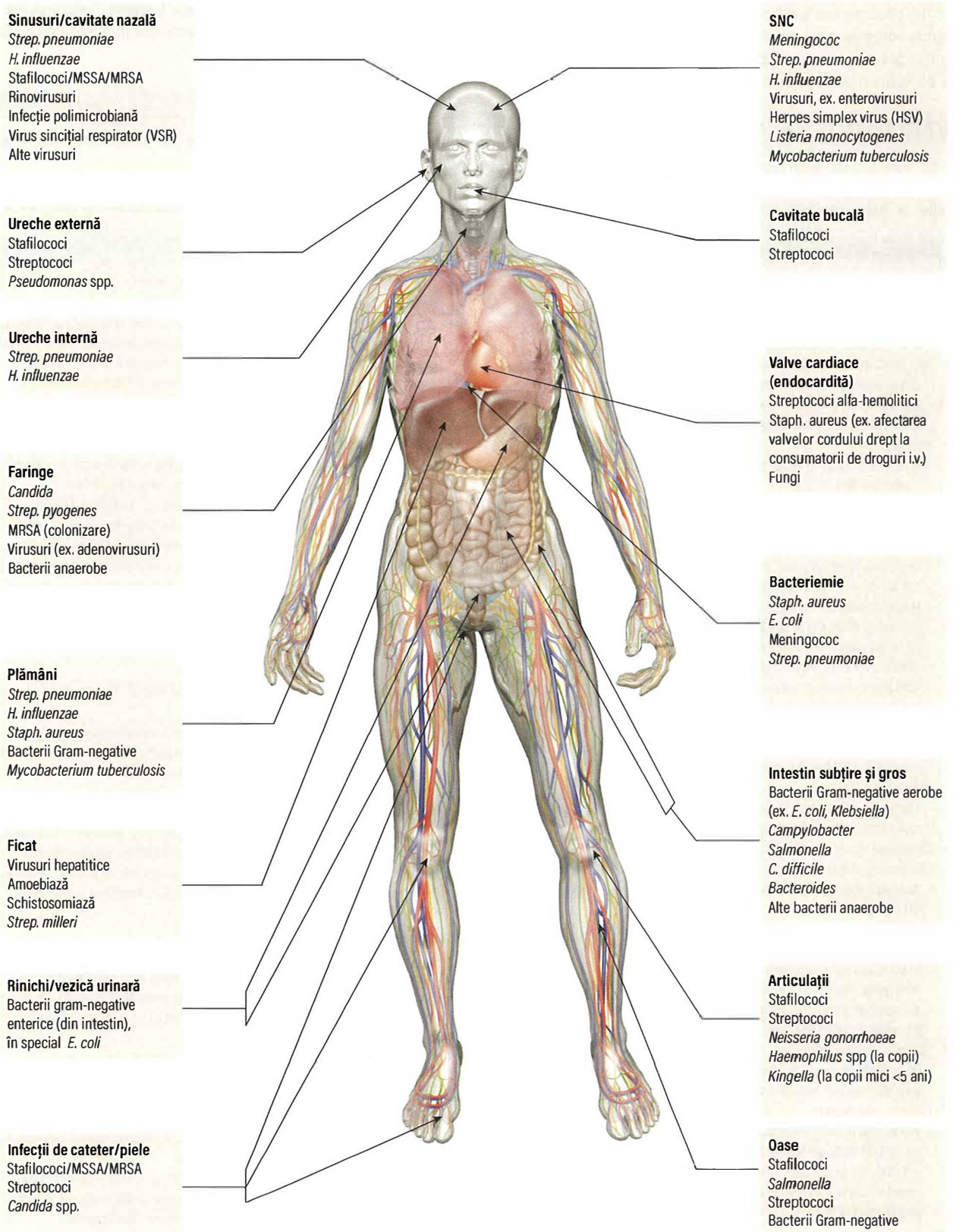
- Este foarte utilă descrierea cronologică a apariției și ulterior a dispariției diferitelor simptome pe parcursul evoluției bolii.
- Simptomele bolilor infecțioase virale și bacteriene apar de obicei la câteva zile după momentul infectării.
- Persistența simptomelor pentru o durată de peste 2 săptămâni sugerează o infecție cronică (ex. tuberculoză, leishmanioză, bruceloză, infecție HIV) sau o boală non-infecțioasă (ex. boală autoimună sau boală malignă).
- Apariția bruscă a unor simptome severe sugerează implicarea unui agent patogen foarte virulent, fapt ce impune instituirea urgentă a unui tratament etiologic empiric, înainte de a avea rezultatele testelor de laborator necesare pentru identificarea agentului etiologic și pentru stabilirea sensibilității acestuia la antibiotice.
- Unele boli infecțioase au o evoluție caracteristică a unor simptome (ex. febra bifazică în Dengue sau „febra Katayama" urmată de hematurie în infecția cu *Schistosoma haematobium*.

Simptome

- Precizarea clară și cronologică a listei simptomelor sistemice, precum și a celor specifice unui organ este crucială pentru diagnosticul bolilor infecțioase.
- Sepsisul este o infecție severă care trebuie întotdeauna avută în vedere, deoarece impune instituirea de urgență a unei antibioticoterapii empirice, în vederea reducerii mortalității asociate (vezi Capitolul 8).
- Unele simptome sugerează implicarea unui anumit organ/sistem sau a unui anumit situs anatomic, cum ar fi: durerea localizată la o articulație pentru artrită, icterul pentru hepatită, diareea muco-piosanguinolentă pentru dizenterie.
- Alte simptome sunt nespecifice, putând să apară în numeroase boli infecțioase și neinfecțioase (ex. cefalee, vărsături, diaree apoasă). Prezența acestor simptome nu trebuie asociată cu o afectare specifică de organ.
- Unele boli infecțioase au niște elemente clinice patognomonice, care dacă sunt corect descrise, vor fi foarte sugestive pentru un anumit diagnostic (ex. eritemul migrator pentru boala Lyme, aspectul curbei febrile pentru febra tifoidă).

dețin informație genetică. Capacitatea lor de a se răspândi în interiorul organismului gazdă se bazează pe inducerea conversiei proteinei prionice endogene PrP^{c} într-o proteină izoformă anormală, rezistentă la acțiunea proteazelor, denumită $PrPS^{c}$ sau PrP^{Res}. Bolile prionice sunt descrise la p. 535.

Virusurile conțin atât proteine, cât și un acid nucleic (fie ARN, fie ADN), având astfel informația genetică pentru propria reproducere. Cu toate acestea, virusurile nu se pot replica autonom în afara celulei gazdă, motiv pentru care ele pătrund și se multiplică numai în interiorul celulei gazdă, „deturnând" și utilizând structurile și mecanismele



MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent; MSSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil; VSR, virus sincițial respirator.

replicative ale celulei gazdă. Virusurile au dimensiuni mici (diametru <300 nanometri) și posedă un singur tip de acid nucleic, fiind clasificate în virusuri cu ADN și virusuri cu ARN.

Bacteriile au dimensiuni mai mari decât virusurile. Majoritatea bacteriilor posedă un perete celular, care îmbracă la exterior membrana celulară. Unele bacterii (ex. *Mycoplasma* spp.) posedă la exterior numai membrană celulară, motiv pentru care ele sunt în mod natural rezistente la antibioticele care acționează la nivelul peretelui celular, cum ar fi β-lactaminele (penicilina, cefalosporinele) și glicopeptidele (vancomicina) (vezi **Capitolul 8**).

Eucariotele sunt cele mai complexe macroorganisme infecțioase, în această categorie fiind incluse protozoarele unicelulare, paraziții multicelulari (helminții) și fungii (care pot fi unicelulari sau filamentoși). De asemenea, insectele și arahnidele conțin specii care pot cauza diverse boli la om.

Figura de la pagina 490 oferă o imagine de ansamblu asupra microorganismelor care determină mai frecvent infecții la om. **Fig. 20.1** arată distribuția geografică globală aproximativă a unor agenți patogeni umani în 2019.

Lecturi suplimentare:

http://bsac-vle.com/ *British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) Virtual Learning Environment.*
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1 *WHO Model List of Essential Medicines.*
https://www.britishinfection.org/trainees/ *British Infection Association (BIA).*
https://www.jrcptb.org.uk/specialties/infectious-diseases-and-tropical-medicine *Joint Royal Colleges of Physicians Training BoardInfectious Diseases and Tropical Medicine.*
https://www.rcplondon.ac.uk/education-practice/advice/specialty-spotlight-infectious-diseases *Royal College of Physicians: Specialty Spotlight – Infectious Diseases.*

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI SUSPECTAT DE O BOALĂ INFECȚIOASĂ

Febra este considerată elementul clinic esențial într-o infecție, dar nu toate bolile febrile au etiologie infecțioasă și nu toate infecțiile au febra în tabloul lor clinic. **Fig. 20.2** oferă un algoritm de abordare clinică a pacientului cu febră acută de cauză necunoscută. Febra este de obicei intermitentă, deci poate să nu fie identificată în momentul prezentării pacientului la medic. La pacienții vârstnici, febra poate lipsi uneori în timpul infecțiilor. Hipotermia (temperatură <36°C) poate înlocui uneori febra în timpul infecției, aceasta reprezentând un factor de prognostic nefavorabil. Virulența agentului patogen și răspunsul imun al gazdei sunt responsabile pentru expresia clinică a bolii. Tabloul clinic este uneori sugestiv pentru o anumită boală infecțioasă și permite formularea unui diagnostic de etapă. Atunci când poate fi calculată durata perioadei de incubație (intervalul dintre contactul infectant și debutul clinic), aceasta poate fi sugestivă pentru diagnostic (ex. incubația în varicelă este de până la 21 de zile). Localizarea, aspectul și distribuția unei erupții cutanate pot fi sugestive pentru diagnostic (ex. erupția din herpes zoster). Tusea, prezența sputei și a junghiului toracic pot sugera o pneumonie franco lobară. Febra și redoarea de ceafă sunt înalt sugestive pentru meningită, dar aceste semne clinice nu oferă informații despre agentul etiologic al meningitei.

Cei trei piloni esențiali în evaluarea și tratamentul unui pacient cu febră, suspectat de o boală infecțioasă sau de sepsis sunt:

- ***Evaluarea severității bolii*** se bazează pe rezultatele examenului clinic și pe rezultatele testelor biologice la prezentarea inițială a pacientului și apoi pe urmărirea acestora în dinamică.
- ***Evaluarea diagnostică*** se bazează pe anamneză, examen clinic și pe interpretarea testelor de laborator disponibile la prezentarea

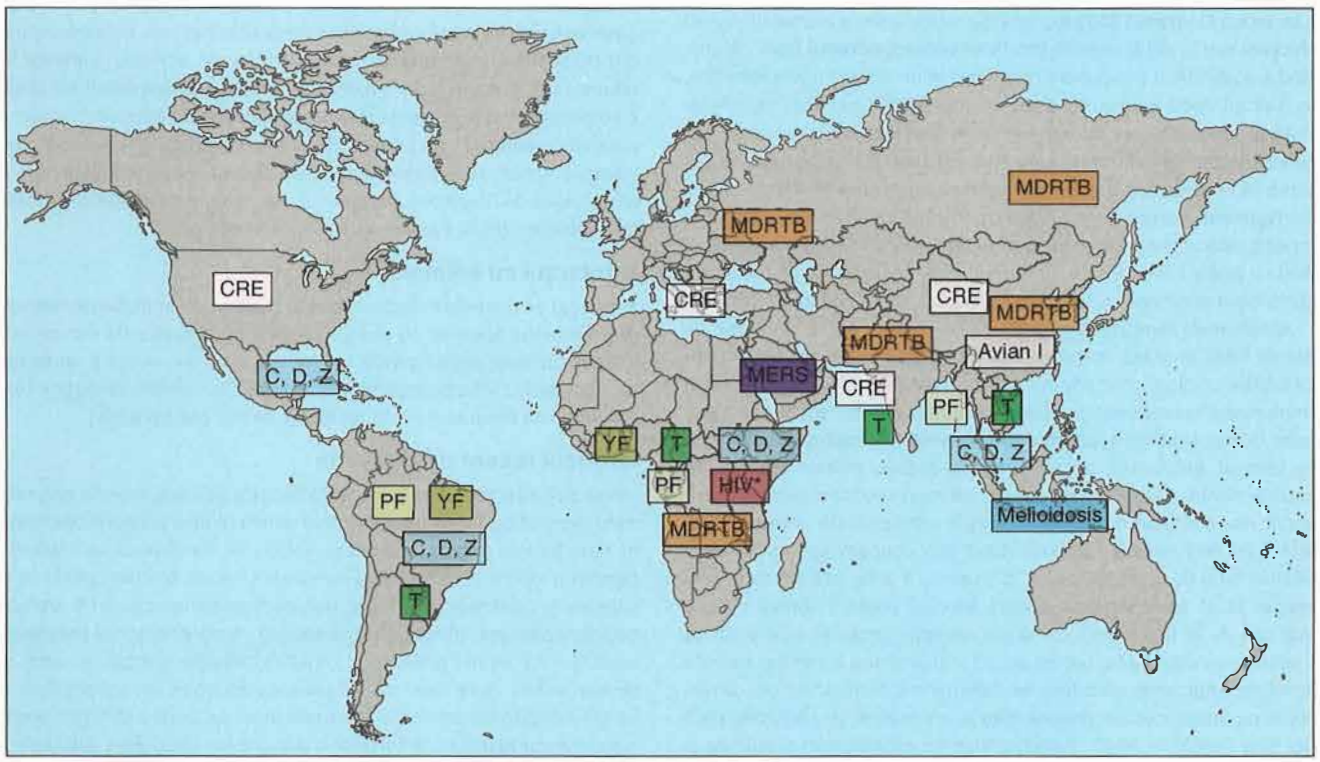


Fig. 20.1 Distribuția globală aproximativă a unor agenți patogeni umani, în 2019. Această hartă nu este exhaustivă și nici foarte precisă din punct de vedere geografic, motiv pentru care ea nu trebuie utilizată pentru a ghida practica clinică. Ar trebui consultată întotdeauna o sursă suplimentară de încredere (ex. Travel Health Pro). Avian I, gripa aviară; C, virusul Chikungunya; CRE, *Enterobacteriaceae* rezistente la carbapeneme; D, virusul Dengue; HIV, virusul imunodeficienței umane (distribuție globală, dar cu prevalența cea mai mare în Africa); MDRTB, tuberculoză multidrog-rezistentă; MERS, sindromului respirator din Orientul Mijlociu; PF, malaria *Plasmodium falciparum*; T, febra tifoidă; YF, febra galbenă; Z, virusul Zika.

inițială a pacientului și apoi completate în dinamică (vezi în cele ce urmează), în contextul anamnezei și examenului fizic.

- ***Stabilirea managementului*** bolii se bazează pe corelarea rezultatelor evaluărilor efectuate cu măsurile terapeutice cheie necesare pacientului. Deciziile se vor lua în funcție de gravitatea și de etiologia probabilă a infecției. Măsurile terapeutice necesare includ: administrarea unui tratament etiologic antimicrobian; reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale intravenoasă; oxigenoterapia; controlul surselor de infecție (ex. drenarea unui abces); măsuri de prevenire și control a infecției (vezi în cele ce urmează); măsuri de suport fiziologic avansat pentru formele severe/critice de boală.

O anamneză amănunțită poate fi efectuată la un pacient stabil din punct de vedere fiziologic, dar aceasta poate fi amânată până la stabilizarea pacientului în cazul unui sepsis sever sau până la izolarea pacientului în cazul unei infecții cu risc crescut de contagiozitate. Recunoașterea, diagnosticarea și tratamentul sepsisului sunt prezentate în **Capitolul 8**.

Evaluarea diagnostică

Anamneza, examenul clinic și investigațiile efectuate au ca obiectiv identificarea sediului infecției și a agentului/agenților etiologic(i) ai acesteia. În **Cadranele 20.3–20.5** sunt prezentate corelațiile dintre diferitele simptome, diferiții factori de risc, diferitele modificări decelate la examenul clinic și localizarea/etiologia infecției. **Cadranul 20.6** prezintă diferitele etape ale diagnosticului de infecție și precizează cum și de ce sunt stabilite aceste etape.

Anamneza

Anamneza este cea mai importantă componentă a evaluării diagnostice. Trebuie efectuată o anamneză detaliată, sistematică, cu întrebări specifice despre tipul, momentul apariției și periodicitatea simptomelor (a se vedea **Cadranul 20.1**), în corelație cu expunerea la anumiți agenți infecțioși sau la alți factori de risc (a se vedea **Cadranul 20.4**). Atunci când s-a identficat o expunere potențială la un anumit agent infecțios, dacă simptomele au debutat după un interval de timp mai mare decât limita superioară a perioadei de incubație specifice infecției respective, atunci acest diagnostic este puțin probabil. În multe situații este inutilă luarea în considerare a perioadei de incubație, spre exemplu: atunci când agentul patogen care a produs o infecție invazivă este o bacterie ce poate coloniza frecvent gazda (ex. bacteriemia cu *Staph. aureus*); atunci când nu poate fi identificată o expunere anterioară (contact infectant); atunci când anamneza și examenul clinic nu pot orienta diagnosticul.

Simptomele sunt deseori nespecifice (ex. un istoric de 3 zile de astenie fizică marcată, inapetență și frisoane), dar ele pot totuși conduce către un diagnostic printr-o interpretare atentă (ex. prin corelarea simptomelor cu expunerea pacientului la un anumit agent infecțios/ factor de risc și luând în considerare și rezultatele examenului clinic și ale testelor efectuate). La pacienții cu sepsis, trebuie luate toate măsurile pentru a stabili un diagnostic cât mai precoce și pentru a institui cât mai devreme o antibioticoterapie adecvată. De aceea, anamneza completă trebuie obținută după sau concomitent cu inițierea tratamentului de urgență (vezi p. 157) pentru a evita întârzierea inițierii terapiei. Dacă pacientul este confuz, istoricul poate fi obținut de la o rudă sau de la un prieten. Cu unele excepții, pacienții care prezintă simptome cu debut acut recent au cel mai probabil o infecție cauzată de microorganisme care tind să determine infecții acute (ex. pneumonie cu *Streptococcus pneumoniae* la un pacient cu un istoric de 3 zile, care constă în febră, frisoane, tuse cu expectorație purulentă și junghi toracic). Pacienții cu un istoric mai lung al simptomatologiei au o probabilitate mai mare să prezinte o infecție cauzată de microorganisme care determină infecții cronice (ex. tuberculoză pulmonară la un pacient cu un istoric de 2 luni, care constă în diaforeză, scădere ponderală și tuse productivă cu spută hemoptoică, la o persoană care a trăit până de curând în Africa sub-sahariană).

Informațiile cheie din anamneza pacientului includ:

Vârsta

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la unele infecții (ex. infecția cu *Clostridium difficil*e sau pneumonia pneumococică). Unele infecții (ex. mononucleoza infecțioasă, varicela) sunt mai puțin frecvente la vârstnici, dar atunci când apar la vârstnic îmbracă forme mai severe.

Sexul

Unele infecții sunt specifice unui anumit sex, cum ar fi orhiepididimita sau prostatita la bărbați și boala inflamatorie pelvină sau sindromul de șoc toxic asociat „tamponului" la femei..

Profesia

Legătura dintre profesie și o anumită infecție poate fi uneori decisivă pentru diagnostic. Astfel, cadrele medicale sunt mai expuse la anumite infecții, unele cu transmitere aeriană (ex. varicelă, tuberculoză), altele cu transmitere pe cale fecal-orală (ex. infecție cu rotavirus) și altele pe cale sanguină, prin înțepătură accidentală cu un ac utilizat la un pacient (ex. virusurile hepatitice B, C, D). Profesorii sunt mai expuși la infecțiile copilăriei. Profesiile care vin în contact apropiat cu animale sunt mai expuse la zoonoze.

Simptomele

Cadranul 20.3 oferă exemple de simptome care conduc către un anumit diagnostic de boală infecțioasă sau către un diagnostic diferențial.

Contactul cu o persoană infectată

Anamneza trebuie să încerce să identifice un eventual contact cu alte persoane care prezentau simptome similare sau care au fost diagnosticate cu o anumită infecție. De exemplu, un pacient cu o erupție veziculară recent apărută trebuie întrebat dacă a venit în contact cu o persoană cu varicelă sau herpes zoster în ultimele 21 de zile (limita superioară a perioadei de incubație pentru varicelă). Un pacient cu gastroenterită trebuie întrebat dacă prezintă simptome similare vreuna din persoanele împreună cu care a consumat aceleași alimente în ultimele zile, precum și dacă a venit în contact înaintea debutului clinic cu o persoană care prezenta simptome similare. Un pacient cu abcese cutanate recurente va fi întrebat despre contactul cu alte persoane cu infecții cutanate recurente (ex. pentru a evalua riscul de transmitere a unor tulpini de *Staphylococcus aureus* secretoare de leukocidină Panton-Valentine (PVL, *Panton-Valentine leukocidin*).

Contactul cu animale

Pacientul va fi întrebat dacă a venit în contact cu animale domestice (ex. contactul apropiat cu pisicile reprezintă un factor de risc pentru infecția cu *Toxoplasma gondii*, iar contactul cu oile poate fi un factor de risc pentru infecția cu *Coxiella burnetii*) și animale sălbatice (ex. contactul cu lilieci reprezintă un factor de risc pentru rabie).

Istoricul recent de călătorie

Unele boli infecțioase au prevalență semnificativ mai mare în anumite zone geografice. La un pacient întors recent dintr-o călătorie efectuată în afara țării de origine, anamneza trebuie să stabilească un itinerariu detaliat al călătorie, incluzând și eventualele escale. Trebuie luate în considerare și călătoriile anterioare, deoarece unele infecții pot fi cronice sau recurente (ex. infecția cu *Plasmodium vivax*). Anamneza trebuie să identifice nu numai țările, ci și zonele/localitățile vizitate, precum și durata ședерii. Spre exemplu, o ședere prelungită într-un sat dintr-o junglă îndepărtată prezintă riscuri mult mai mari pentru sănătate decât o ședere scurtă într-un hotel dintr-o stațiune turistică, chiar dacă cele 2 locații se află în aceeași țară. Trebuie cerute informații referitoare la sursa alimentelor și apei consumate, la activitățile recreative (înot), la contactul cu animale și insecte sau cu persoane bolnave în timpul voiajului. De asemenea, pacientul trebuie întrebat dacă a avut contacte sexuale neprotejate, dacă a consumat droguri sau dacă a efectuat tratamente medicale injectabile în timpul vacanței.

Factori de risc / Expuneri

- Vârstă
- Profesie
- Contact cu alte persoane
- Contact cu animale
- Călătorii recente
- Alimente și băuturi
- Expunere sexuală
- Sarcină
- Consum de droguri/expunere la ace contaminate cu sânge
- Activități de agreement

Istoricul/cronologia simptomelor

- Desfășurare cronologică în timp a simptomelor/cronicitate/periodicitate
- Febră, transpirații, frisoane
- Erupții/adenopatii/colecții fluctuente (abcese)
- Cefalee/agitație/confuzie/convulsii
- Otalgie/otoree; rinoree/obstrucție nazală/strănut; simptome oculare; durere la nivelul sinusurilor frontale/maxilare; dificultăți la deglutiție (ex. în candidoză orofaringiană)
- Tuse/spută (seromucoasă/mucopurulentă/hemoptoică)/dispnee/junghi toracic
- Durere abdominală (caracter/localizare/iradiere); simptome digestive (diaree/vărsături).
- Simptome urinare: disurie/polakiurie/hematurie etc.
- Simptome genitale: secreții (seroase/purulente)/durere/prurit/ulcerații etc.
- Dureri la nivelul membrelor, edem, eritem, tegumente calde.
- Dureri osoase, articulare sau la nivelul coloanei vertebrale; fenomene inflamatorii locale: edem, eritem, tegumente calde

Antecedente personale patologice

- Infecții anterioare
- Comorbidități
- Cauze de imunosupresie
- Prezența de materiale protetice/dispozitive
- Istoricul vaccinărilor
- Medicamente
  - antibioticoterapie recentă
  - terapie imunosupresoare
  - antisecretorii gastrice
  - terapie antivirală (HIV/VHB/VHC).
- Alergii/intoleranțe

Investigații generale

Hemogramă completă
Uree/creatinină/electroliți
Enzime hepatice (ALT, AST, GGT)
Proteina C reactivă
Alți biomarkeri (ex. procalcitonină) conform ghidurilor naționale/locale
Lactat (valori crescute în sepsis)
Probe de coagulare (modificate în sepsis, hepatită)
Număr limfocite T CD4/viremie HIV (la pacienții cu infecție HIV)
Alte teste, atunci când sunt necesare (ex. autoanticorpi, hormoni tiroidieni, feritină)
ECG (ex. pericardită, miocardită)

Investigații radiologice

Radiografie toracică
Ecografie
Ecocardiografie
CT
RMN
Imagistică nucleară, dacă este disponibilă și adecvată – va fi recomandată după o discuție între clinician și radiolog

Examen clinic complet

- Temperatura – trebuie măsurată în mod repetat
- Tegumente: icter, erupții cutanate, hemoragii subunghiale, plăgi, ulcere cutanate (înaintea examenului clinic trebuie îndepărtate hainele și pansamentele)
- Dispozitive/proteze/catetere (ex. branule, dispozitive cardiace, sonde urinare etc.)
- Redoare de ceafă (sugerează meningită)
- Ochi: conjunctivită, fotofobie
- Cavitate bucală, faringe (afte, ulcerații, peteșii), urechi și cavitate nazală
- Ganglioni limfatici (adenopatii periferice)
- Sufluri cardice (sugerează endocardită)
- Torace: sindrom de condensare (sugerează pneumonie)
- Abdomen
- Aparat genitourinar/rect
- Membre inferioare/oase/articulații/coloană vertebrală
- Fenomene inflamatorii locale: eritem, edem, durere, tegumente calde

Prevenția și controlul infecțiilor

Rezolvarea problemelor

Diagnostic diferențial

Diagnostic

Tratament

- Îngrijiri multidisciplinare
- Luarea deciziilor împreună cu pacientul
- Antimicrobiene / alte medicamente (după caz)
- Controlul sursei de infecție (ex. drenarea abcesului)
- Identificarea punctului de plecare pentru bacteriemii (ex. endocardită, cateter)
- Reevaluare dacă diagnosticul nu este clar sau dacă starea pacientului nu se ameliorează sau se deteriorează

Examene microbiologice/ virusologice

Trebuie recoltate 2 hemoculturi la toți pacienții febrili și 3 hemoculturi atunci când se suspectează endocardită sau o infecție cu localizare profundă.

Urocultura trebuie recomandată atunci când pacientul febril are simptome urinare sau atunci când nu se poate obține un istoric asupra simptomelor urinare; în absența simptomatologiei urinare, bandeletele urinare pot orienta diagnosticul în funcție de prezența leucocitelor/nitriților

Frotiul de sânge periferic pentru malarie („picătură groasă") și/sau testul rapid pentru malarie

Secreții purulente; nu trebuie recoltate probe din plăgi curate, neinfectate.

Depistarea portajelor (colonizării) faringiene, nazale cutanate, rectale cu bacterii rezistente la antibiotice (MRSA și/sau CRE) la internare.

Spută: cultură pe medii uzuale, cultură pe medii pentru BK, teste rapide; dacă este suspectată TBC, sunt necesare 3 probe de spută. Uneori este nevoie de spută indusă sau bronhoscopie pentru prelevare de LBA.

Exsudat nazofaringian: cultură, test rapid pentru streptococii de grup A, gripă etc.

Lichid cefalorahidian (LCR): microscopie (frotiuri), cultură, proteine, glucoză, teste pentru diagnostic virusologic (PCR).

Aspirație/biopsie/piesă operatorie pentru examen histopatologic și/sau microscopic (frotiuri) și cultură. Uneori este nevoie de ghidaj imagistic pentru prelevare.

Materii fecale: testele depind de diagnosticul diferențial

Teste de amplificare a acidului nucleic (ex. PCR)

Imunodiagnostic (ex. teste serologice specifice)

Fig. 20.2 Abordarea clinică a pacientului cu febră de cauză necunoscută, dar fără sepsis. Pentru pacienții cu sepsis, vezi Capitolul 8. LBA, lavaj bronholoalveolar; CRE, Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (*Enterobacteriaceae* rezistente la carbapeneme); CT, tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; HIV, virusul imunodeficienței umane; ERM, enterografie prin rezonanță magnetică; RMN, rezonanță magnetică nucleară; MRSA, Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină); PCR, Polymerase Chain Reaction (reacție de polimerizare în lanț); TBC, tuberculoză; BK, bacil Koch; VHB, virus hepatitic B; VHC, virus heptitic C; ALT, alaninaminotransferază; AST, aspartataminotransferază; GGT, gama-glutamiltranspeptidază.

Cadranul 20.3 Corelarea simptomelor decelate de anamneză la un pacient febril cu diagnosticul de infecție

Simptome prezente la un pacient cu febră acută sau cu o posibilă infecție	Diagnostic de infecție
Cefalee acută, purpură, redoare de ceafă, fotofobie	Meningită meningococică
Cefalee acută, redoare de ceafă, fotofobie	Meningită (bacteriană, virală, fungică)
Agitație, confuzie	Encefalită
Otalgie cu otoree purulentă	Otită externă/medie
Puncte sinusale maxilare dureroase	Sinuzită
Odinofagie, adenopatii laterocervicale	Amigdalită, sindrom mononucleozic
Ulcerații la nivelul cavității bucale și erupție la nivelul mâinilor/picioarelor	Boala gură-mână-picior (produsă de virusul Coxsackie A16), alte infecții virale. Diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu sifilisul secundar la pacienții cu erupție la nivelul mâinilor și picioarelor (sifilide)
Tuse, dispnee, junghi thoracic	Infecție de tract respirator inferior, pneumonie
Febră, frisoane	Bacteriemie, malarie, infecții virale (ex. gripă), endocardită, febră de cauză necunoscută (istoric >2 săptămâni). În toate aceste boli, febra poate fi sau nu asociată cu alte simptome.
Dureri nespecifice/crampe abdominale și sindrom diareic	Gastroenterită, infecție cu *Clostridium difficile*
Durere în hipocondrul drept	Infecție de tract biliar, abces hepatic, pneumonie adiacentă diafragmului
Durere în fosa iliacă stângă	Diverticulită, abces ovarian stâng
Durere lombară și simptome urinare	Pielonefrită, abces renal
Disurie, polakiurie	Infecție de tract urinar
Durere pelvină	Boală inflamatorie pelvină, abces ovarian (dacă durerea este unilaterală)
Secreție vaginală sau penianâ (uretrală)	Infecții cu transmitere sexuală, tampon vaginal reținut (femei)
Durere dorsolombară	Discită (cu sau fără abces epidural)
Fenomene inflamatorii la nivelul unei articulații (tumefacție, eritem, tegumente calde)	Artrită septică Trebuie luate în considerare și cauze neinfecțioase, precum guta sau artrita reactivă (vezi p. 455)
Fenomene inflamatorii la nivelul unui membru (eritem, edem, tegumente calde, durere)	Celulită, infecție de părți moi, erizipel
Durere, eritem și exteriorizarea unei secreții purulente la nivelul unei proteze sau a unui dispozitiv invaziv	Infecția protezei/dispozitivului invaziv

Cadranul 20.4 Corelarea factorilor de risc decelați de anamneză cu diagnosticul de infecție

Factori de risc la un pacient cu febră acută sau posibilă infecție	Diagnostic de infecție
Consum de alcool	Peritonită bacteriană spontană (dacă are ascită); Boală pneumococică invazivă (*Streptococcus pneumoniae*); tuberculoză
Boală diverticulară colonică	Diverticulită, abces diverticular
Litiază veziculară	Infecție de tract biliar, pancreatită
Imunodepresie/infecție HIV	Infecții oportuniste: bacteriene (ex. *Nocardia* spp.); fungice (ex. *Cryptococcus* spp.) ; virale (ex. CMV)
Consumatori de droguri intravenoase	Bacteriemii, în special cu *Staphylococcus aureus* Infecții cu transmitere sanguină (ex. HIV, VHB, VHC, malarie)
Afecțiune pulmonară cronică preexistentă Fumător	Infecții de tract respirator/pneumonii: cu *Haemophilus influenzae* (bronhopneumopatia cronică obstructivă) și cu *Pseudomonas aeruginosa* (în fibroza chistică și bronșiectazii)
Prezența de proteze/dispozitive invazive	Infecția protezei/dispozitivului invaziv
Intervenție chirurgicală abdominală recentă	Infecție intraabdominală/peritonită, abces intra-abdominal, infecția plăgii operatorii.
Episod recent de gripă	Suprainfecție bacteriană, de obicei cu streptococ de grup A, pneumococ, stafilococ sau meningococ
Spitalizare recentă	Infecții nosocomiale (ex. pneumonie, infecție de tract urinar, bacteriemie), cu risc mai mare de a fi implicate bacterii multirezistente.
Partener sexual nou	Infecție cu *Chlamydia trachomatis*, gonoree, HIV, sifilis, alte infecții cu transmitere sexuală
Elev, student sau militar	Meningită meningococică, oreion, alte infecții în funcție de epidemiologia locală actuală
Splenectomie	Infecții invazive pneumococice, meningococice și cu *Haemophilus* spp. Vaccinarea (anti-pneumococică, anti-meningococică și anti-*Haemophilus* spp.) și antibioprofilaxia reduce, dar nu elimină riscul de infecții invazive.
Călătorii	În funcție de itinerariul călătoriei: febră Dengue, malarie, legioneloză, leptospiroză, febră tifoidă.
Afecțiuni reno-ureterale (litiază renală, hiperplazie benignă de prostată	Infecție de tract urinar, pielonefrită

CMV, Cytomegalovirus; HIV, Human *Immunodeficiency Virus*; VHB, virus hepatitic B; VHC, virus hepatitic C.

În unele regiuni ale lumii, o mare parte dintre lucrătorii în domeniul sexului comercial au infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus). De asemenea, prevalența infecțiilor cu virusurile hepatitice B și C este semnificativ mai mare în unele țări din Africa și Asia. În funcție de riscurile epidemiologice indicate de anamneză și de semnele clinice evidențiate la examenul clinic, pot fi necesare anumite teste de diagnostic. Astfel, testele de diagnostic rapid pentru malarie prin detectare de antigene, frotiul de sânge periferic și examenul „picăturii groase" sunt obligatorii la toți pacienții febrili care au revenit dintr-o zonă endemică pentru malarie. O sursă bibliografică de încredere, precum *Travel Health Pro* (vezi lista de lecturi suplimentare), trebuie consultată cu privire la alertele existente pentru anumite boli infecțioase și cu privire la riscurile endemice din țările ce urmează a fi vizitate. Câteva cauze mai frecvente de boli febrile la pacienții cu istoric recent de călătorie sunt enumerate în **Cadranul 20.7**.

Consumul de alimente și băuturi

Pacientul trebuie întrebat despre expunerea la surse de apă posibil contaminate, la alimente nepreparate termic, nepasteurizate sau contaminate (ex. consumul de brânzeturi moi reprezintă un factor de risc pentru infecția cu *Listeria monocytogenes*). Pacientul trebuie de

Cadranul 20.5 Corelarea modificărilor decelate la examenul clinic cu diagnosticul de infecție

Modificări decelate la examenul clinic al unui pacient cu febră acută sau cu o posibilă infecție	Localizarea infecției / diagnostic
Meningism, erupție petesială	Meningită (cel mai probabil meningococică)
Adenopatie laterocervicală, hipertrofie amigdaliană	Amigdalită (virală sau bacteriană), sindrom mononucleozic (inclusiv primo-infecție HIV)
Tahipnee, raluri crepitante uni sau bilaterale	Infecție de tract respirator inferior, pneumonie
Febră ≥37,8°C, suflu sistolic de regurgitare nou apărut	Endocardită
Durere la palpare în hipocondrul drept	Infecție biliară sau hepatică (abces hepatic)
Durere abdominală cu apărare musculară, semn Blumberg pozitiv	Infecție intraabdominală (peritonită)
Durere în fosa iliacă stângă	Diverticulită/abces diverticular, abces ovarian stâng la femei
Durere în fosa iliacă dreaptă	Apendicită/abces apendicular, abces ovarian drept la femei
Durere suprapubiană (± sondă urinară)	Infecție de tract urinar, boală inflamatorie pelvină la femei
Manevra Giordano pozitivă	Pielonefrită, abces renal
Placard eritematos, cald, edemațiat la nivelul unui membru superior sau inferior	Celulită, infecție de părți moi. Trebuie luată în considerare și fasceita necrozantă atunci când durerea este mai intensă decât cea preconizată clinic pe baza aspectului local sau atunci când durerea este severă sau evoluția clinică este rapid progresivă

Cadranul 20.6 Componentele diagnosticului de infecție. Cum și „de ce" sunt stabilite aceste componente

Componentele diagnosticului de infecție	„Cum?"	„De ce?"
Identificarea organului/organelor sau sistemului/sistemelor implicate	Anamneză (cel mai important element) Examen clinic complet Investigații non-etiologice: hemogramă, proteină C reactivă, radiografie de torace, alte investigații imagistice	Agenții patogeni implicați sunt relativ predictibili în funcție de localizarea infecției (ex. o infecție de tract urinar versus o pneumonie) Uneori este necesară o măsură terapeutică adecvată localizării infecției (ex. drenarea unui abces) Prognosticul infecției depinde de localizarea acestei (ex. mortalitatea în meningită este semnificativ mai mare decât în celulită)
Identificarea etiologiei infecției (Diagnostic microbiologic/virusologic)	Prin metode de diagnostic de laborator (ex. hemocultură, urocultură, puncție lombară, teste rapide de diagnostic). Pe criterii epidemiologice, dacă diagnosticul a fost confirmat la alți pacienți (ex. un focar de norovirus într-un cămin). Pe criterii clinice, dacă există semne clinice patognomonice	Permite evitarea utilizării inutile a antibioticelor (ex. în infecțiile virale de tract respirator). Permite utilizarea terapiei antimicrobiene adecvate. Permite efectuarea investigațiilor și/sau intervențiilor necesare (ex. ecocardiografie transtoracică în bacteriemia cu *Staphylococcus aureus* pentru identificarea vegetațiilor valvulare) Permite aprecierea corectă a prognosticului (ex. meningita virală are un prognostic mai bun decât cea bacteriană). Permite instituirea unor măsuri epidemiologice adecvate de supraveghere și control al infecțiilor.
Stabilirea prognosticului (severității)	Pe baza unor factori care influențează severitatea și prognosticul: vârstă, comorbidități etc. Pe baza diagnosticului clinic și/sau microbiologic (dacă este disponibil)	Permite stabilirea strategiei terapeutice necesare (ex. strategia terapeutică în sepsis vs într-o infecție autolimitată) Permite orientarea discuției cu pacientul și familia acestuia

asemenea întrebat dacă alte persoane împreună cu care a consumat aceleași alimente prezintă semne similare de boală.

Comportamentul sexual

Deseori, anamneza omite întrebările care ar putea sugera un comportament sexual la risc al pacientului sau alteori se obțin date incomplete. Atunci când se suspectează o boală infecțioasă cu transmitere sexuală (ex. infecția HIV), este esențială cunoașterea comportamentului sexual și a istoricului activității sexuale a pacientului. În timpul călătoriilor, crește riscul de expunere sexuală. Infecțiile cu transmitere sexuală sunt prezentate în **Capitolul 37**.

Sarcina

Gravidele pot fi mai susceptibile la unele infecții (ex. malarie, infecție HIV, listerioză) și au un risc mai mare de a dezvolta forme severe de boală în unele infecții, cum ar fi: gripa, varicela, hepatita cu virus hepatitic E, infecția diseminată cu virusul herpes simplex (HSV, herpes simplex virus), malaria și rujeola.

Consumul de droguri cu administrare intravenoasă și expunerea la ace contaminate

Consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă au risc crescut de a dobândi unele infecții virale transmise prin sânge contaminat (HIV, virusurile hepatitice B și C). Aceștia au risc crescut și pentru dobândirea unor infecții bacteriene (*Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*) și fungice, ca urmare fie a contaminării acelor, fie a inoculării de pe pielea colonizată a pacientului, fie prin dizolvarea pulberilor de droguri în apă nesterilă (ex. apă de la robinet). Abcesele musculare (ex. abcesul de psoas) și infecțiile țesuturilor moi la locul injectării sunt frecvente, în special la nivelul zonei inghinale. Aceste infecții se pot extinde la nivelul structurilor vasculare adiacente (formând pseudoanevrisme) și la nivelul oaselor din vecinătate (producând osteomielită). Răspândirea infecției în torentul circulator este frecventă la utilizatorii de droguri cu administrare intravenoasă, determinând bacteriemii, endocardită (de obicei la nivelul cordului drept), precum și infecții la nivelul coloanei vertebrale și infecții osteoarticulare. Alte expuneri la ace contaminate (ex. tatuarea, piercingul, înțepătura accidentală în ac contaminat) și transfuzia de sânge sau derivate de sânge contaminate (în special în țările subdezvoltate) pot fi factori de risc pentru infecțiile cu transmitere pe cale sanguină.

Activitățile de agrement

Anumite activități recreative (ex. înotul) pot predispune la infecții transmise prin ingestia de apă contaminată sau la zoonoze. Spre exemplu, înotul în lacuri sau bălți reprezintă un factor de risc pentru leptospiroză.

Cadranul 20.7 Cauze de febră la pacienții care au călătorit în țări tropicale sau alte regiuni ale lumii

OMS recomandă ca febra care apare la un turist la >1 săptămână după intrarea într-o zonă cu risc de malarie sau care apare până la 3 luni după plecarea din zona respectivă să fie considerată o urgență medicală. Trebuie consultată întotdeauna o sursă de încredere pentru medicina de călătorie

Țări cu venituri mici și medii (mai ales)
- Malaria
- Febra tifoidă
- Leptospiroza
- Febra Dengue
- Chikungunya
- Dizenteria
- Hepatita A
- Amoebiaza
- Schistosomiaza
- Tuberculoza
- Febra pătată a Munților Stâncoși

Zone geografice specifice (a se vedea în text)
- Ebola
- Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS)
- Virusul Zika
- Histoplasmoza
- Bruceloza

Pe tot globul
- Infecții cu bacterii Gram-negative multirezistente la antibiotice
- Infecții ale tractului respirator superior
- Pneumonii
- Gripă și alte infecții virale comune
- Diareea călătorului
- Alte infecții comune

Infecțiile anterioare

Anamneza trebuie să identifice și să documenteze infecțiile anterioare ale pacientului. Acestea pot oferi un indiciu util atât pentru diagnosticul de organ/sistem, cât și pentru diagnosticul microbiologic/virusologic (vezi **Cadranul 20.6**). Trebuie analizate rezultatele microbiologice anterioare, în special cele din ultimele 12 luni, pentru oricare agent patogen izolat anterior, inclusiv în ceea ce privește susceptibilitatea la antibiotice a acestuia, pentru a ghida antibioticoterapia inițială („empirică"), atunci când ea este necesară. Această analiză este utilă în special la pacienții cu antecedente de infecție/colonizare cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) sau cu alte bacterii rezistente la antibiotice, precum și la pacienții cu infecții recurente respiratorii sau urinare. Unele infecții, cum ar fi varicela, apar rareori pentru a doua oară în viață, acest lucru fiind posibil exclusiv la pacienții cu imunodepresie severă. Totuși, după vindecarea varicelei survenite în copilărie, virusul varicelo-zosterian rămas în stare latentă (în ganglionii nervoși senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni) se poate reactiva la vârstnici sau la pacienții imunodeprimați determinând herpesul zoster (sau zona). Pacienții care sunt infectați pentru a doua oară cu virusul Dengue au un risc mai mare de a dezvolta forme severe de boală.

Comorbiditățile

Anamneza trebuie să evidențieze toate comorbiditățile pacientului, deoarece există asocieri clare între unele comorbidități ale acestuia și anumite infecții. Spre exemplu, hemopatiile maligne și imunosupresia indusă medicamentos reprezintă factori de risc pentru boala pneumococică invazivă și pentru infecțiile oportuniste (Ex. *Pneumocystis jirovecii*).

Prezența de dispozitive/proteze/implanturi

Atunci când anamneza arată că pacientul are implantate diverse dispozitive/proteze sau alte materiale străine, trebuie cerute pacientului informații despre eventualele simptome asociate prezenței acestora (ex. creșterea intensității durerii după protezarea totală a articulației șoldului; edem și căldură locală la nivelul locului de implantare a stimulatorului cardiac). Aceste informații trebuie solicitate atât atunci când dispozitivele/protezele sunt implantate recent, cât și atunci când ele sunt implantate de mai mult timp.

Istoricul vaccinărilor

Anamneza trebuie să cuprindă întotdeauna întrebări referitoare la istoricul vaccinal. Pacienții care nu au primit anumite vaccinuri în copilărie (ex. vaccinul antirujeolic, antiurlian) sau nu au primit vaccinurile necesare înaintea unei călătorii (ex. vaccinul anti-febră tifoidă) vor prezenta un risc mai mare de infecție dacă vor fi expuși la aceste infecții.

Tratamentele recent administrate

Este important ca anamneza să scoată în evidență lista de medicamente pe care pacientul și le-a administrat recent, deoarece unele medicamente cresc riscul pentru anumite infecții. De exemplu, inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor de histamină (H_2) cresc riscul pentru unele infecții gastrointestinale, precum gastroenterocolita cu *Salmonella* spp. sau colita cu *Clostridium difficile*. Aceste medicații nu cresc însă riscul de infecție cu norovirus, care nu este sensibil la mediul acid. De asemenea, este foarte important ca anamneza să solicite date referitoare la tratamentele recente cu antibiotice ale pacientului. Este binecunoscut faptul că indivizii care au primit un antibiotic în ultimele 3 luni sau cei care au fost spitalizați în ultimele 3 luni vor avea un risc mai mare să fie colonizați cu bacterii rezistente la acea clasă de antibiotice (posibil și la alte clase de antibiotice), fapt care va influența alegerea antibioticoterapiei inițiale, atunci când aceasta este necesară. Unele antivirale, antifungice și antibiotice pot avea o serie de interacțiuni medicamentoase cu alte clase de medicamente, motiv pentru care trebuie întotdeauna studiate eventualele interacțiuni medicamentoase.

Alergiile/intoleranțele

Anamneza trebuie să cuprindă întrebări referitoare la prezența și caracterele oricăror alergii și/sau intoleranțe anterioare la antibiotice/antivirale/antifungice sau la alte medicamente necesare în infecții (ex. medicații anti-HIV).

Imunosupresia

Creșterea speranței de viață a pacienților în contextul progresului medicinei din ultimele decenii a condus la o creștere marcată a numărului de pacienți care prezintă diferite grade de imunodeficiență. La acest fenomen a contribuit atât extinderea utilizării terapiilor imunosupresoare (ex. chimioterapie, terapii biologice bazate pe anticorpi monoclonali, precum infliximab/rituximab), cât și extinderea epidemiei cu HIV. Având în vedere că starea de imunosupresie a pacientului este deseori multifactorială (vârstă, comorbidități, terapie), o evaluare a ***stării de imunosupresie a pacientului*** este un concept important, care permite determinarea tipului de infecții la care pacientul este la risc. De exemplu, un pacient în vârstă de 60 de ani care primește doze mici de prednisolon pentru o polimialgie reumatică este semnificativ mai puțin imunodeprimat și cu un risc mai mic de infecții decât un pacient de 82 de ani cu diabet zaharat, poliartrită reumatoidă și istoric de transplant renal, care primește o multitudine de medicamente imunosupresoare. De asemenea, pacienții aflați în primele 6 luni după un transplant de organe solide prezintă un risc mai mare de infecție, deoarece această perioadă corespunde celui mai mare grad de imunosupresie post-transplant. Pacienții splenectomizați (anatomic sau funcțional) prezintă un risc semnificativ mai mare de infecții invazive cu bacterii capsulate (pneumococi, meningococi, *Haemophilus* spp.; vezi p. 357).

Tabloul clinic al infecției la pacientul imunodeprimat poate fi atipic, putând fi uneori paucisimptomatic sau chiar asimptomatic. Alteori pacientul prezintă numai semne localizate. Infecțiile la acești pacienți pot fi determinate inclusiv de microorganisme care în mod uzual nu sunt

patogene, cum ar fi bacteriile și fungii din flora comensală cutaneo-mucoasă (germeni oportuniști). Răspunsurile fiziologice normale la infecție (ex. febră, neutrofilie) pot fi diminuate sau absente la pacientul imunodeprimat. Alteori, debutul simptomelor poate fi brusc, iar evoluția infecției poate fi fulminantă. Astfel, la pacientul imunodeprimat trebuie avută întotdeauna în vedere posibilitatea apariției unei infecții, motiv pentru care pacientul trebuie investigat în regim de urgență, în vederea stabilirii unui diagnostic precoce de infecție, care să permită instituirea urgentă a unei terapii etiologice adecvate. Spre exemplu, unui pacient aflat sub chimioterapie agresivă, la care radiografia toracică arată apariția unor noi opacități pulmonare, trebuie rapid efectuată o tomografie computerizată toracică pentru evidențierea modificărilor tipice de aspergiloză pulmonară invazivă (semnul „croissant"-ului). Agenții etiologici cel mai frecvent implicați în infecțiile survenite la pacienții imunodeprimați sunt prezentați în **Cadranul 20.8**. Pentru neutropenia febrilă vezi pagina 116.

? Cadranul 20.8 Cauze frecvente de infecție la pacienții imunodeprimați

Tipul de imunodeficiență	Cauzele imunodeficienței	Agenți patogeni frecvent implicați (exemple)
Neutropenie	Chimioterapie Medicație care induce aplazie medulară Terapie imunosupresoare	*Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Staph. epidermidis* *Aspergillus* spp. *Candida* spp.
Afectarea imunității celulare	Infecția HIV Limfoame Medicație care induce aplazie medulară Sindroame congenitale de imunodeficiență	Virusul sincițial respirator Citomegalovirusul Virusul Epstein-Barr Herpes simplex virus Virusul varicelo-zosterian *Salmonella* spp. *Mycobacterium* spp. (în special complexul *M. avium*) *Cryptococcus neoformans* *Candida* spp. *Cryptosporidium parvum* *Pneumocystis jirovecii* *Toxoplasma gondii*
Afectarea imunității umorale	Sindroame congenitale de imunodeficiență Leucemie limfocitară cronică Corticoterapie	*Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* Enterovirusuri
Deficiențe ale sistemului complementului (C5-C9)	Sindroame congenitale de imunodeficiență	*Neisseria meningitidis* *N. gonorrhoeae*
Splenectomie	Chirurgicală Traumatică	*Strep. pneumoniae* *N. meningitidis* *H. influenzae* Malarie

Examenul clinic

În bolile infecțioase este necesar un examen clinic atent și sistematic pentru a nu omite unele semne subtile, precum hemoragiile subunghiale din endocardită sau erupția petesială de la debutul infecției meningococice invazive. Examenul clinic are următoarele obiective: de a susține sau a infirma posibilele diagnostice diferențiale sugerate de anamneză; de a ghida stabilirea investigațiilor ulterioare; de a genera noi diagnostice diferențiale pe baza modificărilor decelate la examenul clinic.

În timpul examenului clinic trebuie îndepărtate hainele și pansamentele pentru a putea inspecta toată suprafața tegumentară, pentru a vizualiza plăgile (inclusiv cele vechi) și dispozitivele (ex. stimulatoarele cardiace). Erupțiile cutanate (**Fig. 20.3**) și limfadenopatiile sunt elemente clinice frecvent întâlnite în bolile infecțioase, dar ele pot apărea și în boli neinfecțioase, cum ar fi limfoamele. Bolile infecțioase asociate frecvent cu erupții cutanate sunt enumerate în **Cadranul 20.9**. Ar trebui inspectate cu atenție cavitatea nazală, urechile (ex. otita externă necrozantă), ochii (ex. la examenul fundului de ochi se pot identifica pete

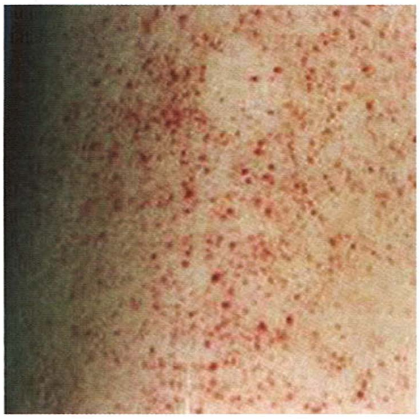


Fig. 20.3 Erupțiile cutanate și limfadenopatiile sunt semne clinice nespecifice, întâlnite frecvent în bolile infecțioase.

? Cadranul 20.9 Infecții asociate frecvent cu erupții cutanate (rash)

Erupții maculare/maculopapulare
- Rujeolă
- Rubeolă
- Enterovirusuri
- Herpesvirusul uman 6 (HHV6)
- Virusul Epstein-Barr (EBV)
- Citomegalovirus (CMV)
- Parvovirusul B19
- Virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Febra Dengue
- Febra tifoidă
- Sifilisul secundar
- Febra pătată a Munților Stâncoși

Erupții veziculoase
- Varicelă (VZV, virusul varicelo-zosterian)
- Herpes Zoster (VZV)
- Herpes simplex (HSV)
- Boala gură-mână-picior (virusul Coxsackie A16, enterovirusul 71)
- Herpangină (virusul Coxsackie)

Erupții petesiale/hemoragice
- Meningococcemie
- Orice sepsis cu coagulare intravasculară diseminată (CID)
- Ricketsioze
- Virusuri (vezi Cadranul 20.37)

Erupții eritematoase
- Scarlatină
- Boala Lyme (eritemul migrator)
- Sindromul de șoc toxic
- Parvovirusul B19

Erupții urticariene
- *Toxocara*
- *Strongyloides*
- *Schistosoma*
- Larva migrans cutanată

Alte erupții
- Febra pătată a Munților Stâncoși (escară)
- Sifilis primar (șancru)
- Antrax (papulă ulcerată)

Roth sugestive pentru endocardită), cavitatea bucală (ex. semnul Koplik este sugestiv pentru rujeolă) și faringele (ex. angina pseudomembranoasă, sugestivă pentru difterie și mononucleoza infecțioasă). La pacienții cu febră de origine necunoscută, bacteriemie și alte semne sugestive pentru endocardită este foarte importantă auscultația atentă a cordului în vederea identificării unor eventuale sufluri cardiace. De asemenea, la pacienții cu febră de origine necunoscută și bacteriemie (în special cu *Staph. aureus*) trebuie examinat cu atenție sistemul musculoscheletal, inclusiv prin palparea coloanei vertebrale (ex. durerea la nivelul unei vertebre poate fi sugestivă pentru spondilodiscită).

La pacienții cu bacteriemii cu bacterii Gram-negative (ex. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* etc.) trebuie efectuat un examen atent al abdomenului, inclusiv al lojelor renale (pielonefrită, vezi p. 1383), deoarece cele mai frecvente focare de infecție produse de aceste bacterii sunt localizate la nivelul tractul urinar, intraabdominal și la nivel hepatobiliar (când enzimele hepatice sunt de obicei crescute). De asemenea, la persoanele aflate la risc pentru infecții cu transmitere sexuală este necesară examinarea rectală, vaginală și peniană (vezi p. 411–412). Aspectul curbei febrile și periodicitatea febrei pot fi uneori utile pentru diagnostic (ex. febra terță este sugestivă pentru infecția cu *Plasmodium falciparum*). Însă, la majoritatea pacienților curba febrei nu are un aspect specific și nu orientează diagnosticul. **Cadranul 20.5** prezintă unele corelații între modificările decelate la examenul clinic și anumite infecții.

Investigații

Rezultatele investigațiilor sunt folosite pentru a susține, a confirma sau a infirma posibilele diagnostice diferențiale sugerate de anamneză și de examenul clinic. În plus, rezultatele investigațiilor pot genera noi diagnostice diferențiale și pot impune efectuarea unor investigații suplimentare. În unele infecții (ex. varicela), tabloul clinic este atât de specific, încât nu sunt necesare investigații pentru a confirma diagnosticul clinic. În infecțiile ușoare și autolimitante îngrijite în ambulator (ex. infecții minore ale pielii, infecții ale tractului respirator superior, cistită), efectuarea unor investigații extensive nu va modifica decizia terapeutică și prin urmare ele nu sunt justificate, diagnosticul și tratamentul fiind clare. Pentru pacienții spitalizați sau pentru pacienții la care prescrierea antibioticelor ar putea fi evitată, sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina organul/sistemul/localizarea infecției și etiologia acesteia. Rezultatele testelor/investigațiilor efectuate vor ghida deciziile terapeutice ulterioare. În toate aceste decizii trebuie implicat și pacientul, pentru a evita testele, tratamentele sau procedurile care ar putea să nu aducă un beneficiu clar (vezi p. 11).

? Cadranul 20.10 Corelarea rezultatelor investigațiilor generale (non-etiologice) cu posibile etiologii la un pacient febril, suspectat de o boală infecțioasă

Investigații	Cauze posibile
Hemogramă	
Neutrofilie	Infecții bacteriene Inflamație
Neutropenie	Infecții virale Bruceloză Febră tifoidă Tifos exantematic Sepsis sever
Limfocitoză	Infecții virale
Limfopenie	Infecție HIV (nespecific) Alte infecții virale
Limfocite atipice	Mononucleoză infecțioasă
Eozinofilie	Infecții parazitare invazive
Trombocitopenie	Sepsis Malarie Unele infecții virale
VSH sau Proteina C Reactivă	Valori crescute în numeroase infecții
Creatinină și ionogramă	Valori modificate în infecțiile severe, indiferent de etiologie
Procalcitonină	Valori crescute – în special în infecțiile bacteriene
Enzime hepatice	
Creșterea ușoară a transaminazelor	Modificare nespecifică în numeroase infecții Hepatită virală ușoară
Creșterea marcată a transaminazelor, bilirubină crescută	Hepatită acută virală (de obicei cu VHA, VHB sau VHE)
Probe de coagulare	Valori modificate în hepatite sau în sepsis
Lactat seric	Utilizat în evaluarea sepsisului

Investigații generale (non-etiologice)

Cadranul 20.10 prezintă investigațiile generale recomandate unui pacient cu febră acută sau cu o suspiciune de infecție de etiologie necunoscută. Este esențial să fie analizate toate testele efectuate anterior, inclusiv cele microbiologice. Un pacient colonizat cu bacterii rezistente la antibiotice nu trebuie tratat cu un antibiotic la care bacteriile nu sunt sensibile (ex. un pacient cu pielonefrită nu trebuie tratat cu amoxicilină/acid clavulanic dacă din urină a fost izolat recent un *E. coli* rezistent la amoxicilină/acid clavulanic). Testele/investigațiile recomandate variază în funcție de tabloul clinic, de diagnosticele diferențiale, de severitatea bolii și de resursele disponibile:

Analizele uzuale de sânge

Analizele uzuale oferă uneori indicii în ceea ce privește organul/sistemul afectat (ex. enzimele hepatice crescute sugerează o infecție biliară sau hepatică), dar în general ele nu sunt specifice pentru un anumit diagnostic. În această categorie sunt incluse:

- ***Hemoleucograma completă***
  La adulți, limfopenia este frecvent asociată cu diferite infecții virale, în timp ce neutrofilia marcată este de obicei asociată cu infecțiile bacteriene. În practica clinică, aceste asocieri sunt însă departe de a fi foarte exacte.
- ***Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și/sau proteina C-reactivă (PCR)*** pot fi crescute în infecții (ex. infecții bacteriene), dar ele pot crește și în alte boli inflamatorii de etiologie non-infecțioasă.
- ***Enzimele hepatice (citoliză/colestază) și testele care reflectă funcția hepatică.***
- ***Creatinina serică și ionograma*** sunt utile pentru a evalua leziunile renale acute asociate infecției.
- ***Probele de coagulare*** (ex. sunt modificate în sepsis și în hepatita acută).
- ***Lactatul seric*** (ex. este modificat în sepsis).

PCR este un marker non-specific de inflamație, care poate crește în multe tipuri de infecții, precum și în bolile inflamatorii acute și cronice de etiologie non-infecțioasă (ex. în poliartrita reumatoidă). PCR este mai utilă în monitorizarea răspunsului la antibioticoterapie în infecții decât în stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, PCR este utilizată uneori în medicina de ambulator pentru a stabili dacă este necesară antibioterapia într-o infecție. Spre exemplu, într-o bronșită acută se consideră că este nevoie de antibioticoterapie atunci când PCR are valori >100 mg/L; se temporizează administrarea antibioticului la valori între 20–100 mg/; se consideră că nu este necesară antibioticoterapia la valori ale PCR <20 mg/L.

Rolul procalcitoninei în diagnosticul și în aprecierea prognosticului în infecțiile bacteriene este controversat. Ea poate fi utilizată pentru a ghida administrarea judicioasă a antibioticelor (vezi p. 159), fiind introdusă în cadrul unor algoritmi ce sunt folosiți în special în infecțiile tractului respirator și în serviciile de terapie intensivă, pentru a determina momentul optim pentru inițierea sau pentru oprirea terapiei cu antibiotice.

Investigațiile imagistice

Pentru identificarea și localizarea infecțiilor se pot utiliza: radiografia toracică (ex. în pneumonii), ecografia (ex. în abcese), ecocardiografia

transtoracică sau/și transesofagiană (ex. în endocardite), tomografia computerizată (ex. în infecții intraabdominale) și imagistica prin rezonanță magnetică (ex. în infecții osoase sau la nivel vertebral). S-au dovedit utile în localizarea infecției și tomografia cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography), tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT, single-photon emission computed tomography), în special atunci când sunt combinate cu scanarea CT pentru situațiile în care localizarea focarului de infecție este încă neclară. Ecografia și CT-ul pot fi utilizate și pentru ghidarea imagistică a biopsiei sau a aspirației unui țesut pentru examen microbiologic/histopatologic. „Scanarea" leucocitelor marcate cu indium sau technețiu (folosind leucocite recoltate de la pacient înainte de testare) poate ajuta la localizarea infecției. Este foarte importantă colaborarea dintre clinician și radiolog pentru a stabili care dintre investigațiile imagistice este cea mai potrivită pentru un anumit pacient, în funcție de tabloul clinic și de rezultatele investigațiilor anterioare.

Investigații microbiologice

În vederea recomandării celor mai adecvate teste pentru stabilirea etiologiei unei infecții este utilă consultarea unul medic specialist în boli infecțioase, precum și o bună colaborare cu medicul de la laboratorul de microbiologie/virusologie clinică. Sunt extrem de importante recoltarea și transportul corect al probelor prelevate pentru examenele microbiologice/virusologice (ex. recoltarea corectă a sputei; transportul rapid la laborator al probei de LCR). Formularul de solicitare către laborator din partea clinicianului trebuie să conțină informații despre tabloul clinic, despre tratamentele recente cu antibiotice, detalii epidemiologice și despre factorii de risc (ex. călătorii recente). Pe baza acestor informații, medicul de laborator va putea să adauge sau să renunțe la unele teste si va putea să folosească medii de cultură sau colorații speciale pentru anumite etiologii, în funcție de suspiciunea clinică.

Microscopia

Cea mai utilizată tehnică microscopică în diagnosticul etiologic al bolilor infecțioase este reprezentată de examinarea la microscopul optic a frotiurilor colorate Gram, efectuate din diverse produse patologice. Este un examen facil, accesibil, rapid, ieftin, care oferă informații prețioase referitoare la forma bacteriilor (coci sau bacili) și statutul Gram (pozitiv sau negativ) al acestora. Majoritatea bacteriilor patogene pot fi clasificate în patru mari categorii: coci Gram-pozitivi, coci Gram-negativi, bacili Gram-pozitivi și bacili Gram-negativi. Apartenența la una din aceste categorii orientează într-o anumită măsură antibioticoterapia de primă intenție („empirică"), atunci când aceasta este necesară. **Cadranul 20.11** prezintă principalele bacterii implicate în bacteriemiile din Marea Britanie, clasificate în funcție de forma și status-ul Gram al bacteriei.

Cultura

Prelevarea probelor pentru examenele bacteriologice trebuie efectuată înaintea administrării primei doze de antibiotic sau înaintea schimbării unui antibiotic cu un alt antibiotic. Odată începută, antibioticoterapia va avea un impact asupra microbiomului (vezi p. 504), inclusiv asupra agenților patogeni implicați în infecția respectivă, motiv pentru care prelevarea probelor pentru diagnostic bacteriologic după administrarea antibioticului va scădea semnificativ șansa de pozitivare a culturilor și implicit șansa de identificare a agentului etiologic al infecției și de testare a susceptibilității acestuia la antibiotice. În laborator, culturile pot fi efectuate pentru o mare varietate de bacterii, fungi, protozoare și virusuri. Cu toate acestea, însă, unele microorganisme sunt dificil de cultivat și pot necesita medii și/sau condiții speciale de cultură. Spre exemplu, virusurile sunt dificil de cultivat în laborator, iar unele dintre acestea sunt chiar imposibil de cultivat. Testarea susceptibilității la antibiotice a bacteriilor izolate din produsul patologic se efectuează numai pentru acele tulpini bacteriene considerate a fi semnificative din punct de vedere clinic pentru pentru infecția suspectată și pentru pacientul respectiv. În prezent, tehnicile tradiționale de cultură sunt combinate cu noile tehnologii, cum ar fi hibridizarea fluorescentă in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization), spectroscopia de masă (MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectroscopy), reacția de polimerizare în lanț (PCR, polymerase chain reaction) pentru identificarea anumitor gene, precum și secvențierea întregului genom al agenților patogeni (WGS, whole-genome sequencing). Toate aceste noi tehnici reduc mult timpul de așteptare până la identificarea agenților patogeni și permit testarea ulterioară a susceptibilității la antibiotice a acestora. Astfel pot fi identificate genele bacteriilor Gram negative care codifică sinteza de β-lactamaze cu spectru extins (ESBL, extended-spectrum β-lactamaze) sau de carbapenemaze – asociate cu rezistența bacteriană multidrog. De asemenea, prin aceste noi tehnici se poate efectua mai ușor legătura între o anumită bacterie și un focar de infecție survenit într-o colectivitate. În viitor, noile tehnologii vor putea fi aplicate direct pe probele de sânge, înlocuind cel mai probabil procesul actual de cultivare.

În practica clinică pot fi prelevate și trimise pentru examinare microscopică și/sau cultură (**Cadranul 20.12**) următoarele produse patologice.

- ***Sânge*** pentru ***hemocultură*** în cazul pacienților spitalizați, atunci când se suspectează o infecție sistemică, indiferent dacă la momentul evaluării clinice pacientul prezintă sau nu febră. Dacă febra apare ulterior, se prelevează hemoculturi suplimentare în timpul febrei sau frisonului. La pacienții cu suspiciune de endocardită, la cei cu infecția unui dispozitiv cardiac sau la cei cu focare de infecție profundă (ex. abces de psoas, discită etc.) se recomandă a se preleva cel puțin trei seturi de hemoculturi.
- ***Proba de urină*** este trimisă pentru microscopie și cultură la pacienții cu simptome de tract urinar, precum și la pacienții care nu pot oferi un istoric clar, dar la care se suspectează o infecție de tract urinar (ITU) sau un urosepsis. Urocultura nu este indicată la pacienții asimptomatici capabili să ofere un istoric clar, indiferent dacă sunt sondați urinar sau nu.
- ***Lichid cefalorahidian (LCR)*** (ex. meningită, encefalită), ***spută*** (ex. pneumonie, tuberculoză), ***lichid articular*** (ex. artrită septică, infecția unei proteze articulare), ***secreții purulente*** (ex. abcese) și ***fragmente bioptice*** (ex. ganglion) vor fi de asemenea trimise către laboratorul de microbiologie/virusologie atunci când există o indicație clinică.
- Trebuie evitată recoltarea de probe pentru examen bacteriologic din plăgile curate, fără secreții purulente și fără celulită perilezională, deoarece există riscul identificării unor bacterii care colonizează în mod normal tegumentele, fapt ce ar putea încuraja prescrierea inadecvată și în exces de antibiotice. În vederea efectuării diverselor teste microbiologice este preferată utilizarea unei probe (fluid/țesut/aspirat) și nu a unui tampon. Totuși, tampoanele vaginale sunt utile pentru a identifica *Candida* spp., *Trichomonas vaginalis* și cauze bacteriene de vaginită. Tehnicile PCR (vezi secțiunea următoare) pot fi utilizate pentru a identifica *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia* spp.
- ***Tehnicile speciale de cultură sau cultura prelungită*** sunt necesare pentru *Mycobacteria spp.*, pentru bacteriile cu creștere lentă precum *Actinomyces spp.* și *Brucella spp.* și, uneori, pentru fungi. Medicul clinician trebuie să comunice permanent cu medicul de laborator, care trebuie informat asupra pacienților la care se suspectează clinic/epidemiologic o infecție neobișnuită (rară) sau o infecție cu microorganisme care necesită condiții speciale de creștere.
- ***Coprocultura*** trebuie rezervată cazurilor suspecte de gastroenterită de etiologie bacteriană sau dizenterie și trebuie utilizată în special atunci când pot exista implicații la nivel de sănătate publică. Coprocultura nu este utilă pentru identificarea virusurilor. Tehnicile de detectare a antigenelor virale sau a acidului nucleic viral (vezi secțiunea următoare) sunt mai adecvate pentru virusuri, în special pentru investigarea unui focar alcătuit din mai mulți pacienți cu diaree și vărsături (ex. norovirus). Protozoarele (ex. amoebiaza, giardioza) pot fi o cauză de diaree mai ales la pacienții întorși din călătorii, la fermieri, la pacienții imunocompromiși, la copiii mici, la bărbații homosexuali și la orice pacient cu sindrom diareic prelungit de cauză neprecizată, la care s-au infirmat restul etiologiilor. Testele care identifică antigene

Cadranul 20.11 Principalele cauze de bacteriemii și fungemii în Marea Britanie (UK)

Principalii agenți patogeni din bacteriemii/fungemii	Potențialele surse de bacteriemii/fungemii
Bacili Gram-negativi	
Escherichia coli și alți coliformi	Tract urinar (cel mai frecvent) Tract biliar (frecvent) Alt punct de plecare intra-abdominal Pneumonie asociată îngrijirilor medicale; Pneumonie comunitară cu *Klebsiella pneumoniae* Alte infecții asociate îngrijirilor medicale Os/articulații/coloană vertebrală Meningită (în special la nou-născuți)
Pseudomonas spp.	Infecții asociate îngrijirilor medicale, în special pneumonii, catetere intravenoase și sonde urinare (cel mai frecvent) Mucozită neutropenică Tract urinar Tegument/părți moi/plăgi (mai puțin frecvent) Os/articulații/coloană vertebrală (mai puțin frecvent)
Bacteroides spp.	Infecții intra-abdominale (abcese) Plăgi
Coci Gram-pozitivi	
Staphylococcus aureus (MSSA și MRSA)	Tegumente/părți moi/plăgi Os/articulații/coloană vertebrală Endocardită Consum de droguri i.v., inclusiv tromboză venoasă profundă infectată și emboli pulmonari septici Infecții vasculare, inclusiv ale unor grefe Catetere i.v., sonde urinare Alte infecții asociate îngrijirilor medicale Abcese, în special la nivelul mușchiului psoas, abcese epidurale și piomiozite Meningită (rar)
Streptococi de grup A (*Streptococcus pyogenes*), B, C și G	Tegument/părți moi/plăgi/fasciită necrozantă Os/articulații/coloană vertebrală Genitourinar (în special streptococi de grup B) Sepsis/meningită neonatală (streptococi de grup B) Amigdalită
Streptococi din grupul viridans (ex. *Streptococcus mitis* și *mutans*)	Endocardită Abcese, în special hepatice și cerebrale Os/articulații/coloană vertebrală (rar)
Streptococcus pneumoniae (pneumococ)	Infecții de tract respirator inferior/superior Pneumonie Meningită Endocardită (rar)
Stafilococi coagulazo-negativi	De obicei reprezintă contaminare de pe tegumente, dar trebuie luată în considerare o posibilă infecție de proteză sau dispozitiv atunci când hemoculturile sunt în mod repetat pozitive cu aceeași bacterie, care are aceeași susceptibilitate la antibiotice
Enterococcus spp.	Infecții asociate îngrijirilor medicale, în special infecții de cateter i.v. sau de sondă urinară (frecvent) Tract urinar Intra-abdominal Endocardită
Coci Gram-negativi	
Neisseria meningitidis (meningococ)	Meningită Bacteriemie Altele, incluzând artrită septică și pneumonie (rar)
Fungi	
Candida spp.	Infecții asociate îngrijirilor medicale, în special infecții de cateter i.v. sau de alte dispozitive (frecvent) Intra-abdominal (în special la pacienți care au avut o intervenție chirurgicală abdominală și o spitalizare prelungită și/sau au necesitat îngrijiri de terapie intensivă) Tract urinar Consum de droguri i.v. Endocardită

I.V., intravenos; MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină; MSSA, *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină.

și testele PCR sunt utile și complementare tehnicilor de microscopie tradițională. În practica clinică, pentru infecția cu *C. difficile*, testul pentru detecția toxinelor A și B este un test mai util decât cultura.

Detectarea acidului nucleic microbian

Progresele înregistrate în domeniul biologiei moleculare au permis secvențierea unor gene specifice principalilor agenți patogeni. Tehnicile de detectare a acizilor nucleici au fost concepute pentru a putea detecta aceste secvențe, prin identificarea în produsele patologice (fluide biologice sau țesuturi) a unor secvențe de acid nucleic specifice anumitor agenți patogeni. Utilizarea tehnicilor de amplificare a acidului nucleic (NAAT, nucleic acid amplification techniques) cum ar fi PCR, prezintă avantajul de a detecta cantități foarte mici de material genetic microbian. Pe lângă faptul că aceste tehnici sunt foarte sensibile, ele sunt capabile să cuantifice încărcătura virală la pacienții cu infecție HIV, VHB, VHC, precum și să determine genotipul viral. Tehnicile NAAT sunt utilizate pe scară largă în special pentru infecțiile virale (ex. infecția gripală), dar actualmente aceste tehnici au început să fie utilizate din ce

Cadranul 20.12 Prelevate biologice și indicații pentru examen microscopic, culturi și alte teste microbiologice

Prelevat	Investigație	Indicație
Sânge	Frotiu Giemsa pentru malarie	Orice pacient simptomatic care a călătorit într-o zonă endemică pentru malarie
	Test rapid pentru malarie (detectare antigen)	
	Colorații pentru alți paraziți	Infecții tropicale specifice
	Hemocultură	Orice suspiciune de infecție bacteriană sistemică
Urină	Microscopie și urocultură	Orice suspiciune de infecție urinară bacteriană
	Culturi pentru *M. tuberculosis*	Suspiciune de TBC
		Prezența nejustificată a leucocitelor în urină (leucocituriefără bacteriurie)
	NAAT	Infecții transmise sexual
Materii fecale	Microscoscopie	Suspiciune de infecție cu protozoare sau helminți
	Coprocultură	Toate sindroamele diareice de cauză neprecizată
	PCR/detectare de antigene	Suspiciune de enterocolită virală la copii
	Teste pentru decelare de toxine de *Clostridium difficile*	Sindrom diareic consecutiv unui tratament antibiotic sau unei spitalizări
Exudat nazofaringian	Culturi	Suspiciune de faringoamigdalită bacteriană
	PCR	Meningită virală
	PCR/detectare de antigene	Infecții respiratorii, virale, în care este necesar un diagnostic rapid
Spută	Culturi	Pneumonii, infecții de tract respirator
	Colorație cu auramină/culturi pentru TBC (culturi lichide, vezi p. 968)	Suspiciune de TBC
	Alte colorații/culturi speciale	Pacienți imunodeprimați Suspiciune de infecții fungice
Lichid cefalorahidian (LCR)	Microscopie și culturi	Suspiciune de meningită
	Colorație cu auramină/culturi pentru TBC	Suspiciune de TBC, meningită
	Alte colorații/culturi speciale	Pacienți imunodeprimați Suspiciune de infecții fungice (*Cryptococcus neoformans*)
	PCR	Suspiciune de encefalită Suspiciune de meningită virală sau bacteriană
Aspirat din leziuni tegumentare		
Petesiale	Microscopie și cultură	Boală meningococică invazivă
Veziculare	PCR/detectare antigene/culturi virale	Herpes simplex virus Virus varicelo-zosterian

NAAT, nuclear acid amplification test; PCR, Polimerase chaine reaction; TBC, tuberculoză.

în ce mai mult și în infecțiile bacteriene. Aceste teste permit un „screening" al prelevatelor biologice pentru o varietate largă de microorganisme, dar datorită riscului de a detecta bacterii contaminante, colonizatoare sau bacterii multiple, rezultatele acestor tehnici trebuie interpretate numai în context clinic.

Teste de imunodiagnostic

Testele pentru imunodiagnostic pot fi clasificate în două mari categorii:

- Teste care detectează ***componente microbiene (antigene)*** utilizând anticorpi polivalenți sau anticorpi monoclonali (ex. evidențierea AgHBs, antigenul de suprafață al VHB; evidențierea antigenului galactomannan în infecțiile cu Aspergillus spp.).
- Teste care detectează ***anticorpii specifici*** sintetizați ca răspuns împotriva infecției respective ***(teste serologice)***.

Aceste teste sunt utile în practica clinică pentru identificarea microorganismelor dificil de cultivat (virusuri, bacterii atipice și fungi) și mai pot fi utile pentru pacienții la care au fost administrate antibiotice înainte de recoltarea probelor pentru diagnosticul bacteriologic. Atunci când se decelează un titru înalt de anticorpi de tip IgG (imunoglobulina G) la o determinare unică, este rareori vorba despre o infecție acută, fiind de cele mai multe ori vorba de o imunizare naturală după o infecție avută în trecut. Testarea aviditătii anticorpilor de tip IgG poate permite diferențierea dintre o infecție recentă (anticorpi IgG cu aviditate scăzută) și o infecție veche (anticorpi IgG cu aviditate crescută). Recoltarea a 2 teste serologice pereche, la interval de 2 săptămâni, poate decela seroconversia IgG (atunci când IgG era negativ la prima probă, dar a devenit pozitiv la a 2-a probă) sau poate decela o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi de tip IgG între cele 2 determinări, ceea ce sugerează o infecție recentă. Testele capabile să identifice anticorpii de tip IgM sunt foarte utile pentru că prezența anticorpilor specifici de tip IgM indică o infecție acută (recentă), putând astfel confirma diagnosticul de boală. Actualmente sunt disponibile numeroase teste serologice, dar acestea trebuie utilizate în funcție de tabloul clinic, de istoricul pacientului, de prezența sau absența expunerii la infecție și de prezența sau absența factorilor de risc.

Febra de origine necunoscută (FON)

La majoritatea pacienților cauza febrei se poate descoperi ușor, prin anamneză, examen clinic și prin teste uzuale de laborator. Există însă un număr redus de pacienți la care nu se poate stabili etiologia febrei, în pofida simptomatologiei persistente. Pentru a descrie această situație a fost propus termenul de febră de origine necunoscută (FON). Pentru FON au fost sugerate diverse definiții. Una dintre cele mai utilizate definiții este: „febra care persistă mai mult de 2 săptămâni, fără un diagnostic clar, în pofida investigațiilor aprofundate". Această definiție nu se aplică în cazul pacienților cunoscuți cu infecție HIV sau cu alte afecțiuni imunodeprimante, deoarece investigațiile și tratamentul acestor pacienți sunt diferite. Pentru stabilirea etiologiei FON trebuie să cunoaștem și să avem în vedere cele mai probabile cauze, dintre care multe sunt de natură non-infecțioasă (**Cadranul 20.13**).

Trebuie efectuată o anamneză atentă, care să cuprindă date despre istoricul familial și despre medicația administrată la domiciliu, inclusiv asupra datei începerii tratamentului în raport cu data debutului simptomatologiei. De asemenea, trebuie efectuat un examen clinic complet, care să cuprindă și regiunea mamară, testiculară, precum și coloana vertebrală. Examinarea trebuie repetată în mod regulat pentru a identifica eventualele semne nou apărute. Anamneza trebuie reluată la anumite intervale de timp, deoarece pacientul poate dezvălui cu întârziere informații importante, nerelatate până atunci, legate de obicei de expuneri sexuale. Rezultatele investigațiilor trebuie reanalizate, cu efectuarea eventualelor teste omise și urmărirea în dinamică a anomaliilor decelate. Spre exemplu, creșterea enzimelor hepatice poate sugera necesitatea unor investigații suplimentare legate de diverse patologii hepatice sau biliare, în timp ce creșterea creatinkinazei serice sugerează o miozită sau existența unei reacții adverse la un medicament, iar o feritină serică mult crescută poate sugera boala Still a adultului. Valorile temperaturii trebuie obiectivate prin măsurători repetate, pentru care poate fi necesară internarea în spital. Trebuie amintit că unele persoane au o variație circadiană mare a temperaturii (cu valori maxime de obicei seara), care este asimptomatică și nu are semnificație patologică.

Testele de laborator și investigațiile necesare sunt recomandate în funcție de anamneză, de modificările decelate la examenul clinic și de rezultatele inițiale ale testelor. În unele cazuri este necesară investigarea „oarbă". Unele investigații trebuie repetate în mod regulat, cum ar fi hemoculturile, fiind necesare cel puțin trei recoltări. Cultivarea pe medii speciale sau în condiții speciale (durată prelungită de urmărire) poate fi justificată, în funcție de expunerea epidemiologică (ex. pentru *Brucella* spp.). Monitorizarea în dinamică a markerilor inflamatori (ex. PCR) permite evaluarea evoluției sub terapia etiologică. Ecografia,

Cadranul 20.13 Febră de origine necunoscută – cauze

Cauze infecțioase (20-40%)
- Abces piogen
- Tuberculoză
- Endocardită
- Toxoplasmoză
- Infecție cu virusul Epstein-Barr (EBV)
- Infecție cu Citomegalovirus (CMV)
- Infecție HIV (sindrom retroviral acut)
- Bruceloză
- Boală Lyme

Afecțiuni maligne (10-30%)
- Limfom
- Leucemie
- Carcinom renal
- Carcinom hepatocelular
- Alte afecțiuni maligne

Vasculite (15-20%)
- Boala Still a adultului
- Lupus eritematos systemic (LES)
- Granulomatoză cu poliangeită
- Arterită cu celule gigante
- Polimialgie reumatică

Diverse (10-25%)
- Administrare de droguri
- Tireotoxicoză
- Boală inflamatorie intestinală
- Sarcoidoză
- Hepatită granulomatoasă
- Febră fictivă
- Febră mediteraneeană familială

Cauză necunoscută (5-25%)

ecocardiografia, CT-ul, RMN-ul sau PET-CT-ul pot contribui la stabilirea diagnosticului. Trebuie evitată scanarea corporală completă, ca primă măsură cu scop diagnostic. Imagistica poate fi utilă și pentru ghidarea unei eventuale biopsii. Pot fi utile biopsia măduvei osoase, biopsia hepatică, biopsia arterei temporale care poate confirma suspiciunea de arterită temporală cu celule gigante (vezi p. 464). Dacă se suspectează o afecțiune pulmonară, atunci când tusea este uscată sau atunci când probele de spută sunt inadecvat recoltate, se recomandă bronhoscopia în vederea recoltării de probe pentru examinarea microbiologică și histologică. Testele moleculare și serologice au îmbunătățit mult diagnosticul cauzelor infecțioase ale FON, dar aceste teste trebuie să fie solicitate și interpretate numai în context clinic. Unele afecțiuni neinfecțioase (ex. limfoamele) pot fi dificil de diagnosticat, necesitând biopsii multiple ale ganglionilor limfatici.

Management

Managementul unui pacient cu febră persistentă are ca obiectiv principal identificarea cauzei. Până la stabilirea etiologiei febrei ar trebui administrat numai un tratament simptomatic (antitermic). Terapia „oarbă" cu antibiotice poate îngreuna diagnosticul unei infecții, iar corticoterapia empirică poate agrava evoluția unei infecții sau poate masca un răspuns inflamator, fără a putea trata cauza febrei. Există cazuri rare în care nu se găsește nicio cauză a febrei, chiar după luni de investigații și monitorizare. La majoritatea acestor indivizi simptomele se remit spontan și dacă timp de 2 ani nu se identifică nicio cauză certă, se consideră că prognosticul pe termen lung va fi favorabil.

Principii generale (non-antimicrobiene) în îngrijirea infecțiilor

În **Cadranul 20.2** sunt prezentate principii importante referitoare la tratamentul infecțiilor, iar la pagina 158 se află informații referitoare la controlul surselor de infecție (ex. drenarea unui abces).

Multidisciplinaritatea în tratamentul bolilor infecțioase

Este recunoscut faptul că infecțiile complexe și/sau complicate nu pot fi gestionate de către un singur medic specialist, indiferent de specialitatea și de experiența acestuia. Numeroase infecții trebuie tratate de echipe multidisciplinare, pentru a putea oferi pacienților îngrijiri adecvate, în vederea obținerii unor rezultate optime. Un exemplu în acest sens este cel al infecțiilor ortopedice. Acestea necesită expertiza mai multor medici (ex. chirurgi ortopezi, chirurgi plasticieni, medici infecționiști, microbiologi și radiologi), asistenți medicali (ex. care să administreze antibioterapia parenterală la domiciliu), farmaciști și fizioterapeuți. Planurile terapeutice trebuie discutate în reuniuni periodice multidisciplinare. Există multiple infecții în care se impune o abordare multidisciplinară: infecția HIV, tuberculoza, hepatitele virale, infecția piciorului diabetic, prevenirea și controlul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale, administrarea terapiilor antimicrobiene. Acolo unde situația o permite, se recomandă ședințe săptămânale multidisciplinare pentru a discuta situația pacienților cu infecții complexe sau complicate.

Implicarea pacientului în deciziile terapeutice

Deseori medicul se confruntă cu cazuri dificile ale unor pacienți cu istoric și examen clinic nespecific, la care investigațiile efectuate nu oferă informații suficiente pentru stabilirea diagnosticului. Gradul de profunzime al investigațiilor și intervențiilor este condiționat de severitatea formei clinice de boală. Un diagnostic clar nu este întotdeauna posibil și, de aceea, este important ca pacientul să fie implicat de către medic în luarea deciziilor diagnostice și terapeutice, cu scopul de a se evita testele, tratamentele sau procedurile care probabil nu vor aduce beneficii evidente. Pentru determinarea celor mai adecvate strategii de investigare și tratament, este utilă abordarea cu pacienții a următoarelor patru întrebări:
- Care sunt beneficiile metodei?
- Care sunt riscurile metodei?
- Care sunt alternativele?
- Ce se poate întâmpla dacă nu se va efectua acest test?

Confidențialitatea

Multe infecții (ex. hepatitele cu VHB, VHC, VHD, infecția HIV și tuberculoza) continuă încă să constituie un stigmat social pentru pacienți. În acest context, este importantă păstrarea permanentă a confidențialității diagnosticului. Însemnările pe marginea cazului nu trebuie lăsate la vedere, iar datele electronice referitoare la pacienți nu trebuie să fie accesibile publicului. Trebuie solicitată întotdeauna permisiunea pacientului înainte de a discuta despre caz cu familia (soți/soții, parteneri de viață, rude) sau cu prietenii pacientului. Această permisiune este necesară și în privința comunicării cu medicul de familie, deși pacientul va fi încurajat să aibă o comunicare cât mai corectă și deschisă atât cu medicul de familie, cât și cu familia, în vederea facilitării unei îngrijiri integrate de înaltă calitate. Confidențialitatea poate fi încălcată numai atunci când există un risc important cu privire la sănătatea pacientului sau la sănătatea publică, dar se recomandă ca în aceste situații să aibă loc anterior consultări multidisciplinare, precum și o consultanță juridică.

Reevaluarea

Pacienții cu sepsis și cu alte infecții grave trebuie evaluați în mod regulat, uneori de mai multe ori pe zi sau ori de câte ori este nevoie. Pacienții care rămân simptomatici, dar fără a avea un diagnostic clar, sunt reevaluați prin reluarea anamnezei și efectuarea unor examene clinice repetate și a unor investigații adecvate, implicând și pacientul în luarea deciziilor. În cazul în care starea clinică a pacientului se deteriorează, dacă pacientul

Cadranul 20.14 Principalele cauze de mortalitate la nivel mondial, în 2016

Cauze de deces	Mortalitate	
	Milioane (anual)	*Rata de mortalitate brută (Nr. decese /100.000)*
Boală cardiacă ischemică	9,4	126
→ Accident vascular cerebral	5,8	77
→ Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)	3,0	41
→ Infecții de tract respirator inferior	2,9	40
→ Boală Alzheimer și alte demențe	2,0	27
→ Cancer bronho-pulmonar	1,7	23
→ Diabet zaharat	1,6	21
→ Accidente rutiere	1,4	19
→ Boli diareice	1,4	19
→ Tuberculoză	1,3	17

(Date preluate de la Organizația Mondială a Sănătății, www.who.int.)

nu răspunde la terapie sau dacă apar reacții adverse la diverse metode de diagnostic sau tratament, este obligatorie o reevaluare atentă a cazului. Aceste situații trebuie discutate în cadrul reuniunilor multidisciplinare din spital.

Lecturi suplimentare

Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B et al. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ* 2018; 363:k4766.
Drago F, Ciccarese G, Gasparini G et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol* 2017; 12:171–193.
Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17:856–879.
Infections parts 1 to 4. *Medicine* 2017, 45(10):587–656; 2017, 45(11):657–726; 2017, 45(12):727–806; 2018, 46(1):1–76.
Infectious Diseases Society of America. *Laboratory Diagnosis of Infectious Disease*; https://www.idsociety.org/practice-guideline/laboratory-diagnosis-of-infectious-diseases/.

EPIDEMIOLOGIA ȘI PREVENȚIA INFECȚIILOR

Bolile infecțioase continuă să reprezinte una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate în rândul populației, cu precădere în țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare, din cauza nivelului de trai scăzut și a aglomerărilor urbane. Pe de altă parte, în țările dezvoltate, progresul social, condițiile de igienă (factor major), imunizarea populației și accesul facil la investigații și la tratamentul etiologic adecvat au contribuit la reducerea prevalenței bolilor infecțioase. În pofida acestor progrese, microorganismele rezistente la antibiotice sau bolile precum infecția HIV, gripa, malaria, rujeola, sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS, Middle East respiratory syndrome) reprezintă probleme majore de sănătate publică. În ultimii ani, virusurile Ebola și Zika au devenit reale motive de îngrijorare.

Creșterea mobilității populației

Creșterea mobilității globale a populației, atât cea forțată (în context de războaie, tensiuni politice, dezastre naturale), cât și cea voluntară (turism, afaceri) a contribuit la răspândirea bolilor infecțioase, permițând extinderea unor agenți patogeni locali către teritorii mult mai largi (ex. răspândirea bacteriilor Gram-negative producătoare de New Delhi metalo-β-lactamază (NDM)). Circulația animalelor a permis răspândirea zoonozelor, în timp ce modernizarea agriculturii și procesarea alimentelor au contribuit la creșterea incidenței bolilor transmise pe cale hidrică și alimentară. Condițiile de viață insalubre din unele zone urbane aglomerate au facilitat recrudescența tuberculozei și a altor infecții. Închisorile și taberele de refugiați, în care un număr mare de oameni trăiesc în condiții precare, constituie de asemenea o sursă majoră de epidemii devastatoare. Un alt motiv major de îngrijorare la nivel global e reprezentat de riscul lansării unor atacuri prin eliberarea unor agenți infecțioși (ex. antraxul) cu virulență înaltă de către grupări teroriste sau guverne naționale.

Schimbarea profilului clinic al bolilor infecțioase

În țările cu nivel de trai scăzut și mediu (LMIC, Low- and Middle-income Countries), succesele precum eradicarea variolei, eradicarea aproape completă a infecției cu viermele de Guinea (dracunculiaza) și reducerea incidenței leprei au fost contrabalansate de apariția sau persistența altor probleme de sănătate publică. Astfel, în 2015, în Africa, 56% din decese s-au datorat bolilor contagioase și afecțiunilor materne, neonatale și problemelor de nutriție. Deși principalele cauze de mortalitate la nivel global sunt reprezentate de bolile netransmisibile, infecțiile de tract respirator inferior, bolile diareice și tuberculoza sunt în continuare a patra, a noua și respectiv a zecea dintre cele mai frecvente cauze de deces (**Cadranul 20.14**).

- La nivel global, numărul anual de cazuri noi de tuberculoză rămâne crescut (140/100.000 locuitori), dintre care 600.000 cazuri sunt rezistente la rifampicină și 490.000 de cazuri/an au rezistență multiplă la antibiotice. Progresul în limitarea malariei a încetat, principalul impediment fiind de ordin financiar. În 2016, numărul cazurilor de malarie la nivel global a ajuns la 216 milioane, comparativ cu 237 milioane în 2010, respectiv 210 milioane în 2013.
- Aproximativ 325 milioane de persoane sunt infectate cu virusurile hepatitice B sau C, cu toate că după introducerea vaccinării anti-hepatită B, incidența hepatitei B la grupa de vârstă sub 5 ani a scăzut de la 4,7% (în „epoca" prevaccinare) la 1,3 % (în 2015).
- În anul 2016 aproximativ 1 milion de persoane (dintre care 12% copii) au murit din cauza infecțiilor oportuniste asociate infecției HIV (față de 1,9 milioane în 2005), în pofida existenței unui tratament antiretroviral eficient. Incidența globală a HIV a scăzut, totuși, de la 0,4/1.000 de subiecți neinfectați în 2005, la 0,26/1.000 persoane neinfectate în 2016, dar rămâne înaltă în Africa (1,24/1.000 persoane neinfectate) La nivel global, numai jumătate din persoanele infectate cu HIV au acces la terapia antiretrovirală. Bolile tropicale neglijate, cum ar fi filarioza, oncocercoza și trahomul, rămân probleme de sănătate publică în aceste zone, 1,5 miliarde de persoane necesitând în anul 2016 tratament individual sau în masă (față de 2 miliarde în 2010). Se estimează că 409 milioane de persoane proveneau din țări cu venituri mici, țări a căror populație reprezintă numai 9% din totalul populației globale.

Factorii care limitează controlul bolilor infecțioase în LMIC

Bolile infecțioase pot fi adesea coexistente (ex. tuberculoza și infecția HIV), fiind descrise sinergii între ele și alți factori (ex. malnutriția). Multe boli infecțioase care afectează LMIC ar putea fi prevenite prin vaccinare sau sunt curabile sub un tratament etiologic adecvat, dar ele continuă să existe din motive financiare, politice sau logistice. Supravegherea bolilor infecțioase este în general precară în aceste țări, fapt care conduce la o reacție slabă a autorităților în cazul apariției unor epidemii (ex. epidemia cu virusul Ebola din Africa de Vest din 2013). Foarte probabil emergența infecțiilor cu bacterii Gram-negative multirezistente la antibiotice va afecta în mod preferențial populația săracă și vulnerabilă. Impactul încălzirii globale asupra răspândirii și incidenței infecțiilor rămâne incert. Atât evenimentele climatice naturale, cât și modificarea treptată a condițiilor meteorologice pot afecta răspândirea și transmiterea bolilor infecțioase. Modificările de temperatură influențează în mod direct comportamentul insectelor vector, în timp ce cantitatea de precipitații

Cadranul 20.15 Infecții zoonotice (zoonoze)

Boala	Agentul patogen	Rezervorul animal	Modul de transmitere
Prioni			
Boala Creutzfeldt-Jakob	Proteina prionică	Bovine	Ingestie (țesut nervos central de la animal infectat)
Virusuri			
Febra Lassa	Arenavirus	Șoarecele multimamat	Contact direct
Gripa aviară	Virusul gripal H5N1	Păsări	Inhalator
Encefalita japoneză	Flavivirus	Porci	Înțepătură de țânțar
Rabia	Rabdovirus	Câini și alte mamifere	Salivă, materii fecale (lilieci)
Febra galbenă	Flavivirus	Primate	Înțepătură de țânțar
Variola maimuțelor	Orthopox virus	Rozătoare, mamifere mici	Incert
SARS	Coronavirus	Incert, cel mai probabil lilieci	Picături Flügge
MERS	Coronavirus	Cămile	Picături Flügge
COVID-19	Coronavirus	Incert, posibil șerpi sau pangolin	Picături Flügge
Bacterii			
Gastroenterite	*Escherichia coli*	Bovine, găini	Ingestie (mâncare contaminată)
	Salmonella enteritidis și altele	Găini, bovine	Ingestie (carne, ouă contaminate)
	Campylobacter jejuni	Variabil, ex. găini	Ingestie (carne, lapte, apă contaminate)
Leptospiroza	*Leptospira interrogans*	Rozătoare	Ingestie (alimente contaminate cu urină)
Bruceloza	*Brucella abortus*	Bovine.	Contact; ingestie de lapte/brânză de la animal bolnav
	Brucella melitensis	Oi, capre	
Antraxul	*Bacillus anthracis*	Bovine, oi	Contact direct/ingestie de alimente contaminate
Boala Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Cerbi	Înțepătură de căpușă
Boala ghearelor de pisică	*Bartonella henselae*	Pisici	Înțepătură de purice
Ciuma	*Yersinia pestis*	Rozătoare	Înțepătură de purice
Tifosul exantematic	Various *Rickettsia* spp.	Variabil	Înțepătură de artropode
Ornitoza (psitacoza)	*Chlamydia psittaci*	Papagali și alte păsări	Aerosoli
Altele			
Toxoplasmoza	*Toxoplasma gondii*	Pisici și alte mamifere	Ingestie (carne insuficient preparată termic, alimente contaminate cu fecale de pisică)
Chistul hidatic	*Echinococcus granulosus*	Câini	Ingestie (alimente contaminate cu fecale de câine)
Trichineloza	*Trichinella spiralis*	Porci, urși	Ingestie (carne infestată, insuficient preparată termic)
Toxocariaza	*Toxocara canis*	Câini	Ingestie
Larva migrans cutanată	*Ancylostoma caninum*	Câini	Penetrarea pielii de către larve
Leishmanioza	*Leishmania* spp.	Câini	Ingestie

MERS, sindromul respirator din Orientul Mijlociu; SARS, sindromul respirator acut sever; COVID19, coronavirus infectious diseases 2019.

influențează bolile transmise pe cale hidrică. De asemenea, modificările climatice determină migrarea populației, afectând în mod indirect modul de transmitere al infecțiilor.

Obiective OMS la nivel global

OMS a stabilit 8 obiective de dezvoltare pentru noul mileniu (vezi p. 278), care ar fi trebuit atinse în 2015. Printre acestea se numărau combaterea infecției HIV, a malariei, dar și a altor boli. Acestea s-au transformat actualmente în 17 obiective de dezvoltare durabilă. Unul din obiective este eradicarea infecției cu VHC până în 2030. Deși până în prezent s-au făcut progrese prin parteneriate public/privat și prin fonduri provenind de la organizațiile caritabile, rămân încă multe lucruri de realizat în vederea atingerii acestor obiective, așa după cum o demonstrează continuarea transmiterii malariei.

Dobândirea infecțiilor

Multe boli infecțioase sunt transmise de la persoane bolnave către persoane sănătoase, bolnavul sursă putând fi simptomatic sau asimptomatic. Unele bacterii (ex. meningococul) fac deseori parte din flora comensală (nazofaringiană) a copiilor și adolescenților, dar pot provoca o boală meningococică invazivă la unele persoane colonizate, de obicei într-un context de anergie imună post infecție virală (ex. după gripă) sau în contextul unei imunodeficiențe (ex. deficit al fracțiunilor de complement C5-9). Infectarea cu virusul hepatitic B poate să fie urmată de o lungă perioadă asimptomatică, în care pacientul rămâne contagios.

Zoonozele sunt boli infecțioase care pot fi transmise oamenilor de la animale sălbatice sau domestice. Modalitățile de dobândire a infecției sunt:

- contact direct cu animalul
- ingestie de carne sau produse de origine animală
- contact cu urină sau cu materii fecale provenite de la un animal bolnav, inhalare de aerosoli
- prin intermediul unui vector artropod
- prin inoculare de salivă provenită de la un animal bolnav (ex. în timpul unei mușcături de animal bolnav de rabie).

Multe zoonoze pot fi transmise și interuman. În **Cadranul 20.15** sunt enumerate o serie de zoonoze.

Majoritatea microorganismelor nu au o gazdă (vertebrat sau artropod), ci trăiesc libere în mediul înconjurător. Marea majoritate a acestor microorganisme nu sunt patogene, dar unele pot totuși cauza boli (**Cadranul 20.16**), transmițându-se însă rareori de la o persoană la alta. Unii paraziți pot avea un stadiu al ciclului de viață care se desfășoară în mediul înconjurător (ex. stadiul de larvă al *Strongyloides stercoralis* și al ascarizilor), chiar dacă viermele adult are nevoie de o gazdă vertebrată. Alți agenți patogeni pot supraviețui perioade îndelungate în apă și sol, fiind transmiși de la o gazdă la alta pe această cale (vezi mai jos).

Cadranul 20.16 Microorganisme din mediul înconjurător care pot cauza infecții umane

Microorganism	Boală (cea mai frecventă formă clinică)
Bacterii	
Burkholderia pseudomallei	Melioidoza
Burkholderia cepacia	Infecție pulmonară, în special la pacienții cu fibroza chistică
Pseudomonas spp.	Diverse
Legionella pneumophila	Boala legionarilor (pneumonie)
Bacillus cereus	Gastroenterită
Listeria monocytogenes	Diverse
Clostridium tetani	Tetanos
Clostridium perfringens	Gangrenă, sepsis
Mycobacterii non-tuberculoase	Infecții pulmonare
Fungi	
Candida spp.	Infecții cutaneomucoase și diseminate
Cryptococcus neoformans	Meningită, infecții pulmonare
Histoplasma capsulatum	Infecție pulmonară
Coccidioides immitis	Infecție pulmonară
Mucor spp.	Mucormicoze (rinocerebrale, cutanate)
Sporothrix schenckii	Sporotricoză limfocutanată
Blastomyces dermatitidis	Infecții pulmonare
Aspergillus fumigatus	Infecții pulmonare

Cadranul 20.17 Infecții transmise la om prin înțepături de artropode

Vector	Boală	Microorganism
Țânțar	Malarie	*Plasmodium* spp.
	Filarioză	*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*
	Febra galbenă	Flavivirus
	Febra West Nile	Flavivirus
	Febra Dengue	Flavivirus
	Zika	Flavivirus
Musca de nisip	Leishmanioza	*Leishmania* spp.
	Bartoneloză	*Bartonella bacilliformis*
Musca neagră	Oncocercoza	*Onchocerca volvulus*
Musca țețe	Boala somnului	*Trypanosoma brucei*
Purice	Ciuma (pesta)	*Yersinia pestis*
	Tifosul endemic	*Rickettsia typhi*
Gândacul pupăcios/ plosnița ucigașă	Boala Chagas	*Trypanosoma cruzi*
Păduche	Tifosul epidemic (exantematic)	*Rickettsia prowazekii*
	Febra recurentă transmisă de păduche	*Borrelia recurrentis*
Căpușă	Boala Lyme	*Borrelia burgdorferi*
	Tifos (grupul febrelor pătate)	*Rickettsia* spp.
	Babesioza	*Babesia* spp.
	Febra recurentă transmisă de căpușe	*Borrelia duttonii*
	Encefalita transmisă de căpușe	Flavivirus
	Febra hemoragică Congo-Crimeea	Nairovirus (Bunyavirus)

Căi de transmitere

Infecțiile endogene

Flora endogenă sau comensală (adesea numită ***microbiom***) poate cauza infecții dacă aceste microorganisme pătrund în locuri anatomice de obicei sterile. Acest fenomen se poate întâmpla și printr-un simplu transfer mecanic, cum ar fi pasajul bacteriilor din colon în tractul urinar feminin. Mijloacele de apărare nespecifică ale organismului pot fi afectate (ex. soluții de continuitate la nivel cutaneomucos), permițând accesul bacteriilor comensale în țesuturi mai profunde (ex. celulita perilezională). Există imunodeficiențe mai severe, cauzate de diverse patologii sau terapii (ex. chimioterapie, terapii biologice), care permit ca bacteriile comensale de la nivelul pielii și intestinului să producă infecții invazive.

Transmiterea aerogenă

Mulți agenți patogeni se transmit interuman prin aerosoli sau picături Flügge. Bolnavul elimină agenții infecțioși prin aerul expirat, tuse, strănut sau vorbit, după care agenții infecțioși eliminați de pacient vor fi inhalați de o nouă gazdă. Unele enterovirusuri pot fi transmise prin aerosolii formați din materiile fecale sau vărsături. Unii agenți patogeni din mediu, cum ar fi *Legionella pneumophila* și unele zoonoze (ex. ornitoza), pot fi dobândite de asemenea prin inhalarea de aerosoli, în timp ce virusul rabic poate fi inhalat odată cu praful care conține excrementele de lilieci (ex. în peșteri).

Transmiterea fecal-orală

Transmiterea fecal-orală se poate realiza prin transfer direct, prin contaminarea hainelor sau a obiectelor de uz casnic, dar cel mai frecvent se produce prin ingestia de alimente sau apă contaminate. Folosirea apelor reziduale ca îngrășământ este larg răspândită, contaminând astfel legumele și fructele. Igiena personală precară poate fi cauză de contaminare în cursul proceselor de producție, ambalare, preparare și servire a alimentelor. În lumea occidentală, centralizarea aprovizionării cu alimente și creșterea gradului de procesare a alimentelor au creat posibilitatea apariției unor episoade relativ minore de contaminare, manifestate prin izbucnirea unor focare de boli transmise prin alimente.

Transmiterea hidrică se datorează accesului deficitar la surse de apă potabilă, precum și eliminării necorespunzătoare a apelor uzate, acestea fiind probleme obișnuite în țările în curs de dezvoltare (ex. țări din Africa, Asia). La nivel mondial, 5,2 miliarde de persoane (71% din populația globală) au acces la apă potabilă, însă doar 39% beneficiază de tratarea corespunzătoare a acesteia. La nivel global, se estimează că anual au loc aproximativ 870.000 de decese cauzate de contaminarea apei potabile și de condițiile precare de igienă.

Bolile transmise prin intermediul vectorilor

Multe infecții tropicale (ex. malaria) sunt răspândite de la o persoană la alta sau de la animal la om printr-un vector din familia artropodelor. Bolile transmise prin vectori sunt întâlnite mai rar în zonele cu climat temperat, dar au o tendință de creștere a răspândirii lor odată cu modificările climatice. În majoritatea cazurilor o parte din ciclul de viață al parazitului se desfășoară în corpul artropodului, fiecare parazit având vectorul lui specific. Câteva exemple de boli transmise prin vectori sunt prezentate în **Cadranul 20.17**.

Răspândirea directă de la o persoană la alta

Microorganismele pot fi transmise direct de la o persoană la alta în mai multe moduri. Infecțiile cu transmitere sexuală sunt tratate în Capitolul 37. Infecțiile pielii, precum *Tinea corporis* și infecțiile cu ectoparaziți (ex. scabia, păduchii) se pot răspândi prin simplul contact al pielii. Alte microorganisme sunt transmise pe cale sanguină sau, mult mai rar, prin alte fluide biologice contaminate. Transmiterea pe cale sanguină poate avea loc în mai multe moduri: în timpul unui contact sexual; de la mamă la făt

Cadranul 20.18 Boli cu raportare obligatorie (în Anglia și Țara Galilor)[a]

- Encefalita acută
- Hepatita acută infecțioasă
- Meningita acută
- Poliomielita acută
- Antraxul
- Botulismul
- Bruceloza
- Holera
- COVID-19
- Difteria
- Febra enterică (tifoidă și paratifoidă)
- Intoxicațiile alimentare
- Sindromul hemolitic-uremic (SHU)
- Diareea infecțioasă sanguinolentă
- Streptococul de grup A
- Boala legionarilor
- Lepra
- Malaria
- Rujeola
- Infecția meningococică invazivă
- Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS)
- Oreionul
- Ciuma
- Rabia
- Rubeola
- Scarlatina
- Sindromul respirator acut sever (SARS)
- Varicela
- Tetanosul
- Tuberculoza
- Tifosul exantematic
- Febra hemoragică virală
- Tusea convulsivă
- Febra galbenă
- Virusul Zika

[a]Bolile sunt raportate către autoritățile locale în conformitate cu reglementările privind protecția sănătății din UK.

(transplacentar sau peripartum); după utilizarea în comun a acelor și seringilor de către consumatorii de droguri intravenoase; prin refolosirea unor materiale, dispozitive, echipamentelor medicale infectate sau a altor instrumente (ex. ace de tatuaj); prin transfuzia unor produse de sânge contaminate. Ingestia de lapte matern infectat este o altă cale posibilă de răspândire de la o persoană la alta pentru unele infecții (ex. infecția HIV). În LMIC alăptarea este totuși recomandată atunci când femeile HIV-pozitive urmează un tratament antiretroviral, pentru a evita malnutriția sugarilor cauzată de accesul dificil la formulele de lapte.

Răspândirea indirectă de la o persoană la alta

Multe microorganisme pot fi răspândite indirect de la o persoană la alta, prin contaminarea unor obiecte (ex. clanțele ușilor, robinetele din toalete), care sunt ulterior atinse de o altă persoană. În această categorie sunt incluse unele virusuri respiratorii (Ex. gripa), precum și unii agenți patogeni asociați asistenței medicale, precum MRSA și sporii de *C. difficile*. Această cale de transmitere este uneori trecută cu vederea. Ea poate fi minimizată prin măsuri simple (ex. spălarea mâinilor imediat după strănut sau tuse și după deplasarea în spital de pe o secție pe alta), la care se adaugă aplicarea măsurilor riguroase de curățenie, igienă și dezinfecție în toate instituțiile.

Inocularea directă

Infecția poate apărea atunci când microorganismele patogene depășesc barierele anatomice (tegument, mucoase) prin inoculare directă (ex. contaminarea osului după o fractură deschisă, ceea ce poate determina ulterior osteomielită). Unele microorganisme din mediu pot fi inoculate accidental. În acest mod se pot transmite tetanosul și anumite infecții fungice. Virusul rabic poate fi inoculat prin mușcătura unui animal infectat.

Consumul de produse infectate

Deși multe infecții zoonotice se datorează contaminării alimentelor cu materii fecale animale (fiind astfel răspândite pe cale fecal-orală), există și boli transmise direct prin ingestia de produse provenite de la animale bolnave. În această categorie sunt incluse salmoneloza (transmisă prin consum de ouă, carne de pui), bruceloza (transmisă prin ingestia de lapte nepasteurizat), infecția cu *E. Coli* și bolile prionice (boala Kuru, boala Creutzfeldt–Jakob, transmise prin ingestia de țesut nervos provenit de la animale infectate).

Clasificarea focarelor de infecție

Tipul de focar are o influență majoră asupra măsurilor de sănătate publică care trebuie instituite pentru controlul acestuia.

- ***Focare cu transmitere de la o persoană la alta*** – atunci când infecția este transmisă de la un individ infectat la altul, iar focarele de infecție sunt separate de perioada de incubație. Măsurile de control cuprind igiena mâinilor/igiena personală în general (care trebuie să fie o măsură precoce de control în orice focar), imunizarea prin vaccinare (în cazul gripei, rujeolei) și terapia antivirală (ex. în gripă).
- ***Focare de tip „punct sursă"*** atunci când există o singură sursă de infecție, de exemplu mâncarea servită la un eveniment social. Toți cei infectați vor dezvolta simptome în același timp, după perioada de incubație. Dacă sursa infecției a fost temporară sau este îndepărtată și dacă nu există transmitere de la o persoană la alta sau un alt mod de transmitere, numărul de cazuri noi va scădea după perioada de incubație.
- ***Focare de tip „sursă comună"*** atunci când există o singură sursă, dar infecțiile sunt răspândite pe o perioadă mai lungă de timp, de exemplu o instalație pentru prepararea alimentelor contaminată sau un restaurant. Infecția poate să afecteze un număr mare de persoane, într-un interval de timp mai lung. Odată identificată sursa, măsurile de control cuprind curățarea și dezinfectarea instalației, închiderea instalației sau a restaurantului, informarea publicului cu privire la modul în care alimentele pot fi tratate pentru a putea fi consumate în siguranță sau evitarea/aruncarea alimentelor.
- ***Epidemia*** apare atunci când există o răspândire neobișnuit de importantă a unei infecții într-o comunitate, care evoluează sub forma unor valuri epidemice (ex. gripa sezonieră). Epidemiile îi pot afecta pe cei care nu sunt imunizați la infecția respectivă.
- ***Pandemia*** este o epidemie care are loc la nivel mondial sau pe o arie geografică foarte largă și care traversează rapid granițele statale, afectând de obicei un număr foarte mare de oameni.

Unele boli infecțioase trebuie semnalate rapid autorităților de sănătate publică, astfel încât acestea să poată acționa în consecință atunci când apare un focar. Bolile care trebuie anunțate autorităților în Anglia și Țara Galilor sunt enumerate în **Cadranul 20.18** (vezi de asemenea lista de lecturi suplimentare).

Prevenirea și reacția la epidemii și pandemii este complexă și depinde de cauza acestora. Intervențiile necesită o abordare multifactorială care trebuie să cuprindă:

- supravegherea de rutină a bolilor infecțioase, care trebuie intensificată în condiții de alertă epidemiologică.
- identificarea și urmărirea contacților, inclusiv diagnosticarea rapidă și ancheta epidemiologică în focar.

- campanii de informare și avertizare a populației (ex. axate pe igiena personală, igiena mâinilor și alte măsuri de control); liniștirea și asigurarea populației
- intensificarea măsurilor de prevenire și control a infecțiilor
- izolarea în spitale sau alte instituții (cămine de bătrâni etc.)
- utilizarea tratamentelor etiologice pe scară largă (ex. utilizarea oseltamivirului în epidemiile de gripă) și imunizarea prin vaccinare în cazul în care există un vaccin eficient.

Este esențială coordonarea eficientă a acestor intervenții de către autoritățile locale, regionale, naționale sau internaționale (ex. OMS). Izbucnirea epidemiei de Ebola în Africa de Vest în 2013 este un bun exemplu despre modul în care un răspuns inițial lent, într-o zonă geografică cu resurse limitate, poate conduce la consecințe grave.

Prevenția și controlul infecțiilor

Relativ puțini pacienți cu infecții prezintă un risc de transmitere a unor boli grave către personalul medical, către alți pacienți sau alte persoane cu care intră în contact. Există în permanență un potențial de izbucnire a unor focare de infecție neprevăzute, amenințătoare de viață, inclusiv pentru personalul medical, cum ar fi: apariția unor virusuri gripale înalt patogene; importul ocazional de febră Lassa sau Ebola (vezi p. 532); pericolul reprezentat de utilizarea bioteroristă a unor agenți patogeni cu virulență înaltă (ex. antrax); apariția unor bacterii multirezistente (bacterii Gram-negative, în special *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de carbapenemaze).

În timpul epidemiei de sindrom respirator acut sever (SARS, severe acute respiratory syndrome) din 2003, procedurile riguroase instituite au redus răspândirea infecției. În perioadele „inter-epidemice" este dificil să se mențină permanent un nivel ridicat de alertă. Personalul medical trebuie să rămână vigilent, deoarece simptomele timpurii ale multora dintre aceste boli sunt nespecifice. Metodele de prevenire a infecțiilor depind de sursa de infecție și calea de transmitere.

Infecțiile asociate asistenței medicale

Povara reprezentată de morbiditatea, mortalitatea și costurile aferente infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) a fost semnalată în multe dintre țările dezvoltate. Cu toate că datele provenite din țările cu venituri mici și medii sunt sărace, este posibil ca impactul IAAM să fie chiar mai mare în aceste țări. Infecțiile cu *C. difficile, Staph. aureus* (în special cu MRSA), cu enterococi rezistenți la vancomicină și cu germeni Gram-negativi multi sau pan-rezistenți la antibiotice, sunt strâns legate de contactul cu sistemul medical și rămân o problemă a spitalelor la nivel mondial. În 2011, în Anglia, proporția pacienților internați în spitalele pentru afecțiuni acute, care au prezentat IAAM, a fost de 6,4%. În Europa, 1 din 18 pacienți spitalizați dezvoltă la un moment dat o IAAM. Cele mai frecvente IAAM afectează tractul respirator și pe cel urinar, precum și plăgile chirurgicale. În Marea Britanie s-a înregistrat în ultimii ani o scădere semnificativă a incidenței și mortalității cauzate de sepsisul cu MRSA și de infecțiile cu *C. difficile*, datorită aplicării unor standarde ridicate de prevenție și control, care au inclus izolarea rapidă a pacienților, igiena intraspitalicească, vigilența sporită referitoare la procedurile de abord venos, screeningul pentru colonizarea cu MRSA și terapia de decolonizare, atunci când este posibilă la internarea în spitalele pentru boli acute, precum și preoperator.

Prevenirea și controlul IAAM

Este binecunoscut faptul că un control defectuos al infecțiilor intraspitalicești poate conduce la transmiterea infecțiilor de la o persoană la alta. Este esențial ca toți angajații din sistemul de sănătate să își spele sau dezinfecteze mâinile înainte și după fiecare contact cu un pacientul și să poarte mănuși, halate și alte echipamente de protecție, când situația impune acest lucru. Aceste măsuri sunt deosebit de importante atunci când se efectuează proceduri invazive, când se îngrijesc plăgi infectate sau când se manipulează instrumente cu care se efectuează proceduri invazive. Trebuie avută o grijă deosebită la contactul cu următoarele categorii de pacienți: pacienții cunoscuți a fi colonizați sau infectați cu o bacterie rezistentă la antibiotice (ex. *K. pneumoniae* producătoare de carbapenemază), pacienții infectați cu agenți patogeni transmisibili, care induc mortalitate crescută (ex. Ebola, pentru care izolarea în condiții de biosecuritate este obligatorie), pacienții cu sindrom diareic (ex. infecție cu *C. difficile*).

Prezentăm în continuare principalele puncte ce trebuie avute în vedere și respectate de către personalul medical, în vederea prevenirii și controlului IAAM.

Respectarea unor protocoale

Există un set de măsuri simple (de obicei 3–5 măsuri) pe care profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să le implementeze în anumite situații (ex. introducerea unui cateter urinar) pentru a minimiza riscurile. Un exemplu îl reprezintă abordarea *Matching Michigan* pentru reducerea infecțiilor asociate montării cateterelor intravenoase centrale (vezi Lecturi suplimentare).

Igiena mâinilor

Cei 5 pași privind igiena mâinilor propuși de OMS trebuie aplicați înainte și după orice fel de contact cu pacientul, inclusiv înainte și după procedurile aseptice, după contactul cu fluide biologice și după ieșirea din salonul pacientului. În cazul îngrijirii pacienților care prezintă diareee sau vărsături sau când se observă contaminarea vizibilă a mâinilor, acestea trebuie spălate cu apă și săpun, chiar dacă au fost folosite mănuși. Curățarea cu apă și săpun este preferabilă utilizării soluțiilor pe bază de alcool. În lipsa apei și săpunului, în zonele foarte sărace, trebuie folosite soluțiile alcoolice dezinfectante disponibile.

Echipamentul personal de protecție

Mănușile trebuie purtate pentru toate procedurile invazive, inclusiv pentru puncțiile venoase, contactul cu zonele sterile, cu mucoasele, fluidele biologice și tegumentele cu soluții de continuitate. Șorțurile de plastic de unică folosință trebuie folosite atunci când există riscul contaminării hainelor sau pielii. Dacă există risc înalt de contaminare, ar trebui folosite halate chirurgicale. Protecția respiratorie trebuie utilizată la contactul cu pacienții infectați cu patogeni respiratori cu risc înalt: gripă aviară, MERS.

Respectarea asepsiei pentru tehnicile invazive

Aceasta ar trebui adoptată pentru toate procedurile invazive, când se folosesc sau se manipulează ustensile invazive sau la contactele cu plăgile.

Sondele urinare

Acestea ar trebui utilizate numai când sunt absolut necesare, iar introducerea lor trebuie făcută în condiții de asepsie. Sondele trebuie îndepărtate cât mai repede posibil. Trebuie urmărit un plan bine stabilit de îngrijri pentru sondele urinare de lungă durată. Folosirea îndelungată sau îngrijirea necorespunzătoare a sondelor urinare crește riscul de bacteriemie cu *E. coli* și de urosepsis.

Dispozitive pentru abordul vascular

Cateterele vasculare se vor insera doar atunci când este absolut necesar; acestea vor fi verificate zilnic și vor fi îndepărtate cât mai rapid posibil. Pentru decontaminarea cutanată înainte de inserția cateterului, precum și pentru curățarea orificiului de acces înaintea utilizării, este indicată folosirea de gluconat de clorhexidină 2% în alcool izopropilic 70%. Trebuie prevăzut și respectat un plan de îngrijire pentru dispozitivele menținute pe termen mediu și lung.

Hidratarea adecvată

Pacienții deshidratați sunt la risc pentru a dezvolta infecții de tract urinar. Hidratarea *per os* este preferată celei intravenoase, dacă este posibilă. Pacienții trebuie încurajați să bea lichide variate și în cantități adecvate.

Comunicarea

Comunicarea cu pacienții și cu personalul medical este esențială atunci când se transferă pacienți cu infecții transmisibile (ex. varicelă, MERS, infecții cauzate de bacterii multi-rezistente la antibiotice) în alte secții, spitale sau instituții (ex. cămine de bătrâni).

Izolarea

Infecțiile cu risc mare pentru sănătatea publică (ex. Ebola) trebuie izolate în spitale, în zone de maximă securitate, cu presiune negativă, pentru îngrijirea acestora fiind folosite echipamente cu grad înalt de protecție individuală și proceduri de decontaminare. În Marea Britanie există doar două astfel de locații pentru pacienții cu suspiciune de Ebola. Pacienții spitalizați care sunt infectați cu germeni patogeni cu potențial infectant mare și transmitere aerogenă, cum ar fi varicela sau rujeola, trebuie izolați, atunci când este posibil, în încăperi cu presiune negativă. Pacienții care prezintă infecții cu germeni care pot produce boli cu consecințe grave și care se răspândesc prin contact interpersonal direct sau indirect (pacienți colonizați sau infectați), cum ar fi *C. difficile* și bacteriile Gram-negative multirezistente, trebuie internați în rezerve cu toaletă proprie, respectând precauțiile de contact (igiena mâinilor și echipamentul de protecție individuală). Dacă această posibilitate nu există, atunci trebuie respectate precauțiile universale (igiena mâinilor, echipamentul de protecție individuală etc.) și se aplică măsuri de izolare specifice, sub coordonarea medicului epidemiolog al spitalului. Pacienții infectați cu aceeași bacterie pot fi izolați împreună în același salon/secție.

Prevenția și controlul altor tipuri de infecții (neasociate asistenței medicale)

Deși există terapii antimicrobiene pentru numeroase boli infecțioase, scopul principal al oricărui program de control al bolilor infecțioase este să prevină producerea infecțiilor. Acest lucru se poate obține prin două metode:

- eliminarea sursei sau a căii de transmitere a infecției (vezi p. 504) *sau*
- reducerea susceptibilității gazdei la patogenii din mediu:

Eradicarea rezervorului de infecție

În bolile pentru care omul este singurul rezervor natural de infecție, eradicarea bolii s-ar putea realiza printr-un program intensiv de detectare a cazurilor, izolare, tratament și imunizare (ca în cazul variolei). Dacă rezervorul este reprezentat de un animal sau de mediul înconjurător, eradicarea completă este puțin probabilă, dar metodele locale de control pot scădea riscul infectării umane (ex. eliminarea rozătoarelor pentru a controla pesta, leptospiroza și alte boli).

Pentru infecțiile transmise prin artropode

Există metode de distrugere a speciei de vectori și/sau de a lua măsuri pentru a evita înțepăturile (spray anti-țânțari, plase/corturi pentru pat impregnate cu substanțe anti-insecte).

Pentru infecțiile transmise prin alimente

Progresele în manevrarea și prepararea produselor alimentare au condus la scăderea contaminării pe parcursul procesării, transportului și preparării acestora. Microorganismele care sunt prezente în mod natural în mâncare pot fi distruse printr-o preparare corespunzătoare. Trebuie respectate și întărite reglementările și supravegherea industriei alimentare, a restaurantelor, și este necesară o mai bună educație sanitară a populației.

Pentru infecțiile transmise pe calea fecal-orală

Asigurarea aprovizionării cu apă potabilă curentă și tratarea corespunzătoare a acesteia (obiectiv major al OMS) ar putea scădea dramatic prevalența infecțiilor cu transmitere fecal-orală.

Pentru infecțiile transmise pe cale sanguină

Transmiterea sanguină a infecțiilor poate fi prevenită prin utilizarea corectă a echipamentului medical de protecție (mănuși). Sângele donat este supus în mod sistematic unor testări de rutină în majoritatea țărilor dezvoltate, pentru verificarea existenței unor eventuale infecții.

Cadranul 20.19 Exemple de imunizare pasivă disponibilă

Infecții	Imunizare	Indicație
Bacteriene		
Tetanos	Imunoglobulină umană antitetanică	Prevenire și tratament
Difterie	Ser de cal	Prevenire și tratament
Botulism	Ser de cal	Tratament
Virale		
Hepatita A Rujeola	Imunoglobulină umană standard	Prevenire (rareori necesară după introducerea vaccinului)
Hepatita B	Imunoglobulină umană anti-hepatită B	Prevenire
Virusul varicelo-zosterian	Imunoglobulină umană anti-virus varicelo-zosterian	Prevenire

Pentru infecțiile transmise aerogen și prin contact direct

Unele infecții transmise aerogen și prin contact direct pot fi controlate prin izolarea pacienților, deși acest lucru este adesea dificil. Izolarea în încăperi cu presiune pozitivă (în care fluxul de aer este îndreptat dinspre camera pacientului spre exterior) este utilă pentru pacienții neinfectați care prezintă imunodeficiențe severe, pentru a-i proteja de o eventuală infectare. Inhibitorii de neuraminidază (oseltamivir) ar putea reduce transmiterea virusurilor gripale la persoanele din categoriile de risc.

Imunizarea, imunoprofilaxia și imunoterapia

Introducerea imunizării a schimbat cursul și istoria naturală a multor boli infecțioase. Imunizarea pasivă prin administrarea anticorpilor preformați sub formă de ser imun sau de imunoglobuline purificate asigură imunitate pe termen scurt. Aceasta s-a dovedit eficientă atât în prevenție (imunoprofilaxie), cât și în terapie (imunoterapie) pentru unele boli virale și bacteriene (**Cadranul 20.19**). Programul de imunizări active recomandat în prezent în Marea Britanie este prezentat în **Cadranul 20.20**. Imunitatea de lungă durată se obține doar prin imunizare activă (vaccinare) cu un microorganism viu atenuat sau inactivat sau cu o subunitate a microorganismului respectiv (**Cadranul 20.21**). De asemenea, imunizarea activă se poate obține cu ajutorul toxinelor microbiene tratate pentru a-și pierde puterea patogenă, dar cu păstrarea puterii imunogene (de a induce sinteza de anticorpi), cunoscute sub numele de anatoxine. Imunizarea inițială trebuie urmată de doze de rapel administrate în funcție de calendarul de vaccinare. Persoanele care călătoresc în LIMC, în special în zone rurale și pentru perioade îndelungate, trebuie să efectueze unele vaccinări suplimentare.

În 1974, OMS a introdus Programul extensiv de imunizare (*Expanded Programme on Immunization*). Până în 1994, la nivel global, mai mult de 80% dintre copii au fost imunizați împotriva tuberculozei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive, poliomielitei și rujeolei. Se încearcă eradicarea globală a poliomielitei, în speranța unui succes similar cu cel al eradicării variolei. Introducerea vaccinurilor conjugate împotriva *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) și *Strep. pneumoniae* a demonstrat o eficacitate sporită în controlul infecției invazive cu *H. influenzae* (în special al meningitei), precum și în reducerea bolii pneumococice invazive. Acest lucru poate avea un impact pozitiv și în privința limitării rezistenței la antibiotice a pneumococului (**Fig. 20.4**). Incidența infecțiilor cu meningococul de grup C în Marea Britanie este în prezent atât de scăzută, încât calendarul de imunizare a copiilor a fost modificat. Un vaccin sigur și imunogenic împotriva *Neisseria meningitidis* serogrupul B a fost inclus în unele

Cadranul 20.20 Programele de imunizare recomandate în copilărie

Vârsta de imunizare	Vaccinul
În Marea Britanie	
8 săptămâni	Diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic inactivat. *Haemophilus* B-hepatitic B (DTPa/VPi/Hib/HepB) Pneumococic conjugat (PCV13) Rotavirus Meningococic grup B (MenB)
12 săptămâni	Diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic inactivat. *Haemophilus* B-hepatitic B (DTPa/VPi/Hib/HepB) Rotavirus
16 săptămâni	Diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic inactivat *Haemophilus* B-hepatitic B (DTPa/VPi/Hib/HepB) Pneumococic conjugat (PCV13) Meningococic grup B (MenB)
1 an	Hib/Meningococic grup C conjugat (MenC) Pneumococic conjugat (PCV13) Rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) Meningococic grup B (MenB)
Grup eligibil de vârstă pediatrică	Antigripal viu atenuat (administrare intranazală)
3 ani și 4 luni sau imediat după	Diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic inactivat (DTPa/VPi) Rujeolic-rubeolic-oreion (ROR)
12–13 ani	Papilomavirus uman (HPV)
14 ani	Tetanos-diftero-poliomielitic inactivat (Td/VPi Meningococic grup A, C, W și Y
Recomandate de OMS pe plan global[b]	
Cât mai curând posibil după naștere	BCG + HepB
6 săptămâni	DTP + VPi + HepB + Hib + PCV + rotavirus
10 săptămâni	DTP + VPi + HepB + Hib + PCV + rotavirus
14 săptămâni	DTP + VPi + Hib + PCV + rotavirus
9 sau 12 luni	Rujeolic (a doua doză la cel puțin 4 săptămâni distanță) + rubeolic
Cât mai curând posibil după 9 ani	HPV (2 doze la cel puțin 6 luni distanță)

[a]Pentru mai multe detalii privind vaccinarea în copilărie, consultați *The Green Book* (a se vedea Lecturi suplimentare). [b]Scheme de vaccinare pentru toți copiii; în unele state pot fi scheme diferite de vaccinare și vaccinuri adiționale recomandate: https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routin e_table2.pdf?ua=1.anti

BCG, bacil Calmette-Guérin; DTP, vaccin diftero-tetano-pertussis; HepB, vaccin hepatitic B; HiB, vaccin *Haemophilus influenzae* tip b B; HPV, vaccin papiloma virus uman; PCV, vaccin pneumococic conjugat; PV, vaccin poliomielitic. Vaccinul antiurlian este, de asemenea administrat în multe țări.

țări în calendarul de vaccinare. Imunizarea din copilărie (ex. vacccinarea anti-tetanos) ar trebui continuată și în viața adultă, acest aspect fiind însă frecvent neglijat de către pacienți și medici deopotrivă.

Protejarea turiștilor care călătoresc în țări tropicale sau în curs de dezvoltare

În ultimii ani s-a înregistrat o creștere semnificativă a numărului de călătorii în țările în curs de dezvoltare, în special pentru recreere, concedii și vizitarea familiei. Riscul de infectare depinde de zona ce urmează a fi vizitată, de tipul activităților efectuate și de starea de sănătate a turistului. Sfaturile medicale ar trebui să se bazeze mereu pe o evaluare individuală.

Cadranul 20.21 Exemple de imunizare activă disponibilă

Vaccinuri vii atenuate
- Polio oral (Sabin) (nerecomandat, utilizat doar în focare)
- ROR (rujeolă, oreion, rubeolă)[a]
- Rotavirus
- Varicelo-zosterian
- Febră galbenă
- BCG
- Febră tifoidă

Anatoxină
- Difterie
- Tetanos

Vaccinuri recombinante
- Hepatită B

Vaccinuri inactivate și/sau conjugate
- Hepatită A
- Tuse convulsivă
- Febră tifoidă
- Polio (Salk) pentru utilizare de rutină (injectabil)
- Gripă
- Papilomavirus uman (HPV)
- Holeră (oral) – include anatoxină
- Meningococic grup A, B, C, W135 și Y
- Rabie
- Antrax
- Encefalită de căpușă
- Encefalită japoneză
- Pneumococic
- *Haemophilus influenzae* tip b

[a] Vaccinurile individuale pentru rujeolă, oreion și rubeolă nu sunt autorizate în Marea Britanie.
BCG, bacil Calmette-Guérin.

Protecția turiștilor împotriva infecțiilor poate fi împărțită în trei categorii (**Cadranul 20.22**). Deoarece situațiile și riscurile se pot schimba rapid, site-uri precum *Travel Health Pro* (care sunt mereu actualizate) reprezintă cea mai bună sursă pentru sfaturi de călătorie privind măsurile de precauție recomandate (vezi lista de Lecturi suplimentare).

Lecturi suplimentare

Addisu A, Adriaensen W, Balew A et al.; Ethiopia SORT IT Neglected Tropical Diseases Group. Neglected tropical diseases and the sustainable development goals: an urgent call for action from the front line. *BMJ Glob Health* 2019; 4:e001334.
Gislason MK. Climate change, health and infectious disease. *Virulence* 2015; 6:539–542.
Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725–2732.
World Health Organization. *Five Moments for Hand Hygiene*; https://www.who.int/gpsc/tools/Five_moments/en/.
World Health Organization. *Managing Epidemics: Key Facts about Major Deadly Diseases*; https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics/en/.
https://travelhealthpro.org.uk *Travel Health Pro*.
https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book *The Green Book – Immunisation Against Infectious Disease*.
https://www.gov.uk/guidance/notifiable-diseases-and-causative-organisms-how-to-report *List of Notifiable Organisms (Causative Agents)* for the UK.

MECANISMELE INFECȚIILOR

Interacțiunile microorganism - gazdă. Microbiomul uman

Fiecare om este colonizat cu un număr uriaș de microorganisme (10^{14} bacterii, la care se adaugă virusuri, fungi, protozoare și helminți), cu care omul coexistă în mod pașnic. Numeroase mucoase și țesuturi (ex. pielea, plămânii, tractul gastrointestinal și cel genitourinar) posedă comunități de microorganisme, denumite flora comensală (***microbiom***).

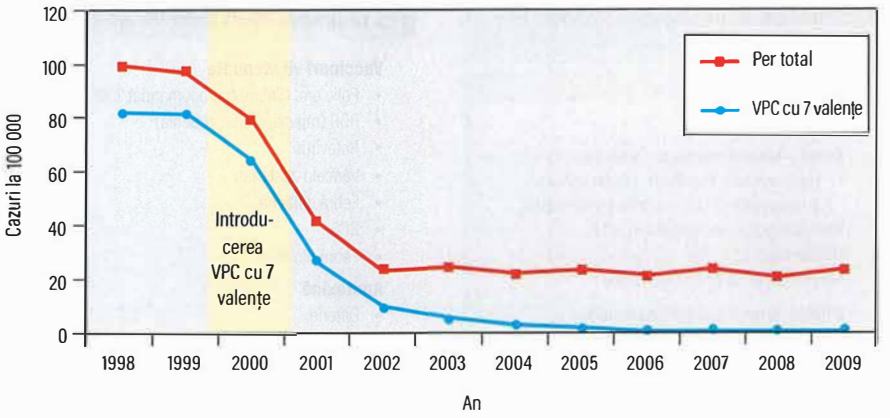


Fig. 20.4 Reducerea cazurilor de boală pneumococică invazivă la copiii mici după introducerea vaccinului pneumococic conjugat (VPC) în SUA. *(Preluat de la Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor, http://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html,* cu permisiune.*)*

Cadranul 20.22 Protecția călătorilor împotriva infecțiilor

Protecție personală, de exemplu:
- Repelenți de insecte
- Plasă de pat impregnată cu repelenți
- Evitarea animalelor
- Atenție la alimente și băuturi
- Prezervative
- Atenție la călătorii (accidentele în trafic)

Chimioprofilaxie, ex. antimalarice

Imunizare, de exemplu:
- Febră galbenă
- Hepatită A și B
- Febră tifoidă

În interiorul tractului gastrointestinal sunt aproximativ 10^{11}–10^{12} bacterii pe gram de conținut intestinal, fiecare persoană găzduind minim 160 de specii bacteriene. O proporție foarte mare din bacteriile din microbiomul tractului gastrointestinal sunt anaerobe, ceea ce înseamnă că antibioticele cu acțiune pe anaerobi (ex. clindamicina) pot să altereze profund această comunitate microbiană. De asemenea microbiomul constituie și o sursă de rezistență bacteriană, deoarece multe antibiotice induc apariția de tulpini rezistente la acest nivel.

Dezvoltarea microbiomului uman este complexă și este influențată de factori multipli, printre care se numără: nașterea pe cale vaginală, alăptatul, dieta și condițiile de mediu. Cercetările recente asociază microbiomul uman, în special pe cel din tractul gastrointestinal, cu starea de sănătate a gazdei. De exemplu, la pacienții cu neoplazii s-a demonstrat că microbiomul intestinal influențează răspunsul pacientului la chimioterapie. De asemenea se pare că microbiomul intestinal interferă și este implicat în mecanismele patogenice din diverse alte patologii cronice: diabetul zaharat, boli metabolice, metabolismul medicamentelor, bolile inflamatorii intestinale, sănătatea mentală și bolile reumatologice. Utilizarea timpurie a antibioticelor sau alterarea microbiomului prin alte mecanisme pot să aibă un impact prelungit asupra structurii microbiomului și, prin aceasta, asupra stării de sănătate pe parcursul vieții individului. Pe de altă parte, există posibilitatea de a proteja sau de a manipula terapeutic microbiomul, în beneficiul sănătății. Deși nu sunt larg implementate în practica clinică curentă, există recomandări ale experților pentru folosirea probioticelor și a transplantul de materii fecale pentru prevenția și tratarea infecției recurente cu *C. difficile*. Există recomandări de decontaminare selectivă a tractului digestiv pentru a preveni infecțiile cu punct de plecare digestiv la pacienți aflați în stare critică.

Majoritatea microorganismelor din microbiom sunt comensale sau simbiotice, trăind pe suprafața sau în interiorul organismului fără a produce efecte negative, dar unele sunt potențial patogene în anumite circumstanțe. Infecția și boala pot fi produse de microorganisme care în mod obișnuit sunt inofensive, dar care depășesc barierele anatomice și infectează regiuni neobișnuite pentru ele (ex. infecția cu *Staphylococcus epidermidis* la nivelul protezelor articulare). Comensalii endogeni din tractul gastrointestinal pot să producă boala în organismul gazdă, fie datorită transferului lor într-o altă zonă anatomică (*E. coli* intestinal care produce infecții de tract urinar, denumit uneori *E. coli* uropatogen), fie datorită scăderii răspunsului imun al gazdei sau datorită protecției asigurate de bacteriile endogene (ex. candidoză orală la o gazdă imunocompromisă sau după antibioterapie recentă). O altă situație cauzatoare de boală poate fi expunerea la agenți patogeni exogeni care nu fac parte din microbiomul uman (ex. *Legionella* spp., virusul rabic).

Simptomele și semnele unei infecții sunt rezultatul interacțiunii dintre gazdă și microorganismul patogen. În unele cazuri, cum ar fi fazele inițiale ale gripei, simptomele sunt datorate în totalitate distrugerii celulelor gazdei de către microorganismul invadant. De obicei, însă, efectele negative ale infecției sunt cauzate de o combinație între puterea patogenă a agentului infecțios și răspunsul imun al organismului. În sepsisul cu meningococ, de exemplu, leziunile tisulare sunt cauzate în principal de citokinele eliberate de celulele implicate în răspunsul imun, cu scopul de a lupta împotriva bacteriei.

Specificitatea microorganismelor

Microorganismele pot prezenta o specificitate înaltă legată de organul sau țesutul pe care îl infectează (vezi p. 490). De exemplu, unele virusuri au tropism hepatic, precum cele care determină hepatitele A, B, C, E și febra galbenă. Această predilecție pentru anumite țesuturi și localizări este legată de prezența unor receptori specifici pe diferite celule, precum și de mediul în care se găsește microorganismul și de natura lui. De exemplu, *Staph. epidermidis* este o bacterie facultativ anaerobă (adică poate trăi atât în medii oxigenate, cât și neoxigenate) și trăiește în general pe tegumentul uman, care este un mediu aerob, dar are capacitatea de a forma biofilme pe dispozitivele medicale, în medii mai puțin aerobe (ex. pe cateterele venoase centrale sau la nivelul

protezelor de șold). Alte bacterii facultativ anaerobe sunt *E. coli*, alte specii de stafilococi și de streptococi. Din contră, *Mycobacterium tuberculosis* este o bacterie strict aerobă, iar *Bacteroides* spp. și *Clostridium* spp. (care se găsesc în tractul gastrointestinal) sunt bacterii strict anaerobe (nu pot trăi în atmosferă), ceea ce explică parțial natura infecțiilor cauzate de aceste bacterii. *Clostridium* spp. formează însă spori, care supraviețuiesc în mediul aerob (în atmosferă) și astfel pot ajunge în tractul gastrointestinal al altor gazde umane.

În cadrul aceleiași specii bacteriene există uneori diferențe semnificative între tulpini, fapt care influențează capacitatea lor de a cauza o anumită formă clinică de boală. De exemplu, există peste 90 de tipuri diferite de *Streptococcus pneumoniae*. Unele colonizează microbiomul nazofaringian în mod asimptomatic, altele sunt invazive, pătrunzând în torentul sanguin și determinând bacteriemii, altele cauzează empiem sau meningită, în timp ce altele produc pneumonie. În mod similar, unele tulpini de *E. coli* (producătoare de enterotoxine) produc infecții gastrointestinale, în timp de *E. coli* uropatogen produce mai degrabă infecții urinare.

Patogeneza infecțiilor

Fig. 20.5 sumarizează etapele care sunt parcurse în cadrul unei infecții. Agenții patogeni au dezvoltat o varietate de mecanisme pentru a evita apărarea imună a organismului gazdă. De exemplu, unii germeni produc toxine direcționate către fagocite: *Staph. aureus* (alfa-toxină), *Strep. pyogenes* (streptolizină) și *Clostridium perfringens* (alfa-toxină), în timp ce alții pot supraviețui în interiorul macrofagelor. Numeroși agenți patogeni posedă o capsulă care îi protejează împotriva activării complementului (ex. *Strep. pneumoniae*). Variabilitatea antigenică poate de asemenea să contribuie la evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei, de exemplu, *shiftul* și *driftul* antigenic al virusurilor gripale modifică continuu configurația lor antigenică, constituind motivul pentru care compoziția vaccinurilor antigripale este modificată anual.

Atașarea de epitelii

Numeroase bacterii se atașează de celulele epiteliale folosind moleculele de adeziune (numite adezine) ale unor organite specifice de pe suprafața lor, denumite pili sau fimbrii. *E. coli* enterotoxigen și *E. coli* enteropatogen folosesc fimbriile pentru a se atașa de enterocite și de celulele uroteliale. După atașare, unele bacterii, precum *Staph. epidermidis* și *Pseudomonas aeruginosa*, pot produce un strat extracelular adeziv și astfel recrutează alte bacterii pentru a produce un biofilm „protector". Biofilmele sunt dificil de îndepărtat, apar frecvent pe suprafața unor dispozitive medicale și duc la infecții persistente ale acestor materiale protetice. Multe virusuri și protozoare (ex. *Plasmodium* spp., *Entamoeba histolytica*) se atașează de anumiți receptori specifici de pe celulele epiteliale, în timp ce unii paraziți au organe de prindere (ex. piesa bucală a unor helminți) care se fixează ferm de epiteliul intestinal.

Colonizarea și invazia

După atașarea de epitelii, agenții patogeni pot rămâne pe suprafața epiteliului sau pot invada țesutul subiacent.

Invazia poate conduce la:

- localizarea intracelulară a agentului patogen (ex. virusuri, *Mycobacterium* spp., *T. gondii*, *Plasmodium* spp.)
- localizarea extracelulară a agentului patogen (ex. pneumococi, *E. coli*, *E. histolytica*)
- invazia directă în sânge sau în circulația limfatică (ex. *Schistosoma* și *Trypanosoma*).

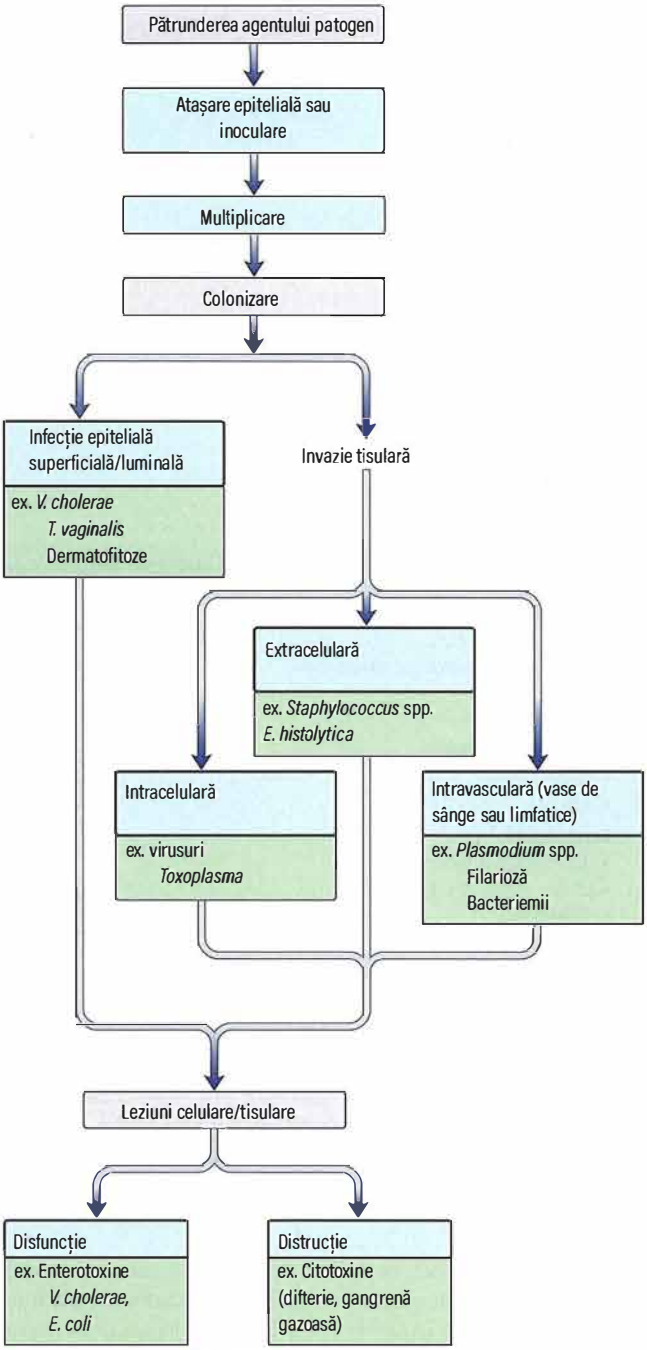


Fig. 20.5 Patogenia infecțiilor.

Leziuni și disfuncții tisulare

Microorganismele produc boli prin mai multe mecanisme:

Liza celulară: prezența virusurilor care se replică poate interfera cu metabolismul celulei gazdă, ceea ce poate conduce la moartea celulei gazdă.

Producerea de exo- și endotoxine:

- ***Exotoxinele*** au acțiuni multiple și diferite: inhibiția sintezelor proteice (toxina difterică), neurotoxicitatea (toxinele *Clostridium tetani*

Cadranul 20.23 Afecțiuni determinate de *Staphylococcus aureus*

Provocate de invazie

Piele
- Furunculi
- Celulită
- Impetigo
- Carbunculi

Plămâni
- Pneumonie
- Abcese pulmonare

Cord
- Endocardită
- Pericardită

Sistem nervos central
- Meningită
- Abcese cerebrale

Oase și articulații
- Osteomielită, artrită

Diverse
- Parotidită
- Piomiozită
- Sepsis
- Enterocolită

Provocate de toxinăn
- Toxiinfecții alimentare
- Sindromul pielii opărite
- Impetigo bulos
- Scarlatină stafilococică
- Sindromul de șoc toxic

Cadranul 20.24 Exemple de factori dependenți de gazdă care cresc susceptibilitatea la infecțiile stafilococice[a]

Leziuni ale tegumentelor sau mucoaselor
- Abraziuni
- Traumatisme (accidentale sau chirurgicale)
- Arsuri
- Înțepături de insecte

Anomalii metabolice
- Diabet zaharat
- Uremie

Corpi străini[b]
- Catetere intravenoase
- Proteze cardiace și ortopedice
- Traheostomii

Funcția anormală a leucocitelor
- Sindromul Job
- Sindromul Chédiak–Higashi
- Corticoterapia
- Leucopenia indusă medicamentos

Infecții virale anterioare
- Gripa

Diverse
- Consumul excesiv de alcool
- Malnutriția
- Bolile maligne
- Vârsta înaintată
- Antibioterapia recentă

[a]Predominant *Staphylococcus aureus*. [b]Adesea *Staph. epidermidis*.

și *Clostridium botulinum*) și enterotoxicitatea, care duce la secreția intestinală de apă și electroliți (toxinele *E. coli, Vibrio cholerae*).

- ***Endotoxina*** este un lipopolizaharid din peretele celular al bacteriilor Gram-negative. Ea este responsabilă pentru multe din manifestările sepsisului (vezi p. 156). Efectele endotoxinei sunt mediate de eliberarea factorului de necroză tumorală (TNF, tumor necrosis factor).

Expresia clinică a bolii cauzate de *Staph. aureus* variază în funcție de localizare, de invazie și de producția de toxine (**Cadranul 20.23**). În plus, susceptibilitatea gazdei la infecție poate fi legată și de unele defecte genetice sau dobândite ale imunității, de prezența unor co-morbidități, de vârsta înaintată sau de prezența unor tulburări metabolice (**Cadranul 20.24**).

Răspunsul gazdei la infecție

Mecanismele imunității nespecifice (apărarea naturală)

Barierele naturale ale gazdei împotriva infecțiilor sunt reprezentate de integritatea tegumentelor și mucoaselor, sinteza locală a unor enzime antimicrobiene (ex. lizozimul din secrețiile exocrine), iar la nivelul stomacului, de prezența secreției acide. Secreția de acid clorhidric scade sub tratamentul cu inhibitorii de pompă de protoni, ceea ce crește riscul pentru infecții gastrointestinale, inclusiv pentru cea cu *C. difficile*. Acțiunea protectoare a aparatului mucociliar de la nivelul căilor respiratorii este grav afectată de fumat, motiv pentru care infecțiile respiratorii sunt mai frecvente și mai severe la fumători.

Mecanismele imunității specifice

Răspunsul imun specific (dobândit) contra infecțiilor este descris în Capitolul 3.

Consecințele metabolice și imunologice ale infecțiilor

Febra

Temperatura corporală este controlată de centrul de termoreglare din hipotalamusul anterior și este menținută la individul sănătos în jurul valorii de 36,8°C, cu variații diurne și interindividuale de aproximativ ±1,0°C. Bacteriile Gram-negative conțin lipopolizaharide (endotoxine) și peptidoglicani; bacteriile gram-pozitive conțin peptidoglicani. Monocitele și celulele dendritice recunosc aceste substanțe și eliberează citokine proinflamatorii, precum interleukinele IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α etc. Acestea acționează asupra centrului de termoreglare prin creșterea sintezei prostaglandinei PGE2. Efectul antipiretic al salicilaților se produce, cel puțin parțial, prin inhibibarea sintezei prostaglandinelor.

Producerea febrei are un efect pozitiv asupra evoluției infecției. Pe de altă parte, pentru fiecare creștere cu 1°C a temperaturii corpului se produce o creștere a metabolismului bazal și a consumului de oxigen cu 13%. În bolile care evoluează cu anorexie și scăderea aportului alimentar, necesarul crescut de energie poate duce la fenomene de

Cadranul 20.25 Virusuri umane cu ADN

Structură		Mărime aproximativă	Familie	Virusuri
Simetrie	*Anvelopă*			
Icosaedrică	–	80 nm	Adenovirus	**Adenovirusuri** (>50 serotipuri)
Icosaedrică	+	100 nm (160 nm cu amvelopă)	Herpesvirus	**HVirusul Herpes Simplex tip 1 şi 2** **Virusul Varicelo-zosterian** **Citomegalovirus** **Virusul Epstein Barr** **Virusul herpetic tip 6 (HHV 6)** **Virusul herpetic tip 7 (HHV 7)** **Virusul herpetic tip 8 (HHV 8)**
Icosaedrică	+	42 nm	Hepadnavirus	**Virusul Hepatită B (VHB)**
Icosaedrică	–	50 nm	Papillomavirus	**Virusul papiloma** (>100 tipuri)
Icosaedrică	–	40–45 nm	Polyomavirus	**Virusul polio JC, BK ,KI, WU**
Icosaedrică	–	23 nm	Parvovirus	**Eritrovirusul B19, bocavirus**
Complexă	+	300 nm × 200 nm	Poxvirus	**Virusul variolei** **Virusul Vaccinia** **Virusul Monkeypox** **Virusul Cowpox** **Virusul ORF** **Molluscum contagiosum**

proteoliză la nivelul mușchilor scheletici. În absența infecției febra poate fi dăunătoare.

Răspunsul inflamator

Răspunsul inflamator este o reacție de apărare nespecifică a organismului la o varietate de stimuli, printre care se numără microorganismele patogene sau toxinele lor (endotoxina). În acest răspuns sunt implicate atât monocitele și macrofagele, cât și celulele non-fagocitare (limfocite, celule natural killer). Eliberarea citokinelor, în mod particular sinteza de TNF-α, IL-1, IL-6 și interferon gamma (IFN-γ) conduce la eliberarea și activarea unei cascade de mediatori implicați în inflamație și în remodelarea tisulară, cum sunt interleukinele, prostaglandinele, leucotrienele și corticotropina. Vezi „Lecturi suplimentare" pentru mai multe informații despre patogeneza infecțiilor cu câțiva patogeni cheie, bacterieni, virali și protozoare.

Lecturi suplimentare

McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med* 2016; 22:946–957.
Musser JM, DeLeo FR. Molecular pathogenesis lessons from the world of infectious diseases research. *Am J Pathol* 2015; 185:1502–1504; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450309/. *Editorial on four associated articles.*
Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Front Microbiol* 2017; 8:1265.
Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus bloodstream infections. *Annu Rev Pathol* 2016; 11:343–364.
Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M et al. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* 2016; 20:200.

INFECȚIILE VIRALE

Virusurile sunt mult mai mici decât alți agenți infecțioși și poartă genomul lor, fie ADN, fie ARN (dar niciodată ambele). Detaliile privind structura, dimensiunea și clasificarea virusurilor umane ADN și ARN sunt prezentate în **Cadranele 20.25** și, respectiv, **20.26**. Deoarece virusurile sunt inerte metabolic, ele trebuie să supraviețuiască intracelular folosind celula gazdă pentru sinteza proteinelor virale și acidului nucleic. Virusurile au un nucleu central de acid nucleic (genomul) înconjurat de un strat proteic protector (capsidă) care are antigenitate unică pentru un anumit virus. Capsida imprimă virusului o structură elicoidală sau icosaedrică. Unele virusuri posedă, de asemenea, un inveliș exterior format din lipide și proteine.

REZULTATELE INFECȚIEI VIRALE A CELULELOR GAZDĂ

Replicarea virusurilor într-o celulă poate duce la o alterare suficientă a funcției celulare normale pentru a contribui la distrugerea celulelor: infecție ***citocidă*** sau ***citolitică***. Cu toate acestea, moartea acută a celulelor nu este o consecință inevitabilă a infecției virale. Într-o infecție ***cronică*** sau ***persistentă***, replicarea virusului continuă pe toată durata de viață a celulei, dar nu interferează cu procesele celulare normale necesare supraviețuirii celulare. Virusurile hepatitic B și C pot interacționa cu celulele gazdă în acest fel. Unele virusuri, cum ar fi cele din familia herpesvirus, pot persista în interiorul unei celule în formă ***latentă***; într-o astfel de stare, genomul virusului este prezent în interiorul celulei, dar există foarte puține, dacă există, producții de proteine virale și nicio producție de particule de virus matur. În cele din urmă, unele virusuri sunt capabile să ***transforme*** celulele, ceea ce poate duce la o diviziune celulară necontrolată: ex. infecția cu virusul Epstein-Barr a limfocitelor B, rezultând generarea unei linii celulare limfoblastoide nemuritoare.

INFECȚII VIRALE CARE AFECTEAZĂ PIELEA ȘI MUCOASELE

Multe infecții virale sunt asociate cu erupții cutanate (exanteme) sau erupții pe mucoase (enanteme) (vezi **Cadranul 20.9**). Sindroamele clinice bazate pe natura erupției cutanate (care poate fi ***veziculară***, constând în vezicule pline de fluid sau ***maculopapulară***) sunt adesea foarte specifice agentului cauzal.

Erupții virale veziculare

Infecția cu virusul Herpes simplex

Membrii familiei de virusuri *Herpesviridae* provoacă o gamă largă de boli umane (**Cadranul 20.27**). Semnul distinctiv al tuturor infecțiilor

Cadranul 20.26 Virusuri umane cu ARN

Structură		Mărime aproximativă	Familie	Virusuri
Simetrie	*Anvelopă*			
Icosaedrică	–	30 nm	Picornavirus	**Virusul poliomielitic** **Virusul Coxsackie** **Echovirus** **Enterovirus 68-71** **Virusul hepatitei A** **Rhinovirus**
Icosaedrică	–	80 nm	Reovirus	**Reovirus** **Rotavirus**
Icosaedrică	+	50–80 nm	Togavirus	**Virusul Rujeolei** **Virusurile Alpha**
Icosaedrică	+	50–80 nm	Flavivirus	**Virusul febrei galbene** **Virusul Dengue** **Virusul Zika** **Virusul encefalitei japoneze** **Virusul West Nile** **Virusul hepatitei C** **Virusul encefalitei de căpuşă**
Sferică	+	80–100 nm	Bunyavirus	**Febra hemoragică Congo-Crimea** **Virusul Hanta** **Virusul febrei Rift Valley**
Sferică	–	35–40 nm	Calicivirus	**Virusul Norwalk** **Virusul Sapporo**
Sferică	–	28–30 nm	Astrovirus	**Virusul Astrovirus**
Sferică	–	30–34 nm	Hepevirus	**Virusil hepatitei E**
Elicoidală	+	80–120 nm	Orthomyxovirus	**IVirusul influenza A, B şi C**
Elicoidală	+	100–300 nm	Paramyxovirus	**Virusul parainfluenza 1–4** **Measles virus** **Mumps virus** **Respiratory syncytial virus** **Human metapneumovirus** **Nipah virus** **Hendra virus**
Elicoidală	+	80–220 nm	Coronavirus	**229E, OC43, NL63, HK1, SARS, MERS, SARS-CoV2**
Elicoidală	+	60–175 nm	Rhabdovirus	**Virusul Lyssa - rabie**
Elicoidală	+	100 nm	Retrovirus	**Virusul imunodeficienţei umane 1 şi 2** **Virusul leucemiei cu cellule T 1 şi 2**
Elicoidală	+	100–300 nm	Arenavirus	**Virusul Lassa** **Virusul coriomeningitei limfocitare**
Pleomorfă	+	Filaments or circular forms; 100 × 130–2600 nm	Filovirus	**Virusul Marburg** **Virusul Ebola**

MERS, Middle East respiratory syndrome; SARS, severe acute respiratory syndrome.

cu virusul herpetic este capacitatea virusurilor de a produce infecții latente care persistă de-a lungul vieții individului.

Au fost identificate două tipuri de virus herpes simplex (HSV, herpes simplex virus; **Fig. 20.6**): HSV-1 este cauza principală a stomatitei herpetice, herpes labial, keratoconjunctivită și encefalită, în timp ce HSV-2 provoacă herpes genital și poate fi, de asemenea, responsabil pentru infecția sistemică la o gazdă imunocompromisă. Aceste diviziuni nu sunt rigide, astfel încât, HSV-1 poate produce herpes genital și HSV-2 poate provoca infecții la nivelul gurii. Locul de latență pentru HSV-1 și 2 sunt celulele nervoase.

HSV-1

Poarta de intrare a infecției cu HSV-1 este de obicei orală sau, ocazional, cutanată. Infecția primară poate trece neobservată sau poate produce o reacție inflamatorie severă cu formarea veziculelor, care duce la ulcere dureroase (gingivostomatită; **Fig. 20.7**). Virusul latent poate fi reactivat din ganglionul trigeminal prin stres, traume, boli febrile și radiații ultraviolete, producând forma recurentă a bolii cunoscută sub numele de herpes labial. Aproximativ 70% din populație este infectată cu HSV-1 și infecțiile recurente apar la o treime din indivizi. Reactivarea produce adesea parestezii localizate ale buzei, înainte de apariția unei dureri la rece.

Printre complicațiile infecției cu HSV-1 se numără diseminarea oculară (ulcerație dendritică, keratită), encefalita acută (vezi p. 871), infecții în patul unghial (panariţiu herpetic) și eritemul multiform (p. 678).

HSV-2

Caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul herpesului genital sunt descrise la pagina 1421. Virusul rămâne latent în ganglionii sacrali și, în timpul recurenței, poate produce o radiculomielopatie, cu durere în regiunea inghinală, fese și porțiunea superioară a coapselor.

Cadranul 20.27 Bolile majore cauzate de virusurile herpetice umane

Subfamilie	Virus	Copii	Adulți	Imunocompromiși
Alphaherpesvirusuri	Virusul Herpes Simplex tip 1	Stomatită[a] Encefalită herpetică	Guturai Encefalită herpetică Keratită Eritem multiform	Diseminare
	Virusul Herpes Simplex tip 2	Herpes neonatal[a]	Herpes genital primar[a] Herpes genital recurent	Diseminare
	Virusul varicelo-zosterian	Varicelă[a]	Zona zoster	Diseminare
Betaherpesvirusuri	Cytomegalovirus	Congenital[a]	Mononucleoză infecțioasă[a] Hepatită	Pneumonie Rinită Hepatită Tb. gastrointestinale
	Virusul Herpetic tip 6	Roseola infantum (a 6-a boală a copilăriei)[a]		Pneumonie Encefalită
	Virusul Herpetic tip 7	Roseola infantum[a]		?Encefalită
Gammaherpesvirusuri	Virusul Epstein-Barr		Mononucleoză infecțioasă[a] Limfom Burkitt Carcinom nazofaringean	Limfom
	Virusul Herpetic tip 8		Sarcom Kaposi	Sarcom Kaposi

[a]Semnifică infecția primară.

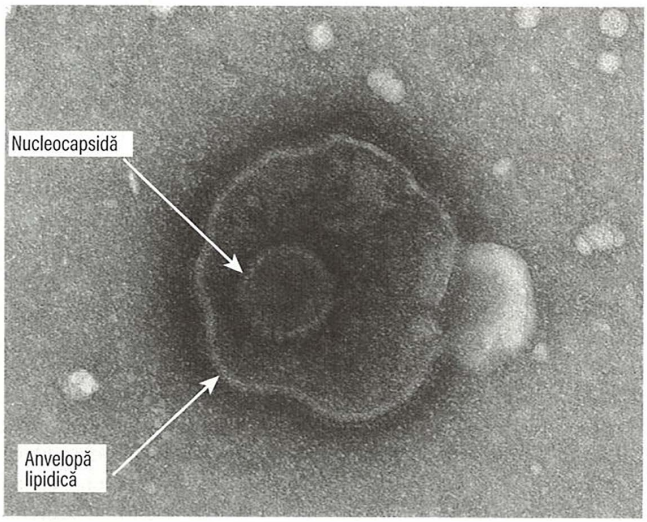


Fig. 20.6 Micrografia electronică a virusului herpes simplex.

Fig. 20.7 Herpes simplex primar tip I (gingivostomatită).

Infecția anorectală primară cu herpes este frecventă la bărbații care au relații sexuale cu persoane de același sex.

Nou-născuții pot dezvolta o infecție primară cu HSV după nașterea vaginală, în prezența infecției cu HSV genital activ la mamă, în special dacă boala maternă este o infecție primară, mai degrabă decât una recurentă. Boala la copil variază de la leziuni localizate ale pielii (aproximativ 10–15%) până la boala viscerală generalizată care afectează cel mai adesea plămânii, ficatul și creierul, cu un prognostic rezervat. Prin urmare, în cazul unei infecții genitale active cu HSV este recomandată nașterea prin cezariană.

Pacienții imunocompromiși, cum sunt cei oncologici sub chimioterapie sau cei cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA), pot dezvolta HSV diseminat, infecția putând implica mai multe viscere. În cazuri grave cu hepatită și encefalită, poate surveni chiar decesul. Eczema herpeticum este o complicație serioasă la persoanele cu eczeme, în cazul în care tegumentul lezat permite diseminarea infectiei la nivel local, cu leziuni extinse sau diseminare sanguină la distanță, cu implicarea organelor interne.

Diagnostic și tratament

Confirmarea diagnosticului clinic se obține cel mai frecvent prin detectarea ADN-ului HSV în lichidul veziculelor prin amplificare genomică. Tratamentul bolii asociate cu HSV se face cu aciclovir și derivați.

Varicela și herpes zoster

Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZV), un alt virus herpesvirus, produce două boli distincte: varicela și herpes zoster. ***Infecția primară***, varicela, apare de obicei în copilărie, virusul intrând prin mucoasa tractului respirator superior. În unele țări (ex. subcontinentul indian) există un model epidemiologic diferit, majoritatea infecțiilor apărând la vârsta adultă. Varicela este rareori contractată de două ori de același individ. Virusul se răspândește din faringe și din leziunile tegumentare proaspete prin transmitere aerogenă sau prin contact direct. Perioada de infecțiozitate în varicelă se extinde de la 2 zile înainte de apariția erupției cutanate, până când leziunile tegumentare sunt toate în stadiul de crustă. După vindecare, virusul rămâne latent în rădăcina dorsală și ganglionii nervilor cranieni. ***Reactivarea*** infecției are ca rezultat herpesul zoster.

Fig. 20.8 Varicelă la adult. Erupția în infecția generalizată cu virusul varicelo-zosterian (VZV).

Fig. 20.9 Zona zoster. Virusul varicelo-zosterian (VZV) afectând un dermatom. *(Reprodus cu permisiunea Imperial College School of Medicine.)*

Tabloul clinic al varicelei

La aproximativ 14–21 de zile de la expunerea la VZV, apare perioada prodromală, manifestată prin febră, dureri de cap și stare de rău, ce anunță erupția varicelei, caracterizată prin progresia rapidă a maculelor către papule, vezicule, apoi pustule, în câteva ore (**Fig. 20.8**). La copiii mici, faza prodromală poate fi foarte ușoară sau absentă. Boala tinde să fie mai severă la copiii mai mari și poate fi debilitantă la adulți. Leziunile apar la nivelul feței, scalpului, trunchiului și, într-o măsură mai mică, la extremități. Este caracteristic să vedem leziuni în toate stadiile de dezvoltare, pe aceeași zonă a pielii. Febra scade imediat ce încetează să mai apară leziuni noi. În cele din urmă, pustulele se transformă în cruste și se vindecă fără cicatrici.

Printre complicații se numără pneumonia, care în general începe la 1–6 zile de la erupție, și suprainfectarea bacteriană a leziunilor tegumentare. Pneumonia este mai frecventă la adulți decât la copii, iar fumătorii prezintă un risc deosebit. Simptomele pulmonare sunt de obicei mai evidente decât modificările fizice, deși o radiografie toracică arată de obicei modificări difuze pe ambele câmpuri pulmonare. Implicarea sistemului nervos central (SNC) apare în aproximativ 1 la 1.000 de cazuri și se prezintă cel mai frecvent ca ataxie cerebeloasă acută. Imunocompromișii sunt susceptibili la infecții diseminate, cu implicare multiorganică. Femeile însărcinate sunt predispuse la varicelă severă și, în plus, există riscul unei infecții intrauterine cu leziuni structurale ale fătului (dacă infecția maternă se produce în primele 20 de săptămâni de sarcină, riscul de embriopatie varicelo-zosteriană este de 1–2%).

Tabloul clinic al infecției zosteriene

Zona-Zoster (vezi p. 672) apare prin reactivarea VZV aflat latent în rădăcina dorsală sau în ganglionii nervului cranian. Poate apărea la orice vârstă, dar este mai frecventă la vârstnici, producând leziuni tegumentare similare cu cele ale varicelei, deși în mod clasic sunt unilaterale și sunt limitate la topografia nervilor senzoriali (localizare dermatomerică) (**Fig. 20.9**). Debutul unei erupții cutanate zosteriene este precedat de obicei de durere severă dermatomală, ceea ce indică implicarea nervilor senzoriali în patogeneza sa. Virusul este diseminat din veziculele proaspăt formate și poate provoca varicela la contacții susceptibili.

Cea mai frecventă complicație a zonei zoster este nevralgia post-herpetică (PHN, post-herpetic neuralgia; vezi p. 672), a cărei apariție este legată de vârstă (mai frecventa la vârstnici) și de intensitatea erupției zosteriene.

Diagnostic

Diagnosticul este de obicei clinic, iar confirmarea se face prin detectarea ADN-ului VZV în lichidul vezicular, microscopie electronică, imunofluorescență sau cultură din lichidul vezicular și serologie.

Profilaxie și tratament

Varicela nu necesită, de obicei, nici un tratament la copiii sănătoși, iar infecția are ca rezultat imunitate pe toată durata vieții. Cu toate acestea, boala poate fi fatală în cazul pacienților imunocompromiși, cărora postexpunere li se indică imunoglobuline specifice antizosteriene (ZIG, zoster-immune globulin) și aciclovir în doze mari, de la primul semn al infecției.

Terapia antivirală cu aciclovir sau derivați se indică pacienților cu vârsta mai mare de 16 ani, dacă se prezintă în termen de 72 de ore de la debut. Profilaxia cu ZIG este recomandată femeilor însărcinate receptive, expuse la VZV, iar dacă se dezvoltă varicela, trebuie administrat tratament cu aciclovir, dar medicamentul *nu* este autorizat pentru utilizare în sarcină. În cazul în care o gravidă la termen dezvoltă varicelă, nou-născutul trebuie protejat prin administrare de ZIG, dacă nașterea are loc în termen de 7 zile de la debutul erupției mamei. Un vaccin eficient cu virus viu atenuat este autorizat ca vaccin de rutină în copilărie în SUA și mai multe state europene.

Zona zoster care implică nervii motori – de exemplu, al VII-lea nerv cranian, care duce la paralizie facială – este, de asemenea, tratat cu aciclovir (sau derivați). S-a demonstrat că terapia antivirală reduce intensitatea PHN atunci când tratamentul este administrat în faza acută și prin urmare, este recomandată pentru tratamentul zosterului la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Zona zoster care implică ramura oftalmică a nervului trigeminal are o incidență asociată a complicațiilor oftalmice acute și cronice de 50%. Tratamentul precoce cu aciclovir reduce acest procent la 20% sau mai puțin. La fel ca pentru varicelă, toți pacienții imunocompromiși ar trebui să urmeze tratament cu aciclovir la debutul zonei zoster, indiferent de forma clinică.

S-a dovedit că atât vaccinurile recombinante, cât și cele vii atenuate reduc morbiditatea legată de zona zoster și PHN. Vaccinarea este recomandată tuturor adulților cu vârsta peste 60 (SUA) sau 70 de ani (Marea Britanie).

Cadranul 20.28 Enterovirusuri (sunt excluse poliovirusurile)

Afecțiune	Virusul Coxackie		Echovirus	Enterovirus
	A (tip A1-A22, A24)	*B (tip B1-B6)*	*(tip 1-9, 11-17, 29-33)*	*(tip 68-71)*
Cutanate și mucoase				
Anginăherpetică	+++	+	+	
Boala gură-mână-picior	+++	+	+	++
Eritem cutanat	+	+	+++	
Conjunctivită	+			
Neurologice				
Paralizie	+	±	+	+
Meningită	++	++	+++	+
Encefalită	++	++	±	+
Cardiace				
Miocardită și pericardită	+	+++	+	
Musculare				
Miozită (boala Bornholm)	+	+++	+	

+++, cauză frecventă; ++, cauză episodică; + cauză rară; +/- cauză posibilă.

Infecțiile cu picornavirus

Picornavirusurile (pico = mic) sunt o familie numeroasă de virusuri ARN, care includ enterovirusurile, rinovirusurile și, de asemenea, virusul hepatitei A (vezi p. 1276). Termenul enterovirus se referă la transmiterea enterică, pe cale fecal-orală. Enterovirusurile includ tipuri de virusuri polio 1–3, virusuri Coxsackie A și B, echovirusuri și enterovirusuri (EV) 68–71. Există câteva EV-uri recent descrise, încă neclasificate oficial. Enterovirusurile sunt clasificate în patru specii, A–D, cu litera corespunzătoare speciei inclusă în numele tipului de virus: ex. EV D68. Ele sunt responsabile pentru un spectru larg de boli care implică tegumentul și mucoasele, mușchii, nervii, inima (**Cadranul 20.28**) și, mai rar, alte organe, cum ar fi ficatul și pancreasul. Asociază frecvent febră și sunt cauza cea mai frecventă a meningitei aseptice (vezi mai jos).

Herpangina

Aceasta este cauzată în principal de virusurile Coxsackie A. Se prezintă ca o erupție veziculară la nivel orofaringian, palat și uvulă, iar leziunile evoluează spre ulcerație. Boala este de obicei asociată cu febră și cefalee, dar este de scurtă durată, recuperarea având loc în câteva zile.

Boala gură-mână-picior

Aceasta este cauzată în principal de virusul Coxsackie A16 sau A10 (EV A16, EV A10). De asemenea, este caracteristica principală a infecției cu EV A71. Leziunile orale sunt similare cu cele observate în herpangină, dar pot fi mai extinse în orofaringe. Apar vezicule și o erupție maculopapulară, de obicei pe palme, plante și picioare, dar și pe alte părți ale corpului. Această infecție afectează în mod obișnuit copiii. Recuperarea are loc într-o săptămână.

Infecțiile cu Poxvirus

Variola

Această boală a fost eradicată în 1977 în urma unei politici de vaccinare agresivă. Posibilitatea utilizării ca armă biologică a dus la reintroducerea vaccinării împotriva variolei în unele țări.

Variola maimuțelor (Monkeypox)

Această zoonoză rară apare în satele mici din pădurile tropicale din mai multe țări din Africa de Vest și Centrală. Efectele sale clinice, incluzând o erupție veziculară generalizată, nu se disting de cele ale variolei, dar transmiterea de la persoană la persoană este neobișnuită. Majoritatea infecțiilor apar la copiii care nu au fost vaccinați împotriva variolei. Boala poate fi severă, cu rate de mortalitate de 10–15% la persoanele nevaccinate. Studiile serologice indică faptul că mai multe specii de veveriță sunt cel mai probabil rezervorul. Virusul a fost introdus in SUA în 2003 prin intermediul unor mamifere West africane importate ca animale de companie. Transmiterea infecţiei s-a realizat prin intermediul câinilor de preerie şi a fost confirmată biologic la 37 de pacienţi. Două cazuri de import au fost raportate în UK în 2018, cu răspândire ulterioară şi la un cadru medical.

Variola bovină (Cowpox)

Variola bovină produce vezicule mari care se găsesc de obicei pe mâinile persoanelor care intră în contact cu vacile infectate. Leziunile sunt asociate cu limfadenită regională și febră. Virusul cowpox a fost găsit la o serie de specii, inclusiv pisici domestice și sălbatice, iar rezervorul, cel mai probabil, sunt rozătoarele.

Virusul Vaccinia

Acest virus de laborator nu apare în natură, nici la oameni, nici la animale. Originile sale sunt incerte, dar a fost de neprețuit în utilizarea sa ca vaccin pentru a preveni variola.

Orf

Acest poxvirus provoacă dermatită contagioasă pustuloasă la oaie și leziuni la nivelul mâinilor la om (vezi p. 672)..

Molluscum contagiosum

Această secțiune este prezentată la pagina 672.

Infecțiile cu papilomavirus uman

Acestea provoacă veruci (vezi p. 672) și cancer de col uterin (p. 130).

Erupțiile virale maculopapulare

Rujeola

Virusul rujeolic este un paramyxovirus (vezi **Cadranul 20.26**). Rujeola este o boală extrem de contagioasă raspândită la nivel mondial. Odată cu introducerea politicilor de imunizare agresivă, incidența globală a mortalității din rujeolă a scăzut cu 80% între 2000 și 2017, dar încă au existat aproximativ 110.000 de decese cauzate de rujeolă în 2017, cel mai adesea la copii sub vârsta de 5 ani și în mare parte în Africa și Asia de Sud-Est. Infecția se transmite prin picăturile Flügge, iar perioada de infecțiozitate este de la 4 zile înainte de apariția erupției până la 2 zile după debutul erupției cutanate.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 8–14 zile. Boala evoluează în două faze distincte.

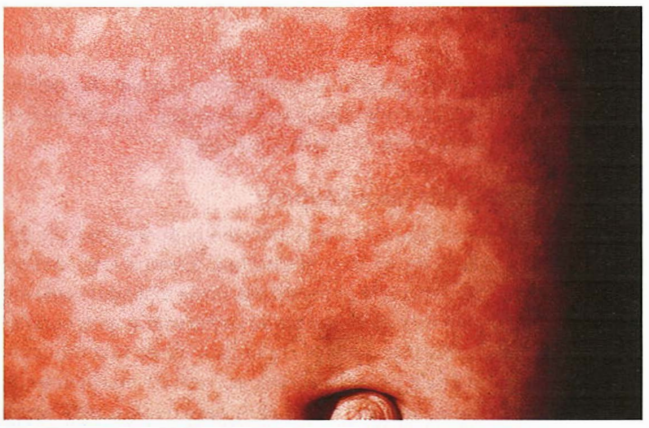


Fig. 20.10 Pojar. *(Prin amabilitatea Dr. MW McKendrick, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield.)*

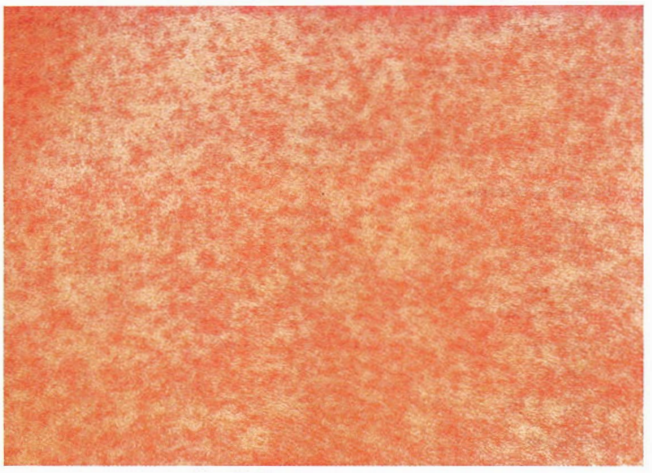


Fig. 20.11 Erupția în rubeolă.

Rujeola tipică

- ***Etapa pre-eruptivă sau catarală***, stadiul de viremie și diseminarea virală – se caracterizează prin astenie, febră, rinoree, tuse, congestie conjunctivală și semnul Koplik (patognomonic) – care constă în leziuni mici, de culoare gri, neregulate, înconjurate de o bază eritematoasă, care se găsesc în număr mare pe mucoasa bucală din dreptul celui de-al doilea molar.
- ***Etapa eruptivă sau exantematoasă*** este caracterizată prin prezența unei erupții maculopapulare care apare inițial pe față, în principal pe frunte și apoi se răspândește rapid la nivelul corpului (**Fig. 20.10**). La început, erupția este discretă, ulterior devine confluentă și neuniformă, în special pe față și gât. Se estompează în aproximativ 1 săptămână și lasă în urmă o pigmentare slabă brun-cafenie.

Cea mai temută complicație la copiii imunocompetenți este encefalomielita post-rujeolă, care apare în aproximativ 2 săptămâni de la erupția cutanată în 1/1.000–1/5.000 cazuri de rujeolă. Aceasta este cel mai probabil o reacție autoimună declanșată de infecția cu virusul rujeolic, deoarece virusul nu este prezent în substanța cerebrală. Prognosticul este rezervat, cu o mortalitate ridicată (30%) și sechele severe la supraviețuitori.

Rujeola are o mortalitate ridicată la pacientii subnutriți și la cei care au alte comorbiditati. Complicațiile sunt frecvente la acești indivizi și includ pneumonia bacteriană, bronșita, otita medie și diareea severă. Mai puțin frecvent apar miocardite, hepatite și encefalomielite. În cazul subnutriției sau a celor cu imunodeficiențe mediate celular, erupția maculopapulară clasică poate să nu se dezvolte și poate exista, în schimb, o descuamare largă. De asemenea, virusul poate provoca o complicație rară, panencefalita sclerozantă subacută, care poate urma după un episod infecțios din copilărie (vârsta <18 luni). Persistența virusului cu reactivarea replicării virale înainte de pubertate are ca rezultat acumularea de virus în creier, deteriorarea mentală progresivă și evoluție letală (vezi p. 872).

Rujeola maternă, spre deosebire de rubeolă, nu provoacă malformații congenitale. Poate fi asociată uneori cu avorturi spontane și naștere prematură.

Diagnostic și tratament

Majoritatea cazurilor de rujeolă sunt diagnosticate clinic, dar confirmarea diagnosticului necesită metode de laborator (detectarea IgM-ului specific în sânge sau fluide orale, a ARN-ului sau antigenului viral din secreții nazofaringiene).

Tratamentul este suportiv. Antibioticele sunt indicate numai dacă apare o infecție bacteriană secundară. Suplimentele de vitamina A ameliorează evoluția clinică. Astfel, ele scad decesele cu 50% și, de asemenea, reduc tulburările oculare și orbirea. De aceea, o suplimentare cu vitamina A (două doze la interval de 24 de ore) este recomandată pentru toți copiii cu rujeolă.

Profilaxia

Infecția induce un grad ridicat de imunitate post-infecțioasă și, în consecință, atacurile secundare sunt neobișnuite. Imunoglobulina umană administrată în termen de 5 zile de la expunere previne evoluția severă. Este indicată post-expunere copiilor neimunizați cu vârsta de sub 3 ani, femeilor însărcinate și pacienților imunocompromiși prin alte boli debilitante.

Imunizarea activă

Vaccinarea împotriva rujeolei se face cu vaccinul combinat anti-rujeolă, rubeolă, oreion (ROR), (vezi **Cadranul 20.20**) administrat la 9 luni.

Rubella

Rubeola („rujeola germană") este cauzată de un virus ARN sferic aparținând genului *Rubivirus*, familia *Togaviridae*. În timp ce boala poate apărea sporadic, epidemiile nu sunt neobișnuite. Are o răspândire universală. Transmiterea virusului se face prin picături; infecțiozitatea maximă apare înainte de apariția și în timpul erupției.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 14–21 de zile, în medie 18 zile. Caracteristicile clinice sunt determinate în mare măsură de vârstă, simptomele fiind ușoare sau absente la copiii sub 5 ani.

În timpul prodromului, pacientul poate dezvolta stare de rău, febră, conjunctivită ușoară și limfadenopatie care implică în special grupurile cervicale suboccipitale, post-auriculare și cervicale posterioare ale ganglionilor limfatici. Leziunile petesiale mici pe palatul moale (petele Forchheimer) sunt sugestive, dar nu patognomonice. Poate fi prezentă și splenomegalia.

Faza eruptivă (sau exantematoasă) apare de obicei în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor. Exantemul apare inițial la nivelul frunții, apoi se extinde la nivelul trunchiului și membrelor. Leziunile sunt de culoare roz-roșie, maculare și discrete, însă unele pot conflua (**Fig. 20.11**). În mod obișnuit, erupția remite în ziua a doua, fiind rare cazurile în care persită după 3 zile de la debut.

Complicații

Complicațiile apar rar. Acestea includ pneumonia bacteriană prin suprainfecție, artralgii (mai frecvent la femei), manifestări hemoragipare

secundare trombocitopeniei și encefalita. Infecțiile materne dobândite în sarcină pot determina rubeola congenitală. Aceasta poate afecta până la 90% din fetușii proveniți de la mame care suferă primoinfecția în primul trimestru de sarcină. Incidența malformațiilor congenitale scade în cel de-al doilea trimestru, iar în cel de-al treilea nu se descriu efecte negative asupra produsului de concepție.

Rubeola congenitală este caracterizată de prezența malformațiilor cardiace fetale (în special a persistenței de canal alterial și a defectului de sept ventricular), a leziunilor oculare (în special cataracta congenitală), microcefaliei, întârzierii în achizițiile psiho-motorii și a hipoacuziei. Mai pot apărea hepatosplenomegalia, miocardita, pneumonia interstițială și leziunile metafizare osoase.

Diagnostic și tratament

Investigațiile de laborator sunt esențiale mai ales în sarcină, pentru a diferenția această patologie de alte infecții virale (ex. eritrovirusul B19, echovirus) și față de erupții asociate administrării de medicamente. Diagnosticul se realizează prin testul de imunoadsorbție cu anticorpi marcați enzimatic (ELISA), ce detectează prezența în serul pacientului aflat în faza acută a infecției cu virusul rubeolic a anticorpilor specifici de tip IgM. Demonstrarea seroconversiei la anticorpi de tip IgG (sau evidențierea unui titru crescător) în dinamică, dintr-o a doua probă recoltată la interval de 14 zile confirmă diagnosticul. Prezența ARN-ului viral poate fi pusă în evidență prin analiza exsudatului faringian, a urinii sau, în cazul infecției intrauterine, a produsului de concepție și anexelor sale.

Tratamentul bolii este suportiv.

Profilaxie

O serie de vaccinuri vii atenuate anti-rubeolă au fost utilizate cu succes în prevenția infecției. Prin combinarea acestor produse cu vaccinurile împotriva rujeolei și oreionului s-a obținut vaccinul ROR. Utilizarea vaccinului este contraindicată în sarcină sau dacă există posibilitatea ca pacienta să rămână însărcinată în decurs de 3 luni de la data imunizării. Pe de altă parte, însă, nu a fost evidențiat un risc teratogen în cazurile de imunoprofilaxie inadvertentă pe parcursul sarcinii.

Infecțiile datorate Eritrovirusurilor

Eritrovirusul uman (cunoscut și ca parvovirus) B19 determină eritemul infecțios (boala a cincea a copilăriei), o infecție comună a școlarului. Eritemul apare tipic la nivelul feței (aspect de ***„obraji pălmuiți"***). Starea generală a pacientului este bună, iar erupția poate recidiva în decursul următoarelor săptămâni sau luni. Infecția asimptomatică este prezentă la 20% dintre copii. De asemenea, pot apărea și manifestări nespecifice ale infecțiilor de tract respirator. La adulți, eritemul poate fi confundat cu cel care apare în rubeolă. Poliartropatia moderat-severă apare în mod obișnuit dacă primoinfecția are loc în viața de adult, în special la femei, însă e autolimitată. Virusul infectează celulele măduvei hematoformatoare și poate precipita criza aplastică la pacienții cu hemoliză cronică (ex. siclemie). La imunocompromiși, infecția se cronicizează și asociază anemia. Riscul de hidrops fetal (3%) și avort spontan (9%) poate apărea dacă infecția maternă are loc în primul și al doilea trimestru de sarcină.

Diagnosticul de infecție acută se stabilește prin detecția IgM specifice anti-parvovirus și/sau a ADN-ului viral.

Infecțiile datorate Herpersvirusurilor umane 6 și 7

Aceste herpevirusuri umane sunt răspândite global și sunt prezente ca infecții latente la peste 85% din populația adultă. Se transmit prin contactul cu secreții orale. Herpesvirusul uman tip 6 (HHV-6) este agentul etiologic al roseolei infantum (exantemul subit), care se manifestă la sugari prin febră înaltă urmată de o erupție maculară generalizată. HHV-6 este o cauză frecventă de convulsii febrile, iar meningita aseptică și encefalita sunt complicații rare ale infecției.

Spectrul complet al infecției cu HHV-7 nu a fost încă descris complet, însă, asemenea HHV-6, poate determina roseola infantum la sugari. Ambele virusuri au fost asociate cu encefalita pacienților cu imunocompromitere severă, de exemplu a celor cu transplant medular.

Tratament

În tratamentul infecției infantile obișnuite se recomandă măsuri suportive. Ganciclovirul poate fi utilizat la imunocompromiși.

Lecturi suplimentare

Moss WJ. Measles. *Lancet* 2017; 390:2490–2502.
Phuc L., Rothberg M. Herpes zoster infection. *BMJ* 2019; 364:k5095.

INFECȚIILE VIRALE DE TRACT RESPIRATOR

Multe virusuri pot provoca infecții acute de tract respirator superior (IACRS): la nivelul nasului (rinită), gâtului (tonsilită, faringită), sinusurilor (sinuzită), urechii (otită medie), ochiului (conjunctivită) sau a laringelui (laringită) (**Cadranul 20.29**). Infecțiile sub nivelul laringelui poartă denumirea de infecții de tract respirator inferior (ITRI). IACRS sunt comune, dar relativ banale; ITRI sunt mai puțin comune, însă pot avea drept rezultat spitalizarea sau chiar decesul.

Infecțiile de căi respiratorii superioare

Răceala comună – guturaiul, rinita

Rinovirusul este cel mai frecvent agent patogen incriminat în etiologia răcelii comune (vezi p. 945). Incidența maximă apare în lunile răcoroase, în special primăvara și toamna. Sunt descrise multiple serotipuri virale circulante (>100), motiv pentru care reinfecția apare repetat de-a lungul vieții, iar controlul prin vaccinare nu este fezabil. Spre deosebire de enterovirusuri, care se replică la 37°C, rinovirusurile se multiplică optim

Cadranul 20.29 Infecții virale ale tractului respirator

Virusuri	Afecțiuni
Infecții de tract respirator superior	
Rinovirusuri (>100 serotipuri)	Răceala comună, rinită
Virusul Parainfluenza 1–4	Crup
Coronavirus OC43, 229E	Răceala comună
Virusul respirator sincițial	Tuse, inflamația gâtului
Virusul metapneumovirus uman	Tuse, inflamația gâtului
Adenovirusuri (>50 tipuri)	Faringită, conjunctivită, răceală comună (vezi p. 945)
Enterovirus (Coxsackie, echo, EV D68)	Bronșiolită la copii mici
Infecții de tract respirator inferior	
Influenza A, B	Epidemii și pandemii de influenza (gripă)
Virusul respirator sincițial	Bronșiolită, pneumonie la copii mici
SARS-Coronavirus 2	Infecția cu coronavirus 2019 (COVID-19)
Rare	
Cytomegalovirus	Pneumonii la imunocompromiși
Virusul varicelo-zosterian	Pneumonie la adulți cu infecție primară
Pojar	Pneumonie cu celule gigante la imunocompromiși
Coronavirus	Pneumonie, răspândire regională sau pandemică

la 33☒ (temperatura de la nivelul tractului respirator superior), ceea ce explică boala localizată, lucru caracteristic răcelii comune.

Coronavirusurile umane au fost izolate pentru prima dată la mijlocul anilor 1960, iar majoritatea tulpinilor (înrudite cu serotipurile de referință 229E și OC43) au fost asociate cu răceala comună. În 2004 și 2005 au fost descrise două noi infecții determinate de coronavirusuri umane: NL63 și HKU1. Acestea sunt, de asemenea, asociate cu simptomatologia specifică guturaiului. Coronavirusurile au devenit recent subiect de interes pentru comunitatea științifică datorită descoperirii a trei tulpini noi incriminate în ITRI severe (subiect ce va fi elaborat într-un subcapitol ulterior).

Parainfluenza

Parainfluenza este determinată de virusurile paragripale I-IV; acestea au o distribuție globală și sunt implicate în infecții respiratorii acute.

Parainfluenza este, în mod esențial, o infecție a copilăriei și cuprinde simptome asemănătoare celor prezente în răceala comună. În infecțiile severe pot fi prezente tusea „lătrătoare" ce asociază stridor inspirator și manifestări de laringotraheită (crup). Febra are o durată de aproximativ 2–3 zile și poate fi prelungită dacă se dezvoltă pneumonia. Crupul poate fi explicat prin edemul submucoasei laringiene ce determină constricția căii aeriene la nivelul regiunii subglotice. Acest lucru poate duce la cianoză, tiraj subcostal și intercostal și obstrucția progresivă a tractului respirator. Infecțiile la imunocompromiși sunt, în mod uzual, prelungite și pot deveni severe. Tratamentul este suportiv și implică oxigenoterapia, umidificarea și sedarea la nevoie. Rolul corticoterapiei și al Ribavirinei este controversat.

Infecțiile cu Adenovirus

Peste 50 de serotipuri de adenovirus au fost incriminate în patologia umană, având capacitatea de a infecta multiple tipuri celulare și de a da naștere unei serii de sindroame clinice. Infecțiile determinate de adenovirusuri includ frecvent faringita acută, iar la sugari pot progresa cu implicarea laringelui și traheei, manifestându-se prin crup. Majoritatea școlarilor prezintă dovada serologică a trecerii prin infecție. Anumite tulpini determină conjunctivită asociată faringitei. La adulți, adenovirusurile sunt factori etiologici ai conjunctivitei foliculare și, rar, ai unei forme de pneumonie similare celei date de *Mycoplasma pneumoniae* (vezi p. 963). Adenovirusurile 40 și 41 pot cauza gastroenterită (vezi p. 529) fără manifestări respiratorii, iar infecția cu adenovirus poate determina limfadenită mezenterică acută la copii și tineri, ceea ce, la rândul său, poate fi o cauză de intususcepție intestinală la sugari. Infecția la gazdele imunocompromise, precum cei cu transplant medular, poate duce la insuficiență multisistemică și exitus.

Alte cauze de IACRS

Eritrovirusul uman B19 poate fi o cauză de IACRS. Bocavirusul este un parvovirus identificat recent, fiind responsabil de aproximativ 3–5% din infecțiile de căi respiratorii la copiii mici. Enterovirusurile precum virusul Coxsackie și echovirusurile pot fi izolate ocazional din secrețiile tractului respirator al sugarilor mici. Un interes crescut a fost acordat enterovirusului D-68, care pare să infecteze predominant tractul respirator. Poliomavirusurile WU și KI pot fi asociate cu virozele respiratorii ale copiilor mici.

Infecțiile de tract respirator inferior

Infecțiile virale ce determină ITRI cu potențial de severitate includ gripa, infecția cu virusul respirator sincițial și coronavirusurile responsabile de Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu și Sindromul Respirator Acut Sever (SARS, severe acute respiratory syndrome). Pe de altă parte, ocazional apar infecții emergente responsabile de pneumonii virale (**Cadranul 20.29**), iar la momentul redactării textului de față, un nou coronavirus (SARS-CoV-2) a fost incriminat ca agentul etiologic al unei epidemii originare în Wuhan, China și care a diseminat în întreaga lume.

i **Cadranul 20.30** Pandemiile datorită influenza în secolul 20

An	Subtip virus	Comentarii
1918–19	H1N1	Gripa spaniolă >40 milioane decese
1957	H2N2	Gripa asiatică
1968	H3N2	
1976[a]	H1N1	Gripa rusească; se crede că originea nu este naturală
2009	A(H1N1)pdm09	Derivată din gripa porcină

Influenza (Gripa)

Virusurile gripale aparțin familiei orthomyxovirus, materialul lor genetic fiind segmentat în fragmente ARN de sens negativ. Virusul gripal are geometrie sferică sau filamentoasă și prezintă anvelopă. Hemaglutinina (H), o glicoproteină de suprafață, are rol în atașarea virusului de receptorii săi de tip acid sialic exprimați pe membrana celulară a celulelor susceptibile. Eliberarea virionilor din celula gazdă, printr-un proces de „înmugurire" a membranei celulare, este facilitată de o enzimă denumită neuraminidază (N), de asemenea prezentă la nivelul anvelopei virale. În momentul de față sunt recunoscute trei tipuri de virusuri gripale – A, B și C – clasificate în funcție de proteinele structurale. Adițional, 18 subtipuri H (H1–H18) și 11 subtipuri N (N1–N11) au fost identificate pentru virusul gripal tip A, însă doar H1, H2, H3, N1 și N2 au intrat în compoziția liniilor virale circulante în populație din 1918 până în prezent.

- ***Virusul gripal tip A*** este, în general, agentul infecțios implicat în generarea pandemiilor și epidemiilor.
- ***Virusul gripal tip B*** în mod uzual determină epidemii de amploare redusă, însă poate fi responsabil pentru infecții severe și mortalitate crescută în rândul populației. Nu există subtipuri de virus gripal tip B.
- ***Virusul gripal tip C*** determină rar infecții umane.

Shift-ul antigenic generează tulpini noi de virus gripal tip A, ce prezintă tipuri diverse de glicoproteine H și/sau N la nivelul anvelopei, se manifestă la intervale neregulate și au potențial pandemic crescut. Posibile mecanisme ale acestui proces includ:

- Regruparea genetică a celor opt fragmente de ARN viral cu cele ale unui virus de proveniență aviară. Este necesară co-infecția unui individ susceptibil cu un virus gripal uman și unul de tip aviar. Se consideră că porcii sunt gazdele probabile, însă, teoretic, acest proces poate avea loc și la gazde umane.
- Transmisia între specii ale virusului, de la păsări la oameni. Noile gazde nu oferă condiții ideale pentru virusurile transmise în acest mod, însă pot avea loc mutații sponane ce sporesc adaptabilitatea, dând naștere unei tulpini generatoare de pandemii.

Drift-ul antigenic (modificări minore ale structurii virusurilor gripale de tip A și B) ce apar prin evoluție darwiniană, cu mutații punctiforme ale genomului ce codifică glicoproteinele de suprafață, hemaglutinina și neuraminidaza, ca urmare a presiunii selective date de imunitatea umorală a gazdei. Acest lucru permite virusului să eludeze răspunsul imun specific, fiind procesul care dă naștere epidemiilor sezoniere de gripă.

Astfel, sistemul imun al gazdei este mai puțin capabil să respingă agentul infecțios, ca urmare a modificărilor survenite prin shift și drift antigenic.

Incidența gripei crește în lunile de iarnă. Răspândirea are loc prin picături, însă transmisia este posibilă și prin contactul direct cu indivizi infectați. Pandemiile de gripă din secolul 20 sunt listate în **Cadranul. 20.30**.

În 1997 în Hong Kong au fost izolate pentru prima dată tulpini de gripă aviară A/H5N1 de la gazde umane, ridicându-se problema unei

noi pandemii. De atunci, virusul s-a răspândit în restul Asiei, Europei și a Africii. Au fost raportate câteva sute de cazuri în rândul populației, cu o mortalitate de aproape 50%. Deși patogenicitatea acestui serotip este ridicată pentru om datorită inducerii unei furtuni citokinice la nivelul parenchimului pulmonar, virusul se replică defectuos în celulele pacienților infectați, iar transmiterea interumană este neobișnuită. Pe de altă parte, a rămas îngrijorătoare perspectiva regrupării genetice prin co-infecția unui pacient fie cu virusul gripal A(H1N1)pdm09, fie cu virusul gripal A(H3N2) sau cea a apariției mutațiilor care sporesc adaptarea în organismul uman, dând naștere astfel unei tulpini cu adevărat pandemice.

În aprilie 2009, un nou serotip de virus gripal A, denumit A(H1N1) pdm09 a fost izolat de la pacienți cu infecții respiratorii severe, originari din Mexic și America de Nord. Virusul s-a răspândit repede pe întreg globul, astfel că OMS a declarat în mod oficial existența pandemiei în iunie 2009. Agentul infecțios a fost rezultanta multiplelor rearanjări genetice între linii porcine, aviare și umane pre-existene, proteina H1 porcină prezentând o divergență de aproximativ 20% a secvenței aminoacizilor față de tulpinile sezoniere anterioare de virusuri gripale H1N1 circulante. Deși transmisibilitatea a fost indubitabil ridicată (fiind estimate milioane de cazuri la nivel global în decursul unui an), acest virus pandemic a fost, din fericire, puțin virulent. Majoritatea infecțiilor au fost la copii; adulții de peste 50 ani au prezentat anticorpi protectori pre-existenți. Un număr redus de cazuri au fost severe, cu o estimare de aproximativ 200.000 de decese în întreaga populație a globului. Factorii de risc pentru boala severă au inclus prezența comorbidităților, vârsta sub 5 ani, obezitatea și sarcina. OMS a declarat încetarea pandemiei în august 2010, virusul comportându-se din acel moment ca o tulpină sezonieră, înlocuind-o astfel pe cea A(H1N1) circulantă anterior.

Virusurile gripale emergente vor continua să infecteze populația în mod sporadic, crescând astfel șansele unei noi pandemii. În 2013 au fost raportate peste 100 de cazuri de infecție cu un serotip H7N9 pe teritoriul Chinei. Până în decembrie 2018 au fost declarate 1.567 de cazuri confirmate, dintre care 615 decese. Majoritatea pacienților au avut expunere la animale vii, inclusiv pui de găină.

Vaccinurile curente conțin extracte purificate de hemaglutinină și neuraminidază de la tulpini gripale cu circulație recentă în populație.

Tabloul clinic al gripei, cât și diagnosticul, tratamentul și profilaxia acestei infecții sunt prezentate pe larg la pagina 947.

Virusul sincițial respirator

Virusul sincițial respirator (VSR) este un paramyxovirus, agentul infecțios responsabil de multiple epidemii ce au loc în fiecare iarnă. La sugari este o cauză frecventă de bronșiolită, progresând spre pneumonie în aproximativ 10% din cazuri. În mod uzual, pacientul se prezintă cu simptome de IACRS. După un interval de 1–3 zile poate dezvolta tuse și subfebrilități. Debutul bronșiolitei este caracterizat de apariția dispneei, a hiperinflației toracice și a tirajului subcostal și intercostal. Boala poate fi severă, având potențial letal la bebelușii cu malformații cardiace, pulmonare (inclusiv prematuritate) sau la cei imunocompromiși. Virusul poate trece prin procesul de drift antigenic, făcând posibilă reinfecția pe parcursul vieții. Ocazional, VSR este cauza unor epidemii multiple de sindrom pseudogripal sau pneumonie în rândul vârstnicilor (din centrele rezidențiale) sau la imunocompromiși.

Transmiterea infecției între pacienții pediatrici internați (infecție intraspitalicească) este posibilă dacă nu se iau măsuri de izolare și cohortare a cazurilor. Riscul de transmitere de către personalul medical este redus printr-o igienă riguroasă a mâinilor și adoptarea altor metode de control a infecțiilor (vezi p. 292).

Diagnostic și tratament

Confirmarea diagnosticului se face prin metode de imunofluorescență ce detectează prezența materialului genetic viral în aspiratul nazofaringian.

Tratamentul este în principal suportiv, însă se pot încerca nebulizări cu ribavirină în cazuri atent selectate, în special la pacienți cu comorbidități cardiace sau respiratorii.

Profilaxie

În prezent, nu există vaccinuri anti-VSR disponibile, însă populația pediatrică la risc (inclusiv cei cu displazii bronhopulmonare sau afecțiuni cardiace congenitale) poate fi protejată de forma severă a bolii fie prin administrarea lunară de ser hiperimun cu imunoglobuline specifice anti-VSR, fie prin administrarea unui anticorp monoclonal umanizat (palivizumab) în decursul lunilor de iarnă.

Metapneumovirus

Metapneumovirusul uman (hMPV) aparține aceleiași familii de virusuri ca și VSR și este răspunzător de aproximativ 10% din ITRI la sugari și copiii mici. Infecția nu poate fi distinsă strict clinic de cea determinată de VSR.

Infecțiile determinate de Coronavirusuri – sindromul respirator acut sever și sindromul respirator din Orientul Mijlociu

În noiembrie 2002, o ITRI virală aparent nouă apărută în China s-a răspândit rapid în alte părți ale Orientului Îndepărtat și, de acolo, în restul lumii. Această boală, a cărei manifestare majoră este bronhopneumonia, este cunoscută ca „sindromul respirator acut sever" (SARS); este determinată de un coronavirus necunoscut până atunci (SARS-CoV). Similaritățile acestui virus cu cele izolate de la zibete, ratoni și Melogale spp. au evidențiat faptul că SARS este o zoonoză. Liliecii sunt probabil rezervorul natural. Epidemia a fost adusă sub control în vara anului 2003, la finalul acesteia fiind declarate mai mult de 8.000 de cazuri dintre care aproximativ 800 de decese. De atunci nu au mai fost reportate înfecții dobândite natural.

În 2012, o nouă tulpină, coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), a fost izolată de la un pacient decedat în urma unei insuficiențe respiratorii acute pe teritoriul Arabiei Saudite. De atunci au fost raportate peste 2.200 de cazuri în 27 de țări, marea majoritate din Orientul Mijlociu; mortalitatea este de aproximativ 35%. Rezervorul probabil este reprezentat de către dromaderi. Transmiterea interumană în mediul spitalicesc a fost și ea incriminată, cele mai numeroase cazuri fiind în Arabia Saudită, Emiratele Arabe Unite și Coreea de Sud.

În decembrie 2019 o nouă tulpină de coronavirus a fost identificată într-o epidemie de infecții respiratorii severe în orașul Wuhan, China. Acest virus a fost denumit SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), iar infecția asociată sindromului respirator acut cu noul coronavirus (COVID-19). Deși mortalitatea nu o depășește pe cea a SARS-CoV (în prezent este estimată la 1–5%), virusul este cert mai ușor transmisibil, răspândindu-se exploziv în rândul populației. Până în mai 2020 au fost înregistrate aproape 5 milioane de cazuri și 300.000 de decese la nivel global. Se vehiculează perspectiva îngrijorătoare că un număr crescut de persoane vor fi infectate în decursul anului ce urmează, numărul de decese crescând la ordinul milioanelor.

Lecturi suplimentare

Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG et al. Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376:584–594.
Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389:211–224.
Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390:697–708.
Shi T, McAllister DA, O'Brien KL et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390:946–958.

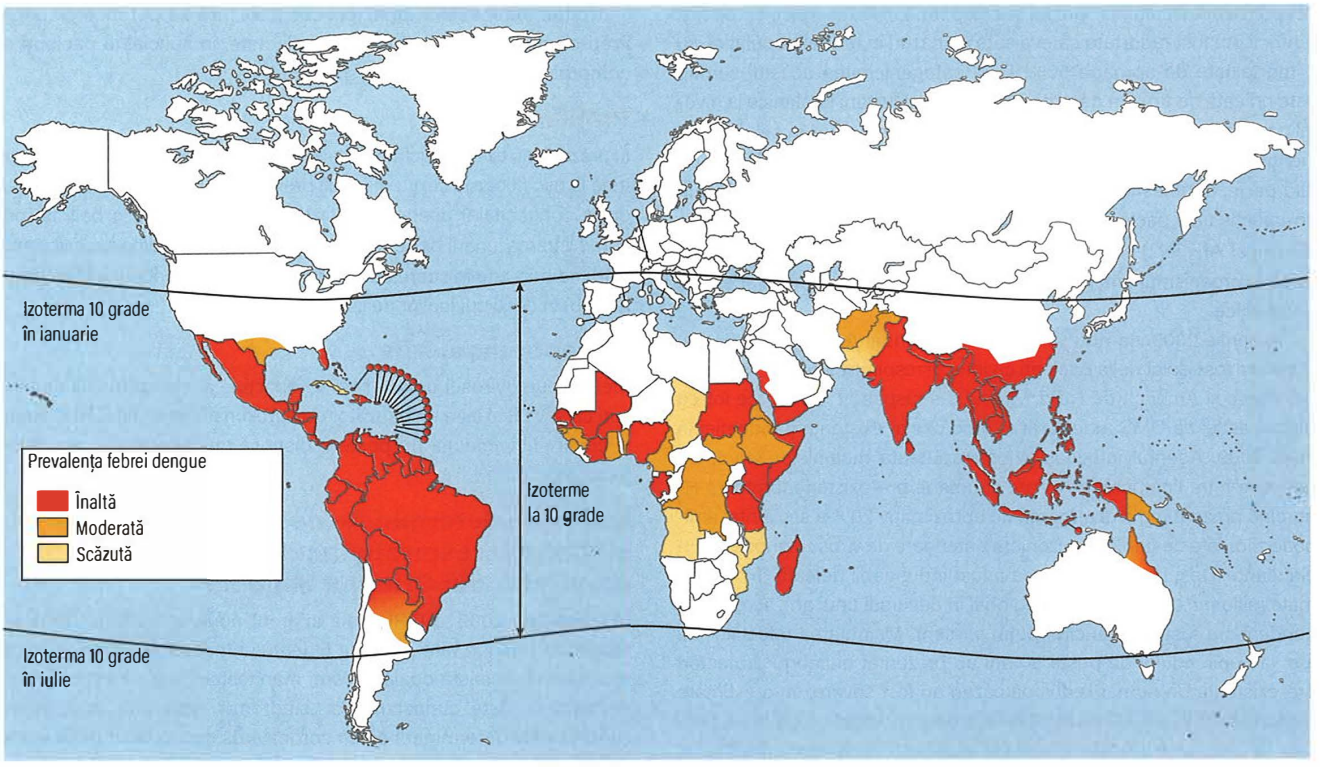


Fig. 20.12 Febra dengue.

Cadranul 20.31 Infecţia cu arbovirusuri

Caracteristici definitorii ale arbovirusurilor

- Arbovirusurile sunt zoonoze transmise prin muşcături de insecte, în special de ţânţari şi căpuşe
- >385 de virusuri intră în categoria arbovirusurilor
- Cele mai multe sunt membri ai familiilor togavirus, flavivirus and bunyavirus (vezi Cadranul 20.32)
- Ţânţarii *Culex, Aedes* şi *Anopheles* sunt răspunzători pentru transmiterea majorităţii virusurilor

Manifestări clinice ale infecţiilor cu arbovirusuri

- Majoritatea infecţiilor sunt în general uşoare; epidemiile sunt frecvente, iar în acest caz mortalitatea este ridicată
- În general, perioada de incubaţie este scurtă (<10 zile). Trăsăturile comune includ evoluţia bifazică, febră, sufuziuni conjunctivale, rash, durere retro-orbitală, mialgii şi artralgii. Limfadenopatiile au fost observate în dengue
- *Hemoragia* (datorită creşterii permeabilităţii vasculare, fragilităţii capilare, coagulopatiei de consum) este o caracteristică a unora dintre infecţiile cu arbovirusuri (vezi Cadranul 20.37)
- *Encefalita* este rezultat al invaziei cerebrale şi poate fi proeminentă în unele boli febrile datorate infecţiei cu arbovirusuri

INFECŢIILE VIRALE SISTEMICE

Febra Denga

Febra Denga este cea mai frecventă infecție virală transmisă de artropode la om, a cărei incidență globală a crescut dramatic în ultimii ani; în fiecare an apar peste 100 de milioane de cazuri la tropice, cu peste 10.000 de decese cauzate de forma severă a bolii (cunoscută anterior ca febra Denga hemoragică) (**Fig. 20.12**). Agentul etiologic al bolii este un flavivirus. Febra Denga este o boală endemică în regiunile tropicale, inclusiv în Nordul Australiei, în majoritatea țărilor din Asia de Sud-Est, Africa tropicală, Orientul Mijlociu și țările caraibiene. Au fost raportate cazuri de boală în SUA continentală și Europa (ex. Italia) importate prin intermediul turiștilor întorși din zone endemice.

Virusurile răspândite de insecte sunt denumite în mod colectiv virusuri transmise de atropode sau arbovirusuri (**Cadranele 20.31** și **20.32**). Există 4 serotipuri antigenice diferite ale virusului Denga și toate sunt transmise la om de *Aedes aefypti*, specie de țânțari activă pe timpul zilei și care se reproduce în apa stătătoare din locurile de deversare a deșeurilor din orașe. Specia *A. albopictus* transmite mai rar virusul. Contagiozitatea interumană este prezentă în primele 3 zile de boală (stadiul viremic; **Fig. 20.13**). Țânțarii devin contagioși la aproximativ 2 săptămâni după ce s-au hrănit cu sângele unui individ infectat și rămân contagioși pe tot parcursul vieții lor. În general, febra Denga este o boală endemică. Imunitatea heterotipică între serotipuri dobândită după boală este doar parțială și durează câteva luni, în timp de imunitatea dobândită pentru același serotip ca și cel infectant se menține pe tot parcursul vieții.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 5–6 zile după mușcătura unui țânțar. Infecțiile sunt frecvent asimptomatice sau cu simptomatologie ușoară. Sunt cunoscute două forme clinice de boală (vezi **Fig. 20.14**).

Forma clinică clasică

Forma clasică de boală este caracterizată de debut brusc, cu febră, stare de rău, cefalee, eritem la nivelul feței, durere retrooculară accentuată de mișcarea globilor oculari, sufuziuni conjuctivale și durere dorso-lombară severă. Pot apărea limfadenopatia, peteșii la nivelul palatului moale, erupții cutanate morbiliforme la nivelul membrelor care în evoluție cuprind și trunchiul, cu descuamarea ulterioară a tegumentului. Tusea este un simptom rar întâlnit. Febra cedează în general după 3–4 zile, temperatura menținându-se normală timp de câteva zile, ulterior reapare febra ce asociază simptomele menționate anterior, dar mai puțin exprimate. Acest

Cadranul 20.32 Câteva arbovirusuri

Familie	Gen	Virus	Transmitere	Sindroame clinice predominante
Togaviridae	Alphavirusuri	Encefalita cabalină estică, vestică și venezueleană	Mușcătură de țânțar	E
		Chikungunya		F
		Ross River		F
Flaviviiridae	Flavivirusuri	Encefalita St Louis	Mușcătură de țânțar	E
		Encefalita japoneză		E
		Encefalita Murray Valley		E
		Febra galbenă (vezi p. 531)		H
		Dengue (vezi p. 521–524)		F
		Zika		E
		West Nile		
		Boala Louping	Mușcătură de căpușă	E
		Encefalita Tick-tome		E
		Virusul Kyasanur Forest		H
		Febra hemoragică Omsk		H
Bunyaviridae	Orthobunyavirusuri	La Crosse	Mușcătură de țânțar	E
	Phlebovirusuri	Febra Rift Valley	Mușcătură de țânțar	F
	Nairovirusuri	Febra hemoragică Congo-Crimea	Mușcătură de căpușă	H

E, encefalită sau meningită aseptică; F, febră tropicală, adesea cu cefalee, mialgii, rash, artralgii; H, febră hemoragică.

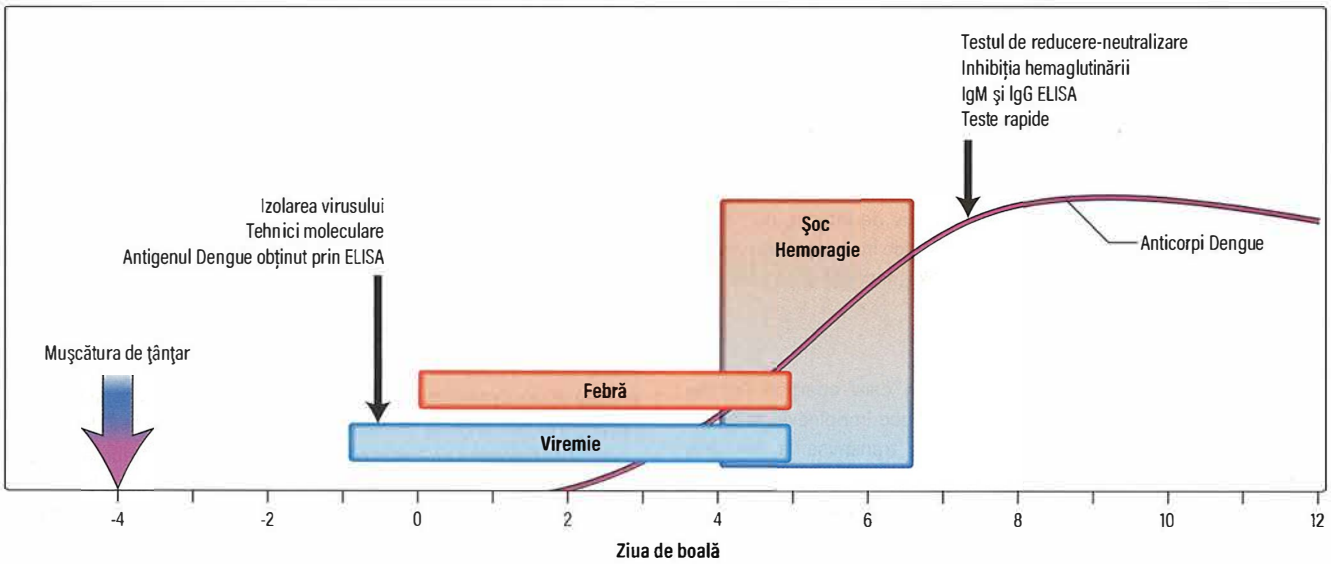


Fig. 20.13 Infecția dengue – cursul și calendarul diagnosticului. ELISA, test cu anticorpi marcați enzimatic; Ig, imunglobuline. *(După Halstead SB. Dengue. Lancet 2007; 370:1644–1652, cu permisiune.)*

model bifazic de comportament al febrei este considerat caracteristic bolii. Fatigabilitatea accentuată, starea de rău și depresia sunt simptome frecvente, ce se mențin câteva săptămâni după remisia febrei.

Forma clinică severă

Forma severă a bolii are potențial letal și se crede că apare ca urmare a două sau mai multe infecții consecutive cu serotipuri diferite alte virusului Denga. Este caracterizată de sindromul de hiperpermeabilitate capilară sistemică, trombocitopenie, hemoragie, hipotensiune arterială și șoc. Forma severă este întâlnită mai frecvent la copii, mai ales cei din Asia de Sud-Est. Debutul bolii este insidios, frecvent cu simptome ale infecției de tract respirator superior. Acestea sunt urmate de instalarea bruscă a șocului, hemoragie cutanată și auriculară, epistaxis, hematemeză și melenă, cunoscut ca ***sindomul de șoc Denga***, cu o mortalitate de până la 44%. Analizele biologice pot evidenția scăderea complementului seric și modificări specifice coagulării intravasculare diseminate (CID, vezi p. 377).

Diagnostic și tratament

- Ca metode de diagnostic pozitiv sunt utile izolarea virusului Denga în culturi tisulare sau detecția ARN-ului viral din ser prin amplificare genomică în primele zile de boală.
- Dozarea anticorpilor IgM specifici sau dozarea IgG în dinamică, ce relevă creșterea acestora, confirmă diagnosticul.
- Sunt prezente, de asemenea, leucopenia și trombocitopenia.

Tratamentul este suportiv, cu analgezice și rehidratare hidro-electrolitică corespunzătoare. Administrarea de corticosteroizi nu a demonstrat niciun beneficiu, aceasta poate chiar prelungi perioada de

convalescență. În forma hemoragică a bolii pot fi necesare transfuzii sanguine și internarea pacientului într-o secție de terapie intesivă.

Profilaxie

Persoanele care călătoresc în zone endemice sunt sfătuite să doarmă sub plase impregnate cu substanțe împotriva țânțarilor; totuși acest lucru nu este foarte eficient deoarece țînțarii care transmit virusul sunt activi mai ales în timpul zilei. Este necesară utilizarea topică a soluțiilor împotriva insectelor. Țânțarii adulți trebuie distruși cu spray-uri insecticide, iar locurile de reproducere ale acestora, cum sunt micile bazine de apă stătătoare ar trebui eradicate.

A fost autorizată punerea pe piață a unui vaccin viu tetravalent recombinant împotriva febrei Denga, deși au existat îngrijorări că vaccinarea persoanelor seronegative poate crește, în mod paradoxal, riscul de formă severă. La momentul actual mai există câteva alte vaccinuri împotriva febrei Denga în trialuri clinice.

Infecția cu virusul Zika

Virusul Zika, un flavivirus înrudit cu virusul Denga, a ieșit în evidență în 2016 în urma unei pandemii explozive din America de Sud și Centrală și zona Mării Caraibelor. La fel cu Denga, virusul Zika este un arbovirus, transmis la om de țânțarii din specia *Aedes*. În general, tabloul clinic al infecției cu virusul Zika este nespecific, cu febră, mialgii, durere oculară, apatie și erupție cutanată maculopapulară cu rezoluție spontană. Cu toate acestea, asocierea epidemiologică dintre focarele de infecție cu virusul Zika și numărul de cazuri de microcefalie la sugari (ex. Brazilia a raportat o creștere de 20 de ori a incidenței microencefaliei în 2015 față de 2014), a determinat OMS să declare Zika o urgență de sănătate publică de preocupare internațională. Date precise despre magnitudinea riscului de anomalii cerebrale congenitale la copiii femeilor infectate cu virusul Zika pe perioada sarcinii nu sunt încă disponibile. OMS a declarat de asemenea că virusul Zika este un trigger al sindromului Guillain-Barré. Stabilirea diagnosticului pozitiv de infecție cu virusul Zika este dificilă din cauza reactivității serologice încrucișate cu virusul Denga. Consecințele infecției cu virusul Zika necesită încă cercetări suplimentare.

Chikungunya

Virusul Chikungunya este un alfavirus, gen care aparține familiei Togavridae. Există 8 alfavirusuri ce pot produce îmbolnăviri la om și toate fac parte din categoria arbovirusuri, transmise la om prin mușcătura de țânțar. Acestea sunt răspândite la nivel global și tind să își însușească numele locației unde au fost izolate pentru prima dată (ex. Virusurile encefalitei ecvine din Venezuela/de Est/de Vest/Ross River); alteori numele lor provine de la denumirea locală a unui simptom major cauzat de virus, cum este Chikungunya, care înseamnă „încovoiat" sau „îndoit". Infecția cu virusul Chikungunya se caracterizează prin febră, cefalee, erupție curanată maculopapulară, artralgii, mialgii și uneori encefalită. După un an, cel puțin 20% dintre pacienții infectați prezintă artralgii recurente. Mortalitatea bolii este de aproximativ 0,1%, mai ales la vârstele extreme.

Au fost raportate epidemii majore de Chikungunya în India, Sri Lanka și insule din Oceanul Indian (Reunion, Mauritius și Seychelles), răspândite prin A. aegypti sau A. albopictus, în 2005 și 2006, cu cel puțin 1 milion de cazuri și câteva sute de decese. Severitatea acestor epidemii se datorează, probabil, unei tulpini virale mutante, cu o neurovirulență mai mare. Mai multe țări europene au raportat cazuri de Chikungunya la călătorii care s-au întors din zonele endemice, inclusiv 133 de cazuri în Marea Britanie în 2006. Numărul crescut de călători care se întorc infectați poate duce la creșterea populației locale de țânțari Aedes infectați, dând naștere unor focare în țări în care boala nu a fost descrisă anterior: ex. în Italia (2007) și Franța (2010).

În 2013, dintr-un focar din Insulele din Caraibe, virusul s-a răspândit în țările învecinate din America Centrală și de Sud, iar în 2014, în SUA au fost raportate peste 200 de cazuri de infecție cu virusul Chikungunya.

În momentul actual, mai multe vaccinuri împotriva virsului Chikungunya se află în trialuri clinice.

Mononucleoza infecțioasă: infecția cu virusul Epstein-Barr

Majoritatea populației globului este infectată cu virusul herpesvirus Epstein-Barr (EBV, Epstein- Barr virus) încă de la vârste mici (0–5 ani), perioadă în care manifestarea clinică a bolii este neobișnuită. Infecția la o vârstă mai mare este asociată cu o boală febrilă acută cunoscută sub numele de mononucleoză infecțioasă (febra glandulară), care apare la adolescenți și adulți tineri. Transmiterea EBV se face probabil prin salivă și prin aerosoli.

Tablou clinic

Simptomele predominante ale mononucleozei infecțioase sunt: febră, cefalee, stare de rău, odinofagie/disfagie. Apariția de peteșii la nivelul palatului și erupția cutanată maculară tranzitorie sunt manifestări comune ale bolii; cea din urmă apare la 90% dintre pacienții care urmează tratament cu ampicilină (de altfel, inutil) pentru tratarea anginei acute. Limfadenopatia cervicală, mai ales la nivelul ganglionilor limfatici posteriori și splenomegalia sunt caracteristice bolii. Hepatita ușoară este frecventă, iar icterul este manifest clinic la 10% dintre adulții tineri cu mononucleoză infecțioasă. Rareori pot apărea și alte complicații cum ar fi miocardita, meningita, encefalita, mononevrita multiplex, ataxia cerebeloasă și adenita mezenterică. În primele 3 săptămâni de boală poate apărea ruptura splenică, de aceea în această perioadă trebuie evitate sporturile de contact. Unii adulți tineri pot prezenta scăderea capacității de efort, a imunității și depresie pe parcursul câtorva luni post-infecție.

EBV rămâne în organism în stare latentă la nivelul limfocitelor B. Datele clinice care susțin capacitatea de reactivare a virusului la indivizii sănătoși sunt controversate, totuși acest proces poate apărea la pacienții imunodeprimați. Mononucleoza infecțioasă severă, adesea fatală, poate fi consecința unui sindrom limfoproliferativ X-linkat care afectează sexul masculin la vârste tinere. Cei care supraviețuiesc infecției prezintă risc crescut de hipogammaglobulinemie și/sau limfom.

EBV este agentul cauzator al leucoplaziei păroase a limbii la pacienții cu SIDA și este strâns legat de apariția altor afecțiuni oncologice (vezi mai jos). EBV poate produce limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH), o patologie rară care se caracterizează prin febră, erupții cutanate, icter, hepatosplenomegalie, limfadenopatie generalizată. Biologic se poate evidenția pancitopenie, feritină crescută, iar pe frotiul medular se poate observa hemofagocitoza. HLH este o boală primară (moștenită) sau secundară (ex. după infecția cu EBV) și prezintă mortalitate ridicată.

Diagnostic

Infecția cu EBV trebuie suspectată dacă în sângele periferic se găsesc celule mononucleare atipice (limfocite T CD8 activate) în număr mare. Infecția poate fi confirmată în aprox. 90% din cazuri în a doua săptămână de evoluție printr-o reacție pozitivă Paul-Bunnell, care detectează anticorpi heterofili (IgM) care aglutinează eritrocitele de oaie. Rezultate fals-pozitive pot apărea în cazul altor afecțiuni, cum ar fi hepatita virală, limfomul Hodgkin, leucemia acută. Testul Monospot este un test sensibil și ușor de folosit ca test de screening pentru anticorpi heterofili. Anticorpii specifici IgM anti-EBV indică o infecție recentă. Manifestări clinice similare mononucleozei infecțioase pot apărea în infecția cu citomegalovirus, în toxoplasmoză și în faza acută a infecției cu virusul HIV (sindrom de seroconversie), dar acestea pot fi diferențiate prin intermediul analizelor serologice.

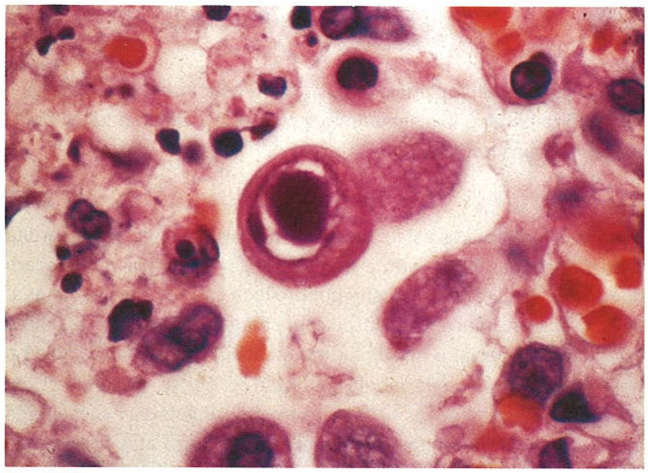


Fig. 20.14 Celulă cu incluziune tipică cu aspect de „ochiul bufniței", în infecția cu Citomegalovirus.

Tratament

În majoritatea cazurilor tratamentul nu este necesar, iar recuperarea este rapidă. Se recomandă administrarea de corticosteroizi în caz de manifestări neurologice (ex. encefalită, meningită, sindrom Guillain-Barré), trombocitopenie severă sau anemie hemolitică, obstrucție a căilor aeriene superioare prin hipertrofie amigdaliană.

Infecția cu Citomegalovirus

Infecția cu Citomegalovirus (CMV) manifestă clinic apare în cadrul a două categorii aparte de pacienți:

- fetii care dobândesc infecția transplacentar și care se nasc cu infecție congenitală
- pacienții imunodeprimați, cum sunt cei cu transplant de organe sau cu infecție HIV.

Așa cum se întâmplă în cazul tuturor herpesvirusurilor, CMV rămâne în organism pe tot parcursul vieții sub formă latentă, la nivelul monocitelor și macrofagelor, iar infecția cu CMV se poate reactiva, mai ales în cazul pacienților imunocompromiși. Peste 50% din populația adultă prezintă evidență serologică a infecției latente cu CMV.

Tablou clinic

La copii și adulții tineri, infecția cu CMV este în general asimptomatică, dar ocazional se poate manifesta ca o boală asemănătoare febrei glandulare prin febră, limfocitoză cu limfocite atipice, hepatită însoțită sau nu de icter. Testul Paul-Bunnell pentru anticorpi heterofili este negativ. Transmiterea interumană se face prin salivă (responsabilă de răspândirea interumană în unitățile de îngrijire a copiilor), contact sexual, transfuzie de sânge infectat sau transplacentar. La pacienții imunodeprimați (vezi Cap. 40) infecția cu CMV poate afecta mai multe organe, manifestări comune fiind retinita, pneumonia, afectarea difuză a tractului gastro-intestinal, encefalita.

Infecția intrauterină poate apărea ca urmare a infecției materne primare sau reactivată. Infecția cu CMV este cea mai frecventă infecție congenitală; în țările dezvoltate, 0,3–1% dintre nou-născuți au infecție congenitală cu CMV. Aproximativ 5–10% dintre aceștia au o formă severă de boală evidentă chiar de la naștere, cu prognostic rezervat (boala cu incluziuni citomegalice). Afectarea SNC include microcefalia și disfuncții motorii. Hepatosplenomegalia și icterul sunt manifestări comune ale infecției congenitale; pot fi prezente și trombocitopenia și anemia hemolitică. Radiografia craniană evidențiază calcificări periventriculare. Încă 5–10% dintre nou-născuții infectați sunt normali la naștere, dar anomaliile de dezvoltare devin manifeste în evoluție: de

Fig. 20.15 Oreion: copil cu tumefierea feței. *(Din Chaudhry B, Harvey DR. Mosby's Color Atlas and Text of Paediatrics and Child Health. Edinburgh: Mosby; 2001. © Elsevier 2001.)*

exemplu surditatea neurosenzorială. Restul de 80–85% dintre copiii cu infecție congenitală cu CMV sunt normali la naștere și se dezvoltă fiziologic.

Diagnostic

Analizele serologice pot diagnostica infecția cu CMV latentă (IgG) sau primară (IgM). Cu toate acestea, diagnosticul actual este unul molecular, prin detectarea și cuantificarea ADN-ului viral în sânge sau alte produse biologice. Virusul poate fi identificat la nivelul țesuturilor prin prezența incluziunilor intranucleare caracteristice în „ochi de bufniță" (**Fig. 20.14**) la examenul histopatologic sau/și prin imunofluorescență directă.

Tratament

La pacienții imunocompetenți infecția este autolimitată, nefiind necesar un tratament specific. La pacienții imunocompromiși, administrarea de ganciclovir reduce afectarea retiniană și a tractului gastro-intestinal și ajută la eliminarea CMV din sânge, urină și secrețiile tractului respirator. Tratamentul este însă mai puțin eficient în caz de afectare pulmonară (pneumonie). La pacienții care sunt în permanență imunocompromiși, poate fi necesară terapia de întreținere. Pe parcursul terapiei de lungă durată, cum este cazul pacienților transplantați, poate să apară rezistența la antivirale. Totodată, toxicitatea tratamentului asupra măduvei hematogene este frecventă. Valganciclovir, foscarnet și cidofovir sunt, de asemenea, disponibile și există noi medicamente promițătoare incluse în trialuri clinice, cum ar fi brincidofovir, maribavir și letermovir (vezi p. 533).

Tratamentul infecției cu CMV la nou-născuți este dificil, dar terapia administrată copiilor infectați care prezintă afectare SNC evidentă reduce afectarea neurosenzorială auditivă pe termen lung. În prezent se recomandă tratamentul cu valganciclovir timp de 6 luni tuturor nou-născuților simptomatici.

Infecția urliană

Virusul urlian este un paramyxovirus. Transmiterea acestuia se face prin picături infectante, contact direct sau obiecte contaminate. Omul este singura gazdă naturală a virusului urlian. Contagiozitatea maximă

Cadranul 20.33 Retrovirusuri limfotrope umane

Subfamilie	Virus	Afecțiune
Lentivirusuri	HIV-1	SIDA
	HIV-2	SIDA
Oncovirusuri	HTLV-1	Leucemie/limfom cu celule T a adultului Tetrapareză spastică tropicală
	HTLV-2	Mielopatie

SIDA, sindromul imunodeficienței umane dobândite; HIV, virusul imunodeficienței umane; HTLV, virusul leucemiei cu celule T a adultului.

este prezentă înainte cu 2–3 zile de debutul parotiditei și timp de 3 zile după apariția acesteia.

Tablou clinic

Perioada de incubație este în medie 18 zile. Deși nici o vârstă nu este scutită, infecția urliană este în primul rând boala copiilor de vârstă școlară și a adulților tineri; este rareori întâlnită înaintea vârstei de 2 ani. Simptomele prodromale sunt nespecifice și includ febră, stare de rău, cefalee, anorexie. În evoluție asociază durere severă la nivelul glandelor parotide, cu tumefierea uni- sau bilaterală a acestora (**Fig. 20.15**). Creșterea în volum a glandelor parotide șterge unghiul mandibulei și poate ridica lobul urechii, manifestări ce nu apar în limfadenopatiile de la acest nivel. În această fază poate apărea trismusul cauzat de durere. Implicarea glandelor submandibulare este mai puțin frecventă.

Complicații

Afectarea SNC este cea mai comună manifestare a infecției urliene, după afectarea glandelor salivare. Meningita manifestă clinic apare la 5% din toți pacienții infectați; 30% din pacienții cu afectarea SNC nu prezintă afectare parotidiană.

Orhiepididimita se dezvoltă la aproximativ o treime din pacienții care dezvoltă oreion după pubertate. Implicarea bilaterală a testiculelor conduce la sterilitate numai la un procent mic dintre acești pacienți. Alte complicații ce pot apărea sunt pacreatita, ooforita, miocardita, mastita, hepatita și poliartrita.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul infecției urliene este bazat pe manifestările clinice. ARN-ul viral poate fi evidențiat prin metode de amplificare genică în salivă, exsudat orofaringian, urină și LCR. Detectarea IgM specifici pentru infecția urliană în ser este, de asemenea, o metodă de diagnostic.

Tratamentul infecției este suportiv. Trebuie să se acorde atenție nutriției și îngrijirii orale adecvate. Durerea poate fi tratată cu ajutorul analgezicelor.

Prevenție

Imunizarea se face cu vaccinul ROR viu atenuat (vezi **Cadranul 20.20**), inclus în programul de vaccinare al copiilor în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare. Vaccinarea este contraindicată la persoanele imunodeprimate, femeile însărcinate sau persoanele cu boli febrile severe.

Infecția HIV

Virusurile imunodeficienței umane (HIV) aparțin familiei retrovirusurilor (**Cadranul 20.33**) și se caracterizează prin capacitatea lor de a se reproduce printr-un intermediar ADN utilizând enzima revers transcriptaza.

HIV-1 și virusul înrudit, HIV-2, se clasifică în continuare ca lentivirusuri (virusuri „lente") datorită efectelor lor clinice lent progresive. Ele dau naștere sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA) și sunt prezentate în Capitolul 37.

Infecția cu virusul limfotropic uman/limfomului celular T

Infecția cu virusul limfomului celular tip T/limfotropic uman de tip 1 (HTLV-1) determină leucemie/limfom cu celule T de tip adult și parapareză spastică tropicală.

Miocardita și infecția mușchilor scheletici

Infecția cu enterovirus este o cauză de miocardită acută și pericardită (vezi **Cadranul 20.28**), care evoluează în general, către o vindecare completă. Totuși, aceste virusuri pot provoca cardiomiopatie congestivă cronică sau, mai rar, pericardită constrictivă. Implicarea mușchilor scheletici, în special a mușchilor intercostali, este o caracteristică a bolii Bornholm, o boală febrilă datorată de obicei virusurilor Coxsackie B. Durerea poate fi de o asemenea intensitate încât imită pleurezia sau un abdomen acut. Infecția afectează atât copii, cât și adulții și se poate complica prin meningită sau afectare cardiacă. Miocardita și pericardita sunt prezentate la paginile 1118 și 1125.

Sindromul de oboseală postvirală/cronică

Multe infecții virale au fost implicate etiologic, inclusiv EBV, virusul Coxsackie B, echovirusuri, CMV și virusul hepatitei A. De asemenea, au fost propuse cauze non-virale, de exemplu alergia la *Candida* spp. Doar o minoritate dintre pacienți pot identifica o boală infecțioasă precipitantă (vezi, de asemenea, p. 770).

Lecturi suplimentare

Honein M. Recognising the global impact of Zika virus infection during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 378:1055–1056.
Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371:932–944.
Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362:1993–2000.
Massad E, Bezerra Coutinho FA. The cost of dengue control. *Lancet* 2011; 377:1630–1631.
Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1231–1239.
Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O et al. Dengue. *Lancet* 2019; 393:350–363.

INFECȚIILE VIRALE ALE SISTEMULUI NERVOS

Paralizia acută flască, inclusiv poliomielita

O serie de enterovirusuri pot infecta sistemul nervos (vezi **Cadranul 20.25**), cu consecințe clinice diferite. Infecția cu poliovirusurile 1, 2 și 3, clasificată în specii de enterovirus C, poate duce la paralizie acută flască (AFP, acute flaccid paralysis). Poliovirusurile sunt excretate prin materiile fecale și răspândite pe cale fecal-orală. Au tropism pentru sistemul nervos, în special pentru celulele cornului anterior medular și a neuronilor motori cranieni.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 7–14 zile. Deși poliomielita este în principal o boală a copilăriei, se poate manifesta la orice vârstă. Manifestările clinice variază considerabil. Cel mai frecvent rezultat (95% dintre indivizi) este seroconversia asimptomatică. AFP, cunoscută și sub denumirea de ***poliomielită paralitică***, apare doar la aproximativ 0,1–1% dintre copiii și adulții infectați. Urmează la aproximativ 4–5 zile după un sindrom febril inițial, asociat cu odinofagie și mialgii. Se instalează apoi iritația meningeană și durerea musculară care sunt urmate de paralizie flască asimetrică, fără implicare senzorială. Factorii care predispun la dezvoltarea paraliziei includ sexul masculin, exercițiile fizice precoce în boală, traumatismele, intervențiile chirurgicale sau injecțiile intramusculare care localizează paralizia și amigdalectomia recentă (poliomielită bulbară).

Pneumonia de aspirație, miocardita, ileusul paralitic și calculii urinari sunt complicații tardive ale poliomielitei.

AFP poate apărea, de asemenea, în urma infecției cu o serie de alte enterovirusuri și, într-adevăr, aceasta este acum mai frecvent cauzată de alte virusuri decât poliovirusuri. EV A71 asociat cu boala mână-gură-picior, are o predilecție specială pentru neuroinvazie. Epidemiile de EV A71 nu sunt rare; se estimează 6 milioane de cazuri la nivel global din 2009, cu peste 2.000 de decese cauzate de o varietate de sindroame neuromotorii grave. Vaccinurile cu virus EV A71 inactivat au fost aprobate pentru utilizare clinică în China. Mielita acută flască a fost asociată recent și cu focare de infecție cu EV D68 în SUA și Marea Britanie.

Diagnostic

În toate cazurile de AFP trebuie exclusă în primul rând infecția cu poliovirus. Diagnosticul se face prin detectarea ARN-EV în exudatul faringian, probă fecală sau LCR, urmată de secvențiere pentru identificarea exactă a EV prezent. Secvențierea permite, de asemenea, diferențierea între poliovirusul sălbatic și tulpinile de vaccină.

Tratament

Tratamentul este supotiv. Repausul la pat este esențial în perioada inițială a bolii. Suportul respirator cu ventilație cu presiune intermitent pozitivă este necesar în cazul afectării mușchilor respiratori.

Prevenirea și controlul poliomielitei

În 1988, Organizația Mondială a Sănătății a adoptat obiectivul eliminării poliomielitei la nivel global. De atunci, numărul infecțiilor (aproximativ 350.000 de cazuri apărute anual în 125 de țări) a fost redus cu peste 99%, doar Pakistanul, Nigeria și Afganistanul raportând, în continuare, transmitere domestică. Au fost doar 33 de cazuri de poliomielită de tip sălbatic documentată în 2018. Campania de eradicare s-a bazat pe îmbunătățirea canalizării, igienei și utilizarea pe scară largă a vaccinurilor anti-polio. Cu toate acestea, răspândirea infecției prin călătorii în țările endemice a dus la reapariția bolii într-o serie de state, inclusiv China, Camerun, Siria și Somalia, iar în 2014, OMS a declarat răspândirea poliomielitei ca fiind o urgență de sănătate publică globală. Obiectivul rămâne crearea unei lumi fără poliomielită și există un plan strategic revizuit pentru a realiza acest lucru până în 2023. Vaccinarea rămâne la baza campaniei. Preparate noi de vaccin anti-poliovirus inactivat (IPV, intramuscular poliovirus vaccine) au o potență crescută față de originalul vaccin anti-polio oral (Salk). Fiabilitatea crescută a IPV în climatele calde și problemele științifice și etice legate de continuarea utilizării vaccinului anti-poliomielită oral (OPV, oral polio vaccine) în țările libere de poliomielită demonstrează că IPV a înlocuit OPV în programele de imunizare de rutină în multe țări.

Meningita

Enterovirusurile reprezintă cauza virală cea mai frecventă a meningitei aseptice, însă acest sindrom poate rezulta în urma infecției cu nenumărate alte virusuri (**Cadranul 20.34**).

Cadranul 20.34 Enterovirusuri (sunt excluse poliovirusurile)

Virus	Comentarii	Rezultat
Meningita		
Enterovirusuri, Coxsackie B și echovirusuri		
Virusul urlian		
Virus Herpes simplex		
Encefalită, invazie directă		
Virus Herpes simplex	Cea mai comună cauză a encefalitei. La orice vârstă	Mortalitate şi morbiditate crescută
Virusul urlian	Răspândire spre meninge, rezultând meningo-encefalită	Cei mai mulţi pacienţi se recuperează
Virusul rujeolei	Encefalită sclerozantă subacută	Rară, mortalitate ridicată
Virusul varicelo-zosterian	Poate cauza vasculită	Poate apărea cu reactivarea (zona zoster)
Cytomegalovirus	Doar la imunocompromişi	Prognostic rău
Enterovirusuri	EV 71; altfel, de obicei doar la imunocompromişi	
HIV	Demenţa este cea mai importantă caracteristică	
Virusul encefalitei japoneze	Flavivirus, muşcătură de ţânţar	
Virusul encefalitei West Nile	Flavivirus, muşcătură de ţânţar	Gazda primară sunt păsările. Mortalitate ridicată la vârstnici
Virusul encefalitei tick-borne	Flavivirus, muşcătură de căpuşă	
Virusul coriomeningitei limfocitare	Arenavirus	Gazdă primară şoarecele de casă
Virusul Hendra şi Nipah	Paramyxovirus	Infecţii zoonotice de la cai şi porci
Virusul rabiei	Dobândit prin muşcătura de animal	Aproape întotdeauna fatală
Virusul JC	Doar la imunocompromişi	Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Virusul encefalitei de est, venezuelean	Alphavirus, muşcătură de ţânţar	Restricţionată geografic la Americi
Encefalite post-infecțioase		
Pot apărea după multe infecţii virale, inclusiv după rujeolă (1 la 1.000–5.000 cazuri de rujeolă), influenza, varicela zoster		

Encefalita

Encefalita poate să apară prin invazia directă a țesutului nervos sau prin inducerea unui răspuns imun încrucișat aberant (encefalită post-infecțioasă). Cea mai frecventă cauză este reprezentată de HSV (vezi p. 871), însă multe alte virusuri pot fi incriminate.

Encefalita japoneză

Encefalita japoneză este o boală transmisă prin intermediul țânțarilor, cauzată de un *flavivirus*. Este mai frecventă în țările cultivatoare de orez din Sud-Estul Asiei și din Orientul Extrem. Vectorul obișnuit este reprezentat de *Culex tritaeniorhynchus*, care se hrănește în principal cu sângele porcilor și al păsărilor, așa cum sunt stârcii și vrăbiile. Oamenii sunt gazde accidentale.

Perioada de incubație este de 5–15 zile. Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice. Dacă boala apare, debutul este prevestit de frisoane severe. Febra, cefaleea și starea generală alterată durează 1–6 zile. Scăderea ponderală este remarcabilă. În faza acută apare febra înaltă (38–41°C), redoarea cefei și semne neurologice, precum conștiența alterată, hemipareză și convulsii. Deterioarea mentală apare după 3–4 zile și culminează prin apariția comei. Mortalitatea variază între

7% și 40% și este mai înaltă în cazul copiiilor. Sechele neurologice, precum surditate, labilitate emoțională și hemipareză apar la aproximativ 70% dintre pacienții cu afectarea SNC. Convalescența este îndelungată. Detectarea anticorpilor de tip IgM în ser sau în LCR prin metoda ELISA este un test diagnostic rapid. Vaccinuri conținând virusuri inactivate prin formaldehidă, produse pe creier de șoarece, sunt disponibile și eficiente. Tratamentul este suportiv.

Encefalita cu virus West Nile

Virusul West Nile a fost descoperit pentru prima dată în emisfera vestică (New York, SUA) în anul 1999, fiind raportat anterior în Africa, Asia și diferite regiuni ale Europei. Până la sfârșitul anului 2009, în timpul epidemiei din SUA s-au înregistrat 25.000 de cazuri cu peste 1.100 de morți. Marea majoritate a infecțiilor sunt asimptomatice. Într-o minoritate de cazuri, infecția apare sub forma unui sindrom febril asociat cu o erupție maculopapulară, iar 1% dezvoltă encefalită severă. Severitatea bolii și mortalitatea sunt legate de vârstă, fiind crescute în rândul pacienților vârstinici. Gazdele primare sunt reprezentate de păsări. Virusul este transmis prin intermediul țânțarilor (*Culex* spp.) și poate infecta oamenii și caii. Se poate transmite și prin transfuzii sanguine, alăptare sau transplant de organe de la un donator infectat. Confirmarea diagnosticului se realizează prin detectarea genomului din probe corespunzătoare sau a anticorpilor IgM virus-specifici.

Encefalita de căpușe

Se produce în urma infecției cu un flavivirus (de fapt, o serie de virusuri înrudite) transmis prin intermediul căpușelor din genul Ixodes spp. Apare într-o zonă care se întinde din vestul Europei până în Japonia. Rezervorul principal al virusului sunt șoarecii și alte rozătoare, iar transmiterea se face prin căpușe.

Boala debutează la 4–28 zile după o mușcătură de căpușă infectată și în 80% dintre cazuri evoluția este bifazică. După o perioadă asimptomatică de circa 7 zile, apare febră, stare generală alterată, cefalee, fatigabilitate, urmate de encefalită. Se poate asocia paralizia membrelor, datorită implicării celulelor cornului medular anterior, în principal din regiunea cervicală. De asemenea, poate surveni și implicarea nervilor cranieni. Anticorpii specifici IgM și IgG sunt prezenți, iar virusul poate fi detectat prin teste de depistare a genomului în ser. Mortalitatea generală este de 1% (însă poate fi considerabil mai mare pentru anumite tulpini). Afectarea funcțiilor neurologice apare la 30% din cazuri, iar paralizia persistentă în cca 6% dintre cazuri. Exista și un vaccin disponibil pentru profilaxie.

Coriomeningita limfocitară

Este o zoonoză, rezervorul natural al virusului coriomeningitei limfocitare (arenavirus, vezi **Cadranul 20.26**) fiind reprezentat de șoarecele de casă. Infecția este transmisă prin inhalarea emanațiilor gunoaielor contaminate cu urină și se caracterizează prin:

- forma gripală fără afectarea sistemului nervos cu febră, stare generală alterată, mialgii, cefalee, artralgii și vărsături;
- forma cu apariția suplimentară a ***meningitei***, asociată simptomelor menționate mai sus.

Ocazional poate să apară o formă mai severă cu encefalită, care duce la perturbarea conștienței.

De obicei, boala este autolimitată și nu necesită tratament specific.

Infecțiile cu virus Hendra și Nipah

Virusurile Hendra și Nipah cauzează zoonoze la persoanele care au intrat în contact cu animale infectate (cai, respectiv porci). Acestea sunt denumite după locația unde au fost descoperite prima dată: Hendra în Australia și Nipah în Malaezia. Ambele sunt clasificate ca *paramixovirusuri*, iar rezervorul natural este reprezentat de liliecii de fructe. Virusul Hendra a provocat tulburări respiratorii severe la oameni și cai, iar virusul Nipah a cauzat o epidemie majoră de encefalită virală (265 de cazuri și 105 morți) în Malaezia, între septembrie 1998 și aprilie 1999; epidemii ulterioare au fost raportate în India și Bangladesh. Tratamentul este suportiv, iar actualmente nu există vaccin disponibil.

Rabia

Rabia reprezintă o problemă majoră în anumite țări, cu o mortalitate anuală estimată de 55.000 de morți la nivel global. Infecția odată instalată este aproape invariabil fatală; sunt raportate puține cazuri de supravietuire în urma rabiei. Este cauzată de virusul rabic, un virus cu ARN monocatenar din genul *Lysavirus*, familia *Rhabdoviridae*. Acesta are formă de glonț, iar pe suprafața externă proemină spiculi ce conțin glicoproteine care determină producerea de către gazdă a anticorpilor neutralizanți de inhibare a hemaglutinării. Virusul are afinitate crescută pentru țesutul nervos și glandele salivare. Există în natură în două cadre epidemiologice majore:

- ***Rabia urbană*** – cel mai frecvent transmisă la om prin mușcături de câini, mai rar prin mușcătura de pisică.
- ***Rabia sălbatică*** – este menținută în circulație printr-o multitudine de animale sălbatice precum vulpi, sconcși, șacali, manguste și lilieci.

Rabia umană a fost raportată pe toate continentele, cu excepția Australiei, Noii Zeelande și a Antarcticii. Transmiterea se realizează prin intermediul mușcăturii unui animal infectat. Totuși, procentajul mușcăturilor rabice care au determinat boala clinic manifestă variază între 10% (la nivelul membrelor inferioare) și 80% (la nivelul capului). Alte modalități de transmitere sunt rare.

Virusul se multiplică în celulele musculare din apropierea porții de intrare, penetrează terminațiile nervoase și disemineză prin axoplasmă până la nivelul măduvei spinării și a encefalului. În interiorul SNC, virusul se replică din nou și disemineză în glandele salivare, plămâni, rinichi și alte organe prin intermediul nervilor autonomi.

Tablou clinic

Perioada de incubație este variabilă, variază de la câteva săptămâni la câțiva ani, dar în medie este de 1–3 luni. În general, mușcăturile de la nivelul capului, gâtului și a feței au o perioadă de incubație mai scurtă decât în cazul mușcăturilor localizate în alte zone ale corpului. Au fost descrise două forme clinice la oameni:

- ***Rabia furioasă*** – forma clasică. Singura trăsătură caracteristică în perioada prodromală este prezența durerii și parestezilor la nivelul leziunii (plăgii) inițiale. Febra, starea generală alterată și cefaleea sunt, de asemenea, prezente. După aproximativ 10 zile, apare anxietate marcată, agitație sau depresie. Pot fi prezente halucinații, comportament bizar sau paralizii. Hiperexcitabilitatea, semnul distinctiv al acestei forme, este precipitată de stimuli auditivi sau vizuali. Hidrofobia (teama de apă) este prezentă la aproximativ 50% dintre pacienți și se datorează spasmului faringian sever la încercarea de a mânca sau bea. Aerofobia (teama de aer) este considerată patognomonică. Examenul clinic evidențiază hiperreflexie, spasticitate și hiperactivitate a sistemului nervos simpatic indicate de dilatarea pupilelor și diaforeză (transpirație abundentă). Pacientul poate prezenta convulsii, paralizie respiratorie și aritmii cardiace. Moartea survine de obicei în 10–14 zile.
- ***Rabia paralitică*** – evoluează ca un sindrom paralitic ascendent simetric, similar sindromului Guillain-Barré.

Diagnostic

Diagnosticul este clinic. Biopsiile sunt utilizate pentru detectarea antigenului viral, utilizând teste cu anticorpi immunofluorescenți pe secțiuni înghețate. ARN-ul viral poate fi detectat prin amplificare genică. Izolarea virului din salivă sau prezența anticorpilor în ser sau LCR confirmă diagnosticul. La 90% dintre pacienți sunt identificați corpusculi Negri postmortem; aceștia sunt corpusculi ovoizi,

intracitoplasmatici, eozinofili, cu diametru de 2–10 nm, prezenți în număr mare în neuronii hipocampului și ai cerebelului. Diagnosticul ar trebui efectuat patologic pe animalul mușcător, utilizând amplificarea genică, immunofluorescența pe țesut nervos utilizând anticorpi marcați fluorescenți sau culturi tisulare de creier.

Tratament

După stabilirea diagnosticului, terapia este simptomatică, întrucât moartea este inevitabilă. Pacientul ar trebui îngrijit într-o cameră întunecată, liniștită. Poate fi necesar suport nutrițional, respirator și cardiovascular.

Medicamente precum morfină, diazepam și clorpromazină se pot utiliza la pacienții cu hiperexcitabilitate.

Prevenție și control

Profilaxia pre-expunere

Se administrează persoanelor cu risc crescut, precum personalul din laborator, manipulatori de animale sau veterinari. Trei doze de vaccin uman (HDCV, human diploid) sau purificat din pui (PCEV, purified chick embryo cell vaccine), administrate subcutanat sau intramuscular în zilele 0, 7 și 28 conferă imunitate protectoare. Se administrează un rapel după 12 luni, iar rapeluri suplimentare se administrează la 3–5 ani, în funcție de riscul expunerii. În unele părți ale lumii sunt încă utilizate vaccinuri din țesut nervos. Totuși, acestea sunt asociate cu efecte adverse semnificative și nu ar trebui folosite dacă HDCV sunt disponibile.

Profilaxia post-expunere

Constă în toaletarea plăgii cu apă și săpun, după care plaga se lasă deschisă. Se administrează imunoglobuline antirabice (20 UI/kg); jumătate se injectează în jurul leziunii, iar cealaltă jumătate intramuscular. Vaccinarea se realizează cu 5 doze a 1,0 mL de HDCV administrate intramuscular, prima în ziua 0, urmată de rapeluri în zilele 3, 7, 14 și 28. Efectele adverse la vaccinare sunt neobișnuite. Protecția oferită de acest protocol de vaccinare este de aproape 100%.

Control

Se recomandă vaccinarea animalelor domestice dacă există risc de rabie. În Marea Britanie, controlul s-a realizat prin carantinarea animalelor importate timp de 6 luni și, astfel, nu mai au fost raportate cazuri de rabie indigenă de mai mulți ani. Schema de călătorie a animalelor de companie permite accesul în Marea Britanie, fără a fi carantinate, a animalelor venite din țări calificate pe rute desemnate, transportate de către companii autorizate și care îndeplinesc condițiile schemei. Animalele sălbatice din țări cu risc trebuie manipulate cu mare atenție.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Cauza leucoencefalopatiei multifocale progresive (PML) este virusul JC, un polyomavirus, care se manifestă ca o demență apărută la persoanele imunocompromise și se datorează demielinizării mai multor focare din substanța albă cerebrală. Virusul se replică în nucleul oligodendrocitelor, determină liză celulară și descompunerea tecii de mielină. De obicei, virusul este dobândit în copilărie și se poate reactiva dacă sistemul imun al gazdei devine compromis în cursul vieții (vezi p. 1446). Reactivarea virusului și dezvoltarea PML au fost descrise recent la pacienții cu scleroză multiplă tratați cu natalizumab, un anticorp monoclonal direcționat împotriva moleculei de adeziune celulară, integrina alfa 4.

Lecturi suplimentare

Hemachuda T, Ugolini G, Wacharapluesadee S. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12:498–513.
Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 379:557–566.
Zaffran M, McGovern M, Hossaini R et al. The polio endgame: securing a world free of all polioviruses. *Lancet* 2018; 391:11–12.

INFECȚIILE VIRALE ALE TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

Infecțiile virale care produc în mod obișnuit gastroenterită acută (diaree și vărsături) sunt enumerate în **Cadranul 20.35**.

Infecția cu rotavirus

Rotavirusurile reprezintă o cauză majoră a gastroenteritei infantile la nivel mondial. Virusul (latină *rota* = roată) este numit astfel datorită aspectului său, observat la microscopul electronic, cu un contur circular caracteristic și spițe radiante (**Fig. 20.16**). Aparține familiei reovirusurilor, care au genom ARN dublu segmentat. Se estimează că peste 200.000 de copii infectați cu vârsta sub 5 ani vor muri anual în țările defavorizate. În zonele non-tropicale, prevalența este mai mare în lunile de iarnă. Infecțiile asimptomatice sunt frecvente și bebelușii alimentați cu biberon sunt mai susceptibili să fie simptomatici decât cei care sunt alăptați la sân.

Adulții pot fi infectați cu rotavirus, dar simptomele sunt de obicei ușoare sau absente. Cu toate acestea, virusul poate provoca diaree la adulții imunosupresați sau focare la pacienții aflați în îngrijirea secțiilor de geriatrie.

Tablou clinic

Boala se caracterizează prin vărsături, febră, diaree și consecințele metabolice ale pierderii de apă și electroliți.

Diagnostic și diagnosticul diferențial

Diagnosticul poate fi stabilit prin amplificarea genomului sau ELISA pentru detectarea antigenului rotavirus în materiile fecale și prin microscopia electronică a materiilor fecale. Histologia mucoasei jejunale la copii arată scurtarea vilozităților, cu hiperplazie criptică și infiltrarea cu celule mononucleare a laminei proprii.

Tratament și prevenire

Tratamentul este direcționat către corectarea efectelor dezechilibrului apei și electroliților prin terapie de rehidratare orală adecvată și, atunci când este indicat, fluide intravenoase (**Cadranul 20.36**). Antibioticele nu trebuie prescrise.

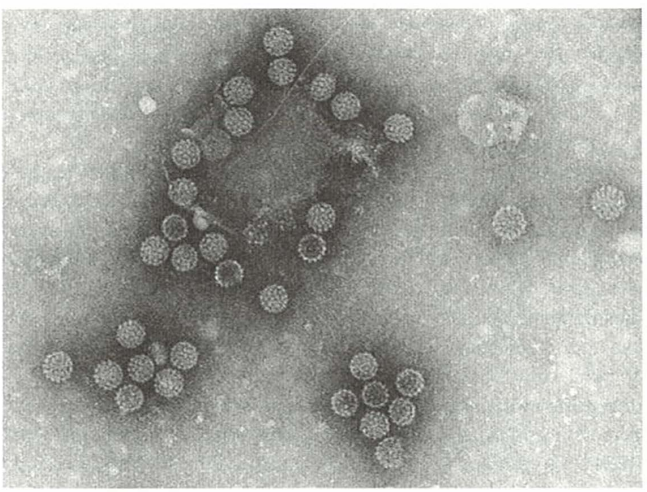


Fig. 20.16 Microscopia electronică a rotavirusului uman.

Cadranul 20.35 Virusuri asociate cu gastroenterită

- Rotavirus (grup A, B și C)
- Adenovirusuri enterice (tip 40 și 41)
- Calicivirusuri (includ norovirus și sapovirus)
- Astrovirusuri

Cadranul 20.36 Soluții de rehidratare orală (SRO) și intravenoasă folosite în diareea moderată și severă[a]

Soluție	Sare (mmol/L)				Substanțe adăugate (per L de apă)	
	Na^+	K^+	Cl^-	Glucoză	Substanță	Cantitate
Oral[b]						
Organizația mondială a sănătății (formula hipo-osmolară)	75	20	65	75	NaCl	2.6g
					Citrat de Na	2.9g
					KCl	1.5g
					Glucoză	13.5g
Pe bază de cereale	85	-	80	-	Orez preparat	80g
					Sare (NaCl)	5g
Apă menajeră	85	-	80	111	Glucoză	20g
					Sare (NaCl)	5g
UK/Europa	35–60	20	37	90–200	Soluții pre-preparate	
Intravenos						
Ringer lactat[b]	131	5	111	0	Pre-preparată	

[a]La copii sub 5 ani, suplimente de zinc (10 mg zilnic sub 6 luni, 20 mg zilnic zilnic peste 6 luni) ar trebui administrate, ideal, împreună cu SRO)
[b]SRO ar trebui administrate încurajând pacientul să consume înghițituri mici, regulate de fluid. Dacă apare vărsătura, administrarea se întrerupe timp de 10 min, apoi se reia cu precauție. SRO se pot administra pe sonda nazo-gastrică, în cazul în care pacientul nu poate înghiți. Dacă pacientul este sever deshidratat, se preferă soluțiile intravenoase. [b]Conține Ca^{2+} 2 mmol/L și HCO_3^- (ca lactat).

Vaccinurile contra rotavirusului

În ciuda unui regres important, atunci când primul vaccin contra rotavirus licențiat a fost retras rapid de pe piață în 1999 ca urmare a rapoartelor privind creșterea ratei de invaginație intestinală, două vaccinuri vii au fost dezvoltate și sunt utilizate în prezent în multe țări. Unul dintre acestea (Rotarix) conține o tulpină umană atenuată, antigenele relevante fiind P [8] și G1; celălalt (Rotateq) se bazează pe o tulpină bovină și cuprinde cinci combinații ale unei singure gene, fiecare conținând o genă de capsidă externă a tulpinii umane care codifică cele mai comune tipuri antigenice umane (P[8] și G1–4). Vaccinarea de rutină pentru rotavirus (2 doze la vârsta de 8 și 12 săptămâni) a fost introdusă în Marea Britanie în 2012. Eficacitatea vaccinului împotriva gastroenteritei grave cu rotavirus este de aproximativ 90%..

Infecția cu calicivirus

Calicivirusurile sunt o familie de virusuri extinsă, numită după forma de cupă (Latină *calyx* = ceașcă) a indentațiilor de la suprafața virală la examinarea prin microscopie electronică. Familia conține patru genuri, dintre care două, norovirusurile și sapovirusurile, infectează oamenii și provoacă gastroenterită.

Norovirusul este cauza majoră a gastroenteritei acute non-bacteriene, provocând focare în azilurile de îngrijire a persoanelor vârstnice, spitale, școli, centre de agrement și restaurante, respectiv pe vasele de croazieră. În țările care au adoptat vaccinarea de rutină a sugarilor împotriva rotavirusului, norovirusul a devenit principala cauză de gastroenterită acută semnificativă clinic la copii. Transmiterea este în cea mai mare parte fecal-orală, cu focare care sugerează o sursă comună, cum ar fi mâncarea, apa și obiectele contaminate. De asemenea, poate să apară transmiterea prin aerosoli, iar norovirusurile pot fi detectate și în lichidul de vărsătură. Boala este de obicei autolimitată (12–48 ore) și ușoară, constând în greață, dureri de cap și crampe abdominale, urmată de diaree și vărsături, care poate fi singura caracteristică (vărsături de iarnă). Diagnosticul se face prin demonstrarea acidului nucleic viral sau a antigenului din materiile fecale diareice. Tratamentul se face cu soluții de rehidratare orală. Prevenirea poate fi dificilă, dar spălarea mâinilor și o pregătire igienică bună a alimentelor sunt necesare și utile.

Sapovirusul provoacă gastroenterită, în principal la copii.

Lecturi suplimentare

Banyai K, Estes MK, Martella V et al. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018; 392:175–186.
Santosham M. Rotavirus vaccines – a new hope. *N Engl J Med* 2017; 376: 1170–1171.

HEPATITA VIRALĂ

O serie de infecții virale distincte pot duce la inflamația ficatului (hepatită). Virusurile aparțin diferitelor familii virale, sunt răspândite pe căi diferite și pot avea consecințe clinice diferite (vezi **Cadranul 34.7**). Hepatita virală este prezentată în continuare în **Capitolul 34**.

INFECȚIILE VIRALE ȘI BOLILE MALIGNE

Aproximativ 15–20% din totalul bolilor maligne umane apar în urma unei infecții. Recunoașterea cauzei infecțioase a unui anumit cancer ridică posibilitatea dezvoltării unui vaccin anti-cancer, așa cum s-a întâmplat în prezent atât pentru virusul hepatitei B, cât și pentru Papilomavirusul uman.

Virusurile hepatitei și carcinomul hepatocelular primar

La nivel global, carcinomul hepatocelular este a doua cea mai frecventă cauză de deces din cadrul bolilor maligne. Un procent ridicat survine la pacienții infectați cu virusurile hepatitei B și/sau C (vezi p. 126 și 1308).

Papilomavirusurile umane și cancerul de col uterin

Papilomavirusurile tind să producă infecții cronice (vezi, de asemenea, p. 672). Papilomavirusurile umane (HPV), din care există cel puțin 100 de tipuri, sunt responsabile pentru apariția nevilor genitali și/sau tegumentari, iar anumite tipuri (în principal 16 și 18) sunt cauza carcinomului colului uterin, a unor cancere în alte zone genitale (vagin, vulvă, penis, anus) și pentru unele tipuri de cancer oral (tip 16). Vaccinurile împotriva tipurilor de HPV 16 și 18 sunt disponibile. Recomandările actuale în multe țări sunt pentru vaccinarea tuturor fetelor la vârsta de 9–14 ani, deși unele țări (inclusiv Marea Britanie) optează tot mai mult pentru vaccinarea atât a băieților, cât și a fetelor (Pentru ***nevi anogenitali***, vezi p. 1420.)

Cadranul 20.37 Infecții virale asociate cu manifestări hemoragice[a]

Flavivirus
- Febra galbenă (urbană și de pădure)
- Febra hemoragică Dengue
- Boala pădurii de Kyasanur
- Febra hemoragică Omsk

Bunyavirus
- Febra Rift Valley
- Febra hemoragică Congo-Crimea
- Infecții cu hantavirus

Arenavirus
- Febra hemoragică argentiniană
- Febra hemoragică boliviană
- Febra Lassa
- Febra hemoragică epidemică

Filovirus
- Marburg
- Ebola

[a]Majoritatea sunt arbovirusuri. Câteva (ex. Hantavirus, febra Lassa) au ca vector rozătoare. Sursa de transmitere a filovirusurilor nu este cunoscută.

Virusul Epstein-Barr și bolile maligne

Infecția cu EBV a fost asociată cu o serie de boli maligne, incluzând limfomul Burkitt, carcinomul nazofaringian nediferențiat, limfomul post-transplant, limfomul imunoblastic al pacienților cu SIDA, unele forme de limfom Hodgkin și cancerul gastric. În aceste condiții proliferative apar diferite niveluri de exprimare a genelor de latență EBV, iar în patogeneza lor sunt implicați și alți diferiți cofactori; ex. în limfomul Burkitt, cea mai frecventă tumoră a copilăriei în Africa sub-sahariană, dovezi epidemiologice indică o interacțiune între infecția cu EBV și prezența malariei hiperendemice (adică prezentă tot anul).

Sarcomul Kaposi și herpesvirusul uman de tip 8

HHV-8 este puternic asociat cu etiologia tuturor formelor de sarcom Kaposi. Prevalența anticorpilor este ridicată la cei cu tumori, dar relativ scăzută în populația generală din majoritatea țărilor industrializate. Rate mari de infecție (>50% din populație) au fost descrise în Africa Centrală și de Sud, iar acest lucru se potrivește cu distribuția geografică a sarcomului clasic Kaposi înainte de epoca SIDA. HHV-8 se transmite sexual și prin expunere la sângele contaminat (ex. utilizarea de droguri i.v.). Se crede că transmisia salivară poate fi calea predominantă în Africa. Transcripțiile ARN HHV-8 au fost detectate în celulele sarcomului Kaposi și în celulele mononucleare circulante ale pacienților care prezintă tumora. Acest virus are, de asemenea, un rol etiologic în două boli limfoproliferative rare: ***boala Castleman*** multicentrică (o afecțiune care afectează celulele de tipul plasmocitelor) și ***limfomul de efuziune primară*** (limfom bazat pe corp-cavitate), care se caracterizează prin efuzii limfomatoase pleurale, pericardice sau peritoneale în absența unei mase tumorale solide.

Alte tumori maligne rare datorate infecției virale

HTLV-1, un lentivirus aparținând aceleiași familii de virus ca și HIV, este agentul etiologic al leucemiei/limfomului cu celule T adulte. Poliomavirusul cu celule Merkel a fost identificat în țesutul malign al cazurilor rare de carcinom al celulelor Merkel ale pielii.

Lecturi suplimentare

Huh WK, Joura EA, Giuliano AR et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 390:2143–2159.

FEBRE HEMORAGICE VIRALE

Acestea cuprind infecții virale diferite (**Cadranul 20.37**), care au în comun caracteristica clinică a manifestărilor hemoragice.

Febra galbenă

Febra galbenă, cauzată de un flavivirus, este o boală cu o severitate foarte variată. Este limitată la Africa (90% din cazuri) și America de Sud între latitudinile 15°N și 15°S. Din motive puțin înțelese, febra galbenă nu a fost raportată în Asia, în ciuda condițiilor climatice adecvate și a faptului că vectorul, *Aedes aegypti*, este frecvent. Infecția este transmisă în sălbăticie de către *A. africanus* în Africa și specia *Haemagogus* din America de Sud și Centrală. Extinderea infecției la om (prin țânțari de la maimuțe) duce la apariția febrei galbene a „junglei". *A. aegypti*, un țânțar domestic care trăiește în relație strânsă cu oamenii, este responsabil pentru transmiterea de la om la om în zonele urbane (febra galbenă „urbană"). Odată infectat, un țânțar rămâne așa pe viață.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 3–6 zile. Infecția ușoară nu poate fi distinsă de alte febre virale, cum ar fi gripa sau dengue.

Trei faze sunt recunoscute în boala severă (clasică). Inițial, pacientul prezintă o febră mare de debut acut, de obicei 39–40°C, care apoi revine la normal în 4–5 zile. În acest timp, cefaleea este importantă. Durerile oculare retrobulbare, mialgiile, artralgiile, o față eritematoasă și conjunctivele cu sufuziuni sanguine sunt frecvente. Disconfortul epigastric și vărsăturile sunt prezente atunci când boala este severă. Bradicardia relativă (semnul Faget) este prezentă din a doua zi de boală. Pacientul prezintă apoi o recuperare aparentă și se simte bine timp de câteva zile. După această „fază de calm", pacientul dezvoltă din nou febră crescândă, accentuându-se icterul și hepatomegalia. Pot să apară echimoze, gingivoragii, hematemeză și melenă. Coma, care este de obicei rezultatul uremiei sau șocului hemoragic, se instalează pentru câteva ore premergătoare morții. Rata mortalității este de până la 40% în cazurile severe. Histologia hepatică demonstrează necroza centrolobulară și degenerarea eozinofilă a hepatocitelor (corpusculii Councilman; vezi p. 1275).

Diagnostic și tratament

Diagnosticul este stabilit printr-un istoric de călătorie și statusul vaccinal, respectiv prin izolarea virusului (când este posibil) din sânge în primele 3 zile de boală. Serodiagnosticul este posibil, dar în zonele endemice o problemă majoră o reprezintă reactivitatea încrucișată cu alte flavivirusuri.

Tratamentul este suportiv. Sunt necesare repausul la pat (sub plase de țânțari), analgezice și menținerea echilibrului hidro-electrolitic.

Prevenire și control

Febra galbenă este o boală notabilă la nivel internațional. Este ușor de prevenit prin utilizarea vaccinului atenuat 17D pe embrionul de pui. Vaccinarea nu este recomandată copiilor sub 9 luni, femeilor însărcinate sau pacienților imunosupresați, cu excepția cazului în care există motive convingătoare. În scopul certificării internaționale, imunizarea este valabilă timp de 10 ani, dar protecția durează mult mai mult decât aceasta și probabil pe viață. Programul OMS de imunizare extins include vaccinarea împotriva febrei galbene în zonele endemice.

Febra hemoragică Congo-Crimeea

Virusul febrei hemoragice Congo-Crimeea (CCHF, Congo-Crimean haemorrhagic fever) aparține genului *Nairovirus* din familia *Bunyaviridae*.

Această familie conține peste 200 de virusuri, grupate într-un număr de genuri, dintre care majoritatea sunt purtate de artropode.

Boala CCHF se întâlnește în principal în Asia și Africa. Gazdele primare sunt vitele și iepurii, iar vectorii sunt căpușele *Hyalomma*. După o perioadă de incubație de 3–6 zile, apar simptome asemănătoare gripei cu febră și manifestări hemoragice. Mortalitatea este de 10–50%.

Infecția cu Hantavirus

Hantavirusurile aparțin genului Hantavirus din *Bunyaviridae* și sunt virusuri enzootice ale rozătoarelor sălbatice, care sunt răspândite de excremente aerosolizate și nu de către insectele vector. Cea mai severă formă a acestei infecții este febra hemoragică coreeană (cunoscută și sub denumirea de febră hemoragică cu sindrom renal, HFRS, fever with renal syndrome). Această afecțiune are o mortalitate de 5–10% și se caracterizează prin febră, șoc și hemoragie urmată de o fază oligurică. Formele mai ușoare ale bolii sunt asociate cu virusuri înrudite (ex. virusul Puumala) și se pot prezenta ca nefropatie epidemică, o febră acută cu implicare renală, observate în Scandinavia și în alte țări europene la persoanele care au fost în contact cu șoarecele scurmător de pădure. În SUA, un hantavirus (transmis de șoarecele de cerb) denumit Sin Nombre a fost identificat ca fiind cauza unor focare de boală respiratorie acută (sindromul pulmonar hantavirus, HPS) la adulți. Alte tipuri de hantavirus și sisteme de vector rozătoare au fost asociate cu acest sindrom.

Diagnosticul infecției cu hantavirus se face prin depistarea ELISA a anticorpilor specifici.

Febra Rift Valley

Febra Rift Valley, cauzată de un virus din genul *Phlebovirus* din *Bunyaviridae*, este în primul rând o boală febrilă acută a animalelor: ovine, caprine și cămile. Se întâlnește în sudul și estul Africii. Vectorul este *Culex pipiens* în Africa de Est și *Aedes caballus* în sudul Africii, însă boala poate fi transmisă și prin mușcătura unui animal infectat. După o perioadă de incubație de 3–6 zile, pacientul prezintă un sindrom febril acut, greu de diferențiat clinic de alte febre virale. Curba febrilă este de obicei bifazică. Boala febrilă inițială durează 2–4 zile și este urmată de o remisiune, apoi de un al doilea episod febril. Complicațiile indică o infecție severă și includ retinopatie, meningoencefalită, manifestări hemoragice și necroză hepatică. Mortalitatea se apropie de 50% în formele severe. Tratamentul este suportiv. Animalele pot fi vaccinate.

Febra Lassa

Virusul febrei Lassa aparține familiei *Arenaviridae*. Arenavirusurile sunt virusuri pleomorfe, rotunde sau ovale, cu diametre cuprinse între 50 și 300 nm. Suprafața virionului are proiecții în formă de trifoi și virusul în sine conține un număr variabil de granule caracteristice cu densitate de electroni care reprezintă ribozomi gazdă reziduali și nefuncționali. Febra Lassa a fost documentată pentru prima dată în orașul Lassa, Nigeria, în 1969 și se limitează la Africa de Vest subsahariană (Nigeria, Liberia și Sierra Leone). Șobolanul multimamat, *Mastomys natalensis*, este cunoscut a fi rezervorul. Oamenii sunt infectați prin ingerarea alimentelor contaminate de urina de șobolan sau saliva care conține virusul. Infecția interumană poate apărea prin intermediul transferului de lichide biologice. Doar 10–30% din infecții sunt simptomatice. Arenavirusurile asociate sunt agenții cauzali ai febrei hemoragice argentiniene și boliviene.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 7–18 zile. Boala este insidioasă la debut și se caracterizează prin febră, mialgie, dureri de spate severe, stare de rău și cefalee. Poate fi prezentă o erupție maculopapulară tranzitorie. La peste 50% dintre pacienți apar o durere în gât, faringită și limfadenopatie. În cazuri grave, pot exista epistaxis și sângerare gastrointestinală: de aici clasificarea febrei Lassa ca febră hemoragică virală. Febra durează de obicei 1–3 săptămâni, iar recuperarea în termen de o lună de la debutul bolii este obișnuită. Cu toate acestea, decesul apare la 15–20% dintre pacienții spitalizați, de obicei din cauza șocului hipovolemic ireversibil.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin teste serologice seriate (inclusiv titrul IgM specific virusului Lassa) sau prin detectarea genomului în exsudatul faringian, ser sau urină.

Tratament

Tratamentul este suportiv. În plus, pot fi obținute beneficii clinice și reducerea mortalității prin terapia cu ribavirină, dacă se administrează în prima săptămână.

În țările non-endemice, ar trebui utilizate proceduri de izolare stricte, pacientul fiind în mod ideal carantinat într-un izolator cu film flexibil. În Marea Britanie au fost create unități specializate pentru tratamentul febrei Lassa și a altor febre hemoragice. Deoarece virusul febrei Lassa și alte cauze ale febrei hemoragice (virusurile cu febră hemoragică Marburg/Ebola și Congo-Crimeea; vezi **Cadranul 20.37**) au fost transmise de la pacienți la personalul medico-sanitar, ar trebui să se acorde mare atenție manipulării specimenelor și materialului clinic ale acestor pacienți.

Boala virusului Marburg și boala virusului Ebola

Aceste boli febrile grave, hemoragice, sunt discutate împreună, deoarece manifestările lor clinice sunt similare, iar virusurile negative-strand ARN aparțin aceleiași familii de virus, *Filoviridae*, numită așa deoarece virusurile au un aspect filamentos la microscopia electronică. Bolile poartă numele Marburg din Germania, respectiv regiunea râului Ebola din Sudan și Zair, unde au apărut pentru prima dată aceste virusuri. Rezervorul lor natural nu a fost identificat și modul precis de răspândire de la un individ la altul nu a fost elucidat. Genul *Ebolavirus* conține cinci specii definite, care variază în ceea ce privește rata de fatalitate a cazurilor: mai puțin de 40% pentru Bundibugyo, 50% pentru Sudan și 40–90% pentru virusurile Ebola. A existat un singur caz (non-fatal) de infecție cu virusul Tai Forest. Virusul Reston, singura specie asiatică, nu a fost asociat cu mortalitatea umană.

Epidemiile au apărut periodic în ultimii ani, în principal în Africa sub-sahariană. Filovirusurile sunt agenți patogeni zoonotici, iar liliecii de fructe sunt considerați gazda naturală. Boala se caracterizează prin debutul acut al cefaleei severe, mialgiiilor, vărsăturilor și febrei ridicate, urmate de stare de prostrație. În jurul celei de-a cincea zile de boală, o erupție maculopapulară nepruriginoasă se dezvoltă pe față și apoi se răspândește pe restul corpului. Diareea este profuză și asociată cu crampe abdominale și vărsături. Hematemeza, melena sau hemoptizia pot apărea între zilele 7 și 16. De obicei sunt prezente hepatosplenomegalie și edem facial. În boala cu virus Ebola, durerea toracică și tusea seacă sunt simptomele proeminente.

În august 2014, OMS a declarat că focarul continuu de infecție cu virusul Ebola din Africa de Vest este o urgență de sănătate publică de preocupare internațională, cu aproximativ câteva mii de decese. Guinea, Sierra Leone și Liberia au fost țările cele mai afectate. La începutul anului 2020, un focar în Republica Democrată Congo a implicat peste 3.000 de cazuri, cu peste 2.000 de decese.

Tratamentul este simptomatic, deși s-au încercat o serie de terapii experimentale, inclusiv anticorpi monoclonali (ex. Mab114) și antiviralele remdesivir și favipiravir. De asemenea, au fost dezvoltate vaccinuri experimentale. În absența unei terapii eficiente, diagnosticele exacte și măsurile de control a infecției sunt singurele strategii de intervenție. Lipsa infrastructurii pentru a sprijini tehnicile de diagnostic moleculară rapidă și pentru a permite instituirea izolării minuțioase

a pacientului necesară pentru a întrerupe transmiterea infecției de la om la om au contribuit la generarea unor focare mari recente. Persoanele asimptomatice pot fi infectate, dar au o încărcare virală redusă, ceea ce face ca transmisia să fie improbabilă.

Lecturi suplimentare

Houlihan C, Behrens R. Lassa fever. *Br Med J* 2017; 358:j2986.
Lewnard JA. Ebola virus disease: 11323 deaths later, how far have we come? *Lancet* 2018; 392:189–190.

MEDICAMENTE ANTIVIRALE

Medicamentele pentru infecția cu HIV sunt discutate la pagina 1435, iar tratamentul infecțiilor cu virusul hepatitei C și B la pagina 1281.

Medicamente anti-herpesvirus

Analogii nucleozidici

Aciclovir. Aciclovirul (**Fig. 20.17A**; cunoscut și sub denumirea de acicloguanozină) este un analog nucleozidic aciclic care acționează ca un inhibitor de lanț al sintezei ADN-ului herpesvirus. Acest medicament este transformat în aciclovir monofosfat printr-o timidin kinază codificată de virus produsă de herpesvirusurile alfa, herpes simplex tipurile 1 și 2 și virusul varicelo-zosterian (**Cadranul 20.38**). Conversia la aciclovir trifosfat este obținută apoi de către enzimele celulare. Aciclovir trifosfat acționează ca un puternic inhibitor al ADN-polimerazei virale (dar nu celulare) și concurează, de asemenea, cu trifosfatul de dezoxiguanină pentru încorporarea în lanțurile în creștere a ADN-ului herpesvirus, rezultând astfel terminarea sintezei lanțului datorită structurii aciclice. Acest mod de activitate extrem de specific, destinat doar celulelor infectate cu virus, face ca aciclovirul să aibă o toxicitate foarte mică. Cristalizarea în tubii renali este un efect advers bine cunoscut, iar pacienții trebuie hidratați corespunzator, în special atunci când se utilizează terapie intravenoasă în doze mari. Pentru tratamentul infecțiilor cu herpes simplex și cu varicela zoster sunt disponibile preparate intravenoase, orale și topice. Tratamentul nu elimină virusul latent și astfel pot să apară recidivele.

Valaciclovir. Acesta este un prodrog oral al aciclovirului. Cuplarea valinei pe lanțul lateral aciclic al aciclovirului permite o mai bună absorbție intestinală. Valina este îndepărtată prin acțiune enzimatică și aciclovirul este eliberat în circulație. Un medicament similar cu un analog nucleozidic înrudit (penciclovir) este medicamentul antiherpes *famciclovir*. Modul de acțiune și eficacitatea famciclovirului sunt similare cu cele ale aciclovirului.

Ganciclovir. Acest analog de guanină este similar structural cu aciclovirul, cu extinderea lanțului lateral aciclic printr-o grupare

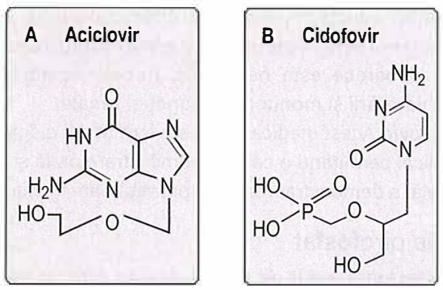


Fig. 20.17 Structura antiviralelor. (A) Aciclovir. (B) Cidofovir.

Cadranul 20.38 Agenți antivirali[a]

Virus	Structură/mod de acțiune	Medicament	Cale de administrare	Notițe
Anti-herpesvirus	Analog nucleozidic	Aciclovir	Oral, i.v., topic	HSV, VZV
		Valaciclovir	Oral	HSV, VZV
		Famciclovir	Oral	HSV, VZV
		Ganciclovir	i.v.	CMV
		Valganciclovir	Oral	CMV
	Analog nucleotidic	Cidofovir	i.v.	CMV
		Brincidofovir	Oral	CMV
	Analog pirofosfat	Foscarnet	i.v.	CMV
	Inhibitor helicază-primază	Pritelivir	Oral	HSV
	Inhibitor de *UL97*	Maribavir	Oral	CMV
	Inhibitor terminază	Letermovir	Oral	CMV
Anti-influenza	Inhibitor de neuraminidază	Zanamivir	Inhalator	Influenza A, B
		Oseltamivir	Oral	Influenza A, B
		Peramivir	i.v.	Influenza A, B
	Inhibitor de endonuclează	Baloxavir	Oral	Influenza A, B
Anti-virusul hepatitei B	Analog nucleozidic	Lamivudine	Oral	Rezistență rapidă
		Telbivudine	Oral	Rezistență rapidă
		Entecavir	Oral	Barieră ridicată la rezistență
	Analog nucleotidic	Adefovir	Oral	
		Tenofovir	Oral	Barieră ridicată la rezistență
Altele	Analog nucleozidic	Ribavirin	Oral, i.v.	Spectru larg; RSV, HCV
	Interferoni		i.m.	Pegilat
	Anticorpi monoclonali	Palivizumab	i.m.	RSV

[a]Pentru medicamentele utilizate în HIV, vezi p. 1435; pentru medicamentele utilizate în tratamentul hepatitei C, vezi p. 1283. CMV, citomegalovirus; HCV, hepatita C; HSV, virusul herpes simplex; i.m. intramuscular; i.v. intravenos; RSV, virus respirator sincițial; VZV, virusul varicelo-zosterian.

carboximetil. Este activ împotriva virusurilor herpes simplex și a virusului varicelo-zosterian prin același mecanism ca și aciclovirul. În plus, fosforilarea de către o protein-kinază, codificată de gena *UL97* a citomegalovirusului, o face puternic activă împotriva acestui virus. Astfel, ganciclovir este în prezent tratamentul de primă intenție pentru infecția cu citomegalovirus. Sunt disponibile preparate intravenoase și orale, și, de asemenea, un prodrog oral, valganciclovir. Spre deosebire de aciclovir, ganciclovirul are un profil de toxicitate semnificativ, incluzând neutropenie, trombocitopenie și, mai rar, sterilizare prin inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, este rezervat pentru tratamentul sau prevenirea infecției cu citomegalovirus care poate pune în pericol viața sau vederea la pacienții imunocompromiși.

Analogi de nucleotide

Cidofovir. Acesta este un derivat fosforilat al unei nucleozide aciclice care acționează ca un inhibitor viral al ADN-polimerazei (**Fig. 20.17B**). Fosforilarea la partea trifosfat activă este realizată în totalitate de enzimele celulelor gazdă. Se administrează intravenos pentru tratamentul infecțiilor severe cu citomegalovirus atunci când alte medicamente sunt nepotrivite. Se administrează asociat cu probenecid și, deoarece este nefrotoxic, trebuie acordată o atenție deosebită hidratării și monitorizării funcției renale.

Brincidofovir. Acest medicament este format din cidofovir legat de o parte lipidică, permițând o cale de administrare orală și evitând toxicitatea renală; a demonstrat rezultate promițătoare în studiile clinice.

Analogi de pirofosfat

Foscarnet (fosfonoformat de sodiu). Acesta este un analog simplu de pirofosfat care inhibă ADN polimeraza virală. Este activ împotriva herpesvirusurilor, ca tratament de linia a doua pentru forma severă a infecției cu citomegalovirus, precum și în tratamentul infecției cu herpes simplex rezistent la aciclovir. Este administrat intravenos, dar potențialul de reacții adverse severe, în special leziuni renale, îi limitează utilizarea.

Noi agenți anti-herpesvirus

Noile medicamente supuse studiilor clinice includ pritelivir, un inhibitor al complexului enzimatic herpes simplex viral helicază-primază; maribavir, un inhibitor al produsului genei *UL97* a citomegalovirusului, care joacă un rol cheie în eliberarea virală dintr-o celulă infectată; și letermovir, un inhibitor al complexului enzimatic a citomegalovirusului, care taie șirul genomilor de citomegalovirus sintetizați într-o celulă infectată în genomuri cu lungime unitară pentru ambalarea în capsidă.

Medicamente anti-gripale (anti-influenza)

Adamantane

Amantadina. Utilizarea amantadinei și a derivaților în tratamentul și profilaxia gripei a fost în mare parte înlocuită de inhibitorii neuraminidazei. Amantadina este activă profilactic și terapeutic împotriva virusului gripei A (dar nu B). Pot apărea reacții adverse ale SNC, cum ar fi insomnie, amețeli și dureri de cap, iar medicamentul este slab tolerat, în special la vârstnici.

Inhibitori de neuraminidază

Zanamivir (administrat prin inhalare) și ***oseltamivir*** (preparat oral). Aceste medicamente inhibă acțiunea neuraminidazei gripei A și B. Ambele s-au dovedit a fi eficiente în reducerea duratei gripei, dacă sunt administrate în primele 48 de ore. Oseltamivir este, de asemenea, disponibil pentru profilaxia gripei în cazul persoanelor care au avut contact cu un caz index. Peramivirul intravenos și zanamivirul au fost eficiente în tratarea pacienților în timpul pandemiei de gripă din 2010, dar în prezent niciunul nu este autorizat pentru utilizarea de rutină.

Medicamente anti-gripale noi

Baloxavir inhibă activitatea endonucleazei polimerazei virale. Studiile clinice au arătat o eficacitate similară cu cea a oseltamivirului, iar acest medicament a obținut aprobarea de la Food and Drug Administration (FDA) în octombrie 2018.

Medicamente anti-hepatită B

S-a dovedit că o serie de analogi nucleozidici și nucleotidici inhibă funcția revers-transcriptazei virusului hepatitei B și, prin aceasta, suprimă replicarea virală (vezi p. 1281). Primii astfel de agenți, ***lamivudina*** și ***adefovir***, au fost în mare măsură înlocuiți de medicamente mai eficiente: ***entecavir*** și ***tenofovir***, ambele având și o barieră considerabil mai înaltă la instalarea rezistenței.

Telbivudina este, de asemenea, un inhibitor analog nucleozidic al activității ADN polimerazei HBV.

Alte medicamente

Ribavirina. Acest derivat sintetic de nucleozidă purinică, care interferează cu capacitatea 5′ a ARN-ului mesager, este activă împotriva mai multor virusuri ARN și ADN, cel puțin *in vitro*. Utilizarea sa principală este în tratamentul hepatitei cronice C, în combinație cu alți agenți, deși nu are efect atunci când este administrată singură. Se administrează pe cale orală. Anemia hemolitică este cea mai frecventă reacție adversă. De asemenea, se administrează de către un generator de aerosoli cu particule mici (SPAG) la sugarii cu infecție respiratorie acută cu virus sincițial respirator (VSR). O altă indicație este tratarea infecției cu virusul febrei Lassa.

Palivizumab. Acest anticorp monoclonal este indicat în mod special pentru a preveni infecția sezonieră cu VSR la sugarii cu risc ridicat de infectare. Se administrează prin injecție intramusculară.

Interferonii

Acestea sunt proteine care apar în mod natural și care au acțiuni multiple, inclusiv efecte antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative. Interferonii sunt produși de celule infectate cu virus, macrofage și limfocite. Ei induc o stare antivirală în celulele neinfectate, prin activarea unui set complex de căi biochimice. Au fost sintetizați comercial și sunt autorizați pentru utilizare terapeutică.

Potența INF-⊠ a fost îmbunătățită prin cuplarea proteinei cu polietilenglicol. S-a obținut astfel interferonul pegilat (PEG) care, administrat o dată pe săptămână, îmbunătățește răspunsul terapeutic și reduce efectele adverse ale tratamentului pentru hepatitele B și C (vezi p. 1281).

Lecturi suplimentare

Poole CL, James SH. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clin Ther* 2018; 40:1282–1298.

ENCEFALOPATIA SPONGIFORMĂ TRANSMISIBILĂ (BOALA PRIONILOR)

Encefalopatia spongiformă transmisibilă (TSE, transmissible spongiform encephalopathies) este determinată de acumularea în sistemul nervos a unei proteine cuoscută sub denumirea de „prion", care este o variantă isoformă anormală (PrP^{Sc}) a unei proteine gazdă normală (PrP^{Pc}).

Deși există forme familiale de boală prionică, este cunoscut faptul că aceste condiții pot fi transmisibile, în special dacă țesutul creierului intră într-o altă gazdă. Nu există dovezi convingătoare pentru prezența acizilor nucleici în asociere cu prionii, ci proteina prionică anormală însăși este infecțioasă și poate declanșa o conversie a proteinei normale într-o izoformă atipică. După infecție, o lungă perioadă de incubație este urmată de degenerarea SNC asociată cu demență sau ataxie, care duce invariabil la moarte. Histologia creierului relevă schimbarea spongiformă cu o acumulare a proteinei prionice anormale sub formă de plăci amiloide.

Bolile prionice umane sunt boala Creutzfeldt–Jakob, incluzând formele sporadice, familiale, iatrogene și variante ale bolii, sindromul Gerstmann–Straussler–Scheinker, insomnia familială fatală și kuru.

- ***Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD)***. CJD apare sporadic la nivel mondial, cu o incidență anuală de 1 per milion populație. Deși, în majoritatea cazurilor, epidemiologia rămâne obscură, transmiterea iatrogenică către alții se produce ca urmare a administrării hormonului de creștere cadaveric uman sau a gonadotrofinei, de la grefele folosind dura mater și cornee și, în neurochirurgie, de la refolosirea instrumentarului și electrozilor contaminați (CJD iatrogenică).
- ***Varianta CJD (vCJD)***. În Marea Britanie, cunoașterea faptului că un număr mare de bovine cu boala prionică, encefalopatia spongiformă bovină (BSE), au intrat în lanțul alimentar uman, a condus la o supraveghere sporită a apariției bolii la om. Pe baza studiilor de transmitere la șoareci și pe tiparele de glicozilare ale proteinelor prionice, s-au adunat dovezi convingătoare că transmiterea s-a produs efectiv și că, până în prezent, au existat aproximativ 180 de cazuri confirmate și suspectate de vCJD (BSE umană) în Marea Britanie și 50 în restul lumii. Spre deosebire de CJD sporadică, care se prezintă cu demență la o vârstă medie de debut de 60 de ani, vCJD prezintă ataxie, demență, mioclonus și coree la o vârstă medie de debut de 29 de ani.
- ***Sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker și insomnia familială fatală***. Acestea sunt boli prionice rare, care apar de obicei în familii cu istoric pozitiv. Modelul moștenirii este autosomal dominant, cu un anumit grad de penetranță variabila. Gena care codifică PrP^C în aceste familii conține adesea mutații.
- ***Kuru.*** Această boală a fost descrisă și caracterizată în înălțimile Fore din nord-estul Noii Guinee. Transmiterea a fost asociată cu canibalismul ritual al rudelor decedate. Odată cu încetarea canibalismului în jurul anului 1960, boala a diminuat treptat, iar cazurile recente au fost toate expuse la agent înainte de 1960.

Agenții infecțioși ai bolii prionice au caracteristici remarcabile. În gazda infectată nu există dovezi de reacții inflamatorii, eliberare de citokine sau reacții imune. Agentul este foarte rezistent la decontaminare, iar infecțiozitatea nu este distrusă în mod fiabil prin autoclavare sau prin tratarea cu formaldehidă sau cu majoritatea altor dezinfectanți gazoși sau lichizi. Este foarte rezistent la iradierea cu raze γ. Autoclavarea la o temperatură ridicată (134–137°C timp de 18 minute) se folosește pentru decontaminarea instrumentelor, iar hipocloritul (20.000 p.p.m. clor disponibil) sau hidroxidul de sodiu 1 molar sunt utilizate pentru dezinfectarea lichidiană. Incertitudinea cu privire la fiabilitatea oricărei metode de decontaminare sigură a instrumentelor chirurgicale a impus introducerea de ghiduri pentru managementul pacientului.

Lecturi suplimentare

Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. *F1000Res* 2017; 6:2053.

INFECȚIILE BACTERIENE

INFECȚII BACTERIENE UBIQUITARE

Bacteriile sunt organisme unicelulare omniprezente care constituie majoritatea microbiomului uman normal. Infecțiile bacteriene sunt cauzate de bacteriile comensale care invadează părți sterile ale corpului sau de bacteriile patogene care nu sunt organisme comensale normale. Infecția poate fi rezultatul translocării bacteriilor din zonele non-sterile în cele sterile (ex. de la intestin la tractul urinar), achiziția de la alte persoane sau animale sau transmiterea pe obiecte contaminate sau în mediu.

În unele cazuri, infecția bacteriană poate fi localizată pe un site specific, cu cateva sau chiar fara niciun simptom sistemic. În alte circumstanțe, o infecție localizată poate fi însoțită de catre o boală sistemică sau de sindrom septic (vezi Cap. 8). Uneori nu există o infecție localizată evidentă și prezentarea este de sepsis nediferențiat. În câteva cazuri, bacteriile cauzează boală prin eliberarea unei toxine specifice, care produce simptome îndepărtate de locul real de infecție (**Cadranul 20.39**).

Unele infecții bacteriene se găsesc în întreaga lume, în timp ce altele sunt deosebit de frecvente în țările tropicale/subtropicale sau în zonele care au un acces mai slab la apă dulce, o igienă bună și îngrijiri medicale. Acești factori sunt adesea interdependenți și multe dintre condițiile care sunt etichetate în mod tradițional drept „tropical" sunt, de fapt, mai mult legate de condiții socioeconomice, mai degrabă decât de climă.

Multe dintre afecțiunile bacteriene specifice organismului sunt acoperite în capitolele relevante ale sistemului, iar sindromul septic este descris în Capitolul 8. Această secțiune tratează acele infecții bacteriene care nu se încadrează ușor într-un model specific de organ și cele care sunt mai multe definite prin constrângeri geografice și economice decât prin cele ale unei zone ale corpului.

INFECȚII BACTERIENE ALE PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI

Cele mai frecvente infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor moi sunt cuprinse în Capitolul 22, deși unele dintre cauzele cele mai neobișnuite sunt descrise aici și enumerate în **Cadranul 20.40**. Majoritatea infecțiilor de părți moi sunt cauzate de *Staphylococcus aureus*, iar în timp ce majoritatea infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* rămân superficiale, acest organism se poate răspândi de la nivelul pielii pentru a provoca o varietate de infecții serioase (vezi **Cadranul 20.23**). Stafilococii fac parte din microflora normală a pielii umane și a nazofaringelui; până la 25% din oameni sunt purtatori de Staphylococcus aureus, specia responsabilă pentru majoritatea infecțiilor stafilococice. Alte specii de stafilococi sunt rareori patogene.

Infecția streptococică invazivă

Infecția stafilococică invazivă este adeseori asociată cu soluții de continuitate a pielii: de exemplu, cele rezultate din injectarea drogurilor, a canulării iatrogenice, chirurgie sau traumă. Alți factori predispozanți sunt expuși în **Cadranul 20.24**. În anumite contexte clinice, atenția sporită la dezinfectare și igienă în momentul efectuării procedurilor invazive pot minimiza riscul infecției. Deși *Stafilococul Aureus* este cea mai comună specie de stafilococ implicată în infecțiile asociate cateterelor

intravenoase, alte specii care în mod normal sunt non-patogene, ca de exemplu *Stafilococul epidermidis* (care prezintă în mod frecvent o rezistență intrisecă la flucloxacilină), pot fi incriminate. Flucloxacilina rămâne antibioticul de elecție în cazul infecțiilor stafilococice dacă microorganismul este cunoscut ca fiind sensibil la aceasta (vezi p. 163 și **Cadranul 8.8**), dar odată cu creșterea prevalenței *Stafilococului aureu* rezistent la meticilină (MRSA, meticillin-resistant Staph. aureus), se folosesc medicamente anti-stafilococice alternative din ce în ce mai des.

Cadranul 20.39 Clasificarea celor mai comune bacterii care afectează omul

Bacterii	Coci	Bacili	Altele
Aerobic			
Gram-pozitive	*Staphylococcus aureus* *Staph. epidermidis* *Streptococcus pneumoniae* *Strep. pyogenes* (group A) *Strep. agalactiae* (group B) Enterococci *Viridans* streptococci	*Listeria monocytogenes* *Corynebacterium diphtheriae* *Bacillus anthracis* *B. cereus*	
Gram-negative	*Neisseria gonorrhoeae* *N. meningitidis* *Moraxella catarrhalis* *Bordetella pertussis*	*Escherichia coli* *Klebsiella* spp. *Proteus* spp. *Haemophilus influenzae* *Legionella* spp. *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *Campylobacter jejuni* *Helicobacter pylori* *Pseudomonas* spp. *Brucella* spp. *Acinetobacter* spp. *Burkholderia* spp. *Vibrio cholerae* *Yersinia pestis*	
Anaerobic			
Gram-pozitive	Peptococci Peptostreptococci	*Actinomyces* spp. *Clostridium perfringens* *C. difficile* *C. botulinum* *C. tetani*	
Gram-negative		*Bacteroides fragilis* group *Fusobacterium* spp.	
Spirochete			*Treponema pallidum* *Leptospira* spp. *Borrelia* spp.
Altele			*Mycobacterium* spp. *Mycoplasma pneumoniae* *Ureaplasma* spp. *Chlamydia* spp. *Rickettsia* spp.

Factorii de virulență stafilococică

Stafilococul aureu poate produce o gamă largă de toxine și factori de virulență care afectează tipul și severitatea infecției. Acestea includ enterotoxina stafilococică A, exotoxine stafilococice superantigenice, toxina șocului toxic 1 și leucocidina Panton-Valentine (PVL, Panton-Valentine-leukocidin). Ultimele dintre cele menționate au fost găsite mai frecvent în tulpinile de *Stafilococ aureu* asociate cu infecțiile comunitare (atât MRSA cât și *Stafilococul aureu* sensibil la meticilină, MSSA), decât în infecțiile contractate în spital sau tulpini epidemice. Stafilococul aureu meticilino-rezistent secretant de PVL și stafilococul aureu sensibil la meticilină devin incriminați din ce in ce mai des în infecțiile invazive de țesuturi moi și infecțiile pulmonare în cadrul unor țări (în mod notabil, SUA), deși nu se cunoaște dacă PVL în sine este direct responsabilă de virulența creascută a bacteriei.

Stafilococul aureu meticilino-rezistent

Stafilococul aureu este în mod normal rezistent la penicilină și rezistenta izolată la alte beta-lactamine, ca de exemplu meticilina (în mod curent folosită rar) sau flucloxacilina, a fost recunoscută de la descoperirea primelor peniciline semi-sintetice la începutul anilor 1960. Cu toate acestea, în ultimii 40 de ani au apărut tupini de *Stafilococ aureu* meticilino-rezistent cu rezistență la o gamă mult mai largă de antibiotice.

MRSA se găsește în mod uzual la nivel cutanat ca bacterie comensală, în special la pacienții spitalizați sau rezidenții căminelor de vârstnici. Cu toate acestea, acesta poate genera o verietate de infecții la nivelul țesuturilor moi și cu alte localizări și pot conduce la deces. Se asociază în special cu infecțiile de plagă chirurgicală. Eradicarea bacteriei este dificilă și persoanele la care colonizarea este cunoscută ar trebui izolați de cei care prezintă risc pentru infecție semnificativă. Decolonizarea topică se utilizează frecvent pentru a reduce încărcătura bacteriană înaintea procedurilor invazive, dar prezintă eficacitate limitată în eliminarea completă a portajului. Atenția sporită la spălarea mâinilor și igienă este principala metodă de a limita răspândirea (vezi p. 292).

Cu toate că MRSA este considerat o bacterie asociată cu ingrijirea medicală, aceasta este observată frecvent la persoanele aflate la distanță de unitățile medicale, atât ca factor cauzator de infecție, cât și colonizator. Adeseori subtipurile întâlnite sunt tulpinile tipice aflate în spitale ale MRSA și au fost contractate direct sau indirect din cadrul unităților de ingrijire medicală (ex. personalul din centrele de îngrijire). Cu toate acestea, în unele țări a apărut o creștere a prevalenței infecției MRSA cu adevărat comunitară (CA-MRSA), fără vreo legătură decelabilă cu spitalele sau centrele de îngrijire.

Cadranul 20.40 Cauze bacteriene de infecții superficiale ale pielii și infecții de țesuturi moi

Factori de risc specifici	Microorganisme frecvent incriminate
Fără	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*
Diabet,	Streptococi de grup B
boala vasculară periferică	*Pasteurella multocida, Capnocytophaga canimorsus*
Muşcătură de animal	*Aeromonas hydrophila*
Expunere la apă dulce	*Vibrio vulnificans*
Expunere la apă de mare	Streptococi de grup A, C, G
Limfedem, dermatită de stază	*Pseudomonas aeruginosa*
Expunere la instalații tip jacuzzi	*Pseudomonas aeruginosa*
Otită externă malignă	*Fusobacterium* spp.
Muşcătură de om	

Acele infecții contractate comunitar au profiluri de rezistență diferite față de tulpinile tipice aflate în spitale (frecvent păstrându-și sensibilitatea la tetracicline, clindamicină sau co-trimoxazol) și prezintă probabilitate mai mare de a produce PVL.

Pasteureloza

Pasteurella multocida se localizează în orofaringele a 90% dintre pisici și 70% dintre câini. Aceasta poate cauza infecții ale țesuturilor moi după mușcături de animal. Deși inițial infecția seamănă cu alte forme de celulită, există tendința ca aceasta să se răspândească către țesuturile mai profunde, rezultând osteomielită, tenosinovită sau artrită septică. De asemenea, acesta se poate răspândi hematogen la alte organe, incluzând plămânii și cordul. Microorganismul este sensibil la penicilină, dar cum infecțiile care rezultă din mușcăturile de animal sunt adesea polimicrobiale, Co-amoxiclav reprezintă opțiunea mai potrivită.

Boala zgârieturii de pisică

Boala zgârieturii de pisică este o zoonoză produsă de *Bartonella henselae*. Bacteriemia asimptomatică este relativ comună în cadrul pisicilor domestice și în special la cele sălbatice, iar infecția transmisă la om se datorează probabil inoculării directe prin zgârietură cu ghearele sau prin mușcătură cauzată de puricii pisicilor. Limfedemul regional apare la 1–2 săptămâni după infecție; nodulii limfatici devin dureroși, cu posibilitatea de supurație. Histologia nodulilor dezvăluie formarea de granuloame și boala ar putea fi confundată cu infecția micobacteriană sau cu limfomul. În mod normal există puține simptome sistemice la pacienții imuno-competenți, deși boala mai severă poate fi observată în cazul celor imuno-compromiși. La acești pacienți se observă noduli cutanați sau subcutanați dureroși (***angiomatoză bacilară***), cu posibilitate de ulcerație. Limfadenopatiile remit spontan pe parcursul a săptămâni sau luni, deși poate fi necesar drenajul chirurgical al nodulilor supurativi foarte mari. *B. henselae* este sensibilă la azitromicină, doxiciclină sau ciprofloxacină, dar alegerea medicației sau beneficiul clinic al tratamentului variază conform cu localizarea primară a infecției sau cu statusul imun al pacientului.

Boala cutanată mediată de toxine

O proporție de afecțiuni cutanate, deși sunt cauzate de bacterii, sunt mediate de endotoxine și nu de afectarea tisulară locală.

Sindromul stafilococic al pielii opărite

Sindromul stafilococic al pielii opărite este cauzat de o tulpină a *Stafilococului aureu* secretantă de toxină. Acesta afectează în principal copiii cu vârsta sub 5 ani. Toxina, exfoliatina, cauzează clivaj intraepidermic la nivelul stratului cornos, cauzând formarea de bule mari, flacide, cu tendință la rupere. Este o boală relativ benignă care răspunde la tratamentul cu flucloxacilină.

Sindromul șocului toxic

Sindromul șocului toxic (SST) este uzual cauzat de stafilococi secretanți de toxine, însă streptococii secretanți de toxine au fost de asemenea incriminați. Deși în trecut aceștia erau asociați cu colonizarea vaginală și utilizarea de absorbante de către femei, acesta nu este mereu cazul. Exotoxina (de obicei toxina șocului septic toxic 1, TSST-1) induce eliberarea de citokine, cauzând apariția bruscă de febră și șoc, cu apariția de eritem macular difuz și descuamare a palmelor și tălpilor. Mulți pacienți dezvoltă boală severă și mortalitatea se situează în jurul valorii de 5%. Tratamentul este în principal suportiv, deși microorganismul ar trebui eradicat.

INFECȚIILE RESPIRATORII DE ETIOLOGIE BACTERIANĂ

Infecțiile tractului respirator se clasifică în infecții ale tractului respirator superior, respectiv ale tractului respirator inferior, segmente separate de laringe. Majoritatea infecțiilor respiratorii comune sunt discutate în alte capitole.

Infecții ale tractului respirator superior

Scarlatina

Scarlatina este o boală cauzată de tulpini de *Streptococcus* pyogenes grup A (mai rar streptococi din grup C sau G) care secretă toxina eritrogenă. Boala apare la persoane care nu posedă anticorpi neutralizanți antitoxină. Infecția poate avea caracter sporadic sau epidemic, întâlnită în instituții rezidențiale, precum școli, închisori sau stabilimente militare.

Tablou clinic

Boala, relativ ușoară, afectează în principal copiii și debutează la 2–4 zile după o infecție streptococică (de obicei faringiană). Manifestările obișnuite includ adenopatie regională, febră, frisoane, cefalee și vărsături. Caracteristic scarlatinei este exantemul care apare în ziua a doua de boală (care se albește la presiune), este generalizat, dar absent la nivelul feței, palmelor și plantelor. Exantemul durează aproximativ 5 zile și este urmat de descuamare cutanată extinsă (vezi **Fig. 20.18**). Faciesul este roșu cu paloare periorală caracteristică. În faza precoce a bolii, limba este inițial acoperită de un strat alb, cu papilele roșii proeminente. Ulterior, limba se descuamează și prezintă o culoare roșie strălucitoare intensă (limba zmeurie). În absența tratamentului, pacientul este contagios 10–21 de zile de la apariția exantemului. Scarlatina se poate complica cu abces peritonsilar sau retrofaringian și otită medie.

Diagnosticul este stabilit pe baza manifestărilor clinice caracteristice și a izolării streptococului din cultura exsudatului faringian. Tratamentul de elecție este cu penicilină, antibiotic față de care Streptococcul de grup A este invariabil sensibil.

Difteria

Difteria este cauzată de tulpini de *Corynebacterium diphtheriae* (sau *C. ulcerans*) și este o boală universală. Incidența bolii a scăzut semnificativ în țările occidentale ca urmare a imunizării active pe scară largă, dar a devenit re-emergentă în estul Europei. Transmiterea infecției se realizează în principal aerogen, prin picături. *C.*

Fig. 20.18 Erupție scarlatiformă, faza de descuamare.

diphtheriae este un bacil Gram-pozitiv, dar numai tulpinile care prezintă gena *tox*+ au capacitatea de a produce toxina.

Tablou clinic

Difteria a fost anterior considerată o boală specifică copiilor. Totuși, infecția poate afecta și adulții, de regulă în țările în care imunizarea în copilărie a fost întreruptă sau rata de vaccinare este redusă. Perioada de incubație este de 2–7 zile. Manifestările clinice pot fi locale (formarea de membrane) sau sistemice (datorită exotoxinei circulante). Totuși, prezența membranelor nu este un criteriu de diagnostic esențial.

Difteria nazală se caracterizează prin secreție nazală sero-sanguinolentă unilaterală și formare de cruste în regiunea externă a narinelor.

Difteria faringiană, asociată în cel mai înalt grad cu manifestările toxice, este caracterizată printr-o marcată inflamație amigdaliană, faringiană și, frecvent, prezența de membrane. Membranele sunt de culoare gri-gălbuie, dure, fiind formate din fibrină, bacterii, celule epiteliale, celule mononucleare și polimorfe. Membranele aderă ferm la țesuturile subiactente. Adenopatia regională, frecvent dureroasă, este proeminentă și creează aspectul de „gât de taur".

Difteria laringiană este, de obicei, rezultatul extinderii membranelor de la nivelul faringelui. Simptomele caracteristice sunt disfonia, tusea metalică, ulterior dispneea și cianoza datorate obstrucției respiratorii.

Toxina difterică afectează predominant cordul și sistemul nervos. Miocardita devine manifestă clinic după câteva săptămâni de la debutul difteriei faringiene sau laringiene la anumiți pacienți. Insuficiența circulatorie acută datorată miocarditei se poate instala la pacienți convalescenți aproximativ în a 10 zi de boală și poate fi fatală. Manifestările neurologice apar fie în perioada incipientă a bolii (paralizia vălului palatin, paralizia faringiană) sau după câteva săptămâni de la debut (paralizii de nervi cranieni, parestezii, polineuropatie, rareori encefalită).

Difteria cutanată (produsă de *C. ulcerans*) este rară și se constată la persoane cu leziuni cutanate (arsuri) și igienă precară. Boala se caracterizează prin ulcer cutanat, cu marginile devitalizate și acoperite de membrane aderente gri-albicioase, maronii. Manifestările sistemice sunt rare.

Diagnostic

Diagnosticul trebuie stabilit rapid, pe baza manifestărilor clinice, deoarece infecția necesită instituirea urgentă a tratamentului. Rata mortalității este 10%. Diagnosticul este confirmat prin izolarea microorganismului din cultura prelevatului patologic și identificarea toxinei.

Tratament

Administrarea de antitoxină difterică este singurul tratament specific. Aceasta trebuie administrată cât mai rapid, pentru a preveni fixarea toxinei de receptorii tisulari, deoarece toxina fixată nu mai poate fi neutralizată. După o testare prealabilă a hipersensibilității pacientului, serul antidifteric de cal (antitoxina difterică) se administrează în doze de 20.000–100.000 unități intramuscular, în funcție de severitatea bolii. Formele severe necesită tratament intravenos. În cazul administrării antitoxinei difterice există riscul unei reacții anafilactice sau, după un interval de 2–4 săptămâni, a apariției bolii serului (vezi **Cadranul 20.41**). Totuși, riscul de deces datorat infecției este semnificativ mai mare decât reacțiile alergice asociate tratamentului. Concomitent, se inițiază tratamentul antibiotic (penicilină, amoxicilină sau macrolide) pentru eradicarea agentului infecțios, respectiv a sursei de producere a toxinei.

Complicațiile cardiace și neurologice necesită tratament suportiv într-un serviciu de terapie intensivă. Recuperarea și reabilitarea pacientului necesită mai multe săptămâni.

Măsuri de prevenire

Pacienții cu suspiciune de difterie se izolează și se raportează autorităților locale de sănătate publică. Personalul medical implicat în tratamentul pacientului trebuie evaluat și documentat din punct de vedere al imunizării antidifterice. La toți contacții se va preleva exsudat faringian pentru examen bacteriologic; contacții cu rezultat pozitiv vor urma tratament antibiotic și imunizare activă sau o doză rapel de toxoid difteric. Difteria este prevenită prin imunizare activă efectuată în copilărie (vezi p. 508). Persoanele care călătoresc în țările cu risc crescut necesită o doză rapel de vaccin, chiar dacă au fost imunizate în copilărie (deși vaccinul difteric monovalent nu mai este disponibil).

Epiglotita acută

Epiglotita acută a fost teoretic eradicată la copii în urma introducerii vaccinării anti-*Haemophilus influenzae* în diferite țări, precum Marea Britanie. Infecția poate fi întâlnită ocazional la adulți. Manifestările clinice sunt descrise la pagina 947.

Infecții ale tractului respirator inferior

Pneumonia, abcesul pulmonar și tuberculoza

Pentru pneumonia comunitară, vezi pagina 963; pentru pneumonia nozocomială, vezi pagina 965; pentru pneumonia la pacienți imunodeprimați, vezi pagina 967.

Abcesul pulmonar este descris la p. 965.

Tuberculoza este descrisă la p. 967.

Lecturi suplimentare

Barlow RS, Reynolds RE, Cieslak PR et al. Vaccinated children and adolescents with pertussis infections experience reduced illness severity and duration. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1523–1529.
Murhekar M. Epidemiology of diphtheria in India, 1996–2016: implications for prevention and control. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97:313–318.

INFECȚIILE BACTERIENE GASTROINTESTINALE

Gastroenterita

Gastroenterita este cea mai frecventă formă de infecție gastrointestinală acută și se manifestă prin diaree, uneori asociată cu vărsături. În țările în curs de dezvoltare, copiii pot prezenta în medie 3–6 episoade de diaree severă anual. Deși utilizarea soluțiilor de rehidratare orală a redus semnificativ mortalitatea, anual mai mult de jumătate de milion de copii mor datorită bolii diareice. În țările vestice, boala diareică are o incidență și mortalitate mai reduse, însă rămâne o cauză importantă de morbiditate, în special la vârstnici. Alte grupuri cu risc sunt călătorii a

Cadranul 20.41 Administrarea antitoxinei difterice

- Multe seruri specifice (antitoxine) sunt heterologe și pot fi periculoase
- Reacțiile de hipersensibilitate sunt frecvente

Anterior administrării

- Întrebați pacientul referitor la:
  - Afecțiuni alergice (ex. astm bronșic, febra fânului)
  - Administrare în antecedente de antitoxină
- Citiți cu atenție instrucțiunile din prospect
- Întotdeauna efectuați testarea prin administrarea subcutanată a unei diluții de antitoxină
- Să aveți adrenalină (epinefrină) disponibilă

căror destinație sunt țările în curs de dezvoltare, persoanele instituționalizate în centre de îngrijire și copiii din centre educative.

Gastroenterita virală (vezi p. 529) este o cauză frecventă de diaree și vărsături la copiii mici, însă este mai rară la adulți, cu excepția cazurilor de focare endemice (cel mai frecvent provocate de norovirusuri). Gastroenterita virală (vezi p. 529) afectează preponderent copiii mici, fiind cauza cea mai frecventă a bolii diareice acute. La adulți, boala este rară, cu excepția unor focare epidemice (îndeosebi cu norovirus). De asemenea, este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la copii în țări subdezvoltate. Infecțiile intestinale produse de protozoare și helminți (vezi p. 563 și 573) sunt raportate îndeosebi în țările în curs de dezvoltare și doar ocazional în țările occidentale. Infecțiile bacteriene rămân cea mai frecventă cauză de gastroenterită la adult.

Bacteriile pot provoca diaree prin trei mecanisme diferite (vezi **Cadranul 20.42**). Unele specii pot utiliza mecanisme multiple. Unii pacienți pot dezvolta sindrom de intestin iritabil, afecțiune funcțională a intestinului declanșată de infecție, dar care persistă după emisia inflamației (vezi p. 1187).

Aderența la mucoase

Majoritatea bacteriilor care produc diaree aderă inițial la receptori specifici localizați la nivelul mucoasei intestinale. Modul de acțiune la nivel molecular presupune variate mecanisme. În cazul unor patogeni, aderarea premerge invazia și producerea de toxine, în timp ce în cazul altor bacterii, precum Escherichia coli enteropatogen (EPEC), leziunile mucoasei și diareea secretorie sunt rezultatul direct al aderenței bacteriene.

E. coli enteroagregativ (EAggEC, enteroaggregative *E. coli*) reprezintă pattern-ul bacterian de aderare prin agregare la nivelul suprafeței celulare, iar toxinele produse de bacterie determină o diaree persistentă. De asemenea, tulpinile de *E. coli* care aderă difuz și uniform (DAEC, diffusely adhering *E. coli*) uniform pot să producă diaree. Ambele tipuri de tulpini sunt întâlnite în special în țările subdezvoltate, cu condiții de igienă precară.

E. coli O104:H4, care a fost responsabil de epidemii severe de gastroenterită în Germania și alte țări dezvoltate, prezintă două patotipuri diferite: patotipul specific de E. coli enteroagregativ și patotipul de *E. coli* producătoare de toxină Shiga (vezi p. 1187).

Invazia mucoasei

Bacteriile invazive, precum *Shigella* spp., *E. coli* enteroinvaziv (EIEC, enteroinvasive E. coli) și *Campylobacter* spp., au capacitatea de a penetra mucoasa intestinală. Procesul este facilitat de producerea de „invazine", proteine bacteriene care au capacitatea de a distruge citoscheletul celulei gazdă. Lezarea celulelor epiteliale permite pătrunderea ulterioară a bacteriilor și apariția manifestărilor specifice dizenteriei: scaune diareice sanguinolente în cantitate redusă și dureri abdominale.

Producerea de toxine

Gastroenterita poate fi determinată de diferite tipuri de toxine. ***Enterotoxinele*** eliberate de bacteriile care aderă la epiteliul intestinal, induc secreția lichidiană excesivă în lumenul intestinal; aceasta este responsabilă de diaree apoasă fără afectarea morfologiei mucoasei (ex. holera, ETEC, enterotoxigenic *E. coli*). Unele enterotoxine preformate în alimente produc vărsături (ex. Staph. aureus enterotoxigen și Bacillus cereus). ***Citotoxinele*** distrug mucoasa intestinală și uneori endoteliul vascular (ex. *E. coli* O157).

Sindroame clinice

În funcție de manifestările clinice, gastroenteritele bacteriene poate fi clasificate în două tipuri de sindroame: ***diaree apoasă*** (de obicei cauzată de enterotoxine sau de aderența bacteriană) și ***dizenterie*** (de regulă, datorată invaziei și distrugerii mucoasei intestinale) (vezi **Cadranul 20.43**). În unele cazuri, cele două sindroame se suprapun, de exemplu în infecția produsă de Campylobacter jejuni. ***Diareea cronică***, al treilea tip de gastroenterită infecțioasă, este rareori de cauză bacteriană.

Deoarece în gastroenterita infecțioasă, cu excepția focarelor de toxiinfecție alimentară, etiologia este rareori cunoscută la debutul bolii, tratamentul vizează sindroamele prezente. În general, gastroenterita bacteriană are un caracter autolimitat, iar terapia antibiotică nu este necesară la pacientul fără comorbidități, recomandându-se doar în infecțiile severe sau prelungite. O excepție o constituie dizenteria la copii, situație în care s-a demonstrat că terapia antibiotică reduce rata mortalității (vezi **Cadranul 20.44**).

Salmonella

Gastroenterita poate fi produsă de variate serotipuri non-tifice de *Salmonella* (toate tulpinile făcând parte din o singură specie de bacili Gram-negativ, *S. choleraesuis*). Cele mai frecvent implicate sunt tulpinile de *S. enteritidis* și *S. typhimuriu* (*S. typhi* și *S. paratyphi*, cauze ale febrei enterice, discutată la p. 554). Acești germeni, cu o largă

Cadranul 20.42 Mecanisme patogenice în gastroenteritele de etiologie bacteriană

Patogenie	Mecanism de acțiune	Tablou clinic	Exemple
Aderență la mucoase	Tapetarea mucoasei intestinale	Diaree apoasă moderată	*Escherichia coli* enteropatogen (EPEC) *E. coli* enteroagregantă (EAggEC) *E. coli* O14:H4 *E. coli* difuz aderentă (DAEC)
Invazia mucoaselor	Penetrarea și distrugerea mucoasei	Dizenterie	*Shigella* spp. *Campylobacter* spp. *E. coli* enteroinvazivă (EIEC)
Producere de toxine:			
Enterotoxine	Secreție apoasă fără afectarea mucoasei	Diaree apoasă profuză	*Vibrio cholerae* *Salmonella* spp. *Campylobacter* spp. *E. coli* enterotoxigenică (ETEC) *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* producător de enterotoxină B *Clostridium perfringens* tip A
Citotoxine	Afectarea integrității mucoasei		*Salmonella* spp. *Campylobacter* spp. *E. coli* enterohemoragic O157 (EHEC) *E. coli* O104:H4
		Dizenterie	

răspândire geografică, fac parte din flora comensală intestinală a animalelor de fermă (în special a păsărilor) și din microflora oviductelor păsărilor (loc în care se produce contaminarea oului). Transmiterea agentului patogen la om se realizează prin intermediul alimentelor sau a apei contaminate.

Salmonella poate afecta atât intestinul subțire, cât și intestinul gros, iar diareea este rezultatul acțiunii enterotoxinelor și a mecanismului de invazie. Debutul simptomelor este brusc, la 12–48 ore de la momentul infectării și constă în grețuri, crampe abdominale, diaree și, uneori, febră. Sindromul diareic poate îmbrăca aspecte diferite, de la diaree profuză, apoasă, la sindrom dizenteric sanguinolent. De regulă, manifestările clinice remit spontan în 3–6 zile, deși bacteria poate persista în tractul intestinal timp de câteva săptămâni. Infecția sanguină, frecventă la vârstnici și la imunosupresați, este cauzată doar de anumite serotipuri, în proporție de 1–4%. Ocazional, bacteriemia se poate complica cu metastaze septice, îndeosebi la nivelul plăcilor ateromatoase, având consecințe grave. Adulții sănătoși fac forme ușoare de boală, în timp ce copiii și vârstnicii prezintă un risc important pentru formele cu deshidratare severă.

? Cadranul 20.43 Etiologia bacteriană a diareei apoase și dizenteriei

Diaree apoasă	Dizenterie
• *Bacillus cereus* } plus vărsături abundente • *Staphylococcus aureus* } plus vărsături abundente	• *Shigella* spp. • *Salmonella* spp.
• *Vibrio cholerae* • *Escherichia coli* enterotoxigen (ETEC)	• *Campylobacter* spp. • *Escherichia coli* enteroinvaziv (EIEC)
• *Escherichia coli* enteropatogen (EPEC)	• *Escherichia coli* enterohemoragic (EHEC)
• *Salmonella* spp. • *Campylobacter jejuni* • *Clostridium perfringens* • *Clostridium difficile*	• *Yersinia enterocolitica* • *Vibrio parahaemolyticus* • *Clostridium difficile*

Diagnosticul etiologic este confirmat prin identificarea bacteriei din hemoculturi sau coproculturi. Tratamentul este de obicei empiric și include rehidratarea orală. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de Salmonella spp. este în creștere. În Europa, la tulpinile de *Salmonella* izolate de la om s-a înregistrat o rezistență de 13% la ciprofloxacină. Rezistența la azitromicină și cefalosporine de generația 3 este rară.

Campylobacter jejuni

C. jejuni este un bacil Gram-negativ, cu caracter zoonotic, făcând parte din flora comensală intestinală a animalelor, de regulă a păsărilor de curte și a bovinelor. Agentul patogen are distribuție universală. În țările în curs de dezvoltare, *C. jejuni* este o cauză importantă a gastroenteritei la copii, în timp ce adulții prezintă toleranță la boală și sunt excretori asimptomatici. În țările occidentale, infecția cu *C. jejuni* se manifestă sub forma de focare sporadice de gastroenterită. Aproximativ 50.000 de cazuri sunt confirmate anual în Anglia și Țara Galilor, deși incidența actuală este mai mare. Sursele de infecție sunt carnea contaminată și insuficient preparată termic (vită sau pui) și produsele lactate sau apa contaminate. În țări dezvoltate, infecția are un caracter sezonier, cu incidență ridicată în sezonul cald.

Campylobacter, similar cu *Salmonella*, afectează intestinul subțire și intestinul gros, determinând o gamă variată de simptome. Perioada de incubație a infecției este de 2–4 zile. Debutul este brusc, manifestat prin grețuri, diaree, colici abdominale. Frecvent, diareea este apoasă, profuză, deși uneori boala are aspect de colită hemoragică invazivă. Bacteriemia este rară, iar infecția se remite de obicei în 3–5 zile. Diagnosticul bacteriologic se confirmă prin coprocultură. Rezistența la chinolone este crescută la nivel mondial (45% în Anglia, aproximativ 90% în Spania), parțial datorită utilizării antibioticelor în fermele de animale. În general, tratamentul antibiotic nu are indicație. În cazul formelor severe, azitromicina constituie antibioticul de elecție.

Shigella

Shigella, bacil Gram-negativ enteroinvaziv, este agentul etiologic al dizenteriei bacilare. Principalele specii implicate în gastroenterocolită

i Cadranul 20.44 Antibiotice recomandate în gastroenteritele bacteriene la adult

Afecțiunea clinică	Indicații	Antibiotic de elecție	Alternative terapeutice	Beneficii
Dizenterie suspectată sau shigeloză confirmată	Majoritatea pacienților	Ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi	Azitromicină 500 mg o dată pe zi Ceftriaxona 2 g o dată pe zi (i.v./i.m.)	Ameliorează simptomele Reduce durata bolii Reduce mortalitatea la copii Scade rata de transmitere a bolii
Holera	Numai la pacienți cu deshidratare severă (ghid OMS)	Ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi	Tetraciclină 250 mg 4×/zi Azitromicină 1 g doză unică Doxicilină 300 mg doză unică	Ameliorează simptomele Reduce durata bolii
Diareea apoasă - tratament empiric[a]	Simptome severe Infecție prelungită Vârstnici Imunosupresați	Ciprofloxacina 500 mg 2×/zi	Azitromicină 500 mg 1×/zi Sulfametoxazol + trimetoprim 960 mg 2×/zi	Ameliorează simptomele Reduce durata bolii Poate reduce incidența complicațiilor
Diareea călătorilora	Utilizate rar	Ciprofloxacina 500 mg 2×/zi	Sulfametoxazol + trimetoprim 960 mg 2×/zi	Ameliorează simptomele Reduce durata bolii
Infecția confirmată cu *Salmonellaa*	Simptome persistente (rar necesar)	Ciprofloxacin 500 mg 2×/zi	Azitromicină 500 mg 1×/zi	Poate reduce durata bolii
Infecția confirmată cu *Campylobactera*	Simptome persistente (rareori necesar)	Azitromicină 500 mg 1×/zi	Sulfametoxazol + trimetoprim 960 mg 2×/zi	Poate reduce durata bolii
Clostridium difficile	Majoritatea cazurilor (numai cazuri simptomatice)	Vancomicină 125–250 mg 4×/zi	Metronidazol 400 mg 3×/zi Fidaxomicin 200 mg 2×/zi	Ameliorează simptomele Reduce durata bolii Pot reduce rata recăderilor

[a]Antibioterapia nu este necesară în majoritatea cazurilor la adulți din țările dezvoltate.

sunt *S. dysenteriae, S. flexneri* și *S. sonnei*, specii cu distribuție geografică variabilă. Toate speciile produc același sindrom diareic, consecință a distrugerii mucoasei intestinale. Unele tulpini de *S. dysenteriae*, producătoare de citotoxine, determină leziuni ale endoteliului vascular. Deși răspândită la nivel global, infecția are o prevalență ridicată în condiții de igienă precară. OMS estimează aproximativ 165 milioane de cazuri de dizenterie bacilară anual, dintre care 99% sunt înregistrate în țările subdezvoltate economic. Copiii sunt cea mai afectată categorie, anual fiind înregistrate, la grupa de vârstă sub 5 ani, aproximativ 50.000 de decese cauzate de dizenteria bacilară.

Infecția se transmite interuman direct sau prin alimente și apă contaminate. Virulența germenului este ridicată, fiind necesară o cantitate redusă de bacili ingerați pentru a produce infecția (<200, în comparație cu 10^4 pentru *Campylobacter* și >10^5 pentru *Salmonella*). Simptomele debutează la 24–48 ore după ingestie, de regulă prin diaree cu scaune frecvente, în cantitate redusă, cu sânge și mucus. Deshidratarea este mai puțin severă decât în cazul diareei prin mecanism secretor, cu toate acestea manifestările sistemice și complicațiile intestinale sunt mai grave. Infecția este de obicei autolimitată, durata bolii fiind de 7–10 zile. Totuși, în țările în curs de dezvoltare, mortalitatea la copii este ridicată.

Terapia antibiotică reduce severitatea și durata diareei, reduce mortalitatea la copii și, posibil, reduce riscul de transmitere a infecției. Rezistența la antibiotice este larg răspândită, iar alegerea tratamentului empiric antimicrobian trebuie realizată pe baza pattern-ului local de sensibilitate. Antibiotice precum acidul nalidixic și sulfametoxazole+trimetoprim, care au fost frecvent utilizate în trecut, nu mai sunt recomandate de OMS datorită rezistenței dobândite la aceste antibiotice. Majoritatea ghidurilor recomandă ciprofloxacina ca primă linie de tratament, însă utilizarea sa este limitată de creșterea rezistenței bacteriene în anumite regiuni ale lumii. Alte opțiuni terapeutice includ azitromicina, cefixima sau ceftriaxona.

Escherichia coli enteroinvaziv

E. coli enteroinvaziv (EIEC) produce o infecție cu manifestări similare celor din shigeloză. Diagnosticul pozitiv este confrmat prin coprocultură, iar tratamentul empiric antimicrobian este similar cu cel al dizenteriei bacilare.

Escherichia coli enterohemoragic

E. coli enterohemoragic (EHEC, enterohaemorrhagic *E. coli*; frecvent serotipul O157:H7 cunoscut ca *E. coli* producătoare de verotoxină, VTEC, verotoxin-producing E. coli) este o cauză binecunoscută de gastroenterită la om. Infecția este o zoonoză, asociată frecvent bovinelor, fiind raportate focare importante (în special în Scoția, Japonia, SUA) cauzate de consumul de alimente contaminate. Există diferite modalități de trasmitere a infecției cu EHEC, iar epidemiologia infecției cu EHEC este o paradigmă pentru toate zoonozele enterice asociate animalelor de fermă (vezi **Fig. 20.19**). EHEC secretă o toxină (toxina Shiga-like tip 1) care distruge celulele endoteliului vascular de la nivel intestinal și renal. După o perioadă de incubație de 12–48 ore, infecția se manifestă prin diaree (frecvent scaune cu sânge), acompaniată de dureri abdominale și grețuri. La câteva zile de la debutul simptomelor, pacientul poate prezenta purpură trombotică trombocitopenică (vezi p. 374) sau sindrom hemolitic uremic (SHU) (vezi p. 1368). Aceste manifestări sunt mai frecvente la copii și pot determina afectare renală permanentă și deces. Alte serotipuri non-O157 sunt tot mai frecvent implicate.

Cel mai mare focar de SHU a fost cauzat de o tulpină de *E. coli* producătoare de toxina Shiga (STEC, Shiga toxin-producing *E. coli*) și a fost raportat în Germania în perioada mai–iunie 2011. Focarul a fost produs de serotipul O104 și a înregistrat peste 2.000 cazuri. S-a constatat o rată crescută a SHU la persoane care nu se încadrau în grupa de vârstă cu risc, respectiv la adulți. Virulența crescută a acestei tulpini s-a datorat, probabil, prezenței a două patotipuri diferite (vezi p. 539).

Tratamentul SHU este în principal de susținere a funcțiilor vitale; tratamentul antibiotic poate agrava boala prin eliberare crescută de toxine, dar acest fapt rămâne controversat.

Escherichia coli enterotoxigen

ETEC produce enterotoxine termostabile și termolabile, care stimulează secreția lichidiană intestinală, având ca rezultat diaree apoasă cu grade

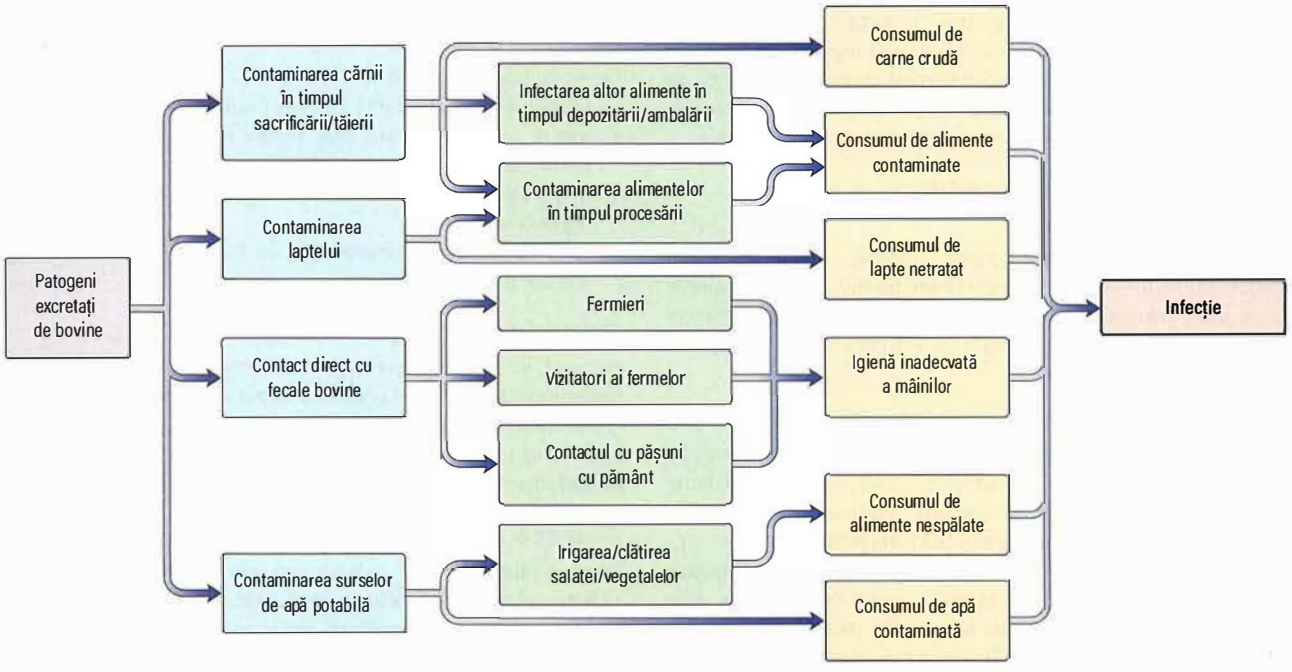


Fig. 20.19 Căile de transmitere ale infecției cu *Escherichia coli* O157 la om.

variate de severitate, care de obicei remite în câteva zile. Transmiterea infecției se realizează prin contact interuman, prin intermediul alimentelor și apei contaminate. Infecția este obișnuită în țările în curs de dezvoltare, fiind o cauză frecventă a diareei călătorului (vezi mai jos).

Vibrio spp.

Holera, având ca agent etiologic *Vibrio cholerae*, este prototipul de diaree enterotoxigenă (descrisă la pagina 553).

V. parahaemolyticus produce diaree apoasă după consum de pește sau crustacee. Se caracterizează clinic prin diaree abundentă, explozivă, crampe abdominale și vărsături; în 50% cazuri poate să apară febra. Infecția are caracter autolimitat, dar poate dura și pînă la 10 zile.

Yersinia spp.

Infecția determinată de *Yersinia enterocolitica* este o zoonoză care afectează o varietate de animale domestice sau sălbatice. Infecția la om apare prin consumul alimentelor contaminate (ex. carne de porc) sau prin contact direct cu animalul infectat. *Y. enterocolitica* poate produce manifestări digestive diverse, incluzând diaree apoasă, dizenterie și adenită mezenterică. Infecția este de obicei autolimitată; administrarea de ciprofloxacină poate reduce durata bolii. *Y. pseudotuberculosis* este un patogen rar întâlnit la om și care produce adenită mezenterică și ileită distală.

Staphylococcus aureus producător de enterotoxine

Unele tulpini de *Staph. aureus* pot produce o toxină termostabilă (enterotoxina B) responsabilă de secreție lichidiană abundentă la nivel intestinal. În Europa și SUA, toxina este o cauză frecventă a focarelor de toxiinfecție alimentară, focare asociate cu prelucrarea și păstrarea alimentelor în condiții de igienă precară. Deoarece alimentele contaminate conțin toxina preformată, debutul simptomelor este rapid, la 2–4 ore de la ingestie. Se mainfestă clinic prin vărsături abundente, urmate la câteva ore de diaree apoasă, profuză. Simptomele se remit de obicei în 24 ore.

Bacillus cereus

B. cereus produce două tipuri de toxine. Consumul alimentelor care conţin toxina preformată, respectiv o exotoxină termostabilă, determină apariția de vărsături la 2–4 ore după ingestie. Al doilea tip de toxină produce o diaree apoasă în primele 12 ore după ingestia de alimente neprelucrate termic și contaminate cu spori sau bacterii vii. La nivelul intestinului patogenul se multiplică și eliberează toxina.

Infecții produse de *Clostridium* spp.

Clostridium difficile

C. difficile poate produce diaree apoasă, colită și colită pseudomembranoasă. Este un bacil Gram-pozitiv, anaerob, sporulat și care este identificat în flora intestinală la 3–5% din populația asimptomatică (cu o creștere până la 20% la pacienții spitalizați).

Patogeneză

C. difficile produce două toxine: o enterotoxină sau toxina A și o citotoxină sau toxina B responsabilă de diaree sanguinolentă. Infecția apare frecvent după o terapie cu antibiotice (datorită distrugerii florei comensale intestinale) sau la pacienți vulnerabili prin diferite comorbidiţi. Majoritatea antibioticelor pot fi implicate în infecția cu *C. difficile*, dar creşterea ratei de infecţie este atribuită, în parte, utilizării ample a chinolonelor. Infecția asociată asistenței medicale este frecventă datorită atât transmiterii interumane directe sau prin obiecte contaminate, cât şi consumului crescut de antibiotice la pacienţii spitalizaţi. Tulpinile de *C. difficile* cu o capacitate ridicată de a produce toxine (ex. ribotip 027) sunt asociate focarelor epidemice nozocomiale şi prezintă o rată mare a mortalității.

Tablou clinic

Perioada de debut în diareea asociată infecției cu *C. difficile* variază de la 2 zile până la câteva luni după un tratament antibiotic. Pacienții vârstnici spitalizați sunt cei mai afectați. Până în prezent nu există o explicaţie clară de ce unii purtători rămân asimptomatici. Simptomele variază de la diaree ușoară la diaree apoasă, profuză sau cu scaune hemoragice, însoţită de dureri în etajul abdominal inferior. Mucoasa colonului este inflamată și ulcerată și poate fi acoperită de un material aderent asemănător membranelor (colita pseudomembranoasă). Infecția este de obicei mai severă la vârstnici și poate determina diaree refractară la tratament sau, ocazional, se poate complica cu megacolon toxic. Elementele de severitate includ:

- temperatura >38,5°C
- leucocite >15 × 109/mm3
- creatinina serică crescută cu >50% față de limita normală
- creșterea lactatului seric
- dureri abdominale severe.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe detectarea toxinelor A și B în materiile fecale prin metoda ELISA sau a detectarea genelor care codifică toxinele produse de *C. difficile* prin tehnica PCR.

Tratament

Tratamentul antibiotic constă în administrarea de metronidazol 500 mg de trei ori pe zi (doar în formele ușoare) sau vancomicină 125–500 mg de patru ori pe zi, pe cale orală (în formele mai severe sau în recăderi). Fidaxomicina este eficientă în recidivele apărute după alte tratamente. Dacă este posibil, administrarea altor antibiotice (considerate cu risc pentru infecția cu *C. difficile*) trebuie întreruptă. În cazurile refractare sau recidivante, se recomandă transplantul de materii fecale de la donator sănătos, care restabileşte flora normală intestinală și poate eradica infecția. Transplantul de materii fecale ar putea deveni tratamentul standard în cazul infecțiilor produse de *C. difficile* refractare la alte tratamente.

Prevenție și control

Controlul infecției constă în:

- utilizarea rațională a antibioticelor (vezi p. 159)
- igienă corespunzătoare, atât pentru personalul medical, cât și pentru pacienți și aparținători; este esențial spălatul mâinilor cu apă și săpun, deoarece dezinfectanții pe bază de alcool nu distrug sporii (vezi p. 292)
- izolarea bolnavilor simptomatici cu *C. difficile* internați în spital sau centre rezidențiale

Clostridium perfringens

Frecvent, infecția cu *C. perfringens* se datorează consumului de carne (adesea carne de pasăre) preparată termic necorespunzător şi păstrată la căldură pe o perioadă mai mare, timp în care sporii germinează. Microorganismul ingerat produce o enterotoxină responsabilă pentru diaree apoasă însoţită de dureri abdominale severe, de obicei fără vărsături.

Diareea călătorului

Diareea călătorului este definită prin prezența a trei sau mai multe scaune neformate (moi sau apoase) apărute după o călătorie dintr-o țară dezvoltată, industrializată, într-o țară în curs de dezvoltare. Infecția este cauzată de alimentele sau apa contaminate și afectează preponderent persoanele tinere (reflectând probabil modelul de

comportament). Rata de atac variază de la o țară la alta, dar poate atinge 50% în cazul unui sejur de 2 săptămâni în unele țări. De regulă, boala este uşoară şi autolimitată. Tratamentul cu chinolone poate grăbi vindecarea, însă în mod normal nu este necesar. Profilaxia antibiotică poate fi eficientă în cazul sejururilor scurte, dar nu este indicată de rutină. Agenții etiolgici cel mai frecvent întâlniți sunt prezentați în **Cadranul 20.45.**

Tratamentul gastroenteritelor

La copii din țări subdezvoltate, datorită malnutriției sau infecțiilor cronice asociate, rata mortalității prin deshidratare este ridicată în absența tratamentului. Mortalitatea și morbiditatea sunt mai puțin semnificative la adulți dar, în mod particular, se înregistrează în țările în curs de dezvoltare nu numai la copii, ci și la vârstnici

Principala țintă terapeutică, în toate formele de gastroenterită, este rehidratarea prin administrare de soluții orale de rehidratare (**Fig. 20.20**; vezi *Cadranul 20.36*). Soluțiile orale de rehidratare și modul lor de administrare sunt prezentate la p. 553. Antibioticele sunt indicate în anumite situații, mai ales la copii în țări în curs de dezvoltare. Este esențial de menționat faptul că alte afecțiuni, în special infecțiile tractului urinar (ITU) sau infecțiile respiratorii la vârstnici și malaria la orice vârstă, pot prezenta diaree acută. Majoritatea cazurilor de gastroenterită (în special în țările dezvoltate) se vindecă în maximum 10 zile; dacă simptomele persistă, mai probabil este prezentă o altă cauză de diaree.

Cadranul 20.45 Cauze frecvente de diaree a călătoruluia

Microorganism	Frecvență (variază de la țară la țară)
***Escherichia coli* enterotoxigen**	30–70%
***Shigella* spp.**	0–15%
***Campylobacter* spp.**	0–15%
***Salmonella* spp.**	0–10%
Patogeni virali	0–10%
Giardia intestinalis	0–3%

[a]În majoritatea cazurilor nu există diagnostic microbiologic.

Toxiinfecția alimentară

Toxiinfecția alimentară este o boală cu declarare obligatorie autorităților de sănătate publică. Există o suprapunere parțială a noțiunii de gastroenterită și toxiinfecție alimentară (aceasta fiind definită ca orice afecțiune de etiologie infecțioasă sau toxică, cauzată de consumul de alimente sau apă). Totuși, nu toate cazurile de gastroenterită sunt toxiinfecții alimentare, având în vedere că agentul patogen nu este întotdeauna identificat în alimente sau apă. Pe de altă parte, unele tipuri de toxiinfecții alimentare (ex. botulismul) nu determină, în principal, manifestări de gastroenterită. Principalele specii bacteriene responsabile de toxiinfecții alimentare sunt prezentate în **Cadranul 20.46.** De asemenea, intoxicațiile alimentare pot fi cauzate de variate substanțe organice sau anorganice, neinfecțioase (vezi **Cadranul 20.47**).

Creșterea numărului de toxiinfecții alimentare raportate în țările dezvoltate se datorează, cel puțin parțial, modificărilor în procesul de producție și distribuție a alimentelor. Animalele de fermă, în condiții moderne de creștere intensivă și sacrificare, sunt frecvent contaminate cu *Salmonella* sau *Campylobacter*. Totuși, doar 0,02–1% dintr-un lot de pui ajung să fie infectați cu *S. enteritidis* cu un titru <20 bacterii/ou, nivel inofensiv pentru majoritatea persoanelor sănătoase. Riscul de toxiinfecție îl reprezintă, în principal, contaminarea extinsă a produselor alimentare pe parcursul etapelor de procesare, depozitare și distribuție a acestora.

Febra enterică, *Helicobacter pylori*, boala Whipple și peritonita bacteriană

Febra enterică: vezi p. 554.
H. pylori: vezi p. 1173.
Boala Whipple: vezi p. 1194.
Peritonita bacteriană: vezi p. 1222.

Lecturi suplimentare

Crowell KT, Julian KG, Katzman M et al. Compliance with Clostridium difficile treatment guidelines: effect on patient outcomes. *Epidemiol Infect* 2017; 145:2185–2192.
Gossman W, Wasey A, Salen P. *Escherichia coli (E coli 0157 H7)*. Treasure Island, FL: StatPearls; 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507845/.
Jansen W, Müller A, Grabowski NT et al. Foodborne diseases do not respect borders: Zoonotic pathogens and antimicrobial resistant bacteria in food products

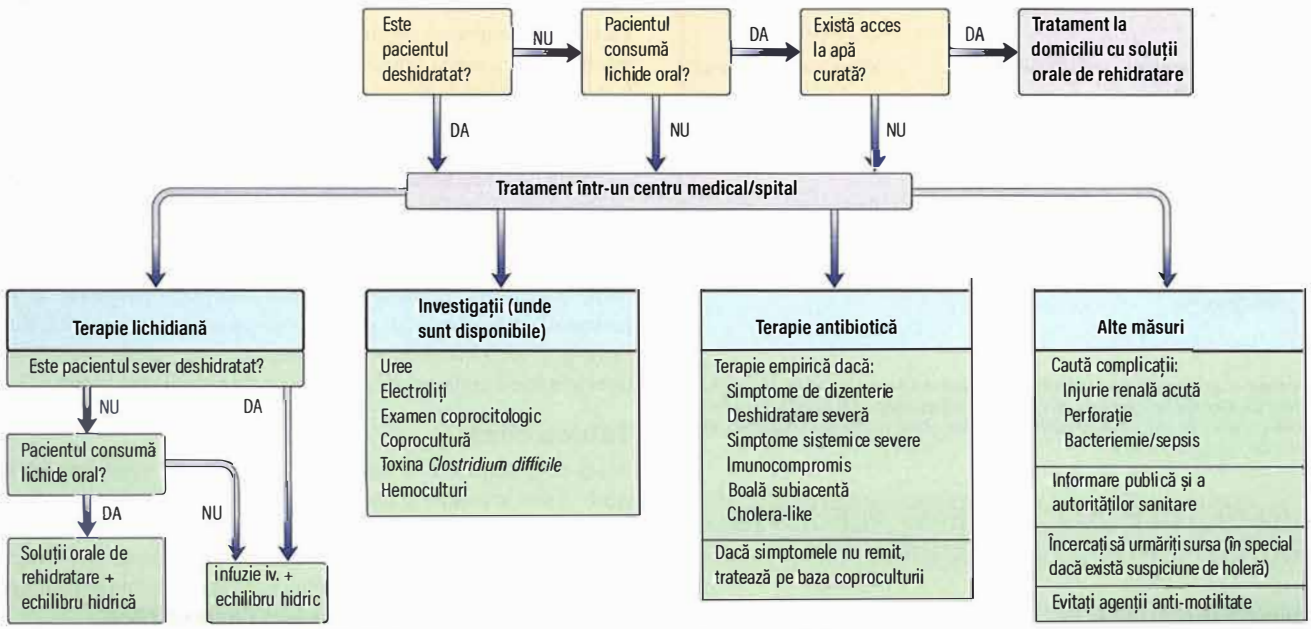


Fig. 20.20 Gastroenterita: algoritm terapeutic. SRO, soluții de rehidratare orală.

Cadranul 20.46 Cauze bacteriene de toxiinfectii alimentare

Microorganism	Sursă/cale de transmitere	Perioada de incubație	Simptome	Diagnostic	Vindecare
Staphylococcus aureus	Umană – apă și alimente contaminate	2–4 ore	Diaree, vărsături, deshidratare	Cultivarea microorganismului din lichidul de vărsătură sau din alimentul contaminat	<24 ore
***Escherichia coli* (ETEC)**	Salată, apă, gheață	24 ore	Diaree apoasă	Coprocultură	1–4 zile
***E. coli* O157:H7**	Bovine – alimente contaminate	12–48 ore	Diaree apoasă ± colită hemoragică, SHU	Coprocultură	10–12 zile
Yersinia enterocolitica	Lapte, porc	2–14 ore	Dureri abdominale, vărsături, diaree	Coprocultură	2–30 zile
Bacillus cereus	Mediul înconjurător – orez, înghețată, pui	1–6 ore 6–14 ore	Vărsături, diaree	Cultivarea microorganismului din materii fecale și alimente	Rapidă
Clostridium perfringens	Mediul înconjurător – alimente contaminate	8–22 ore	Diaree apoasă, crampe abdominale	Cultivarea microorganismului din materii fecale și alimente	2–3 zile
Listeria monocytogenes	Mediul înconjurător – lapte, produse lactate, brânză nepasteurizată, legume crude	Variabilă	Dureri colicative abdominale, diaree, vărsături	Coprocultură	Variabilă
Vibrio parahaemolyticus	Fructe de mare	2–48 ore	Diaree, vărsături	Materii fecale, alimente	2–10 zile
Clostridium botulinum	Mediul înconjurător – alimente îmbuteliate, conserve	18–24 ore	Diaree de durată scurtă și paralizie datorată blocajului neuromuscular	Prezența toxinei în alimente și materii fecale	10–14 zile
***Salmonella* spp.**	Bovine, păsări de curte – ouă, carne	12–48 ore	Diaree cu debut brusc, febră, vărsături	Coprocultură	De obicei 3–6 zile, dar uneori până la 2 săptămâni
Campylobacter jejuni	Bovine, păsări de curte – carne, lapte	48–96 ore	Diaree ± sânge, febră, stare generală alterată, dureri abdominale	Coprocultură	3–5 zile
***Shigella* spp.**	Umană – alimente și apă contaminate	24–48 ore	Diaree acută, apoasă, cu sânge	Coprocultură	7–10 zile

ETEC, *Escherichia coli* enterotoxigen; SHU, sindrom hemolitic uremic.

Cadranul 20.47 Toxine organice responsabile de intoxicații alimentare[a]

Toxina	Sursa	Boala
Scombrotoxina	Ton, macrou	Intoxicația cu pește mediată de histamină
Ciguatoxina	Baracuda, biban	Ciguatera (diaree și parestezii)
Toxina dinoflagelatelor plancton	Crustacee	Intoxicație neurotoxică cu crustacee
Hemaglutinine	Fasole roșie uscată preparată necorespunzător	Diaree și vărsături
Necunoscută	Pește Buffalo	Boala Haff (rabdomioliză toxică)
Palotoxine, amatoxine	Ciuperci	Variată

[a]Vezi cazuri online.

of animal origin illegally imported into the European Union. *Vet J* 2019; 244:75–82.
Klontz ES, Das SK, Ahmed D et al. Long term comparison of antibiotic resistance in Vibrio cholerae O1 and Shigella species between urban and rural Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e133–136.

INFECȚIILE BACTERIENE ALE SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Endocardita infecțioasă este prezentată la pagina 1103.

Febra reumatică

Febra reumatică este o afecțiune multisistemică, cu repercusiuni cardiace semnificative cu incidenta (la nivel global, aproximativ 35 de milioane de oameni prezintă boli cardiace reumatismale). Este o boală inflamatorie, mediată imun, care apare la copii și adulți tineri ca urmare a infecției cu streptococi de grup A (SGA, streptococ de grup A). Boala afectează inima, pielea, articulațiile și sistemul nervos central. Este relativ frecventă în Orientul Mijlociu și Îndepărtat, Europa de Est și America de Sud, dar este în prezent rară în Europa de Vest și America de Nord. În aceste zone, tratamentul antibiotic și îmbunătățirea măsurilor de igienă au contribuit la scăderea incidenței febrei reumatice (de la 10% în 1920, până la 0,01%, astăzi) în paralel cu scăderea infecțiilor streptococice.

Febra reumatică, secundară unei infecții faringiene cu SGA, apare într-o proporție redusă de cazuri și este consecința unei reacții autoimune declanșată de mimetismul molecular între proteinele M ale peretelui celular bacterian și unele componente cardiace, respectiv miozina și laminina. Afectarea cardiacă nu este consecința acțiunii directe a bacteriei la nivelul inimii sau a producerii unei toxine.

Tablou clinic

Boala debutează la 2–3 săptămâni după infecția streptococică cu febră, dureri articulare și stare de rău. Diagnosticul se stabilește pe baza a cel puțin două criterii majore sau a unui criteriu major și cel puțin două criterii minore, criterii asociate cu dovada unei infecții streptococice actuale sau recente. Acestea sunt cunoscute sub numele de criterii Jones modificate (vezi **Cadranul 20.48**).

Cadranul 20.48 Criterii Jones modificate pentru diagnosticul febrei reumatice

Dovezi ale infecției streptococice în antecedente
- Cultură din exudat faringian pozitivă pentru streptococ grup A
- Istoric medical relevant (ex. scarlatina)
- Titrul antistreptolizina O crescut (sau alt test serologic pentru streptococ)

Criterii majore
- Cardită
- Poliartrită
- Coree
- Eritem marginat
- Noduli subcutanați

Criterii minore
- Febră
- Artralgii (cu excepția artritei definită ca și criteriu major)
- Antecedente de reumatism articular acut
- VSH crescut/proteina C reactivă crescută
- Leucocitoză
- Interval PR prelungit pe electrocardiogramă (cu excepția carditei definită ca și criteriu major)

Cardita se manifestă prin apariția a unui nou suflu sau modificarea caracterului unui suflu cardiac preexistent, mărirea cordului, insuficiența cardiacă, apariția unui revărsat pericardic sau modificări electrocardiografice (ECG) corespunzătoare pericarditei, miocarditei sau unor aritmii cardiace.

Manifestările extracardiace includ febră, artrită, coreea Sydenham (vezi p. 862) și leziuni cutanate. Artrita se manifestă ca o poliartrită migratorie, cu caracter trecător, care afectează articulațiile mari, precum genunchii, coatele, gleznele. Articulațiile revin la normal odată cu remisia inflamației. Manifestările la nivelul pielii includ eritemul marginat, o erupție roz tranzitorie cu margini ușor ridicate, care apare în 20% din cazuri, și nodulii subcutanați, de dimensiuni mici, nedureroși.

Tratament

Infecția streptococică trebuie eradicată prin instituirea tratamentului cu penicilină. Terapia antibiotică se impune chiar în absența izolării streptococului din exsudatul nazal sau faringian, dacă există suspiciunea clinică a diagnosticului. Artrita din febra reumatică răspunde de obicei la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), deși acestea nu au impact asupra sechelelor cardiace pe termen lung. Nu există dovezi clare referitor la eficiența steroizilor, deși unii experți recomandă prednisolon în doze mari în cazul carditei severe. În zonele cu prevalență crescută recurența și leziunile cardiace persistente sunt mai frecvente. Infecția ulterioară poate fi prevenită în mare măsură prin profilaxie cu benzatinpenicilină (administrată lunar) până la vârsta de 20 de ani sau timp de 10 ani după ultimul atac. La pacienții cu cu alergie la penicilină se indică eritromicină sau claritromicină. Orice infecție streptococică nou apărută trebuie tratată prompt.

Prognostic

Mai mult de 50% din pacienții cu cardită reumatismală vor dezvolta tardiv (10–20 ani) afectare cronică valvulară, îndeosebi la nivelul valvei mitrale și aortice.

INFECȚIILE BACTERIENE ALE SISTEMULUI NERVOS

Infecțiile sistemului nervos central și periferic pot fi determinate de o varietate de bacterii, virusuri (vezi p. 868) și protozoare (vezi p. 563), microorganisme care realizează boala prin mecanism invaziv direct sau prin intermediul toxinelor. Prionii reprezintă o categorie distinctă de agenți infecțioși față de care sistemul nervos este vulnerabil (vezi p. 535 și 884).

Meningita bacteriană

Cea mai frecventă infecție la nivelul sistemului nervos central (SNC) este meningita acută (vezi p. 869), boală care este responsabilă de aproximativ 175.000 decese anual, în special în țările în curs de dezvoltare. Agenții patogeni preponderent implicați sunt *Neisseria meningitidis* (sau meningococul) și *Streptococcus pneumoniae*. Meningita tuberculoasă (vezi p. 870) este mai frecventă în Africa subsahariană și anumite regiuni din Asia.

Exceptând anumite zone ale lumii, infecția invazivă cu *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) prezintă o scădere semnificativă a incidenței după introducerea programelor de imunizare. În trecut, patogenul era o cauză obișnuită a meningitei la copii.

Alte etiologii bacteriene, mai rar implicate la adult, sunt reprezentate de streptococul grup B, *Listeria monocytogenes* (vezi p. 548), *Staph. aureus* și bacili Gram-negativ. Factorii de risc pentru aceste infecții sunt disfuncțiile imunitare, afectarea integrității anatomice a meningelui cu scurgerea LCR, precum și alte comorbidități.

N. meningitidis este o cauză importantă de infecție sanguină și sepsis. Astfel, spectrul clinic variază de la meningita clasică, însoțită doar de puține manifestări sistemice, la sepsisul meningococic în absența semnelor clinice de meningită.

Sepsis meningococic

Neisseria meningitidis este un patogen întâlnit în întreaga lume. Au fost identificate 12 serogrupuri, dintre care șase (A, B, C, W, X și Y) produc focare epidemice importante. În Africa subsahariană și în diferite regiuni ale Asiei, unde meningococul grup A este prevalent, sunt întâlnite frecvent focare epidemice. Majoritatea îmbolnăvirilor apar în „centura de meningită" a Africii, cuprinsă între Senegal la vest și Etiopia la est, zonă care include 25 de țări. Serogrupurile X, Y și W pot produce infecții epidemice, în timp ce serogrupurile B și C (predominante în Europa și America de Nord), tind să se manifeste sporadic.

Omul este singura sursă cunoscută de meningococ; aproximativ 5–20% din populația generală sunt purtători nazofaringieni asimptomatici. Într-o proporție redusă, la persoanelor colonizate are loc invazia mucoasei nazofaringiene, urmată de pătrunderea microorganismului în circulația sanguină. Invazia mucoasei, dependentă de factori de risc asociați gazdei și de unele particularități ale bacteriei, apare la scurt timp după colonizare, în general, după o infecție virală a tractului respirator.

Tablou clinic

Infecția meningococică invazivă poate produce meningită, sepsis meningococic sau ambele. Meningita meningococică (vezi p. 868) se caracterizează prin triada cefalee, febră și redoarea cefei, manifestări acompaniate uneori de vărsături, alterarea stării de conștiență și semne neurologice de focar. Majoritatea pacienților vârstnici prezintă la debutul bolii simptome ușoare. Infecția sanguină meningococică prezintă elemente caracteristice ale șocului septic, precum febră, mialgii și hipotensiune (vezi p. 218), de regulă acompaniate de erupție petesială sau purpură hemoragică (vezi **Fig. 20.21**). În unele cazuri, starea pacientului se deteriorează rapid, instalându-se șocul, coagularea intravasculară diseminată (CID) și insuficiența multiplă de organ.

Diagnostic

Pezența meningitei, a sepsisului, în asociere cu erupția cutanată caracteristică, sunt elemente înalt sugestive pentru infecția meningococică. Deşi erupția nu este întotdeauna prezentă, absența sa nu exclude diagnosticul. Diagnosticul microbiologic constă în izolarea microorganismului din hemoculturi, din cultura LCR, sau detectarea meningococului prin PCR. Metoda PCR se utilizează şi pentru identificarea serogrupului, fapt important în supravegherea epidemiologică. La examenul bacteriologic, diplococcii Gram-negativ pot fi vizualizati pe frotiul din LCR sau din aspiratul din peteșii.

Tratament

N. meningitidis este sensibilă la benzilpeniciline (în majoritatea cazurilor), la cefalosporine din generația a treia și cloramfenicol (vezi **Cadranul 26.57**). Cefotaximul sau ceftriaxona sunt recomandate în UK. Tratamentul sepsisului meningococic este similar cu cel al sepsisului de altă etiologie bacteriană (vezi p. 157). În țările dezvoltate, mortalitatea în sepsisul meningococic este aproximativ 10%, în timp ce mortalitatea în meningita meningococică este <5% (vezi mai jos). Sechelele neurologice minore (precum afectarea nervului vestibular) sunt frecvente, însă sechelele neurologice severe sunt rare.

Reducerea incidenței bolii meningococice invazive în Marea Britanie s-a datorat introducerii vaccinului meningococic conjugat monovalent C şi, din 2017, introducerii vaccinului meningococic B în programul de imunizare al copiilor şi adultilor. Deşi oferă protecție împotriva meningococului pe termen relativ scurt, vaccinul combinat A/C/W135/Y este indicat în cazul focarelor endemice produse de tulpinile respective, precum și pentru călătoriile în zone endemice. Vaccinul meningococic conjugat tip A, ieftin, eficient şi care oferă protecție pe termen lung, este utilizat îndeosebi în regiunea „centurii de meningită" din Africa, unde, mai mult de 280 milioane de locuitori din 21 de țări au beneficiat de acest vaccin pâna în prezent. În cazul unui focar, contacții apropiați cazului de infecție meningococică vor efectua profilaxia cu rifampicină sau ciprofloxacină pentru eradicarea bacteriei din nazofaringe și pentru reducerea riscului de transmitere ulterioară. În anumite situații epidemice, contacții vor fi imunizați.

Abcesul cerebral

Vezi pagina 873.

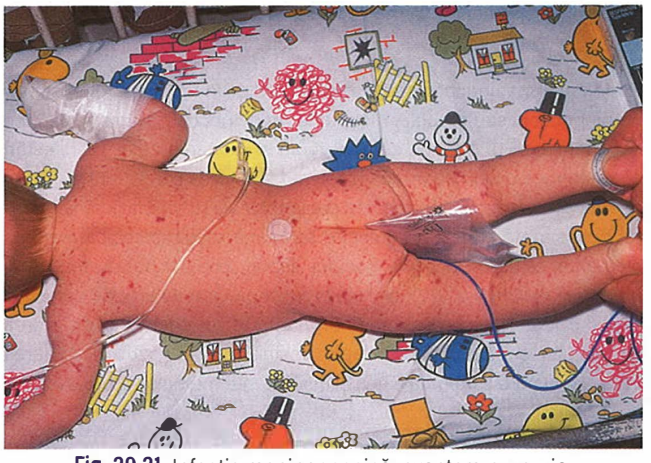


Fig. 20.21 Infecție meningococică, exantem purpuric.

Infecțiile mediate de toxine

Botulismul

Clostridium botulinum este un microorganism ubicuitar care sporulează, sporii rezistând la temperaturi ridicate de până la 100°C. Infecția botulinică se poate realiza prin diferite modalităţi:

- contaminarea produselor alimentare conservate sau îmbuteliate, în care bacteria, în condiţii anaerobe, se multiplică şi produce o neurotoxină
- infectarea rănilor
- contaminarea drogurilor injectabile (în special heroina).

În toxiinfecția alimentară botulinică, toxina ingerată determină paralizie motorie prin blocaj neuromuscular cu afectarea inclusiv a sistemului nervos vegetativ. Primele simptome, apărute la 18–24 ore de la ingestia toxinei, constau în grețuri și diaree tranzitorie. Acestea sunt urmate de paralizia nervilor cranieni și, ulterior, de paralizie descendentă simetrică progresivă care conduce la insuficiență respiratorie.

Diagnosticul se realizează pe baza manifestărilor clinice și este confirmat prin identificarea toxinei din materii fecale și alimente contaminate. Tratamentul este în principal suportiv, de menţinere a funcţiilor vitale, inclusiv ventilație mecanică dacă este necesar. Antitoxina botulinică, disponibilă în multe ţări, se administrează imediat ce se suspectează clinic diagnosticul de botulism. Datorită riscului unei reacții anafilactice, anterior administrării antitoxinei se practică testarea hipersensibilității prin administrare subcutanată a unei doze-test. Terapia antibiotică nu are un rol dovedit. Mortalitatea în botulism este mare, însă pacienții care supraviețuiesc episodului de paralizie acută se pot recupera complet. Manifestări clinice similare se întâlnesc în cazul plăgilor contaminate sau în cazul utilizării de droguri injectabile contaminate cu C. botulinum. Botulismul infantil este consecința colonizării intestinale cu C. botulinum.

Tetanosul

Tetanosul este o infecție produsă de toxina secretată de C. tetani. Bacteria este prezentă în sol, boala fiind consecința contaminării unei plăgi. Leziunea în sine poate fi considerată nesemnificativă și ignorată de către individ. Tetanosul se poate întâlni la utilizatori de droguri injectabile, atunci când drogul (mai ales heroina) este contaminat cu *C. tetani*. În țările în curs de dezvoltare, tetanosul neonatal este rezultatul contaminării plăgii ombilicale în condiții de igienă necorespunzătoare. Incidența globală a tetanosului a scăzut semnificativ în ultimii 20 ani datorită programelor de imunizare activă.

Agentul etiologic nu este invaziv, iar manifestările clinice sunt rezultatul actiunii unei neurotoxine, respectiv tetanospasmina. Tetanospasmina produce o dezinhibare la nivelul sinapselor (prin blocarea impulsurile inhibitorii). În consecinţă se instalează spasmele musculare (de regulă, la nivelul muşchilor flexori) în asociere cu disfuncţia vegetativă.

Tablou clinic

Perioada de incubație este variabilă, de la câteva zile la câteva săptămâni. Forma clinică cea mai frecventă este tetanosul generalizat. Alterarea stării generale este rapid urmată de apariția trismusului datorat contracturii muşchilor maseteri. Spasmul musculaturii faciale determină o expresie particulară, cunoscută ca *risus sardonicus*. În formele severe, după 24–72 ore de la primele simptome, pacientul prezintă spasme musculare reflexe dureroase. Intervalul de timp de la primul simptom la primul spasm muscular este definit ca „interval de debut". Spasmele musculare pot fi spontane dar, în mod frecvent, sunt declanșate de stimuli precum zgomotul, lumina sau de manevre efectuate în îngrijirea bolnavului. Pacienții prezintă tulburări respiratorii cauzate de spasmul laringian, disfagie sau retenție de urină datorită spasmului esofagian,

respectiv uretral. Contractura musculară determină poziţia caracteristică „în arc de cerc" a spatelui şi a regiunii cervicale (opistotonus). Disfuncţia vegetativă se caracterizează prin tahicardie, variaţii ale valorilor tensiunii arteriale, aritmii cardiace şi transpiraţii. Starea de conştienţă a bolnavului este păstrată.

Decesul survine prin aspiraţie, hipoxie, insuficienţă respiratorie, stop cardiac sau epuizare. De regulă, formele uşoare de boală se vindecă. Factorii de prognostic rezervat sunt perioada de incubaţie scurtă, intervalul de debut scurt şi extremele de vârstă.

Tetanosul localizat este o formă uşoară de boală, caracterizat prin afectarea grupelor musculare adiacente plăgii, respectiv, localizarea durerii şi a contracturii în proximitatea plăgii. De regulă, bolnavul se recuperează.

Tetanosul cefalic este o forma rară, cu evoluţie invariabilă spre deces. În mod frecvent, poarta de intrare a pentru *C. tetani* este urechea medie. Afectarea nevilor cranieni, mai ales a nervului VII, este frecventă. Tetanosul cefalic poate evolua spre tetanos generalizat.

Tetanosul neonatal este caracterizat prin deficit de creştere, imposibilitatea suptului, grimase şi iritabilitate, urmate de instalarea rapidă a rigidităţii şi a spasmelor musculare. Decesul survine în aproape 100% din cazuri. Unul din scopurile Programului Extins de Imunizare (EPI, Expanded Programme of Immunization) al OMS este de a eradica această infecţie prin imunizarea tuturor femeilor cu potenţial fertil, asigurarea unor spaţii de naştere igienizate, consolidarea supravegherii în zonele cu risc ridicat.

Diagnostic

În general, diagnosticul bolii este susţinut clinic, deoarece puţine afecţiuni prezintă manifestări similare tetanosului. Rareori, *C. tetani* poate fi izolat din din plaga infectată. Diagnosticul diferenţial include supradozajul de fenotiazine, intoxicaţia cu stricnină, meningita sau tetania.

Tratament

În cazul suspiciunii de tetanos, plaga trebuie curăţată şi debridată pentru îndepărtarea sursei de toxină. Neutralizarea toxinei circulante se impune cât mai curând posibil prin administrarea de imunoglobuline umane specifice antitetanos (HTIG, human tetanus immunoglobulin) pe cale intramusculară şi administrarea anatoxinei tetanice (vaccin tetanic). Dacă nu dispunem de HTIG, imunoglobulinele umane normale cu administrare intravenoasă (HNIG, human normal immunoglobulin) reprezintă o alternativă. În cazul unui pacient imunizat în antecedente, se va administra o singură doză rapel de anatoxină după administrarea de imunoglobuline specifice. În caz contrar, va fi necesară vaccinarea completă cu trei doze de vaccin tetanic adsorbit. Imunizarea activă este necesară deoarece boala nu este urmată de imunitate.

Tratamentul antibiotic de elecţie este cu metronidazol, intravenos, 7–10 zile. Penicilina este, de asemenea, eficientă. Tratamentul antibiotic şi HTIG se vor administra chiar şi în absenta unei plăgi evidente.

Boala confirmată clinic necesită tratament suportiv pentru susţinerea funcţiilor vitale şi îngrijiri medicale adecvate. Creşterea calităţii acestor servicii, alături de alte măsuri, a contribuit la scăderea ratei mortalităţii de la 60% la 20%. Pacientul este spitalizat în cameră izolată fonic, bine ventilată, fără lumină. Benzodiazepinele se utilizează pentru controlul spasmelor şi sedarea bolnavului. Compromiterea căilor aeriene necesită intubare şi ventilaţie mecanică. Sulfatul de magneziu, utilizat intravenos, scade necesarul administrării de substanţe miorelaxante.

Profilaxie

Tetanosul este o infecţie care, în mare măsură, poate fi prevenită prin vaccinare. După imunizarea activă iniţială, administrarea unei doze rapel de vaccin este recomandată la interval de 10 ani pentru toţi adulţii. Toate programele naţionale de imunizare la copii includ profilaxia tetanosului. Protecţia prin imunizare pasivă cu imunoglobuline HTIG sau HNIG este de scurtă durată, de aproximativ 2 săptămâni.

Lecturi suplimentare

Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care* 2014; 18:217.
Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *Br Med J* 2015; 351:h3443.

INFECȚIILE BACTERIENE OSOASE ȘI ARTICULARE

Vezi paginile 454 și 484.

INFECȚIILE BACTERIENE ALE TRACTULUI URINAR

Vezi pagina 1381.

INFECȚIILE BACTERIENE SISTEMICE/MULTISISTEMICE

Numeroase infecţii sunt limitate la un anumit organ sau sistem, concordant cu calea de transmitere a infecţiei, cu particularităţile metabolice ale microorganismului şi cu răspunsul de apărare al gazdei. Anumite infecţii pot detemina afectare multisistemică sau a intregului organism. În circumstanţe deosebite, ca de exemplu disfuncţia imunitară, infecţiile localizate pot deveni sistemice. Principiile generale ale infecţiilor sistemice, bacteriemiei şi sepsisului, precum şi cauzele obişnuite ale sepsisului sunt descrise în **Capitolul 8**. Această secţiune descrie câteva infecţii bacteriene specifice şi mai puţin frecvente care provoacă boala multisistemică la o gazdă imunocompetentă.

Leptospiroza

Leptospiroza este o zoonoză produsă de spirochete din specia *Leptospira interrogans*. Au fost identificate peste 200 de serotipuri, cele mai importante tipuri responsabile de infecţia la om fiind:

- *L. i. icterohaemorrhagiae* (gazda obişnuită: rozătoare)
- *L. i. canicola* (câini şi porci)
- *L. i. hardjo* (bovine)
- *L. i. pomona* (porci şi bovine).

Leptospira este excretată prin urina animalelor şi pătrunde în organismul uman prin soluţii de continuitate cutanată, prin mucoase intacte sau, mai rar, prin ingestia apei contaminate. Microorganismul poate supravieţui câteva zile în apele dulci, calde şi până la 24 ore în apele sărate. Deşi cazurile uşoare rămân nediagnosticate, în Anglia şi Ţara Galilor sunt raportate anual între 50 şi 100 de îmbolnăviri. Boala are un caracter ocupaţional, fiind întâlnită îndeosebi la fermieri, veterinari şi alte categorii de persoane care lucrează cu animale. De asemenea, boala este asociată cu activităţi recreative care cresc riscul de contact cu apa contaminată sau cu rozătoarele. Focare epidemice de leptospiroză s-au raportat în cursul inundaţiilor.

Tablou clinic

În 1896, Weil a descris o infecţie severă caracterizată prin icter, hemoragii şi alterarea funcţiei renale, determinată de *L. i. icterohaemorrhagiae*. Majoritatea infecţiilor sunt, însă, forme uşoare sau asimptomatice. Perioada de incubaţie în leptospiroză este de 7–14 zile. Clasic, boala evoluează în două faze. Prima fază este cea de leptospiremie

(bacteriemie), cu durata de aproximativ o săptămână, urmată după un interval de câteva zile de faza imunologică. Prima fază se caracterizează prin cefalee intensă, stare generală alterată, febră, anorexie și mialgii. Majoritatea pacienților prezintă hemoragii conjunctivale. Alte semne clinice sunt hepatosplenomegalia, adenopatia și erupții cutanate variate. În fază imunologică, de regulă, simptomele sunt atenuate și bolnavii se recuperează fără complicații. Totuși, în această fază a leptospirozei, meningita este frecventă, iar LCR prezintă limfocitoză.

În formele severe nu există o delimitare clară între cele două faze. După simptomele inițiale, pacientul dezvoltă insuficiență hepatică și renală, anemie hemolitică și șoc. Unele forme severe pot prezenta insuficiență cardiacă și hemoragii pulmonare. În general, mortalitatea este 10%, cu o rată de 15–20% la vârstnici.

Diagnostic

Diagnosticul este în principal clinic. În prima fază, diagnosticul bacteriologic se poate realiza prin izolarea agentului etiologic din hemoculturi sau din cultura LCR, însă necesită atât medii speciale, cât și o durată prelungită (câteva săptămâni) pentru pozitivarea culturilor. Metoda PCR este utilă pentru identificarea ADN-ului bacterian din sânge sau urină. Identificarea bacteriei din urină este posibilă din faza a doua, perioadă în care are loc excreţia leptospirei prin urină. În mod obişnuit, diagnosticul este serologic. Anticorpii specifici IgM apar la finalul primei săptămâni. O creştere în dinamică de patru ori a titrului de anticorpi confirmă, retrospectiv, diagnosticul de boală. Anticorpii sunt detectaţi prin testul de aglutinare microscopică. Caracteristic leptospirozei este leucocitoza, iar pentru formele severe, trombocitopenia şi creşterea creatininfosfokinazei.

Tratament

Terapia antibiotică instituită precoce limitează evoluția infecției. Penicilina și ceftriaxona sunt antibiotice de elecție pentru formele severe. Deși eficacitatea terapiei antibiotice este controversată în formele ușoare, doxiciclina este considerată antibioticul optim pentru aceste forme. Insuficienţa hepatorenală necesită terapie suportivă corespunzătoare.

Bruceloza

Bruceloza (febra de Malta, febra ondulantă) este determinată de diferite specii de *Brucella*, cocobacil intracelular Gram-negativ. Infecția este o zoonoză, întâlnită la diferite specii de animale (capre, oi, bovine) și are o largă distribuție la nivel mondial. Cea mai mare incidență a bolii este întâlnită în regiunea mediteraneană, tropicală și Orientul Mijlociu. Aproximativ 500.000 cazuri noi sunt raportate anual la nivel mondial.

Frecvent, infecţia se realizează pe cale orală, prin consumul de lapte nepasteurizat provenit de la animale infectate, îndeosebi capre şi bovine. Ocazional, boala se poate realiza pe cale respiratorie, genitală sau prin contaminarea soluţiilor de continuitate cutanată. Boala are un caracter ocupaţional. Totuşi, extrem de rar, se poate transmite şi interuman. Iniţial, bacilii pătrund în sistemul limfatic și sunt cantonați la nivelul ganglionilor limfatici. Ulterior, aceștia disemnează pe cale hematogenă, pentru ca în final să se localizeze la nivelul sistemului reticulo-endotelial.

Tablou clinic

Perioada de incubație în infecția acută este de 1–3 săptămâni. Debutul este insidios, cu stare generală alterată, astenie, cefalee, mialgii generalizate și transpirații nocturne. Caracteristic este aspectul ondulant al febrei, însă aceasta poate fi și continuă sau intermitentă. Manifestările clinice includ limfadenopatie, hepatosplenomegalie, sacroileită, artrită, osteomielită, epididimo-orhită, meningoencefalită și endocardită.

Bruceloza netratată poate evolua sub forma unei infecţii cronice, cu durată mai mare de un an, caracterizată prin ușoară fatigabilitate, mialgii, episoade de febră, depresie și splenomegalie. Bruceloza localizată este o formă clinică de boală lipsită de manifestări sistemice. Localizările predilecte sunt la nivel osteoarticular, splenic, endocardic, pulmonar, urinar sau la nivelul sistemului nervos.

Diagnostic

În faza acută diagnosticul este confirmat de izolarea bacteriei din hemoculturi sau culturi din măduva osoasă, rata de pozitivare fiind mai mare de 50% (mai ales în cazul *B. melitensis*). Culturile necesită o perioadă prelungită pentru pozitivare. În bruceloza cronică, testele serologice au o valoare deosebită. Metoda standard în diagnosticul serologic este testul de aglutinare, efectuat în dinamică (la interval de 4 săptămâni), care demonstrează o creștere de patru ori a titrului de anticorpi (>1/160). Creșterea titrului de anticorpi tip IgG este dovada unei infecții curente sau recente; testul negativ exclude infecția cronică. În bruceloza localizată titrul de anticorpi este scăzut; din acest motiv, diagnosticul este stabilit prin identificarea bacteriei din culturile obținute din organele afectate. De asemenea, sunt disponibile teste PCR cu specificitate de specie.

Tratament și măsuri de prevenire

Tratamentul antibiotic constă în asocierea de doxiciclină, rifampicină și aminoglicozide (preferabil gentamicina). Prevenirea și controlul infecției constau în aplicarea măsurilor de igienă corespunzătoare îndeosebi în timpul cotactului cu animale infectate, eradicarea infecției la animale prin vaccinare şi pasteurizarea laptelui. Nu există vaccin disponibil pentru uzul uman.

Listerioza

Listeria monocytogenes este un microorganism cu largă distribuție în natură, mai ales în sol şi în materiile în descompunere. *Listeria monocytogenes* poate infecta atât omul, cât şi variate specii animale. Cea mai frecventă cale de transmitere la om este prin intermediul alimentelor contaminate. Bacteria poate creşte la temperaturi scăzute (până la 4°C); produsele alimentare cel mai frecvent contaminate sunt brânza nepasteurizată, legumele crude și pateul de pui. Listerioza este o infecție rară, dar extrem de severă care afectează cu precădere nou-născuţii, femeile însărcinate, vârstnicii și pacienții imunocompromişi. La adulții sănătoşi, *L. monocytogenes* reprezintă o cauză recunoscută de gastroenterită (cu caracter autolimitat), dar incidența bolii nu este cunoscută.

La femeia însărcinată, infecția cu *Listeria* se poate manifesta sub formă de sindrom pseudogripal, însă infecția fetală poate determina avort septic, naștere prematură sau făt mort. Tratamentul precoce al infecției în sarcină poate preveni aceste consecințe; totuşi, mortalitatea fetală este aproximativ 50%. La vârstnici și la pacienți imunocompromişi, *Listeria* poate evolua cu bacteriemie, meningoencefalită sau cu variate infecții localizate.

Diagnosticul este confirmat prin identificarea bacteriei din hemoculturi, culturi din LCR sau din alte prelevate biologice. Tratamentul de elecție constă în asocierea de ampicilină și gentamicină. Alternative terapeutice, de asemenea eficiente, sunt sulfametazol-trimetoprim sau meropenem. *Listeria* este rezistentă la cefalosporine.

Febra Q

Febra Q este o zoonoză determinată de *Coxiella burnetii*, bacterie intracelulară Gram-negativ. Infecția are o distribuție largă la animale domestice, animale de fermă, păsări și artropode. Căpușa reprezintă vectorul principal de transmitere a agentului patogen. Modul de transmitere la om este variabil: prin praf, aerosoli și lapte nepasteurizat provenit de la bovine bolnave. Sporii reprezintă forma de supraviețuire a bacteriei în condiții de mediu extreme şi pentru

perioade lungi de timp. Doza infectantă este foarte redusă, astfel, că este necesar contact minim cu animalul pentru realizarea transmiterii la om. De exemplu, s-a raportat un focar epidemic într-un sat pe unde trecuseră oi bolnave. Un focar extins din Olanda (cu peste 4.000 de îmbolnăviri) s-a datorat afectării unei ferme de capre, aflată la o distanţă de 5 km.

Tablou clinic

Simptomatologia debutează insidios la 2–4 săptămâni de la momentul infectării și se manifestă prin febră, sindrom pseudogripal cu mialgii și cefalee. Infecția acută se vindecă spontan, însă se poate complica cu pneumonie sau hepatită. La femeia însărcinată, infecția produce afectare fetală severă. Ocazional, infecția se poate croniciza și se manifestă prin: endocardită, miocardită, uveită, osteomielită sau alte localizări ale infecției.

C. burnetii este un microorganism intracelular care nu crește pe medii de cultură standard. Boala este diagnosticată serologic utilizând teste de imunofluorescenţă. Diagnosticul diferențial între infecția acută și cea cronică se bazează pe identificarea anticorpilor pentru două antigene bacteriene diferite. Testul PCR are sensibilitate redusă.

Tratament

Tratamentul cu doxiciclină sau azitromicină reduce durata manifestărilor acute şi, conform unor dovezi, aceste antibiotice pot reduce incidența sechelelor cronice. În formele cronice, inclusiv în endocardită, doxiciclina se asociază cu rifampicina sau hidroxiclorochina, iar tratamentul antibiotic este de lungă durată. Totuşi, infecţia nu este sigur eradicată. La pacienții cu risc ridicat, există posibilitatea vaccinării.

Boala Lyme

Boala Lyme este produsă de spirochete din genul Borrelia. În SUA, *B. burgdorferi* reprezintă singurul agent etiologic, iar în Europa speciile implicte sunt *B. burgdorferi, B. afzelii* și *B. garinii*. Boala Lyme este o zoonoză întâlnită la căprioare și alte animale sălbatice. Incidența bolii a crescut, fiind răspândită în SUA, Europa, Rusia și estul Asiei. Infecția este transmisă de la animal la om prin intermediul căpușelor din genul *Ixodes*, familia *Ixodidae*, îndeosebi în zone rurale împădurite, pe parcursul primăverii și începutul verii. În zonele endemice pentru alte infecții transmise de căpuşe precum *Ehrlichia*, pot să apară coinfecții.

Tablou clinic

Boala precoce, localizată, apare la o săptămână de la momentul muşcăturii de căpuşă și se manifestă printr-o erupţie maculară, roşie, numită eritem migrator (vezi **Fig. 20.22**), adenopatie, acompaniate de febră și cefalee. Majoritatea pacienților se vindecă spontan în acest stadiu al bolii, fără a prezenta ulterior alte semne sau simptome. După un interval de câteva zile sau săptămâni, un număr redus de pacienţi pot dezvolta boala precoce diseminată, caracterizată prin multiple leziuni de tip eritem migrator. În acest stadiu şi în absența tratamentului, infecţia poate determina afectare neurologică (meningite, encefalite, nevrite periferice sau ale nervilor cranieni, radiculite), afectare cardiacă (mai frecventă în SUA), mialgii şi artrite. Boala Lyme tardivă este rară și se caracterizează prin artrită cronică, encefalomielită sau alte manifestări neurologice, precum și acrodermatită cronică atrofică. Manifestările bolii din stadiul tardiv sunt rezultatul unor mecanisme mediate imun. Astfel, deși tratamentul antibiotic trebuie instituit pentru eradicarea infecției persistente, nu există dovezi care să susțină rolul unei terapii prelungite.

Fig. 20.22 Eritem migrator la locul muşcăturii de căpuşă.

Diagnostic

Manifestările clinice și contextul epidemiologic sunt foarte sugestive pentru diagnostic. Prezența eritemului migrator, apărut după o expunere cu risc nu necesită teste de diagnostic (testele fiind negative în acest stadiu al bolii), dar impune tratament antibiotic. Diagnosticul poate fi rar confirmat prin izolarea agentului etiologic în sânge, leziuni cutanate sau LCR. Diagnosticul de confirmare se realizează prin teste serologice deoarece, numai foarte rar, bacteria poate fi izolată din sânge, LCR sau din leziunea cutanată. Anticorpii tip IgM sunt detectabili în prima lună de boală, iar anticorpii IgG sunt invariabil prezenți în faza tardivă. Totuşi, un rezultat serologic poate fi fals-pozitiv; din acest motiv, un test inițial pozitiv trebuie confirmat prin metoda imunoblot (Western blot). Prezența anticorpilor tip IgG confirmă o expunere anterioară și, mai puțin o infecție activă.

Tratament

În faza precoce a bolii se recomandă amoxicilina sau doxiciclina, tratamentul determinând o scurtare a duratei bolii la 50% din pacienţi. În faza precoce diseminată sau în faza tardivă se recomandă ceftriaxon, intravenos, timp de 2–4 săptămâni. Pentru prevenirea infecţiei, în zonele cu risc se vor utiliza substanţe repelente pentru căpuşă şi îmbrăcăminte de protecţie. De asemenea, pentru a reduce riscul de transmitere a bacteriei la om, este esenţială îndepărtarea căpuşei în primele 48 de ore de la muşcătură. Căpuşa se extrage cu o pensă adecvată, aplicată aproape de punctul de atașare la piele și apoi retrasă prin tracțiune blândă. Profilaxia cu antibiotice după muşcătura de căpuşă este controversată; nu este justificată utilizarea de rutină nici în zonele endemice. Nu există un vaccin eficient.

Tularemia

Tularemia este o zoonoză produsă de *Francisella tularensis*, cocobacil Gram-negativ, rezervorul de infecție fiind rozătoarele. Există variate modalități de transmitere a infecției: prin vectori (artropode), prin contactul cu animale infectate (bacteria pătrunde prin leziuni cutanate minore sau prin mucoase), prin consumul de apă contaminată sau de carne nepreparată termic.

Infecția este răspândită în America de Nord, nordul Europei și Asia; subspecia tip A (cea mai virulentă) este întâlnită doar în SUA. Tularemia este relativ rară şi afectează persoanele care vin în contact direct cu animale bolnave (ex. vânători). În Europa, îndeosebi în Scandinavia, sunt înregistrate 800 cazuri anual.

Perioada de incubație este de 2–7 zile, urmată de manifestări generale. Cea mai frecventă formă clinică este tularemia ulceroglandulară. Aceasta se caracterizează prin apariția la nivelul locului de inoculare a unei papule care ulcerează și asociază adenopatie sensibilă la palpare, supurativă. Rar, infecția evoluează cu bacteriemie, septicemie, pneumonie sau meningită. În absenţa tratamentului, aceste forme clinice prezintă o rată crescută a mortalităţii.

În mod clasic, diagnosticul este confirmat prin teste serologice, rezultatul bacteriologic al culturilor fiind, în general, negativ. În prezent, metoda PCR este testul de diagnostic standard.

Aminoglicozidele și fluorochinolonele sunt cele mai eficiente antibiotice în tratamentul tularemiei. Doxiciclina poate fi utilizată în formele ușoare ale infecției.

Lecturi suplimentare

Hu LT. Lyme disease. *Ann Intern Med* 2016; 164:ITC65–ITC80.
Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RHH et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch Chronic Q Fever Database. *J Clin Microbiol* 2014; 52:1637–1643.
Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:113–124.

INFECȚIILE BACTERIENE TROPICALE ÎN ȚĂRI ÎN CURS DE DEZVOLTARE

Infecțiile cutanate, subcutanate și oculare

Lepra (boala Hansen)

Lepra este produsă de *Mycobacterium leprae*, bacil acido-rezistent. Spre deosebire de alte micobacterii, acesta nu crește pe medii artificiale sau culturi tisulare. Cu excepția animalului armadillo (cu nouă benzi), omul este singura gazdă naturală pentru *M. leprae*.

OMS asigură un program de tratament gratuit pentru lepră din anul 1995. Campania de control a acestei boli a avut un succes imens, cu peste 16 milioane de pacienți vindecați de la începutul anului 2000. Numărul pacienților cu lepră activă a scăzut de la 5,4 milioane în 1985 la aproximativ 175.000 la finalul anului 2015, în special datorită implementării programelor de terapie supravegheată. Majoritatea cazurilor active de lepră sunt înregistrate în prezent în India și Brazilia. OMS a elaborat Strategia Globală de combatere a Leprei (Global Leprosy Strategy), cu rolul de a obține eradicarea completă a bolii.

Modul de transmitere a infecției nu este pe deplin cunoscut, însă cel mai probabil este realizat prin intermediul secrețiilor nazale. Infecția este asociată cu condiții precare de trai și supraaglomerare. Evoluția infecției spre boala clinic manifestă este dependentă de diferiți factori. Bărbații sunt mai susceptibili decât femeile. Există o predispoziție genetică, demonstrată de studii efectuate pe gemeni. Totuși, cel mai important factor este răspunsul imun mediat celular.

Sunt recunoscute două ***tipuri polare*** ale leprei, dar majoritatea pacienților prezintă manifestări intermediare de tip „borderline" (vezi **Fig. 20.23**):

- ***Lepra tuberculoidă*** reprezintă boala localizată și se întâlnește la pacienți cu un răspuns viguros al imunității mediate celular (IMC). Ca răspuns la antigenul bacterian, celulele T (subsetul Th1), prin eliberarea de interferon activează macrofagele cu scopul distrucției bacilare. În acest proces se asociază și o distrugere tisulară.
- ***Lepra lepromatoasă*** este infecția generalizată care se manifestă la indivizi cu un răspuns slab al imunității mediate celular. Macrofagele tisulare nu pot fi activate, iar bacilii se multiplică intracelular. Limfocitele Th2 stimulate produc citokine.

Clasificarea bolii, elaborată în 1960 și considerată standardul de aur, cuprinde cinci grupe clinico-patologice (vezi **Fig. 20.24**). Totuși, conform obiectivelor terapeutice, OMS a definit două clase importante ale bolii:

- ***Lepra paucibacilară*** caracterizată prin cel mult cinci leziuni cutanate, fără evidențierea bacililor pe frotiu
- ***Lepra multibacilară*** caracterizată prin cel puțin șase leziuni și evidențierea bacililor pe frotiu.

Examenul microbiologic al frotiurilor din prelevatul leziunii nu este întotdeauna posibil (accesibil), diagnosticul stabilindu-se pe criterii clinice. Astfel, există riscul unui diagnostic incorect, respectiv a supraestimarii diagnosticului de lepră paucibacilară și a instituirii unui tratament necorespunzător. Totuși, regimurile terapeutice elaborate de OMS au avut un succes remarcabil.

Tablou clinic

Perioada de incubație este între 2 și 6 ani, cu variații de la câteva luni până la 20 ani. Debutul este de obicei insidios (deși s-au raportat și cazuri cu debut acut). Bolnavul prezintă leziuni cutanate, afectare nervilor periferici și simptome de boală febrilă acută.

Diagnostic

Diagnosticul de lepră este în principal clinic, bazat pe manifestările caracteristice: pete cutanate hipopigmentate/roșiatice cu pierderea sensibilității locale și îngroșarea nervilor periferici. Confirmarea bacteriologică constă în identificarea microscopică a bacililor acido-alcoolo-rezistenți pe frotiurile obținute din leziunile cutanate. De asemenea, biopsiile din nervii afectați sunt deosebit de utile diagnosticului. Metoda PCR de detectare a ADN-ului *M. leprae* este posibilă în toate formele de lepră și poate fi utilizată pentru a evalua eficacitatea tratamentului.

Tratament

Tratamentul antimicrobian bazat pe asocierea unor antibiotice (terapie multidrog) este esențial datorită creșterii rezistenței agentului patogen (în diferite zone, aproximativ 40% dintre tulpini au devenit rezistente la dapsonă). Schema actuală, propusă de OMS, pentru tratamentul leprei, este prezentată în **Cadranul 20.49**; cazurile severe de boală necesită tratament de lungă durată. Este obligatorie evaluarea răspunsului terapeutic prin urmărirea pacienților și realizarea examenului bacteriologic al frotiurilor (unde este posibil). După inițierea tratamentului sunt posibile reacții imunologice, mai ales în lepra lepromatoasă sau în formele intermediare de tip „borderline" (vezi **Cadranul 20.50**).

Pacientul trebuie instruit referitor la modalitatea de autoîngrijire pentru prevenirea ulcerelor la nivelul extremităților (mâini, picioare). Încălțămintea de pânză cu talpă amortizantă poate oferi protecție.

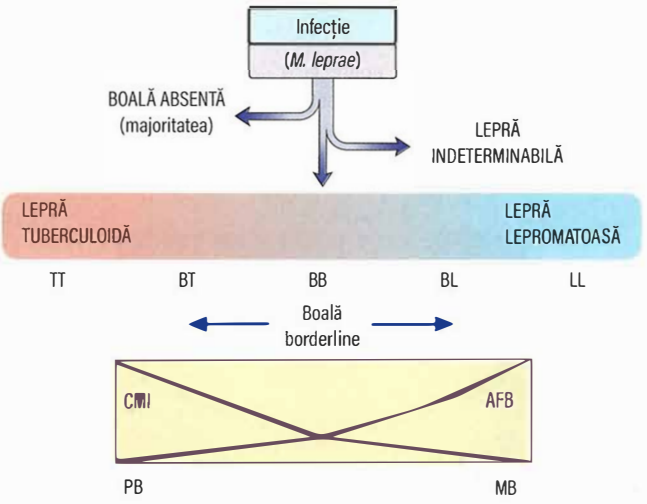


Fig. 20.23 Spectrul clinic în lepră conform combinării clasificărilor Ridley–Jopling și OMS. BAAR, bacil acid-alcoolo-rezistent (AFB, acid-fast bacilli); BB, borderline (sau forma intermediară); BL, forma borderline lepromatoasă; BT, forma borderline tuberculoidă; IMC, imunitate mediată celular; LL, lepra lepormatoasă; MB, multibacilară; P, paucibacilară; TT, lepra tuberculoidă.

Lepra necesită tratament în centre specializate, care asigură inclusiv fizioterapie și terapie ocupațională. Tratamentul chirurgical și fizioterapia dețin un rol important în terapeutica ulcerului trofic, a deformațiilor de la nivelul mâinilor, picioarelor, feței.

Prognosticul în lepra tuberculoidă este favorabil, chiar în absența tratamentului; lepra lepromatoasă are caracter progresiv fără tratament.

Profilaxie

Prevenirea și controlul leprei depind de rapiditatea instituirii tratamentului la pacienții infectați, îndeosebi la cei cu lepră lepromatoasă sau de tip "borderline", în vederea reducerii rezervorului bacterian.

Antrax

Antraxul este produs de *Bacillus anthracis*, bacil Gram-pozitiv care are capacitate de a produce spori foarte rezistenți la condiții extreme de temperatură și umiditate. *Bacillus anthracis* produce o toxină care îi conferă proprietățile de virulență. Boala este mai frecventă în Africa și sudul Asiei. Datele de supraveghere a bolii sunt limitate, însă se estimează o incidență anuală globală de zeci de mii de cazuri. În Europa și SUA sunt raportate doar cazuri sporadice. Transmiterea infecției este realizată prin contact direct cu un animalul infectat, fiind mai frecventă la fermieri, măcelari, furnizori de lână și piei de animale. În SUA au fost înregistrate cazuri apărute după utilizarea deliberată a sporilor de antrax în scop de bioterorism.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 1–10 zile.

Antraxul cutanat este cea mai frecventă formă a bolii. Se caracterizează prin apariția unei leziuni maculopapuloase, eritematoase, de dimensiuni reduse, inițial nedureroasă. În evoluție, leziunea devine veziculă care se ulcerează. Caracteristică este escara neagră prezentă în centrul leziunii. Infecția are caracter autolimitat la majoritatea pacienților. Ocazional se remarcă edem perivezicular și adenopatie regională, acompaniate de manifestări sistemice corespunzătoare toxemiei.

Antraxul respirator (boala sortatorilor de lână) este rezultat al inhalării sporilor. Se manifestă prin febră, tuse seacă, durere retrosternală și, de regulă, colecții pleurale. În absența tratamentului, mortalitatea este de 90%. În SUA, mortalitatea la cazurile secundare bioterorismului a fost de 45%, în pofida tratamentului administrat.

Antraxul gastrointestinal se datorează consumului de carne contaminată, insuficient preparată termic. Boala se manifestă prin gastroenterită acută severă, uneori cu hematemeză și diaree cu sânge. În unele cazuri, toxina difuzează sistemic determinând instalarea şocului şi deces.

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat bacteriologic prin identificarea bacteriei pe frotiul obținut din leziunile cutanate, prin izolarea şi identificarea din hemoculturi sau din alte prelevate biologice. Teste serologice realizate prin metoda ELISA evidenţiază anticorpii anti-bacterieni și anti-toxină. De asemenea, diagnosticul poate fi confirmat prin metoda PCR.

Cadranul 20.49 Regimuri terapeutice recomandate în lepră la adult (ghid OMS modificat)

Lepra multibacilară (LL, BL, BB)	Lepra paucibacilară (BT, TT)
• Rifampicină 600 mg o dată pe lună, sub supraveghere medicală • Clofazimina 300 mg o dată pe lună, sub supraveghere medicală • Clofazimina 50 mg zilnic, autoadministrare • Dapsona 100 mg zilnic, autoadministrare • Durata tratamentului: 12 luni	• Rifampicină 600 mg o dată pe lună, sub supraveghere medicală • Dapsona 100 mg zilnic, autoadministrare • Durata tratamentului: 6 luni **Lepra paucibacilară monolezională** • Rifampicina 600 mg • Ofloxacin 400 mg • Minociclină 100 mg } doză unică

BB, borderline; BL, borderline lepromatous; BT, borderline tuberculoid; LL, lepromatous; TT, tuberculoid.

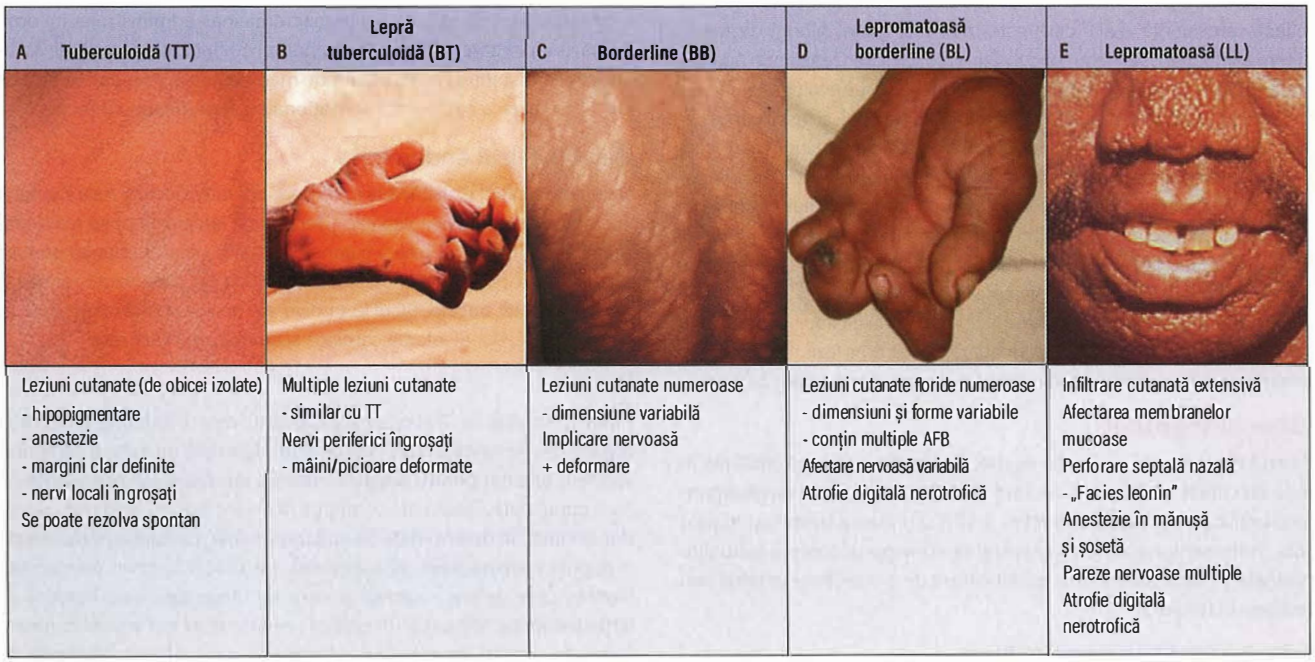


Fig. 20.24 Spectrul clinic în lepră. BAAR, bacilli acid-alcoolo-rezistenți (AFB, acid-fast bacilli.) (*C, Preluare din Cohen J, Powderly JG. Infectious Diseases, 3rd edn. London: Mosby; 2010, with permission. E, From Goering R et al.* Mims' Medical Microbiology, *5th edn. London: Mosby; 2013, courtesy of DA Lewis, cu permisiune.)*

Cadranul 20.50 Reacții care apar în lepră după inițierea tratamentului anti-micobacterian

Tip 1
- Apar în forma intermediară, de tip borderline
- Reacții de hipersensibilitate tip IV
- Durează multe luni de zile
- Reacții de exacerbare (→TT) sau reacții de atenuare (→BB)
- Paralizii cu debut brusc în reacțiile de exacerbare
- Tratament:
  - Predinsolon

Tip 2 (eritem nodos lepros)
- Apare în lepra lepromatoasă
- Reacție de hipersensibilitate tip III (prin formare de complexe imune)
- Durează zile sau săptămâni:
  - Febră
  - Artralgii
  - Noduli subcutanați
  - Iridociclită
- Rară după introducerea clofaziminei în tratament
- Tratament:a
  - Analgezic
  - Clofazimina (dacă nu a fost inițiată anterior)
  - Prednisolon în caz de afectare oculară
  - Continuarea tratamentului anti-micobacterian

[a]Talidomida nu mai este utilizată în tratamentul reacțiilor din lepră. BB, borderline, TT, tuberculoid

Tratament

Ciprofloxacina este considerată antibioticul de elecție. În formele ușoare de antrax cutanat este recomandat tratamentul oral, timp de 2 săptămâni. În formele severe, sunt necesare doze crescute, administrate intravenos, precum și tratament suportiv pentru menținerea funcțiilor vitale. Utilizarea anticorpilor monoclonali (raxibacumab) a demonstrat o creștere a duratei de supraviețuire în antraxul respirator la animalele de laborator. Orice caz suspectat trebuie raportat autorităților sanitare.

Măsuri de prevenire şi control

Orice animal infectat decedat trebuie incinerat, iar zona contaminată trebuie dezinfectată. Vaccinarea animalelor (în ferme mici) previne răspândirea contaminării, însă trebuie efectuată anual. Un vaccin uman este disponibil pentru cei cu risc ridicat; profilaxia post-expunere constă în administrarea de ciprofloxacină. Unele țări au stabilit legislații în domeniul sănătății publice în scopul de a limita și controla eventualele situații de utilizare deliberată a sporilor de antrax.

Ulcerul micobacterian (ulcerul Buruli)

Ulcerul Buruli, produs de *Mycobacterium ulcerans*, este întâlnit în regiuni rurale tropicale, cu umiditate ridicată, mai ales în Africa. La nivelul OMS sunt înregistrate aproximativ 2000 cazuri anual, însă acestea nu reflectă prevalența reală, care este mult mai mare. Modul de transmitere a infecției este necunoscut. Clinic se caracterizează prin apariția unui nodul subcutanat de dimensiuni reduse, care evoluează ulterior spre ulcerare, afectând și țesutul subcutanat, mușchii și fasciile musculare, mai rar osul. În evoluție, ulcerul prezintă dimensiuni mari, este imprecis delimitat și cu o bază necrotică datorită prezenței micolactonei (toxină produsă de micobacterie). Examenul frotiului obținut din leziunile necrotice evidențiază numeroși bacilli acido-rezistenți; testul PCR este disponibil și util pentru diagnostic. Tratamentul constă în administrarea de rifampicină în asociere cu unul dintre următoarele antibiotice: streptomicină, claritromicină sau moxifloxacină, timp de 8 săptămâni. În majoritatea cazurilor apare vindecarea leziunilor. Formele severe necesită debridarea chirurgicală, eventual transplant cutanat.

Ulcerul tropical

Ulcerul tropical este o infecție nespecifică polimicrobiană, întâlnită în zone cu climat umed, cald. Au fost descrise numeroase microorganisme implicate în etiologia infecției, însă nici una nu este caracteristică bolii. Tratamentul constă în igienizarea corespunzătoare a leziunilor cutanate și, dacă se impune, administrare de antibiotice (empiric sau conform culturilor).

Treponematoze endemice

Pian

Infecția denumită pian (produsă de *Treponema pallidum* subspecia pertenue) este cea mai frecventă și răspândită infecție treponemică endemică, deși a fost eradicată în multe regiuni ale lumii. Cele mai frecvente cazuri sunt înregistrate în prezent în Africa de Vest și Pacificul de Sud. După o perioadă de incubație de câteva săptămâni sau luni, primele mainfestări constau în apariția unei reacții inflamatorii la nivelul locului de inoculare, din care poate fi izolată bacteria. Diseminarea bacteriană determină apariția de multiple papule care conțin treponeme, dispuse îndeosebi la nivel plantar sau palmar. Afectarea osoasă interesează în special oasele lungi și ale mâinii.

Aproximativ 10% dintre pacienți dezoltă o infecție tardivă. Extinderea leziunilor osteolitice poate cauza distrucții și deformări la nivelul oaselor craniene, faciale, articulațiilor interfalangiene sau oaselor lungi. Hiperkeratoza plantară este caracteristică. Asemănător sifilisului, în evoluția bolii există o perioadă de latență între faza precoce și faza tardivă a infecției, însă tulburările neurologice și cardiologice sunt absente.

În regiunile endemice, diagnosticul este clinic. Diagnosticul de laborator constă în identificarea treponemei din leziuni exudative prin microscopie în câmp întunecat. Testele serologice pozitive nu permit diagnosticul diferențial cu sifilisul. Teste rapide specifice nu permit diferențierea între o infecție în antecedente și cea curentă. Deși în prezent nu este disponibil la scară largă, diagnosticul prin metoda PCR ar putea deveni un element esențial în campania de eradicare a infecției.

Antibioticul de elecție este azitromicina, administrată în doză unică, terapie care a înlocuit tratamentul cu benzatinpenicilină. Azitromicina a fost introdusă pe Lista de medicamente esențiale emisă de OMS, ca parte a strategiei internaționale de eradicare a infecției.

Bejel (sifilisul endemic)

Bejel este o infecție răspândită în Africa, Orientul Mijlociu și Asia Centrală. Transmiterea agentului etiologic (*Treponema endemicum*) se realizează prin contact direct cu leziuni cutanate sau prin salivă. Leziunea primară poate fi ușor nediagnosticată, fiind o leziune de dimensiuni reduse la nivelul cavității bucale. Stadiile tardive ale bolii sunt asemănătoare cu cele din sifilis, dar afectarea cardiacă și neurologică sunt rare.

Pinta

Pinta (produsă de *Treponema carateum*) este o infecție limitată la regiuni din America Centrală și de Sud. Nu există un sistem de supraveghere eficient pentru această infecție, iar datele de prevalență nu sunt cunoscute. Pinta este o infecție la nivel cutanat, fiind mai ușoară decât infecțiile determinate de alte treponeme. Leziunea primară este o papulă eritematoasă, pruriginoasă, de obicei la nivel palmar sau plantar, care devine rugoasă și care nu ulcerează. Este însoțită de limfadenopatie regională. În stadiul următor apar noi leziuni cutanate (timp de un an) asociate cu adenopatie generalizată. Leziunile se vindecă, lăsând pielea hiperpigmentată sau depigmentată.

Diagnosticul pentru bejel și pintă se bazează pe manifestările clinice. Tratamentul constă în administrare de benzatinpenicilină sau azitromicină. Comparativ cu pianul, sistemul de monitorizare, diagnostic și tratament al acestor infecții este mai puțin coerent.

Trahomul

Trahomul este o infecție produsă de *Chlamydia trachomatis*, bacterie intracelulară. De asemenea, microorganismul este răspunzător şi de variate infecții cu transmitere sexuală (vezi p. 1416). Trahomul este cea mai frecventă cauză de orbire la nivel mondial. În prezent sunt estimate aproximativ 21 milioane cazuri de infecții active și aproximativ 2 milioane cazuri de orbire cauzate de trahom. Boala este caracteristică mediilor sărace, în special din zona tropicală și Orientul mijlociu. Este frecventă la copii și se transmite prin contact direct sau prin intermediul muștelor. Boala poate fi prevenită prin măsuri adecvate. Infecția izolată este autolimitată, însă infecțiile repetate conduc la boli oftalmice cronice.

Tablou clinic

Infecția este bilaterală și debutează la nivelul conjunctivei, cu o importantă inflamație foliculară, urmată de formare de cicatrici. Leziunile la nivelul pleoapei superioare vor determina entropion, expunând corneea la abraziunea produsă de gene (trichiază). Cicatricile corneene rezultate pot conduce la orbire.

Nou-născutul prezintă un risc crescut de infectare, putând dezvolta forma acută de trahom.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul este în general clinic.

Tratamentul de elecție constă în administrarea orală de azitromicină în doză unică, însă reinfecția este frecventă și necesită repetarea tratamentului. În unele zone endemice, de rutină, se practică administrarea antibioticului în masă la copii. Uneori este necesară intervenția chirurgicală pentru reconstrucța pleoapelor și tratamentul opacităților corneene.

Prevenirea bolii

Educația sanitară a populației, îmbunătățirea sistemelor de furnizare a apei și a condițiilor de salubritate, precum și raportarea precoce a cazurilor de infecție pot reduce semnificativ prevalența bolii. Strategia abordată la nivel internațional pentru controlul trahomului, strategie denumită cu acronimul „SAFE", cuprinde următoarele măsuri:

- chirurgicale
- antibioticoterapia
- igienizarea feței
- îmbunătățirea calității mediului.

Parteneriatul global al OMS pentru eradicarea trahomului include numeroase țări; Iran, Nepal și Ghana sunt ultimele țări endemice care vor fi declarate cu infecția eradicată.

Lecturi suplimentare

Mitjà O, Marks M, Konan DJ. Global epidemiology of yaws: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2015; 3:e324–331.
Stamm LV. Pinta: Latin America's forgotten disease? *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93:901–903.
https://www.who.int/lep/epidemiology/en/. *Leprosy*.

Infecțiile gastrointestinale

Holera

Holera este determinată de *Vibrio cholerae*, bacil Gram-negativ, încurbat, flagelat. Microorganismul este distrus la temperatura de 100°C în câteva secunde, însă persistă la temperatură de îngheț timp de 6 săptămâni.

În mod tradițional, câmpiile fertile și umede ale râului Gange din Bengalul de Vest au fost considerate „leagănul" holerei. Cu toate acestea, o serie de pandemii au răspândit boala în întreaga lume, urmând de regulă rutele comerciale. A șaptea pandemie afectează și în prezent zone mari din Asia, Africa sub-Sahariană și America. Toate focarele de holeră, inclusiv ultima pandemie, au fost cauzate de V. cholerae O1. În anii 1990, un nou serogrup (O139 Bengal) a provocat epidemii în Bangladesh, India și Asia de Sud-Est, similare clinic cu cele provocate de subgrupul O1. Focarele de holeră sunt frecvente atunci când există perturbări în aprovizionarea cu apă sau deficiențe în salubrizare, de exemplu în cazul unor dezastre naturale sau a unui război. Peste un milion de cazuri de holeră au fost raportate în Yemen în ultimii 2 ani ai războiului civil din această țară.

Transmiterea bolii este realizată pe cale fecal-orală. Apa contaminată este principalul mod de diseminare a bolii. De asemenea, alimentele contaminate și contactul cu purtătorii agentului patogen contribuie la apariția unei epidemii. Aclorhidria și hipoclorhidria favorizează pasajul bacililor în intestinul subțire. La acest nivel, *V. cholerae* proliferează și eliberează o exotoxină responsabilă de o secreție masivă de lichid izoton în lumenul intestinal. În plus, toxina eliberează serotonină (5-hidroxitriptamină, 5-HT) din celulele enterocromafine intestinale, care activează reflexe secretorii la nivelul sistemului nervos enteric. *V. cholerae secretă* și alte toxine, precum toxina zonei occludens (ZOT, zona occludens toxin) și toxina accesorie a holerei (ACT, accessory cholera toxin), care contribuie la efectul patogen.

Tablou clinic

Perioada de incubație variază de la câteva ore la 6 zile. În majoritatea cazurilor, infecția este ușoară și nu poate fi diferențiată de diareea de alte cauze infecțioase. Infecția severă se manifestă prin debut brusc, cu diaree profuză, nedureroasă, urmată de vărsături. Aspectul caracteristic al scaunelor este acela de „apă de orez", cu urme de mucus. Pierderile masive de apă conduc la o deshidratare importantă, caracterizată prin enoftalmie, tegumente și mucoase uscate, oligurie. În absența terapiei de înlocuire a pierderilor de lichide, în decurs de câteva ore, se instalează șocul hipovolemic caracterizat prin tegumete reci, tahicardie, hipotensiune, cianoză periferică. Bolnavul poate prezenta crampe musculare severe. La copii pot să apară convulsii datorită hipoglicemiei.

Prognosticul este bun în condițiile unei rehidratări corecte, cu normalizare graduală clinică și a parametrilor biochimici în 1–3 zile.

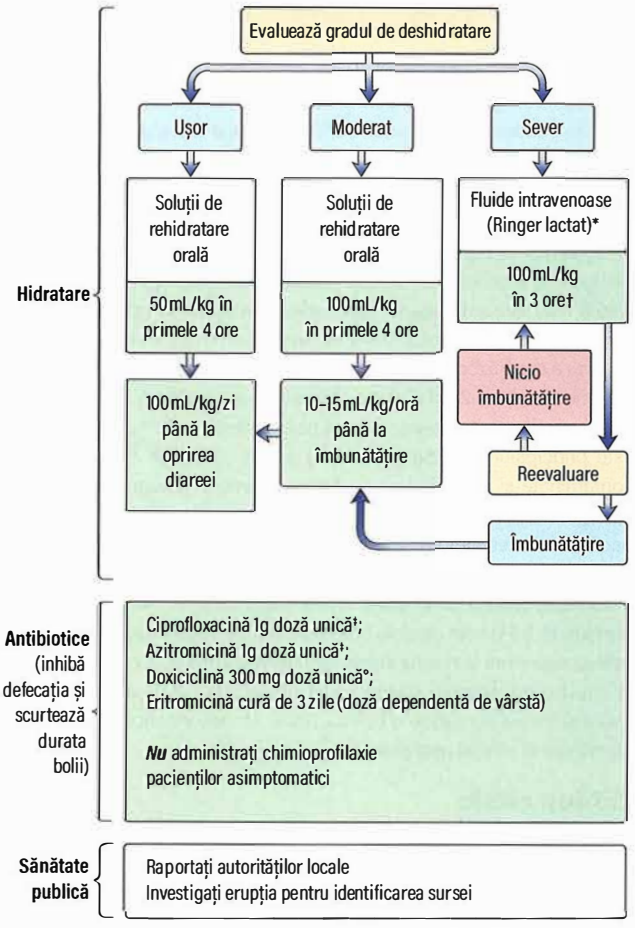
Diagnostic

Diagnosticul este în principal unul clinic. Examinarea frotiului nativ din scaun poate evidenția microorganisme mobile (deși acest lucru nu este criteriu de diagnostic, deoarece *Campylobacter jejuni* poate da un aspect similar). De asemenea, este disponibil un test rapid din scaun. Confirmarea diagnosticului și stabilirea sensibilității la antibiotice se realizează pe baza coproculturilor, prelevatul fiind obținut din scaunul emis sau cu tampon rectal. Holera este o boală care se raportează imediat autorităților de sănătate publică.

Tratament

Obiectivul principal al tratamentului este rehidratarea, deoarece terapia de rehidratare adecvată și eficientă a scăzut mortalitatea sub 1%. Deși rehidratarea orală este de obicei eficientă, în deshidratarea severă este necesară terapia intravenoasă (**Fig. 20.25**). Antibioticoterapia scurtează durata, severitatea bolii și se instituie numai pacienților cu deshidratare severă.

Eficiența ***soluțiilor de rehidratare orală (SRO)*** se bazează pe observația că glucoza (și alți carbohidrați) crește absorbția de sodiu și apă la nivelul intestinului subțire, chiar și în prezența mecanismului



* 0.9% ser fiziologic dacă Ringer nu este disponibil.
† 6 ore la copii <1 an.
‡ Doză la adulți: ajustare în funcție de vârstă.
° Nu la copii/adolescenți.

Fig. 20.25 Tratamentul holerei.

secretor cauzat de toxină. S-a demonstrat că adăugarea de amidon (rezistent la amilază) la SRO pe bază de glucoză crește absorbția lichidului. Soluțiile de electroliți pe bază de cereale, sunt la fel de eficiente ca SRO, reduc cantitatea de scaun eliminat și contribuie la rehidratare. OMS și UNICEF recomandă utilizarea SRO cu osmolaritate redusă (cu supliment de zinc) pentru toate tipurile de diaree deoarece eficacitatea este superioară riscului de hiponatremie. Soluțiile potrivite pentru rehidratare sunt enumerate în **Cadranul 20.36**.

Imunizarea este recomandată de OMS în situații potențiale sau reale de epidemie. Sunt disponibile două vaccinuri inactivate cu administrare orală. Măsurile esențiale de prevenire a bolii constau în igienă corespunzătoare și îmbunătățirea condițiilor de salubritate. În 2017, OMS a anunțat o nouă strategie denumită „Sfârșitul holerei până în 2030". Această strategie are vizează trei obiective:

- detectare precoce și răspuns rapid în cazul apariției de focare epidemice
- prevenirea apariției recurențelor de holeră în zonele cunoscute ca „puncte fierbinți"
- coordonarea asistenței tehnice, mobilizarea resurselor și consolidarea parteneriatului la nivel local și global.

Febra enterică

Peste 17 milioane de cazuri noi de febră enterică sunt înregistrate anual, în special în India și Africa, cauzând peste 150.000 decese anual. Febra enterică este o infecție sistemică, manifestată prin febră, cefalee și acuze abdominale. ***Febra tifoidă***, forma tipică a febrei enterice, este produsă de *Salmonella typhi*. ***Febra paratifoidă*** este o infecție asemănătoare, dar cu severitate mai redusă, produsă de *S. paratyphi* A, B sau C. Omul reprezintă gazdă naturală numai pentru *S. typhi*, care este transmisă prin intermediul apei sau alimentelor contaminate. Perioada de incubație este de 10–14 zile.

Tablou clinic

Infecția se realizează pe cale digestivă. La nivelul intestinului subțire are loc invazia peretelui intestinal prin plăcile Peyer, diseminarea bacililor în ganglionii limfatici regionali, urmată de diseminare hematogenă. Debutul bolii este insidios și nespecific, cu febră intermitentă, cefalee și dureri abdominale. Examenul clinic, în fazele inițiale ale bolii, relevă sensibilitate abdominală la palpare, hepatosplenomegalie, adenopatie și un discret exantem maculopapulos (rozeola tifică). În a treia săptămână de boală, în absența tratamentului (uneori chiar după tratament), pot să apară complicații severe, respectiv: meningită, pneumonie lobară, osteomielită, perforații intestinale și hemoragii intestinale. A patra săptămână de boală se caracterizează printr-o ameliorare graduală. Totuși, în țările cu sistem medical limitat se constată o mortalitate de 30%, iar 10% dintre supraviețuitori prezintă recăderi. Comparativ cu aceste date, rata mortalității în SUA este de 1–2%.

După vindecarea clinică, circa aproximativ 10% dintre pacienți rămân ***purtători convalescenți*** și vor continua să excrete S. typhi timp de câteva luni. De asemenea, 1–4% rămân ***purtători cronici***, pacienți la care bacteria persistă mai mult de un an. Frecvent, bacteriile rămân cantonate la nivel biliar, portajul cronic fiind asociat cu litiaza biliară. În unele zone din Orientul Mijlociu și Africa, unde schistosomiaza este prevalentă, predomină portajul cronic de *S. typhi* la nivelul vezicii urinare.

Febra paratifoidă este o formă mai ușoară de boală, cu durată mai redusă, iar complicațiile sunt rare.

Diagnostic

În febra tifoidă si paratifoidă, identificarea S. *typhi* sau *S. paratyphi* din culturile diferitelor produse prelevate confirmă diagnosticul. Hemoculturile se pozitivează, de regulă, în primele 2 săptămâni de boală. Coproculturile sau uroculturile sunt utile diagnosticului, însă nu pot face clar diferențierea între infecția acută și statusul de purtător cronic. Cultura din aspirat medular, mai sensibilă decât hemocultura, este recomandată la pacienții care au urmat tratament antibiotic. Leucopenia este frecventă, dar nespecifică. Testele serologice, precum identificarea antigenului prin reacție Widal, nu trebuie utilizate datorită posibilelor erori de interpretare.

Tratament

La tulpinile izolate de *S. typhi*, îndeosebi în subcontinentul Indian, s-a constatat o creștere a rezistenței la antibiotice. Cloramfenicolul, sulfametoxazol+trimetoprim și amoxicilina au rămas eficiente în unele cazuri de infecție, însă rezistența la toate aceste antibiotice (cunoscută sub denumirea de rezistență multi-drog, MDR, multidrug-resistant) se extinde rapid. De exemplu, frecvența tulpinilor *S. typhi* MDR, în Malawi, a crescut de la 7% în 2010 la 97% în 2014. Chinolonele reprezintă tratamentul de elecție (ex. ciprofloxacin 500 mg la 12 ore), deși s-au identificat și tulpini rezistente la chinolone. Alegerea unui tratament antibiotic optim trebuie realizată corespunzător pattern-ului local de sensibilitate. În câteva țări (îndeosebi Pakistan) rezistența antimicrobiană extinsă (XDR, extensively drug-resistant) a devenit frecventă; acești germeni sunt rezistenți la chinolone și cefalosporine de a treia generație și au rămas sensibile doar la azitromicină sau carbapenem.

În cursul tratamentului antibiotic pacientul poate rămâne febril câteva zile, însă febra nu este semn de eșec terapeutic. Tratamentul

antibiotic prelungit poate elimina portajul, dar eficiența este limitată în cazul pacienților cu afecțiuni biliare. Colecistectomia nu este justificată ca o procedură de sănătate publică.

Prevenire

Măsurile de prevenire constau în îmbunătățirea condițiilor de igienă în aprovizionarea cu apă și de salubritate. Călătorii sunt sfătuiți să nu consume apă netratată, gheață (în băuturi) sau înghețată. Vaccinul injectabil inactivat sau vaccinul viu atenuat cu administrare orală a oferă protecție parțială și trebuie utilizate la persoanele care călătoresc în regiunile cu endemicitate ridicată. Un nou vaccin conjugat care oferă protecție ridicată și de durată mai lungă a devenit disponibil; din 2019 Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizare (GAVI, Global Alliance for Vaccines and Immunization) a oferit fonduri pentru distribuirea acestui vaccin la copiii din zone endemice.

Lecturi suplimentare

Dyson ZA, Klemm EJ, Palmer S et al. Antibiotic resistance and typhoid. *Clin Inf Dis* 2019; 58:S165–170.
https://www.gavi.org/about/mission/. *Immunization.*

Infecțiile sistemice

Tuberculoza

Vezi pagina 967.

Infecții micobacteriene non-tuberculoase

Micobacteriile din mediu pot produce o gamă variată de infecții la gazdele susceptibile (vezi **Cadranul 20.51**). Aceste aspecte sunt prezentate la pagina 972.

Ciuma

Ciuma este produsă de *Yersinia pestis*, bacil Gram-negativ. În prezent, la nivel mondial există cazuri sporadice (ocazional și focare epidemice), însă sunt foarte rare: aproximativ 1.000 cazuri/an sunt raportate de OMS, cu mortalitate de 10%. Majoritatea cazurilor sunt înregistrate în Madagascar și Africa Centrală, deși infecția se poate întâlni și în țări dezvoltate (de obicei la vânători). Principalul rezervor este reprezentat de rozătoarele de pădure care transmit agentul patogen la șobolanul domestic (*Rattus rattus*). Vectorul în transmiterea infecției este puricele șobolanului *Xenopsylla cheopis* care, în timpul mușcăturii la om, inoculează bacteria. Transmiterea la om poate fi realizată și pe cale aeriană sau prin contact direct urmat de contaminarea unor leziuni cutanate.

? Cadranul 20.51 Exemple de micobacterii non-tuberculoase care produc infecții la om

Tablou clinic	Micobacterii frecvent implicate	Micobacterii rar implicate
Boli pulmonare cronice	*Mycobacterium avium-intracellulare* *M. kansasii*	*M. malmoense* *M. xenopi*
Limfadenită locală	*M. avium-intracellulare* *M. scrofulaceum*	*M. malmoense* *M. fortuitum*
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi		
Granulomul asociat tancurilor de pești, de piscină	*M. marinum*	
Abcese, ulcere	*M. fortuitum* *M. chelonae*	*M. haemophilum*
Infecții osoase și articulare	*M. kansasii* *M. avium-intracellulare*	*M. scrofulaceum*
Infecție diseminată (în HIV)	*M. avium-intracellulare*	

Tablou clinic

Sunt descrise patru forme clinice: ciuma bubonică, pneumonică, septicemică și cutanată.

- ***Ciuma bubonică*** este cea mai frecventă formă de infecție, întâlnită la aproximativ 90% din cazuri. Perioada de incubație este de 2–7 zile. Debutul este acut, cu febră înaltă, frisoane, cefalee, mialgii, grețuri, vărsături și stare de prostrație în formele severe. Acestor manifestări se asociază rapid adenopatia regională (bubonul), ganglionul fiind tumefiat, în tensiune, dureros, cu evoluție spre supurație în 1–2 săptămâni. Localizarea inghinală este cea mai frecventă.
- ***Ciuma pneumonică*** este caracterizată prin debut brusc, cu manifestări de pneumonie fulminantă cu sputa hemoptoică, insuficiență respiratorie, cianoză și deces în majoritatea cazurilor.
- ***Ciuma septicemică*** se manifestă ca o infecție acută fulminantă cu semne de șoc și CID. În lipsa tratamentului, decesul survine în 2–5 zile.
- ***Ciuma cutanată*** se poate manifesta sub formă de pustule, escare sau purpură extinsă care devine necrotică sau gangrenoasă.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe date clinice, epidemiologice și de laborator. Examenul microscopic (din sânge sau aspirat din noduli limfatici) sau testul rapid de detecție a antigenului pot oferi un diagnostic prezumtiv. Diagnosticul de confirmare se realizează prin identificarea germenului din hemoculturi sau culturi din aspiratul ganglionar, precum și prin evidențierea anticorpilor specifici utilizând teste serologice perechi.

Tratament

Tratamentul trebuie inițiat de urgență, înainte de confirmarea prin teste microbiologice. Y. pestis este sensibilă la majoritatea antibioticelor active asupra germenilor Gram-negativ. Antibioticul de elecție este gentamicina. De asemenea, sunt eficiente doxiciclina, ciprofloxacina și cloramfenicolul.

Prevenire

Prevenirea ciumei depinde în mare măsură de controlul vectorului (purici). Pentru dezinsecția barăcilor sau a latrinelor trebuie utilizate insecticide eficiente. În timpul unei epidemii și în absența unui control al vectorilor, nu trebuie omorâte rozătoarele deoarece vectorii vor părăsi animalele moarte și își vor intensifica mușcăturile la om. Tetraciclina este un agent chimioprofilactic eficient pentru persoanele cu risc, aflate într-un focar epidemic. Atât vaccinurile inactivate, cât și cele atenuate sunt disponibile de mulți ani, dar au o eficacitate limitată și nu sunt utilizate pe scară largă.

Febrele recurente

Denumirea acestor boli este sugerată de apariția recurențelor în afebrilitate, după vindecarea aparentă a infecției și la un interval de una sau mai multe săptămâni de la primoinfecție. Febrele recurente sunt produse de spirochete din genul *Borrelia*.

Febra recurentă de păduche

Această infecție (produsă de *B. recurrentis*) afectează numai oamenii și este transmisă de păduchi. Au fost întâlnite focare epidemice în stabilimente militare sau în colonii de refugiați. În prezent, infecția este endemică în zonele cu altitudini ridicate din Etiopia, Yemen și Anzi. Păduchii sunt transmiși de la persoană la persoană în zone supraaglomerate, cu condiții igienico-sanitare precare. Spirochetele pătrund în piele sau mucoase în momentul distrugerii vectorului.

Simptomele debutează după un interval de 3–10 zile de la momentul infectării și se manifestă prin febră înaltă cu debut brusc, mialgii generalizate și cefalee. La nivel cutanat se constată o erupție petesială sau echimotică. În infecțiile severe sunt prezente manifestări sistemice: delir,

hepatosplenomegalie, icter, hemoragii și colaps circulator. Boala se poate vindeca complet, însă majoritatea pacienților prezintă una sau mai multe recăderi, cu intensitate diminuată în următoarele săptămâni de la primoinfecție. Severitatea infecției variază de la forme asimptomatice (cu prezența anticorpilor specifici), ușoare, la forme grave. În unele epidemii, în absența tratamentului, mortalitatea a depășit 50%.

Febra recurentă de căpușă

Este o infecție produsă de *B. duttoni*, dar și de alte specii de *Borrelia*, transmise de căpușele din genul *Ornithodoros*. Rozătoarele sunt principalul rezervor, iar omul este gazdă accidentală, transmiterea bacteriei realizându-se prin saliva căpușei infectate. Infecția are o largă distribuție la nivel global, cu un caracter endemic în unele regiuni din America de Nord și Europa, însă principalele focare sunt în Africa. În zonelor marcate de sărăcie, s-a constatat prezența căpușelor în pereții colibelor din pământ, iar gazda umană era sursa de hrană a vectorilor.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul confirmă boala prin identificarea microscopică a spirochetelor în sânge în timpul episoadelor febrile, acestea fiind numeroase în special în febra recurentă de păduche. Tratamentul constă în administrare de tetraciclină sau doxiciclină. Instituirea terapiei antibiotice produce reacție Jarisch–Herxheimer (vezi p. 1424) la majoritatea pacienților, mai ales la cei cu febră recurentă de păduche.

Prevenire

Controlul infecției constă în eliminarea vectorului. Căpușele au o durată lungă de viață și transmit infecția la descendenți. Aceste rezervoare de infecție sunt controlate prin utilizare de insecticide și reducerea numărului de rozătoare. Profilaxia post-expunere este eficientă în regiuni cu endemicitate ridicată. În cazul pacienților infestați, aceștia trebuie spălați cu soluție insecticidă corespunzătoare; îmbrăcămintea trebuie dezinfectată riguros.

Rickettsioze și alte infecții asemănătoare

Rickettsiae (precum și microorganisme înrudite din grupul Orientiae) sunt bacterii intracelulare de dimensiuni reduse; vectorii care transmit agentul patogen la om sunt artopode: păduchi de corp, purici, căpușe tari (*hard ticks*) și larve de acarieni. *Rickettsiile* colonizează tractul digestiv al artopodelor și sunt transmise la om prin inocularea materiilor fecale la nivelul leziunilor cutanate (produse mai ales prin grataj). Germenii se multiplică intracelular și pot disemina în majoritatea celulelor determinând afectare multisistemică; vasculita este cea mai importantă afectare, realizată de invazia celulelor endoteliale ale vaselor mici.

Tifosul este termenul general pentru un grup de boli determinate de speciile *Rickettsia*. În **Cadranul 20.52** este prezentată lista cu cele mai importante rickettsioze; datorită tehnicilor de biologie moleculară, au fost identificate peste 30 de noi specii de *Rickettsia* patogene pentru om. Au fost propuse diferite criterii de clasificare a infecțiilor bazate pe tiparea genomului, manifestările clinice și distribuția geografică. Nu există o clasificare ideală în prezent deoarece specii care sunt similare genetic determină infecții în zone geografice diferite și, în plus, există o intricare a variatelor sindroame clinice cauzate de *Rickettsia*.

Din punct de vedere clinic infecțiile produse de Rickettsia sunt clasificate în: grupul tifos, grupul febrelor pătate și grupul tifosul de lăstăriș (produs de microorganisme clasificate în prezent în grupul Orientiae).

Grupul tifosului

Tifosul epidemic

Vectorul tifosului epidemic este păduchele de corp; ca și în cazul febrei recurente de păduche, epidemiile au fost întâlnite în timpul războiului și în colonii de refugiați.

? Cadranul 20.52 Infecții produse de *Rickettsia* spp

Infecție	Microorganism	Sursa	Vector
Grupul febrelor tifoide			
Tifos epidemic	*Rickettsia prowazekii*	Umană	Păduche de corp al omului
Tifos endemic (murin)	*R. typhi*	Rozătoare	Purici de șobolan
Grupul febrelor pătate			
Febra de căpușă din Africa	*R. africae*	Mamifere variate	Căpușa tare (hard tick)
Febra pătată mediteraneană/ febra butonoasă	*R. conorii*	Rozătoare, câini	Căpușa tare (hard tick)
Febra pătată a Munților Stâncoși	*R. rickettsii*	Rozătoare, câini	Căpușa tare (hard tick)
Rickettsioza varice liformă	*R. akari*	Rozătoare	Acarieni
Febra pătată transmisă de purice	*R. felis*	Mamifere variate	Purice
Tifos de lăstăriș	*Orientia tsutsugamushi*	Acarianul trombiculid	Acarian trombiculid

Perioada de incubație este de 1–3 săptămâni. Perioada de stare se manifestă prin febră înaltă, cu debut brusc, stare de rău general și mialgii generalizate. Pacientul acuză cefalee intensă și poate prezenta conjunctivită cu dureri oculare. Aproximativ în ziua 5 de boală, se observă un exantem asemănător celui din rujeolă. La finalul primei săptămâni de boală, sunt prezente semne de meningoencefalită, afectarea sistemului nervos central putând determina comă. În perioada de stare a infecției, afectarea sistemică se poate manifesta prin: splenomegalie, pneumonie, miocardită și gangrenă a extremităților. În infecțiile fulminante se instalează insuficiența renală oligurică care poate fi letală. Procesul de vindecare este lent și începe în general în a treia săptămână de boală. Infecția poate recidiva după mulți ani de la primoinfecție în absența tratamentului, datorită faptului că rickettsiile sunt cantonate în stare dormantă în nodulii limfatici. Tifosul de recădere, cunoscut sub denumirea de boala Brill–Zinsser, este rar întâlnit în prezent datorită tratamentului antibiotic optim instituit precoce.

Tifosul endemic (murin)

Este o infecție specifică rozătoarelor, transmisă accidental la om de puricii șobolanilor. Infecția se manifestă asemănător cu tifosul epidemic, însă cu o severitate mult mai redusă, fiind rareori fatală.

Grupul febrelor pătate

O varietate de specii din grupul Rickettsia cauzează bolile cunoscute sub numele de febrele pătate. Vectorul acestor boli este căpușa tare. Deși agentul etiologic și denumirea bolii diferă în funcție de regiunea geografică, manifestările clinice sunt similare.

Aspectul clinic caracteristic în febrele pătate este exantemul petesial generalizat (**Fig. 20.26**), deși au fost descrise și alte tipuri de leziuni cutanate, mai ales în febra pătată a Munților Stâncoși. O excepție o reprezintă Febra africană transmisă de căpușă, care nu prezintă rash cutanat, etiologia bolii fiind R. africae.

După o perioadă de incubație de 4–10 zile, la nivelul locului de inoculare se formează o escară (papulă necrotică, cu o crustă de culoare neagră) și adenopatie regională (**Fig. 20.27**). Alte semne sistemice includ febră cu debut brusc, mialgii, cefalee și exantem

maculopapulos care devine petesial. Complicațiile neurologice, hematologice și cardiovasculare sunt mai puțin frecvente decât în cazul tifosului epidemic.

Tifosul de lăstăriș

Infecția este transmisă de larve de acarieni trombiculid (*chiggers*) și este răspândită în regiuni din Asia, Pacificul de Vest (au fost înregistrate cazuri sporadice și în Africa). La nivelul locului de inoculare poate fi identificată o leziune necrotică (tip escară). Tabloul clinic poate varia de la infecție ușoară, la afecțiune severă, fulminantă, cu potențial letal. Simptomatologia în formele severe este similară cu cea din tifosul epidemic. Spre deosebire de alte tipuri de tifos, agentul etiologic este transmis pe cale verticală la acarieni, descendenții constituind atât rezervor, cât și vector de transmitere a infecției.

Diagnostic

Diagnosticul tuturor formelor de infecții determinate de rickettsii se realizează pe baza anamnezei și a manifestărilor clinice și este confirmat prin teste serologice și PCR.

Tratamentul și prevenirea bolii

Tratamentul de elecție este reprezentat de doxiciclină sau tetraciclină, administrate timp de 5–7 zile. Ciprofloxacina este, de asemenea, eficientă. Administrarea de doxiciclină 200 mg/săptămână constituie tratamentul profilactic în tifosul de lăstăriș și este utilizată în zone endemice. În cazul rezistenței la tetraciclină, rifampicina este antibioticul de elecție. Pacienții cu infecție severă necesită tratament adecvat într-un serviciu de terapie intensivă. Controlul infecției a fost obținut prin eradicarea vectorilor: păduchii și puricii pot fi eradicați prin utilizarea insecticidelor (0,5% malation sau DDT). Controlul rozătoarelor este necesar în tifosul endemic și în diferite tipuri de febre pătate. Prin pulverizarea insecticidelor din aer sunt distruși acarienii trombiculid din zonele cu vegetație infestată. Mușcăturile de căpușă și acarieni sunt prevenite utilizând imbrăcăminte de protecție la nivelul zonelor expuse.

Fig. 20.26 Exantem petesial în febra pătată produsă de rickettsii.

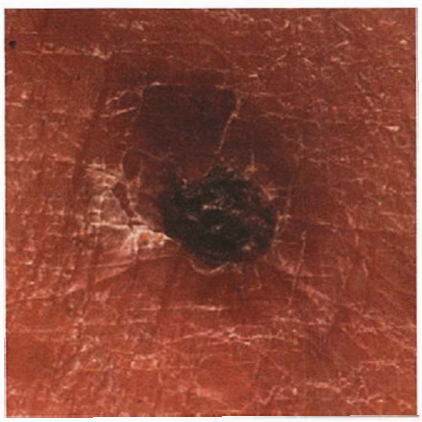


Fig. 20.27 Escară dezvoltată la locul mușcăturii în infecția produsă de rickettsia.

Bartoneloza

Bartonella spp. sunt bacterii intracelulare asemănătoare rickettsiilor. Infecțiile variate produse de aceste bacterii sunt de obicei transmise de la animale prin intermediul artropodelor (**Cadranul 20.53**).

Boala Carrion (*Bartonella bacilliformis*)

Infecția este limitată zonelor unde se întâlnește vectorul agentului patogen, respectiv o specie de flebotomi care trăiesc în văile râurilor din munții Anzi, la altitudini de 500–3.000 metri. Au fost descrise două forme clinice, care se pot manifesta independent sau consecutiv. ***Febra Oroya*** se caracterizează prin febră, mialgii, artralgii, cefalee severă, confuzie și ulterior anemie hemolitică. ***Verruga peruana*** se caracterizează prin apariția unor noduli hemangiomatoși roșii-violacei, asemănători angiomatozei bacilare. Uneori poate să debuteze la 4–6 săptămâni după febra Oroya. Infecția se remite spontan în câteva luni sau ani. Boala Carrion se poate complica cu suprainfecții bacteriene, în special cu *Salmonella* spp. Diagnosticul se bazează pe identificarea agentului etiologic din hemoculturi sau culturi din leziuni periferice. Diagnosticul pe baza testelor serologice nu este disponibil pe scară largă. Tratamentul cu cloramfenicol sau tetraciclină este mai eficient în infecția acută Oroya spre deosebire de Verruga peruana. Boala Carrion este o infecție specifică zonelor sărace, eradicabilă, dar neglijată. Afectând doar zonele sărace, boala nu beneficiază de un program bine organizat de supraveghere și tratament, deși este ușor de tratat, limitată geografic, iar gazda este doar omul.

Boala zgârieturii de pisică și angiomatoza bacilară (*Bartonella henselae*)

Sunt descrise la pagina 537.

Febra de tranșee

Febra de tranșee este produsă de *Bartonella quintana* și este transmisă de păduche. Este întâlnită în special la persoanele refugiate sau

Cadranul 20.53 Infecții produse de *Bartonella* spp. și Ehrlichia spp.

Infecție	Microorganism	Sursa	Vector
Bartonella			
Boala Carrion	*Bartonella bacilliformis*	Necunoscută	Muște de nisip
Boala zgârieturii (ghiarelor) de pisică	*B. henselae*	Pisică	Purici de pisică
Angiomatoza bacilară	*B. henselae*	Pisică	Purici de pisică
Febra de tranșee	*B. quintana*	Umană	Păduche de corp al omului
Ehrlichia			
Ehrlichioza monocitară umană (EMU)	*Ehrlichia chaffeensis*	Căprioare	Căpușa tare (*hard tick*)
Ehrlichioza granulocitară umană (EGU)[a]	*Ehrlichia ewingii* *Anaplasma phagocytophilum*[b]	Mamifere mici, căprioare	Căpușa tare (*hard tick*)

[a]Cunoscută sub denumirea de anaplasmoză granulocitară umană. [b]Cunoscută anterior sub denumirea *Ehrlichia phagocytophilia*.

fără adăpost. Se manifestă clinic prin febră cu caracter ciclic, frisoane, cefalee, mialgii și durere localizată pretibial. Infecția este autolimitată. În formele severe se poate recurge la tratament cu eritromicină sau doxiciclină.

Ehrlichioza

Ehrlichioza și anaplasmoza sunt infecții produse de bacterii asemănătoare rickettsiilor, având ca vector diferite specii de căpușă. Cel puțin trei specii bacteriene sunt implicate în producerea infecțiilor: *Ehrlichia chaffeensis*, care determină ehrlichioza monocitară umană (HME - human monocytic ehrlichiosis) și *E. ewingii* și *Anaplasma phagocytophilum* (denumită anterior E. phagocytophilum), care determină ehrlichioza granulocitară umană (HGE, human granulocytic ehrlichiosis), cunoscută și sub denumirea de anaplasmoză granulocitară umană Toate aceste specii produc manifestări nespecifice, caracterizate prin febră, mialgii, cefalee. Tratamentul constă în administrare de doxiciclină. Sursa de infecție este căprioara, iar vectorul agentului patogen este căpușa „tare" (hard tick din genul *Ixodidae*). Prevenirea acestor infecții se realizează prin evitarea mușcăturii de căpușă și extragerea promptă a căpușei.

Alte infecții bacteriene

Melioidoza

Melioidoza cuprinde variate infecții produse de *Burkholderia pseudomallei*, un bacil Gram-negativ. Bacilii sunt prezenți în sol și apele de suprafață contaminate, îndeosebi în regiunea tropicală și subtropicală. Boala este prevalentă în Asia de Sud-Est. Infectarea omului se produce prin inhalarea sau inocularea directă a agentului patogen. Mai mult de jumătate din pacienții cu melioidoză prezintă factori predispozanți, în special diabet.

B. pseudomallei determină o gamă variată de manifestări, majoritatea fiind forme subclinice. Infecția poate fi acută sau cronică, localizată sau disemintată, iar o formă de infecție poate progresa în altă formă, astfel încât nu există o clasificare standard a bolii. Melioidoza septicemică este forma cea mai severă complicată cu multiple abcese metastatice, cu evoluție frecvent letală. Diagnosticul poate fi susținut de teste serologice, însă diagnosticul de certitudine constă în izolarea agentului patogen din sânge sau țesuturi afectate. *B. pseudomallei* prezintă o rezistență intrinsecă extinsă la antibiotice. Tratamentul antibiotic de elecție este cu ceftazidim administrat intravenos, timp de 2–4 săptămâni, urmat apoi, pentru prevenirea recăderilor, de tratament oral timp câteva luni cu amoxicilină-acid clavulanic sau sulfametoxazol-trimetoprim.

Actinomicoza

Actinomyces spp. sunt bacilli filamentoși, Gram-pozitiv, de dimensiuni mari, cu un aspect morfologic ramificat și care fac parte din flora comensală orală și intestinală. Diferite forme clinice se asociază, în mod particular, cu o igienă orală precară. Speciile de *Actinomyces* prezintă o largă distribuție la nivel global, însă sunt o cauză rară de infecție în țările dezvoltate.

Actinomicoza cervicofacială este cea mai frecventă formă, de regulă, asociată cu infecții sau extracții dentare. Boala are un caracter lent progresiv, manifestată prin locale de intensitate redusă și dezvoltarea unei tumefacții indurate în regiunea inferioară a mandibulei. Caracteristic actinomicozei este inflamatia de tip granulomatos cu traiecte sinuoase prin care se elimină granule „sulfurice".

Actinomicoza respiratorie este rezultatul inhalării agentului patogen, în special la pacienți cu antecedente pulmonare. Tabloul clinic al actinomicozei pulmonare este nespecific și se confundă uneori cu cel din neoplasmul pulmonar sau tuberculoză. Bolnavul prezintă febră, stare de rău, dureri toracice și hemoptizii. Empiemul pleural este întâlnit la 25% dintre pacienți; leziunile expansive locale conduc la formare de traiecte sinuoase la nivelul peretelui toracic prin intermediul cărora se elimină granule „sulfurice".

Actinomicoza abdominală și pelvină afectează cel mai frecvent cecul și se caracterizează printr-o formațiune palpabilă, indurată, localizată în fosa iliacă dreaptă. Procesul afectează peretele abdominal și dezvoltă traiecte sinuoase. Diagnosticul diferențial al infecției include tumorile maligne, tuberculoza, boala Crohn și amoebiaza. Incidența actinomicozei pelvine este în creștere prin larga utilizarea a dispozitivelor contraceptive intrauterine. Actinomicoza disemineză uneori putând afecta orice organ.

Diagnosticul microbiologic se realizează pe baza identificării agentului etiologic prin examen microscopic și din cultură. Tratamentul actinomicozei include tratamentul chirurgical și terapia antimicrobiană. Antibioticul de elecție este penicilina, administrată de obicei 4–6 săptămâni, urmată de administrare orală de amoxicilină, timp de minimum 3–4 luni după remiterea simptomatologiei (tratamentul este prelungit în cazurile în care nu se poate efectua controlul sursei). Tetraciclina este, de asemenea, eficientă.

Infecțiile determinate de Nocardia

Nocardia spp. sunt bacterii Gram-pozitiv, cu structură ramificată, care supraviețuiesc în pământ și materii organice în descompunere. Principalii agenți patogeni la om sunt *N. asteroides* și, în măsură mai redusă, *N. brasiliensis*.

Micetomul este cea mai frecventă formă clinică de boală. Infecția este rezultatul invaziei locale (subcutanat) a microorganismului și se manifestă clinic prin tumefacție nedureroasă, cel mai frecvent localizată plantar (piciorul de Madura). Invariabil, tumefacția progresează, iar gradual apar noduli care pot fistuliza la nivelul pielii. Secreția drenată conține granule caracteristice, formate din microcolonii bacteriene. Traiectele sinuoase se pot dezvolta în câțiva ani de la apariția primului simptom. Manifestările sistemice și afectarea ganglionară regională sunt rare. Un sindrom similar poate fi cauzat și de alte specii bacteriene cu structură ramificată sau de fungi din familia *Eumycetes*, respectiv *Madurella mycetomi* (vezi p. 561).

Infecția pulmonară, rezultat al inhalării agentului patogen, se manifestă prin tuse, febră și hemoptizie, fiind mai frecventă la pacienți imunocompromiși. Pot să apară afectarea pleurală și empiemul. La pacienți cu imunosupresie severă, afectarea pulmonară inițială se poate complica cu diseminarea infecției.

Diagnosticul microbiologic este tardiv deoarece Nocardia se dezvoltă lent în medii de cultură uzuale. De asemenea, frecvent, prelevatul patologic nu este corespunzător. Antibioticele sulfametoxazol + trimetoprim, linezolid, ceftriaxona și amikacina au fost utilizate cu succes în tratamentul infecției, însă sensibilitatea in vitro este variabilă, astfel că nu există un consens asupra tratamentului optim al infecției.

TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Antibioticele utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene este prezentat la pagina 161.

Lecturi suplimentare

Bonell A, Lubell Y, Newton PN et al. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005838.
Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE et al. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:449–viii.
Gomes C, Pons MJ, del Valle Mendoza J et al. Carrion's disease: an eradicable illness? *Infect Dis Poverty* 2016; 5:105.
Parola P, Paddock CD, Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:310–318.

Valour F, Sénéchal A, Dupieux C et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist* 2014; 7:183–197.
https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/rickettsial-spotted-and-typhus-fevers-and-related-infections-including-anaplasmosis-and-ehrlichiosis. *Rickettsia.*

INFECȚIILE FUNGICE

Fungii, microorganisme ubicuitare, se clasifică din punct de vedere morfologic în trei mari categorii:

- ciuperci și fungi asemănători ciupercilor, care se reproduc prin înmugurire
- mucegaiuri sau fungi filamentoși, care se dezvoltă prin ramificare și extindere longitudinală a hifelor
- fungi dimorfi, care au un comportament similar ciupercilor în organismul gazdă și similar mucegaiurilor *in vitro*.

În contrast cu infecțiile fungice superficiale (cutanate, ale unghiilor, ale mucoasei orale sau genitale), infecțiile fungice sistemice sunt relativ rare. De regulă, micozele sistemice se întâlnesc la pacienții cu imunosupresie sau la pacienții critici din serviciile de terapie intensivă. La această categorie de risc s-a constatat o creștere importantă a prevalenței.

Infecțiile fungice se transmit prin inhalarea sporilor, contactul cu pielea sau inoculare directă. Inocularea directă a fungilor se realizează prin plăgi penetrante, injectarea intravenoasă de droguri sau proceduri iatrogene. Fungii pot produce, de asemenea, afecțiuni pulmonare alergice. Unii fungi, precum *Candida albicans*, fac parte din flora comensală umană. Infecțiile fungice se clasifică în infecții sistemice, subcutanate sau superficiale (vezi **Cadranul 20.54**). Totuși, această clasificare este ambiguă, deoarece fungi care produc infecții superficiale la gazde imunocompetente pot fi responsabili de infecții invazive la gazde cu imunosupresie, iar infecțiile subcutanate pot evolua cu afectare sistemică.

INFECȚII FUNGICE SISTEMICE

Candidoza

Candidoza este cea mai frecventă cauză de infecție fungică la om. Principalul agent etiologic este *Candida albicans*, deși implicarea altor specii de *Candida* este în continuă creștere. Tulpinile de *Candida* sunt ciuperci asexuate, de dimensiuni reduse, ubicuitare. Majoritatea speciilor care produc infecții invazive severe fac parte din flora comensală orofarigiană și gastrointestinală.

Tablou clinic

Majoritatea infecțiilor fungice la om sunt superficiale. Candidoza vaginală și orală sunt cel mai frecvent întâlnite, în special la persoane foarte tinere, vârstnici, imunosupresați sau după o terapie antibiotică. Candidoza esofagiană se caracterizează prin disfagie dureroasă. Candidoza cutanată apare tipic în zonele intertriginoase. Uneori poate produce paronichie.

Candidoza invazivă este asociată frecvent cu utilizarea dispozitivelor intravasculare (în special în secții de terapie intensivă) și cu imunosupresie severă (ex. secundar chimioterapiei în afecțiuni hematologice maligne). Candidoza diseminată poate determina meningită, abcese viscerale și pulmonare, endoftalmită și osteomielită.

Diagnostic și tratament

Agentul etiologic poate fi identificat din leziunile infectate prin raclare, din secreții tisulare patologice sau din hemocultură, în cazul infecției invazive. Teste serologice pentru identificarea unei componente a peretelui celular, respectiv beta D glucan, pot fi utilizate în cazul infecțiilor sistemice; acestea însă sunt nespecifice, fiind comune pentru mulți fungi patogeni.

Tratamentul este dependent de locul și severitatea infecției, precum și de sensibilitatea agentului patogen. Administrarea topică de nistatină sau amfotericină B poate fi eficientă în cazul leziunilor superficiale; leziunile extinse pot necesita administrarea sistemică a antifungicelor. În infecțiile invazive se indică tratament parenteral cu amfotericină B, fluconazol, voriconazol sau echinocandine. Majoritatea speciilor non-*albicans* prezintă rezistență intrinsecă la variate antifungice. De asemenea, *C. albicans* poate dezvolta rezistență extinsă, în special la azoli.

Candida auris

C. auris este o specie identificată pentru prima dată în Japonia în 2009, iar din 2010 s-a remarcat o creştere a ratei de colonizare şi infecţie la om. Nu se cunoaşte care este nişa din mediu caracteristică acestei specii. *C. auris* este de interes particular deoarece prezintă rezistență intrinsecă la majoritatea antifungicelor, uneori la toate cele trei clase majore de antifungice. Se transmite ușor interuman (în special în mediul spitalicesc) și poate supraviețui perioade îndelungate chiar pe suprafețe solide curățate şi dezinfectate. Diagnosticul de laborator este dificil și uneori eronat în identificarea speciilor. În multe țări au fost raportate focare de infecție asociate asistenței medicale.

Histoplasmoza

Histoplasmoza este produsă de *Histoplasma capsulatum*. Sporii pot supraviețui timp de ani de zile în pământul umed, în special cel îmbogățit de excremente de păsări și lilieci. Histoplasmoza are distribuție în întreaga lume, însă este frecvent întâlnită pe valea râurilor Ohio și Mississippi, unde aproximativ 80% din populație este expusă subclinic la acest patogen. O creștere a numărului de cazuri s-a raportat în Asia (în special în China). Transmiterea infecției se realizează prin inhalarea sporilor, în special în procesul de curățare a grajdurilor, hambarelor, adăposturilor de păsări sau în cazul explorării peșterilor.

Tablou clinic

Histoplasmoza pulmonară primară este de obicei asimptomatică. La pacienți din zone cu endemicitate ridicată se pot întâlni calcificări pulmonare, splenice și hepatice. Formele simptomatice de histoplasmoză pulmonară primară se manifestă în general printr-un

Cadranul 20.54 Infecții fungice importante

Sistemice
- Histoplasmoză
- Criptococcoză
- Coccidioidomicoză
- Blastomicoză
- Zigomicoză (mucormicoză)
- Candidoză
- Aspergiloză
- *Pneumocystis jirovecii* (anterior denumit P. carinii)

Subcutanate
- Sporotricoză
- Zigomicoză subcutanată
- Cromoblastomicoză
- Micetom

Superficiale
- Dermatofitoză
- Candidoză superficială
- Infecții produse de *Malassezia*

sindrom pseudogripal ușor. Ocazional, infecția se poate complica cu pneumonie bacteriană secundară, efuziuni pleurale, eritem nodos și eritem multiform.

Histoplasmoza pulmonară cronică se manifestă clinic similar cu tuberculoza (vezi p. 967). Se întâlnește frecvent la locuitori din SUA de gen masculin, cu vârsta peste 50 ani. Histoplasmoza diseminată prezintă manifestări clinice asemănătoare celor din tuberculoza diseminată: febră, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, scădere ponderală, leucopenie, trombocitopenie. Uneori, sunt prezente manifestări caracteristice de tipul meningitei, hepatitei, insuficienței corticosuprarenaliene, endocarditei și peritonitei.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine se bazează pe identificarea fungilor în culturi (ex. din spută) sau evidențierea fungilor prin examen histologic. Glicoproteina fungului *H. capsulatum* poate fi detectată în sânge sau urină, la pacienți cu infecție pulmonară acută și la cei cu infecție diseminată. Anticorpii apar de obicei în primele 3 săptămâni de infecție și sunt detectați în principal prin reacție de fixare a complementului sau imunodifuzie (sensibilitate 95%, respectiv 90%). Există și alte teste de biologie moleculară, însă nu au utilizare largă.

Tratament

Tratamentul este necesar doar în cazurile de histoplasmoză pulmonară acută simptomatică, histoplasmoză cronică și histoplasmoză diseminată acută. Itraconazol este eficient în formele ușoare și moderate ale infecției. Formele severe necesită administrare de amfotericină B intravenos, timp de 1–2 săptămâni, urmată de administrare de itraconazol timp de 12 săptămâni; voriconazolul constituie o alternativă la tratamentul anterior. Uneori este necesară intervenția chirurgicală prin excizia nodulilor granulomatoși pulmonari produși de *H. capsulatum* sau a leziunilor pulmonare cavitare cronice și îndepărtarea aderențelor post-mediastinită.

Histoplasmoza africană

Este o infecție produsă de o subspecie specifică, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, care se caracterizează prin spori de dimensiuni mai mari decât ai H. capsulatum. Clinic se manifestă în principal prin leziuni cutanate (ex. abcese sau noduli), afectarea ganglionilor limfatici și leziuni de liză osoasă. Plămânul nu este afectat în această infecție. Tratamentul este similar cu al infecției produsă de *H. capsulatum*.

Aspergiloza

Aspergiloza este produsă de specii de fungi dimorfi din genul *Aspergillus*. Cel mai frecvent implicat este *A. fumigatus; A. flavus* și *A. niger* sunt recunoscuți de asemenea ca agenți etiologici ai infecției. Fungii sunt ubicuitari în mediul extern, fiind frecvent întâlniți în vegetale în descompunere. Oamenii se pot infecta prin inhalarea sporilor. Manifestările clinice sunt dependente de cantitatea de spori inhalată, precum și de imunitatea gazdei. Sunt cunoscute trei forme majore ale infecției: aspergiloza alergică bronhopulmonară, aspergilomul și aspergiloza invazivă.

Diagnosticul și tratamentul sunt descrise la p. 993.

Criptococoza

Criptococoza este produsă de *Cryptococcus neoformans*, fung asemănător ciupercilor. Infecția are o largă distribuție la nivel global, iar principala cale de transmitere este prin intermediul excrementelor de păsări. Sporii pătrund în organism pe cale aeriană, producând o reacție granulomatoasă la nivelul tractului respirator. Totuși, simptomele respiratorii sunt rare. Cea mai frecventă formă este meningita, de obicei subacută, întâlnită la pacienți cu infecție HIV sau limfoame. Mai rar se pot întâlni leziuni cavitare pulmonare, adenopatie la nivelul hilului pulmonar, efuziuni pleurale și fibroză pulmonară. De asemenea, afectarea cutanată și osoasă este rară.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul este stabilit prin evidențierea agentului etiologic la examenul histologic. Meningita criptococozică este diagnosticată pe baza testului de latex aglutinare din LCR.

Tratamentul constă în administrare de amfotericină B lipozomală în monoterapie sau în asociere cu flucitozină, timp de 2 săptămâni, urmată de fluconazol administrat oral. Tratamentul trebuie continuat până la 8 săptămâni în cazul meningitei. Fluconazolul are o capacitate mai bună de a traversa bariera hemato-encefalică, fiind recomandat în cazul contraindicațiilor amfotericinei B și flucitozinei. Fluconazolul constituie tratamentul de întreținere la pacienți imunocompromiși, în special în infecția cu HIV (vezi p. 1443).

Coccidioidomicoza

Coccidioidomicoza este produsă de forma sferică neînmugurită (sferule) a fungului *Coccidioides immitis*. Acesta este un saprofit din sol și se întâlnește în sudul SUA, America Centrală și regiuni din America de Sud. Infecția la om se produce prin inhalarea artrosporilor, spori cu pereți groși, în formă de butoi. Au fost înregistrate ocazional epidemii de coccidiomicoză în urma furtunilor de praf.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și pot fi identificați numai la pozitivarea testului cutanat care utilizează coccidioidină (extract din cultură de micelii ale *C. immitis*). Coccidioidomicoza acută pulmonară se manifestă, după o perioadă de incubație de aproximativ 10 zile, prin febră, astenie și tuse. Manifestările pulmonare pot fi acompaniate de eritem nodos, eritem multiform, conjunctivită flictenulară și, mai puțin frecvent, efuziuni pleurale. De obicei, infecția se vindecă complet.

Formarea de cavități pulmonare cu hemoptizie, fibroza pulmonară, meningita, leziuni litice osoase, hepatosplenomegalie, leziuni ulcerative cutanate și abcese pot să apară în infecțiile severe.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe evidențierea agentului etiologic în secreții respiratorii și pe medii speciale de cultură. Testele serologice disponibile includ teste de latex aglutinare și precipitare (IgM) cu înaltă specificitate; testele se pozitivează în primele 2 săptămâni ale infecției, iar ulterior, titrul anticorpilor scade. Alte teste utilizate sunt reacția de fixare a complementului, ELISA și radioimunodozare.

Meningita coccidioidomicotică este diagnosticată prin evidențierea IgG în LCR prin reacție de fixare a complementului, care se pozitivează în 4–6 săptămâni și rămâne pozitivă mulți ani.

Tratament

Infecțiile pulmonare ușoare sunt autolimitate și nu necesită tratament, însă infecțiile diseminate, progresive, necesită instituirea urgentă a terapiei. Tratamentul de elecție pentru infecțiile pulmonare primare este reprezentat de itraconazol sau fluconazol, timp de 6 luni; durata tratamentului trebuie prelungită în cazul infecțiilor pulmonare cavitare sau fibronodulare. Fluconazol în doză mare (600–1.000 mg zilnic) este indicat în cazul meningitei. Voriconazol sau posaconazol sunt alternative terapeutice la pacienții care nu răspund la tratamentul cu itraconazol. Uneori este necesară excizia chirurgicală a leziunilor cavitare pulmonare sau a leziunilor osoase localizate.

Blastomicoza

Blastomicoza este o infecție sistemică produsă de fungul bifazic *Blastomyces dermatitidis*. Deși s-a considerat inițial a fi limitată doar la

anumite regiuni din America de Nord, în prezent sunt raportate și cazuri în America de Sud, India și Orientul Mijlociu.

Tablou clinic

Blastomicoza afectează în principal pielea, producând leziuni papuloase nepruriginoase, care evoluează spre leziuni ulcerative cu margini verucoase eritematoase. Leziunile ulcerative sunt inițial localizate în zonele cutanate descoperite, însă, ulterior leziunile se extind. Alte manifestări cutanate sunt leziunile atrofice și cicatriceale. Afectarea pulmonară se manifestă sub formă de leziune solitară asemănătoare cu neoplasmul sau, radiologic, asemănătoare cu complexul primar tuberculos. De regulă, sunt prezente manifestările sistemice, precum febra, astenia, tusea, scăderea ponderală. De asemenea, leziunile osoase sunt frecvente și se manifestă prin tumefacții dureroase.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul este confirmat prin evidențierea agentului etiologic în secțiuni histologice sau în mediu de cultură, deși rezultate negative pot să apară în 30–50% cazuri. Testele imunoenzimatice sunt o alternativă de diagnostic, dar cu utilizare limitată de posibilitatea apariției reacțiilor încrucișate între anticorpii anti-*Blastomyces* și anti-*Histoplasma*.

Itraconazol, administrat pentru o perioadă până la 6 luni, este indicat în formele ușoare și moderate, la pacienți imunocompetenți. În formele severe, la pacienți imunosupresați sau în absența unui răspuns terapeutic la itraconazol, este indicată amfotericina B.

Paracoccidiomicoza

Cunoscută și sub denumirea de „blastomicoză sud-americană", paracoccidiomicoza este produsă de fungi dimorfi din genul *Paracoccioides*. Este întâlnită în Brazilia și țările învecinate. Asemănător altor infecții cauzate de fungi dimorfi paracoccidiomicoza este transmisă prin inhalare. Se constată o gamă variată de manifestări sistemice și locale, însă leziunile cutante sunt cel mai frecvent întâlnite. Itraconazolul constituie tratamentul de elecție, iar amfotericina B poate fi utilizată în cazurile severe.

Mucormicoza

Zigomicoza invazivă (cunoscută și sub denumirea de ***mucormicoză***) este o afecțiune rară și este produsă de câteva specii de fungi, incluzând *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. și *Absidia* spp. Se întâlnește de obicei la pacienți imunocompromiși sau cu boli grave și are o rată mare a mortalității. Caracteristica acestei infecții este invazia vasculară cu necroză importantă.

Mucormicoza rinocerebrală este forma specifică a acestei infecții, caracterizată prin invazie locală. Manifestările clinice caracteristice sunt senzația de nas înfundat, durere și edem la nivel facial, asociate cu leziuni necrotice, de culoare neagră, la nivelul cornetelor nazale. Este o afecțiune rară, întâlnită mai ales la pacienți diabetici.

De asemenea, zigomicoza invazivă poate prezenta afectare pulmonară, gastrointestinală (în malnutriție) sau infecție diseminată (la pacienți imunosupresați).

Zigomicoza subcutanată este descrisă ulterior.

Tratamentul în infecția locală invazivă sau sistemică constă în administrare de amfotericină B și debridare chirurgicală; totuși, mortalitatea rămâne crescută, peste 50%. Noile antifungice triazolice, posaconazol și isavuconazol, sunt, de asemenea, eficiente chiar dacă rolul lor în terapie nu este încă bine stabilit.

Lecturi suplimentare

Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1445–1456.
Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2016; 62:e1–e50.
Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018; 56:S93–S101.
Theel ES, Doern CD. Β-D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2013; 51:3478–3483.

INFECȚIILE FUNGICE SUBCUTANATE

Sporotricoza

Sporotricoza este produsă de fungul saprofit *Sporothrix schenckii*, cu distribuție universală. Agentul etiologic se găsește în mod obișnuit în sol și pe suprafața plantelor, iar infecția este rezultatul inoculării unei plăgi, de obicei prin înțepare cu spini. La nivelul locului de inoculare apare o leziune maculopapuloasă eritematoasă, nedureroasă, denumită placa de sporotricoză. În evoluție, apar leziuni satelite. Afectarea pulmonară și diseminarea infecției sunt foarte rare. Tratamentul curativ este cu itraconazol 100–200 mg/zi timp de 3–6 luni.

Zigomicoza subcutanată

Zigomicoza subcutanată este o formă de mucormicoză la pacienți cu imunosupresie, așa cum a fost prezentat anterior. Totuși, acest termen este utilizat și pentru a descrie o infecție întâlnită îndeosebi în zona tropicală, produsă de fungi filamentoși din genul *Basidiobolus*. Poarta de intrare este reprezentată de leziuni cutanate. Invazia fungică determină localizarea infecției la nivelul țesutului subcutanat și a fasciilor musculare. Clinic, se prezintă sub formă de leziune infiltrativă lemnoasă, maronie la nivelul membrelor, gâtului și trunchiului. Amfotericina B este medicamentul de elecție, de regulă, asociată cu debridarea chirurgicală. Mortalitatea este ridicată, chiar și în forma cutanată/subcutanată a infecției.

Cromoblastomicoza

Cromoblastomicoza (cromomicoza) este produsă de o gamă variată de fungi, incluzând *Phialophora, Wangella* și *Fonsecaea*, întâlniți în principal în zona tropicală sau subtropicală. Cromoblastomicoza se caracterizează prin apariția la locul de inoculare (frecvent o soluție de continuitate cutanată) a unei papule de dimensiuni reduse, care persistă timp de câteva luni până ulcerează. Ulterior leziunea devine verucoasă, acoperită cu cruste, cu extindere graduală, fiind acompaniată de leziuni satelite. De obicei, leziunile sunt pruriginoase. Tratamentul de elecție este cu amfotericina B în asociere cu itraconazole sau voriconazole. Îndepărtarea leziunilor locale se realizează prin crioterapie.

Micetomul (piciorul de Madura)

Micetomul este o infecție subcutanată produsă de fungi (*Eumycetes* spp.) sau bacterii (vezi p. 558). Aria de răspândire a infecției este (în general) limitată la zonele tropicale. Se manifestă prin tumefacție locală care poate fistuliza. Micetomul poate evolua cu afectare osoasă. Tratamentul constă în debridare chirurgicală, asociind terapie antimicrobiană, în funcție de agentul etiologic.

Infecția determinată de *Pneumocystis jirovecii*

Teste genetice au evidențiat faptul că Pneumocystis jirovecii este similar fungilor. Infecția produsă de *P. jirovecii* este aproape invariabil asociată cu disfuncție imunitară importantă, în mod particular cu boala SIDA (vezi p. 1443).

INFECȚIILE FUNGICE SUPERFICIALE

Dermatofitozele

Dermatofitozele sunt infecții fungice cronice ale structurilor keratinoase, precum pielea, firul de păr sau unghiile. Principalii agenți etiologici sunt specii din genurile *Trichophyton, Microsporum* și *Epidermophyton*.

Infecțiile produse de Malassezia spp.

Specii din genul *Malassezia* se dezvoltă la nivelul scalpului și a pielii grase (cu exces de sebum), fiind responsabile pentru dermatite seboreice, pitiriazis versicolor (rash hipo - sau hiperpigmentat la nivelul trunchiului) și foliculita Malassezia (rash pruriginos la nivelul toracelui posterior) (vezi p. 674). Tratamentul constă în administrare topică de antifungice în infecțiile fungice superficiale sau administrare orală de antifungice triazolice în cazul infecțiilor rezistente sau extinse.

AGENȚII ANTIFUNGICI

Infecțiile fungice variază de la infecții superficiale banale și onicomicoze la boli sistemice care pot pune viața în pericol. Arsenalul antifungic este relativ limitat. Spre deosebire de bacterii, multe enzime și căi metabolice sunt comune pentru celula fungică și cea umană; din acest motiv, antifungicele au potențial toxic ridicat și asupra organismului uman. Există trei grupe principale de medicamente cu administrare parenterală utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice severe: amfotericina, triazoli și echinocandine (**Cadranul 20.55**). În infecțiile severe, de cele mai multe ori terapia antifungică este o terapie empirică, datorită dificultăților de diagnostic etiologic. Alegerea optimă a agentului antifungic depinde de o serie de factori, respectiv de pattern-ul de rezistență locală, disponibilitatea preparatului, potențialul toxic și costul. Multe țări au elaborat ghiduri naționale specifice de terapie antifungică.

Polienele

Antifungicele cu structură polienică interacționează cu sterolii din membrana fungilor, cresc permeabilitatea membranară şi, în consecinţă, distrug celula. ***Amfotericina***, cel mai potent antifungic din această clasă, se utilizează intravenos, în infecții fungice sistemice severe. Cea mai importantă reacție adversă este nefrotoxicitatea, fiind necesară ajustarea dozelor corespunzător funcției renale. Formularea liposomală a amfotericinei este mai puțin toxică, fiind de preferat în terapia antifungică. ***Nistatina***, administrată pe cale orală sau vaginală, nu este absorbită la nivelul mucoaselor și este indicată pentru tratamentul candidozei orale și intestinale, precum și pentru infecțiile vaginale.

Azolii

Imidazolii

Imidazolii sunt antifungice cu spectru larg. Aceștia acționează prin inhibarea sintezei fungice de steroli, rezultând distrugerea peretelui celular. ***Ketoconazolul*** administrat oral este hepatotoxic, motiv pentru care în prezent este rar utilizat. Forma de administrare topică, alături de ***clotrimazol*** și ***miconazol***, se recomandă în tratamentul unor micoze locale (tinea, candidoza cutanată sau genitală). ***Econazolul*** este utilizat ca tratament topic în candidoza genitală sau cutanată, precum și în infecții produse de dermatofiți, iar tioconazol este indicat în tratamentul onicomicozelor.

Triazolii

Sunt antifungice care interferează cu sinteza de steroli din membrana celulei fungice. ***Itraconazolul*** a fost primul triazol cu largă utilizare în practica medicală. În prezent are o gamă restrânsă de indicaţii terapeutice (ex. histoplasmoza, blastomicoza) datorită absorbției reduse şi a pătrunderii insuficiente în LCR. ***Fluconazolul*** are o biodisponibilitate bună după administrare orală și o bună penetrabilitate la nivelul SNC. Este indicat în tratamentul candidozei mucoaselor, a candidozei invazive, precum și în infecții ale SNC produse de *Cryptococcus neoformans*. Unele tulpini de *Candida* non-*albicans* prezintă rezistență intrinsecă la fluconazole. Unele tulpini de *C. albicans* pot dezvolta rezistență la acest antifungic. ***Voriconazolul*** are un spectru antifungic larg, incluzând majoritatea tulpinilor de *Candida, Cryptococcus* și *Aspergillus*, precum și alți fungi filamentoși. Este disponibil pentru administrare orală și intravenoasă. Reacțiile adverse includ tulburări vizuale, modificări ale enzimelor hepatice și diferite manifestări dermatologice (inclusiv o posibilă asociere cu carcinomul cu celule scuamoase). Prezintă importante interacțiuni cu medicamente metabolizate de enzimele CYP450 și, precum toate antifungicele triazolice, poate produce prelungirea intervalului QT. Este indicat în aspergiloza invazivă și în infecțiile candidozice severe refractare la tratamentul cu amfotericină și fluconazol. De asemenea, este indicat ca tratament empiric în infecțiile fungice severe, suspectate sau confirmate. ***Posaconazolul*** are o activitate similară și determină, de asemenea, hepatotoxicitate și interacțiuni medicamentoase la nivelul enzimelor CYP450. ***Isavuconazolul***, cel mai nou agent triazolic, este autorizat pentru tratamentul mucormicozei și a formelor invazive produse de fungi filamentoşi (mucegaiuri). Totuși, din cauza, în special, costului ridicat, este considerat un antifungic de linia a 2-a sau a 3-a.

Echinocandinele

Acționează prin inhibarea sintezei glucanului, un polizaharid de la nivelul peretelui celular. ***Caspofungin***, este un antifungic cu administrare intravenoasă, care cuprinde în spectrul de activitate specii de *Candida* şi *Aspergillus*. Este indicat în tratamentul candidozei invazive și aspergilozei invazive, refractare la alte antifungice, precum și în tratamentul empiric al infecţiilor severe. Alte echinocandine sunt reprezentate de ***micafungin*** și ***anidulafungin***, de asemenea indicate pentru tratamentul candidozei diseminate. Hepatotoxicitatea severă a fost raportată după administrare de micafungin, fiind necesară monitorizarea biochimică a enzimelor hepatice pe parcursul tratamentului.

Flucitozina

Este un derivat piridinic fluorinat care este utilizat în combinație cu amfotericina B în tratamentul meningitei criptococice. Efectele secundare sunt rare, totuși poate produce supresie medulară. Este un medicament activ după administrare orală sau parenterală, însă are disponibilitate limitată în ţările slab dezvoltate.

Alilaminele

Terbinafina este un antifungic cu spectru larg care exercită și acțiune antiinflamatoare. Se absoarbe bine după administrare orală și se acumulează în keratină. Este indicată în tratamentul micozelor superficiale, precum dermatofitoze, onicomicoza și candidoză cutanată. Un produs cu administrare topică este utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice cutanate.

i **Cadranul 20.55** Agenți antifungici

Poliene
- Amfotericina, nistatina

Echinocandine
- Caspofungin
- Anidulafungin
- Micafungin

Azoli
- Miconazol, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol
- Topice: clotrimazol, sulconazol, tolnaftat, tioconazole; ovule: econazol

Alilaminde
- Terbinafina

Alte antifungice
- Amorolfina (numai cu administrare topică)
- 5-Flucitozina
- Griseofulvin

INFECȚII CU PROTOZOARE

Protozoarele sunt organisme eucariote unicelulare. Acestea sunt mai complexe decât bacteriile și aparțin regnului animal. Deși multe protozoare trăiesc autonom în mediul înconjurător, unele au devenit paraziți ai vertebratelor, inclusiv ai oamenilor, și adesea dezvoltă cicluri de viață complexe care implică mai mult de o singură specie gazdă. Pentru a fi transmise către o gazdă nouă, unele protozoare trec prin forme chistice rezistente care pot supraviețui condițiilor aspre de mediu. Altele sunt transmise prin intermediul unui vector artropod în care are loc un ciclu distinct de replicare înainte de infectarea unei gazde vertebrate.

PROTOZOARE CU TROPISM SANGUIN ȘI TISULAR

Malaria

Malaria umană este de obicei provocată de una din cele patru specii ale genului *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* sau *P. malariae*. Pot să infecteze ocazional omul și alte specii de Plasmodium, mai frecvent întâlnite la primate (ex. *P. knowlesi*). Malaria umană provine cel mai probabil de la malaria animală întâlnită în Africa Centrală, fiind răspândită pe tot globul datorită migrațiilor umane. Măsurile de sănătate publică și modificările în exploatarea pământului au eradicat malaria în majoritatea țărilor dezvoltate, deși în multe alte zone persistă încă potențialul de transmitere. Aprox. 220 milioane de oameni au fost infectați în 2017, iar 415.000 au decedat (în special copii africani). Anual, se infectează peste 25.000 de călători din țări în care malaria a fost eradicată.

Epidemiologie

Malaria se transmite prin mușcături ale țânțarului anofel. Parazitul are un ciclu de dezvoltare termo-dependent în intestinul insectei, prin urmare distribuția geografică depinde de existența speciilor de țânțari susceptibile și de regimul termic adecvat. Boala este epidemică sau endemică de-a lungul tropicelor și regiunilor subtropicale, cu excepția zonelor mai înalte de 2000 m (**Fig. 20.28**).

În zonele cu așa numită ***transmitere stabilă*** (incluzând mare parte din Africa Subsaharianã), transmiterea are loc tot timpul anului. Mortalitatea afectează în majoritate copiii, iar cei care supraviețuiesc până la vârsta adultă dezvoltă un răspuns imun robust; parazitemia cu nivel redus persistă, dar provoacă puține simptome. ***Transmiterea instabilă*** este variabilă, sezonieră și de nivel redus (ex. în regiunea Sahel unde țânțarii se hrănesc doar în anotimpul ploios). În acest context imunitatea dezvoltată este precară și malaria simptomatică este întâlnită la toate vârstele.

Malaria poate fi transmisă și prin transfuzii cu sânge contaminat; a fost observată uneori la utilizatorii de droguri intravenoase care folosesc aceleași ace și la pacienți cu infecții iatrogene provocate de echipament contaminat. În afara tropicelor, sunt întâlnite cazuri rare în care țânțarii sunt transportați din zone endemice („malarie de aeroport"), sau în care populația locală de țânțari este infectată la întoarcerea unui călător.

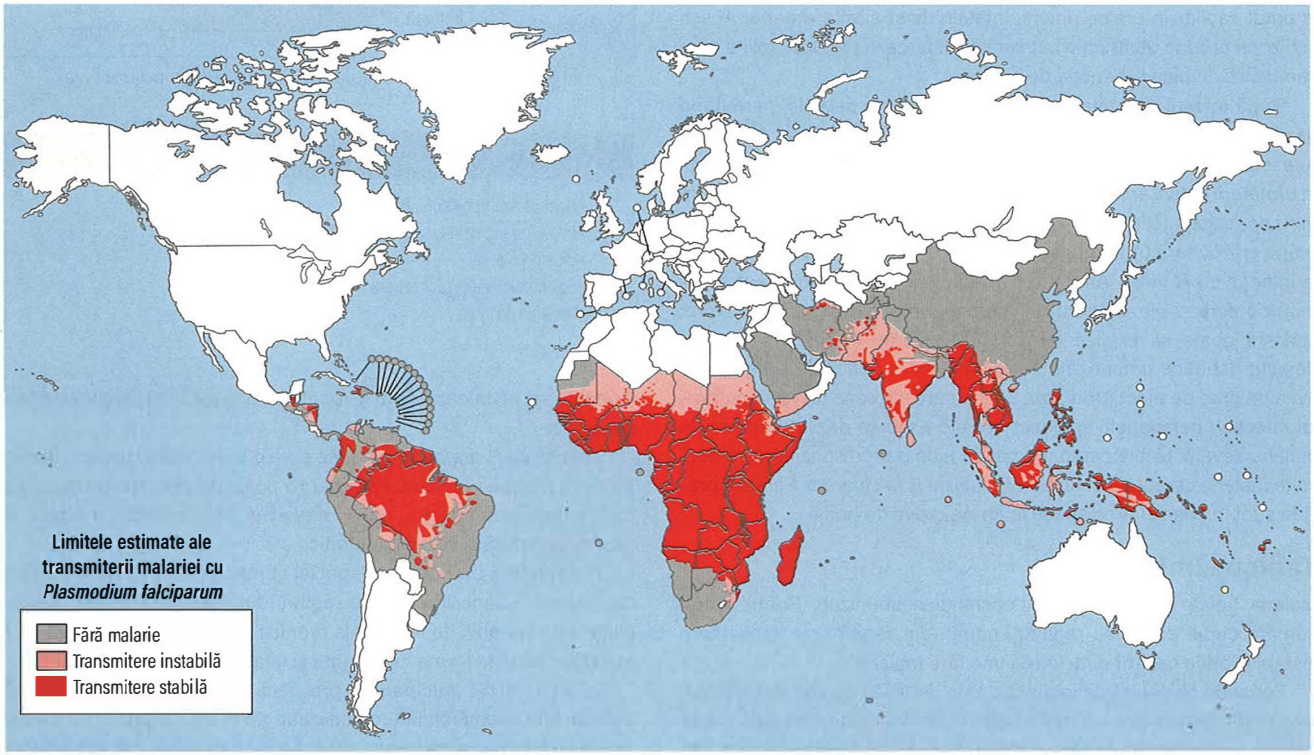


Fig. 20.28 Transmiterea malariei prin *Plasmodium falciparum:* distribuția geografică. *Ariile marcate cu gri* sunt probabil fără risc, deoarece se raportează 0 cazuri în decursul a 3 ani: fie temperatura scăzută și/sau ariditatea exclud transmiterea, fie există informații medicale care definesc regiunea ca fiind fără risc. *Ariile marcate cu roz* sunt zone în care transmiterea nu poate fi exclusă, dar nivelul de risc este extrem de scăzut, cu o incidență anuală mai mică de 1 la 10.000. *Ariile marcate cu roșu* prezintă un risc de transmitere stabil. Această clasificare este una foarte largă, incluzând orice regiune unde incidența anuală a cazurilor este probabil să depășească 1 la 10.000. *(Din Malaria Atlas Project, cu permisiune; http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/transmission-limits/Pf_limits/world/.)*

Parazitologie

Femela țânțar se infectează după ce se hrănește cu sânge ce conține gametociți (**Fig. 20.29**). Ciclul de dezvoltare la țânțar durează de obicei 7–20 zile (în funcție de temperatură) și culminează cu migrarea sporozoiților infecțioși în glandele salivare ale insectei. Sporozoiții sunt inoculați unei noi gazde umane, iar cei care nu sunt distruși de sistemul imun sunt rapid preluați de ficat. Aici se dezvoltă în hepatocit ca merozoiți: aceasta este sporogeneza pre-eritrocitară (sau hepatică). Hepatocitele sunt lizate după câteva zile și eliberează merozoiții în sânge, de unde sunt rapid preluați de eritrocite. În cazul *P. vivax* și *P. ovale* câțiva paraziți rămân în stare dormantă în ficat, sub forma de hipnozoiți. Aceștia se pot reactiva oricând mai târziu, provocând infecții recurente.

Paraziții se multiplică din nou în interiorul eritrocitelor, trecând din merozoit în trofozoit și schizont, cu generarea în final a 8–24 noi merozoiți. Eritrocitele sunt distruse, eliberând merozoiți ce pot infecta alte celule. Fiecare ciclu al acestui proces numit schizogonie eritrocitară durează circa 48 de ore în boala provocată de *P. falciparum*, *P. vivax* și *P. ovale* și circa 72 de ore în cea provocată de *P. malariae*. *P. vivax* și *P. ovale* atacă mai ales reticulocitele și eritrocitele tinere, în timp ce *P. malariae* preferă celulele îmbătrânite; *P. falciparum* parazitează eritrocitele în orice stadiu de dezvoltare.

Câțiva merozoiți evoluează nu spre trofozoiți, ci spre gametocite. Acestea sunt ingerate de un țânțar, completându-se astfel ciclul de viață.

Patogeneză

Fiziopatologia malariei este caracterizată de anemie, eliberare de citokine și, în cazul *P. falciparum*, de leziuni organice multiple datorate afectării microcirculației. Anemia întâlnită în malarie are multiple cauze (**Cadranul 20.56**). În malaria cu *P. falciparum*, schizonții aderă la patul capilar în creier, rinichi, intestin, ficat și alte organe. Acești schizonți produc obstrucție capilară și eliberează prin liză toxine care stimulează în plus producția de citokine.

După infecții repetate, se dezvoltă imunitate parțială, permițând gazdei să tolereze parazitemia cu manifestări limitate de boală. Această imunitate se pierde în mare măsură dacă nu au loc reinfecții în următorii câțiva ani. Există și caracteristici genetice care conferă un grad de rezistență la malarie. Persoanele fără antigen Duffy pe membrana eritrocitară (numeroase în Africa de Vest) nu sunt susceptibile la infecția cu *P. vivax*. Anumite hemoglobinopatii (printre care siclemia) conferă și ele un grad de protecție împotriva malariei severe; aceasta poate să explice persistența în țările tropicale a acestor defecte genetice umane, altminteri severe. Și deficitul de fier poate avea un grad de efect protector. Splina pare să joace un rol în controlul infecției: persoanele splenectomizate riscă să dezvolte forme de malarie severă. Unele persoane par să aibă o predispoziție de a dezvolta malarie cerebrală în urma infecției cu *P. falciparum*. Femeile gravide sunt în special predispuse la forme grave de boală.

Tablou clinic

Malaria tipică se întâlnește la pacienții neimunizați. Printre ei se numără copiii din orice regiune, adulții din regiuni cu transmitere instabilă, orice călător dintr-o regiune fără malarie.

Perioada obișnuită de incubație este de 10–21 de zile, dar poate fi mai lungă. Simptomul cel mai obișnuit este febra, deși malaria poate debuta cu disconfort general, cefalee, vomă sau diaree. Febra poate fi la început continuă sau capricioasă; febra clasică, terță sau quartă, apare doar după câteva zile. Temperatura atinge adesea 41°C și este asociată cu rigiditate și transpirații profuze.

Boala produsă de infecția cu ***P. vivax*** și ***P. ovale*** este de obicei mai blândă (deși P. vivax poate uneori să producă afecțiuni severe).

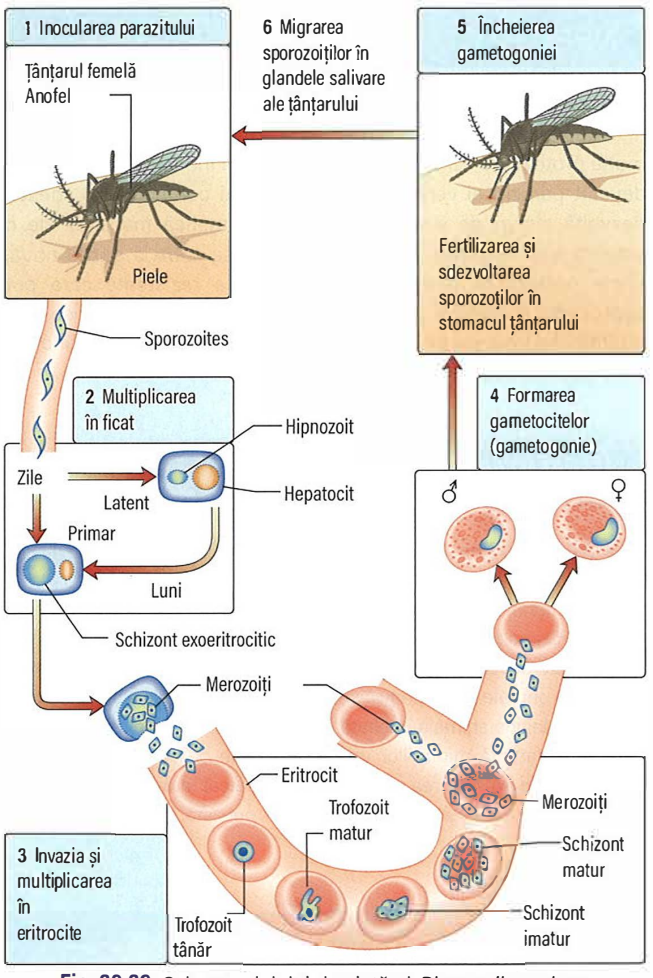


Fig. 20.29 Schema ciclului de viață al *Plasmodium vivax*.

? Cadranul 20.56 Cauze de anemie în malarie

- Hemoliza eritrocitelor infectate
- Hemoliza eritrocitelor neinfectate (febra neagră)
- Diseritropoieză
- Splenomegalie și sechestrare
- Depleție de folați

Anemia se instalează lent și poate fi asociată cu hepatomegalie sensibilă.

Infecția cu ***P. malariae*** produce și ea o boală relativ ușoară, dar are tendința de a se croniciza. Parazitemia poate persista mulți ani, cu sau fără simptome. Infecția cu *P malariae* se asociază la copii cu glomerulonefrită și sindrom nefrotic.

P. knowlesi, un parazit în special al macacilor, a devenit și cauză de malarie umană în anumite regiuni din Asia de Sud-est. Tabloul clinic este variabil, de la o boală cronică relativ blândă similară cu *P. malariae*, până la forme fulminante și letale.

Infecția cu ***P. falciparum*** provoacă, în multe cazuri, o boală autolimitată asemănătoare cu celelalte tipuri de malarie, deși paroxismele de febră sunt mai atenuate. P. falciparum poate, totuși, să genereze complicații severe (**Fig. 20.30**) și cele mai multe decese sunt datorate acestei specii. Starea pacienților se poate deteriora rapid și copiii în particular pot evolua în câteva ore de la aparentă sănătate până la comă și deces. O parazitemie crescută (>1% din eritrocite infectate) este indicator de boală severă, deși pacienții cu niveluri

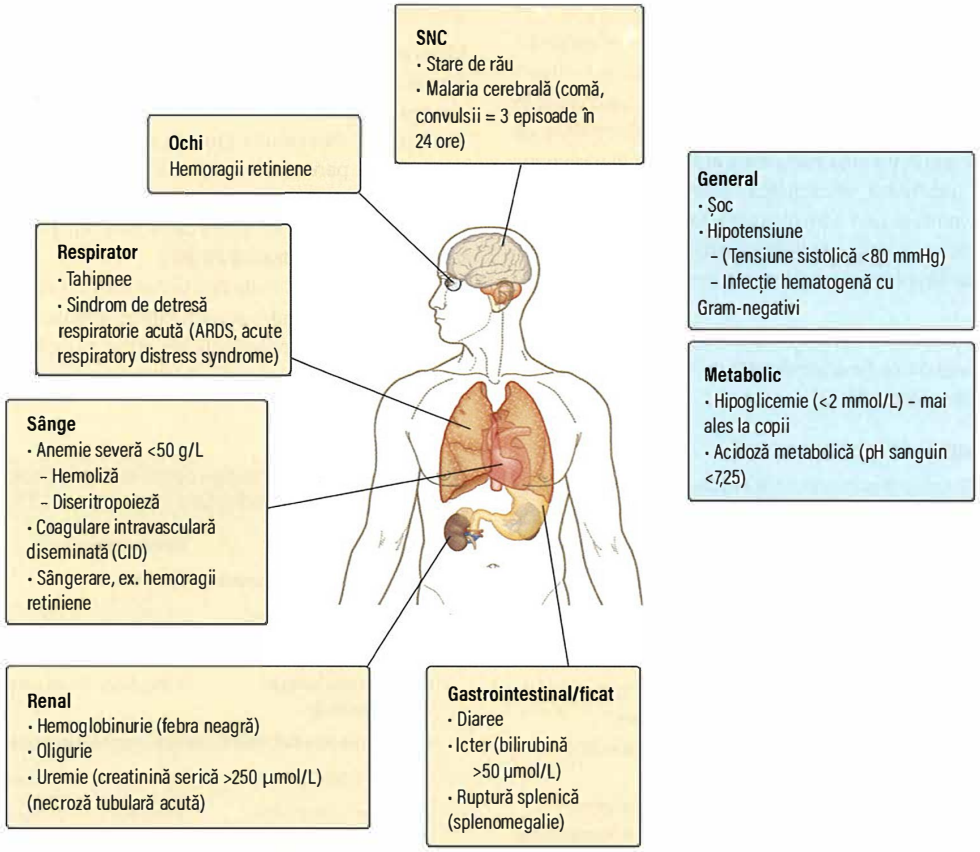


Fig. 20.30 Aspecte ale malariei severe cu *P. falciparum*.

aparent joase de parazit pot și ei să dezvolte complicații (nivelurile periferice ale parazitemiei pot fi înșelătoare, deoarece multe celule parazitate pot fi sechestrate în microcirculație). Malaria cerebrală se caracterizează prin obnubilare, confuzie și convulsii ce evoluează adesea spre comă și moarte. Decesul este inevitabil în absența tratamentului. Febra hemoglobinurică se datorează hemolizei intravasculare masive, ce afectează atât celulele infectate cât și neinfectate și care conferă o culoare închisă urinii.

Splenomegalia malarică hiperreactivă (sindromul splenomegalic tropical) se întâlnește la copii mai mari și adulți din regiuni cu malarie hiperendemică. Se asociază cu un răspuns imun exagerat la infectare repetată și se caracterizează prin anemie, splenomegalie masivă și niveluri ridicate de IgM. Paraziții sunt în număr mic sau absenți. Sindromul splenomegaliei tropicale răspunde de obicei la tratament cu antimalarice de uz profilactic.

Diagnostic

Malaria trebuie să fie parte a diagnosticului diferențial la orice pacient cu boală febrilă într-o regiune (sau venind dintr-o regiune) cu malarie. Malaria cu *P. falciparum* debutează rareori la mai mult de trei luni după expunere, chiar dacă pacientul a luat profilaxie, dar malaria cu *P. vivax* poate avea primele simptome chiar și la un an după părăsirea zonei cu malarie.

Diagnosticul este de obicei stabilit prin examinarea unui frotiu în picătură groasă sau frotiu în strat subțire colorat Giemsa (picătura groasă este mai greu de examinat, dar oferă sensibilitate mai mare în cazurile cu parazitemie mică). Trebuie examinate cel puțin trei frotiuri înainte de a se exclude diagnosticul de malarie. Detecția rapidă de antigen este de asemenea disponibilă pentru îngrijire la patul bolnavului. În multe regiuni endemice malaria poate fi diagnosticată în exces, pe criterii clinice, drept care este necesar diagnosticul de certitudine. Testele serologice nu au valoare diagnostică.

Parazitemia este frecventă în regiuni endemice, prezența parazitului nefiind întotdeauna cauza simptomelor pacientului. Pentru a exclude o infecție bacteriană, pot fi necesare investigații suplimentare, care pot include puncția lombară.

Tratament

Malaria necomplicată

Clorochina este încă mult utilizată pentru tratarea malariei non-*falciparum* (**Cadranul 20.57**) și în multe regiuni este în continuare eficace. Cu toate acestea, rezistența la clorochină a unor tulpini de *P. vivax* este în creștere, iar coinfecția cu *P. falciparum* este frecventă în unele regiuni ale lumii. Este de aceea rezonabil să se folosească tratamentul în combinație cu artemisinină oral pentru toate cazurile de malarie – atunci când este disponibil. Dacă tratamentul a fost eficient, pentru malaria cu *P. vivax* sau *P. ovale* este necesar să se continue administrarea de primachină (0,25-0,5 mg zilnic) încă 2–3 săptămâni, pentru a eradica hipnozoiții hepatici și a preveni recăderile. Acest medicament poate să precipite hemoliza la pacienții cu deficiență de glucoza-6-fosfat dehidrogenează (vezi p. 346).

Medicamentele pe bază de artemisinină constituie tratamentul cel mai eficient pentru infecțiile cu *P. falciparum* necomplicate sau severe, la adulți și la copii. Tratamentul cu artemisinină în combinație (TAC) este recomandat pentru tratamentul malariei necomplicate cu falciparum în întreaga lume. Aceste medicamente sunt în prezent larg accesibile, în parte prin eforturile Fondului Global. OMS recomandă 5 combinații diferite în doză fixă (**Cadranul 20.58**); alegerea se face în funcție de rezistența la „partenerul" din combinație. O a șasea combinație, artesunat-pyronaridină, a fost recent aprobată de Agenția

Europeană a Medicamentului și poate fi utilizată în regiuni în care există rezistență la partenerul din combinație. Derivații de artemisinină nu trebuie administrați singuri niciodată, pentru a evita dezvoltarea rezistenței. Rezistența parțială la artemeter a fost deja semnalată în părți ale Asiei de Sud-Est și de asemenea în America Centrală și de Sud. TAC rămâne eficient în tratarea parazitozei atât timp cât partenerul din combinație își păstrează eficacitatea. Dezvoltarea rezistenței parțiale poate fi prevenită și prin administrarea prelungită de artemeter. Cu toate acestea, de-a lungul fluviului Mekong a fost semnalată malarie parțial rezistentă la artemeter și la toate medicamentele „partenere" ale acestuia.

În plus față de tratamentul infecției acute, OMS recomandă ca o doză unică de primaquină sa fie administrată cu rol gametocid, pentru a evita continuarea transmiterii.

Malaria severă cu *P. falciparum*

Malaria severă, caracterizată prin prezența oricărei complicații discutate mai devreme sau printr-o numărătoare de paraziți de peste 1% la un pacient neimunizat, este o urgență medicală (**Cadranul 20.59**). Toți cei care tratează malarie trebuie sa fie familiarizați cu ultimele recomandări OMS.

- Artesunat pe cale intravenoasă este mai eficace decât chinina administrată intravenos și trebuie utilizat dacă este disponibil. Absorbția după injectare intramusculară este mai inconstantă în comparație cu cea consecutivă injectării intravenoase.
- Pot fi necesare facilități specifice serviciilor de terapie intensivă, printre care ventilație mecanică și dializă.
- Anemia severă poate să necesite corectare prin transfuzie.
- Trebuie atent monitorizat echilibrul hidroelectrolitic; frecvent apar edem pulmonar și insuficiență renală acută prerenală.
- Atât infecția cât și tratamentul cu chinină pot induce hipoglicemie.
- Sunt frecvente suprainfecțiile bacteriene.

Prevenție și control

Malaria este o prioritate pentru OMS, care a anunțat campania Respingeți Malaria (Roll Back Malaria) în 1998. Aceasta a avut un succes remarcabil: mortalitatea prin malarie a scăzut cu 25% între 2015 și 2017. Deși multe țări au eradicat malaria sau sunt în curs de a o eradica, pentru o mare parte din Africa, obiectivul rămâne controlul, mai degrabă decât eradicarea. O strategie în trei etape este în prezent asumată și sprijinită de organizații guvernamentale și negu-vernamentale (**Cadranul 20.60**).

Ca în cazul altor multe boli transmise prin vectori, controlul malariei se bazează pe o combinație între tratamentul cazurilor, eradicarea vectorului și protecție individuală împotriva mușcăturilor produse de vector, de exemplu prin utilizarea de plase tratate cu insecticid (permetrină).

i **Cadranul 20.58** Terapii combinate conținând artemisinină, adecvate în malarie (ACT)

Medicamente	Mod de administrare
Combinații de tablete disponibile în doză fixă	
Artemeter-lumefantrină	4 tablete de două ori pe zi, 3 zile[a]
Artesunat-amodiachină	4 mg/kg/zi de artesunat, 3 zile
Dihidroartemisinină-piperachină	4 mg/kg/zi de dihidroartemisin, 3 zile
Disponibil ca doză fixă, tablete separate, împachetate în combinație	
Artesunat-Meflochină[b]	4 mg/kg/zi de artesunat, 3 zile
Artesunat-sulfadoxină-pirimetamină[c]	4 mg/kg/zi de artesunat, 3 zile
Tratamente alternative, nu sunt disponibile în pachete	
Artesunat + clindamicină	2 mg/kg/zi + 10 mg/kg de două ori pe zi, 7 zile
Artesunat + doxiciclină	2 mg/kg/zi + 3,5 mg/kg/zi, 7 zile

[a]Doza la adulți: se reduce doza pe kgc la copii. [b]Combinația de tabletă manufacturată nu este larg disponibilă. [c]Nu este potrivit pentru *P. vivax* sau infecții mixte. Sunt disponibile combinații cu doze fixe.

i **Cadranul 20.57** Tratamentul medicamentos în malaria necomplicată

Parazit	Medicament	Mod de administrare	Plus	Mod de administrare
Plasmodium vivax *P. ovale* *P. malariae*	Clorochină	600mg[a] 300mg[b] după 6h 300 mg după 24h 300mg după 24h	Primaquină	0,25–0,5 mg/kg/zi, 2–3 săptămâni
	Sau (dacă există rezistență cunoscută la clorochină sau infecție mixtă cu P. falciparum)			
	TCA (nu artesunat + SP)	3 zile	Primaquină	0,25–0,5 mg/kg/zi, 2–3 săptămâni
P. falciparum (adulți, zone endemice)	TCA	3 zile	Primaquină	0,75 mg/kg doză unică
	sau (dacă nu este disponibil)			
	Chinină + doxiciclină	7 zile	Primaquină	0,75 mg/kg doză unică
P. falciparum (emei gravide)	Primul trimestru: chinina + doxiciclină[c]	7 zile		
	Al doilea sau al treilea trimestru: TCA	3 zile		
P. falciparum (sugari)	TCA	3 zile; doză adecvată greutății corporale	Primaquină	0,75 mg/kg doză unică
P. falciparum (turiști)	Atovaquon-proguanil sau Chinină + doxiciclină	7 zile		

[a]10mg/kg la copii. [b] mg/kg la copii. [c]Se administrează doar TCA dacă nu este disponibilă chinina. TCA, terapie în combinație pe bază de artemisinină; SP, sulfadoxină-pirimetamină.

Cadranul 20.59 Tratamentul medicamentos al malariei severe cu *P. falciparum* la adulți și copii

Medicament/cale de administrare	Doza imediată	Dozele următoare
Malaria severă este o urgență medicală: după examinarea rapidă și confirmarea diagnosticului, dacă este posibil, tratamentul ar trebui să se inițieze cu un tratament parenteral disponibil. Opțiunile în funcție de preferință sunt:		
1. Artesunat intravenos	2,4 mg/kg	2,4 mg/kg la 12 ore și 24 de ore, apoi o dată pe zi (până la 7 zile)
2. Chinina intravenoasă	20mg/kg[a]	10 mg/kg la 8 ore (până la 7 zile)
3. Artesunat intramuscular	2,4 mg/kg	2,4 mg/kg la 12 și la 24 ore, apoi o data pe zi (până la 7 zile)
4. Artemeter intramuscular	3,2 mg/kg	1,6 mg/kg/zi
5. Artesunat rectal	10 mg/kg	Transfer într-un centru ce dispune de terapie parenterală
Continuarea tratamentului parenteral pentru cel puțin 24 ore, fără a lua în considerare evoluția clinică. Ulterior, dacă starea pacientului se îmbunătățește, se înlocuiește terapia intravenoasă cu cea orală pentru un curs de 7 zile:		
TCA		
Sau	*Plus*	Primachină 0,75 mg/kg doză unică
Chinină + doxiciclină		

[a]10 mg/kg 10 mg/kg dacă pacientului s-a administrat quinină orală sau meflochină. TCA, terapie combinată pe bază de artemisin.

Cadranul 20.60 Strategia de combatere a malariei

1. Alntervenție activă în țările endemice pentru reducerea mortalității și transmiterii
2. Eradicarea progresivă la periferia zonelor endemice pentru micșorarea hărții cu malarie
3. Studii pentru realizarea de vaccinuri noi, de teste noi și de îngrijiri mai adecvate

Eradicarea țânțarilor se realizează de obicei prin combinarea folosirii unui insecticid (ex. stropirea locuințelor cu DDT) cu intervenții în habitat (ex. drenarea mlaștinilor). Pe lângă aceste strategii, a fost reînnoit interesul în chimioprofilaxie, constând în administrarea la copiii din zone endemice de doze lunare de antimalaric în timpul anotimpului ploios. S-a dovedit că se reduce astfel incidența malariei, însă cu creșterea riscului de a genera rezistență. Femeile gravide, care au risc mai mare de a dezvolta complicații, pot beneficia de chimioprofilaxie (deși opțiunile sunt limitate). S-a investit mult efort (și resurse) în cercetarea pentru un vaccin și există progrese vizibile. Primul vaccin ajuns în faza 3 de testare în masă, RTS,S/AS01, a prevenit aproximativ 39% din cazurile anticipate de malarie și ca urmare au scăzut mortalitatea și necesitatea transfuziilor. Sunt în curs de elaborare programe pilot de implementare, deși pentru moment nu există planuri de utilizare pe scară largă a vaccinului.

Călătorii neimunizați care se deplasează în zone cu malarie trebuie să ia masuri de evitare a înțepăturilor de insecte, de exemplu prin utilizarea unui repelent (dietiltoluamida (DEET) 20–50% în soluție sau pulverizată) și prin protejarea paturilor cu o plasă de țânțari. De cele mai multe ori trebuie utilizată și profilaxie antimalarică, deși nu este niciodată 100% eficientă (**Cadranul 20.61**). Alegerea schemei de tratament profilactic depinde atât de situația biologică a călătorului cât și de itinerariu; amănunte suplimentare sunt disponibile în recomandările naționale sau la cabinetele de consiliere pentru călători.

Cadranul 20.61 Profilaxia turiștilor adulți

Zona vizitată	Regim profilactic	Alternativă
Fără rezistență de clorochină	Clorochină 300 mg săptămânal	Proguanil 200 mg/zi
Rezistență limitată de clorochină	Clorochină 300 mg săptămânal	Doxiciclină 100 mg/zi
	plus	*sau*
	Proguanil 200 mg/zi	Malaronă 1 tb/zi
		sau
		Meflochină 250 mg săptămânal
Rezistență semnificativă de clorochină	Meflochină 250 mg săptămânal	Doxiciclină 100 mg/zi
		sau
		Malarona 1 tabletă/zi

Tripanosomiaza

Tripanosomiaza africană (boala somnului)

Boala somnului este provocată de trypanosoma, care este transmisă la om prin înțepătura muștei tsetse (genul *Glossina*) (deși a fost semnalată sporadic și transmiterea materno-fetală). Este endemică în Africa în centura subsaharianã, 14 grade la nord și 20 de grade la sud, corespunzând arealului natural al muștei tsetse. Două subspecii de trypanosoma produc boala somnului la om: *Trypanosoma brucei gambiense* (boala somnului gambiană) și *T. b. rhodesiense* (boala somnului rodeziană).

Epidemiologie

Boala somnului provocată de *T. b. gambiense* reprezintă 97% din cazurile noi raportate. Este în prezent întâlnită în 24 de țări dintr-o regiune care se întinde între Uganda în Africa Centrală, la vest până în Camerun și spre sud până în Angola, dar Republica Democratică Congo (RDC) și Republica Centrafricană sunt singurele țări care raportează numere mari de cazuri. Oamenii reprezintă rezervorul major, iar infecția este transmisă de specii de *Glossina* de apă curgătoare (ex. *G. palpalis*).

Boala somnului provocată de *T. b. rhodesiense* este răspândită în 13 țări din Africa Centrală și de Est, dar cazurile sunt rare și sporadice. Este o zoonoză ce afectează atât animale sălbatice cât și domestice. În context endemic este frecventă la vânat și transmisă de muște de savană, ca *G. morsitans*. Epidemiile din trecut au fost asociate cu ferme de vite, iar vectorii au fost muște de apă curgătoare.

Instabilitatea politică în anii 90 a perturbat programele de tratament și control existente, având ca urmare epidemii majore în Angola, RDC și Uganda. Aproape 500.000 de oameni sufereau în 1997 de boala somnului. Un program concertat de control a adus treptat acest număr sub control: în 2009 erau raportate mai puțin de 10.000 de cazuri, iar în 2017 mai puțin de 1.500. OMS consideră că este pe cale de a elimina tripanosomiaza africană ca problemă de sănătate până în 2020.

Parazitologie

Muștele tsetse mușcă în timpul zilei și, spre deosebire de majoritatea vectorilor insecte artropode, se hrănesc cu sânge atât masculii cât și femelele. Insecta infectată poate să depună tripomastigoți metaciclici (forma infecțioasă a parazitului) în țesutul subcutanat. Se dezvoltă inflamație locală (șancrul tripanosomic) și limfadenopatie regională. Parazitul se răspândește în circulație în următoarele 2–3 săptămâni, invadând toate părțile corpului, inclusiv creierul.

Tablou clinic

T. b. gambiense provoacă o boală cronică, lent progresivă. Episoadele de febră și limfadenopatie se succed timp de luni sau ani și se poate dezvolta hepatosplenomegalie. Infecția afectează în cele din urma SNC, provocând cefalee, modificări comportamentale, confuzie și somnolență diurnă. Pe măsură ce boala avansează, pacienții pot dezvolta tremor, ataxie, convulsii și hemiplegii; în final evoluează spre comă, apoi deces. Histologia arată meningoencefalită limfocitară și sunt vizibile tripanosome răspândite în substanța cerebrală.

Boala somnului cu *T. b. rhodesiense* are o evoluție mai acută. Simptomele timpurii includ miocardita, hepatita și exsudate seroase, iar decesul poate intervenii înainte de afectarea SNC. Dacă pacienții supraviețuiesc, suferința cerebrală se instalează la săptămâni de la infectare și este rapid progresivă.

Diagnostic

Diagnosticul are trei etape:

- Screening cu teste serologice (disponibile doar pentru *T. b. gambiense*) și examinare clinică
- Confirmarea prezenței parazitului în fluide corporale
- Stabilirea stadiului bolii.

Testul de aglutinare pe lamă este robust și ușor de utilizat pentru screening pe teren. Dacă este pozitiv (sau dacă există semne de boală), trebuie căutați paraziți în frotiuri de sânge în picătură groasă sau subțire colorate *Giemsa* sau în aspirat ganglionar. Frotiurile de sânge sunt de obicei pozitive în infecția cu *T. b. rhodesiense*, dar pot fi negative în boala cu *T. b. gambiense*; sensibilitatea poate fi îmbunătățită prin tehnici de concentrare. Tehnica principală de stadializare se bazează pe puncția lombară. Afectarea SNC provoacă limfocitoză și creșterea concentrației proteinelor în LCR, iar preparatele concentrate pot conține paraziți vizibili. Pentru a evita inocularea LCR, pacienților cu parazitemie trebuie să le fie administrată o doză unică de suramină înainte de puncția lombară.

Tratament

Tratamentul bolii somnului a rămas neschimbat timp de peste 40 de ani, dar în prezent sunt disponibile medicamente mai bune pentru infecția cu *T. b. gambiense* și sunt în curs studii clinice cu noi agenți. Tratamentul este eficace în ambele forme de boală, dacă este administrat în primul stadiu (înainte de afectarea SNC) (**Cadranul 20.62**). Tratamentul de elecție pentru al doilea stadiu (SNC) de boală cu *T. b. gambiense* este o combinație de eflornitină și nifurtimox, un tratament introdus în 2009 și furnizat gratuit de OMS. Melarsoprol rămâne unicul tratament pentru infecția cu *T. b. rhodesiense*. Este extrem de toxic: 2–10% din pacienți dezvoltă encefalopatie acută cu mortalitate de 50–75%; sunt frecvente neuropatia periferică și toxicitatea hepato-renală. Între 3 și 6 % din pacienți au recăderi după tratamentul cu melarsoprol.

Control

Programele de control coordonate de OMS au fost eficiente în multe regiuni. Ca în multe boli transmise prin vectori, prevenirea depinde în mare măsură de eliminarea, controlul sau evitarea vectorului.

Tripanosomiaza sud-americană (boala Chagas)

Boala Chagas este larg răspândită în zonele rurale din America Centrală și de Sud, unde sunt infectate până la 7 milioane de persoane. Începând cu 2009 au fost detectate mai multe cazuri și în alte părți ale lumii, ca urmare a migrației în creștere din America Latină. Boala este provocată de *Trypanosoma cruzi,* care este transmisă la om prin fecalele insectelor reduviide (numite și gândacul asasin), care se hrănesc cu sânge. Fecalele infectate cu *T. cruzi* vin în contact cu excoriații, cu mucoase sau cu conjunctiva. Insectele care trăiesc în noroi sau în case de chirpici acoperite cu stuf se hrănesc pe seama unei varietăți de gazde vertebrate (ex. șobolani, oposum) în timpul nopții – defecând în același timp.

Paraziții introduși în organismul uman disemineză pe cale sanguină înainte de a pătrunde în celulele în care se multiplică. Prin distrugerea celulei sunt eliberați în circulație, de unde pot fi ingerați de o insectă care se hrănește. Noi cicluri de multiplicare au loc în intestinul insectei, ducând la completarea ciclului de viață al tripanosomei. Gazda umană se poate infecta și cu sânge transfuzat contaminat sau, uneori, prin transmitere transplacentară.

Tablou clinic

Infecția acută are loc de obicei în copilărie și rămâne nedetectată. La locul de intrare poate fi observată o papulă fermă, roșiatică, ce este asociată cu limfadenopatie. În cazul infectării conjunctivei, apare edem palpebral, ce poate împiedica deschiderea ochiului (semnul Romaña). Pot fi prezente febră, limfadenopatie, hepatosplenomegalie și, rareori, meningoencefalită. Boala Chagas poate să fie uneori fatală la nou născut, dar de obicei este urmată de însănătoșire în săptămâni sau luni.

Între 10 și 30% din persoane dezvoltă, după o perioadă de latență de mai mulți ani, boala Chagas cronică. Fiziopatologia rămâne controversată, dar cea mai probabilă explicație constă într-un răspuns autoimun declanșat de persistența ADN-ului parazitar integrat în genomul gazdei. Este adesea afectat cordul – cu tulburări de conducere, aritmii, formare de anevrisme și cardiomiopatie dilatativă. Afectarea digestivă constă în dilatarea progresivă a unor segmente ale tractului digestiv; cel mai frecvent apar megaesofagul (cu disfagie și pneumonie de aspirație) și megacolonul (cu constipație severă).

Diagnostic

Tripanosomele pot fi văzute pe frotiu colorat în timpul bolii acute. Testul PCR este de asemenea sensibil în faza acută. Testele serologice sunt tehnica cea mai utilă în boala cronică, chiar dacă necesită interpretare în context clinic.

Tratament și control

Nifurtimox și benznidazol sunt cele mai importante medicamente în uz. Ambele sunt foarte eficace în infecția acută, cu o rată de vindecare de peste 90%, dar mult mai puțin în boala cronică. Sunt relativ toxice, cu reacții adverse la până la 40% din pacienți; sunt foarte necesare noi medicamente. Poate fi nevoie de administrare de antiaritmice și pace-makere în boala cardiacă, iar în cea digestivă poate fi necesar tratament chirurgical pentru complicațiile gastrointestinale.

Prevenția pe termen lung a bolii Chagas se bazează pe îmbunătățirea condițiilor de locuit și de viață și pe eradicarea vectorilor. Au fost implementate numeroase programe pentru controlul vectorilor coordonate multinațional, care au avut un oarecare grad de succes în reducerea transmiterii. Screening-ul donatorilor și al femeilor gravide, în zonele cu risc înalt, pot să reducă transmiterea pe căi independente de vectori.

i **Cadranul 20.62** Medicamente folosite în tratamentul tripanosmiazei africane

Stadiul bolii	*Trypanosoma brucei gambiense*	*Trypanosoma brucei rhodesiense*
1	Pentamidina	Suramina[a]
2 (sistem nervos central)	Eflornitina + nifurtimox Eflornitina Monoterapie (melarsoprol)	Melarsoprol

[a]Reacții alergice severe frecvente: se administrează doză de testare.

Leishmanioza

Acest grup de boli este provocat de protozoarele din genul Leishmania, care sunt transmise prin mușcătura femelei de flebotom (**Cadranul 20.63**). Leishmanioza se întâlnește în zone restrânse din Africa, Asia (în particular India si Bangladesh), Europa, Orientul Mijlociu și America de Sud și Centrală. Este strâns legată de sărăcie și igienă precară. Unele specii de paraziți sunt caracteristice anumitor zone geografice. Tabloul clinic este dependent de specia de parazit și de răspunsul imun celular al gazdei. Infecția asimptomatică, în care parazitul este controlat sau eradicat de un răspuns imun energic, este frecventă în zonele endemice așa cum o arată incidența crescută a testelor cutanate pozitive. Infecția simptomatică poate fi limitată la tegument (uneori cu răspândire spre mucoase) sau diseminată în întreg organismul (leishmanioza viscerală). Recăderea după o infecție asimptomatică este întâlnită la pacienți care au devenit imunodeficienți, în special la cei cu infecție HIV.

Leishmania este mai ales zoonotică în unele regiuni, în timp ce în altele oamenii sunt rezervorul principal de infecție. La gazda vertebrată paraziții sunt sub forma amastigoților ovali (corpi Leishman–Donovan). Aceștia se multiplică în interiorul macrofagelor și celulelor sistemului reticuloendotelial, de unde sunt eliberați în circulație când celulele sunt lizate. Paraziții sunt preluați în intestinul unui flebotom în timp ce se hrănește (genul *Phlebotomus* în Lumea Veche, genul *Lutzomyia* în Lumea Nouă), unde se transformă în forma promastigotă flagelată. Aceasta migrează în glandele salivare ale insectei, de unde este inoculată într-o nouă gazdă.

Leishmanioza viscerală

Tablou clinic

Leishmanioza viscerală (boala kala azar) este provocată de *L. donovani, L. infantum* sau *L. chagasi* și este prevalentă în zone delimitate din Asia, Africa, litoralul mediteraneean și America de Sud. Boala are caracter epidemic în părți ale Indiei unde omul este gazda principală. În majoritatea celorlalte regiuni este endemică, iar persoanele cu risc de îmbolnăvire sunt în special copiii si călătorii. Rezervorul principal este constituit de câini și vulpi în Europa și Asia în timp ce în Africa purtătorii sunt mai multe rozătoare. În fiecare an se înregistrează între 50.000 și 100.000 de cazuri, cele mai multe în Brazilia, Africa de Est și subcontinentul indian. Rata mortalității este în scădere în Asia datorită programelor de tratament îmbunătățite, dar nu și în Africa unde conflictele militare au întrerupt inițiativele de control.

Perioada de incubație este de obicei de 1–2 luni, dar poate dura mai mulți ani. Debutul simptomelor este insidios și pacientul se poate simți relativ bine, în ciuda semnelor clinice sugestive. Febra este frecventă și poate fi mare și intermitentă, deși adesea este de nivel redus. Ficatul și mai ales splina pot fi mărite; limfadenopatia este frecventă în boala kala azar africană. Pielea devine aspră si pigmentată. Fără tratament, se dezvoltă pancitopenie marcată și pacientul devine emaciat și imunodeprimat. Decesul survine în mai puțin de un an, prin infecții bacteriene sau sângerări necontrolabile.

Cadranul 20.63 Speciile de *Leishmania* cauzatoare de boală viscerală și cutanată

Tipul de boală	Complexul de specii	Specii
Leishmanioza viscerală	*L. donovani*	*L. donovani* *L. infantum* *L. chagasi*
Leishmanioza cutanată	*L. tropica*	*L. tropica*
	L. major	*L. major*
	L. aethiopica	*L. aethiopica*
	L. mexicana	*L. mexicana* *L. amazonensis* *L. garnhami* *L. pifanoi* *L. venezuelensis*
	L. braziliensis	*L. braziliensis* *L. guyanensis* *L. panamanensis* *L. peruviana*
Leishmanioza muco-cutanată		*L. braziliensis*

Diagnostic

Diagnosticul specific se stabilește prin identificarea parazitului în frotiuri colorate ale aspiratelor din măduva osoasă, ganglioni limfatici, splină sau ficat. Organismul se poate și cultiva din aceste probe. Testele serologice specifice sunt pozitive în 95% din cazuri. Sunt frecvente pancitopenia, hipoalbuminemia și hipergamaglobulinemia. Testul cutanat pentru leishmanină este de obicei negativ, dat fiind răspunsul imunitar celular precar.

Tratament

Medicamentele cele mai utilizate pentru leishmanioza viscerală rămân sărurile pentavalente de antimoniu (ex. stibogluconatul și antimonatul sodic de meglumină), în ciuda toxicității și rezistentei în creștere. Amfotericina B intravenoasă (de preferință forma lipozomală, care este curativă în doză unică) este eficace dar costisitoare; paromomicina intramusculară este mai ieftină și asigură și o rată de vindecare bună. Medicamentul oral miltefosina s-a dovedit extrem de eficace în India, în special în combinație cu amfotericină lipozomală; aceasta și alte terapii combinate sunt folosite tot mai mult pentru a scurta durata tratamentului și a preveni rezistența. Schemele terapeutice recomandate variază între regiuni și sunt disponibile de la OMS (vezi Lecturi suplimentare).

Tratamentul eficace poate fi urmat, la un procent redus de pacienți, de o erupție cutanată denumită leishmanioza cutanată post-kala azar (PKDL, ***post-kala azar dermal leishmaniasis***. Debutează ca o erupție nodulară, maculară sau maculo-papulară, care se întinde pe tot corpul. Se întâlnește cel mai adesea în Sudan și India și este dificil de tratat, deși se poate ameliora cu miltefosină.

Coinfecția HIV

Leishmanioza viscerală se asociază frecvent cu imunosupresia produsă de HIV (vezi p. 1444) și cele două infecții pot fi transmise simultan prin injectare de droguri intravenoase. Terapia antiretrovirală a rezolvat în mare măsură problema în Europa de Sud, dar numărul de cazuri este în creștere în Brazilia și în India.

Leishmanioza cutanată

Leishmanioza cutanată este provocată de un număr de specii distincte în diferite zone geografice și poate fi zoonotică sau antropogenă. Este de departe forma cea mai frecventă de boală, cu aproape un milion de cazuri noi în lume în fiecare an. 95% din ele sunt înregistrate în șapte țări: Iran, Irak, Siria, Algeria, Afganistan, Brazilia și Columbia.

Formele amastigote de Leishmania se multiplică în macrofagele din derm, în urma unei mușcături de flebotom. Răspunsul local este în funcție de specia de Leishmania, mărimea inoculului și răspunsul imun al gazdei. De la o săptămână și până la 3 luni după mușcătură apar noduli unici sau multipli, nedureroși (**Fig. 20.31**). Aceștia cresc și se ulcerează, având margini caracteristice eritematoase si proeminente. Poate să apară o crustă supraiacentă. Leziunile se vindecă lent în luni sau ani și pot lăsa o cicatrice mutilantă.

L. major și *L. tropica* se întâlnesc în Rusia si Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrala, litoralul mediteraneean și Africa Subsahariană. Rozătoarele de deșert sunt rezervor pentru *L. major* în timp ce *L. tropica* are răspândire mai ales urbană și are câinii și oamenii drept rezervor. *L. aethiopica* se întâlnește pe înălțimile din Etiopia si Kenya, unde rezervor natural este hidra. Leziunile cutanate produse de aceste specii se vindecă de obicei spontan și fără cicatrice; evoluția poate fi de până la un an în cazul *L. tropica*. Leishmanioza recidivans este o formă rară, recurentă, produsă de *L. tropica*.

L. mexicana se întâlnește în special în Mexic, Guatemala, Brazilia, Venezuela și Panama; infecția are în general o evoluție benignă spre vindecare spontană în 6 luni. Infecțiile cu L. braziliensis (întâlnite în întreaga Americă de Sud tropicală) se vindecă de asemenea spontan, dar mai lent.

L. mexicana amazonensis și *L. aethiopica* pot uneori să provoace leishmanioza cutanată difuză. Aceasta este rară și se caracterizează prin infiltrate difuze tegumentare cu corpi Leishman-Donovan. Nu apar leziuni viscerale.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul poate fi adesea stabilit clinic la pacientul care a călătorit în regiuni endemice. Colorația Giemsa a unui frotiu din incizie cutanată va evidenția paraziți Leishmania în 80% din cazuri. Biopsia tisulară din marginea leziunii poate fi examinată histologic iar paraziții pot fi identificați prin PCR; cultivarea are mai puțin succes. Testul cutanat pentru leishmanină este pozitiv în peste 90% din cazuri, dar nu distinge între infecția activă și cea vindecată. Serologia nu este utilă.

Leziunile mici nu necesită de obicei tratament. Leziunile mari sau cele din zone sensibile din punct de vedere cosmetic pot fi uneori tratate local prin curetaj, crioterapie sau agenți topici antiparazitari. În alte cazuri poate fi necesar tratamentul sistemic cu antimonice pentavalente, amfotericină sau triazoli.

Leishmanioza mucocutanată

Leishmanioza mucocutanată se produce în 3–10% din infecțiile cu *L. b. braziliensis* și este cel mai frecventă în Bolivia și Peru. Poate să urmeze și infectării cu *L. aethiopica*. Leziunile cutanate sunt urmate, după luni sau ani, de leziuni ulcerative care afectează mucoasele și cartilajele, cel mai caracteristic pe buze sau nas („espundia"). Boala poate să se stabilizeze sau să progreseze în luni sau ani, afectând nazofaringele, uvula, palatul și căile respiratorii superioare.

Diagnostic și tratament

Prin biopsie pot fi rareori vizualizați paraziți, însă aceștia pot fi detectați prin PCR; testele serologice sunt adesea pozitive.

Amfotericina B este tratamentul preferat când este disponibil, deși sunt mult folosiți compușii antimonici; și miltefosina poate fi eficace. Recăderile după tratament sunt frecvente. Pacienții pot deceda după infecții bacteriene secundare sau prin obstrucție laringiană.

Prevenirea leishmaniozei se bazează pe controlul vectorilor și/sau rezervoarelor. Pot fi de folos aerosolizările cu insecticide, controlul animalelor gazdă și tratarea persoanelor infectate. Protecția personală împotriva mușcăturilor flebotomului poate fi importantă, în special la călătorii care vizitează zone endemice. Flebotomul nu este bun zburător, prin urmare dormitul cât mai sus față de sol poate preveni înțepăturile.

Alte boli cu protozoare sanguine și tisulare

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza este provocată de protozoarul parazit intracelular *Toxoplasma gondii*. Multiplicarea sexuată a parazitului se realizează doar în intestinul gazdelor definitive (Feline), de ex. pisica, rezultând oochisturi. După o perioadă de maturare în mediu, aceste oochisturi devin sursă de infectare pentru gazda secundară care îi poate ingera. În gazdele secundare (care includ toate animalele homeoterme: oameni, vite, oi, porci etc. rozătoare și păsări) are loc infecție diseminată. Un răspuns imun eficient controlează infecția, dar paraziții latenți rămân închistați în țesuturile gazdei timp de mulți ani. Ciclul de viață este completat când felinele carnivore se hrănesc cu țesut animal infectat. Oamenii se infectează de la fecalele de pisică contaminate sau consumând carne infectată, insuficient preparată termic; infecția transplacentară este posibilă.

Fig. 20.31 Leziuni de leishmanioză nodulară hiperkeratozică și leishmanioză recidivantă (pe partea dreaptă) produse de *Leishmania tropica*. *(Din Bailey MS, Lockwood DNJ. Cutaneous leishmaniasis.* Clin Dermatol *2007; 25:203–211.)*

Tablou clinic

Toxoplasmoza este frecventă: seroprevalența la adulții din UK este de aproximativ 25% și ajunge la valori mult mai mari în unele părți ale Europei. Cele mai multe infecții sunt asimptomatice sau banale. Pacienții simptomatici au de obicei limfadenopatie, în special la nivelul capului și gâtului. Pot să apară febră, mialgii și disconfort general; uneori apar și manifestări severe printre care hepatita, pneumonia, miocardita și corioretinita. Limfadenopatia și astenia pot uneori să persiste mai multe luni după infecția inițială.

Toxoplasmoza congenitală poate fi asimptomatică, dar există cazuri când poate evolua sever. Manifestările clinice includ microcefalie, hidrocefalie, encefalită, convulsii și retard cognitiv. Frecvent apare corioretinita; uneori aceasta este singura manifestare.

Pacienții imunodeprimați, în special cei cu infecție HIV, au risc de infecție severă cu *T. gondii*. În statusul de imunodeficiență dobândită, cauza evoluției severe este de obicei reactivarea unei infecții latente (vezi p. 1444).

Diagnostic

Diagnosticul este de obicei serologic. Anticorpii IgG, detectați prin diverse tehnici imunologice pot rămâne pozitivi mai mulți ani; infecțiile acute pot fi confirmate prin detectarea IgM, Ig A sau Ig E, care vor prezenta un titru în creștere.

Cadranul 20.64 Protozoarele intestinale patogene la om

Amoebe
- *Entamoeba histolytica*

Flagelați
- *Giardia intestinalis*

Ciliați
- *Balantidium coli*

Coccidii
- *Cryptosporidium parvum*
- *Isospora belli*
- *Sarcocystis* spp.
- *Cyclospora cayetanensis*

Microsporidii
- *Enterocytozoon bieneusi*
- *Encephalitozoon* spp.

Tratament

Toxoplasmoza dobândită la gazda imunocompetentă necesită rareori tratament. Celor cu boală severă (în special interesare oculară) li se administrează sulfadiazină și pirimetamină împreună cu acid folinic, timp de 4 săptămâni. Tratamentul femeilor gravide are drept scop scăderea riscului de complicații fetale. Cu toate acestea, există puține dovezi care demonstrează că administrarea de spiramicină, eventual în combinație cu sulfadiazină (tratamentul recomandat), modifică semnificativ frecvența sau severitatea afectării fetale. Nou-născuții infectați trebuie tratați imediat postpartum. Tratamentul toxoplasmozei la pacienții HIV-pozitivi este descris la p. 1444.

Babesioza

Babesioza este o boală parazitară transmisă de căpușe, diagnosticată cel mai frecvent în America de Nord și Europa. Este o zoonoză a rozătoarelor și vitelor și este uneori transmisă la om; infecția este mai frecventă și mai severă la pacienți cu carențe imune după splenectomie. Agenții etiologici sunt asemănători Plasmodium: *Babesia microti* (rozătoare) și *B. divergens* (vite).

Perioada de incubație este de 10 zile. Boala este de obicei ușoară la pacienții cu funcție normală a splinei. La cei splenectomizați, simptomele sistemice sunt mai pronunțate și hemoliza este însoțită de hematurie, icter și leziuni renale acute. Examinarea unui frotiu efectuat din sângele periferic poate să permită vizualizarea de organisme caracteristice asemănătoare *Plasmodium*.

Tratamentul standard în babesioza severă este o combinație de chinină 650 mg și clindamicină 600 mg, oral, de trei ori pe zi, timp de 7 zile. O alternativă de combinație terapeutică este atovaquona cu azitromicină.

Lecturi suplimentare

Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018; 392:951–970.
Draper SJ, Sack BK, King CR et al. Malaria vaccines: recent advances and new horizons. *Cell Host Microbe* 2018; 24:43–56.
Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty* 2015; 4:60.
Maldonado YA, Read JS, AAP Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139:e20163860.
Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:165–184.
World Health Organization. *Control of the Leishmaniases*. Geneva: WHO; 2010.
http://www.theglobalfund.org. *The Global Fund.*
http://www.who.int/leishmaniasis/resources/en/. *WHO Technical Report 949 Control of the Leishmaniases.*
http://www.who.int/malaria/publications/. *WHO guidelines for the treatment of malaria.*
http://www.wwarn.org. *Up-to-date information on resistance to all antimalarials.*

PROTOZOARELE GASTROINTESTINALE

Principalele protozoare ce paraziteză intestinul uman sunt expuse în **Cadranul 20.64**.

Amoebiaza

Amoebiaza este provocată de *Entamoeba histolytica*. Există trei specii de amoebe morfologic identice care pot fi diferențiate prin tehnici moleculare după cultivarea trofozoitului:
- ***E. histolytica*** este patogenă
- ***E. dispar*** nu este patogenă
- ***E. moshkovskii*** are rol incert.

Amoebiazele sunt răspândite în întreaga lume, deși în regiunile tropicale și subtropicale sunt întâlnite valori mai mari ale incidenței.

Organismul există atât ca trofozoit mobil, cât și sub formă de chist care poate supraviețui în afara corpului. Chisturile sunt transmise prin ingestia de apă sau hrană contaminată sau pot fi transmise direct, prin contact interpersonal. Trofozoiții se transformă în chisturi în intestinul subțire, apoi trec în colon, unde se multiplică.

Tablou clinic

Se consideră că multe persoane pot să poarte patogenul, fără semne aparente de boală (purtători asimptomatici). Acest fenomen se poate însă datora, în unele cazuri, identificării greșite a *E. dispar* drept *E. histolytica*, astfel încât nu se știe cât de des infecția cu *E. histolytica* este cu adevărat asimptomatică. La persoanele afectate, trofozoiții de *E. histolytica* invadează epiteliul colonului, probabil folosind propriile citotoxine și enzime proteolitice. Paraziții continuă să se multiplice și în cele din urmă produc ulcerație francă a mucoasei. Dacă penetrarea continuă, trofozoiții pot să capete acces la vena portă, prin intermediul căreia ajung în ficat și provoacă abcese intrahepatice. Aceasta formă invazivă este gravă și poate fi adesea letală.

Perioada de incubație a amoebiazei intestinale este foarte variabilă: poate dura de la câteva zile până la mai multe luni. Evoluția obișnuită este cronică, cu diaree și disconfort abdominal intermitente. Boala poate evolua spre diaree hemoragică cu mucus, uneori și cu simptome sistemice cefalee, greață și inapetență. Mai rar, boala poate să se prezinte ca dizenterie amoebiană acută, asemănătoare dizenteriei microbiene sau colitei acute ulcerative.

Complicatiile sunt rare, dar pot include dilatarea toxică a colonului, infecția cronică cu formare de stricturi, hemoragii severe, amoebom sau abces hepatic amoebian. Abcesele hepatice amoebiene se dezvoltă adesea în lipsa unor episoade recente de colită. Sunt caracteristice hepatomegalia sensibilă, o febră mare ondulatorie și starea

generală profund alterată, deși la începutul evoluției semnele și simptomele pot fi minime. Caracteristicile clinice sunt descrise cu mai multe detalii la pagina 1306.

Diagnostic

Examinarea microscopică a scaunului sau a exsudatului colic obținut prin sigmoidoscopie reprezintă instrumentul diagnostic standard pentru infecția amoebiană colică. Pentru confirmarea diagnosticului trebuie vizualizați trofozoiți mobili care conțin hematii; prezența doar a chisturilor nu are semnificație diagnostică. Este însă dificil să se facă prin microscopie distincția certă între formele patogene și nepatogene de *Entamoeba*, astfel încât este recomandat ca, de câte ori este posibil, să se recurgă la teste moleculare specifice de specie. Sigmoidoscopia și examenul după clismă baritată pot să evidențieze ulcerații cronice, dar au rareori valoare diagnostică.

Testul pentru amoebe cu anticorpi fluorescenți este pozitiv la 90% dintre pacienții cu abces hepatic și la 60–70% din cei cu colită activă. Seropozitivitatea este rară la pacienți asimptomatici transmițători de chisturi.

Tratament

Metronidazol 800 mg de trei ori pe zi pentru 5 zile este indicat în colita amibiazică; o doză mai mică (400 mg de trei ori pe zi pentru 5 zile) este de obicei suficientă în abcesul hepatic. Tinidazolul este de asemenea eficient. După tratamentul bolii invazive, intestinul ar trebui curățat de paraziți cu un amibocid cum ar fi diloxanilul furoat.

Prevenție

Amoebiaza este dificil de eradicat datorită mărimii rezervorului de infecție uman. Pot fi obținute progrese doar prin îmbunătățirea condițiilor de igienă și sanitație și prin creșterea accesului la apă curată. Chisturile sunt distruse prin fierbere, dar tabletele sterilizante cu clor și iod nu sunt întotdeauna eficiente.

Giardiaza

Giardia intestinalis este un flagelat (**Fig. 20.32**) răspândit în întreaga lume. Provoacă boală a intestinului subțire, cu diaree și malabsorbție. Prevalența este înaltă în multe țări în dezvoltare și este cea mai frecventă infecție parazitară la călătorii ce se întorc în UK. În anumite părți din Europa și în zonele rurale din America de Nord au fost semnalate mari epidemii hidrice. Transmiterea interpersonală poate să aibă loc în creșe și la persoane instituționalizate. Parazitul există atât ca trofozoit cât și sub formă de chist, cel din urmă reprezentând forma de transmitere.

Giardia colonizează uneori intestinul subțire și poate să persiste fără să afecteze gazda. În alte cazuri, se poate produce malabsorbție severă, despre care se crede că este datorată unor modificări morfologice ale intestinului subțire. Modificările constau de obicei în atrofie vilară minimă; atrofia vilară subtotală este rară. Nu se cunoaște mecanismul prin care parazitul modifică arhitectura mucoasei producând diaree și malabsorbție, deși există dovezi că leziunile morfologice sunt mediate imun. Giardiaza a fost asociată și cu suprapopulare bacteriană, care poate contribui la malabsorbția grăsimilor.

Tablou clinic

Mulți excretori de *Giardia* nu sunt simptomatici. Alții se îmbolnăvesc la 1–3 săptămâni de la ingestia chisturilor; simptomele includ diaree, adesea apoasă în stadiile timpurii ale bolii, greață, anorexie, disconfort abdominal și balonări. Aceste simptome dispar cel mai adesea după câteva zile, dar uneori pot persista. Scaunele se decolorează, cu aspect caracteristic de steatoree. Dacă boala se prelungește, determină scădere ponderală care poate fi substanțială. Giardiaza cronică, întâlnită adesea în țările în curs de dezvoltare, poate duce la întârzieri în dezvoltarea copiilor.

Diagnostic

Se pot observa în scaun atât chisturi cât și trofozoiți, dar un singur examen negativ nu exclude diagnosticul, deoarece parazitul poate fi excretat la intervale neregulate. Parazitul poate fi observat și în aspirate duodenale (obținute fie prin endoscopie, fie cu capsulă Crosby-Kugler) și în secțiuni histologice din mucoasa jejunală.

Tratament

Metronidazolul 2 g în priză unică, trei zile succesiv, vindecă majoritatea infecțiilor, deși uneori sunt necesare o a doua sau chiar și o a treia cură. Tinidazolul, nitazoxanidul și albendazolul sunt medicamente alternative. Măsurile preventive sunt asemănătoare celor indicate anterior pentru *E. histolytica*.

Criptosporidioza

Acest organism este răspândit în întreaga lume, bovinele fiind rezervorul natural major. A fost găsit în sursele de apă potabilă din UK. Parazitul se poate reproduce atât sexuat cât și asexuat; se transmite prin oochisturi eliminate în fecale.

La indivizii sănătoși, criptosporidioza este o boală autolimitată. Diareea acută apoasă se asociază cu febră și disconfort general timp de 7–10 zile. Diareea e severă și netratabilă la pacienții imunodeprimați, în special la cei cu infecție HIV (vezi p. 1444). Cryptosporidium poate fi o cauză importantă de diaree la copii în țările sărace, contribuind la morbiditatea și mortalitatea globală.

Diagnosticul se face de obicei prin microscopie fecală, deși parazitul poate fi detectat și în biopsiile intestinale. Nu există un tratament de încredere, dar nitazoxanidul poate fi util.

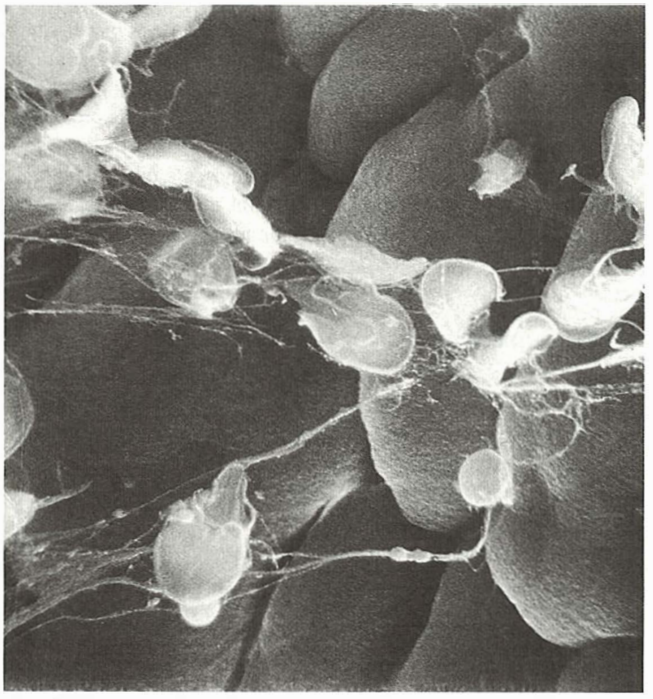


Fig. 20.32 *Giardia intestinalis* pe mucoasa intestinului subțire. *(Prin amabilitatea Dr A Phillips)*

Balantidioza

Balantidium coli este singurul ciliat care produce infecții cu importanță clinică la oameni. Se găsește de-a lungul tropicelor, în particular în America Centrală și de Sud, Papua Noua Guinee și Filipine. Colonizează de obicei porcii, iar infecția este mai frecventă în comunitățile care trăiesc în strânsă asociere cu porcinele. Ciclul de viață este identic cu cel al *E. histolytica*. *B. coli* provoacă diaree și uneori o boală dizenterică, cu invazia mucoasei ileonului distal și a colonului. În scaun se observă trofozoiți și mai puțin chisturi. Tratamentul constă în tetraciclină sau metronidazol.

Infecția cu *Blastocystis hominis*

B. hominis este un protozoar strict anaerob condiționat patogen, care populează colonul. Patogenitatea pentru om rămâne subiect de controversă. Aparent, multe persoane excretă organismul fără a avea deloc simptome, dar există numeroase relatări despre pacienți cu diaree, ale căror simptome s-au ameliorat după eradicarea parazitului. Este neclar dacă aceasta se datorează unor subspecii patogene sau nepatogene sau variației individuale a gazdei.

Infecția cu *Cyclospora cayetanensis*

C. cayetanensis, un protozoar parazit coccidian, a fost inițial identificat drept cauză de diaree la călătorii în Nepal. A fost detectat în probe de scaun de la pacienți imunocompetenți sau imunodeprimați din întreaga lume. Infecția este de obicei autolimitată, dar poate fi tratată cu cotrimoxazol.

Microsporidioza

Protozoar al încrengăturii Microsporea care poate cauza diaree la pacienții cu HIV/SIDA (vezi p. 1444).

Lecturi suplimentare

Sparks H, Nair G, Castellanos-Gonzalez A et al. Treatment of cryptosporidium: what we know, gaps, and the way forward. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2:181–187.

INFECȚII HELMINTICE

Infecțiile cu helminți sunt foarte frecvente în țările în curs de dezvoltare, provocând numeroase boli ale oamenilor și animalelor domestice. Helminții sunt adesea importați în țările industrializate. Cele mai frecvente boli infecțioase helmintice umane sunt enumerate în **Cadranul 20.65**. Opt din cele 17 „boli tropicale neglijate" identificate de OMS drept cauză majoră de morbiditate în regiunile cele mai sărace sunt provocate de helminți. Chiar și acei paraziți care sunt considerați în țările dezvoltate dezagreabili (ex. ascarizi sau tricocefali) constituie sursă de morbiditate uriașă în țările cu resurse limitate, datorită afectării în masă a copiilor.

Helminții sunt cei mai mari paraziți umani. Se reproduc sexuat sau prin hermafrotidism, producând milioane de ouă sau larve. ***Nematodele*** și ***trematodele*** au orificiu bucal și tract intestinal, în timp ce ***cestodele*** absorb nutrienții direct prin tegumentul extern. Toți viermii sunt mobili, deși rareori se mai deplasează după ce au ajuns în sediul definitiv. Helminții adulți pot fi foarte longevivi: până la 30 de ani în cazul schistosomilor.

Mulți helminți au dezvoltat cicluri de viață complexe, care implică mai mult de o singură gazdă. Atât gazdele definitive cât și cele intermediare sunt adesea specifice pentru o anumită specie de vierme. În unele infecții umane oamenii sunt gazdă definitivă, în timp ce în altele oamenii sunt intermediari nespecifici sau sunt doar excepțional infectați. În zonele endemice sunt frecvente infecțiile multiple, cu helminți diferiți. Există programe de tratament în masă cu unul sau mai multe medicamente antihelmintice administrate periodic (de obicei anual), pentru a ține încărcătura helmintică totală la valori reduse, iar OMS recomandă tratarea la intervale regulate a tuturor copiilor de vârstă școlară din zonele în care infecțiile helmintice sunt frecvente (**Cadranul 20.66**).

Cadranul 20.65 Helminți care produc infecții frecvente la om

	Helmint	Nume obișnuit/boala provocată
Nematode (viermi cilindrici)		
Viermi care se cantonează în țesuturi	*Wuchereria bancrofti*	Filarioză
	Brugia malayi/timori	Filarioză
	Loa loa	Loaiază
	Onchocerca volvulus	Oncocercoză
	Dracunculus medinensis	Dracunculiază
	Mansonella perstans	Mansoneloză
Nematode intestinale umane	*Enterobius vermicularis*	Oxiuriază/Enterobiază
	Ascaris lumbricoides	Limbric/Ascaris
	Trichuris trichiura	Viermele bici/ Tricocefaloză/ Trichuriază
	Necator americanus	Anchilostomiază
	Ancylostoma duodenale	Anchilostomiază
	Strongyloides stercoralis	Strongiloidoză
Nematode zoonotice	*Toxocara canis*	Toxocaroză
	Trichinella spiralis	Trichineloză
Trematode (viermi plați)		
Viermi plați din sânge	*Schistosoma* spp.	Schistosomiază
Viermi plați din plămâni	*Paragonimus* spp.	Paragonimiază
Viermi plați intestinali/ hepatici	*Fasciolopsis buski*	
	Fasciola hepatica	Viermele de gălbează/ Distomatoza hepato-biliară
	Clonorchis sinensis	
	Opisthorchis felineus	
Cestode (viermi plați)		
Viermi adulți intestinali	*Taenia saginata*	Teniaza de carne de vită
	Taenia solium	Teniaza de carne de porc
	Diphyllobothrium latum	Botriocefaloza/Difilobotriaza
	Hymenolepis nana	Himenolepiaza
Chisturi larvare tisulare	*Taenia solium*	Cisticercoză
	Echinococcus granulosus	Boală hidatică/Chist hidatic
	Echinococcus multilocularis	Echinococoza alveolară
	Spirometra mansoni	Sparganoză

NEMATODELE

Paraziții tisulari

Filarioza

Oamenii pot fi infectați cu mai multe nematode aparținând superfamiliei Filarioidea (**Cadranul 20.67**). Viermii adulți sunt lungi și efilați, cu lungimi între 2 cm și 50 cm; femelele sunt în general mai lungi decât masculii. Formele larvare sunt inoculate la om de diferite specii de muște care înțeapă (fiecare specifică unui anume parazit). Viermii adulți care se dezvoltă din aceste larve se împerechează, producând milioane de descendenți (microfilarii) care migrează în sânge sau în piele. Aceștia sunt ingerați de muște în timp ce se hrănesc și astfel se completează ciclul de viață. Boala poate fi provocată fie de viermi adulți, fie de microfilarii și este mediată de răspunsul imun al gazdei, caracterizat prin eozinofilie masivă. Viermii adulți sunt longevivi (10–15 ani), iar reinfecția este frecventă, astfel încât boala tinde să fie cronică și progresivă.

Filarioza limfatică

Filarioza limfatică poate fi provocată de diferite specii de filarii și este răspândită în regiunile tropicale și subtropicale. Aproape 1 miliard de persoane din țările în curs de dezvoltare sunt expuse riscului. Wuchereria bancrofti este transmisă la om de mai multe specii de țânțar, în special *Culex fatigans*. Viermii femelă adulți (lungi de 5–10 cm) trăiesc în vasele limfatice și eliberează foarte multe microfilarii în sânge. Aceasta se întâmplă în general noaptea, în același interval cu perioada de hrănire a *C. fatigans*. Forme fără ritmicitate circadiană de *W. bancrofti* se întâlnesc în Pacificul de Sud și sunt transmise de specii de țânțar care se hrănesc în timpul zilei. *Brugia malayi* (si specia apropiată *B. timori*) sunt foarte asemănătoare cu *W. bancrofti* și au aceeași ritmicitate nocturnă. Vectorii obișnuiți sunt țânțari din genul *Mansonia*, dar sunt implicați și țânțari.

Multe filarii coexistă simbiotic cu bacteriile Wolbachia, care sunt ele însele o cauza de inflamație la gazda umană.

Cadranul 20.66 Medicamente folosite în tratamentul în masă al infecțiilor helmintice

Medicament	Infecție
Dietilcarbamazină (DEC)	Loiază Filarioză
Ivermectina	Loiază Filarioză Oncocercoză Strongiloidoză
Albendazol	Filarioză (cu DEC) Helminți intestinali
Praziquantel	Schistosomiază

Tablou clinic

Larvele pătrund în vasele limfatice după mușcătura unui țânțar infectat, de unde sunt transportate în ganglionii regionali. Aici cresc și se maturizează timp de 6–18 luni.

Viermii adulți provoacă limfangită alergică. Tabloul clinic depinde de răspunsul imun al gazdei, care la rândul său poate să depindă de alți factori, precum vârsta la prima expunere. În zonele endemice multe persoane au infecții asimptomatice. Uneori infecția inițială este caracterizată prin puseuri febrile însoțite de durere, sensibilitate și eritem de-a lungul traseului limfaticelor afectate. În filarioza bancroftiană este frecventă afectarea cordonului spermatic și a epididimului. Aceste episoade dispar spontan după câteva zile, dar de obicei reapar. Episoadele recurente provoacă obstrucție limfatică intermitentă, care de multe ori devine fibrozantă și ireversibilă. Limfaticele obstruate se pot rupe, provocând celulită și fibroză suplimentară; pot să apară exsudatele pleurale chiloase și ascita. În timp se instalează îngroșarea, indurarea și fisurarea tegumentelor, ducând la aspectul clasic de elefantiazis. Membrele și scrotul pot fi mărite enorm. Viermele adult moare în cele din urmă, dar obstrucția limfatică persistă și continuă lezarea țesuturilor. Elefantiazisul poate să se instaleze după mulți ani și este întâlnit numai în infecții recurente din zone endemice.

Tabloul clinic dominant al infecției filariene poate fi uneori pulmonar. Microfilariile rămân blocate în capilarele pulmonare, generând un răspuns alergic local intens. Pneumonia consecutivă se caracterizează prin tuse, febră, scădere ponderală și modificări radiologice variabile în timp, în asociere cu un număr mare de eozinofile periferice. Această condiție poartă denumirea de ***eozinofilie pulmonară tropicală***.

Diagnostic

Tabloul clinic în boala constituită are de obicei valoare diagnostică, deși leziuni limfatice asemănătoare pot fi uneori provocate de silicații absorbiți plantar din solul vulcanic (podoconioza). Diagnosticul parazitologic se bazează tradițional pe detectarea microfilariilor în frotiu sau în biopsii cutanate, dar în prezent sunt disponibile teste antigenice rapide și sensibile, la patul bolnavului.

Cadranul 20.67 Boli cauzate de filarii

Organism	Viermi adulți	Microfiliarii	Vector major	Semne clinice	Distribuție
Wuchereria bancrofti	Limfatici	Sânge	*Culex* spp.	Febră Limfangită Elefantiază	Tropical
Brugia timori/malayi	Limfatici	Sânge	*Mansonia* spp.	Febră Limfangită Elefantiază	Asia de Est și Sud-Est, India de Sud, Sri Lanka
Loa loa	Subcutan	Sânge	*Chrysops* spp.	Edem „Calabar" Urticarie	Africa Centrală și de Vest
Onchocerca	Subcutan	Tegument, ochi	*Simulium* spp.	Noduli subcutani Boli oculare	Africa, America de Sud
Mansonella perstans	Retroperitoneal	Sânge	*Culicoides* spp.	Eozinofilie alergică	Africa sub-sahariană, America de Sud

Tratament

Dieticarbamazina (DEC) omoară atât viermii adulți cât și microfilariile. Moartea paraziților poate fi urmată de răspunsuri alergice severe de aceea este necesară monitorizare specială când se utilizează DEC în zone endemice pentru loiază. În multe părți ale lumii sunt instituite programe de tratament în masă, ce folosesc combinații de DEC, ivermectină și albendazol, pentru a trata multiple infecții helmintice; combinațiile particulare depind de situația locală. OMS a raportat în 2017 că începând cu anul 2000 au fost administrate peste 7 miliarde de cure la 850 milioane de persoane și multe țări au eliminat filarioza ca problemă majoră de sănătate. În prezent se acordă mult interes folosirii de agenți noi pentru a trata bacteria simbiotică Wolbachia – fără de care viermele adult moare la un moment dat. Nu este clar însă cum ar putea fi înglobată această tactică în strategia generală de îngrijiri. În unele zone poate fi de folos controlul vectorilor prin utilizarea plaselor de țânțari în jurul patului.

Loiaza

Loiaza se întâlnește în pădurile tropicale din Africa Centrală și de Vest. Parazitul incriminat, *Loa loa*, este un vierme filarial mic (3–7 cm) localizat în țesuturile subcutanate. Microfilariile circulă în sânge în timpul zilei dar nu provoacă direct simptome. Vectorii sunt muște din genul *Chrysops*, care înțeapă în timpul zilei.

Viermii adulți migrează în planurile subcutanate din întreg organismul. Viermii pot persista ani, adesea fără să provoace simptome. Pot să apară din când în când tumefacții ale țesuturilor moi (umflături Calabar), sensibile și calde, din cauza hipersensibilității – adesea lângă o articulație. Acestea se produc de obicei ca răspuns la trecerea unui vierme și în mod obișnuit cedează în câteva zile sau săptămâni. Pot să apară urticarie și prurit diseminate. Uneori poate fi văzut un vierme traversând ochiul sub conjunctivă; poate pătrunde și în țesutul retroorbitar provocând durere intensă. Rezidenții pe termen scurt în zonele endemice au deseori manifestări mai intense ale bolii.

Microfilariile pot fi observate pe frotiuri de sânge colorate, dar acestea sunt adesea negative. Testele serologie au sensibilitate redusă și reacții încrucișate cu alte microfilarii. Eozinofilia este de obicei masivă. DEC, folosit adesea în campaniile mai vechi, poate să producă reacții alergice severe asociate cu uciderea parazitului, astfel încât este în curs de a fi înlocuit cu agenți mai noi. Ivermectina în doză unică de 200–400 mg/kg poate fi de asemenea eficientă, dar poate și ea să provoace uneori reacții severe. La pacienții cu infecții masive poate fi preferat albendazolul, care provoacă o reducere mai lentă a populației microfilariene. Tratamentul în masă cu DEC sau ivermectină poate să reducă transmiterea infecției, dar evitarea și controlul vectorilor constituie elementele cheie ale prevenției.

Oncocercoza

Oncocercoza (orbirea de râu) afectează global 37 milioane de persoane, dintre care 250.000 sunt oarbe și 500.000 au tulburări de vedere; cele mai multe trăiesc în Africa Centrala și de Vest, cu mici focare în Yemen și în America Centrală și de Sud. Este provocată de infecția cu *Onchocerca volvulus*. Infecția se transmite prin înțepătura muștelor (de zi) din genul *Simulium*.

Patogenie

Infecția se produce când larvele sunt inoculate la om prin înțepătura unei muște infectate. Viermii se maturizează în 2–4 luni și pot trăi mai mult de 15 ani. Viermii adulți, care pot atinge lungimi de 50 cm (deși au <0,5 mm în diametru), trăiesc în țesuturile subcutanate. Pot să formeze noduli fibrotici, în special deasupra proeminențelor osoase și după traumatisme. În piele sunt răspândite cantități uriașe de microfilarii care pot invada și ochii. Microfilariile vii sunt relativ bine tolerate, dar paraziții morți pot provoca reacții alergice severe, cu necroze hialine și pierderea colagenului și a elastinei tisulare. Un proces asemănător la nivelul ochiului provoacă conjunctivită, cheratită sclerozantă, uveită și glaucom secundar. Uneori se observă corioretinită.

Tablou clinic

Simptomele debutează de obicei la un an după infecție. Inițial apare prurit generalizat însoțit de urticarie și edeme migratoare. Încep apoi să apară noduli subcutanați (detectabili cu ultrasunete), iar la persoanele cu tegumente închise la culoare apar hipo- și hiperpigmentare ca urmare a excoriațiilor și modificărilor inflamatorii. În timp, apar modificări inflamatorii cronice, cu tegument îngroșat și fără elasticitate. Ganglionii limfatici superficiali se măresc și, în zona inghinală, pot să atârne în pliuri ample ale pielii. Suferința oculară, de obicei asociată cu infecția cronică masivă, debutează frecvent cu mâncărimi și iritație conjunctivală. Urmează treptat progresia către suferință oculară mai intensă și în cele din urmă orbire.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi adesea stabilit clinic în zonele endemice, în special dacă se observă și eozinofilie pe frotiu. Pentru identificarea parazitului, se examinează între lamă și lamelă, în ser fiziologic, biopsii tisulare de la nivelul crestei iliace sau umărului. După 4 ore se vor evidenția prin microscopie microfilarii agitându-se liber pe lama. Dacă examinarea este negativă, se poate aplica DEC local sub un pansament ocluziv, cu producerea unei erupții alergice la majoritatea persoanelor infectate (reacția Mazzotti modificată). Examinarea ochilor cu ajutorul lămpii cu fantă poate să permită observarea de microfilarii. Cu toate acestea, biopsiile cutanate sunt mai puțin sensibile când încărcătura helmintică este joasă și, prin urmare, nu sunt utile pentru evaluarea succesului tratamentului. Testele serologice rapide, la patul pacientului, sunt în curs de evaluare și sunt în dezvoltare teste PCR.

Tratament și prevenție

O singură doză de ivermectină omoară microfilariile și previne revenirea lor timp de 6–12 luni. Efectul asupra viermilor adulți este limitat, astfel încât tratamentul trebuie repetat anual (sau mai des) dacă este nevoie. Ivermectina poate uneori să inducă reacții alergice severe, inclusiv encefalopatie toxică, la pacienții coinfectați cu *Loa loa*. Moxidectina este un agent alternativ (aprobat de FDA in 2016).

Programul OMS de control al oncocercozei (Onchocerciasis Control Programme, OCP), care a debutat în 1974, a avut un impact considerabil asupra bolii în Africa de Vest. O combinație între măsurile de control al vectorilor și de tratament în masă cu ivermectină a dus la o scădere atât a frecvenței bolii cât și a evoluției către forme severe. Programul de control a fost preluat de la OMS de guvernele locale și tratamentul în masă continuă în cele mai multe țări cu endemii. Eradicarea ar putea fi posibilă la un moment dat deoarece oamenii sunt singura gazdă, dar măsurile trebuie continuate o vreme îndelungată datorită longevității viermelui (10–15 ani).

Mansoneloza

Mansonella perstans este un vierme filarial transmis prin înțepătura musculițelor din genul *Culicoides*. Cantități mici de microfilarii pot fi detectate în sânge și, deși nu produc boală gravă, pot să inducă reacții alergice minore și eozinofilie.

Dracunculioza

Infecția cu viermele de Guineea, *Dracunculis medinensis*, se produce când puricii de apă (copepode) ce conțin paraziți sunt ingerați cu apa de băut contaminată. Larvele ingerate se maturizează și viermele

femelă, care poate atinge peste 1 metru în lungime, migrează prin țesutul conjunctiv și subcutanat timp de 9–18 luni înainte să ajungă la piele. Uterul viermelui se rupe și eliberează larve când pacientul este în apă. Acestea sunt ingerate de crustaceele mici care sunt puricii de baltă și ciclul se completează.

Diagnosticul este clinic. Remediul tradițional este în continuare cel mai eficient și constă în extragerea viermelui pe parcursul mai multor zile prin rulare pe un băț. Viermele nu trebuie lezat. Pot fi necesare antibiotice pentru controlul infecțiilor secundare.

Prevenția și controlul dracunculozei constituie un succes pentru medicina tropicală. Programele de eradicare pe scară largă (cuprinzând eliminarea puricilor de baltă și deci a larvelor infectante, prin tratament chimic sau filtrare) funcționează de mulți ani. În 1989 s-au identificat în Africa prin supraveghere activă aproape un milion de cazuri; o evaluare asemănătoare (dar probabil mai eficace) în 2018 a evidențiat doar 28 de cazuri. Boala este în prezent limitată la puține zone mici din Africa, în particular Sudanul de Sud, Ciad și Angola.

Nematode intestinale umane

Nematodele intestinale adulte trăiesc în intestinul uman. Există două tipuri de ciclu de viață și ambele includ la majoritatea speciilor un stadiu de evoluție pe sol. Pentru unele specii, infecția se răspândește prin ingestie de ouă (care necesită uneori o perioadă de maturare în mediu); pentru altele, ouăle eclozează în sol și larvele pătrund prin pielea unei gazde noi. *Strongyloides* (vezi p. 577) este special prin faptul că își poate completa ciclul de viață în întregime în gazda umană, fără să aibă nevoie de o etapă de dezvoltare în mediu sau de o insectă vector. Larvele pot să eclozeze înainte de a părăsi colonul și pot astfel să reinfecteze gazda, penetrând peretele intestinal și pătrunzând în sistemul venos.

Deși infestările ușoare cu viermi intestinali provoacă puține simptome, încărcăturile helmintice mari pot să provoace îmbolnăviri serioase, în special la copii. Există tratamente ieftine, eficace și sigure, iar OMS promovează programe de tratare în masă pentru cei expuși riscului (fără diagnostic individual); 600 milioane de copii din regiunile endemice au primit în 2017 albendazol sau mebendazol (**Cadranul 20.68**).

Ascaridioza (infecția cu ascarizi)

Ascaris lumbricoides este un vierme galben deschis, cu lungimea de 20–35 cm (Fig. 20.33). Se întâlnește în întreaga lume, dar este prezent în special în comunitățile rurale sărace, unde există contaminare fecală importantă a mediului din vecinătate (sol). După ingestia oului larvele eclozează și penetrează duodenul, migrând prin țesuturi până în plămâni. De aici pot fi expectorate, sau expectoate și apoi înghițite. Viermii adulți trăiesc în intestinul subțire. Ouăle sunt eliminate cu fecalele și necesită 2–4 luni de maturare în sol înainte de a deveni infecțioase.

Infecția este de obicei asimptomatică, deși infectările masive pot fi asociate cu greață, vomă, disconfort abdominal și anorexie. Viermii pot uneori să blocheze intestinul subțire, cel mai adesea în dreptul valvei ileocecale. Pot uneori să invadeze apendicele, provocând apendicită acută, sau tractul biliar, generând obstrucție biliară și colangită supurată. Larvele din plămân pot induce eozinofilie pulmonară. Infecțiile masive la copii, în special la cei subnutriți, pot să aibă consecințe nefaste asupra dezvoltării. Ascaridioza este rareori asociată cu morbiditate și mortalitate mari, dar numărul mare de persoane infectate face ca infecția cu ascarizi să genereze la nivel global o încărcătură morbidă mare, în special la copii.

Ouăle de ascarid pot fi recunoscute în scaun la examenul coproparazitologic, iar uneori viermii pot fi văzuți ieșind prin cavitatea bucală sau prin anus. Pot fi vizualizați și prin examinare radiologică după clismă baritată. Tratamentele adecvate sunt indicate în **Cadranul 20.68**. Rareori sunt necesare intervenții chirurgicale sau endoscopice pentru rezolvarea obstrucțiilor intestinală sau biliară.

Fig. 20.33 *Ascaris lumbricoides.* Helmintul are aproximativ 20 cm lungime.

Cadranul 20.68 Medicamente folosite în tratamentul nematodelor intestinale umane[a]

Medicament	Doză	*Ascaris*	*Anchilostomaa*	*Enterobius*	*Trichiuris*	*Strongyloides*
Piperazină	75 mg/kg	++	+	++	–	–
Pyrantel pamoate	10 mg/kg	++	+	++	–	–
Oxantel pamoate	10 mg/kg	++	+	n/a	++	–
Albendazol	400 mg[b]	++	++	++	+	+
Mebendazol	500 mg[c]	++	++	++	+	+
Tiabendazol	25 mg/kg[b]	n/a	n/a	n/a	n/a	++
Levamisol	2,5 mg/kg	++	+	n/a	n/a	–
Ivermectin	200 µg/kg[d]	n/a	n/a	n/a	n/a	++

++, foarte eficient; +, moderat eficient; –, ineficient; n/a, medicamentul nu se folosește pentru această indicație/nu există date disponibile. [a]Doză unică dacă nu este specificat altfel. [b]De două ori pe zi timp de 3 zile în strongiloidoză. [c]Doză recomandată de către OMS țărilor în curs de dezvoltare; în Regatul Unit se administrează frecvent 100 mg ca doză unică pentru oxiuri sau de două ori pe zi timp de 3 zile pentru tricocefal. [d]O dată pe zi timp de 2 zile.

Oxiuraza (*Enterobius vermicularis*)

E. vermicularis este un vierme mic (2–12 mm) care este răspândit în întreaga lume. Dezvoltarea larvară se petrece în mare măsură în intestin, iar viermii adulți se găsesc în mod normal în colon. Femela gravidă depune ouă în jurul anusului, provocând mâncărimi intense, în special noaptea. Spre deosebire de A. lumbricoides, ouăle nu necesită o perioadă de maturare în sol astfel încât infecția se transmite cu mâinile direct de la anus la cavitatea bucală. Ouăle pot fi depuse și pe haine sau așternuturi, de unde sunt ingerate sau inhalate. Infecția este de obicei asimptomatică, cu excepția disconfortului nocturn și excoriațiilor locale.

Ouăle pot fi colectate fie folosind un tampon rectal umed, fie aplicând o bandă adeziva pe tegumentul perianal (scotch test). Pot fi apoi identificate prin examinare microscopica.

Medicamentele cele mai folosite sunt mebendazolul și piperazina (**Cadranul 20.68**). Tratamentul selectiv al unei persoane infectate este însă ineficient. Trebuie tratați și alți membri ai familiei (în special copiii mici) și întreaga familie trebuie să fie instruită să respecte igiena personală. Ciclul autoinfecției poate fi rupt prin două cure de tratament la interval de două săptămâni.

Tricocefaloza (*Trichuris trichiura*)

Infecțiile cu tricocefal sunt răspândite în întreaga lume și în special în comunitățile sărace cu sanitație inadecvată. Viermii adulți, care au 3–5 cm, populează ileusul terminal și cecul, deși în infecțiile masive se întâlnesc pe toata lungimea intestinului gros. Capul viermelui este inserat în mucoasa intestinală. Ouăle sunt eliminate odată cu fecalele și necesită o perioadă de maturare de 3–4 săptămâni în sol înainte de a deveni infecțioase.

Infecția este de obicei asimptomatică, dar uneori leziunile mucoase pot fi atât de severe încât evoluează spre ulcerații colice, dizenterie sau prolaps rectal.

Diagnosticul se stabilește prin recunoașterea la microscop a ouălor în scaun sau, uneori, prin vizualizarea viermilor adulți în timpul sigmoidoscopiei. Tratamentul medicamentos este indicat în **Cadranul 20.68**.

Anchilostomiaza

Infecțiile cu viermi cu cârlig (hookworms) sunt provocate de *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus* (cu răspândire geografică diferită la nivel mondial). Sunt relativ rare în țările dezvoltate, dar foarte frecvente în regiunile cu sanitație și igienă precare; 25% din populația globului este afectată. Infecția cu anchilostome este un cofactor major în etiologia anemiei la tropice. *A. duodenale* se întâlnește mai ales în Asia de Est, Africa de Nord și zona mediteraneeană, în timp ce *N. americanus* este specia predominantă în America Centrală și de Sud, Asia de Sud-Est și Africa Subsahariană.

Viermii adulți (lungi de aprox. 1 cm) trăiesc în duoden și jejunul superior, unde se găsesc adesea în număr mare. Se atașează ferm de mucoasă folosind placa bucală și se hrănesc cu sânge. Ouăle eliminate în scaun se dezvoltă în solul cald și umed, producând larve filariforme infecțioase. Acestea penetrează direct pielea și sunt transportate prin circulație până în plămâni. După ce au trecut în alveole sunt expectorate și înghițite, ajungând astfel la sediul definitiv, intestinul.

Tablou clinic

Iritația locală la trecerea larvelor prin piele („gurma minerilor") poate fi urmată de semne și simptome pulmonare tranzitorii, adesea acompaniate de eozinofilie. Infecțiile ușoare pot fi asimptomatice – în special la persoane eutrofice. Încărcături helmintice mai mari pot fi asociate cu dureri epigastrice și greață, asemănătoare celor din ulcerul duodenal. Infecția cronică masivă, în special pe fond de malnutriție, poate să provoace anemie feriprivă și hipoproteinemie. Infecțiile masive la copii sunt însoțite de întârzieri în dezvoltarea fizică și mentală.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul se stabilește prin evidențierea la microscop de ouă în fecale. Sunt prezente în număr mare în infecțiile masive care produc anemie. Scopul tratamentului în regiunile endemice este scăderea ponderii infecției, mai degrabă decât eradicarea completă; cel mai bun medicament este albendazolul în doză unică (**Cadranul 20.68**).

Strongiloidoza

Strongyloides stercoralis este un vierme mic (lungime de 2 mm) care trăiește în intestinul subțire. Se întâlnește în multe regiuni și este foarte răspândit în Asia. Ouăle eclozează în intestin, iar în scaun se găsesc larve. Acestea sunt de obicei larve rabditoide neinfecțioase, care necesită o perioadă de maturare în sol înainte de a infecta o gazdă nouă, dar uneori maturarea are loc în intestinul gros. Larvele filariforme infecțioase pot în acest caz să penetreze tegumentul perianal, reinfectând gazda. Autoinfecția poate să se prelungească astfel ani, chiar decade. Unii veterani de război, care au fost prizonieri în Extremul Orient în timpul celui de-al doilea război mondial, au fost diagnosticați cu strongiloidoză activă 50 de ani mai târziu. După penetrarea tegumentului, ciclul de viață se aseamănă cu cel al anchilostomelor, cu excepția faptului că viermii adulți se pot insinua în mucoasa intestinală, provocând un răspuns inflamator local.

Tablou clinic

După penetrarea tegumentului, S. stercoralis provoacă o dermatită locală asemănătoare celei din anchilostomiază. În autoinfecție, aceasta se poate manifesta ca o proeminență liniară migratoare în jurul feselor și al abdomenului inferior (***larva currens cutanata***). În infecțiile masive, poate să apară malabsorbție prin lezarea mucoasei intestinului subțire, diaree și chiar perforație. Eozinofilia este de obicei persistentă.

La pacienții imunodeprimați (ex. prin tratament corticosteroid sau prin boli intercurente) larvele filariforme pot traversa peretele intestinal în număr mare, provocând o infecție generalizată masivă și de obicei fatală (sindromul hiperinfestării cu strongyloides). Evoluția poate fi complicată de bacteriemie cu Gram-negativi provenind din intestin.

Diagnostic și tratament

Larvele mobile pot fi văzute prin microscopie. Sunt utile și testele serologice. Medicamentul cel mai util pentru tratarea strongiloidozei este ivermectina (200 mg/kg/zi timp de două zile); albendazolul și tiabendazolul sunt de asemenea eficiente. În hiperinfecție trebuie administrate antibiotice împotriva germenilor Gram-negativi.

Nematode zoonotice

Oamenii pot fi infectați și de unele nematode care sunt în principal paraziți ai animalelor. Sunt descrise în continuare cele mai frecvente.

Trichineloza

Gazdele naturale ale *Trichinelei spiralis*, cauza trichinelozei, includ porcii, ursii și facocerii (mistreții de savană). Oamenii se infectează când mănâncă preparate de carne insuficient tratate termic de la aceste animale. Larvele ingerate se maturizează în intestinul subțire, unde eliberează noi larve care traversează peretele intestinal și migrează în țesuturi. În cele din urma, aceste larve formează chisturi în mușchii striați

Infecțiile ușoare sunt de obicei asimptomatice. Încărcături helmintice mai mari produc simptome gastrointestinale pe măsură ce adulții

se stabilesc în intestinul subțire, iar simptomele sistemice corespund diseminării larvelor. Manifestările includ febră, edeme și mialgii. Infecția masivă poate uneori să fie fatală, dar de obicei simptomele dispar odată cu închistarea larvelor.

Diagnosticul se stabilește de regulă prin examen clinic plus eozinofilie și confirmări serologice. Se poate practica la nevoie biopsie musculară – la câteva săptămâni după infectare. Pe termen lung, infecția poate fi documentată prin prezența a numeroase chisturi calcificate vizibile radiologic. Albendazolul (20 mg/kg timp de 7 zile) administrat timpuriu va omorî viermii adulți și va reduce numărul de larve ce ajung în țesuturi. Analgezicele și steroizii pot fi necesari pentru atenuarea simptomelor.

Toxocaroza (larva migrans viscerală)

Ouăle limbricului canin, *Toxocara canis*, sunt uneori ingerate de om, în special de copii. Ouăle eclozează și larvele trec prin peretele intestinului subțire pătrunzând în circulația mezenterică, dar sunt apoi incapabile să-și completeze ciclul de viață într-o gazdă nepotrivită. Multe rămân blocate în capilarele hepatice, unde provoacă un răspuns granulomatos, dar unele pot migra în alte țesuturi, printre care plămânii, mușchii striați, cordul, creierul și ochii. În multe cazuri infecția este asimptomatică, larvele murind fără să genereze probleme. În infecțiile masive pot fi simptome sistemice (febră și urticarie) și eozinofilie, în plus față de simptomele locale provocate de migrarea paraziților. Localizarea pulmonară poate să genereze bronhospasm și modificări radiologice. Infecția oculară poate să producă o tumefiere granulomatoasă asemănătoare celei din retinoblastom, iar localizările cardiacă și nervoasă pot fi uneori fatale. Se întâmplă rareori ca larvele să supraviețuiască mulți ani în țesuturi, provocând simptome și la un interval lung după infectare.

Punerea în evidență a larvelor este dificilă, astfel încât diagnosticul se stabilește de obicei prin serologie. Tratamentul cel mai eficace constă în albendazol 400 mg/zi (5–10 mg/kg la copii) timp de o săptămână.

Larva migrans cutanată

Larva migrans cutanată este provocată de larvele viermilor cu cârlig non-umani *Ancylostoma braziliense* și *A. caninum*. Aceștia eclozează, ca și cei umani, în sol cald, umed și apoi penetrează pielea. Nu sunt în măsură să-și completeze ciclul de viață în gazda umană, astfel încât se deplasează sub piele timp de zile sau săptămâni, apoi mor. Mișcarea larvelor este însoțită de o erupție pruriginoasă, bine definită, serpinginoasă, care avansează cu circa 1 cm pe zi. Nu apar de obicei simptome sistemice. Diagnosticul este strict clinic. Larvele izolate pot fi tratate topic cu o soluție de tiabendazol 15%; leziunile multiple reclamă tratament sistemic cu o singură doză de albendazol (400 mg) sau ivermectină (150–200 µg/kg.

TREMATODELE

Trematodele sunt viermi plați sub formă de frunză. Au cicluri de viață complexe, deseori incluzând melci de apă dulce și gazde mamifere intermediare. Boala este cauzată de răspunsul inflamator la ouă sau viermele adult.

Trematodele hidrice

Schistosomiaza

Schistosomiaza afectează peste 200 milioane de persoane în regiunile tropicale și subtropicale, cele mai multe în Africa Subsahariană. Infecția cronică este asociată cu încărcare morbidă semnificativă și este, între parazitoze, pe locul doi după malarie în privința gravității impactului socio-economic. Schistosomiaza este caracteristică în special zonelor rurale sărace, dar a fost asociată și cu proiecte mari de infrastructură, cum sunt digurile și sistemele de irigații.

Parazitologie și patogeneză

Există trei specii de schistosome care provoacă frecvent boala la om: *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* și *S. japonicum*. *S. mekongi* și *S. intercalatum* pot la rândul lor să îmbolnăvească omul, dar au o răspândire foarte limitată (**Fig. 20.34**). Ouăle sunt eliminate cu urina sau fecalele unei persoane infectate și eclozează în ape curgătoare, unde eliberează miracidii. Aceste forme ciliate pătrund în țesuturile gazdei intermediare, o specie de melc de apă dulce specifică pentru fiecare specie de schistosome. După multiplicare în melc, cercariile cu coadă bifurcată sunt eliberate în număr mare în apă, unde pot supraviețui 2–3 zile. În acest interval, cercariile pot să pătrundă prin pielea sau membranele mucoase ale gazdei finale, omul. Aici se transformă în schistosomule și trec prin plămâni înainte de a ajunge în vena portă, unde devin viermi adulți (masculul are circa 20 mm iar femela este puțin mai mare). Viermii se împerechează în vena portă înainte de a migra spre destinația finală: venele mezenterice în cazul *S. mansoni* și *S. japonicum* și plexul vezicular pentru *S. haematobium*. Aici pot rămâne mai mulți ani, producând un număr foarte mare de ouă. Cele mai multe dintre ele trec în urină și fecale, dar ceva mai puține pot să se insereze în peretele vezicii biliare sau intestinului, iar câteva sunt purtate prin circulație spre ficat sau spre alte organe aflate la distanță.

Patogeneza infecției schistosomale poate să varieze cu specia și cu stadiul bolii. În fazele timpurii pot să apară reacții alergice locale și sistemice la paraziții în curs de a migra. Pe măsură ce încep să se elimine ouă, apare un răspuns inflamator în intestin sau în vezica biliară, în timp ce ouăle ectopice pot provoca leziuni granulomatoase oriunde în corp. Infecția cronică masivă, caracterizată prin numeroase ouă acumulate în țesuturi, provoacă fibroză, calcificări și, uneori, displazie și degenerare malignă. Morbiditatea și mortalitatea variază cu durata infecției și cu încărcătura helmintică, dar și cu specia de parazit. Copiii din zonele endemice au adesea cele mai mari încărcături helmintice, atât prin expunerea crescută la infecție, cât și datorită diferențelor răspunsului imun comparativ cu adulții.

Tablou clinic

Pătrunderea cercariilor prin piele poate produce dermatită locală („mâncărimea înotătorului"). După o perioadă de 3–4 săptămâni fără simptome, încep să apară manifestări alergice sistemice, cum sunt febra, erupțiile, mialgiile și pneumonia (febra Katayama). Aceste fenomene alergice sunt frecvente la călătorii neimunizați, dar se întâlnesc rar la populațiile locale, care sunt de obicei expuse la infecție constant și de timpuriu în copilărie. Dacă infecția este masivă, pot să apară simptome legate de depunerea de ouă la 2–3 luni după infectare.

Infecția cu *S. haematobium* (bilharziaza)

Simptomul cel mai timpuriu este de obicei hematuria terminală nedureroasă. Pe măsură ce inflamația progresează, apar polakiurie și dureri vezicale. Evoluția este spre uropatie obstructivă și hidronefroză, boală renală cronică și infecții urinare recurente. Există o asociere puternică între schistosomiaza urinară cronică și carcinomul vezical. Pot fi afectate și organele genitale, iar ouăle ectopice pot să inducă patologie pulmonară sau neurologică.

S. mansoni

Localizarea este de obicei la nivelul intestinului gros. Boala timpurie produce modificări superficiale ale mucoasei, însoțite de diaree sanguinolentă. Leziunile mucoasei se accentuează în continuare cu

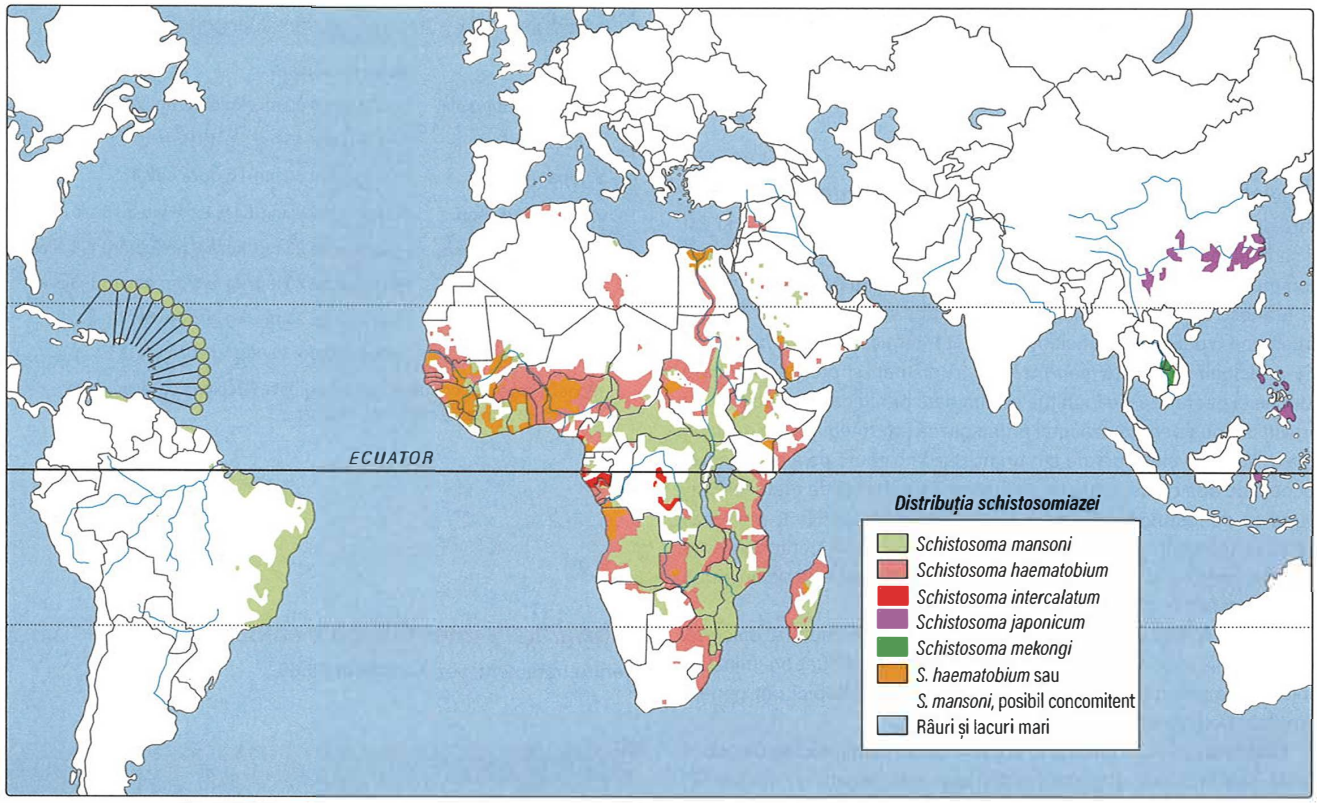


Fig. 20.34 Schistosomiaza: distribuție geografică. *(Din Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. Lancet 2014; 383:2253–22264, cu permisiune.)*

formare de polipi, ulcerații profunde si, în cele din urmă, fibroză și formare de stricturi. Ouăle ectopice ajung în ficat, unde provoacă un răspuns granulomatos intens. Hepatita este urmată de fibroză periportală progresivă ce duce la hipertensiune portală, varice esofagiene și splenomegalie (vezi p. 1306). Funcția hepatocelulară este de obicei bine conservată.

S. japonicum

Spre deosebire de alte specii, *S. japonicum* infectează și multe alte mamifere în afară de om. Se aseamănă cu *S. mansoni*, dar infectează atât colonul cât și intestinul subțire și produce un număr mai mare de ouă. Ca urmare, boala tinde să fie mai gravă și mai rapid progresivă. Interesarea hepatică este mai frecventă iar cea neurologică se întâlnește la 5% din cazuri.

Diagnostic

Schistosomiaza este bănuită când sunt prezente simptome relevante după expunerea la o apă curgătoare într-o zonă endemică. În fazele alergice timpurii, diagnosticul este doar clinic. După începerea depunerii pot fi observate la microscop ouăle caracteristice (cu un pinten terminal la *S. haematobium* și lateral la celelalte specii). Cea mai potrivită probă de examinat pentru *S. haematobium* este urina diurnă filtrată; paraziții pot fi găsiți și în spermă. Ouăle de *S. mansoni* și *S. japonicum* pot fi găsite de obicei în fecale sau într-o biopsie rectală. Există teste serologice care pot fi utile la călătorii întorși dintr-o zonă endemică, deși pozitivarea acestora poate să nu se realizeze mai devreme de 12 săptămâni de la infectare; se preferă de câte ori este posibil un examen parazitologic direct. În boala cronică pot să fie observate modificări, prin examen radiologic sau ultrasonografie, dar ele nu sunt caracteristice. Biopsia hepatică poate să evidențieze fibroza periportală caracteristică.

Tratament

Scopul tratamentului în zonele endemice este să scadă încărcătura helmintică și prin urmare să limiteze efectele cronice ale depunerii de ouă. Eradicarea completă a viermilor adulți poate să nu fie întotdeauna posibilă, iar reinfecțiile sunt frecvente. Prin programe de tratament în masă, a fost totuși realizată o reducere cu 90% a numărului de ouă eliminate, iar în infecțiile ușoare, când nu există risc de reexpunere, tratamentul este de obicei curativ. Este mult folosit praziquantelul (**Cadranul 20.69**), care este eficace împotriva tuturor speciilor de schistosome, este bine tolerat și destul de ieftin. În 2016 aproape 90 de milioane de persoane au primit praziquantel în Africa Subsahariana, prin programe coordonate.

Profilaxie

Profilaxia schistosomiazei este dificilă și se bazează pe strategii combinate. Tratamentul în masă al populației (în special al copiilor) descrește încărcătura parazitară a populației. Programele de educație sanitară, construirea de latrine și accesul la resurse de apă sigure ar trebui să limiteze contactul cu apele infectate. Încercările de a eradica gazda gastropodă au fost în general lipsite de succes, deși cursurile de apă realizate îndiguite pot fi mai puțin agreate de melci. Călătorii trebuie să fie sfătuiți să evite apele potențial infectate.

Trematodele cu transmitere alimentară

Multe trematode infectează gazda umană prin ingestia unei gazde intermediare, adesea pește de apă dulce sau crustacee.

Paragonimiaza

Peste 20 milioane de persoane sunt infectate cu trematode pulmonare din genul *Paragonimus*. Este larg răspândit în Asia de Sud și Est și se întâlnește și în unele regiuni din Africa și America Latină. Paragonimus spp. sunt mai ales paraziți ai unei varietăți de mamifere care se hrănesc cu crustacee, iar oamenii se pot infecta prin ingestie de crustacee crude sau insuficient preparate termic. Viermii adulți (specie principală: *P. westermani*) trăiesc în plămân și produc ouă care sunt fie expectorate, fie înghițite și eliminate prin fecale. Miracidiile ce provin din ouă penetrează întâi prima gazdă intermediară, un melc de apă dulce. Larvele eliberate din prima gazdă o caută pe a doua, crustaceele de apă dulce, unde se închistează sub formă de metacercarii. După ce au fost consumate de gazda umană, cercariile traversează peretele intestinului subțire și migrează direct din peritoneu spre plămân traversând diafragmul. Pot să supraviețuiască 20 de ani după ce s-au stabilit în plămân.

Trăsăturile clinice obișnuite sunt febră, tuse și hemoptizii discrete. În infectările masive, boala poate să progreseze, uneori mimând pneumonia sau tuberculoza pulmonară. Viermii ectopici pot genera simptomatologie abdominală sau cerebrală.

Diagnosticul se stabilește prin vizualizarea la microscop de ouă în spută sau în scaun. Aspectul radiologic este variabil și nespecific. Tratamentul constă în praziquantel sau triclabendazol. Cel din urmă este în general preferat, deoarece are o administrare mai simplă și este furnizat gratuit de OMS. Prevenirea se realizează prin evitarea consumului de crustacee inadecvat preparate termic.

Trematodele hepatice

Oamenii se pot infecta cu o varietate de trematode hepatice. Terminologia este înșelătoare: trei specii de paraziți, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* și *O. viverrini* sunt în mod obișnuit numite trematode umane hepatice, deși gazdele principale sunt felinele și alte mamifere. *C. sinensis* și *O. viverrini* sunt întâlnite aproape exclusiv în Asia de Est și de Sud-Est, în timp cu *O. felineus* este răspândit de-a lungul Asiei Centrale și până în Europa de Est. Viermii adulți trăiesc în canalul biliar și ouăle sunt eliminate prin scaun. Parazitul are nevoie de două gazde intermediare, un melc de apă dulce și un pește; oamenii se infectează prin consumul de pește crud. Ciclul este completat când viermii migrează din intestinul subțire în canalul biliar.

Infecția este adesea asimptomatică, dar poate fi asociată cu colangită și carcinom biliar. Diagnosticul se stabilește prin identificarea la microscop de ouă în scaun. Tratamentul se face cu praziquantel și infecția poate fi evitată prin prepararea și pregătirea corectă a peștelui.

Alte trematode cu transmitere alimentară

Oamenii se pot infecta cu o varietate de alte trematode animale: merită menționate trematodul hepatic *Fasciola hepatica* și trematodul intestinal *Fasciolopsis buski*. Ambele au nevoie de un melc de apă dulce ca gazdă intermediară; cercariile se închistează în pe vegetația acvatică, apoi sunt ingerate de animale sau de oameni. *F. hepatica* traversează după ingestie peretele intestinal și migrează în ficat: în timpul acestei etape provoacă simptome alergice sistemice. După ce a ajuns în ductul biliar, provoacă tulburări asemănătoare celor produse de alte trematode hepatice. *F. buski* nu migrează și provoacă doar tulburări intestinale.

Cadranul 20.69 Tratamentul infecțiilor cu trematode

Parazit	Medicament și doză
Schistosoma mansoni	Praziquantel 40 mg/kg doză unică[a]
S. haematobium	Praziquantel 40 mg/kg doză unică[a]
S. japonicum	Praziquantel 60 mg/kg doză unică[a]
Paragonimus spp.	Praziquantel 25 mg/kg la 8 ore pentru 3 zile
Clonorchis sinensis	Praziquantel 25 mg/kg la 8 ore pentru 1–3 zile[b]
Opisthorchis spp.	Praziquantel 25 mg/kg la 8 ore pentru 1–3 zile[b]
Fasciolopsis buski	Praziquantel 25 mg/kg la 8 ore pentru o zi
Fasciola hepatica	Triclabendazol 10 mg/kg doză unică[c]

[a]Poate fi împărțit pentru a minimaliza greața. [b]Depinde de încărcătura paraziților. [c]Se repetă dacă este necesar.

Îngrijirile în infecțiile cu trematode

Pentru tratament, vezi **Cadranul 20.69**.

CESTODELE

Cestodele (viermi plați) sunt viermi în formă de panglică cu lungimi între câțiva milimetri și până la mai mulți metri. Viermii adulți trăiesc în intestinul uman, unde se atașează de epiteliu prin ventuze localizate în extremitatea anterioară (scolex). Din scolex emerg o serie de segmente care se dezvoltă progresiv, numite proglote. Segmentele distale mature conțin ouă care pot fi eliminate prin scaun fie ca atare, fie în interiorul unei proglote intacte. Ouăle sunt ingerate de gazde intermediare, după care larvele eclozează (oncosfere). Acestea traversează peretele intestinal al gazdei (porci, vaci și alte animale) și formează chisturi în țesuturi. Oamenii ingeră chisturile odată cu carnea insuficient preparată termic și ciclul este completat când parazitul este eliberat din chist în stomac și se transformă în vierme adult în intestinul subțire. Infecțiile sunt de obicei cu un singur vierme, dar uneori pot să coexiste mai mulți. Există excepții la acest ciclu de viață: *Hymenolepis nana* nu are gazdă intermediară și se transmite fecal-oral; Taenia solium poate să provoace fie infecție obișnuită (când oamenii sunt gazdă definitivă), fie cisticercoză (când oamenii sunt gazdă intermediară).

Taenia saginata

T. saginata, viermele lat bovin, poate să măsoare până la mai mulți metri lungime. Este întâlnit în toate țările în care se consumă carne de vită subpreparată termic, deși infecția umană poate fi eradicată prin igienă corespunzătoare la abatoare și inspecții regulate, astfel încât majoritatea infecțiilor se întâlnesc în țările mai puțin dezvoltate economic. Viermii adulți provoacă puține simptome sau chiar deloc, iar problemele cronice de sănătate nu sunt semnificative. Infecția este de obicei diagnosticată prin descoperirea proglotelor în scaun sau pe lenjeria intimă, provocând adesea îngrijorare. Ouăle din fecale pot fi văzute la microscop. Infecția poate fi vindecată cu o doza unică de praziquantel (10 mg/kg).

Taenia solium și cisticercoza

T. solium, viermele lat porcin, este în general mai mic decât *T. saginata*, deși poate atinge 6 metri în lungime. Este foarte răspândit în

America de Sud, Africa de Sud, China și părți din Asia de Sud-Est. Ca și în cazul *T. saginata*, infecția este asimptomatică. Ouăle celor două specii sunt identice, dar proglotele au aspect diferit.

Infecția cu viermele lat porcin are drept cauză consumul de carne de porc insuficient preparată termic. Tratamentul se face cu praziquantel sau niclosamidă. Nu trebuie, așa cum se proceda înainte, să se asocieze un purgativ tratamentului medicamentos.

Cisticercoza se instalează când oamenii devin gazdă intermediară pentru parazit și este provocată de chisturi, nu de viermii adulți. Larvele sunt eliberate după ingestia de ouă și penetrează peretele intestinal, de unde sunt transportate în diferite părți ale corpului, unde se transformă în cisticerci. Aceștia sunt chisturi cu diametru de 0,5–1 cm și conțin scolexul unui nou vierme adult. Țesutul subcutanat, mușchii scheletici și creierul sunt localizări frecvente ale cisticercilor.

Chisturile superficiale pot fi palpate sub piele, dar de obicei nu provoacă simptome semnificative. Chisturile cerebrale pot genera probleme variate printre care epilepsie, tulburări de personalitate, hidrocefalie și semne neurologice de focar (vezi p. 872). Acestea pot să apară doar la mulți ani după infectare.

Chisturile musculare tind să se calcifieze și sunt adesea vizibile radiologic. Chisturile cutanate pot fi excizate și examinate. Chisturile cerebrale se calcifică mai puțin, fiind vizibile doar cu CT sau RMN. Testele serologice pot confirma diagnosticul.

Tratamentul cisticercozei

După mulți ani de controverse s-a acceptat, în urma unor studii recente, că în cele mai multe cazuri de neurocisticercoză medicamentele antihelmintice sunt utile, deși utilitatea lor în alte forme de cisticercoză rămâne nedovedită. Medicamentul de elecție este albendazolul 15 mg/kg zilnic timp de 8–20 zile; alternativ, se poate folosi praziquantel 50 mg/kg/zi (in doze divizate) timp de 15 zile.

Terapia eficace este urmată de creșterea inflamației locale, prin urmare tratamentul antihelmintic trebuie însoțit de corticoterapie. Prevenirea cisticercozei se realizează prin respectarea regulilor de igienă.

Cisticercoza cerebrală

În epilepsie trebuie administrate anticonvulsivante, iar hidrocefalia poate să reclame intervenție chirurgicală (vezi p. 876).

Diphyllobothrium latum

Infecția cu botriocefal, *D. latum*, este frecventă în nordul Europei și în Japonia datorită consumului de pește crud. Viermii adulți ating o lungime de mai mulți metri dar, ca și alți viermi lați, nu produc de obicei simptomatologie. Poate să apară anemie megaloblastică (datorită competiției cu parazitul pentru vitamina B_{12}). Diagnosticul și tratamentul sunt la fel cu cele pentru alte specii de *Taenia*.

Hidatidoza

Hidatidoza se instalează când oamenii devin gazdă intermediară pentru viermele lat canin *Echinococcus granulosus*. Viermele adult trăiește în intestinul canidelor domestice și sălbatice, iar fazele larvare se întâlnesc de obicei la oi, vite și cămile. Oamenii se pot infecta fie prin contact direct cu câinii, fie prin apă sau alimente contaminate cu fecale canine. După ingestie, chisturile se deschid, eliberând paraziții care traversează peretele intestinului subțire și sunt transportați de circulația sanguină în ficat și în alte organe. Se formează un chist cu evoluție lentă, cu pereți groși, în care se dezvoltă în continuare faze larvare. Ciclul de viață nu se completează dacă chistul nu este ingerat de un câine. Hidatidoza este prevalentă în zone în care sunt folosiți câini pentru controlul turmelor (în special de oi). Este frecventă în Argentina, Peru, Asia Centrală, China și părți din Africa de Est; circa 1 milion de oameni sunt infectați.

Simptomele depind de localizarea chistului. Ficatul este organul cel mai afectat (60%), urmat de plămân (20%), rinichi (3%), creier (1%) și oase (1%). Simptomele sunt cele ale unei tumori cu creștere lentă. Presiunea pe căile biliare poate fi urmată de icter. Sunt posibile ruperea în cavitatea abdominală, în cea pleurală sau în arborele biliar. Ruperea unui chist în bronhii poate fi urmată de expectorare și vindecare spontană, dar în cazul unei infecții secundare se poate forma un abces pulmonar cronic. Convulsiile focale sunt posibile când localizarea este cerebrală. Localizarea renală provoacă dureri lombare și hematurie. Chisturile se calcifică în aproximativ 40% din cazuri. Diagnosticul și tratamentul chistului hidatic sunt descrise la pagina 1307.

Un parazit al vulpilor, *E. multilocularis*, înrudit cu *E. granulossus*, provoacă o infecție asemănătoare dar mai severă, boala hidatică alveolară (echinococcoza alveolară). Aceste chisturi sunt invazive și pot metastaza; boala netratată este adesea fatală. Tratamentul reclamă excizie chirurgicală radicală, pe lângă tratamentul antihelmintic.

Lecturi suplimentare

Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE et al. Human schistosomiasis. *Lancet* 2014; 383:2253–2264.
Hong WD, Benayoud F, Nixon GL et al. AWZ1066S, a highly specific anti-Wolbachia drug candidate for a short-course treatment of filariasis. *Proc Nat Acad Sci* 2019; 116:1414–1419.
Okello AL, Thomas LF. Human taeniasis: current insights into prevention and management strategies in endemic countries. *Risk Manag Healthc Policy* 2017; 10:107–116.
Papier K, Williams GM, Luceres-Catubig R et al. Childhood nutrition and parasitic helminth infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59:234–243.
Qian MB, Utzinger J, Keiser J et al. Clonorchiasis. *Lancet* 2016; 387:800–810.

ARTROPODELE ECTOPARAZITE

Artropodele, care includ căpușele arahnide, dar și alte insecte, pot îmbolnăvi omul în moduri variate.

REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE LOCALĂ

Leziunile locale pot fi provocate de hipersensibilitatea la alergenii din saliva artropodelor. Aceasta reacție obișnuită, cunoscută ca urticarie papulară, nu este specifică și se întâlnește la cele mai multe persoane ca răspuns la înțepătura unui întreg spectru de artropode hematofage printre care țânțarii, plosnițele, căpușele și păduchii (**Fig. 20.35**). Înțepătura de căpușă poate provoca uneori un răspuns alergic sistemic mai sever, în special la persoane care au fost deja sensibilizate. Saliva unor specii de căpușe conține o neurotoxină care provoacă după mușcătură paralizie flască a victimei; este o patologie rară, dar se întâlnește în întreaga lume, în special la copii.

INFECȚIILE CU ECTOPARAZIȚI STABILI

Cei mai mulți ectoparaziți interacționează cu omul doar pentru a se hrăni (deși unele specii de păduchi trăiesc în imediata proximitate a pielii: păduchii corporali pe haine iar cei ai scalpului sau pubici pe firele de păr, vezi p. 675). Unele tipuri de paraziți sunt însă localizate în piele, provocând leziuni locale mai specifice.

Scabia

Vezi pagina 674.

Fig. 20.35 Urticarie papulară datorată mușcăturilor de ploșniță.

Tungaza

Tungaza se produce după infecția cu puricele de nisip, *Tunga penetrans*, și este frecventă în întreaga Americă de Sud și Africa. Femela gestantă se inseră în tegumentul plantar, adesea între degete. Sacul gestant poate să atingă 0,5 cm înainte ca ouăle să fie eliberate pe sol. Pericolul cel mai mare este constituit de infecția bacteriană sau de tetanos. Puricele trebuie îndepărtat cu un ac sau cu un bisturiu și zona trebuie păstrată curată până la vindecare.

Miaza

Miaza este provocată de invazia țesutului uman de către larvele anumitor muște, în principal musca Tumbu, *Cordylobia anthropophaga* (întâlnită în Africa Subsahariana) și de tăunii umani, *Dermatobia hominis* (America Centrală și de Sud). Larvele care eclozează din ouăle depuse pe lenjeria personală și de pat se insinuează în piele și produc leziuni asemănătoare coșurilor; acoperirea cu vaselină le poate obliga să iasă în căutare de aer.

OTRĂVIRILE SISTEMICE

Multe artropode pot provoca boală locală sau sistemică prin otrăvire ca urmare a injectării de veninuri. Nu constituie un obiectiv al capitolului prezent o discuție aprofundată despre mușcăturile de păianjen, scorpion sau alte mușcături (vezi Lecturi suplimentare și referințe online).

VECTORII INFECȚIOȘI

Rolul cel mai important al artropodelor în patologia umană este cel de a transmite infecții parazitare și virale. Unele dintre ele sunt enumerate în **Cadranul 20.17** și tratate în amănunt în alte secțiuni.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Erickson TB, Cheema N. Arthropod envenomation in North America. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35:355–375.

21 Endocrinologie

Helena Gleeson, Narendra Reddy, Miles J. Levy

Abilități practice în endocrinologie	**584**
Introducere	**586**
Activitatea hormonală	586
Etiologie și patologie	589
Investigații în endocrinologie	590
Glanda hipofiză și hipotalamusul	**591**
Tabloul clinic al afecțiunilor hipotalamo-hipofizare	592
Axa hipotalamo-hipofizo-adrenală	**598**
Corticosuprarenală	598
Medulosuprarenală	607
Axa tiroidiana	**609**
Anatomie și fiziologie	609
Hipotiroidismul	611
Hipertiroidismul	614
Orbitopatia (oftalmopatia) Graves	618
Gusa (mărirea de volum a tiroidei)	619
Carcinomul tiroidian	621
Axa hipotalamo-hipofizo-gonadală	**622**
Anatomie și fiziologie	622
Afecțiuni la sexul masculin	625
Afecțiuni la sexul feminin	627
Tulburări de dezvoltare sexuală	632
Creșterea și pubertatea	**632**
Creșterea și pubertatea normală	632
Anomalii staturale	635
Tulburări ale pubertății	636
Acromegalie și gigantism	637
Hiperprolactinemia	639
Axa setei	**641**
Tulburări ale metabolismului calciului	**644**
Hipoglicemia la pacientul non-diabetic	**647**
Alte tulburări endocrine	**648**
Secreția hormonală ectopică	650

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Multe afecțiuni endocrine sunt frecvente și se întâlnesc în afara mediului spitalicesc. Ele afectează adesea persoanele tinere și pot fi de obicei vindecate sau controlate complet cu terapie adecvată. De exemplu prevalența hipotiroidiei în Regatul Unit este de 2%, și aceasta este de obicei tratată în cadrul medicinii primare. Excluzând obezitatea (Cap. 33) și diabetul zaharat (Cap. 23), cele mai comune afecțiuni endocrine sunt afecțiunile tiroidiene, tulburările menstruale, afecțiunile reproductive, hiperparatiroidismul precum și „incidentaloamele", cu o prevalență în creștere (descoperiri incidentale în glandele endocrine ale unor formațiuni evidentiate cu ocazia investigațiilor imagistice efectuate pentru alte motive).

Majoritatea endocrinologilor sunt specializați atât în diabetologie cât și în endocrinologie, urmăresc atat pacienți în ambulator cat și pacienți internați în spital cu afecțiuni medicale. Clinicile multidisciplinare care includ chirurgi și oncologi specializați în chirurgia endocrină, obstetricieni, ginecologi și pediatri au experiența necesară de care pacienții au nevoie în același mediu spitalicesc. Asistentele medicale specializate supraveghează testarea dinamică a funcției endocrine și coordonează educarea și tratamentul pacienților cu afecțiuni endocrine.

Abilități cheie necesare în endocrinologie includ:

- Cunoștințe despre principiile cheie ale acțiunii hormonale (de exemplu feedback negativ) cu scopul de a distinge insuficiențele glandulare primare de cele secundare.
- Înțelegerea conceptului de teste dinamice endocrine și interpretarea rezultatelor acestora
- Familiarizarea cu hormonii cei mai utilizați în substituție în endocrinologie incluzând levotiroxina, hidrocortizonul sau testosteronul (la bărbați) și estrogenii/progesteronul (la femei).

Cea mai bună cale de a învăța endocrinologie este participarea în clinici ambulatorii specializate și generale, unde pacienții cu afectiuni endocrine sunt evaluați și unde se planifică și apoi se interpretează teste dinamice complexe. Este utilă și participarea la întalniri ale echipelor multidisciplinare (MDT, multidisciplinary team meetings) pentru a dobândi cunoștințe despre radiologia, histologia și diferite abordări terapeutice ale afecțiunilor endocrine.

ABILITĂȚI CLINICE ÎN ENDOCRINOLOGIE

Anamneza și examenul obiectiv

Caracteristici specifice ale anamnezei, relevante pentru afecțiunile endocrine sunt descrise în **Cadranul 21.1**. La examenul obiectiv trebuie documentate greutatea, înălțimea, indicele de masa corporală (IMC), tensiunea arterială și aspectul general al pacientului, precum și prezența sau absența semnelor specifice de deficit sau exces hormonal individual indicate în diagrama de alături. Urgențele endocrinologice sunt listate în **Cadranul 21.2**. În plus:

- La pacienții cu suspiciune de afecțiune hipofizară trebuie testat câmpul vizual și examinați nervii cranieni adiacenți.
- În afecțiunile tiroidiene, trebuie documentate prezența gușii sau orbitopatiei
- În hipogonadism, ambele sexe necesită evaluarea caracterelor sexuale secundare; la sexul masculin este necesară și evaluarea volumului testicular precum și prezența sau absența ginecomastiei.

Teste endocrine dinamice

Din cauza variațiilor intra-individuale și diurne în concentrațiile multor hormoni relevanți clinic, o singură determinare sanguină nu aduce adesea informația necesară pentru a stabili diagnosticul (vezi p. 590). Testele dinamice endocrine evaluează răspunsul unei axe endocrine la un stimul specific și sunt practicate respectând un protocol strict care trebuie urmărit cu exactitate. Există două tipuri de teste dinamice, teste de stimulare și de supresie (**Cadranul 21.3**).

Cadranul 21.1 Anamneza în evaluarea endocrină

Simptome generale ale unei varietăți de boli endocrine
- Astenie, slăbiciune, lipsă de energie

Alte simptome „hormonale" comune
- Modificări ale greutății sau formei corpului
- Modificări ale apetitului sau setei
- Scăderea libidoului sau funcției sexuale
- Modificări ale ciclului menstrual
- Modificări cutanate (uscăciune, seboree, acnee, echimoze, subțiere sau îngroșare)
- Distribuție anormală a pilozității (pierdere sau exces)
- Subfertilitate sau avort spontan

Rolul hormonilor în dezvoltarea fizică
- Creșterea și dezvoltarea în copilărie
- Vârsta la menarhă
- Vârsta la pubertate
- Probleme de dezvoltare sexuală

Factori de risc comuni multor boli endocrine
- Antecedente de chirurgie sau iradiere a glandelor endocrine
- Medicație curentă sau anterioară cu efecte adverse endocrine
- Istoric personal sau familial de boli autoimune
- Istoric personal sau familial de tumori atipice
- Istoric familial de obezitate, boală cardiovasculară cu debut precoce sau alte simptome similare celor ale pacientului

Cadranul 21.2 „Top 10" urgențe endocrine

Diagnostic	Tablou clinic	Număr pagină
Hiponatremie severă	Simptome neurologice nespecifice incluzând confuzie, amețeală, comă și convulsii dacă este severă	183
Hipercalcemie severă	Sete, deshidratare, poliurie	645
Criză adrenală	Colaps, hipotensiune ortostatică (posturală), hipoglicemie, istoric de corticoterapie cronică	603
Deshidratare rapidă în diabetul insipid	Deshidratare severă cu poliurie continuă, sete, amețeală, comă sau convulsii, istoric de diabet insipid sau administrare cronică de litiu	603
Apoplexie hipofizară	Cefalee severă bruscă (poate fi confundată cu hemoragia subarahnoidiană) la un pacient cu tumoră hipofizară cunoscută sau nediagnosticată	596
Tirotoxicoză	Febră, tahicardie, anxietate, tremor, aritmie ex fibrilație atrială cu ritm rapid	614
Hipotiroidism sever	Bradicardie, hipotensiune, amețeală, comă	613
Hipoglicemie	Transpirații, confuzie, amețeală, comă. Pacient care utilizează regulat insulină sau sulfoniluree	716
Cetoacidoza diabetică	Vomă, febră, deshidratare, acidoză cu respirație Kussmaul, hiperglicemie. Istoric de DZ tip I	722
Stare hiperglicemică hiperosmolară	Amețeală, comă. Deshidratare severă și hiperglicemie. Semne de boală intercurentă. Istoric de DZ tip 2	725

Cadranul 21.3 Teste endocrine dinamice

	Test de stimulare	Test de supresie
Evaluare pentru	Deficit hormonal	Exces hormonal
Rezultat anormal	Creștere inadecvată a nivelului hormonal după stimulare, sugerând afectarea glandei țintă cu limitarea debitului secretor maxim	Supresie inadecvata a nivelului hormonal, indicând eșecul controlului prin feedback negativ și posibilă hipersecreție hormonală autonomă
Exemplu	Testul scurt la ACTH (synachten) pentru insuficiența adrenală	Testul de supresie la dexametazonă pentru boala Cushing

Pilozitate
Alopecie
Fir gros
Alopecie frontală

Trăsături faciale
Hipotiroidism
- îngroșarea trăsăturilor
- ten palid cu obraji rozalii
- edeme palpebrale
- piele uscată

Hipertiroidism
- afectare oculară

Gușă
Gușă
Noduli tiroidieni

Goitre

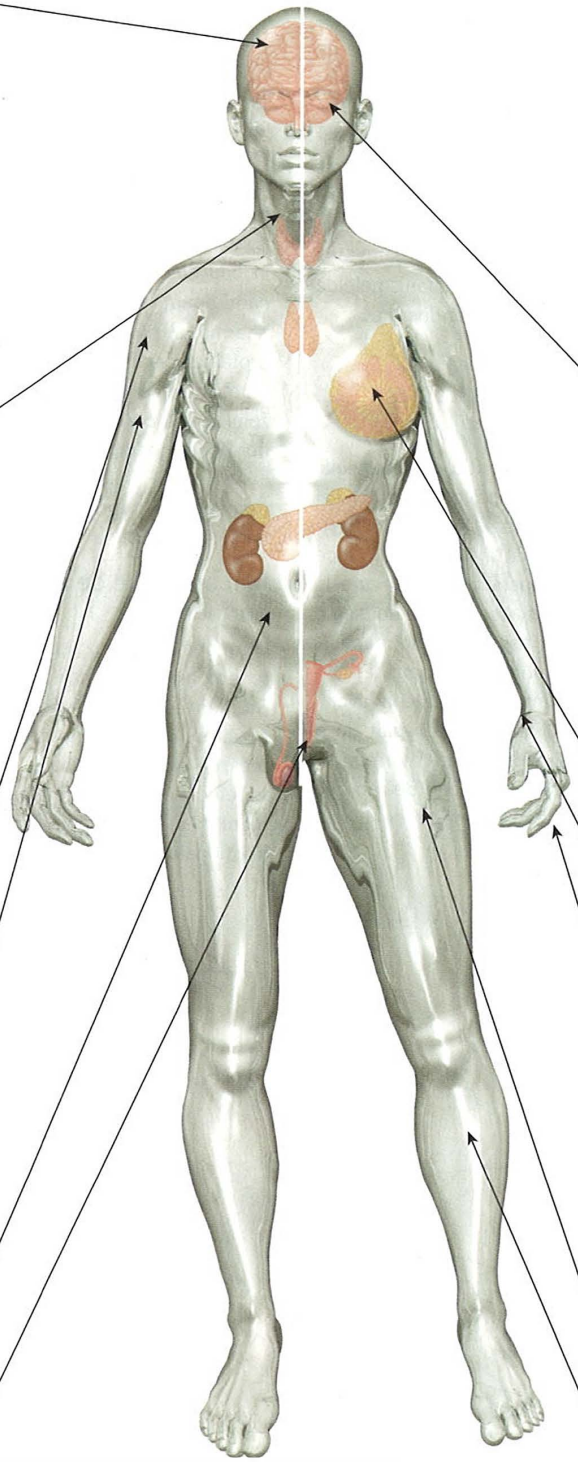
Vitiligo

Piele
Vitiligo (boală autoimună)
Pigmentare
Distribuția pilozității

Tensiune arterială
Sindrom Cushing ↑
Sindrom Conn
Feocromocitom
Hipertensiune
Acromegalie
Boli tiroidiene
Insuficiența suprarenală ↓

Central
Obezitate
Vergeturi (sindrom Cushing)

Organe genitale
Volum testicular
Dezvoltare pubertară
Virilizare



General
Căutați trăsături sugestive pentru:
Hipotiroidism
Hipertiroidism
Acromegalie
Dispoziție
- depresivă/letargică
- agitație
- memorie

Voce – îngroșată
Greutate – pierdere sau creștere ponderală
Transpirații
Hirsutism

Ochi
- Semne de orbitopatie Graves – proptoză, eritem, edem, tumefacție
- Diplopie
- Defecte de câmp visual
- Oftalmoscopie
  - Edem papilar
  - Discuri optice palide
  - Exoftalmie

Exophthalmos

Glanda mamară
Ginecomastie
Galactoree

Puls
Fibrilație atrială
Miopatie proximală
Mixededm pretibial

Mâini
Transpirații, tremor, eritem palmar
Sindrom de tunel carpian
Mâini mari, cu formă de lopată (acromegalie)
Pigmentarea pliurilor (boala Addison)

Acromegalie

Mixedem pretibial

Miopatie proximală

Mixedem pretibial

(From Rojanametin K, Masaru T. J Am Coll Dermatol 2015; 73:e195-e196, with permission)

INTRODUCERE

Sistemul endocrin este alcatuit din glande care își exercită efectele asupra unor părți ale corpului situate la distanță prin producerea de hormoni biologic activi, secretați în sângele periferic. Spre deosebire de sistemele neurologice care produc un răspuns imediat, sistemul endocrin are un efect mai lent și de durată mai lungă asupra organismului. Principalele glande endocrine sunt hipofiza, tiroida, suprarenalele, gonadele, paratiroidele și pancreasul iar cele mai comune afecțiuni endocrine întâlnite în practica clinică sunt ilustrate în **Fig. 21.1**. Glanda hipofiză are mărimea unui bob de mazăre, este situată la baza creierului și joacă un rol cheie în controlul și în mecanismele de feedback, astfel că a fost numită „dirijorul orchestrei endocrine".

Activitatea hormonilor

Sinteza, depozitarea și eliberarea hormonilor

Hormonii pot avea câteva structuri chimice: polipeptid, glicoproteină, steroid sau amină. Eliberarea hormonilor, reprezintă produsul final al unei cascade de evenimente intracelulare. În cazul hormonilor polipeptidici, stimularea neurală sau endocrină a celulei produce creșterea transcripției AND în ARN mesager specific (mRNA), care, la rândul său este translatat în produsul peptidic. Acesta este adesea o moleculă precursoare care poate să fie ea însăși biologic inactivă. Acest „prohormon" este ulterior procesat înainte să fie împachetat în granule în aparatul Golgi. Aceste granule sunt transportate la nivelul membranei înainte de eliberare, proces la rândul său reglat de o combinație complexă de reglatori intracelulari. Secreția hormonală poate fi bruscă, cauzată de stimularea acută a granulelor de secreție indusă de obicei de un proces intracelular Ca^{2+}-dependent, sau poate fi constitutivă (secreție imediată și continuă).

Transportul plasmatic

Majoritatea hormonilor clasici sunt secretați în circulația sistemică. Prin contrast, hormonii hipotalamici cu rol stimulator (releasing hormones) sunt eliberați direct în sistemul port hipofizar astfel că la hipofiză ajung concentrații mai mari decât cele atinse în circulația sistemică.

Mulți hormoni circulă legați de proteine de legare. În majoritatea cazurilor, doar hormonul liber (nelegat) este disponibil, deci activ biologic. Această legare ajută la tamponarea modificărilor rapide în concentrația plasmatică hormonală, iar unele interacțiuni cu proteinele de legare sunt implicate și în reglarea activă a acțiunii hormonale. Multe dintre testele funcției endocrine măsoară hormonul total în locul celui liber, ceea ce poate crea dificultăți de interpretare atunci când anumite stări patologice sau medicamente conduc la un nivel anormal al proteinelor de legare. Proteinele de legare cuprind atât proteine specifice, cu afinitate înaltă dar capacitate redusă (precum globulinele ce leagă tiroxina, TBG, thyroxine-binding globulin), cortizolul (CBG, cortisol-binding globulin), hormonii sexuali (SHBG, sex-hormone-binding globulin) sau factorul de creștere asemănător insulinei (IGF, insulin-like growth factor, ex. IGF-BP3), precum și alte proteine mai puțin specifice și cu afinitate redusă, precum prealbumina sau albumina.

Mecanismele de acțiune ale hormonilor și receptorii hormonali

Hormonii acționează prin legarea de receptori specifici. Majoritatea receptorilor hormonali sunt proteine cu structuri terțiare complexe. Structura domeniului de legare a receptorului este complementară structurii terțiare a hormonului, în timp ce modificări în alte zone ale receptorului ca răspuns la legarea de hormon sunt responsabile pentru efectele celulare induse de activarea receptorului. Structura hormonilor și a receptorilor corespunzători sunt descrise la fiecare axă hormonală în parte.

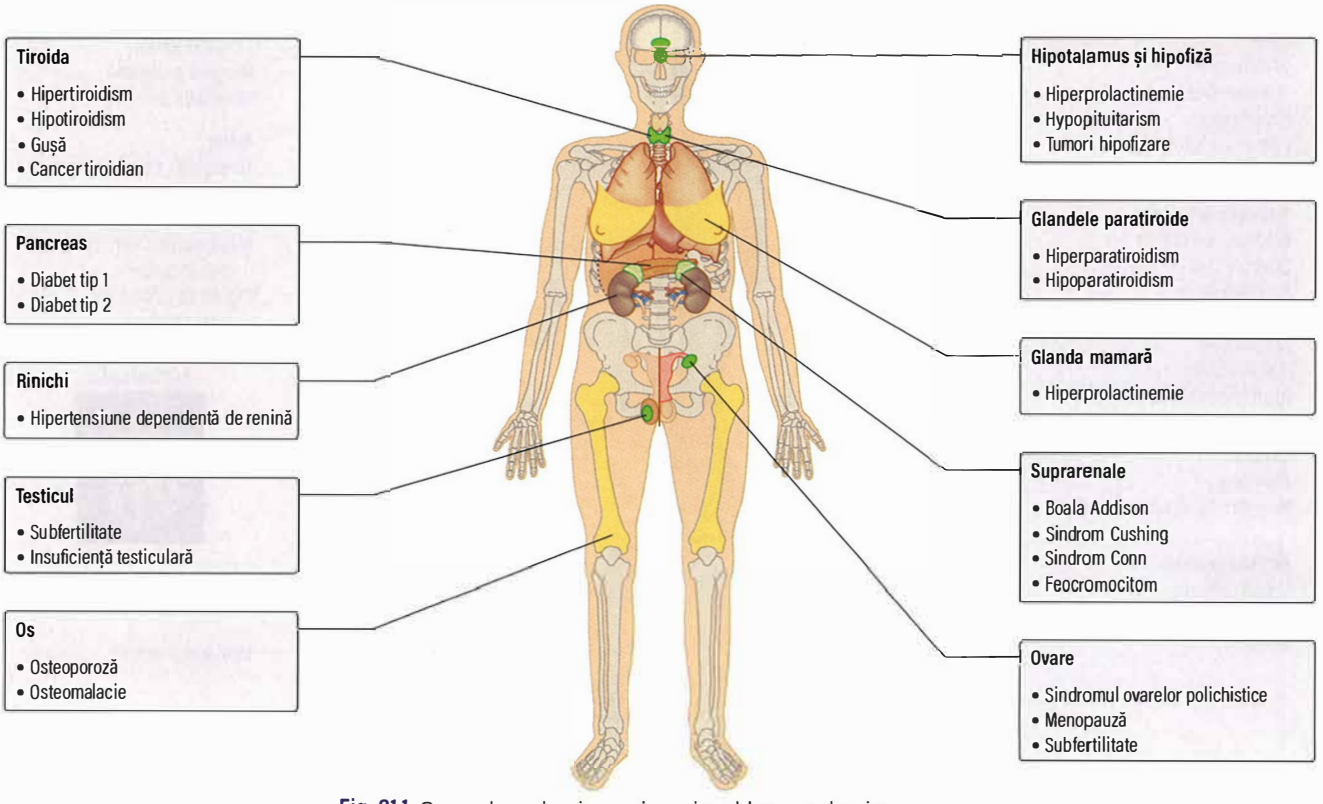


Fig. 21.1 Organele endocrine majore și probleme endocrine comune.

Receptorii hormonali sunt clasificați în:

- ***receptori de suprafață sau membranari:*** receptori transmembranari ce conțin zone hidrofobe ce străbat membrana plasmatică bogată în lipide și stimulează mesagerii interni celulari.
- ***receptori nucleari:*** după legarea hormonului, complexul receptor-hormon este translocat în nucleu, unde se va lega de elementele de răspuns hormonal din ADN nuclear prin intermediul unor secvențe caracteristice de aminoacizi (ex. așa-numitele „zinc fingers"). Anomalii ale acestor receptori pot cauza ocazional boli endocrine.

Mecanismele interacțiunii hormon-receptor

Mecanisme structurale comune ale interacțiunii hormon-receptor includ:

- ***Receptorii cuplați cu proteinele G (receptori cu 7 domenii transmembranare sau de tip serpentina).*** Aceștia leagă hormonii prin intermediul domeniului lor extracelular și activează complexul membranar al proteinelor G prin domeniul lor intracelular. Complexul activat poate apoi să:
  - stimuleze generarea AMP ciclic (cAMP) de către adenilat-ciclază – activând mai departe kinazele intracelulare și ducând la fosforilare
  - activeze fosfolipaza C (PLC, phospholipase C), ducând la generarea de inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3) și eliberarea de calciu intracelular – care, la rândul său, duce la activitate kinazică calmodulin-dependentă și fosforilare
  - conducă la activarea de către diacilglicerol (DAG) a kinazei C și fosforilare proteică ulterioară.

Majoritatea hormonilor peptidici acționează prin intermediul acestor receptori cuplați cu proteinele G.

- ***Receptori transmembranari dimerici.*** Acești receptori, care formează câteva familii de receptori, leagă hormonii la nivelul componentelor lor extracelulare (inducând uneori dimerizarea receptorilor monomerici) și fosforilează direct mesagerii intracelulari prin componenta lor intracelulară. Și astfel se declanșează o varietate de cascade de activare intracelulară. Hormonul de creștere (GH, growth hormone), prolactina și IGF-1 sunt exemple de hormoni ce acționează via acest tip de receptor.
- ***Molecule lipid-solubile.*** Acestea traversează membrana celulară și se leagă de receptorii lor nucleari în citoplasma celulară înainte de translocarea complexului activat hormon-receptor în interiorul nucleului; aici se leagă de DN-ului nuclear, adesea în combinație cu un complex de promotori, inhibitori și factori de transcripție. Această interacțiune conduce la creșterea transcripției produsului genei corespunzătoare. Hormonii steroizi și tiroidieni acționează prin intermediul unui astfel de tip de receptori.

Secreția hormonală și legarea de receptor

Activarea kinazelor intracelulare, fosforilarea, eliberarea calciului intracelular și alte căi de tip mesager secund, și stimularea directă a transcripției ADN-ului pot conduce la următoarele:

- stimularea/eliberarea hormonilor din granulele de depozit
- stimularea/sinteza de hormoni și altor componente celulare
- deschiderea/închiderea canalelor ionice sau de apă de la nivelul membranei celulare (ex. canalele de calciu sau canalele de apă, aquaporine)
- activarea/inactivarea altor proteine de legare a ADN-ului, ducând la stimularea sau inhibarea transcripției ADN.

Pentru fiecare caz, legarea hormonului de receptor reprezintă prima etapă dintr-o cascadă de evenimente intracelulare, care în final conduce la efectele globale ale hormonului asupra funcției celulare.

Sensibilitatea și/sau numărul de receptori hormonali sunt frecvent scăzute după expunerea prelungită la concentrații crescute

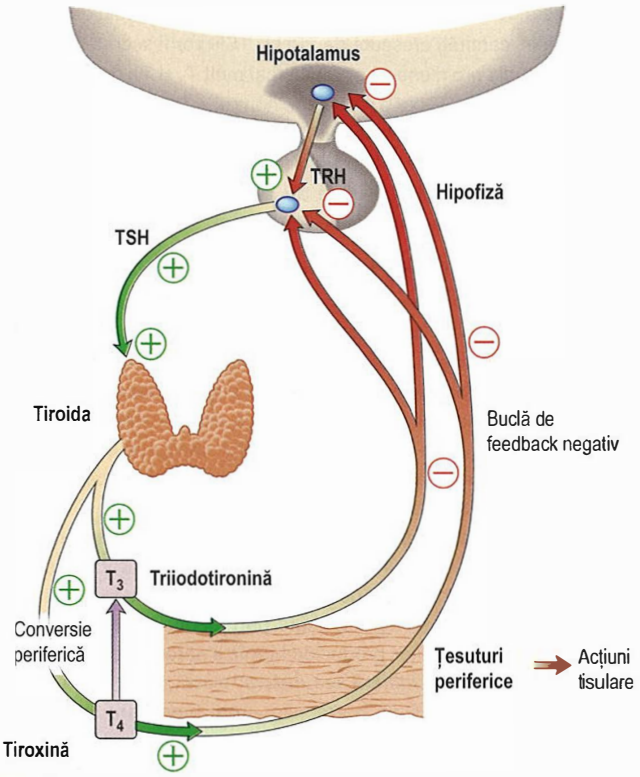


Fig. 21.2 Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană. Hormonul stimulator al tiroidei (TSH) hipofizar este secretat ca răspuns la hormonul eliberator al tirotopinei produs în hipotalamus (TRH) și stimulează secreția de T4 și T3 din tiroidă. T4 și T3 au acțiuni în țesuturile periferice și exercită feedback negativ asupra hipofizei și hipotalamusului.

hormonale, receptorii devenind astfel mai puțin sensibili („down-reglare", ex. receptorii pentru angiotensina, receptorii beta-adrenergici). Și invers este valabil: atunci când stimularea este absentă sau minimă, numărul și sensibilitatea receptorilor cresc („upreglare").

Control și feedback

Majoritatea sistemelor endocrine sunt strict controlate (tipic de către axa hipotalamo-hipofizară) printr-un sistem reglator, feed-backul negativ. Un astfel de exemplu de feed-back negativ este cel de la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian, ilustrat în **Fig. 21.2** și descris aici:

- Hormonul eliberator al tirotropinei (TRH, thyrotrophin-releasing hormone) secretat în hipotalamus, ajunge pe calea sistemului port până la hipofiză, unde stimulează celulele tirotrope să producă hormonul stimulator al tiroidei (TSH, thyroid-stimulating hormone).
- TSH este secretat în circulația sistemică, unde stimulează captarea iodului de către tiroidă precum și sinteza și eliberarea de (T_4) și triiodotironină (T_3).
- Concentrațiile serice de T_3 and T_4 sunt crescute de TSH; în plus, TSH-ul stimulează conversia T_4 la T_3 (hormonul mai activ) în țesuturile periferice.
- T_3 și T_4 intră în celule, unde se leagă de receptorii nucleari și induc activitate metabolică și celulară crescută.
- Nivelele de T_3, din sângele periferic și din conversia locală a T_4, sunt percepute de receptori din hipofiză și hipotalamus. Dacă nivelele cresc peste normal, producția de TRH și TSH este suprasată ceea ce conduce la reducerea secreției de T_3 și T_4.
- Concentrațiile periferice de T_3 și T_4 revin la normal.

- Dacă concentrațiile de T_3 și T_4 sunt scăzute, de exemplu după tiroidectomie, cantități crescute de TRH și TSH vor fi secretate, stimulând resturile tiroidiene să producă mai mult T_3 și T_4; concentrațiile sanguine de T_3 și T_4 pot fi readuse la normal, cu costul unei stimulări crescute de către TSH, reflectată de un nivel crescut de TSH.
- Invers, în tireotoxicoză, când alți factori în afara TSH-ului însuși mențin concentrațiile crescute de T_3 și T_4, aceleași mecanisme conduc la supresia secreției de TSH.

Insuficiența glandulară primară și secundară

În endocrinologia clinică este utilă distincția între afectarea primară a glandei țintă (ex. din cauza unei distrucții autoimune, a modificărilor atrofice sau infiltrative, a extirpării chirurgicale a glandei tiroide) și afectarea secundară a aceleași axe, cauzată de afecțiuni ale glandei hipofize. Înțelegerea mecanismului de feedback negativ este esențială în interpretarea corectă a rezultatelor probelor sanguine endocrine și diagnosticarea corecă a localizării primare a procesului patologic în practica clinică. În termeni generali:

- ***Insuficiența glandulară „primară"*** datorată unui proces patologic ce interesează organul endocrin țintă (tiroidă, suprareale sau gonade) va conduce la deficitul hormonului produs de acea glandă, apoi la creșterea ulterioară prin feedback negativ a hormonului corespunzător produs de hipofiza anterioară.
- În ***„insuficiența glandulară secundară"*** există nivele scăzute sau „inadecvat normale" ale hormonilor tropi hipofizari, raportat la concentrațiile scăzute ale hormonilor produși de glanda țintă. Spre exemplu, dacă un pacient are nivele circulante reduse de free T_3 (fT_3) și T_4 în contextul unui TSH scăzut, trebuie suspectată o afectare hipofizară.

Excesul hormonal

Producția hormonală excesivă cauzată de un proces patologic în glanda endocrină primară sau un exces de hormon exogen administrat, va duce la creșterea feedbackului negativ și supresia hormonilor hipofizari corespunzători. Spre exemplu, în hipertiroidismul de cauză autoimună, nivelele de free T_3 și T_4 sunt crescute în contextul unui TSH inhibat. La fel, prezența unei concentrații plasmatice neinhibate de hormon hipofizar în contextul excesului hormonului glandei țintă corespunzătoare indică că hipofiza este cauza procesului patologic. De exemplu în boala Cushing (adenomul hipofizar secretant de ACTH), nivelele de cortizol sunt crescute, dar ACTH nu este inhibat.

Rezistența hormonală

În anumite situații, anomaliile de receptor, responsabile de rezistență la acțiunea hormonului relevant pot cauza feedback negativ anormal ce va conduce la un buletin de analize hormonale neobișnuit. De exemplu, rezistența la hormoni tiroidieni cauzată de o mutație a receptorului hormonilor tiroidieni, este caracterizată de creșterea acestora, cu cresterea concomitenta a TSH-ului. În fața unui astfel de rezultat al probelor tiroidiene, clinicianul trebuie să ia în considerare și diagnosticul rar de tumoră hipofizară producătoare de TSH precum și posibilitatea unor erori de testare.

Măsurarea hormonilor

Concentrațiile hormonale sunt măsurate de rutină prin teste biochimice de laborator. Pot fi măsurați hormonii hipofizari precum și hormonii produși de glandele țintă, dar hormonii hipotalamici nu sunt măsurați în practica clinică din cauza concentrațiilor lor foarte scăzute și a acțiunii predominant locale în axa hipotalamo-hipofizară. Nivelele circulante ale celor mai mulți hormoni sunt foarte reduse (10^{-9}–10^{-12} mol/L) și nu pot fi măsurate prin tehnici de laborator uzuale. Din acest motiv, hormonii sunt determinați de obicei prin tehnici imunologice care se bazează pe anticorpi monoclonali sau policlonali înalt specifici, care se leagă de hormonul ce trebuie măsurat. Această interacțiune

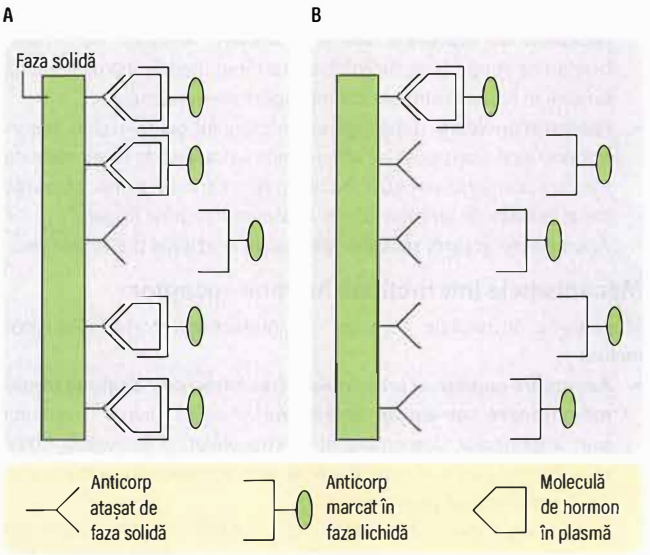


Fig. 21.3 Principiile măsurării nivelelor hormonale prin teste imunologice. (detaliile exacte variază în funcție de test și producător). Testele imunologice folosesc doi antiorpi specifici împotriva hormonului de măsurat: unul tipic atașat de faza solidă și un anticorp marcat în faza lichidă. (A) Nivele hormonale crescute în plasmă: o mare cantitate de hormon se leagă de anticorpul în faza solidă; o mare cantitate de anticorp marcat este legat de faza solidă prin intermediul moleculelor de hormon. (B) Concentrații scăzute de hormon: mai puțin hormon, și prin urmare mai puțin anticorp marcat, este legat de faza solidă. Marcajul (radioactiv, chemiluminescent, enzimatic sau fluorescent) poate fi măsurat fie în faza solidă fie în cea lichidă după separarea fazelor; concentrațiile marcajului vor fi proporționale cu cantitatea de hormon din probă.

hormon-anticorp este măsurată prin utilizarea de hormon marcat după separarea fracției legate de cea liberă (**Fig. 21.3**).

Testele imunologice sunt sensibile dar prezintă anumite limitări. În particular, activitatea imunologică a unui hormon, care este folosită în dezvoltarea anticorpului specific, poate să nu corepundă neapărat cu activitatea biologică și astfel pot apărea rezultate fals positive și negative. Sângele pacientului poate de asemenea să conțină anticorpi heterofili ce interacționează cu anticorpii de origine animală folosiți în testul respectiv și să producă valori fals scăzute sau crescute. Atunci când există o discrepanță între rezultatele testelor endocrine și prezentarea clinică, clinicianul trebuie să pună la îndoială validitatea rezulatelor obținute și să discute cu specialistul din laborator. Poate fi necesar, ca proba să fie măsurată într-un alt laborator utilizând un alt anticorp sau sn folosind alte teste non-imunologice. Exemple de tehnici alternative includ dializa, cromatografia lichida de înalta presiune (HPLC, high-pressure liquid chromatography) și spectroscopia de masă.

Proteine de legare a hormonilor

Mulți hormoni sunt transportați în sângele periferic printr-o proteină specifică de legare (vezi p. 586). Măsurarea hormonului liber este mult mai utilă decât cea a hormonului total deoarece acesta reprezintă fracțiunea biologic activă. Unele teste moderne măsoară concentrația de hormoni liber în mod direct direct (ex. T4 free) reflectând mai precis activitatea biologică; însă multe teste măsoară în continuare concentrația totală de hormoni.

Cortizolul, care se leagă de CBG și testosteronul care se leagă de SHBG sunt în continuare măsurați frecvent în forma totală și rezultatele pot fi afectate de alterări ale concentrațiilor proteinelor plasmatice. La femeile gravide sau aflate în tratament cu contraceptive orale combinate, nivelele crescute de estrogeni pot duce la creșterea CBG, cu supraestimarea cortizolului total ceea ce dă falsa impresie de

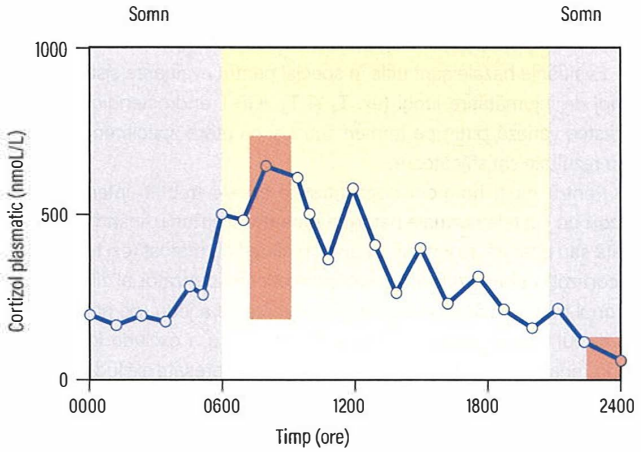


Fig. 21.4 Concentrațiile plasmatice de cortizol în cursul a 24 de ore. De notat atât pulsatilitatea cât și nivelele bazale fluctuante. Valorile normale pentru ora 09:00 (180–700 nmoL/L) și ora 24:00 (<100 nmoL/L, trebuie recoltat în timp ce pacientul doarme) sunt evidențiate în cadranele roșii. Zonele marcate cu gri evidențiază somnul.

hipercortizolism. La pacienții cu diabet zaharat sau alte stări de insulinorezistență ce se caracterizează prin nivele scăzute de SHBG, valorile reduse de testosteron pot crea impresia de deficit androgenic. Invers, hipertiroidismul sau excesul estrogenic pot cauza creșterea SHBG, ducând la nivele aparent crescute ale testosteronului total.

Tipuri de secreție hormonală

Secreția hormonală poate fi continuă sau intermitentă, de exemplu:

- ***Secreția continuă*** este ilustrată de hormonii tiroidieni, cu un timp de înjumătățire de 7–10 zile pentru T_4 și 6–10 ore pentru T_3, și cu variații mici ale concentrațiilor pe parcursul unei zile, unei luni sau a unui an.
- ***Secreția pulsatilă*** reprezintă paternul normal al hormonului luteinizant (LH, luteinizing hormone) și foliculostimulant (FSH, follicle-stimulating hormone), cu pulsuri de secreție la fiecare 1–2 ore, în funcție de faza ciclului menstrual. Hormonul de creștere (GH) este și el secretat pulsatil cu nivele nedetectabile între pulsuri. Ca atare o singură măsurare nu este utilă în diagnosticul deficitului sau excesului de GH.

Ritmurile biologice

Circadian se referă la schimbări pe parcursul a aproximativ 24 de ore a ciclului zi-noapte și este cel mai clar ilustrat de axa hipofizo-adrenală. **Fig. 21.4** ilustrează concentrațiile cortizolului plasmatic măsurat în 24 de ore; concentrațiile sunt maxime în primele ore ale dimineții și minime în cursul nopții. În plus, cortizolul este eliberat într-o manieră pulsatilă, urmând îndeaproape secreția pulsatilă a ACTH-ului hipofizar. Astfel, concentrațiile cortizolului variază în mod normal în cursul zilei și variații mari pot fi remarcate în probe recoltate la 30 de minute distanță.

Ciclul menstrual este un exemplu de ritm biologic mai lung și mai complex (28 zile) (vezi p. 1467).

Alți factori reglatori

- ***Stresul.*** „Stresul" fiziologic și afecțiunile acute produc creșteri rapide în concentrațiile de ACTH și cortisol, GH, prolactină, adrenalină (epinefrină) și noradrenalină (norepinefrină). Acestea pot apărea în secunde sau minute.
- ***Somnul.*** Secreția de GH și prolactină este crescută în cursul somnului, în special în faza cu mișcări oculare rapide (REM, rapid eye movement).
- ***Alimentarea și postul.*** Mulți hormoni sunt implicați în controlul aportului și consumului energetic al organismului și sunt ca atare influențați de alimentare și post. Secreția de insulină crește, în timp ce testosteronul și GH scad după ingestia de alimente iar secreția a numeroși hormoni este alterată în cazul unei privării prelungite de hrană.

Cadranul 21.4 Tipuri de boli autoimmune care afectează organele endocrine

Organ și frecvență, dacă este cunoscută[a]	Anticorp	Antigen, dacă este cunsocut	Sindrom clinic
Stimulator			
Tiroida (1/100)	Imunoglobulina stimulatoare a tiroidei (TSI, TSAb)	Receptorul pentru hormonul stimulator al tiroidei (TSH)	Boala Graves, tirotoxicoza neonatală
Distructiv			
Tiroida (1/100)	Anticorpi microzomali tiroidieni	Enzima tiroid peroxidaza (TPO)	Hipotiroidism primar (mixedem)
	Anti-tiroglobulină	Tiroglobulina	
	Imunoglobulina G4 (Ig)		Tiroidita Riedel
Suprarenală (1/20.000)	Cortex adrenal	Enzima 21 hidroxilaza	Insuficiență suprarenală primară (boala Addison)
Pancreas (1/500)	Celula insulară	Decarboxilaza acidului glutamic (glutamic acid decarboxylase, GAD; vezi p. 706)	Diabet tip 1
Stomac	Celula parietală gastrică	Celula parietală gastrică	Anemie pernicioasă
	Factor intrinsec	Factor intrinsec	
Piele	Melanocit		Vitiligo
Ovar (1/500)	Ovar		Insuficiență ovariană primară
Testicul	Testicul		Insuficiență testiculară primară
Paratiroide	Celula principală paratiroidiană		Hipoparatiroidism primar
Hipofiza	Celule specific hipofizare		Hipofizita autoimună
			Hipopituitarism selectiv (ex. deficit de hormon de creștere (GH), diabet insipid)

[a]Frecvențele sunt aproximative și se referă la populația nord-europeană.
Notă: Alte boli înrudite includ miastenia gravis și boli hepatice autoimune.

Etiologie și patologie

Mecanismele etiopatogenetice comune multor afecțiuni endocrine sunt descrise în cele ce urmează.

Bolile autoimune

Afecţiuni autoimune organ-specifice pot interesa orice glandă endocrină majoră (**Cadranul 21.4**). Acestea se caracterizează prin anticorpi specifici în ser, adeseori prezenți cu ani înainte ca simptomele clinice să devină evidente; de obicei sunt mai frecvente la femei și au o puternică componentă genetică, cu o rată de concordanță între

gemenii identici frecvent de 50% și asocieri cu tipurile HLA (vezi afecțiunile individuale).

Tumorile endocrine

Majoritatea tumorilor endocrine sunt benigne, deşi un diagnostic citologic sau histologic poate fi necesar dacă există suspiciunea de malignitate. Tabloul clinic depinde de caracterul functional sau nefuncțional al tumorii, tumorile nefuncționale prezentându-se sub forma unei mase tumorale evidente clinic sau imagistic. Nodulii tiroidieni palpabili sunt frecvenți, iar efectele de masă sunt o prezentare clinică frecventă a adenoamelor hipofizare, dar utilizarea crescândă a ecografiei de înaltă rezoluție și a altor tehnici imagistice performante s-a asociat cu depistarea incidentală dar crescută de leziuni tiroidiene, suprarenale, hipofizare în faze asimptomatice, numite uzual „incidentaloame".

Expresia clinică a tumorile funcționale este în relație cu hormonul relevant produs în exces. Deși frecvent considerate „autonome" – adică independente de mecanismele de control fiziologice – multe tumori funcționale, prezintă totuși mecanisme de feedback care apar însă la un nivel mai ridicat decât normalul (ex. secreția de ACTH dintr-un adenom corticotrop). Acest lucru are relevanță în evaluarea dinamică a bolilor endocrine, spre exemplu în diagnosticul diferențial al sindromului Cushing.

Adenoamele endocrine afectează în mod tipic o singură glandă. Deși mai rar întâlnite, există și sindroame de neoplazie endocrină multiplă (multiple endocrine neoplasia MEN) cauzate de o mutație specifică a unei gene, ex. mutația protooncogenei *RET* în MEN 2 sau a genei *MEN1* în MEN 1 (vezi p. 649). Diagnosticarea unora dintre aceste tumori endocrine, în special la vârstă tânără, sau identificarea unui istoric familial în acest sens trebuie să se încheie cu screening genetic.

Defectele enzimatice

Biosinteza multor hormoni are loc în mai multe etape. Enzimele deficitare sau anormale pot conduce la absența sintezei sau la o sinteză redusă hormonală. În general, deficitele enzimatice severe se manifestă foarte devreme în cursul vieții cu semne clinice evidente; deficitele parțiale apar de obicei mai târziu, cu semne mai blânde sau evidente numai în condiții de stress. Un exemplu de deficit enzimatic este hiperplazia adrenală congenitală (HAC), ale cărei baze moleculare au fost identificate ca fiind mutații sau deleții ale genelor ce codifică enzimele relevante (vezi p. 604).

Anomaliile de receptor

Acestea sunt patologii rare în care secreția hormonală și controlul acesteia sunt normale, dar există un defect la nivel de receptor; astfel, dacă receptorii de androgeni sunt anormali, concentrațiile normale de androgeni nu vor produce masculinizare (ex. sindromul de rezistență la androgeni). Există și câteva sindroame rare de diabet zaharat sau rezistență la insulină cauzate de anomalii de receptor (vezi **Cadranul 23.4**); alte exemple includ diabetul insipid nefrogen, pseudohipoparatiroidismul și rezistența la hormoni tiroidieni.

Investigațiile endocrine

Funcția endocrină este evaluată prin măsurarea concentrațiilor hormonale în sânge (sau, mai exact, în plasmă sau ser) și uneori în alte fluide biologice, în specimene obținute bazal și/sau ca răspuns la teste de stimulare sau supresie.

Concentrațiile sangvine bazale

Sunt disponibile teste hormonale pentru toți hormonii hipofizari și produșii glandelor țintă care sunt relevanți clinic.

Momentul zilei și condițiile de măsurare influențează semnificativ concentrațiile hormonale iar metoda și momentul recoltării depind de caracteristicile sistemului endocrin care trebuie evaluat. Există de asemenea diferențe legate de sex, pubertate, vârstă.

Evaluările bazale sunt utile în special pentru evaluarea sistemelor cu timpi de înjumătățire lungi (ex. T_4 și T_3, IGF-1, androstendion, SHBG). Acestea variază puțin pe termen scurt și ca atare specimenele bazale dau rezultate satisfăcătoare.

Pentru mulți hormoni concentrațiile bazale trebuie interpretate în raport cu limitele normale pentru momentul zilei/lunii, ținând cont și de dietă sau postură. Hormonii cu un ritm circadian marcat (ex. testosteron și cortizol) trebuie măsurați în momentul corespunzător al zilei. Testosteronul trebuie măsurat înainte de 11 dimineața a jeun (pe nemâncate); cortizolul trebuie testat între 8 și 10 am pentru a exclude insuficiența suprarenală, sau noaptea când valori normal supresate exclud sindromul Cushing). LH/FSH, estrogenul și progesteronul variază cu fazele ciclului menstrual, iar aportul de sare, postura și vârstă pot influența renina/aldosteronul. Pentru acești hormoni, trebuie înregistrate toate detaiile relevante, altfel rezultatele pot fi neinterpretabile.

Hormonii de stress

Măsurarea hormonilor de stres poate pune probleme fie pentru că pacientul este stresat de mediul spitalicesc sau de recoltarea sângelui venos, ceea ce poate duce la concentrații fals crescute (ex. catecolamine, prolactină; poate fi necesară recoltarea pe branulă, la un interval de timp după puncționarea venoasă inițială), sau pentru că nivelele scăzute la un subiect nestresat pot crea dificultăți în a confirma rezerva adecvată necesară pentru răspunsul normal la stresul fiziologic (cortizol și GH).

Determinările urinare

Colectarea urinii timp de 24 de ore are avantajul că oferă o „medie integrată" a secreției zilnice dar, în practică, colectarea este frecvent incompletă sau nu se respectă intervalul corect. Dozările urinare pot varia și ele în funcție de sex, greutate sau vârstă. Pentru o colectare adecvată, pacientul trebuie să primească instrucțuni scrise. Catecolaminele și cortizolul liber urinar reprezintă câteva exemple de hormoni măsurați din urina recoltată pe 24 ore.

Saliva

Saliva este uneori folosită pentru estimarea concentrațiilor de hormoni steroizi, mai ales la copii sau în cazul probelor recoltate la domiciliu. Concentrațiile de cortizol salivar nocturn sunt folosite tot mai des în diagnosticul sindromului Cushing din cauza dificultăților practice în a obține o probă de sânge în cursul nopții.

Teste de stimulare și supresie

Aceste teste sunt folosite atunci când valorile bazale hormonale oferă informații echivoce. În general, testele de stimulare sunt folosite pentru a confirma suspiciunea de deficit al secreției hormonale, iar testele de supresie pentru a confirma suspiciunea de exces de secreție (vezi **Cadranul 21.3**). Aceste teste sunt utile în multe situații. De exemplu, când capacitatea secretorie a unei glande este afectată, stimularea maximală de către hormonul trop va induce o secreție redusă a glandei respective. Astfel, în testul scurt de stimulare cu ACTH pentru verificarea rezervei adrenale (**Cadranul 21.5**; **Fig. 21.5A**), subiecții normali au un răspuns normal în timp ce pacienții cu insuficiență suprarenală primară (boala Addison) au un răspuns inadecvat al cortizolului la tetracosactid (un analog de ACTH).

În general, pacienții cu tumori funcționale pierd mecanism normal de feedback. Astfel, un pacient cu boală Cushing (adenom hipofizar secretant de ACTH) nu va avea supresia producției de ACTH și cortizol atunci când i se administrează o doză de steroid sintetic, spre deosebire de subiecții normali. **Fig. 21.5B** ilustrează răspunsul în cazul unui individ normal căruia i se administrează 1 mg de

Cadranul 21.5 Testul scurt de stimulare la ACTH (tetracosactid)

Indicații
- Diagnosticul bolii Addison
- Test de screening pentru deficitul de ACTH

Procedura
- Branulă i.v. pentru recoltare
- În orice moment al zilei, dar cel mai bine la ora 09:00, nu este necesar postul
- Tetracosactid 250 µg, i.v. sau i.m. la momentul 0
- Măsoară cortizolul la momentul 0 și la +30 min după administrare

Răspuns normal
- Cortizolul la 30 min >600 nmol/L[a] (400–600 nmol/L borderline)

[a]Limitele normale exacte ale valorilor cortizolului variază în funcție de laborator și de test; trebuie utilizate limite de referință locale adecvate.

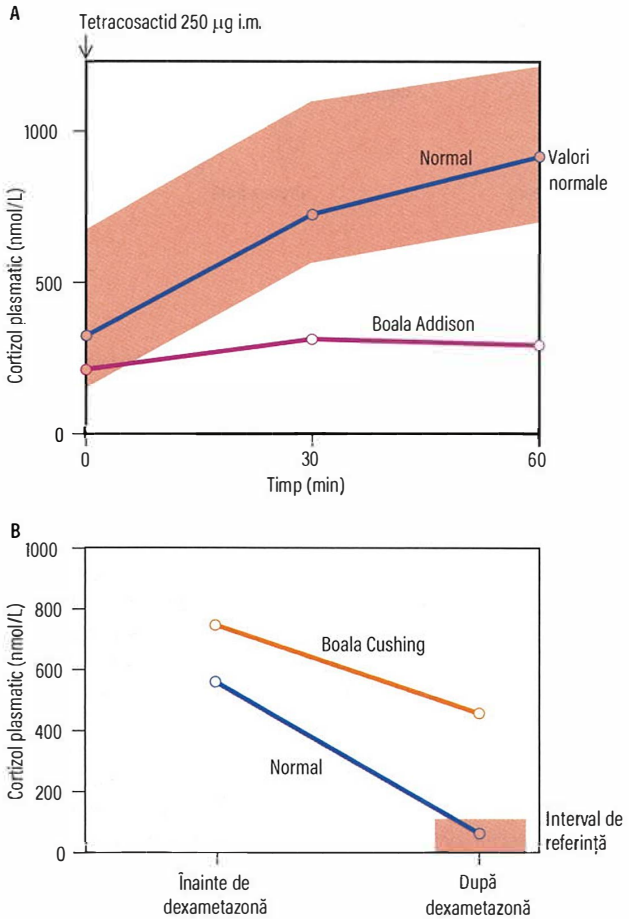


Fig. 21.5 Testul scurt de stimulare la ACTH și supresia la dexametazonă. (A) Testul scurt de stimulare la ACTH evidențiază un răspuns normal la subiectul sănătos și un răspuns scăzut la pacientul cu boală Addison. (B) Testele de supresie la dexametazonă la un subiect normal și la un pacient cu boală Cushing arătând supresie inadecvată.

dexametazonă la miezul nopții; cortizolul va fi supresat în dimineața următoare. Un pacient cu boală Cushing va avea o supresie inadecvată.

Protocoalele elaborate pentru aceste teste trebuie urmate cu exactitate deoarece modificări în tehnica acestora pot produce variații ale rezultatelor.

Investigațiile radiologice

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), tomografia computerizată (CT) și ecografia oferă imagini detaliate ale glandelor endocrine dar

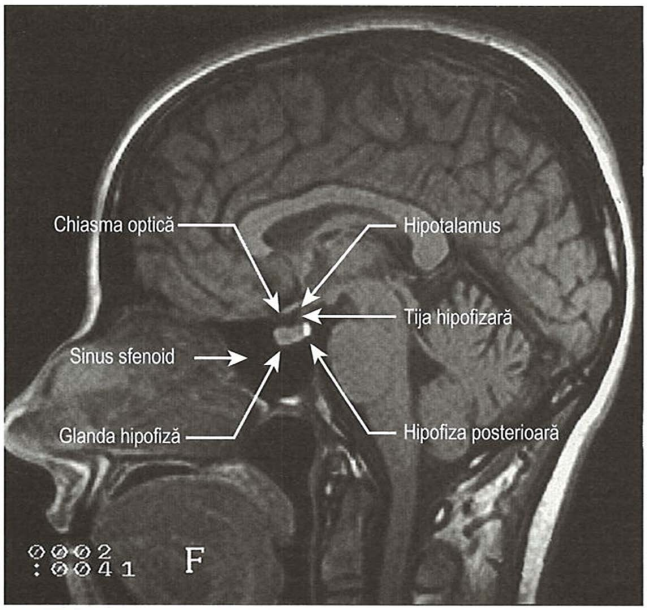


Fig. 21.6 Imagine IRM a unei secțiuni sagitale a creierului, evidențiind fosa hipofizară și structurile adiacente. *(cu permisiunea dr Martin Jeffree.)*

trebuie interpretate în context clinic și biochimic. Tumorile endocrine descoperite incidentale sunt frecvente („incidentaloame") și pot să nu aibă nici o semnificație clinică. Invers, tumorile endocrine funcționale pot fi prea mici pentru „a fi vizualizate cu imagistica de rutină". Imagistica funcțională, de exemplu tomografia cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography) joacă un rol tot mai important în detectarea tumorilor endocrine. Cateterizarea venoasă selectivă este o tehnică intervențională utilă pentru localizarea excesului hormonal; aceasta este discutată în secțiunea corespunzătoare.

GLANDA HIPOFIZĂ ȘI HIPOTALAMUSUL

Anatomie

Majoritatea sistemelor hormonale periferice sunt controlate de hipotalamus și hipofiză. Hipotalamusul este localizat la baza creierului înconjurând ventriculul III și deasupra tijei hipotalamo-hipofizare, care coboară înspre hipofiză și conține sistemul vascular hipotalamo-hipofizar.

Relațiile anatomice ale hipotalamusului și hipofizei (**Fig. 21.6**) includ chiasma optică situată deasupra fosei hipofizare; orice formațiune expansivă hipofizară sau hipotalamică ce exercită presiuni asupra chiasmei optice poate produce astfel defecte de câmp vizual. O astfel de expansiune superioară a glandei și a formațiunii hipofizare prin diafragma selară este numită „extensie supraselară". Extensia laterală a leziunilor hipofizare poate implica structurile vasculare și nervoase din sinusul cavernos și poate ocazional să ajungă la lobul cerebral temporal. Hipofiza este situată într-un spațiu delimitat de structură osoasă; de aceea, orice extensie înspre lateral, anterior sau posterior poate produce eroziune osoasă.

Din punct de vedere embriologic hipofiza anterioară se formează dintr-o prelungire superioară a pungii Rathke (ectoderm); aceasta va întâlni o evaginare a planșeului ventriculului III care va da naștere hipofizei posterioare. Această combinație de țesuturi cu origine neurală și în intestinul primitiv va pune bazele unei legături esențiale între sistemul nervos central, rapid responsiv și sistemul endocrin, cu acțiune mai îndelungată. Câțiva factori de transcripție – LHX3, HESX1, PROP1, POU1F1 – sunt responsabili pentru diferențierea și

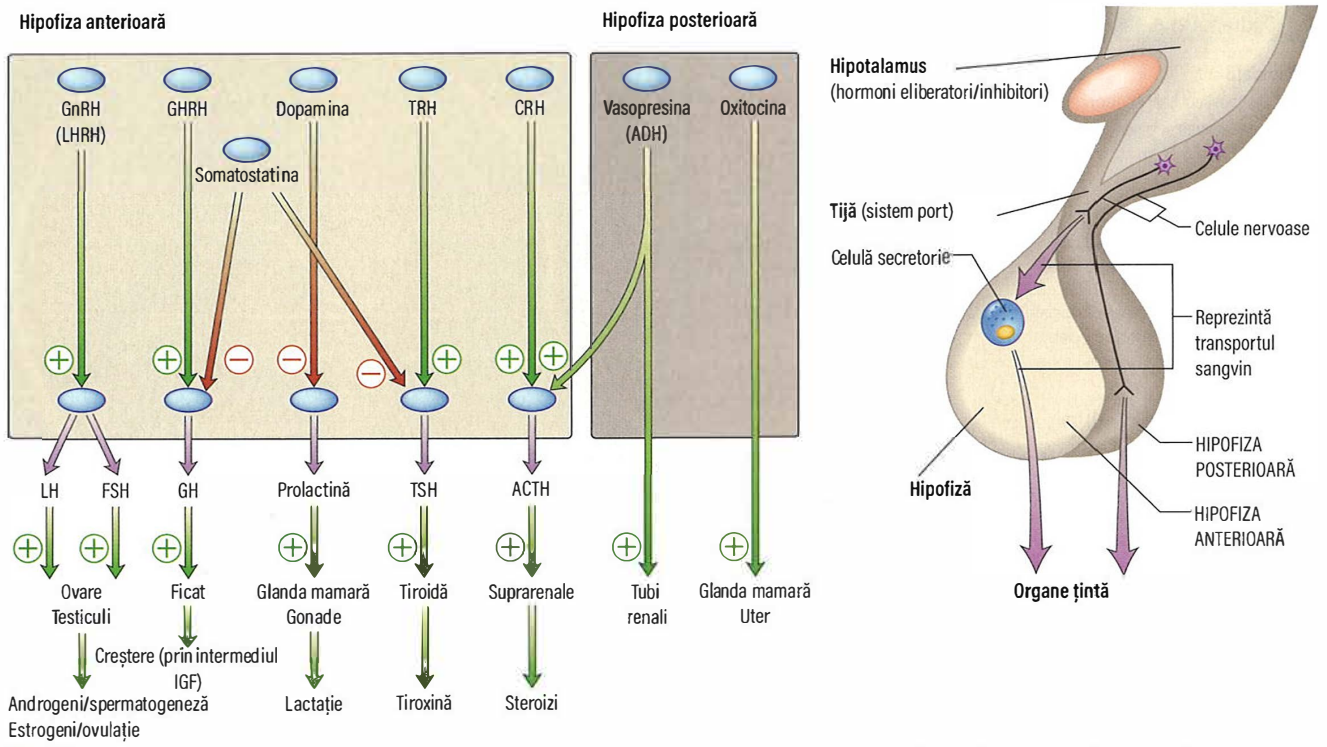


Fig. 21.7 Hormonii eliberatori hipotalamici și hormonii tropi hipofizari. Hormon antidiuretic (ADH, antidiuretic hormone); hormon eliberator al corticotropinei (CRH, corticotrophin-releasing hormone); hormon foliculostimulant (FSH, follicle-stimulating hormone); hormon de creștere (GH, growth hormone); hormon eliberator al hormonului de creștere (GHRH, growth hormone-releasing hormone); hormon eliberator al gonadotropilor (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone); factor de creștere similar insulinei (IGF, insulin-like growth factor); hormon luteinizant (LH, luteinizing hormone); hormon eliberator al tirotropinei (TRH, thyrotrophin-releasing hormone.

dezvoltarea normală a celulelor hipofizare. Prin urmare, mutații ale acestor factori pot produce anomalii de dezvoltare hipofizară.

Fiziologie

Hipotalamus

Hipotalamusul conține numeroși centri vitali pentru funcții ca apetitul, setea, termoreglarea și ritmul somn-veghe. Acționează ca un integrator al multor semnale neurale și endocrine pentru a controla eliberarea factorilor cu rol stimulator asupra hormonilor hipofizari. De asemenea, joacă un rol în ritmul circadian, ciclicitatea menstruală, răspunsul la stres, efort sau modificări ale dispoziției.

Neuronii hipotalamici secretă factori inhibitori și stimulatori ai hormonilor hipofizari în sistemul port hipotalamo-hipofizar ce coboară prin tijă până la hipofiză. Pe lângă hormonii clasici (**Fig. 21.7**), hipotalamusul conține și cantități crescute de alte neuropeptide și neurotransmițători ca neuropeptidul Y, peptidul vasoactiv intestinal (VIP, vasoactive intestinal peptide) și oxidul nitric, care pot de asemenea modifica secreția hormonilor hipofizari.

Hormonii hipotalamici sintetici și antagoniștii lor sunt disponibili pentru testarea mai multor aspecte ale funcției endocrine dar și pentru tratament.

Hipofiza anterioară

Majoritatea hormonilor adeno-hipofizari sunt sub control predominant stimulator sau pozitiv de către hormonii eliberatori hipotalamici; excepția este prolactina, care se află sub inhibiție tonică de către dopamină. Unele condiții patologice ce întrerup fluxul de hormoni între hipotalamus și glanda hipofiză produc insuficiențe ale majorității hormonilor hipofizari dar cu hipersecreție de prolactină. Există 5 axe adenohipofizare majore: axa gonadotropă, axa hormonului de creștere, axa tiroidiană, axa adrenală și prolactina.

Hipofiza posterioară

Hipofiza posterioară este conectată neuroanatomic cu nuclei hipotalamici specifici și funcționează mai ales ca organ de depozit. Hormonul antidiuretic (ADH, antidiuretic hormone), numit și vasopresină, împreună cu oxitocina, ambele nonapeptide, sunt sintetizate în nucleii supraoptic și paraventricular, din hipotalamusul anterior. Ei sunt transportați de-a lungul axonilor și depozitați în hipofiza posterioară (vezi **Fig. 21.7**), ceea ce înseamnă că distrugerea izolată a tijei sau a hipofizei nu împiedică sinteza și eliberarea de ADH și oxitocină. Există o secțiune destinată ADH-ului la paginile 641–643; oxitocina este responsabilă de stimularea ejecției lactate și a contracțiilor uterine miometriale.

Prezentarea afecțiunilor hipofizare și hipotalamice

Afecțiunile hipofizei se pot caracteriza prin hipo- sau hiperactivitatea fiecărei axe hipotalamo-hipofizare-organ periferic țintă. Caracteristicile clinice ale sindroamelor asociate cu astfel de alterări ale funcției hipofizare, ca de exemplu sindromul Cushing, pot fi simptomul de debut al afecțiunii hipofizare sau al afectării glandei periferice- țintă și sunt discutate mai jos. Inițial însă vor fi prezentate caracteristicile clinice ale afecțiunilor hipofizare comune tuturor axelor hormonale.

Tumorile hipofizare și alte leziuni înlocuitoare de spațiu hipofizar

Tumorile hipofizare (**Cadranul 21.6**) sunt cea mai comună cauză de afectare hipofizară majoritatea fiind adenoame benigne, de obicei cu origine monoclonală. Simptomele sunt cauzate de:

- efecte locale ale tumorii

- secreție hormonală excesivă
- producție hormonală insuficientă de către hipofiza normală restantă, adică hipopituitarism.

Abordarea unei tumori posibile sau dovedite

Există o tumoră?

Dacă există, cât este de mare tumora și ce ***efecte anatomice locale*** exercită? Leziunile înlocuitoare de spațiu hipotalamice sau hipofizare, active hormonal sau nu, pot cauza simptome prin comprimarea sau infiltrarea următoarelor structuri:

- căi vizuale, cu defecte de câmp și acuitate vizuală (cel mai frecvent)
- sinusul cavernos, cu lezarea nervilor III, IV șiVI
- structurile osoase și meningele din jurul fosei, producând cefalee
- centrii hipotalamici: conducând la apetit modificat, obezitate, sete, somnolență sau stare de veghe prelungită, pubertate precoce
- ventriculi, ducând la întreruperea fluxului de lichid cefalorahidian (LCR) și hidrocefalie
- sinus sfenoid, producând rinolicvoree.

Cadranul 21.6 Caracteristicile tumorilor hipofizare și a celor înrudite

Tumoră sau condiție patologică	Dimensiune uzuală	Cea mai comună prezentare clinică
Prolactinom	Majoritatea <10 mm (microprolactinom)	Galactoree, amenoree, hipogonadism, disfuncție erectilă
	Unele >10 mm (macroprolactinom)	Idem plus cefalee, defecte de câmp vizual, hipopituitarism
Acromegalie	De la câțiva mm la câțiva cm	Modificări somatice, defecte de câmp vizual și hipopituitarism
Boala Cushing	Majoritatea mici (câțiva mm), unele cazuri prezintă hiperplazie	Obezitate centrală, fenotip cushingoid (simptome locale rare)
Sindromul Nelson	De obicei mari: >10 mm	Postsuprarenalectomie, hiperpigmentare, uneori simptome locale
Tumori nefuncționale	De obicei mari: >10 mm	Defecte de câmp vizual, hipopituitarism (microadenoamele pot fi o descoperire incidentală)
Craniofaringiom	De obicei foarte mari și chistice (anomalii craniene la radiografie în >50%; calcificările sunt frecvente)	Cefalee, defecte de câmp vizual, faliment al creșterii (50% apar sub vârsta de 20 de ani, aprox 15% au originea în interiorul șeii)

Investigații

- ***IRM hipofizar.*** IRM este superioară CT-ului (**Fig. 21.8**) și evidențiază rapid o masă tumorală hipofizară. Leziunile mici din interiorul fosei hipofizare, așa numitele microadenoame, sunt foarte comune la examinarea IRM (afectează 10% din subiecții normali conform unor studii). Astfel de microleziuni sunt uneori detectate în cursul IRM cerebral efectuat pentru alte motive, așa numitele „incidentaloame" hipofizare.
- ***Câmpul vizual.*** Acesta trebuie determinat formal prin perimetrie automată computerizată sau perimetrie Goldmann, dar evaluarea clinică prin metoda confrontațională utilizând un mic punct roșu ca țintă este de asemenea sensibilă și valoroasă. Defecte comune sunt cvadranopsia temporală superioară și hemianopsia bitemporală (vezi p. 810).

Există un exces hormonal?

Există 3 condiții majore descrise care sunt de obicei produse de hipersecreția hormonală din adenoame hipofizare, pozitive imunohistochimic pentru hormonul relevant:

- excesul de prolactină (***prolactinom sau hiperprolactinemie***): histologic, prolactinoamele sunt adenoame cromofobe (termen care descrie aspectul acestora la colorația histologică clasică)
- excesul de GH (***acromegalie sau gigantism***): adenoame somatotrope, de obicei acidofile, uneori datorate unor mutații specifice ale proteinelor G (vezi p. 633)
- excesul de ACTH (***boala Cushing și sindromul Nelson***): adenoame corticotrope, de obicei bazofile.

Multe tumori pot sintetiza mai mulți hormoni hipofizari și ocazional mai mult de un hormon este secretat în exces de un adenom hipofizar (ex. adenomul hipofizar cu secreție mixtă atât de GH cât și prolactină).

Semnele clinice ale acromegaliei, bolii Cushing sau hiperprolactinemiei sunt de obicei (dar nu întotdeauna) evidente (vezi p. 602 și 639). Tumorile hipofizare care produc LH, FSH și TSH sunt bine caracterizate și ele din punct de vedere clinic, dar sunt foarte rar întâlnite.

Unele tumori hipofizare nu produc niciun exces hormonal aparent clinic și sunt denumite tumori nefuncționale. Investigații de laborator

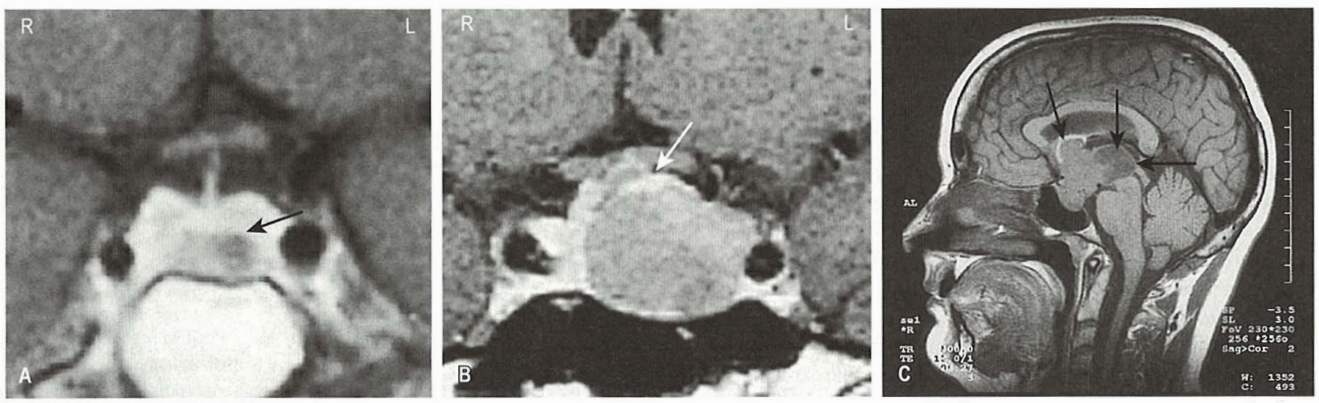


Fig. 21.8 Investigarea glandei hipofize. (A) Microadenom intrasellar de partea stângă (săgeata) – IRM secțiune coronală. Tija hipofizară este ușor deviată la dreapta. (B) Macroadenom cu moderată extensie supraselară și extensie laterală cu compresia sinusului cavernos stâng – IRM secțiune coronală. Partea superioară a adenomului comprimă chiasma optică (săgeată). (C) Macroadenom hipofizar cu extensie supraselară masivă (săgeată) – IRM sagital.

Cadranul 21.7 Teste de funcție hipotalamo-hipofizară

Toate concentrațiile hormonale sunt măsurate în plasmă dacă nu se menționează altfel.
Testele evidențiate cu caractere îngroșate sunt cele măsurate în mod normal într-o singură probă bazală la ora 09:00 în evaluarea inițială a funcției hipofizare.

Axă	Investigații bazale		Teste dinamice comune	Alte teste
	Hormon hipofizar	Produs/funcție a organului țintă		
Hipofiza anterioară				
Hipotalamo-hipofizo-ovarian	**LH** **FSH**	**Estradiol** Progesteron (ziua 21 a ciclului)		Ecografie ovariană Test la LHRH[a]
Hipotalamo-hipofizo-testicular	**LH** **FSH**	**Testosteron**		Spermogramă Test la LHRH[a]
Creștere	GH	**IGF-1** IGF-BP3	Test de toleranță la insulină Test la glucagon	Răspunsul GH la somn, efort fizic sau perfuzie cu arginină Test la GHRH[a]
Prolactina	**Prolactina**		-	-
Axa hipotalamo-hipofiză-tiroidă	**TSH**	**Free T_4, T_3**		Test la TRH[a]
Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală	ACTH	**Cortizol**	Test de toleranță la insulină Test scurt de stimulare la ACTH (tetracosactid)	Test la glucagon Test la CRH Test la metirapon
Hipofiza posterioară				
Sete și osmoreglare		**Osmolaritate urinară și plasmatică**	Test la sete	Testul încărcării saline (infuzie salină hipertonă)

[a]Testele cu hormonii eliberatori hipotalamici au fost o parte tradițională din testarea funcției hipofizare dar au fost în mare parte înlocuiți de teste mult mai fiabile ale hormonilor bazali. Acestea testează doar fracțiunea rapid eliberabilă a hormonilor hipofizari, și răspunsuri (valori) normale pot fi evidențiate în hipopituitarism. Textul cu caractere îngroșate indică investigațiile efectuate uzual. ACTH, hormon adrenocorticotrop; CRH, hormon eliberator al corticotropinei; FSH, hormon foliculo-stimulant; GH, hormon de creștere; GHRH, hormon eliberator al hormonului de creștere; IGF, factor de creștere similar insulinei; LH, hormon luteinizant; LHRH, hormon eliberator al hormonului luteinizant; TRH hormon eliberator al tirotropinei; TSH, hormon stimulator al tiroidei.

cum ar fi imunohistochimia sau hibridizarea in situ arată că aceste tumori produc adesea mici cantități de LH și FSH sau subunitatea α a LH, FSH și TSH, și ocazional ACTH.

Există vreun deficit hormonal?

Examinarea clinică poate oferi indicii; astfel, statura mica la un copil cu tumoră hipofizară este probabil datorată deficitului de GH. Un adult cu astenie fizică importantă și paloare cutanată ar putea avea deficit de TSH și/sau ACTH. Deficitele parțiale pot să nu fie evidente clinic și să necesite testare specifică pentru confirmarea diagnosticului (**Cadranul 21.7**).

Tratamentul

Tratamentul depinde de tipul și dimensiunea tumorii (**Cadranul 21.8**). Deciziile privind tratamentul unei tumori hipofizare se iau în cadrul întâlnirilor multidisciplinare, care cuprind un endocrinolog, specialist în chirurgie hipofizară și radiolog. În general, terapia are 3 obiective: îndepărtarea sau controlul volumului tumoral, reducerea hipersecreției hormonale și substituirea deficitelor hormonale.

Îndepărtarea sau controlul volumului tumoral

Aceasta este necesară numai dacă tumora este suficient de mare pentru a cauza, sau ar putea cauza efecte compresive pe structurile învecinate, sau dacă produce exces hormonal. Tumorile mici care nu se asociază cu simptome semnificative, care nu au efecte compresive sau consecințe endocrine, pot fi monitorizate cu evaluări adecvate clinic, de câmp vizual, imagistice și hormonale.

- ***Chirurgia*** pe cale trans-sfenoidală reprezintă de obicei tratamentul de elecție. Tumorile foarte mari sunt uneori extirpate prin abord deschis transcranian (de obicei transfrontal).
- ***Radioterapia*** – cu accelerator linear convențional sau tehnici stereotactice mai noi– este de obicei folosită atunci când chirurgia este incompletă sau nu se poate realiza. Radioterapia controlează dar rareori elimină volumul tumoral. Regimul convențional constă într-o doză de 45Gy, administrată în 20–25 ședințe via 3 câmpuri.

Cadranul 21.8 Comparație între tratamentele primare ale tumorilor hipofizare

Metodă de tratament	Avantaje	Dezvantaje
Chirurgical		
Adenomectomie transfenoidală sau hipofizectomie	Procedură relativ minoră Potential curativă pentru micro-adenoame și macroadenoame mai mici	Unele extensii extraselare pot fi inaccesibile Risc de rinolicvoree și meningită
Calea transcraniană (de obicei transfrontală)	Acces bun la regiunea supraselară	Procedură majoră; pericol de afectare a lobului frontal Risc crescut de dezvoltare a hipopituitarismului
Radioterapie		
Radioterapie externă (40–50 Gy)	Non-invazivă Reduce rata recurențelor după chirurgie	Acțiune lentă, frecvent pe parcursul mai multor ani Nu întotdeauna eficientă Posibil risc tardiv de inducere tumorală
Stereotactică	Administrare precisă de doze mari leziunii	Date limitate de urmărire pe termen lung
Medical		
Agoniști dopaminergici (ex. bromocriptină, cabergolină)	Non-invaziv; reversibil	De obicei nu este curativ; o minoritate de efecte adverse semnificative Posibile reacții fibrotice
Analogi de somatostatină (octreotid, lanreotid)	Non-invazivă, reversibilă	De obicei necurativă; produce litiază biliară; costisitoare
Antagonist de receptor al hormonului de creștere (pegvisomant)	Înalt selective	De obicei nu este curativ; foarte costisitor

Cadranul 21.9 Terapie de substituție pentru hipopituitarism

Axa	Terapie de substituție uzuală
Suprarenală	Hidrocortizon 15–25 mg zilnic (doza de inițiere 10 mg dimineața la trezire/5 mg la prânz/5 mg seara) (În mod normal nu este necesară substituție mineralocorticoidă)
Tiroidă	Levotiroxină 100–150 µg zilnic
Gonadică	
Bărbați	Testostosteron intramuscular, oral, transdermic sau implant
Femei	Estrogen/progesteron ciclic, oral sau sub formă de plasture
Fertilitate	HCG plus FSH (purificat sau recombinant) sau GnRH pulsatil pentru a induce dezvoltare testiculară, spermatogeneza sau ovulație
Creștere	GH uman recombinant folosit de rutină pentru a induce creșterea normală la copii
	Posibil și ca terapie de substituție la adulți, unde GH are efecte pe masa musculară și starea de bine
Sete	Desmopresină 10–20 µg 1–3 ori pe zi ca spray nazal sau 100–200 µg de 3 ori pe zi oral Carbamazepină, tiazide și clorpropamidă sunt exceptional utilizate în diabetul insipid ușor
Glanda mamară (inhibare prolactină)	Agonist dopaminergic (ex. cabergolină 500 µg săptămânal)

FSH, hormon foliculostimulant; GH, hormon de creștere; HCG, gonadotrofina corionică umană.

Tehnicile stereotactice folosesc fie acceleratorul linear, fie multiple surse de cobalt („gamma-knife").

- ***Terapia medicamentoasă*** cu analogi de somatostatină și/sau agoniști dopaminergici produce uneori scăderea volumului tumoral în anumite tipuri specifice de tumori (vezi p. 638) și, dacă este eficientă, poate fi folosită ca terapie primară, în special în cazul prolactinoamelor.

Reducerea hipersecreției hormonale

Aceasta se obține de obicei prin intervenția chirurgicală dar uneori prin tratament medicamentos. Controlul hormonal poate fi obținut cu agoniști dopaminergici pentru prolactinoame sau analogi de somatostatină în acromegalie dar secreția de ACTH nu poate fi de cele mai multe ori controlată prin mijloace medicale. Antagoniștii de GH sunt de asemenea disponibili pentru tratamentul acromegaliei (vezi p. 638).

Substituția deficitelor hormonale

Vezi **Cadranul 21.9**. Substituția deficitelor hormonale, adică a hipopituitarismului, este tratată la pagina 597.

Diagnosticul diferențial al formațiunilor hipofizare sau hipotalamice

Deși adenoamele hipofizare sunt cele mai comune formațiuni tumorale hipofizare (90%), o varietate de alte condiții patologice se pot prezenta ca leziuni hipofizare sau hipotalamice și trebuie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial.

Alte tumori

- ***Craniofaringiomul*** (1–2%), o tumoră a regiunii hipotalamice, de obicei chistică, frecvent calcificată, care ia naștere din punga Rathke. Este cea mai comună tumoră hipotalamo-hipofizară la copii dar poate apărea la orice vârstă (**Fig. 21.9**).

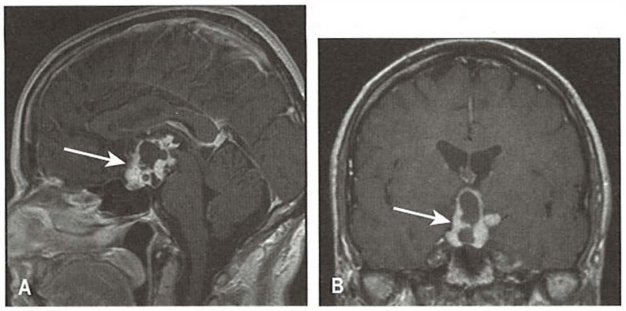


Fig. 21.9 Craniofaringiom (săgeata): masa supraselară și hipofizară partial chistică. (A) IRM sagital. (B) IRM coronal.

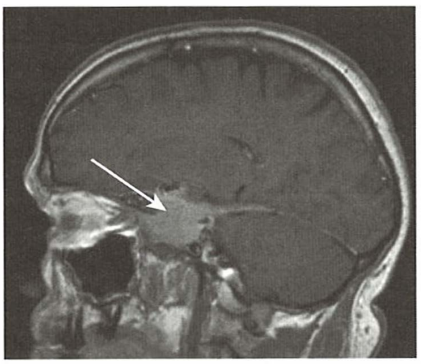


Fig. 21.10 Meningiom (săgeata) ce cuprinde fosa hipofizară. De remarcat „dural tail", semn tipic.

- ***Tumori*** mai puțin comune includ meningioame (**Fig. 21.10**), glioame, condroame, germinoame și pinealoame. Carcinoamele primitive hipofizare sunt foarte rare dar ocazional tumorile secretante de prolactină sau ACTH au un comportament agresiv necesitând chimioterapie suplimentar față de tratamentul convențional. Ocazional metastaze ale altor malignități se prezintă ca tumori hipofizare, tipic însoțite de cefalee și diabet insipid.

Hipofizita și alte formațiuni inflamatorii

O varietate de leziuni inflamatorii pot interesa hipofiza sau hipotalamusul. Acestea includ condiții rare specifice hipofizei (ex. hipofizita autoimună limfocitară, hipofizita cu celule gigante, hipofizita postpartum), sau manifestări hipofizare ale unor procese patologice generalizate (sarcoidoză, histiocitoza cu celule Langerhans, granulomatoza cu poliangeita). Aceste leziuni pot fi asociate cu diabet insipid și/sau hipopituitarism.

Alte leziuni

Anevrisme de arteră carotidă pot mima tumori hipofizare și trebuie diagnosticate anterior intervenției chirurgicale. Unele leziuni chistice precum chiste arahnoide sau chiste de pungă Rathke se pot și ele prezenta ca formațiuni hipofizare.

Hipopituitarismul

Fiziopatologie

Deficitele de hormoni hipotalamici cu rol stimulator asupra adenohipofizei sau de hormoni tropi hipofizari pot fi selective sau multiple. Astfel există deficite izolate de GH, LH/FSH, ACTH, TSH și vasopresină (ADH), unele din aceste cazuri fiind genetice și congenitale, altele sporadice, cu etiologie autoimună sau idiopatice.

Deficitele multiple sunt de obicei rezultatul unei creșteri tumorale sau a unui alt tip de leziune distructivă. În general are loc pierderea progresivă a funcției hipofizei anterioare, GH-ul și gonadotropii fiind

Cadranul 21.10 Cauze de hipopituitarism

Congenitale
- Deficit izolat de hormoni hipofizari (ex. sindrom Kallman)
- Mutații *POU1F1 (Pit-1), Prop1, HESX1*

Infecțioase
- Meningita bazală (ex. tuberculoză)
- Encefalită
- Sifilis

Vasculare
- Apoplexie hipofizară
- Sindrom Sheehan (necroză postpartum)
- Anevrism de arteră carotidă

Imunologice
- Hipofizita autoimună (limfocitară)
- Anticorpi antihipofizari

Neoplazice
- Tumoră hipofizară sau hipotalamică
- Craniofaringiom
- Meningiom
- Gliom
- Pinealom
- Metastaze, în special de carcinom mamar
- Limfom

Traumatice
- Fractură de bază de craniu
- Chirurgie, în special transfrontală
- Traumatism perinatal

Infiltrative
- Sarcoidoză
- Histiocitoza Langerhans
- Hemocromatoza ereditară
- Hipofizită:
  - Postpartum
  - Cu celule gigante

Altele
- Afectare postiradiere
- Fibroză
- Chimioterapie
- Imunoterapie (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)
- Sindrom de șa goală

Funcționale
- Anorexia nervosa
- Malnutriție
- Privare emoțională

de obicei primii hormoni afectați. Hiperprolactinemia apare relativ precoce din cauza pierderii controlului tonic inhibitor al dopaminei asupra secreției de prolactină. TSH și ACTH sunt de obicei ultimii hormoni afectați.

Panhipopituitarismul se referă la deficitul tuturor hormonilor hipofizari; este cel mai adesea rezultatul unei tumori hipofizare, al chirurgiei sau radioterapiei. Secreția de vasopresină (ADH) este semnificativ afectată numai dacă hipotalamusul este invadat de o tumoră hipotalamică sau de extensia supraselară majoră a unei formațiunii hipofizare, sau dacă există un proces infiltrativ sau inflamator. Deficitul hipofizei posterioare însoțit de diabet insipid apare rar în adenoamele hipofizare necomplicate.

Genetica

O serie de gene sunt responsabile de dezvoltarea hipofizei anterioare, influențând interacțiunea dintre moleculele-semnal și factorii de transcripție. De exemplu mutații ale *PROP1* și *POU1F1* (numită anterior *PIT-1*) împiedică diferențierea celulelor hipofizei anterioare (precursoare ale celulelor somatotrofe, lactotrofe, tirotrofe și gonadotrofe), ducând la deficite ale GH-ului, prolactinei, TSH-ului și hormonului eliberator al gonadotropilor (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone). În plus, mutații de novo ale genelor receptorului de GH sau ale hormonului eliberator al GH-ului (GHRH, growth hormone-releasing hormone) au fost identificate, explicând patogenia deficitului izolat de GH la unii copii. În ciuda acestor progrese, majoritatea cazurilor de hipopituitarism nu au cauze genetice specifice identificabile.

Etiologie

Afecțiunile care produc hipopituitarism sunt ilustrate în **Cadranul 21.10**. Tumorile hipofizare și hipotalamice împreună cu tratamentul chirurgical sau radioterapia sunt cele mai comune cauze.

Tablou clinic

Semnele și simptomele sunt dependente de magnitudinea deficitelor hipotalamice și/sau hipofizare astfel că deficitele ușoare pot să nu fie simptomatice. În general, simptomele deficitului unui hormon stimulator hipofizar sunt identice cu cele ale deficitului primar al glandei endocrine periferice (ex. deficitul de TSH și hipotiroidismul primar se manifestă similar, adică cu simptome cauzate de lipsa secreției de hormoni tiroidieni).

- ***Hipotiroidismul, hipocorticismul, hipogonadismul secundar și deficitul de GH*** se manifestă prin astenie modificarea stării generale și reducerea calității vieții.
- ***Hipotiroidismul*** determină creștere ponderală, încetinirea proceselor de gândire și acțiune, uscăciunea pielii, intoleranță la frig, constipație, bradicardie și hipotermie.
- ***Hipocorticismul*** produce hipotensiune ușoară, hiponatremie dar afecțiunile intercurente severe se pot complica cu colaps cardiovascular.
- ***Hipogonadismul*** induce scăderea libidoului, pierderea pilozității sexuale secundare, amenoree și disfuncție erectilă și osteoporoză.
- ***Hiperprolactineemia*** poate cauza galactoree și hipogonadism, inclusiv amenoree.
- ***Deficitul de GH*** se asociază cu oprirea creșterii la copii și afectarea calității vieții la unii adulți.
- ***Creștere ponderală*** (din cauza hipotiroidismului – vezi mai sus), sau ***scădere ponderală*** în deficitele combinate severe.
- ***Panhipopituitarismul*** cu evoluție îndelungată duce la tabloul clasic de tegumente palide și lipsite de pilozitate („piele de alabastru").

Sindroame particulare însoțite de hipopituitarism sunt descrise mai jos.

Sindromul Kallmann

Reprezintă deficit izolat de hormon stimulator al gonadotropilor (GnRH) (vezi p. 626) cauzat de mutații ale genei *KAL1* situată pe brațul scurt (p) al cromozomului X. Clasic, sindromul Kallmann produce anosmie deoarece gena *KAL1* codifică informația necesară producției de anosmină, care are rol atât în dezvoltarea sistemului olfactiv cât și în migrarea neuronilor secretanți de GnRH.

Displazia septo-optică

Acest sindrom congenital rar (rareori asociat cu mutații ale genei *HESX1*), se prezintă în copilărie cu două din următoarele trei elemente ale triadei clinice: anomalii cerebrale de linie mijlocie, hipoplazia nervului optic și hipopituitarism.

Sindromul Sheehan

Acesta este datorat infarctului hipofizar ca urmare a hemoragiei postpartum; este rar în țările dezvoltate, dar nu este neobișnuit în țările fără servicii de obstetrică bine dezvoltate.

Apoplexia hipofizară

Ocazional o tumoră hipofizară poate crește rapid din cauza unui infarct sau a unei hemoragii. Aceasta poate produce cefalee severă, diplopie și pierdere severă și bruscă a acuității vizuale, uneori urmată de hipopituitarism acut amenințător de viață. Adeseori apoplexia hipofizară poate fi tratată conservator cu substituție hormonală și monitorizare vizuală strictă, dar dacă apare deteriorare rapidă a acuității vizuale și a câmpului vizual, decompresia chirurgicală a chiasmei optice poate fi necesară (**Fig. 21.11**).

Sindromul „Empty sella"

Uneori imagistica hipofizară poate raporta descrierea de „empty sella" (șa goală). Aceasta poate fi datorată unui defect al diafragmei cu extensie a spațiului subarahnoidian (herniere a cisternei), sau poate fi consecința infarctizării spontane sau regresiei unei tumori hipofizare. Întreaga sau mare parte a șeii turcești este aparent lipsită de țesut

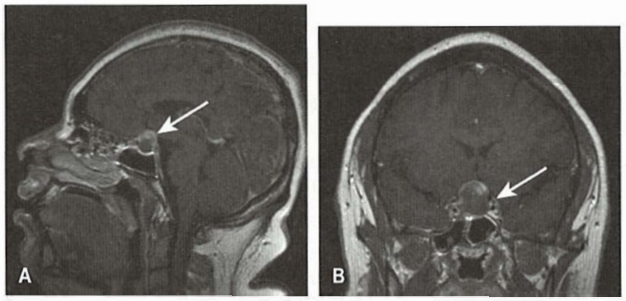


Fig. 21.11 Apoplexie hipofizară. Este evidențiată o zonă hiperintensă de hemoragie în partea superioară a adenomului hipofizar (săgeată). (A) IRM sagital. (B) IRM coronal.

hipofizar dar, în ciuda acestui fapt, funcția hipofizară este de obicei normală, hipofiza fiind plasată excentric și placată pe unul din pereții șeii.

Investigații

Fiecare axă a sistemului hipotalamo-hipofizar necesită în general o investigație separată. Totuși, o funcție gonadală normală la femei, evidențiată prin prezența ciclului menstrual regulat, face investigarea acestei axe nenecesară.

Investigațiile variază de la simpla măsurarea a nivelelor hormonale bazale (ex. TSH și free T4 pentru axa tiroidiană) până la teste de stimulare a rezervei hipofizare (vezi **Cadranul 21.7**). Evaluarea axei hipotalamo-hipofizaro-adrenale (HHA) este complexă: deși rezultatele pot varia în funcție de testul folosit, nivele bazale ale cortizolului (ora 9 dimineața) peste 400 nmol/L de obicei indică o rezervă adrenal adecvată, în timp ce nivele sub 100 nmol/L prezic un răspuns inadecvat la stres. În multe cazuri, nivelele bazale nu sunt concludente și folosirea unui test dinamic este esențială. Testul de toleranță la insulină (**Cadranul 21.11**) este considerat standardul de aur, dar testul scurt de stimulare la ACTH (vezi **Cadranul 21.5**), deși o măsură indirectă, este folosit de mulți pentru a testa de rutină statusului HHA cu condiția să fie efectuat la distanță de minim 6 săptămâni de orice agresiune hipofizară. Deficitul de ACTH este uneori foarte greu de diferențiat de o axă HHA normală, necesitând multă experiență.

Tratament

- Hormonii glucocorticoizi și tiroidieni sunt esențiali pentru viață. Ambii pot fi administrați ca preparate substitutive pe cale orală, hidrocortizon și respectiv levotiroxină, la fel ca în insuficiența adrenală, respectiv tiroidiană primară. Obiectivul este reechilibrarea pacientului din punct de vedere clinic și biochimic (vezi **Cadranul 21.9**); monitorizarea substituției cu levotiroxină se face prin teste hormonale tiroidiene de rutină, în timp ce în cazul substituției cu hidrocortizon se recomandă mai degraba monitorizarea răspunsului clinic. ***Notă:*** Substituția tiroidiană nu trebuie începută până nu este evaluată funcția suprarenală și demonstrată ca fiind normală sau înainte de inițierea substituției glucocorticoide deoarece, în caz contrar, administrarea de levotiroxină poate precipita o criză adrenală.
- Substituția cu hormoni sexuali se face cu testosteron la bărbați și o combinație de estrogeni și progesteron la femei, având ca scop controlul simptomelor și prevenția complicațiilor pe termen lung asociate deficitului hormonal (ex. osteoporoză).
- Când se dorește fertilitatea, funcția gonadală poate fi stimulată direct prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG, human chorionic gonadotrophin, cu efect similar cu LH) sau de gonadotropi purificați sau de biosinteză, sau indirect prin administrare pulsatilă de hormon eliberator al gonadotropilor (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone) cunoscut și ca hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone) dacă funcția gonadotropă este intactă; utilizarea acestor preparate trebuie restricționată la unități specializate.
- Substituția cu GH este administrată la copii pentru promovarea creșterii, sub controlul unui endocrinolog pediatru. Dacă adolescentul rămâne cu deficit de GH după atingerea înălțimii adulte, substituția cu GH poate fi continuată până la jumătatea decadei a treia pentru a maximiza masa musculară și osoasă. În deficitul de GH la adult, substituția cu GH ameliorează compoziția corporală, capacitatea de muncă, profilul lipidic alterat asociat cu un risc cardiovascular crescut. În plus, se asociază frecvent și cu un beneficiu simptomatic semnificativ. Conform Institutului național pentru excelență în sănătate și îngrijire (NICE), substituția cu GH este recomandată copiilor și adolescenților cu deficit de GH, dar și adulților cu deficit sever de GH și afectare semnificativă a calității vieții. Costul acestei terapii este mare, în Marea Britanie atingând £2.500–6.000 anual.
- Deficitul de glucocorticoizi poate masca o capacitate de concentrare a urinii alterată, astfel că diabetul insipid poate să devină aparent numai după inițierea substituției glucocorticoide, glucocorticoizii fiind necesari pentru excreția apei libere.

Cadranul 21.11 Test de toleranță la insulină

Indicații
- Diagnosticul sau excluderea deficitului de ACTH sau GH

Procedură
- Se explică pacientului testul și se obține consimțământul
- Trebuie efectuat numai în centre specializate cu experiență
- Înainte de efectuare trebuie excluse afectarea cardiovasculară (EKG), epilepsia, pierderi de conștiență neexplicate; se exclude de asemenea, hipopituitarismul sever netratat (cortizolul bazal trebuie să fie >100 nmol/L, free T4 normal)
- Hidrocortizon i.v. și glucoză disponibile pentru urgență
- Post nocturn, începe la ora 08:00–09:00
- Insulina rapidă 0,15 U/kg, i.v. la momentul 0
- Recoltare: glicemie, cortizol și GH la momentul 0,30,45,60, 90 și 120 min

Răspuns normal
- Cortizolul crește peste 550 nmol/L
- GH crește peste 7 ng/L (deficit sever = <3 ng/L (<9 mU/L))
- Glicemia trebuie să fie <2,2 mmol/L pentru a induce un răspuns adecvat la stres

[a]Intervalul de referință exact pentru cortisol poate varia în funcție de test și laborator, și trebuie folosit cel adecvat.
ACTH, hormon adrenocorticotrop; EKG, electrocardiogramă; GH, hormon de creștere.

Lecturi suplimentare

Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol* 2005; 63:121–130.
National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE Technology Appraisal 64: Human Growth Hormone (Somatotropin) in Adults with Growth Hormone Deficiency*. NICE 2003; http://www.nice.org.uk/guidance/ta64.
Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol* 2011; 74:9–20.
Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369:1151–1470.

AXA HIPOTALAMO-HIPOFIZO-ADRENALĂ

Anatomie și fiziologie

Glandele suprarenale (**Cadranul 21.12**) cântăresc împreună 8–10 g și conțin o zonă corticală situată la periferie, înconjurând zona medulară situată la interior. Corticala sau corticosuprarenala este alcătuită din trei zone: zona glomerulară, care produce aldosteron sub controlul sistemului renină angiotensină și respectiv zona fasciculată și zona

Cadranul 21.12 Hormonii și receptorii axei hipotalamo-hipofizo-adrenale

Hormon	Sursă	Loc de acțiune	Structură hormonală	Receptor	Activitate postreceptor
Hormon eliberator al corticotropinei (CRH)	Hipotalamus	Hipofiză	Peptid – 41 AA	Receptor Membranar – 7TM CRF1	Proteina G AMPc
Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)	Hipofiză	Suprarenală	Peptid 39 AA	Receptor Membranar 7TM ACTHR (MCR2)	Proteina G AMPc
Cortizol	Suprarenală	Toate țesuturile	Inel sterolic	Receptor GRα nuclear	Transcripția GRE

7TM, cu 7 domenii transmembranare (receptor cuplat cu proteina G); AA, aminoacizi; GRE element de răspuns glucocorticoid (glucocorticoid response element).

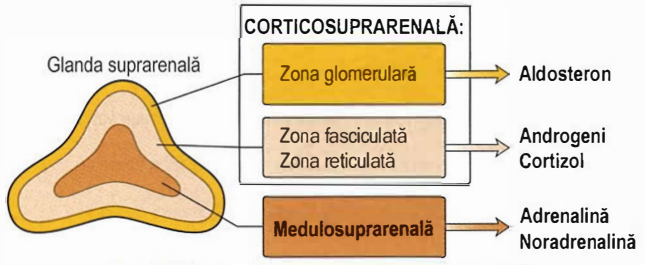


Fig. 21.12 Glanda suprarenală și hormonii săi.

reticulată care produc glucocorticoizi, cortizol și steroizi sexuali și androgeni fiind controlate de axa HHA. Medulosuprarenala sintetizează, depozitează și secretă catecolamine (vezi mai jos și **Fig. 21.12**).

Corticosuprarenala

Steroizii produși de corticosuprarenală sunt grupați în 3 clase, în funcție de efectele fiziologice predominante: glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni.

Glucocorticoizii

Aceștia sunt numiți astfel după efectele lor pe metabolismul carbohidraților. Cele mai importante efecte ale glucocorticoizilor sunt prezentate în **Cadranul 21.13**. Ei acționează fixându-se pe receptorii intracelulari specifici și se combină cu proteine coactivatoare pentru a se lega apoi de o porțiune a ADN-ului (GRE, glucocorticoid response element), având ca rezultat transcripția genică specifică. Acțiunea glucocorticoizilor este modificată local de acțiunea 11β-hidroxisteroid dehidrogenazei (11βHSD). 11βHSD tip 1 convertește cortizonul inactiv în cortizol activ, amplificând astfel semnalul hormonal, în timp ce 11βHSD tip 2 are efect opus.

Clasificarea celor mai comuni steroizi în funcție de potență este ilustrată în **Cadranul 21.14**.

Mineralocorticoizi

Efectul predominant al mineralocorticoizilor este asupra balanței extracelulare a sodiului și potasiului acționând în tubul control distal. Aldosteronul, produs exclusiv în zona glomerulară, este principalul mineralocorticoid principal (aprox. 50%); corticosteronul are și el o mică contribuție la activitatea mineralocorticoidă globală. Mineralocorticoizii acționează pe receptorii corticosteroizi de tip 1 în timp ce glucocorticizii acționează pe receptorii de tip 2, acești receptori având structură similară. Activitatea mineralocorticoidă a cortizolului este slabă dar cortizolul este prezent în concentrații considerabil mai mari. Receptorul mineralocorticoid din rinichi este protejat de acest exces prin conversia intrarenală a cortizolului la cortizon de către 11βHSD tip 2.

Cadranul 21.13 Acțiunile majore ale glucocorticoizilor

Crește sau stimulează:
- Gluconeogeneza
- Depunere glicogen
- Catabolism proteic
- Depunere de țesut adipos
- Retenție salină
- Pierdere de potasiu
- Clearance apă liberă
- Producție de acid uric
- Neutrofile circulante

Scade sau inhibă:
- Sinteza proteică
- Răspunsul gazdei la infecții
- Transformarea limfocitelor
- Hipersensibilitate întârziată
- Limfocite circulante
- Eozinofile circulante

Cadranul 21.14 Potența relativă a cantităților normale de steroizi uzuali naturali și sintetici – în concentrații echivalente

Steroid	Efect glucocorticoid	Efect mineralocorticoid
Cortizol (hidrocortizon)[a]	1	1
Prednisolon	4	0,7
Dexametazonă	40	2
Aldosteron	0,1	400
Fludrocortizon	10	400

[a]Cortizol este arbitrar definit ca 1.

Androgenii

Deși sunt secretați în cantități considerabile, majoritatea androgenilor au o activitate androgenică intrinsecă relativ slabă dacă nu sunt metabolizați periferic la testosteron sau dihidrotestosteron. Dihidrotestosteronul rezultă din conversia testosteronului sub acțiunea 5α-reductazei și este un agonist potent al receptorului androgenic. Receptorul androgenic a fost bine caracterizat și mutații ale genei ce codifică acest receptor pot produce sindroame de rezistență la androgeni.

Biochimie

Toți steroizii au aceeași structură de bază (**Fig. 21.13B**), cu mici diferențe de structură chimică între ei. Căile majore de biosinteză sunt ilustrate în **Fig. 21.13A**.

Fiziologie

Sinteza ***hormonilor glucocorticoizi*** de către suprarenală este sub control hipotalamo-hipofizar (**Fig. 21.14**).

Hormonul eliberator al corticotropinei (CRH, corticotrophin-releasing hormone) este secretat în hipotalamus ca răspuns la ritmul circadian, stres și alți stimuli. CRH coboară prin sistemul port și stimulează eliberarea de ACTH din hipofiza anterioară. Vasopresina hipotalamică (ADH, hormon antidiuretic) stimulează de asemenea secreția de ACTH și acționează sinergic. ACTH este derivat din

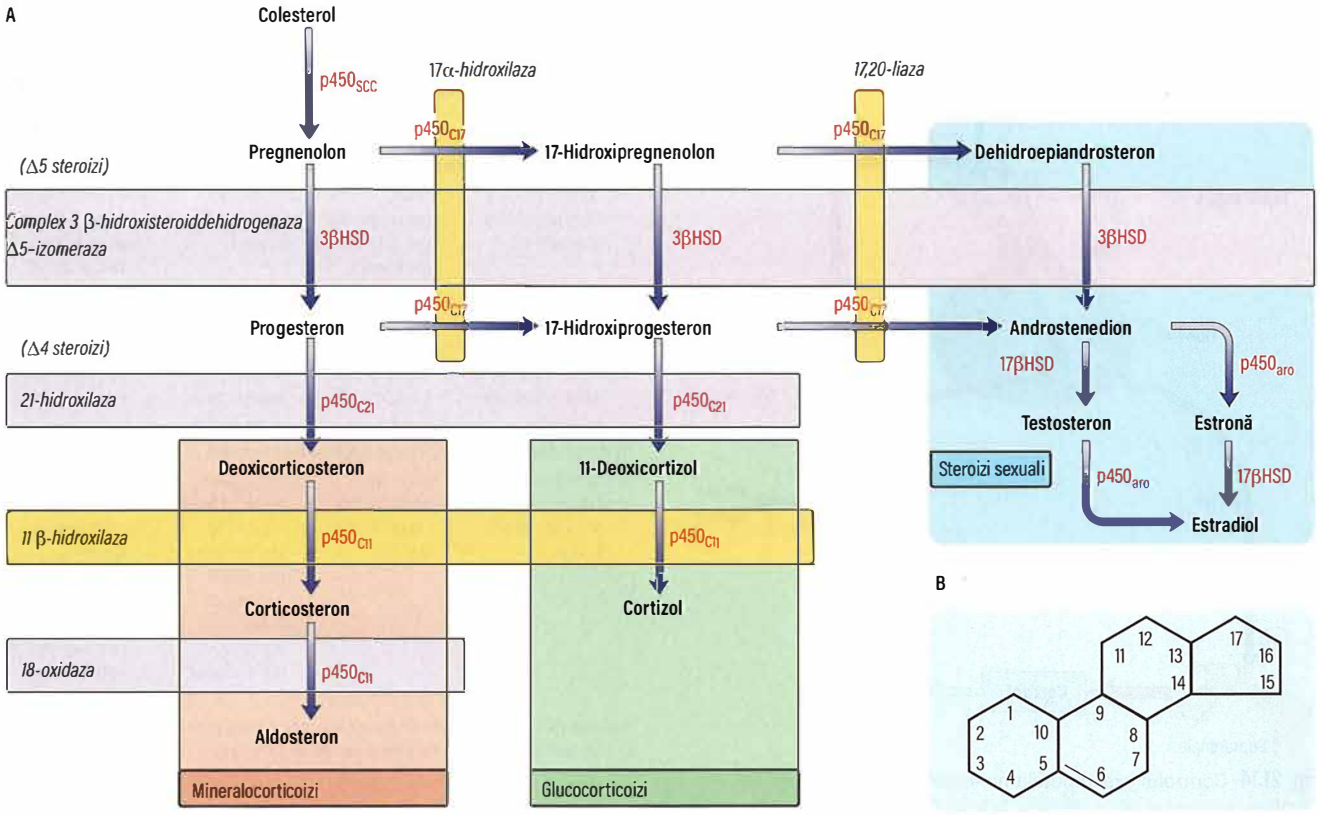


Fig. 21.13 Căile de sinteză și moleculele căii steroide. (A) Căile de sinteză sterolică majore ale steroizilor. Hormonii steroizi sunt sintetizați în glandele suprarenale și gonade dintr-un substrat initial printr-o serie de etape enzimatice interconectate. Reacțiile catalizate sunt ilustrate prin cadrane umbrite cu legendă cu caractere italice. Identitatea moleculară a enzimelor este ilustrată în roșu, unele catalizează mai mult de o reacție. Enzimele p 450 se găsesc în mitocondrii, 3 beta hidrosteroid dehidrogenaza (3beta HSD) în citoplasmă; 17βHSD și p450aro (aromatază) se găsesc în principal în gonade. (B) Molecula steroidică.

prohormonul pro-opiomelanocortină (POMC), care este procesat în hipofiză pentru a produce ACTH și câteva alte peptide, inclusiv beta-lipotropină și beta-endorfină. Multe din aceste peptide inclusiv ACTH, conțin secvențe similare hormonului stimulator al melanocitelor (MSH, melanocyte-stimulating hormone), care produc pigmentare atunci când nivelurile de ACTH sunt marcat crescute ca în boala Addison.

ACTH circulant stimulează secreția de cortizol în suprarenală. Cortizolul secretat (sau orice alt corticosteroid sintetic administrat pacientului) are o secreție frenatoare asupra secreției hipotalamice de CRH/hipofizare de ACTH (feedback negativ). Set-pointul acestui sistem variază în cursul zilei fiind influențat de ritmul circadian și este de obicei depășit sau anulat de stresul sever. Spre deosebire de cortizol, mineralocorticoizii și steroizii sexuali nu au efecte frenatoare asupra secreției CRH/ACTH.

De aceea, suprarenalectomia sau alte leziuni suprarenaliene (ex. boala Addison), se caracterizează prin secreție de cortizol redusă sau absentă și în consecință nivele de ACTH crește.

Secreția de ***mineralocorticoizi*** este controlată în principal de sistemul renină-angiotensină-aldosteron (vezi p. 1346).

Investigarea anomaliilor secreției glucocorticoide

Concentrațiile bazale

Secreția de cortizol are un ritm circadian și crește ca răspuns la stres. Instrucțiuni de recoltare cortisol sangvin:

- Momentul recoltării trebuie înregistrat.
- Dacă pacientul este investigat pentru deficit, cortizolul bazal trebuie recoltat dimineața între 8 și 10, în apropierea vârfului variației circadiene.
- Înainte de recoltare se evită stresul.
- Trebuie folosite intervalele de referință adecvate (pentru moment și metoda de analiză).

Măsurarea nivelelor de ACTH este necesară și indicată doar atunci când a fost identificată o tulburare a liniei glucocorticoide. În acest caz un eșantion de plasmă este recoltat și transportat pe gheață imediat la laborator.

Testele de supresie sunt utile atunci când se suspectează un exces de cortizol, testele de stimulare sunt folosite atunci când se suspectează un deficit de cortizol.

Testele de supresie cu dexametazonă

Administrarea de glucocorticoid sintetic (dexametazonă) unui subiect sănătos produce supresia nivelelor de CRH și ACTH, și astfel și a secreției endogene de cortizol (dexametazona nu interferă cu determinarea cortizolului). Sunt disponibile trei forme ale acestui test, folosite în diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cushing (**Cadranul 21.15**).

Testele de stimulare la ACTH

ACTH sintetic (tetracosactid, care constă în primii 24 de aminoacizi ai ACTH uman) este administrat pentru a testa răspunsul secretor al corticosuprarenalei (vezi **Cadranul 21.5** și **Fig. 21.5**).

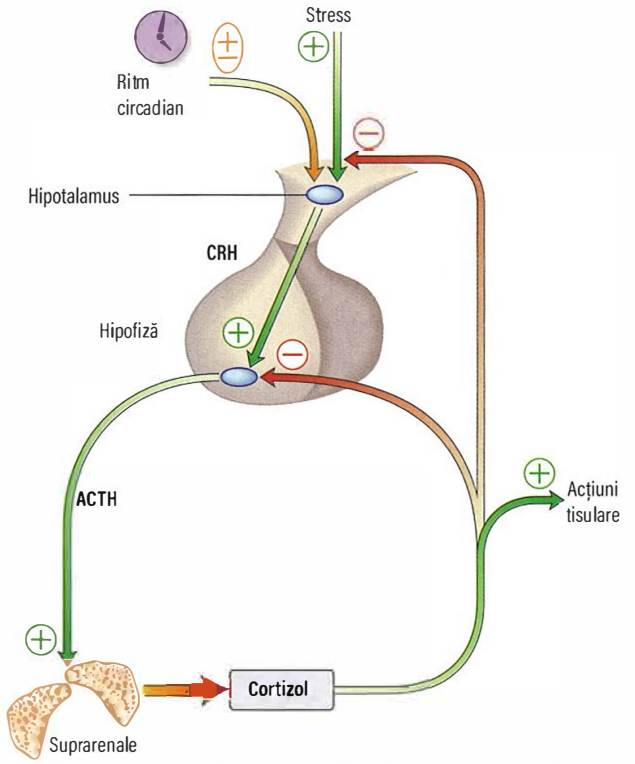


Fig. 21.14 Controlul axei hipotalamo-hipofizo-adrenale. ACTH hipofizar este secretat ca răspuns la hormonul eliberator al corticotropinei (CRH), sub influența ritmului circadian, stressului și altor factori, și stimulează secreția de cortizol din suprarenale. Cortizolul are multiple acțiuni în țesuturile periferice și exercită feedback negativ asupra hipofizei și hipotalamusului.

Cadranul 21.15 Testele de supresie la dexametazonă în diagnosticul sindromului Cushing

Test și protocol	Măsurare[a]	Rezultat normal al testului sau supresie pozitivă	Utilizare și explicații
Dexametazona (pentru sindrom Cushing): overnight (peste noapte)			
Se administrează 1 mg la culcare la ora 23:00	Cortizol plasmatic la ora 09:00 în dimineața următoare	Cortizol plasmatic <100 nmol/L	Test de screening în ambulator Unele rezultate fals positive
Testul cu „doză mică"			
0,5 mg la 6 ore Opt doze începând de la ora 09:00 în ziua 0	Cortizol plasmatic la ora 09:00 în ziua 0 și +2	Cortizol plasmatic <50 nmol/L în a doua probă	Pentru diagnosticul sindromului Cushing
Testul cu „doză mare" folosit pentru diagnosticul diferențial			
2 mg la 6 ore Opt doze începând de la ora 09:00 în ziua 0	Cortizol plasmatic la ora 09:00 în ziua 0 și +2	Cortizol plasmatic în ziua +2 <50% din valoarea din ziua 0 sugerează boală hipofizo-dependentă	Diagnostic diferențial al sindromului Cushing Boala hipofizo-dependentă se caracterizează prin supresie în aprox 90% din cazuri

[a]Valorile normale ale cortizolemiei plasmatice depind foarte mult de testul folosit; trebuie folosite intervalele de referință locale.

Cadranul 21.16 Cauze de sindrom Cushing

Afecțiuni ACTH dependente
- Adenomul hipofizar secretant de ACTH (afectiune dependentă de hipofiză) (boala Cushing)
- Tumori ectopice producătoare de ACTH

Afecțiuni ACTH independente
- Adenom suprarenal
- Carcinom suprarenal
- Steroizi exogeni

ACTH, hormon adrenocorticotrop.

Sindromul Cushing

Sindromul Cushing este reprezentat de starea clinică ce rezultă din creșterea glucocorticozilor liberi circulanți. Cea mai frecventă cauză este cea iatrogenă ce rezultă ca urmare a administrării terapeutice a steroziilor sintetici, în timp ce următoarea ca și frecvență este reprezentată de secreția endogenă de ACTH dintr-un adenom hipofizar, numită boală Cushing (vezi mai jos).

Fiziopatologie și etiologie

Sindromul Cushing spontan este rar, cu o incidență de sub 5/milion pe an.

Cauzele sindromului Cushing sunt de obicei împărțite în 2 categorii (**Cadranul 21.16**):

- Sindroame Cushing ACTH-dependente, caracterizate prin creșterea ACTH-ului circulant produs dintr-un adenom hipofizar (65% din cazuri), cunoscută ca boală Cushing, sau dintr-o tumnora ectopică, non-hipofizară, dezvoltată în altă parte a corpului, care produce ACTH (10%) având ca și consecință excesul glucocorticoid.
- Sindroame Cushing ACTH-independente, caracterizate prin secreție excesivă endogenă de cortizol (25%) de către o tumoră suprarenală sau, mai rar, de către noduli suprarenalieni, aparținând hiperplaziei primare pigmentare nodulare bilaterale (HPPN), cu supresia ACTH. Cauze rare sunt, de exemplu, cele datorate expresiei aberante a receptorilor altor hormoni (ex. GIP, peptidul insulinotrop dependent de glucoză), glucose-dependent insulinotrophic peptide, LH sau catecolamine) la nivelul celulele corticosuprarenale. Mutațiile germinale ale protein kinazei A (PKA) pot și ele conduce la apariția de adenoame și hiperplazie suprarenală.

Anamneză și examen obiectiv

Manifestările clinice ale sindromului Cushing sunt ilustrate în **Fig. 21.15**.

- ***Pigmentarea cutanată*** apare numai în cauzele ACTH dependente (cel mai frecvent în sindromul de ACTH ectopic).
- ***Aspectul cushingoid*** poate fi produs și de consum excesiv de alcool (sindrom pseudo-Cushing); fiziopatologia nu este complet înțeleasă.
- ***Alterarea toleranței la glucoză*** sau diabetul zaharat apar frecvent, mai ales în secreția ectopică de ACTH.
- ***Hipopotasemie*** datorată activității mineralocorticoide a cortizolului este frecvent întâlnită în secreția ectopică de ACTH.
- ***Hipertensiunea*** este frecventă în toate cauzele de sindrom Cushing.

Investigații

Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing este necesară parcurgerea a două etape.

Simptome

Generale
Modificări fenotipice
Creștere ponderală cu dispoziție centrală
Creșterea pilozității/acnee
Piele subțire/echimoze facile

Tulburări mentale
Depresie
Psihoză
Insomnie

Slăbiciune musculară
Dureri vertebrale

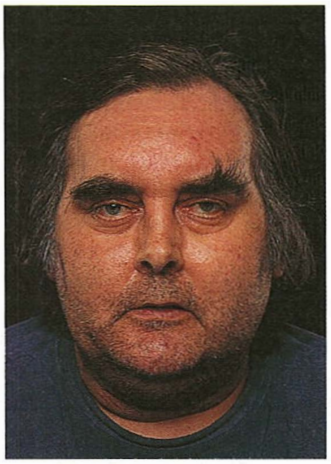
Amenoree/oligomenoree

Scăderea libidoului

Oprirea creșterii la copii

Poliurie/polidipsie

Fotografiile mai vechi pot fi utile



Semne

Generale
Pletora
Facies în lună plină
Hipertensiune
Ceafă de bizon
Obezitate centrală
Depresie/psihoză
Glicozurie
Edem

Piele
Piele subțire
Hirsutism
Acnee
Echimoze
Vindecare dificilă a plăgilor
Infecții cutanate
Vergeturi roșii sau purpurii
Pigmentare

Musculoscheletic
Osteoporoză, fracturi patologice, în special vertebre și coaste
Cifoză
Fracturi costale

Miopatie proximală
Pierderea masei musculare proximale

Fig. 21.15 Sindromul Cushing: simptome și semne. *Caracterele îngroșate sau italice* indică semnele cu cea mai mare valoare în diferențierea sindromului Cushing de obezitatea simplă sau hirsutism.

Confirmarea

Majoritatea pacienților cu obezitate și hipertensiune sau majoritatea femeilor cu obezitate și hirsutism nu au sindrom Cushing dar unele cazuri reale de sindrom Cushing pot avea o prezentare clinică relativ subtilă. Confirmarea sindromului Cushing se bazează pe demonstrarea unei secreții inadecvate de cortizol care nu este supresată de glucocorticoizi exogeni; dificultăți de diagnostic apar la pacienții cu obezitate și depresie, la care dinamica secreției de cortizol este adeseori anormală. Determinările izolate, întâmplătoare de cortizol nu au nicio valoare. Ocazional pot fi întâlniți pacienți cu forme de „sindrom Cushing ciclic", ce se caracterizează prin anomalii fluctuante.

Investigațiile necesare pentru confirmarea diagnosticului includ:

- ***Testul de inhibiție cu dexametazonă în doză mică timp de 48 de ore*** (vezi **Cadranul 21.15**). La subiecții normali cortizolul plasmatic inhibă sub 50 nmol/L, în timp ce pacienții cu sindrom Cushing nu prezintă o supresie completă a concentrațiilor plasmatice de cortizol (deşi nivelele se pot reduce substanțial în unele cazuri). Acest test are sensibilitate înaltă (>97%). Testul de supresie overnight cu 1 mg de dexametazonă este mai simplu, dar are o rată mai crescută de rezultate fals positive astfel că este utilizat frecvent ca test screening, înainte de utilizarea testului de supresie cu 2 mg de dexametazonă/zi, 48 ore.
- ***Măsurarea excreției de cortizol liber urinare 24 de ore*** este folosită ca test de screening. Este o metodă simplă dar mai puțin fiabilă; valori repetat normale fac diagnosticul improbabil, dar unii pacienți cu sindrom Cushing, aproximativ 10%, pot avea valori normale.
- ***Ritmul circadian.*** După 48 de ore de spitalizare, se recoltează probe de cortizol la ora 09:00 și al ora 24:00 (fără a preveni pacientul și în mod ideal în timp ce pacientul doarme). Subiecții normali au o variație circadiană accentuată (vezi **Fig. 21.4**), în timp ce pacienții cu Cushing au valori crescute ale cortisolului seric la miezul nopții (>100 nmol/L), deşi valorile matinale (ora 09:00) pot fi normale. Pierderea ritmului circadian demonstrată prin măsurarea ***cortizolului salivar la miezul nopții***, recoltat acasă, este tot mai mult folosită în diagnosticul și monitorizarea sindromului Cushing, eliminând necesitatea internării.
- ***Alte teste.*** Există excepții frecvente în răspunsurile așteptate la testele clasice de diagnostic pentru sindromul Cushing. Dacă după testele preliminare rămâne totuși o suspiciune clinică de sindrom Cushing, sunt indicate investigații specializate. Acestea ***pot include testul de toleranță la insulină, testul de stimulare la desmopresină*** (vezi **Cadranul 21.53**) ***testele la hormonul eliberator al corticotropinei (CRH, corticotrophin releasing hormone).***

Diagnosticul diferențial etiologic

Acesta poate fi foarte dificil dacă trebuie să ne bazăm numai pe semne și simptome deoarece toate formele etiopatogenetice pot produce sindroame Cushing identice clinic. Sindromul clasic de ACTH ectopic se caracterizează prin evoluție de scurtă durată, hiperpigmentare, scădere ponderală, hipopotasemie, diabet zaharat și concentrații plasmatice de ACTH peste 200 ng/L, dar multe tumori ectopice sunt benigne și pot mima îndeaproape boala Cushing hipofizară, atât clinic cât și biochimic. Hirsutismul sever sau virilizarea sugerează o tumoră suprarenală.

Investigațiile biochimice și radiologice pentru diagnostic includ:

- Dacă ***concentrațiile plasmatice de ACTH*** sunt scăzute sau nedetectabile (<10 ng/L) în cel puțin două ocazii diferite diagnosticul de sindrom Cushing ACTH-independent poate fi afirmat cu un grad mare de certitudine și trebuie indicate tehnici de imagistică suprarenală, precum ***CT sau IRM suprarenal***. Adenoamele și carcinoamele suprarenale ce produc sindrom Cushing sunt relativ mari și întotdeauna detectabile la CT. Carcinoamele sunt carac-

terizate prin dimensiuni foarte mari și contur neregulat, cu semne de infiltrare sau metastaze. Hiperplazia adrenală bilaterală poate fi evidențiată în sindroame Cushing ACTH-dependente sau în hiperplazia nodulară ACTH-independentă.

- ***Concentrații plasmatice de ACTH*** normale sau crescute în două sau mai multe ocazii, reprezintă un indicator important de sindrom Cushing ACTH-dependent astfel că trebuie planificate teste de imagistica hipofizară în primă instanță și teste biochimice pentru a diferenția sursele hipofizare de cele ectopice de secreție de ACTH.
- ***IRM hipofizar.*** Un adenom hipofizar poate fi identificat de IRM, dar acesta este frecvent de mici dimensiuni și poate fi nevizualizabil într-o proporție semnificativă de cazuri.
- ***Testul de supresie cu doză mare de dexametazonă*** (vezi **Cadranul 21.15**). Lipsa supresiei semnificative a cortizolului plasmatic sugerează o sursă ectopică de ACTH (sau o tumoră suprarenală).
- ***Testul la CRH***. Un răspuns exagerat al ACTH și cortizol la CRH exogen sugerează boală Cushing hipofizară, deoarece sursele ectopice răspund rareori.
- ***Radiografie toracică.*** Un carcinom bronhopulmonar sau carcinoid bronșic trebuie căutat. Leziunile carcinoide pot fi de dimensiuni foarte mici; atunci când suspiciunea este de sindrom ACTH ectopic, trebuie efectuat un examen CT complet pulmonar, mediastinal și abdominal.

Investigații suplimentare pot include:

- ***Cateterizarea selectivă*** a sinusului pietros inferior cu măsurarea ACTH-ului în leziunile hipofizare, sau probe sangvine recoltate din mai multe părți ale corpului pentru a căuta surse ectopice.
- ***Octreotidul radiomarcat*** (octreotid ^{111}In) este ocazional de ajutor în localizarea sursei de ACTH ectopic.

Tratament

Sindromul Cushing

Un tratament eficace care normalizează profilul biochimic trebuie să conducă și la dispariția manifestărilor clinice. Pacienții cu Cushing netratat prezintă un prognostic rezervat, decesul fiind posibil prin tromboembolism venos, hipertensiune, infarct miocardic, infecție sau insuficiență cardiacă. Indiferent de etiologie, hipersecreția de cortisol trebuie controlată preoperator sau înaintea radioterapiei. Altfel, operațiile pacienților nepregătiți anterior, se asociază cu morbiditate și mortalitate crescută, mai ales dacă este necesară o intervenție chirurgicală abdominală.

Medicamentul cel mai folosit este ***metirapon***, un inhibitor de 11β-hidroxilază, care este administrat în doze de 750 mg–4 g zilnic în 3–4 prize. ***Ketoconazol*** (200 mg de trei ori pe zi) este de asemenea folosit și are acțiune sinergică cu metiraponul. Cortizolul plasmatic trebuie monitorizat, țința fiind reducerea nivelului mediu zilnic la 150–300 nmol/L, echivalentul ratei de producție normală. ***Aminoglutetimid, trilostan*** (care inhibă reversibil 3-hidroxisteroid dehidrogenaza) și ***etomidat*** perfuzabil (în cazurile severe) sunt și ele folosite ocazional.

Alegerea în continuare a tratamentului depinde de cauză.

Boala Cushing (adenom hipofizar secretant de ACTH-hipercortizolism de origine hipofizară)

- Tratamentul de elecție este reprezentat de ***excizia trans-sfenoidală a tumorii***. Adenomectomia selectivă conduce aproape întotdeauna la un deficit de ACTH imediat postoperator, acesta fiind însă un semn de prognostic bun. Global, chirurgia hipofizară induce remisia în 75–80% din cazuri, dar rezultatele variază considerabil și prezența unui chirurg experimentat este esențială.
- ***Iradierea hipofizară externă***, atunci când este administrată exclusiv, are efecte lente, fiind eficientă în doar 50–60% din cazurile cu urmărire îndelungată; prin urmare, este folosită în principal după eșecul chirurgiei hipofizare. Copiii răspund mai bine la radioterapie, cu o rată de vindecare de 80%. Radioterapia stereotactică poate fi utilă în cazuri selecționate.
- ***Terapia medicamentoasă*** acționând pentru a reduce secreția de ACTH (ex. bromocriptină, cabergolină, ciproheptadină) este rareori eficientă. Analogul de somatostatină – pasireotidul poate oferi controlul medical al bolii Cushing la unii pacienți, dar utilizarea lui se însoțește frecvent cu apariția hiperglicemiei, ca efect advers. Adenoamele corticotrope agresive pot răspunde la terapie cu temozolomid.
- ***Suprarenalectomia bilaterală*** reprezintă ultimă resursă terapeutică eficientă, indicată atunci când nu s-a reușit controlul bolii prin celelalte mijloace (vezi sindromul Nelson mai jos). Aceasta poate fi efectuată pe cale laparoscopică.

Sindromul Cushing datorat altor cauze

Adenoamele suprarenale se pretează foarte bine la extirpare laparoscopică. Supresia glandei suprarenale contralaterale poate dura un an sau mai mult.

Carcinoamele suprarenale sunt foarte agresive și cu prognostic nefavorabil. În general, dacă nu există metastaze numeroase, volumul tumoral trebuie redus chirurgical. Medicamentul ce efect adrenolitic, mitotanul, poate inhiba creșterea tumorală și prelungi supraviețuirea, dar poate produce greață și ataxie. Se poate administra recurge și la radioterapie externă pentru restul tumoral postoperator.

Tumorile care secretă ACTH ectopic trebuie extirpate dacă este posibil. În caz contrar, chimio/radioterapia pot fi utilizate, în funcție de tumoră. Controlul sindromului Cushing cu metirapon sau ketoconazol este benefic din punct de vedere al simptomatologiei, iar suprarenalectomia bilaterală poate fi indicată pentru controlul complet al bolii dacă prognosticul tumorii primare este rezonabil.

Dacă sursa de ACTH nu este evidentă, hipersecreția de cortizol trebuie controlată cu tratament medicamentos până la un diagnostic cert.

Sindromul Nelson

Sindromul Nelson apare în aproximativ 20% din cazuri după suprarenalectomie bilaterală pentru boala Cushing; este caracterizat prin hiperpigmentare intensă (consecința nivelelor foarte crescute de ACTH) asociată tumorii hipofizare evolutive. Sindromul este rar în ultimii ani, având în vedere că suprarenalectomia este arareori utilizată ca tratament primar rar, iar incidența lui poate fi redusă administrând radioterapie profilactică imediat după suprarenalectomie. Adenomul Nelson poate fi tratat prin chirurgie și/sau radioterapie hipofizară (dacă aceasta din urmă nu a fost administrată anterior).

Lecturi suplimentare

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:914–924.
Drake WM, Stiles CE, Howlett TA et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:90–6.
Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:425–438.
Howlett TA, Willis D, Walker G et al. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol* 2013; 79:689–699.
Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362:1219–1226.

Boala Addison

Fiziopatologie și etiologie

Boala Addison este cauzată de distrugerea parenchimului glandei corticosuprarenale. Producția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și steroizi sexuali este foarte mult redusă, fapt ce o diferențiază de boala hipotalamo-hipofizară în care secreția de mineralocorticoizi rămâne

în mare parte intactă, aceasta fiind reglată predominant de angiotensina II. Producția de steroizi sexuali adrenali este de asemenea în mare parte independentă de acțiunea hipofizei. În boala Addison, valorile scăzute ale cortizolului seric duc, prin feedback, la creșterea producției de CRH și ACTH, acesta din urmă fiind direct responsabil pentru hiperpigmentarea caracteristică a tegumentelor.

Boala Addison este rară, cu o incidență de 3–4/milion/an și cu o prevalență de 40–60/milion. Insuficiența adrenală primară este mult mai frecvent întâlnită la sexul feminin și, de cele mai multe ori, cauza este autoimună (>90% în Marea Britanie), dar în țări cu o prevalență crescută a HIV/SIDA, tuberculoza reprezintă o etiologie în creștere. Adrenalita autoimună rezultă ca urmare a distrucției glandei corticosuprarenaliene de către autoanticorpi cu specificitate de organ, 21 hidroxilaza fiind un antigen comun. Există asocieri cu alte boli autoimune în cadrul sindroamelor poliglandulare autoimune de tip I și II (ex. diabet zaharat tip I, anemie pernicioasă, tiroidită, hipoparatiroidism, insuficiență ovariană prematură; vezi p. 648).

Toate celelalte cauze sunt rare (**Cadranul 21.17**). La pacienții care prezintă simptome neurologice degenerative, trebuie exclus un diagnostic de adrenoleucodistrofie. În copilărie, cea mai fecventă cauză de insuficiență adrenală primară este hiperplazia adrenală congenitală (HAC).

Anamneza și examenul obiectiv

Vezi **Fig. 21.16**. Simptomatologia bolii Addison este adesea nespecifică. Aceste simptome pot fi premergătoare unei crize addisoniene cu hipotensiune severă și deshidratare, criză precipitată de o afecțiune intercurentă, un accident sau o intervenție chirurgicală.

Hiperpigmentarea cutanată (maro-cenușie, mată) este semnul predominant, classic în boala Addison, prezent în peste 90% din cazuri. Hipotensiunea arterială ortostatică sau disadaptarea posturală, este prezentă în 80–90% din cazuri, chiar dacă tensiunea arterială în clinostatism apare ca și o consecință a hipovolemiei și a pierderii de sare, iar deficitul mineralocorticoid reprezintă cauza acestui fenomen.

? Cadranul 21.17 Cauze de hipoadrenalism primar

- Boală autoimună
- Tuberculoză (<10% în Marea Britanie)
- Excizie chirurgicală
- Hemoragie/infarct:
  - Septicemie streptococică
  - Venografie
- Infiltrare:
  - Distrucție malignă
  - Amiloidă
- Boala Schilder (leucodistrofie adrenală)

Investigații

În contextul suspiciunii bolii Addison, un diagnostic prompt este imperios necesar. În cazul în care pacientul prezintă stare generală marcat alterată sau este hipotensiv, se administrează 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos sau intramuscular, împreună cu ser fiziologic intravenos. În mod ideal, acestea trebuie administrate imediat după ce este recoltată o probă de sânge pentru măsurarea ulterioară a cortizolului plasmatic. Completarea investigațiilor trebuie amânată până în momentul în care starea pacientului a fost ameliorată prin tratamentul de urgență (vezi mai jos). Testele sunt următoarele:

- ***Determinările unice ale cortizolului*** au valoare redusă, deși o valoare recoltată întâmplător în cursul zilei sub 100 nmol/L este înalt sugestivă, în timp ce o valoare peste 550 nmol/L face diagnosticul improbabil.
- ***Testul scurt de stimulare cu ACTH*** trebuie efectuat (vezi **Cadranul 21.5** și **Fig. 21.5**). De remarcat că un răspuns insuficient sau absent al cortizolului la stimularea cu ACTH confirmă prezența insuficienței suprarenale dar nu diferențiază boala Addison de deficitul de ACTH sau de supresia iatrogenă a secreției prin medicație corticosteroidă. Testul lung de stimulare la ACTH nu mai este folosit datorită disponibilității de kituri adecvate de măsurare a ACTH-ului.
- ***Dozarea ACTH plasmatic a jeun, între orele 8 și 9.*** Un nivel crescut (>80 ng/L) asociat unui cortizol scăzut confirmă insuficiența suprarenală primară.
- ***Anticorpii adrenali*** sunt prezenți în aproximativ 90% din cazurile de adrenalită autoimună.
- ***Radiografii de torace și abdomen*** sau CT/IRM abdominal pot evidenția semne de tuberculoză și/sau suprarenale calcificate (**Fig. 21.17**).
- ***Activitatea reninei plasmatice*** este crescută din cauza aldosteronului seric scăzut.
- ***Funcția renală și electroliții*** evidențiază hiponatremie, hiperkaliemie și uree crescută, dar valorile pot fi și normale.
- ***Glicemia*** poate fi scăzută (hipoglicemie).
- ***Hipercalcemie și anemie*** (după rehidratare) pot fi uneori întâlnite.

Tratamentul

Insuficiența suprarenală acută reprezintă o urgență medicală și necesită tratament corect și prompt (**Cadranul 21.18**).

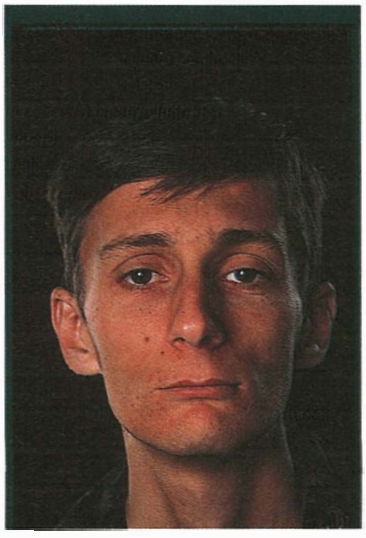
Simptome

Scădere ponderală
Malaise
Slăbiciune
Febră

Anorexie
Greață/vomă
Diaree
Dureri abdominale
Constipație
Depresie
Confuzie
Mialgie
Dureri articulare sau vertebrale

Impotență/amenoree

Sincopă prin hipotensiune posturală



Semne

Generale
Pierdere ponderală
Pigmentare, în special a cicatricilor noi și pliurilor palmare
Pigmentare bucală
Hipotensiune posturală
Pierderea pilozității corporale, vitiligo, deshidratare

Fig. 21.16 Insuficiență suprarenală primară (boala Addison): simptome și semne. *Caracterele îngroșate și italice* indică semnele cu putere discriminatorie mai mare.

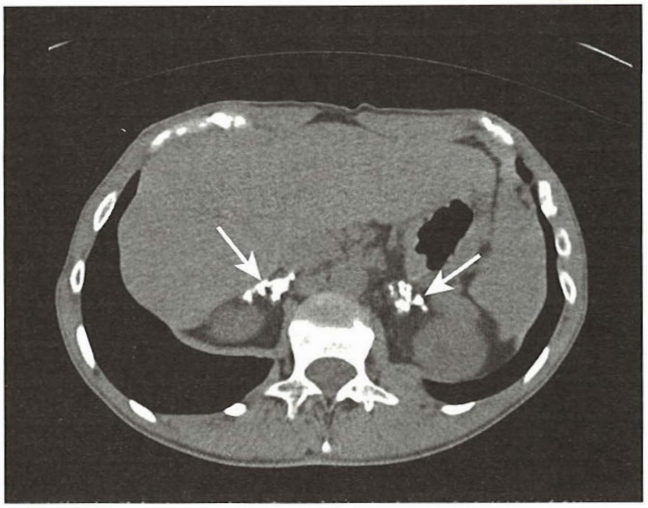


Fig. 21.17 CT care evidențiază calcificări suprarenale bilaterale.

Cadranul 21.18 Managementul insuficienței suprarenale acute

Context clinic

Hipotensiune, hiponatremie, hiperpotasemie, hipoglicemie, deshidratare, pigmentare frecvent după un eveniment precipitant (infecție, infarct, trauma sau operație). Deficitele majore sunt de sare, glucoză și steroizi.

Cerințe

Dacă funcția cardiovasculară este normală, sunt necesare următoarele:

- 1 L de ser fiziologic 0,9% trebuie administrat în 30–60 min cu 100 mg hidrocortizon i.v. în bolus
- În continuare, necesarul este de câțiva litri de ser fiziologic în 24 de ore (dacă este necesar se utilizeaza monitorizarea prin linie venoasă centrală) plus hidrocortizon 100 mg i.m. la 6 ore, până când pacientul este stabil
- Dacă există hipoglicemie, trebuie administrate perfuzii cu glucoză
- Dacă pacientul tolereaza medicația pe cale orală, este inițiată substituția orală, inițial 20 mg hidrocortizon la 8 ore, reducând la 20–30 mg, în doze fracționate, pe parcursul a câtorva zile (vezi Cadranul 21.19)
- Fludrocortizonul nu este necesar în faza acută, deoarece dozele mari de cortizol au activitate mineralocorticoidă suficientă – acesta trebuie introdus înainte de externare

Cadranul 21.19 Dozele medii, de întreținere, pentru substituția steroidiană la adulții cu insuficiență suprarenală primară

Medicament	Doză
Glucocorticoid	
Hidrocortizon	20–30 mg zilnic (ex. 10 mg dimineața la trezire, 5 mg la ora 12:00, 5 mg la ora 18:00)
rar	
Prednisolon	7,5 mg zilnic (5 mg dimineața, 2,5 mg la ora 18:00)
foarte rar	
Dexametazona	0,75 mg zilnic (0,5 mg dimineața, 0,25 mg la ora 18:00)
Mineralocorticoid	
Fludrocortizon	50–300 μg zilnic

Tratamentul cronic de menținere constă în substituție gluco- și mineralocorticoidă; tuberculoza trebuie tratată dacă este prezentă. Dozele de substituție sunt prezentate în **Cadranul 21.19**. Preparatele de hidrocortizon cu eliberare dual, cu administare în priză unică pe cale orală sunt tot mai larg disponibile. Substituția cu dehidroepiandrosteron (DHEA) a fost propusă pentru ameliorarea calității vieții; unele studii sugerează că poate ameliora simptomatologia , dar altele nu evidențiază un beneficiu clar și în plus poate induce acnee și hirsutism.

Aprecierea caracterului adecvat al dozei de substituție glucocorticoidă se face prin evaluarea:

- ameliorării stării clinice și a greutății – revenirea la greutatea normală (fără exces ponderal); în mod ideal obiectivul este administrarea unei doze minim eficace, de exemplu o doză totală de hidrocortizon între 15–25 mg divizată în 2–3 prize de-a lungul zilei
- măsurarea nivelelor de cortizol în cursul zilei la pacientul ce primește substituție cu hidrocortizon (nivelele de cortisol nu pot fi monitorizate când se folosesc steroizi sintetici) nu este recomandată și nu este considerată o metodă eficientă pentru a aprecia dacă doza este adecvată.

Aprecierea caracterului adecvat al dozei de substituție mineralocorticoidă (fludrocortizon) se face prin evaluarea:

- normalizarii electroliților serici
- absenței hipertensiunii sau a hipotensiunii arteriale posturale (după două minute de ortostatism tensiunea sistolică nu trebuie să scadă cu >10 mmHg)
- scăderea activității reninei plasmatice la valori care se regăsesc în jumătatea superioară a intervalului de referință.

Consilierea pacientului

Toți pacienții aflați sub substituție glucocorticoidă trebuie:

- să știe cum să crească (dubleze) doza de substituție în caz de afecțiuni intercurente
- să poarte asupra lor un așa-numit „steroid card" care să avertizeze asupra tratamentului substitutiv glucocorticoid
- să poarte o brățară care să cuprindă detalii despre boala lor așa încât să poată primi tratament substitutiv de urgență dacă sunt găsiți în stare de inconștiență
- să aibă acasă o fiolă de hidrocortizon (în termen de valabilitate), în caz că terapia orală este imposibilă, pentru a fi administrată de către pacient, familie, salvare sau medic.

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară

Poate fi rezultatul:

- bolii hipotalamo-hipofizare (producție inadecvată de ACTH) *sau*
- corticoterapiei îndelungate care duce la supresia ACTH-ului.

Majoritatea pacienților cu afectare hipotalamo-hipofizară prezintă panhipopituitarism (vezi p. 595) și necesită substituție cu T_4 (hormoni tiroidieni) pe lângă substituția glucocorticoidă; în această situație, substituția glucocorticoidă trebuie inițiată înaintea T_4.

Corticoterapia prelungită pentru boli non-endocrine este cea mai comună cauză de insuficiență corticosuprarenaliană secundară. Axul hipotalamo-hipofizar și suprarenalele pot fi inhibate și pacientul poate experimenta simptome vagi, nespecifice – de stare de rău. Nivelurile de ACTH sunt reduse în hipocorticismul secundar. Renunțarea la corticoterapie este adeseori un proces lung și dificil.

Hiperplazia adrenală congenitală

Fiziopatologie

Hiperplazia adrenală congenitală (HAC) este o boală autosomal recesivă care rezultă din deficitul unei enzime ce intervine în sinteza cortizolului. Există 6 tipuri majore, cel mai frecvent întâlnit fiind deficitul de 21 hidroxilază (CYP21A2). Acesta apare cu o incidență de 1/15.000 nou-născuți vii și se datorează unui defect al unei gene situate pe cromozomul 6 lângă regiunea HLA, ce afectează una din enzimele citocromului p450 (p450C21).

Ca rezultat, secreția de cortizol este redusă, conducând prin feedback negativ la creșterea secreției de ACTH și hiperplazie adrenală. Se produce devierea precursorilor steroizi către căile de sinteză a androgenilor (vezi **Fig. 21.13A**). Astfel, cresc nivelurile de 17-hidroxiprogesteron, androstenedion și testosteron și apare virilizarea. Sinteza de aldosteron poate fi afectată având ca rezultat pierdere de sare.

Celelalte forme afectează enzime precum: 11β-hidroxilaza, 17α-hidroxilaza, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza și enzima de clivare a lanțului lateral al colesterolului (p450scc, cholesterol side-chain cleavage enzyme) (vezi **Fig. 21.13A**).

Anamneza și examenul obiectiv

HAC clasică se prezintă la naștere cu:

- Organe genitale externe ambigue la sexul feminin (frecvente sunt: hipertrofia de clitoris, anomaliile urogenitale sau fuziunea labioscrotală) *sau*
- Insuficiență corticosuprarenală (colaps, hipotensiune, hipoglicemie), uneori și cu pierdere de sare (hipotensiune, hiponatremie). Sindromul poate trece neobservat la sexul masculin până ce apare o criză de pierdere de sare, de obicei în primele 10 zile postnatal.

Formele non-clasice se prezintă mai târziu ca pubertate precoce cu hirsutism; mai rar, cazurile ușoare pot apare prezenta la vârsta adultă, de obicei însoțite de amenoree primară. Hirsutismul cu debut prepubertar este sugestiv pentru HAC.

Investigații

În multe țări dezvoltate se face screening neonatal pentru HAC prin determinarea 17OHP în picătura de sânge uscată, recoltată imediat postnatal. Această abordare previne apariția insuficienței suprarenaliene și îi identifică pe aceia care se pot prezenta mai târziu cu pubertate precoce.

Este esențială consultarea unui expert pentru confirmarea și diagnosticul diferențial al deficitului de 21 hidroxilază; dacă sunt prezente organe genitale externe ambigue, această consultație este urgentă, înainte de atribuirea sexului.

Dacă nivelele de 17 OHP nu sunt foarte crescute (>30 nmol/L) se indică un test la Synacthen cu măsurarea 17OHP și cortizolului la 0 și 60 de minute. Dacă nivelele bazale de 17OHP sau cele după Synacthen sunt peste 30 nmol/L, se confirmă deficitul de 21 hidroxilază.

Este necesară și evaluarea activității mineralocorticoide.

Tratament

Dacă deficitele hormonale sunt prezente, este necesară substituția atât pe linie gluco- cât și mineralocorticoiă. Practica de a administra doze mai mari de glucocorticoid seara, pentru a supresa varful de secreție matinal al ACTH, cu o doză mai mica dimineața nu mai este de actualitate. Stabilirea dozei corecte este adeseori dificilă la ***copii*** dar aceasta ar trebui să asigure o valoare normală a androstendionului și valori ușor crescute ale 17OHP permițând în același timp creșterea normală; suplimentarea excesivă duce la oprirea creșterii. La ***adulți***, manifestările clinice și biochimice (renina plasmatică, androstendion și 7OHP) sunt folosite pentru a ghida tratamentul. Hidrocortizonul cu eliberare modificată poate avea un rol în tratamentulul HAC.

Diagnosticul prenatal

Consilierea genetică prenatală este esențială (vezi **Cap. 2**). Există o șansă de 1:4 ca un copil să fie afectat dacă există deja un copil cu antecedente în familie. Dacă un părinte are HAC, testarea genetică a partenerului oferă informații importante despre riscul de a avea un copil afectat. Dexametazona poate fi administrată mamei deoarece poate preveni virilizarea unui făt de sex feminin afectat de boală, suprimând nivelele de ACTH. Există însă preocupări cu privire la potențiale consecințe adverse ale acestei practici medicale.

Problemele corticoterapiei

Pe lângă utilizarea lor ca tratament de substituție pentru multe patologii asociate cu deficit hormonal, glucocorticoizii sintetici sunt larg folosiți pentru multe boli non-endocrine. Utilizarea pe termen scurt (ex. pentru astmul decompensat) se asociază cu risc mic de efecte adverse semnificative, cu excepția supresiei simultane a răspunsurilor imune. Pericolul apare atunci când se decide continuarea medicației sub supraveghere medicală sau de către pacient. În general, corticoterapia pentru cel mult 3 săptămâni, sau o doză zilnică de prednisolon de sub 5 mg, nu va produce o supresie semnificativă pe termen lung a axului corticotrop.

i Cadranul 21.20 Efectele adverse majore ale corticoterapiei

Fiziologice
- Supresie adrenală (secundară)

Patologice

Cardiovasculare
- Hipertensiune arterială

Gastrointestinale
- Pancreatită

Renale
- Poliurie
- Nicturi

Sistem nervos central
- Depresie
- Euforie
- Psihoză
- Insomnie

Endocrine
- Creștere ponderală
- Glicozurie/hiperglicemie/diabet
- Afectarea creșterii
- Amenoree

Oase și mușchi
- Osteoporoză
- Miopatie proximală, scăderea masei musculare
- Necroză avasculară a șoldului
- Fracturi patologice

Piele
- Subțierea pielii
- Echimoze

Ochi
- Cataractă

Creșterea susceptibilității la infecții (semnele și febra sunt frecvent mascate)
- Septicemie
- Infecții fungice
- Reactivarea tuberculozei
- Infecții cutanate (ex. fungi)

Terapia îndelungată cu steroizi sintetici sau naturali va duce la un sindrom, similar în multe privințe cu sindromul Cushing endogen. Excepțiile sunt absența hirsutismului, a acneei, hipertensiunii și retenției sodate semnificative, deoarece steroizii sintetici uzuali au o activitate androgenică și mineralocorticoidă redusă.

Dozele excesive de steroizi pot fi absorbite și prin piele atunci când se folosesc preparate dermatologice puternice; acestea, ca și steroizii inhalatori, pot cauza rareori sindrom Cushing; pot să inducă totuși destul de frecvent supresie adrenală.

Riscurile majore asociate corticoterapiei sunt detaliate în **Cadranul 21.20**. Pe termen lung, multe sunt suficient de severe încât să impună reevaluarea periodică a necesității administrarea administarii de steroizi în cantitate mare. Utilizarea de agenți non-steroidici trebuie întotdeauna luata în considerare, iar screeningul și tratamentul profilactic pentru osteoporoză trebuie introduse (vezi p. 477). Noi terapii biologice țintite pentru patologii inflamatorii pot reduce incidența supresiei adrenale induse de steroizi.

Supravegherea corticoterapiei

Toți pacienții care primesc steroizi trebuie să poarte la ei un card de avertizare. Pacienții trebuie informați asupra următoarelor aspecte:

- Corticoterapia cronică nu trebuie niciodată oprită brusc.
- Dozele trebuie reduse progresiv, cu cea mai doză administrată dimineața atunci când se ia în considerare oprirea terapiei, deoarece aceasta reduce supresia adrenală. Mulți consideră că terapia în zile alternative produce o supresie mai redusă.
- Dependent de doza curentă administrată, dozele pot necesita o creștere, în caz de boli intercurente grave, accidente, stres. Dublarea dozei trebuie luată în considerare în aceste perioade de stress.

La prezentarea în alte servicii medicale, inclusiv ATI, de medicină dentară, pacientul trebuie să informeze cadrele medicale în ceea ce privește tratamentul cronic cu glucocorticoizi. Pacienții trebuie de asemenea să fie informați asupra efectelor adverse potențiale, iar

Cadranul 21.21 Suplimentarea cu corticosteroizi pentru proceduri operatorii[a]

Procedură	Premedicație	Intra și postoperator	Revenirea la tratamentul de menținere
Proceduri simple (ex. gastroscopie, extracții dentare simple)	Hidrocortizon 100 mg i.m.	–	Imediat, dacă nu există complicații și pacientul se alimentează normal
Intervenții minore (ex. chirurgie laparoscopică, flebologie, hernii)	Hidrocortizon 100 mg i.m.	Hidrocortizon 20 mg oral la 6 ore sau 50 mg i.m. la 6 ore pentru 24 de ore dacă nu se alimentează	După 24 de ore dacă nu se alimentează
Intervenții chirurgicale majore (ex. proteză de șold, chirurgie vasculară)	Hidrocortizon 100 mg i.m.	Hidrocortizon 50-100 mg i.m. la 6 ore pentru 72 ore	După 72 ore dacă evoluția este normala și nu apar complicații Probabil dublul dozei uzuale pentru 2-3 zile
Chirurgia tractului GI sau chirurgie toracică majoră (nu se alimentează sau este ventilat)	Hidrocortizon 100 mg i.m	Hidrocortizon 100 mg i.m. la 6 ore pentru 72 ore sau mai mult dacă starea clinică nu se ameliorează	Când pacientul se alimentează din nou normal Până atunci doze mai mari (până la 50 mg la 6 ore) pot fi necesare

[a]Un rezumat util al ghidurilor de substitutie/suplimentare perioperatorie cu steroizi poate fi găsit la adresa http://www.addisons.org.uk/.

aceste informații trebuie documentate în dosarul medical al pacientului. Dacă utilizarea profilactică a tratamentului cu bisfosfonați este necesară pentru a preveni dezvoltarea osteoporozei (conform ghidului NICE), pacienții trebuie informați despre necesitatea tratamentului.

Steroizii și intervențiile chirurgicale

Orice pacient care primește steroizi, sau care a primit de curând (în ultimele 6 luni) un tratament cu steroizi cu durată de minim 6 săptămâni, și care poate avea încă supresie adrenală, necesită administrare de steroizi perioperator (**Cadranul 21.21**).

Tumorile suprarenale incidentale („incidentaloame")

Odată cu apariția și dezvoltarea CT, IRM și a ecografiei abdominale de înaltă rezoluție, 3–10% din examinările pentru alte patologii evidențiază tumori suprarenaliene, până atunci nebănuite (frecvența crește cu vârsta). În ceea ce privește incidentaloamele suprarenaliene, sunt importante două aspecte:

- dacă leziunea este funcțională sau nefuncțională
- dacă este benignă sau malignă.

Majoritatea incidentaloamelor sunt asimptomatice și benigne, dar anamneza atentă poate evindeția simptome de hipersecreție endocrină ca de exemplu trăsături cushingoide, manifestari de exces catecolaminic, virilizare la femei, hipertensiune arterială endocrină (vezi **Cadranul 31.2**). Chiar în absența simptomelor, trebuie efectuate teste biochimice pentru a exclude activitatea secretorie, deoarece adenoamele suprarenale secretă frecvent cortizol în cantități mici

Cadranul 21.22 Cauze endocrine de hipertensiune

Producție excesivă de renină și implicit de angiotensină II
- Stenoză de arteră renală
- Alte boli renale
- Tumori secretante de renină

Producție excesivă de catecolamine
- Feocromocitom

Producție excesivă de hormone de creștere (GH)
- Acromegalie

Producție excesivă de aldosteron
- Adenom suprarenal (sindrom Conn)
- Hiperplazia suprarenală idiopatică
- Hiperaldosteronism supresibil la dexametazonă

Producție excesivă de alți mineralocorticoizi
- Sindrom Cushing (exces masiv de cortizol, un mineralocorticoid slab)
- Hiperplazia adrenală congenitală (în cazuri rare)
- Tumori ce produc alți mineralocorticoizi ex. corticosteron

„Mineralocorticoizi" exogeni sau inhibitori enzimatici
- Ingestie de liquiritia (inhibă 11β-hidroxilaza)
- Utilizare eronată de preparate mineralocortide

– „secreție autonomă de cortisol", care poate crește riscul cardiovascular. Dacă nu se evidențiază hiperactivitate endocrină, excizia este recomandată numai pentru tumorile suprarenale mari (>4–5 cm) din cauza riscului de malignitate cu care se asociază. Tumorile mai mici, inactive hormonal, sunt urmărite imagistic.

Feocromocitom trebuie exclus preoperator din cauza riscului de criză hipertensivă sau hipotensivă perioperatorie (vezi p. 608).

Hiperaldosteronismul primar

Secreția crescută de mineralocorticoizi din corticosuprarenală, numită hiperaldosteronism primar, cotribuie la 5–10% din cazurile de hipertensiune arterială secundară. Alte cauze secundare endocrine de hipertensiune arterială trebuie luate în considerare dacă există suspiciune clinică (**Cadranul 21.22**). În practică, nu este fezabil să fie testați toți pacienții hipertensivi pentru cauze endocrine secundare. Cele mai mari șanse de a detecta astfel de cauze sunt la pacienții:

- sub 35 de ani, mai ales la cei cu istoric familial de hipertensiune arterială
- cu hipertensiune arterială malignă
- cu hipokaliemie
- cu rezistență la terapia antihipertensivă convențională (ex. mai mult de 3 medicamente) sau
- cu simptome neobișnuite (ex. crize de transpirații sau astenie intensă).

Fiziopatologie

Hiperaldosteronismul primar este caracterizat prin secreție excesivă de aldosteron care duce la retenție salină, pierdere de potasiu și asocierea de hipertensiune arterială cu hipokaliemie. Acesta trebuie diferențiat de hiperaldosteronismul secundar, care apare atunci când există un exces de renină (și implicit de angiotensină II) care stimulează zona glomerulară. Cauze comune de hiperaldosteronism secundar sunt hipertensiunea arterială malignă și stenoza de arteră renală, însoțite de asemenea de hipertensiune. Alte cauze sunt asociate cu tensiune arterială normală și includ insuficiență cardiacă congestivă și ciroză, în care producția excesivă de aldosteron contribuie la retenția salină.

Etiologie

Adenoamele suprarenale (sindrom Conn; vezi **Cadranul 21.22**) responsabile inițial de 60% din cazurile de hiperaldosteronism primar, sunt considerate o cauză rară de hipertensiune arterială. Folosirea raportului aldosteron:renină în investigarea de rutină a hipertensiunii

arteriale a arătat în prezent că hiperaldosteronismul, ca rezultat al hiperplaziei adrenale bilaterale (hiperaldosteronism idiopatic), este mult mai frecvent decât adenomul Conn clasic.

Anamneza și examenul obiectiv

Prezentarea clasică este doar cu hipertensiune arterială; hipokaliemia (<3,5 mmol/L) este frecvent absentă. Pot fi prezente și simptome nespecifice; rareori pot fi prezente slăbiciunea musculară, nicturia sau tetania. Hipertensiunea arterială poate fi severă și asociată cu afectare renală, cardiacă și retiniană.

Adenoamele, frecvent foarte mici, sunt mai comune la femeile tinere, în timp ce hiperplazia bilaterală apare rar înaintea vârstei de 40 de ani și este mai frecventă la bărbați.

Investigații

Beta-blocantele și alte medicamente pot interfera cu activitatea reninei, iar spironolactona, inhibitorii enzimei de conversie (IEC) și antagoniștii receptorului de angiotensină II vor influența rezultatele testelor; toate aceste medicamente trebuie oprite dacă este posibil. Investigațiile necesare și interpretarea rezultatelor:

- ***Raportul aldosteron:renină (RAR)*** este acum testul screening cel mai frecvent folosit pentru această patologie, dar creșterea izolată a RAR nu confirmă diagnosticul (dacă renina este destul de scăzută, RAR va fi întotdeauna crescut). Trebuie precizat că valorile normale sunt intens dependente de tipul de testare folosită.
- ***Nivele plasmatice crescute de aldosteron*** nonsupresibile prin perfuzia cu soluție salină 0,9% (2 L în 4 ore) sau prin administrare de fludrocortizon. Între 30% și 50% dintre persoanele cu RAR crescut la screening vor prezenta supresie normală, excluzând astfel diagnosticul.
- ***Supresia activității reninei plasmatice*** este prezentă.
- ***Hipokaliemia*** este frecvent prezentă, dar o valoare normală a potasiului nu exclude diagnosticul.
- ***Pierderea urinară de potasiu*** de peste 30 mmol zilnic este inadecvată în prezența hipokaliemiei.

Odată ce diagnosticul de hiperaldosteronism este stabilit, diferențierea între adenom și hiperplazie necesită CT sau IRM adrenal, cu mențiunea că sensiblitatea este mică în ceea ce privește formațiunile de dimensiuni scăzute și, mai mult, pot fi evidențiate incidentaloame nefuncționale. Informații suplimentare pot fi obținute din modificările diurne sau posturale ale concentrațiilor plasmatice de aldosteron (care, în cazul adenoamelor, tind să crească de la probele recoltate în clinostatism la ora 09:00 la cele recoltate în ortostatism la ora 13:00; prin contrast, în hiperplazie se înregistrează o scădere), măsurarea nivelelor de 18-OH cortizol (crescute în adenoame), și cateterizare bilaterală a venelor suprarenale cu măsurarea nivelelor de aldosteron. Însă toate aceste teste nu sunt perfecte.

Tratament

Un adenom poate fi extirpat chirurgical, de obicei pe cale laparoscopică; tensiunea arterială scade la 70% din pacienți. Cei cu hiperplazie adrenală bilaterala trebuie tratați cu antagoniști de aldosteron, spironolactonă (100–400 mg zilnic); reacții adverse frecvente includ greață, erupții și ginecomastie. Antagonistul pur de receptor aldosteronic, eplerenona, este o alternativă utilă dacă efectele adverse împiedică utilizarea spironolactonei (vezi p. 179) Metaboliții spironolactonei au fost asociați cu dezvoltare de tumori la animale dar nu și la om. Amiloridul și blocantele canalelor de calciu au eficacitate moderată în controlul hipertensiunii, dar nu corectează hiperaldosteronismul.

Hiperaldosteronismul supresibil la glucocorticoid (sau dexametazonă)

Această condiție rară este cauzată de o genă himerică de pe cromozomul 8. O genă de fuziune care rezultă dintr-un crossover neobișnuit la momentul meiozei între genele care codifică aldosteron sintetaza și 11β-hidroxilaza adrenală produce aldosteron, care va fi sub controlul ACTH-ului. Tratamentul cu glucocorticoid rezolvă această problemă.

Sindromul de exces aparent de mineralocorticoid

Acesta produce sindromul clinic de hiperaldosteronism primar dar cu nivele reduse de renină și aldosteron. Activitatea redusă a enzimei 11β-hidroxisteroid dehidrogenazei tip 2 (11βHSD2) împiedică conversia normală în rinichi a cortizolului (forma activă care se leagă de receptorul mineralocorticoid) în cortizon (forma inactivă), și prin urmare expune receptorul renal mineralocorticoid la excesul molar al cortizolului sangvin în defavoarea aldosteronului. În timp ce sindromul moștenit este rar, același sindrom clinic poate apărea după ingestia excesivă de liquiritia, care inhibă enzima 11βHSD2.

Medulosuprarenala

Medulosuprarenala este partea internă a glandei suprarenale, constând în celule care secretă catecolaminele majore, noradrenalină (norepinefrină) și adrenalină (epinefrină) care produc răspunsul nervos simpatic. Catecolaminele sunt interconvertite în medulosuprarenală, și creșterea nivelelor metaboliților lor în urină este un marker de hipersecreție anormală (**Fig. 21.18**).

Feocromocitomul și paragangliomul

Acestea sunt tumori foarte rare ale sistemului nervos simpatic (sub 1 din 1.000 de cazuri de hipertensiune) care produc catecolamine, noradrenalină (norepinefrină), adrenalină (epinefrină) și metaboliții lor (vezi **Fig. 21.18**):

- 90% au originea în medulosuprarenală (***feocromocitoame***)

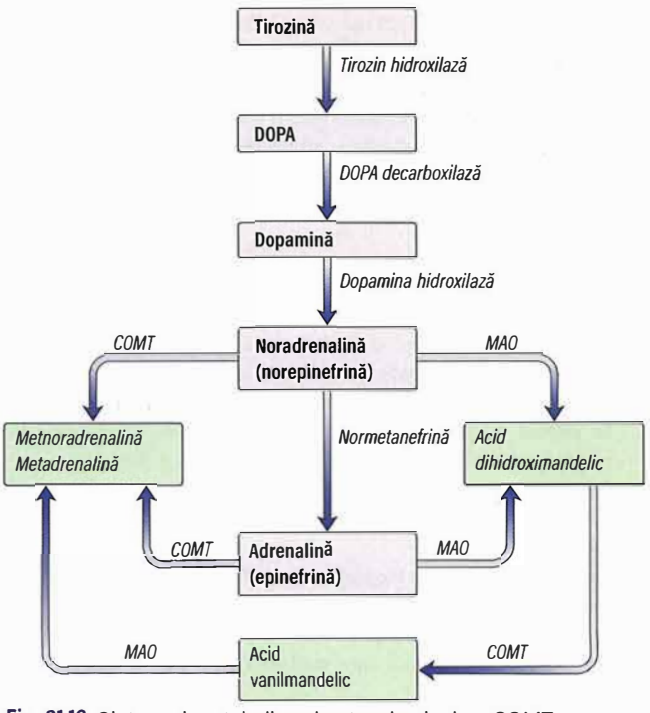


Fig. 21.18 Sinteza și metabolismul catecolaminelor. COMT, transferază catecol-O-metil; MAO, monoaminoxidază.

Cadranul 21.23 Simptome și semne de feocromocitom

Simptome
- Anxietate sau atacuri de panică
- Palpitații
- Tremor
- Transpirații
- Cefalee
- Flushing
- Greață și/sau vomă
- Scădere ponderală
- Constipație sau diaree
- Fenomen Raynaud
- Durere toracică
- Poliurie/nicturie

Semne
- Hipertensiune
- Tahicardie/aritmii
- Bradicardie
- Hipotensiune ortostatică
- Paloare sau flushing
- Glicozurie
- Febra
- (Semne de afectare organ secundare hipertensiunii)

- 10% au originea la nivelul ganglionilor simpatici (***paraganglioame***).

Unele sunt asociate cu sindrom MEN 2 (vezi mai jos), von Hippel–Lindau (VHL) (vezi p. 887) sau neurofibromatoză. Majoritatea tumorilor eliberează atât noradrenalină (norepinefrină) cât și adrenalină (epinefrină), dar tumorile mari și cele extraadrenale produc aproape exclusiv noradrenalină.

Paragangliomele apar tipic în zona capului și gâtului dar se pot găsi și în torace, pelvis sau vezica urinară. Sunt mai frecvent asociate cu alte sindroame genetice decât feocromocitoamele. Asocierea de paragangliom, feocromocitoame bilaterale, istoric familial pozitiv sau vârstă tânără la debut se întâlnește în sindroamele de neoplazie endocrină multiplă (vezi p. 650). Mutații ale genei succinat dehidrogenazei (*SDHD*) au fost dovedite a fi strâns corelate cu dezvoltarea unui paragangliom.

Morfopatologie

Grupe ovalare de celule apar organizate în cuiburi și au imunoreactivitate pentru cromogranina A; 25% sunt multiple și 10% maligne, ultimele fiind mai frecevnte în tumorile extraadrenale. Malignitatea nu poate fi determinată doar prin simpla examinarea histologică.

Anamneza și examenul obiectiv

Manifestările clinice sunt cele ale excesului de catecolamine și sunt frecvent, dar nu întotdeauna, intermitente (**Cadranul 21.23**). Toți pacienții cu suspiciune de feocromocitom trebuie investigați deoarece aceste tumori pot cauza afectare cardiovasculară acută în cursul procedurilor medicale de rutină și pot de asemenea să se prezinte ca moarte subită dacă este ratat diagnosticul precoce.

Investigații

Testele specifice sunt:
- ***Măsurarea catecolaminelor și a metaboliților lor din urină*** (determinarea metanefrinelor reprezintă testul cele mai sensibil și specific; vezi **Fig. 21.18**) este un test de screening util; valori normale ale metanefrinelor în 3 probe urinare (colectate pe 24 de ore) practic exclud diagnosticul. Multe medicamente, ex. antidepresivele triciclice sau vanilia din alimentație pot interfera cu testarea.
- ***Metanefrinele plasmatice bazale*** sunt crescute.
- ***Cromogranina A*** plasmatică (o proteină din granulele de depozit) este crescută.
- ***Testul de supresie la clonidină*** poate fi indicat dar trebuie efectuat numai în centre specializate.
- ***Investigații CT/IRM***, initial la nivelul abdomenului, sunt utile pentru localizarea tumorilor care sunt de obicei de dimensiuni mari (**Fig. 21.19**).

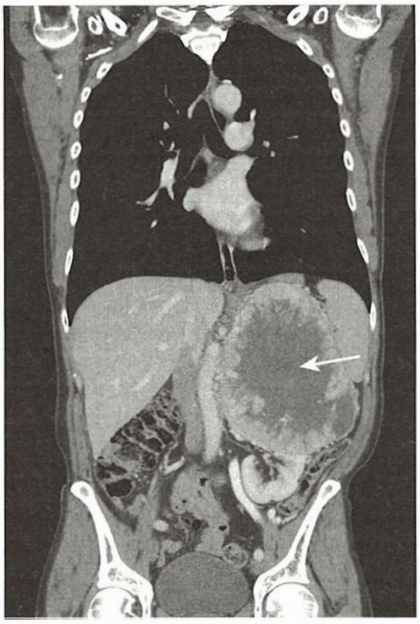


Fig. 21.19 Imagine IRM care evidențiază un feocromocitom stâng.

- ***Scintigrafia cu*** [^{131}I]***meta-iodobenzilguanidină (MIBG)*** produce o captare specifică în situsurile cu activitate simpatică, cu un succes de aproximativ 90%. Este în mod special utilă pentru tumorile extraadrenale. Tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F-deoxiglucoză (positron emission tomography, PET) este de asemenea folosită în unele centre (**Fig. 21.20**).
- Testarea genetică pentru mutații ale genelor *MEN2, VHL, SDHB* și *SDHD* trebuie efectuată la toți pacienții cu feocromocitom sau paragangliom confirmat.

Tratament

Dacă este posibil, tumora trebuie extirpată; supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 95% pentru tumorile benigne. Tratamentul medicamentos pre și perioperator este vital și presupune blocarea completă alfa și respectiv beta cu fenoxibenzamină (20–80 mg zilnic în doze fracționate), și apoi propranolol (120–240 mg zilnic), plus hidratare intravenoasă pentru a reexpansiona volumul plasmatic contractat. Blocada alfa trebuie să preceadă blocada beta deoarece în caz contrar poate să apară agravarea hipertensiunii. Labetalolul nu este recomandat. Chirurgia la pacientul nepregătit corespunzător este asociată cu risc crescut atât de hipertensiune cât și de hipotensiune – prezența unui anestezist și a unui chirurg experimentat sunt vitale, iar nitroprusiatul de sodiu, fentolamina (un alfa blocant cu acțiune rapidă) și magneziul trebuie să fie disponibile în cazul în care pacientul dezvoltă hipertensiune severă acută.

Când operația nu este posibilă, tratamentul combinat alfa și betablocant poate fi utilizat pe termen lung. Tratamentul cu radionuclizi, folosind MIBG a fost utilizat dar are succes limitat în feocromocitomul malign.

Pacienții trebuie urmăriți clinic și biochimic după rezecția tumorii deoarece peste 10% din tumori recidivează sau o nouă tumoră se dezvoltă. Măsurarea excreției de catecolamine trebuie efectuată cel puțin anual.

Lecturi suplimentare

Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2645–2655.

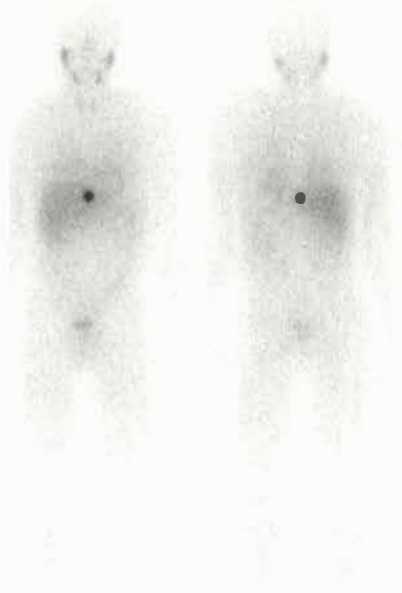


Fig. 21.20 Scintigrafie MIBG care evidențiază o arie solitară de captare crescută în ficat, sugestivă pentru o metastază de feocromocitom. MIBG, meta-iodobenzilguanidină.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al and the Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915–1942.
Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125–2136.
Van Nederveen FH, Korpershoek E, Lenders JW et al. Somatic SDHB mutation in an extraadrenal phaeochromocytoma. *N Engl J Med* 2007; 357:306–308.
Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601–610.

AXUL HIPOTALAMO-HIPOFIZO-TIROIDIAN

Metabolismul celulelor nucleate la nivelul majorității țesuturilor este controlat de hormonii tiroidieni. Hiperactivitatea sau hipoactivitatea glandei reprezintă cea mai frecventă dintre toate problemele endocrine.

Anatomie și fiziologie

Anatomie

Glanda tiroidă este formată din doi lobi laterali conectați prin istm. Este strâns atașată de cartilajul tiroidian și de capătul superior al traheei, fiind deplasabilă cu deglutiția. Adeseori, este palpabilă la femei sănătoase.

Embriologic, ia naștere pornind de la baza limbii și descinde către regiunea anterioară a gîtului. Resturi de țesut tiroidian pot fi uneori găsite la baza limbii (tiroidă linguală) și de-a lungul traiectului de coborâre. Glanda primește un aport vascular bogat din arterele tiroidiene superioare și inferioare.

Glanda tiroidă este formată din foliculi căptușiți de celule epiteloide cuboidale. În interior adăpostește coloidul (glicoproteina iodinată denumită tiroglobulină), sintetizat de celulele foliculare. Fiecare folicul este înconjurat de o membrana bazală și între ei se află celule parafoliculare, celulele C, care secretă calcitonina.

Fiziologie

Sinteză

Tiroida sintetizează doi hormoni:

- triiodotironina (T_3, triiodothyronine), care acționează la nivel celular
- L-tiroxina (T_4, L-thyroxine), reprezentând un prohormon.

Iodul anorganic pătrunde la nivelul glandei tiroide printr-un sistem dependent enzimatic, apoi este oxidat și încorporat în glicoproteina tiroglobulină pentru a forma mono- și diiodotirozină, iar ulterior T_4 și T_3 (**Fig. 21.21**).

La nivelul glandei se produce mai mult T_4 decât T_3, însă T_4 este convertit în unele țesuturi periferice (ficat, rinichi și mușchi) în T_3, mai activ, prin 5′-monodeiodinare; o alternativă o reprezintă 3′-monodeiodinarea care produce revers T_3 (rT_3, reverse T_3), inactiv. Ultima etapă survine, îndeosebi, în bolile severe non-tiroidiene (a se vedea în continuare).

În plasmă, mai mult de 99% din totalul de T_4 și T_3 circulă legat de proteine fixatoare de hormoni (globulina fixatoare de tiroxina, TBG, thyroxine-binding globulin; prealbumina, TBPA, thyroid-binding prealbumin și albumina). Numai hormonul liber este disponibil pentru acțiune în țesuturile țintă, la nivelul cărora T_3 se leagă de receptorii nucleari specifici din celulele. Numeroase medicamente, precum și alți factori afectează TBG; acestea pot altera nivelul total de T_4 din sânge, care apare fals crescut sau scăzut, iar cele mai multe laboratoare măsoară acum concentrația de T_4 liber (fT_4, free T_4).

Controlul axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian

Hormonul care eliberează tirotropina (TRH, thyrotropin-releasing hormone), o peptidă produsă în hipotalamus, stimulează hipofiza să secrete hormonul stimulator tirodian (TSH, thyroid-stimulating homone) (a se vedea **Fig. 21.21**). La rândul său, TSH stimulează creșterea și activitatea celulelor foliculare tiroidiene prin intermediul receptorului de membrană pentru TSH cuplat cu o proteină G (Cadranul 21.24). Secretate ulterior în circulație de către celulele foliculare, T_3 și T_4 exercită feedback negativ asupra hipotalamusului, așa cum a fost descris în alt capitol.

T_4 circulantă este deiodată în periferie în T_3, care se leagă de receptorul nuclear al hormonului tiroidian (TR, thyroid hormone nuclear receptor) aflat în celulele organului țintă pentru a induce transcripția genică modificată. Există doi TR (TR-α și TR-β), iar specificitatea tisulară a T_3 depinde de expresia locală a acestor receptori. Șoarecii *knock-out* TR-α prezintă creștere insuficientă, bradicardie și hipotermie, în timp ce șoarecii *knock-out* TR-β prezintă hiperplazie tiroidiană și niveluri ridicate ale T_4 în prezența unui TSH circulant inadecvat normal, ceea ce sugerează un rol pentru acești din urmă receptori în rezistența la hormonii tiroidieni (a se vedea în continuare).

Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni

Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni sunt rezumate în **Cadranul 21.25.**

Aportul de iod prin dietă

La nivel global, deficitul de iod alimentar constituie o cauză majoră a bolilor tiroidiene, deoarece iodul este un element esențial pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Aportul zilnic recomandat de iod ar trebui să fie de cel puțin 140μg, iar suplimentarea cu iod a sării și pâinii a redus numărul zonelor geografice de apariție a „gușii endemice" (a se vedea în continuare).

Investigații: teste ale funcției tiroidiene

Sunt disponibile imunoteste pentru T_4 liber, T_3 liber (fT_3, free T_3) și TSH. Acești hormoni prezintă ritmuri circadiene minore și pot fi efectuate măsurători ale acestora în orice moment al zilei. Aplicabilitatea testelor este rezumată în **Cadranul 21.26**, alături de alterările tipice constatate în afecțiunile tiroidiene cele mai frecvente.

Dozarea TSH

În majoritatea circumstanțelor, nivelurile de TSH pot discrimina între hipertiroidism, hipotiroidism și eutiroidism (funcție normală a glandei tiroide).

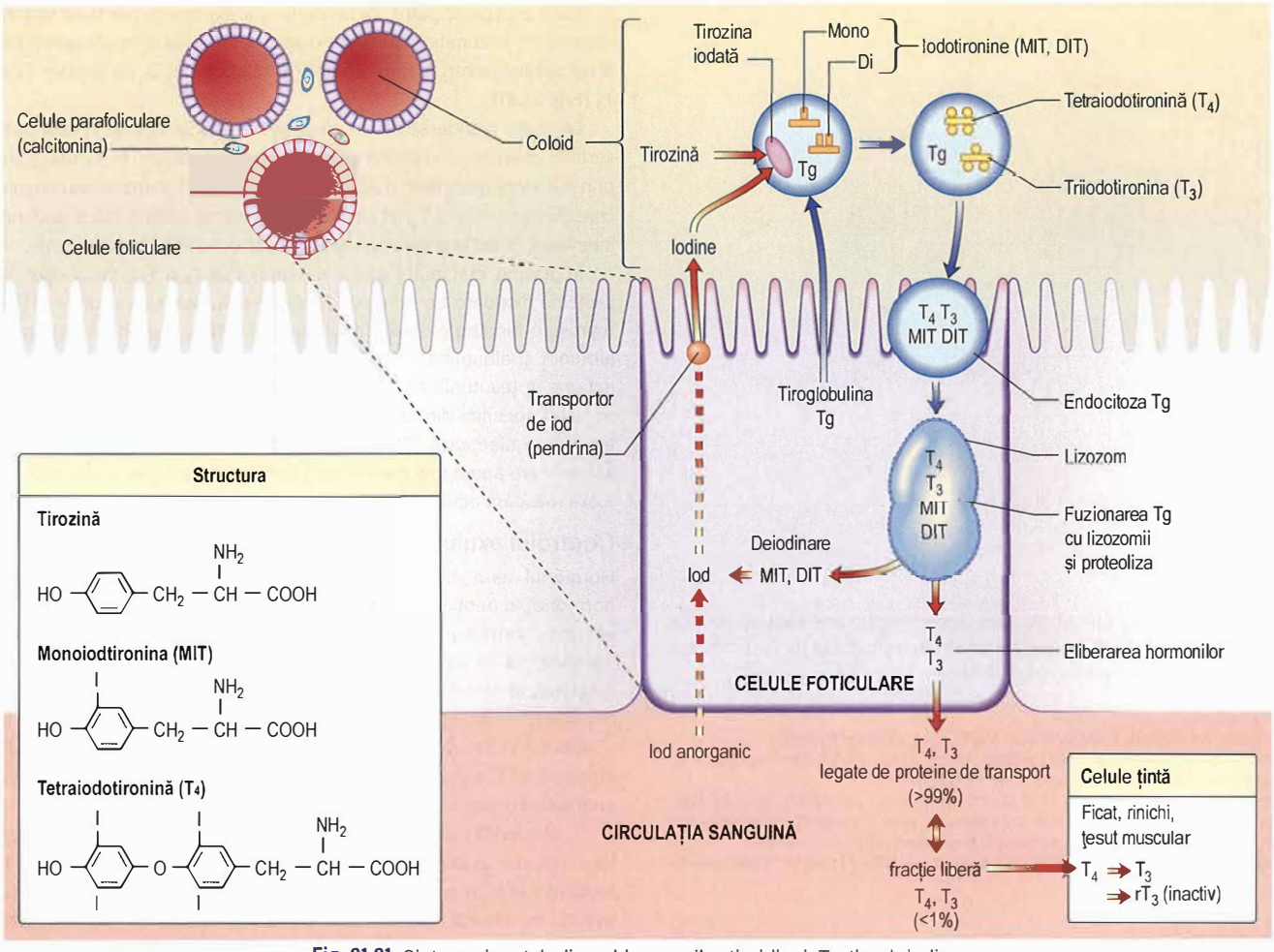


Fig. 21.21 Sinteza și metabolismul hormonilor tiroidieni. Tg, tiroglobulina.

Cadranul 21.24 Hormoni și receptori ai axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian

Hormon	Sursă	Sediul acțiunii	Structura hormonală	Receptor	Activitate postreceptor
Tiroliberina (TRH)	Hipotalamus	Glanda pituitară	Peptidă – 3AA	Membranar – 7TM TRHR	Proteină G – PLC/IP_3
Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)	Glanda pituitară	Glanda tiroidă	Glicoproteină: subunități α și β	Membranar – 7TM TSHR	Proteină G – cAMP/ PLC/IP_3
Tiroxină și triiodotironină (T_4 și T_3)	Glanda tiroidă	Toate țesuturile	Tironine cu 4/3 atomi de iod	Nucleari – TR-α și β	Transcripție – TRE/RXR/

7TM, 7 domenii transmembranare (receptor cuplat cu proteina G); AA, aminoacizi; TRE/RXR, elementul de răspuns al hormonilor tiroidieni/regiunea de atenuare a răspunsului.

Excepție sunt hipopituitarismul și sindromul „sick euthyroid" caracterizat prin niveluri scăzute ale TSH (care implică în mod normal hipertiroidism) în prezența nivelurilor scăzute sau normale de T_4 și T_3. Dozarea TSH este cel mai sensibil test de disfuncție tiroidiană în majoritatea circumstanțelor, însă un diagnostic precis necesită coborarea a cel puțin două teste: de exemplu, TSH plus fT4 sau fT_3, atunci când se suspectează hipertiroidism; TSH plus fT_4, în suspiciunea de hipotiroidism.

Testul la TRH

Acesta a devenit practic desuet prin prisma măsurătorilor moderne sensibile ale TSH, cu excepția investigării disfuncției hipotalamo-hipofizare. Testul la TRH (protirelina) este utilizat ocazional pentru a diferenția între rezistența la hormonii tiroidieni și adenomul secretant de TSH în contextul nivelurilor ridicate de fT_4 și TSH. În mod obișnuit, după administrarea TRH, există o creștere a TSH în sindromul de rezistență la hormonii tiroidieni, în timp ce în adenomul secretant de TSH există un răspuns plat din cauza secreției autonome de TSH, care nu răspunde la TRH.

Probleme în interpretarea analizelor funcției tiroidiene

Se cunosc trei situații majore ce crează dificultăți în interpretarea testelor: bolile grave acute sau cronice, sarcina și utilizarea de contraceptive orale, și anumite medicamente.

Bolile grave acute sau cronice

Funcția tiroidiană este afectată în mai multe moduri:

- scăderea concentrației și afinității proteinelor de legare
- scăderea conversiei periferice a T_4 în T_3, rezultând mai mult rT_3
- producție redusă de TSH la nivel hipotalamo-hipofizar.

Cadranul 21.25 Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni

Țintă	Efect
Sistemul cardiovascular	Crește ritmul cardiac și debitul cardiac
Os	Crește rata de remodelare osoasă
Sistemul respirator	Menține stimularea normală hipoxică și hipercapnică în centrul respirator
Sistemul gastrointestinal	Crește motilitatea intestinului
Sânge	Crește globulele roșii 2,3-BPG[a], facilitând eliberarea de oxigen către țesuturi
Funcția neuromusculară	Crește viteza de contracție/relaxare musculară și rata de reînnoire a proteinelor musculare
Metabolismul carbohidraților	Crește gluconeogeneza/glicoliza hepatică și absorbția glucozei intestinale
Metabolismul lipidelor	Crește lipoliza și sinteza și degradarea colesterolului
Sistemul nervos simpatic	Crește sensibilitatea la catecolamină și numărul de receptori β-adrenergici în inimă, mușchi scheletici, celule adipoase și limfocite. Scade receptorii α-adrenergici la nivelul cordului

[a]acid 2,3-BPG, 2,3-bisfosfogliceric.

Cadranul 21.26 Caracteristicile testelor sanguine funcționale tiroidiene în afecțiunile tiroidiene comune[a]

	TSH (0,3-3,5 mU/L)	T4 liberă (fT_4) (10-25 pmol/L)	T3 liberă (fT_3) (3,5-7,5 pmol/L)
Tirotoxicoză	**Supresat (<0,05 mU/L)**	Crescută	**Crescută**
Hipotiroidism primar	Crescut (>10 mU/L)	Scăzută/la limita inferioară a valorilor normale	Normală sau scăzută
Deficitul de TSH	La limita inferioară a valorilor normale sau subnormal	**Scăzută/la limita inferioară a valorilor normale**	Normală sau scăzută
T_3 Toxicoza	Supresat (<0.05 mU/L)	Normală	**Crescută**
Eutiroidism compensat	**Ușor ridicat (5-10 mU/L)**	**Normală**	Normală

[a]Analizele cele mai informative din punct de vedere clinic în fiecare situație sunt prezentate cu caractere aldine. TSH, hormon stimulator tiroidian.

Prin urmare, pacienții cu boli sistemice pot avea nivel aparent scăzut de T_4 și T_3 total și liber cu un nivel de TSH bazal normal sau scăzut („euthyroid sick syndrome"). Valorile se situează, de obicei, doar ușor sub valorile normale și se consideră că sunt mediate de interleukinele IL-1 și IL-6; testele trebuie repetate după rezolvarea afecțiunii de fond.

Sarcina și contraceptivele orale

Acestea duc la creșterea considerabilă a nivelului TBG și, prin urmare, la niveluri crescute ori la limita superioară ale T_4 totale. Concentrația fT_4 se află, de regulă, în limite normale. Intervalele normale pentru fT_4 și TSH se modifică în timpul sarcinii, TSH fiind adesea ușor supresat în primul trimestru, însă aceste modificări cauzează rar probleme clinice.

Medicamentele

Amiodarona scade conversia T_4 în T_3 și, prin urmare, nivelul fT_4 se poate situa peste valoarea normală la un pacient eutiroidian; invers, amiodarona poate induce atât hiper- cât și hipotiroidism – determinarea TSH este, de obicei, concludentă.

Cadranul 21.27 Cauzele hipotiroidismului

Boala tiroidiană primară

Congenitală
- Agenezia tiroidiană
- Tiroida ectopică

Defecte de sinteză hormonală
- Deficitul de iod
- Dishormonogeneza
- Medicamente anti-tiroidiene
- Alte medicamente (ex. litiu, amiodaronă, interferon)

Autoimună
- Tiroidită atrofică
- Tiroidită Hashimoto
- Tiroidită postpartum

Infecțioasă
- După tiroidita subacută

Post-chirurgical

Post-iradiere
- Terapia cu iod radioactiv
- Iradierea externă a gâtului

Infiltrații
- Tumori

Hipotiroidism secundar (unei afecțiuni hipotalamo-hipofizare)

Hipopituitarism
- Deficitul izolat de TSH

Rezistența periferică la hormoni tiroidieni

TSH, hormon stimulator tiroidian.

O serie de medicamente afectează testele funcționale tiroidiene interferând cu proteinele de transport, însă în contextul testelor actuale disponibile, dozarea fT_4 este rareori influențată.

Anticorpii anti-tiroidieni

Prezența anticorpilor anti-tiroidieni în ser este frecvent întâlnită.

- ***Anticorpii distructivi*** sunt direcționați împotriva microzomilor sau împotriva tiroglobulinei; antigenul pentru anticorpii tiroidieni microzomali este enzima peroxidaza tiroidiană (TPO, thyroid peroxidase). Anticorpii anti-TPO se găsesc la până la 20% din populația normală, în special la femeile în vârstă, dar numai 10–20% dintre acestea dezvoltă hipotiroidism manifest.
- ***Anticorpii IgG anti-receptor TSH (TRAb, TSH receptor IgG antibodies)*** stimulează în mod obișnuit, iar ocazional blochează receptorul. Aceştia sunt specifici pentru boala Graves (a se vedea p. 614).

Hipotiroidismul

Fiziopatologie

Hipofuncția tiroidiană este de obicei primară, cauzată de afecțiuni ale tiroidei, dar poate apărea și secundară afectării hipotalamo-hipofizare (reducerea efectului TSH) (**Cadranul 21.27**). Hipotiroidismul primar este una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrine, cu o prevalență globală în Marea Britanie de peste 2% la femei, dar sub 0,1% la bărbați; prevalența, pe parcursul vieții pentru un individ este mai mare – poate ajunge la 9% pentru femei și 1% pentru bărbați, cu vârsta medie la diagnosticare în jur de 60 de ani. Prevalența la nivel mondial a hipotiroidismului subclinic variază între 1% și 10%.

Etiologia hipotiroidismului primar

A se vedea **Cadranul 21.27.**

Boala tiroidiană autoimună

Hipotiroidismul atrofic (autoimun)

Aceasta reprezintă cea mai frecventă cauză de hipotiroidism și este asociată cu autoanticorpi anti-tiroidieni, ceea ce duce la infiltrarea limfoidă a glandei și eventuală atrofie și fibroză. Forma atrofică este de șase ori mai frecventă la femei, iar incidența crește odată cu vârsta. Afecțiunea este asociată cu alte boli autoimune, cum ar fi anemia pernicioasă, vitiligo și alte insuficiențe endocrine. Ocazional, hipotiroidismul survine intermitent, cu recuperarea ulterioară; anticorpii blocanți ai receptorului TSH sunt uneori implicați în etiologie.

Tiroidita Hashimoto

Această formă de tiroidită autoimună, din nou mai frecventă la femei și în etapa avansată a vârstei mijlocii, produce modificări atrofice odată cu regenerarea, ceea ce duce la formarea guşei. Glanda este de obicei fermă și prezintă consistență cauciucată, dar poate varia de la moale la dură. Anticorpii anti-TPO sunt prezenți adesea în titruri foarte înalte (>1.000 UI/L). Pacienții sunt hipo- sau eutiroidieni, deși pot parcurge o fază toxică inițială, „Hashi-toxicoza". Terapia cu levotiroxină poate reduce guşa, chiar atunci când pacientul nu este hipotiroidian.

Tiroidita postpartum

Aceasta se prezintă de obicei ca un fenomen tranzitoriu observat în urma sarcinii. Poate provoca hipertiroidism, hipotiroidism sau pe ambele, în mod secvențial. Se crede că reprezintă o consecință a modificărilor sistemului imunitar din perioada de sarcină, iar histologic se prezintă ca tiroidită limfocitară. Procesul este, în mod normal, autolimitant, dar atunci când anticorpii convenționali se pozitivează, există șanse mari să evolueze spre hipotiroidism permanent. Tiroidita postpartum poate fi eronat diagnosticată ca depresie postnatală, ceea ce marchează necesitatea evaluării funcției tiroidiene în această situație clinică.

Defecte ale sintezei hormonale

Deficitul de iod

Deficitul alimentar de iod există ca „guşă endemică" în unele zone în care guşa, uneori masivă, este întâlnită cu frecvență înaltă. Pacienții sunt eu- sau hipotiroidieni, în raport cu severitatea deficitului de iod. Mecanismul este considerat a fi hipotiroidismul de graniță care duce la stimularea TSH și creșterea în volum a tiroidei în prezența deficitului continuu de iod. Deficitul de iod constituie încă o problemă în Olanda, Pacificul de Vest, India, Asia de Sud-Est, Rusia și anumite părți din Africa. Eforturile de a preveni deficitul prin suplimentarea cu iod a sării continuă la nivel mondial, însă, deseori, cu un succes incomplet. Chiar la sfârșitul secolului al XX-lea, din cele 500 de milioane cazuri cu deficit de iod din India, aproximativ 2 milioane prezentau cretinism (a se vedea în continuare).

Dishormonogeneza

Această afecțiune rară se datorează defectelor genetice în sinteza hormonilor tiroidieni; bolnavii dezvoltă hipotiroidism cu guşă. O formă familială particulară este asociată cu surditatea senzorială din cauza unei deleții la nivelul cromozomului 7, care cauzează un defect al transportorului pendrina (sindromul Pendred) (a se vedea **Fig. 21.21**).

Anamneză și examen obiectiv

Hipotiroidismul asociază o simptomatologie vastă (**Fig. 21.22**). Termenul alternativ „mixedem" se referă la acumularea de mucopolizaharide în țesuturile subcutanate. Imaginea clasică a pacientului lent, cu părul uscat, cu piele îngroşată, cu voce groasă, cu îngrăşare, intoleranță la frig, bradicardie și constipație permite diagnosticarea în mod facil. Formele clinice mai uşoare sunt mai frecvente și dificil de diferențiat de alte cauze ale asteniei nespecifice. Multe cazuri sunt detectate la screeningul biochimic.

În anumite circumstanțe, pot apărea dificultăți particulare în diagnostic:

- ***Copiii cu hipotiroidism*** pot să nu prezinte caracteristici clasice, dar au viteză de creștere încetinită, performanțe școlare slabe și asociază, uneori, stagnarea dezvoltării pubertare.
- ***Femeile tinere cu hipotiroidism*** pot să nu prezinte semne clinice evidente. Hipotiroidismul trebuie exclus la toate persoanele cu oligomenoree/amenoree, menoragie, infertilitate sau hiperprolactinemie.
- ***Vârstnicii*** prezintă trăsături clinice dificil de diferențiat de îmbătrânirea normală. Hipotiroidismul trebuie exclus la pacienții vârstnici cu deficiență cognitivă.

Investigarea hipotiroidismului primar

TSH-ul seric este investigația de elecție; un nivel ridicat al TSH-ului confirmă hipotiroidismul primar. Un nivel al fT_4 scăzut confirmă

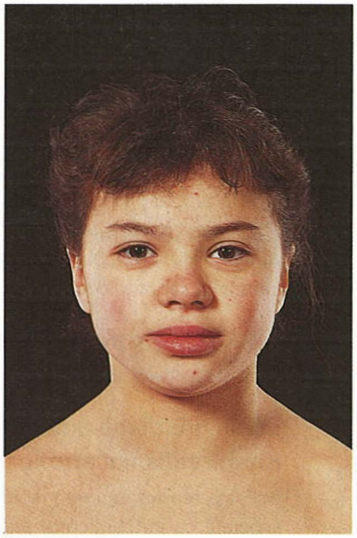
Simptome

Oboseală generală
Stare de rău
Creștere în greutate
Intoleranță la frig
Schimbare de aspect
Guşă

Depresie
Psihoză
Comă
Diminuarea capacității de memorare

Păr – uscat, fragil
Piele – uscată, aspră

Artralgii
Mialgii
Debilitate/rigiditate musculară
Libdo scăzut
Ochi umflați
Surditate
Constipație
Anorexie



Semne

Lentoare mentală
Psihoză/demență
Ataxie
Lipsa mișcării
Surditate

Ten palid, uniform, cu nuanță roz-portocalie
Păr subțire și uscat
Pierderea sprâncenelor

Hipertensiune
Hipotermie
Insuficiență cardiacă
Bradicardie
Efuziune pericardică

Tegumente periferice reci
Sindrom de tunel carpian
Edem

Edem periorbital
Voce groasă
(Guşă)

Piele uscată
Obezitate uşoară

Miotonie
Hipertrofie musculară
Miopatie proximală
Reflexe lente

Anemie

Fig. 21.22 Hipotiroidism: simptome și semne. *Tipul aldin italic* indică simptome sau semne cu o valoare discriminativă mai mare. O anamneză de la o rudă este adesea revelatoare. Pot fi prezente simptome ale altei boli autoimune.

starea de hipotiroidie (și este, de asemenea, esențial să excludem deficitul de TSH la pacientul suspect de hipotiroidism care prezintă TSH normal sau scăzut). Anticorpii anti-tiroidieni şi organ-specifici pot fi prezenți. Alte anomalii includ următoarele:

- ***anemia***, care este de obicei normocromă și normocitară ca tip, dar poate fi macrocitară (uneori aceasta se datorează anemiei pernicioase asociate) sau microcitară (la femei, din cauza menoragiei sau a bolii celiace nediagnosticate)
- ***creșterea nivelului seric de aspartat transferază***, din mușchi și/sau ficat
- ***creșterea nivelului seric de creatinkinază***, cu miopatie asociată
- ***hipercolesterolemie*** și hipertrigliceridemie
- ***hiponatremie*** cauzată de creșterea ADH și a eliminării defectuoase a apei libere.

Tratament

Terapia de substituție hormonală

Terapia de substituție cu levotiroxină (T_4, tiroxina) este administrată pe viață. Doza inițială va depinde de severitatea deficitului și de vârsta și starea de sănătate a pacientului, în special performanța cardiacă a acestuia: 100 µg zilnic pentru pacienții tineri și apți, 50µg (crescând la 100 µg după 2–4 săptămâni) pentru pacienții cu greutate redusă, vârstnici sau cu stare fragilă. Persoanele cu boală cardiacă ischemică necesită doze inițiale chiar mai mici, mai ales dacă hipotiroidismul este sever și de lungă durată. Majoritatea medicilor ar începe cu 25 µg zilnic, crescând doza la intervale de 3–4 săptămâni dacă nu apare sau nu se agravează angina, iar electrocardiograma (ECG), efectuată seriat, nu se deteriorează. Dacă doza este crescută prea rapid, unii pacienții dezvoltă simptome „tirotoxice", în ciuda nivelurilor normale de fT_4.

Monitorizarea

Scopul terapiei este de a restabili T_4 și TSH în intervalul normal. Corectitudinea substituției este evaluată clinic și prin teste ale funcției tiroidiene după cel puțin 6 săptămâni de doză constantă. Dacă TSH seric rămâne ridicat, doza de T_4 trebuie crescută în incremente de 25–50µg, iar testele se repetă la intervale de 6–8 săptămâni până când TSH devine normal, în mod ideal în treimea inferioară a intervalului normal. Supresia completă a TSH trebuie evitată din cauza riscului de fibrilație atrială și osteoporoză. Doza uzuală de întreținere este de 100–150µg, administrată ca doză unică zilnică. Se recomandă un test anual al funcției tiroidiene.

Ameliorarea clinică sub terapia cu tiroxină poate debuta după 2 săptămâni sau mai mult, iar soluționarea completă a simptomelor poate dura 6 luni. Trebuie subliniată necesitatea terapiei pe tot parcursul vieții și luată în considerare posibilitatea apariției altor boli endocrine autoimune, în special a bolii Addison sau a anemiei pernicioase. În timpul sarcinii, se impune adeseori creșterea dozei de T_4 cu aproximativ 25–50µg, pentru a menține TSH într-un interval mai strict de 0,3–2,5 mU/L, iar necesitatea unei substituții optime în timpul sarcinii este subliniată de constatarea afectării funcției cognitive la copiii cu mame având TSH crescut pe perioada sarcinii.

În cazurile în care există dificultăți în normalizarea TSH, trebuie luate în considerare probleme de complianță, medicamente concomitente care pot interfera cu absorbția tiroxinei (cum ar fi preparatele de fier, compușii de calciu și inhibitorii pompei de protoni) și boala celiacă nediagnosticată.

Unele persoane cu hipotiroidism primar se plâng de răspunsul incomplet al simptomatologiei la terapia de subtituție cu T_4. În acest context, s-a pledat pentru înlocuirea acesteia cu combinația T_4 și T_3, dar studiile clinice randomizate nu au evidențiat niciun beneficiu constant asupra calității vieții.

Hipotiroidismul de graniță sau „eutiroidismul compensat"

Adeseori, pacienții prezintă niveluri la limita inferioară a T_4 seric și cu valori ridicate ale TSH. Tratamentul cu levotiroxină este recomandat în cazul în care TSH se păstrează în mod constant peste 10 mU/L sau, atunci când pacientul prezintă simptome sau titruri ridicate ale anticorpilor anti-tiroidieni sau anomalii ale profilului lipidic. În cazul în care TSH este crescut marginal, testele trebuie repetate 3–6 luni mai târziu, deoarece o proporție semnificativă de pacienți va prezenta valori normale la testarea repetată. Evoluția către hipotiroidism este mai frecventă la bărbați sau când sunt prezenți anticorpi anti-TPO în titru crescut. În practică, simptomele vagi la persoanele cu TSH marginal crescut (sub 10 mU/L) răspund rar la tratament, dar se poate recurge la o „probă terapeutică" de substituție hormonală pentru a confirma că simptomele sunt nelegate de tiroidă. Se impune normalizarea TSH în timpul (și în mod ideal înaintea) sarcinii, pentru a evita potențialele efecte adverse asupra fătului.

Coma mixedematoasă

Hipotiroidismul sever, în special la vârstnici, se poate manifesta prin confuzie, chiar comă. Coma mixedematoasă este foarte rară; hipotermia este adesea prezentă, iar pacientul poate prezenta insuficiență cardiacă severă, efuziune pericardică, hipoventilație, hipoglicemie și hiponatremie. În trecut, mortalitatea s-a situat la cel puțin 50%. Pacienții necesită îngrijirea într-un serviciu de terapie intensivă. Tratamentul optim este controversat și nu dispunem de date suficiente în acest sens; majoritatea medicilor ar recomanda T_3 pe cale orală sau intravenoasă în doze de 2,5–5µg la fiecare 8 ore, apoi crescând doza așa cum s-a menționat anterior. Nu trebuie utilizate doze mari intravenoase. Măsurile suplimentare, deși nedovedite, ar trebui să includă:

- oxigen (prin ventilație dacă este necesar)
- monitorizarea debitului cardiac și a presiunilor
- reîncălzire treptată
- hidrocortizon 100 mg i.v. la 8 ore
- infuzie de glucoză pentru prevenirea hipoglicemiei.

Nebunia mixedematoasă

Depresia este frecventă în hipotiroidism. Rareori, vîrstnicii cu hipotiroidism sever dezvoltă demență sau manifestări psihotice, uneori cu halucinații izbitoare. Aceasta poate apărea la scurt timp după începerea tratamentului de substituție cu T_4.

Screening-ul hipotiroidismului

Incidența hipotiroidismului ***congenital*** este de aproximativ 1 la 3.500 de nașteri. Hipotiroidismul netratat și sever produce deteriorare neurologică și intelectuală permanentă („cretinism"). Screeningul de rutină al nou-născutului folosind picătura de sânge, ca în testul Guthrie, pentru a detecta un nivel ridicat de TSH ca indicator al hipotiroidismului primar este eficient și rentabil; se previne instalarea cretinismului, dacă terapia cu T_4 este inițiată în primele luni de viață.

Screeningul pacienților ***vârstnici*** pentru disfuncția tiroidiană se caracterizează prin rată scăzută de prelevare, este controversat și nerecomandat în prezent, exceptând investigarea pacientului confuziv. Cu toate acestea, pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală tiroidiană sau au primit iod radioactiv vor fi supuși testării regulate a funcției tiroidiane, la fel ca cei aflați sub terapie cu litiu sau amiodaronă.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul (hiperactivitatea tiroidiană, tirotoxicoza) este frecvent, afectând probabil 2–5% din toate femeile la un moment dat și având un raport pe sexe de 5:1; survine cel mai adesea între vârsta

Cadranul 21.28 Cauzele hipertiroidismului

Frecvente
- Boala Graves (autoimună)
- Guşa multinodulară toxică
- Nodulul/adenomul toxic solitar

Rare
- Tiroidită acută
  - Virală (ex. de Quervain)
  - Autoimună
  - Post-iradiere
  - Postpartum
- Tirotoxicoză gestaţională (stimulată de HCG)
- Tirotoxicoză neonatală (anticorpi tiroidieni materni)
- Iod exogen
- Medicamente – amiodaronă, imunoterapie (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab
- Tirotoxicoză factitia (consum secret de T_4)

Rare
- Tumori hipofizare care secretă TSH
- Carcinom tiroidian diferenţiat metastatic
- Tumori producătoare de HCG
- Teratom ovarian hiperfuncţional (struma ovarii)

HCG, gonadotrofină corionică umană; TSH, hormon stimulator tiroidian.

Cadranul 21.29 Diagnosticul diferenţial al tirotoxicozei

	Boala Graves	Tirotoxicoza solitară sau multinodulară	Tiroidita
Anamneză	Simptome de tirotoxicoză	Simptome de tirotoxicoză	Simptome de tirotoxicoză Infecţie virală recentă Naştere recentă Tumefiere dureroasă a gâtului
Examen obiectiv	Semne de tiroxicoză Guşă difuză Manifestări extratiroidiene incluzând oftalmopatia	Semne de tirotoxicoză Nodul solitar palpabil sau guşă multinodulară	Semne de tirotoxicoză Guşă difuză, de consistenţă moale (palpare)
Teste biochimice	TSH supresat fT_4 şi fT_3 crescute	TSH supresat fT_4 şi fT_3 ridicate (numai fT_3 crescut în T_3 toxicoză)	TSH supresat fT_4 şi fT_3 crescute concentraţii ridicate ale markerilor inflamatori (VSH, PCR)
Teste imunologice	Titru ridicat al anticorpilor anti-receptor TSH Titru ridicat al anticorpilor anti-TPO		Anticorpii anti-TPO pot prezenta titruri ridicate
Scintigrama tiroidiana (^{99}Tm)	Captare difuză a trasorului	Captare focală a trasorului la nivelul nodulilor, cu captare redusă în restul glandei tiroide	Captare minimă a trasorului

de 20 şi 40 de ani. Aproape toate cazurile (>99%) sunt cauzate de boala tiroidiană intrinsecă; cauza hipofizară este extrem de rară (**Cadranul 21.28**). Cele mai frecvente forme de hipertiroidism şi caracteristicile lor distinctive sunt prezentate în **Cadranul 21.29.**

Boala Graves

Aceasta este cea mai frecventă cauză de hipertiroidie şi se datorează unui proces autoimun. Anticorpii IgG serici se leagă de receptorii TSH din tiroidă, stimulând producerea de hormoni tiroidieni; adică, se comportă ca TSH. Aceşti anticorpi anti-receptor TSH (TRAb) sunt patognomonici pentru boala Graves. Nivelurile ridicate persistente prezic recidiva după sistarea tratamentul medicamentos. Există o asociere cu HLA-B8, DR3 şi DR2; rata de concordanţă în rândul gemenilor monozigoţi este de 50%, iar în rândul gemenilor dizigoţi de 5%. Există o asociere cu antigenul 4 asociat cu limfocitele T citotoxice (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen), HLA-DRBP*08 şi DRB3*0202 de pe cromozomul 6. Mecanismul afectării imune este ilustrat în **Fig. 3.16**.

Yersinia enterocolitica, *Escherichia coli* şi alte organisme Gram-negative conţin situsuri care leagă TSH. Acest lucru creşte posibilitatea ca evenimentul iniţiator în patogeneză să fie o infecţie cu un posibil „mimetism molecular" la un individ susceptibil din punct de vedere genetic, dar mecanismele de iniţiere precise rămân nedovedite în majoritatea cazurilor.

Afectarea oculară tiroidiană este o caracteristică a bolii Graves. Poate însoţi hipertiroidismul în multe cazuri, dar pacienţii pot fi, de asemenea, eutiroidieni sau hipotiroidieni. Alte componente ale bolii Graves, cum ar fi dermopatia Graves, sunt foarte rare. Rareori pot apărea limfadenopatie şi splenomegalie. Boala Graves este, de asemenea, asociată cu alte afecţiuni autoimune, cum ar fi anemia pernicioasă, vitiligo şi miastenia gravis.

Istoricul natural este unul fluctuant, numeroşi pacienţi prezentând un model de recidivă alternând cu remisiune; probabil doar 40% dintre subiecţi dezvoltă un singur episod. În cele din urmă, mulţi pacienţi devin hipotiroidieni.

Alte cauze ale hipertiroidismului/tirotoxicozei

Adenomul/nodulul toxic solitar

Acesta reprezintă cauza a aproximativ 5% din cazurile de hipertiroidism. În timp ce hipertiroidismul va fi controlat de medicamentele anti-tiroidiene, afecţiunea nu remite, de regulă, după anti-tiroidiene.

Guşa multinodulară toxică

Aceasta apare frecvent la femeile mai în vârstă. Din nou, medicamentele anti-tiroidiene au rareori succes în inducerea unei rezoluţii, deşi pot controla hipertiroidismul.

Tiroidita De Quervain

Aceasta defineşte tirotoxicoza tranzitorie dintr-un proces inflamator acut, probabil de origine virală. În afară de toxicoză, există de obicei febră, stare de rău şi durere la nivelul gâtului, cu tahicardie şi sensibilitate tiroidiană. Testele funcţiei tiroidiene arată tirotoxicoză iniţială, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) şi vâscozitatea plasmatică au niveluri ridicate, iar scintigrama indică suprimarea captării în faza acută. Hipotiroidismul, de obicei tranzitoriu, se instalează după câteva săptămâni. Tratamentul fazei acute se face cu aspirină, folosind prednisolon pe termen scurt în cazuri simptomatice grave.

Tiroidita postpartum

Aceasta a fost descrisă la pagina 612.

Tirotoxicoza indusă de amiodaronă

Amiodarona, un medicament antiaritmic de clasa a III-a, provoacă două tipuri de tirotoxicoză.

Simptome
Generale
Pierdere în greutate
Iritabilitate
Neliniște
Indispoziție
Prurit/
Transpirație
Statură înaltă (la copii)
Apnee
Palpitații/
Intoleranță la căldură
Rigiditate
Slăbiciune musculară
Tremurături
Coreoatetoză
Sete
Vărsături
Diaree
Manifestări oculare*
Oligomenoree
Libido scăzut
Ginecmastie
Onicoliză
Guşă
*Doar în Boala Graves

Semne	
Tremurături	Miopatie proximală
Hiperkinezie	Înroşire a muşchiului proximal
Psihoză	Onicoliză
	Eritem palmar
Tahicardie sau fibrilaţie atrială	Dermopatie Graves*
	Acropatie tiroidiană
Puls bine palpabil	Mixedem prebitial
Vasodilatație periferică	
Hipertensiune arterială sistolică	
Infarct miocardic	
Insuficiență cardiacă	
Exoftalmie*	
Retracție palpebrală	
Edem conjunctival	
Oftalmoplegie*	
Edem periorbital	
Guşă, freamăt tiroidian	
Pierdere în greutate	
*Doar în Boala Graves	

Fig. 21.23 Hipertiroidism: simptome și semne. *Caracterul aldin italic* indică simptome sau semne cu o valoare discriminantă mai mare.

- ***Tirotoxicoza indusă de amiodaronă (AIT, amiodarone-induced thyrotoxicosis)*** de tip I este asociată cu boala Graves preexistentă sau cu guşa multinodulară. În această situație, hipertiroidismul este probabil declanșat de conținutul ridicat de iod din amiodaronă.
- ***AIT de tip II*** nu este asociată cu boala tiroidiană anterioară și se crede că se datorează unui efect direct al medicamentului asupra celulelor foliculare tiroidiene, ceea ce duce la o tiroidită distructivă cu eliberarea de T_4 și T_3. AIT de tip II poate fi asociată cu o fază de hipotiroidism instalată după câteva luni de la prezentare. Deoarece amiodarona inhibă deiodinarea T_4 în T_3, profilul hormonal al ambelor tipuri de AIT se poate asocia cu raporturi T4:T3 mai mari decât uzual.

Tirotoxicoza indusă de imunoterapie

S-a constatat că imunoterapia oncologică, cu efect de blocare a reglatorilor negativi ai celulelor T, prin preparate numite inhibitori ai punctului de control imun (immune checkpoint inhibitors), ex. ipilimumab, pembrolizumab sau nivolumab, este eficientă într-o gamă largă de cancere. Aceste medicamente provoacă evenimente adverse legate de imunitate (irAE, immune-related adverse effects) în diferite organe, inclusiv în glandele endocrine, care duc la tiroidită (15%), hipofizită (9%), adrenalită (1%) și diabet zaharat tip 1 (<1%). Tiroidita este cea mai frecventă dintre irAE endocrine și apare între 3 și 12 săptămâni de la inițierea medicamentului. Tratamentul se face cu beta-blocante, analgezice și, mai rar, cu medicație anti-tiroidiană, în cazul în care tirotoxicoza persistă, în special la cei simptomatici.

Anamneză și examen obiectiv

Simptomele și semnele hipertiroidismului afectează multe sisteme (**Fig. 21.23**). Manifestările clinice variază în funcție de vârstă și de etiologia subiacentă.

- ***Semnele oculare - retracția palpebrală și privirea fixă*** – se regăsesc in hipertiroidismul de orice cauză, dar alte caracteristici ale bolii oculare tiroidiene (a se vedea mai jos) apar numai în boala Graves.
- ***Dermopatia Graves*** este rară și poate apărea pe orice suprafață extensoare. ***Mixedemul pretibial*** este cel mai des descris și se prezintă ca o infiltrare a pielii la nivel tibial. Acropatia tiroidiană este foarte rară și constă în deformarea picioarelor, degete edemațiate și formațiuni osoase noi.
- ***La vârstnici***, se caracterizează frecvent prin fibrilație atrială, alte tahicardii și/sau insuficiență cardiacă, adesea cu estomparea altor semne. Testele tiroidiene sunt obligatorii la orice pacient cu fibrilație atrială.
- ***Copiii*** se prezintă frecvent cu talie înaltă sau o rată de creștere augmentată sau cu probleme de comportament, cum ar fi hiperactivitatea. De asemenea, pot prezenta mai degrabă creștere în greutate, decât pierdere în greutate.
- ***Așa-numita „tirotoxicoză apatică"*** la unii pacienți vârstnici prezintă o imagine clinică mai asemănătoare cu cea a hipotiroidismului. Este oligosimptomatică și impune un grad ridicat de suspiciune clinică.

Diagnostic diferenţial

Hipertiroidismul este adeseori evident clinic, dar tratamentul nu trebuie instituit niciodată fără confirmarea biochimică.

Diagnosticul diferenţial cu anxietatea poate fi dificil; markerii clinici pozitivi utili sunt semnele oculare, guşa difuză, miopatia proximală şi scăderea ponderală. Pierderea în greutate, în ciuda unui apetit normal sau crescut, este un simptom foarte util al hipertiroidismului. Circulaţia hiperdinamică cu tegumente periferice calde caracteristică hipertiroidismului contrastează cu aspectul de mâini reci şi umede din anxietate.

Investigaţii

- ***TSH seric*** este suprimat în hipertiroidism (<0,05 mU/L), cu excepţia cazurilor foarte rare de hipersecreţie a TSH.
- ***Un nivel ridicat de fT_4 sau fT_3*** confirmă diagnosticul; T_4 este aproape întotdeauna crescut, dar T_3 este mai sensibil, deoarece există cazuri ocazionale de „T_3 toxicoză" izolată.
- ***Anticorpii anti-receptor TSH (TRAb)*** sunt determinaţi de rutină, iar testele de a treia generaţie sunt 97–99% specifice pentru boala Graves.
- ***Anticorpii anti-tiroidperoxidaza (TPO) şi anticorpii anti-tiroglobulină (anti-Tg)*** sunt prezenţi în 80% din cazurile de boală Graves, însă se întâlnesc şi la persoane fără patologie confirmată.
- ***Scintigrafia cu ^{99}Tc*** este utilă la pacienţii cu anticorpi negativi pentru a identifica patologia nodulară toxică.

Tratament

Sunt disponibile trei posibilităţi: medicamente anti-tiroidiene, iod radioactiv şi chirurgie. Practicile şi credinţele diferă mult la nivel naţional şi de la ţară la ţară.

Medicaţia antitiroidiană

Carbimazolul este cel mai adesea utilizat în Marea Britanie, iar propiltiouracilul (PTU, propylthiouracil) reprezintă, la rândul său, o opţiune. ***Tiamazolul*** (metimazol), metabolitul activ al carbimazolului, este utilizat în SUA. Aceste medicamente inhibă formarea hormonilor tiroidieni şi au şi alte acţiuni minore; carbimazolul/tiamazolul sunt şi agenţi imunosupresori. Dozele iniţiale şi reacţiile adverse sunt detaliate în **Cadranul 21.30**.

Deşi sinteza hormonilor tiroidieni este rapid diminuată, perioada de înjumătăţire lungă a T_4 (7 zile) face ca beneficiile clinice să nu fie evidente timp de 10–20 de zile. Deoarece multe dintre manifestările hipertiroidismului sunt mediate prin sistemul simpatic, beta-blocantele sunt utile pentru a asigura un control simptomatic parţial rapid; de asemenea, acestea scad conversia periferică a T_4 în T_3. Medicamentele preferate sunt cele fără activitate simpaticomimetică intrinsecă, de exemplu, propranolol (vezi **Cadranul 21.30**). Acestea nu trebuie utilizate ca monoterapie pentru tirotoxicoză decât atunci când afecţiunea evoluează autolimitant, ca în tiroidita subacută.

Tratamentul ulterior se face fie prin titrarea gradată a dozei, fie printr-un regim de „blocare şi substituţie". Niciun regim nu a fost dovedit a fi fără echivoc superior. TSH rămâne adeseori suprimat multe luni după ameliorarea clinică şi normalizarea T_4 şi T_3.

Regimuri de dozare

Titrarea graduală a dozei

1. Iniţiaţi carbimazol 20–40 mg zilnic.
2. Revizuiţi după 4–6 săptămâni şi reduceţi doza de carbimazol, în funcţie de starea clinică şi nivelurile de fT_4/fT_3. Nivelurile de TSH pot rămâne suprimate timp de câteva luni şi sunt inutile în acest stadiu.
3. Când pacientul este eutiroidian clinic şi biochimic, sistaţi administrarea beta-blocantelor.

Cadranul 21.30 Medicamente utilizate în tratamentul hipertiroidismului

Medicament	Doza iniţială uzuală	Efecte secundare	Observaţii
Medicamente antitiroidiene			
Carbimazol	20–40 mg zilnic, la 8 ore sau în doză unică	Eerupţii cutanate, greaţă, vărsături, artralgie, agranulocitoză (0,1%), icter	Metabolitul activ este tiamazolul (metimazolul) Activitate imunosupresivă uşoară
Propiltiuracil (PTU)	100–200 mg la 8 ore	Eerupţii cutanate, greaţă, vărsături, agranulocitoză, hepatotoxicitate	Suplimentar, blochează conversia T_4 în T_3
Beta-blocant pentru control simptomatic			
Poate necesita doze mai mari decât în mod normal			
Propranolol	40–80 mg la fiecare 6–8 h		De evitat în afecţiuni astmatice Se vor utiliza preparate fără activitate simpaticomimetică intrinsecă având în vedere sensibilitatea înaltă a receptorilor

4. Examinaţi regulat funcţia tiroidiană pe parcursul tratamentului (de obicei 18 luni – dar unii folosesc cicluri între 6 şi 24 de luni).
5. Reduceţi doza de carbimazol dacă fT_4 scade sub sau TSH creşte peste normal şi când vă apropiaţi de finalul ciclului planificat.
6. Creşteţi doza de carbimazol dacă fT_4 sau fT_3 se situează peste normal (şi luaţi în considerare această strategie dacă TSH rămâne suprimat după câteva luni cu un fT_4 normal).
7. Opriţi tratamentul la finalul ciclului, dacă pacientul se află în eutiroidism cu 5 mg de carbimazol zilnic. PTU este utilizat în mod similar (vezi **Cadranul 21.30**).

Regimul „blocare şi substituţie"

Presupune administrarea unei doze complete de medicamente antitiroidiene, de obicei carbimazol 40 mg zilnic, pentru a suprima complet tiroida, în timp ce se substituie funcţia tiroidiană cu 100μg de levotiroxină zilnic, odată ce eutiroidismul a fost atins. Se continuă, de obicei, timp de 18 luni, avantajele incontestabile fiind evitarea suprasau subdozajului şi utilizarea mai bună a acţiunii imunosupresive a carbimazolului. Acest regim este contraindicat în sarcină, deoarece T_4 traversează placenta mai slab decât carbimazolul.

Recidiva

În jur de 50% dintre pacienţi vor recidiva dupa o cură de carbimazol sau PTU, cei mai mulţi în cursul celor 2 ani după încheierea tratamentului, însă ocazional şi mai târziu. În acest caz, se foloseşte tratamentul antitiroidian pe termen lung sau se ia în considerare cel chirurgical sau radioterapia (vezi în continuare). Majoritatea pacienţilor cu hipertiroidism prezintă guşă difuză, însă în cazul celor cu guşi nodulare sau multinodulare voluminoase remisiunea este puţin probabilă după o cură de tratament antitiroidian, motiv pentru care vor necesita, în general, un tratament radical. De asemenea, riscul de recidivă este mai înalt în hipertiroidismul sever din punct de vedere biochimic.

Toxicitatea

Efectul advers major al terapiei medicamentoase este agranulocitoza, care apare la aproximativ 1 din 1.000 pacienţi, de obicei în primele 3 luni

de tratament. Toți pacienții trebuie averizați să apeleze la medic și să își controleze leucograma dacă dezvoltă fără motiv febră sau disfagie; informarea lor scrisă este esențială. Erupțiile cutanate sunt mai frecvente și necesită de obicei schimbarea medicamentului. Dacă apare toxicitate sub carbimazol, poate fi administrat PTU în locul acestuia și vice-versa; efectele adverse persistă doar ocazional sub celălalt preparat.

Iodul radioactiv

Iodul radioactiv (IRA) se prescrie pacienților indiferent de vârstă, fiind totuși contraindicat în cursul sarcinii și în timpul alăptării. Iodul radioactiv reprezintă cel mai frecvent mod de tratament în SUA, în timp ce medicația antitiroidiană este preferată în Europa.

^{131}***Iodul*** este administrat în doză empirică (de obicei 400–550 MBq), având în vedere captarea și radiosensibilitatea variabilă a glandei. El se acumulează în tiroidă și distruge glanda prin radiație locală, fiind complet eficient doar după câteva luni.

Se va sista orice medicament antitiroidian cu cel puțin 4 zile anterior tratamentului cu iod radioactiv, și nu se reîncepe mai devreme de 3 zile după acesta. Pacienții aflați sub PTU vor sista medicația mai devreme decât cei cu carbimazol înaintea adminsitrării IRA, deoarece primul exercită acțiune radioprotectoare. În cazul multor pacienți, nu se mai impune reînceperea terapiei cu antitiroidene după tratamentul cu iod radioactiv.

Pot surveni efecte precum disconfortul în regiunea cervicală, instalat precoce, și agravarea tirotoxicozei. În cazul din urmă, pacientului i se administrează propranolol (vezi **Cadranul 21.30**); dacă este necesar, se reinițiază carbimazolul. Eutiroidismul se va instala, de regulă, în 2–3 luni. Persoanele cu oftalmopatie tiroidiană sunt mai predispuse la agravarea problemelor oculare după iod radioactiv decât după terapie antitiroidiană; aceasta reprezintă o contraindicație parțială la tratamentul cu IRA. Administrarea de corticosteroizi poate preveni agravarea oftalmopatiei.

Supravegherea pe termen lung

Hipotiroidismul se instalează la majoritatea pacienților în următorii 20 de ani. În jur de 75% dintre pacienți se eutiroidizează pe termen scurt, însă într-o proporție redusă de cazuri tirotoxicoza persistă și poate necesita o a doua doză de iod radioactiv. Este necesară supravegherea pe termen lung a funcției tiroidiene, cu testări frecvente în primul an după tratament și cel puțin anual ulterior. Nu există risc neoplazic crescut după tratamentul cu IRA.

Tratamentul chirurgical

Tiroidectomia se realizează doar la pacienții eutiroidieni. Uzual, se sistează medicamentul antitiroidian cu 10–14 zile anterior intervenției și se administrează iodură de potasiu (60 mg de 3 ori pe zi), care va reduce vascularizația glandei și, de asemenea, sinteza hormonală prin inhibarea organificării iodului (efectul Wolff–Chaikoff).

Intervenția trebuie efectuată de către chirurgi experimentați, pentru a se reduce riscul complicațiilor:

- Sângerarea precoce postoperatorie, cauzând compresie traheală și asfixie este o urgență rară ce obligă la suprimarea imediată a tuturor clipsurilor/suturilor pentru a se permite scurgerea sângelui/hematomului.
- Pareza de nerv laringeu apare în 1% din cazuri. Preoperator, trebuie verificată mobilitatea corzilor vocale. O răgușeală ușoară survine cu frecvență mai înaltă, de aceea tiroidectomia este de evitat la cântăreții profesioniști!
- Hipocalcemia tranzitorie apare în maxim 10% din cazuri, însă hipoparatiroidismul permanent la mai puțin de 1%.
- Funcția tiroidiană remanentă depinde de tehnica folosită. Pentru nodulul toxic unic, excizia leziunii este curativă. În boala Graves sau gușa multinodulară, tradiționala tiroidectomie „subtotală", cu scopul de menținere a eutiroidiei fără tratament postoperator, rezultă în recurența hipertiroidismului la 1–3% din cazuri în primul an, apoi la alți 1% pe an, și în hipotiroidism la aproximativ 10% dintre pacienți în primul an, acest procent crescând cu timpul. De aceea, tiroidectomia „cvasitotală" este tehnica preferată în prezent, cu hipotiroidism inevitabil, dar cu risc de recidivă mult diminuat.

Cadranul 21.31 Alegerea între chirurgie și tratamentul cu iod radioactiv în hipertiroidism

Indicații pentru chirurgie sau iod radioactiv
- Opțiunea pacientului
- Efecte adverse medicamentoase persistente
- Complianța redusă la tatamentul medicamentos
- Hipertiroidism recurent după tratament medicamentos

Indicații pentru chirurgie
- Gușă mare, care este puțin probabil să remită după medicația anti-tiroidiană

Indicațiile privind chirurgia sau iodul radioactiv sunt prezentate în **Cadranul 21.31**.

Condiții particulare în hipertiroidism

Criza tiroidiană sau „furtuna tiroidiană"

Această situație rară, cu o mortalitate de 10%, reprezintă o agravare rapidă a hipertiroidismului, cu hiperpirexie, tahicardie severă, agitație extremă, insuficiență cardiacă și disfuncție hepatică. Este, de obicei, precipitată de stres, infecții sau chirurgie la un pacient nepregătit, ori prin tratamentul cu iod radioactiv. Cu tratamentul potrivit, complicația este evitată, iar cele mai multe cazuri cu suspiciune de criză sunt tirotoxicoze severe, însă necomplicate.

Tratamentul este o urgență. Se va iniția tratamentul cu propranolol în doză completă, alături de iodură de potasiu, preparatul antitiroidian, corticosteroizi (care inhibă multe dintre manifestările hipertiroidismului), și reechilibrare generală. Controlul insuficienței cardiace și al tahicardiei este, de asemenea, necesar.

Ocazional, hipertiroidismul poate conduce la cardiomiopatie tirotoxică, ce va cauza modificări ischemice pe ECG; acestea vor remite după obținerea eutiroidismului (**Fig. 21.24**).

Hipertiroidismul din sarcină și perioada neonatală

Dat fiind că hipertiroidismul afectează în mod tipic femeile tinere, apariția sarcinii pe parcursul tratamentului antitiroidian nu poate fi evitată întotdeauna, fie că vorbim despre sarcina planificată, fie cea neplanificată. PTU este, în general, medicamentul antitiroidian preferat pentru momentul concepției și în primul trimestru de sarcină sau la orice femeie care plănuiește o sarcină, din cauza raportărilor, rare, de anomalii congenitale sub carbimazol, care nu au fost descrise sub PTU. Carbimazolul este recomandat în trimestrele doi și trei de sarcină, problemele hepatice fiind mai des descrise sub terapia cu PTU.

Nivelul mare de HCG din sarcina normală este un stimul slab al receptorului de TSH, cauzând frecvent supresia TSH cu creșterea ușoară a fT_4/fT_3 în primul trimestru, asociată cu hiperemeza gravidică. Hipertiroidismul adevarat al gravidelor, aparând *de novo* în sarcină, este totusi rar, și de regulă ușor. Diagnosticul poate fi dificil din cauza suprapunerii simptomelor cu cele ale sarcinii normale și din cauza dozărilor hormonale echivoce, cu toate că TSH-ul este un indicator de încredere. Patogeneza este aproape întotdeauna boala Graves.

Imunoglobulina stimulatoare a tiroidei (TSI, thyroid-stimulating immunoglobulin) traversează placenta pentru a stimula tiroida fetală. Carbimazolul și PTU (vezi în continuare) traversează, de asemenea, placenta însă pasajul transplacentar al tiroxinei este comparativ mai slab, prin urmare un tratament tip „blocare și substituție" este contraindicat. Se vor administra cele mai mici doze eficiente de PTU sau carbimazol (vezi mai sus), iar fătul trebuie monitorizat. Dacă este nevoie (atunci când sunt necesare doze

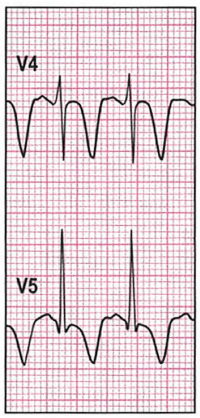


Fig. 21.24 Cardiomiopatiile tirotoxice. ECG evidențiază inversarea marcată a undei T.

mari, sau când complianța pacientei este redusă, sau apar efecte adverse), poate fi practicată tiroidectomia, de preferat în trimestrul al doilea al sarcinii. Tratamentul cu IRA este absolut contraindicat.

Fătul și boala Graves maternă

Orice mamă cu antecedente de boală Graves poate prezenta anticorpi TSI circulanți. Chiar dacă este eutiroidiană după chirurgie sau IRA, anticorpii pot persista pentru a stimula tiroida fetală, iar fătul, în consecință, poate deveni hipertiroidian.

Prin urmare, o astfel de pacientă trebuie monitorizată pe parcursul sarcinii. Ritmul cardiac fetal este un bun indicator al stării tiroidiene, iar monitorizarea trebuie efectuată cel puțin lunar. Ritmuri peste 160/minut sunt înalt sugestive pentru hipertiroidismul fetal, caz în care va fi aplicat mamei tratamentul cu PTU și/sau propranolol. Măsurarea directă a TRAb este utilă pentru predicția tirotoxicozei neonatale. Pentru profilaxia apariției hipotiroidismului în cazul unei mame cu eutiroidie, se poate administra T_4, care prezintă pasaj transplacentar slab. Simpaticomimeticele, utilizate în prevenția travaliului prematur, sunt contraindicate, deoarece pot provoca tahicardie fetală. Neonatologul trebuie informat și copilul va fi verificat imediat după naștere, căci supradozajul cu carbimazol sau PTU poate provoca gușă fetală. Alăptarea în cursul tratamentului cu doze uzuale de carbimazol sau PTU pare sigură.

Hipertiroidismul se poate dezvolta și în perioada neonatală, căci TSI au un timp de injumătățire de aproximativ 3 săptămâni. Manifestările clinice la nou-născut includ iritabilitate, absența creșterii în greutate, chiar scădere ponderală persistentă, diaree și semne oculare. Testele funcționale tiroidiene sunt dificil de interpretat, deoarece intervalul de referință în etapa neonatală variază cu vârsta. Se pare că hipertiroidismul neonatal netratat este asociat cu hiperactivitate în copilărie.

Rezistența la hormonii tiroidieni

Rezistența la hormonii tiroidieni este o afecțiune moștenită, cauzată de o anomalie a receptorului hormonului tiroidian. Mutațiile receptorului (TRβ) duc la nevoia de concentrații hormonale mai mari pentru a se asigura același efect intracelular. În consecință, pentru a putea menține o stare de eutiroidism, mecanismele fiziologice de feedback (vezi **Fig. 21.2**), provoacă niveluri serice crescute de T_4 cu TSH normal. Aceasta va avea două consecințe:

- Testele funcționale tiroidiene prezintă aspect modificat, chiar dacă pacientul este eutiroidian și nu necesită tratament. Se impune diagnosticul diferențial cu un hipertiroidism datorat unei secreții patologice de TSH.
- Țesuturi diferite conțin receptori diferiți ai hormonilor tiroidieni și, în anumite familii, receptorii din anumite țesuturi pot avea o activitate normală. În acest caz, nivelele de hormoni tiroidieni necesare pentru a se menține eutiroidismul la nivel pituitar și hipotalamic (care controlează secreția de TSH) pot fi mai mari decât cele necesare în alte țesuturi cum ar fi inima sau osul, astfel încât aceste țesuturi vor manifesta efecte de tip „tirotoxic", în pofida unui nivel normal de TSH. Această „rezistență parțială la hormonii tiroidieni" poate fi dificil de gestionat.

Rezistența la hormonii tiroidieni este diagnosticată pe baza unui nivel crescut de T_4/T_3 în contextul unui TSH normal. Diagnosticul diferențial al acestui tablou seric include adenomul hipofizar secretant de TSH și interferențele măsurătorilor de laborator.

Consecințele pe termen lung ale hipertiroidismului

Studiile ce au urmărit pe termen lung hipertiroidismul indică o ușoară creștere a mortalității generale, ce afectează toate grupele de vârstă, nu are o explicație completă și tinde să apară în primul an după diagnostic. Ulterior, singurul risc pe termen lung al hipertiroidismului corect tratat pare să fie un risc crescut de osteoporoză. Persoanele cu nivele ale TSH supresate persistent au probabilitate mai înaltă de a dezvolta fibrilație atrială, care va predispune la boală tromboembolică.

Orbitopatia (oftalmopatia) Graves

Fiziopatologie

Orbitopatia din boala Graves este cauzată de un răspuns imun specific ce determină inflamație retro-orbitală (**Fig. 21.25**). Edemul mușchilor extraoculari și la nivelul orbitei duce la limitarea mișcărilor oculare și la protruzie, de obicei bilaterală, însă poate fi, uneori, unilaterală. Până la urmă, presiunea crescută asupra nervului optic poate cauza atrofie optică. Histopatologic, mușchii extraoculari prezintă edem focal și depozite de glicozaminoglicani, urmate de fibroză. Autoantigenul care mediază răspunsul imun nu este caracterizat, însă pare să fie un antigen al țesutului retro-orbitar cu imunoreactivitate similară cu cea a receptorului de TSH.

Boala oculară reprezintă o manifestare a bolii Graves și apare atât la pacienții hipertiroidieni cât și la cei eu- sau hipotiroidieni. Disfuncția tiroidei și orbitopatia survin de obicei la maxim 2 ani distanță, cu toate că au fost raportate și intervale de ordinul mai multor ani. Anticorpii anti-receptor TSH se găsesc în ser aproape invariabil; rolul lor în patogeneză începe să se contureze (vezi **Fig. 21.25**). Orbitopatia este mai frecventă și evoluează mai sever la fumători.

Tablou clinic

Elementele clinice sunt caracteristice (vezi **Fig. 21.23**), însă boala oculară tiroidiană manifestă o severitate foarte variabilă. O proporție importantă a pacienților cu boală Graves acuză sensibilitate, hiperlacrimație dureroasă sau proeminență oculară, iar privirea „vie" dată de retracția palpebrală este relativ frecventă. Protruzie mai severă apare într-o minoritate din cazuri, iar limitarea și disconfortul mișcărilor oculare și afectarea vederii dată de compresia nervului optic sunt relativ rare. Protruzia și retracția palpebrală pot limita capacitatea ochilor de a se închide complet, astfel încât se pot instala leziuni corneene. Există edem periorbital, edem conjunctival și inflamație.

Manifestările oculare nu evoluează în paralel cu gradul de tirotoxicoză biochimică sau cu nevoia de tratament antitiroidian, însă exacerbarea bolii oculare este mai frecventă după tratamentul cu iod radioactiv (15% versus 3% sub medicație). Vederea este amenințată în doar 5–10% din cazuri, însă disconfortul și problemele cosmetice cauzează anxietate importantă pacientului.

Investigații

Dacă aspectul este caracteristic, se va discuta dacă pacientul are sau nu nevoie de o consultație oftalmologică. Investigațiile ar include:

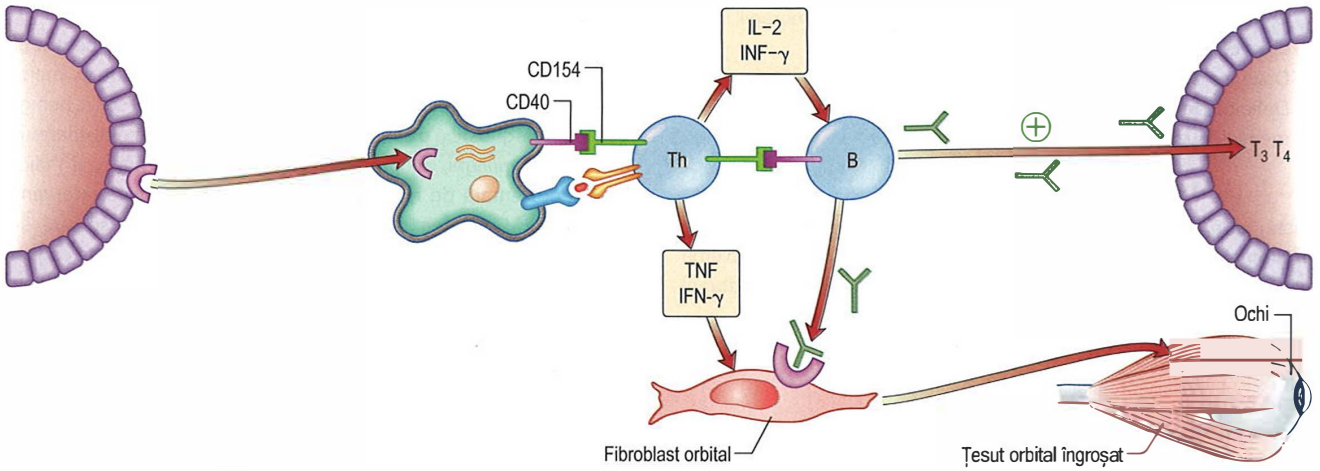


Fig. 21.25 Model al inițierii autoimunității receptorului de tirotropina în boala Graves și consecințele sale. Receptorul de tirotropină este internalizat și degradat de către celulele prezentatoare de antigen care prezintă peptide ale receptorului de TSH, în asociere cu antigenele de clasa II ale complexului major de histocompatibilitate (MHC). Aceste celule se activează, interacționează cu celulele B autoreactive prin liganzii CD154-CD40, și secretă interleukină 2 (IL-2) și interferon gama (IFN-γ). Aceste citokine induc diferențierea celulelor B în celule plasmatice care secretă anticorpi anti-receptor TSH. Anticorpii anti-receptor TSH (în verde) recunosc receptorul de tirotropină de pe fibroblastele orbitale și, în colaborare cu citokinele de tip 1 ale celulelor T helper, IFN- γ și factorul de necroză tumorală (TNF), inițiază modificările tisulare caracteristice oftalmopatiei din boala Graves. Acești anticorpi stimulează și receptorul de tirotropină de pe celulele epiteliale foliculare tiroidiene, conducând la hiperplazie și creșterea producției de hormoni tiroidieni triiodotironină (T_3) și tiroxină (T_4). (*Adaptat după Bahn RS. Graves' ophtalmology. N Engl J Med 2010; 362:726-738.*)

- Dozarea TSH, fT_3 și fT_4.
- RM sau CT de orbită pentru a se exclude leziunile retro-orbitare înlocuitoare de spațiu. În orbitopatia din boala Graves se constată hipertrofia mușchilor globilor oculari și edem, cu un nerv optic tensionat din cauza presiunii intra-orbitare crescute.
- Evaluarea funcției vizuale, în mod special a funcției nervului optic.

Tratament

În cazul în care pacientul este tirotoxic, trebuie tratat, însă tratamentul nu va conduce la o ameliorare directă a oftalmopatiei; se va evita hipotiroidismul, căci poate exacerba simptomatologia oculară. Fumatul ar trebui oprit.

Tratamentul este fie local, fie sistemic, și necesită întotdeauna o colaborare strânsă între specialistul endocrinolog și oftalmolog:

- ***Picăturile oculare*** sau unguente cu ***metilceluloză sau hipromeloză*** se indică pentru a ajuta la umidifiere și a ameliora confortul local.
- ***Poziția verticală*** induce o oarecare ameliorare.
- ***Lipirea cu bandă adezivă*** a ochilor asigură închiderea nocturnă.
- ***Steroizii sistemici*** (Prednison 30–120 mg/zi) reduc de obicei inflamația dacă sunt prezente simptome severe. Pulsterapia cu metilprednisolon intravenos se poate administra inițial, cu eficiență rapid instalată in cazurile severe.
- ***Decompresia chirurgicală a orbitei(lor)*** poate fi necesară, în special dacă presiunea asupra porțiunii intraorbitare a nervului optic pune în pericol vederea (numita adesea „decompresie la cald"), și într-un stadiu mai tardiv, stabil, din rațiuni cosmetice (decompresie „la rece").
- ***Chirurgia pleoapelor*** va proteja corneea daca pleoapele nu se închid sau poate fi folositoare, din rațiuni cosmetice, în etapa sechelară.
- ***Chirurgia corectoare a mușchilor oculari*** poate ameliora diplopia datorată modificarilor musculare; ea trebuie amânată până cand starea pacientului pe parcursul ultimelor 6 luni este stabilă și trebuie să urmeze oricarei decompresiuni orbitare.
- ***Iradierea orbitelor*** (20 Gy în doze fracționate) este folosită în unele centre. Ea reduce inflamația și ameliorează motilitatea oculară însă are efect slab supra protruziei; rolul ei precis este încă în dezbatere.
- ***Agenții imunomodulatori*** pot provoca răspuns la unii pacienți atunci când tratamentele convenționale dau greș, cu toate că dovezile din studii clinice nu sunt substanțiale.
- ***Seleniul*** ar putea avea un efect benefic asupra oftalmopatiei ușoare la unii pacienți.

Gușa (creșterea în volum a tiroidei)

Gușa este mai frecventă la femei decât la barbați și poate fi fiziologică sau patologică.

Tablou clinic

Până în 9% din populație poate prezenta gușă la examinarea clinică. Cel mai frecvent, gușa este observată ca defect estetic de către pacient sau rudele sale. Majoritatea sunt nedureroase, însa durerea sau disconfortul local caracterizează variantele acute de patologie. Gușile voluminoase pot produce disfagie și dificultate în respirație, sugerând compresia traheei sau a esofagului.

O gușa mică poate fi mai ușor vizibilă (la deglutiție) decât palpabilă. Examinarea clinică va trebui sa noteze dimensiunea, forma, consistența și mobilitatea glandei, și de asemenea, dacă poate fi delimitată marginea inferioară (implicând absența extensiei retrosternale). Poate fi prezent un suflu. Se vor identifica ganglionii limfatici asociați și se va determina, dacă este posibil, poziția traheei. Examinarea nu trebuie sa omită niciodată evaluarea stării tiroidiene clinice.

Anamneza trebuie sa conțină întrebări specfice despre orice medicație anterioară, mai ales despre preparatele care conțin iod, și despre posibila expunere la radiații.

Elemente speciale de interes sunt următoarele:

- Pubertatea și sarcina pot produce o creștere difuză a volumului tiroidei.

- O gușă dureroasă poate fi cauzată de tiroidite, hemoragii intrachistice sau (rar) de o tumoră tiroidiană.
- Doze excesive de carbimazol sau PTU vor induce gușă.
- Deficitul de iod sau dishormonogeneza (vezi mai sus) pot de asemenea cauza gușă.

Diagnostic

Există patru elemente majore ale fiecărei guși: natura sa patologica, simptomele compresive, funcția tiroidiană și dacă provoacă o problemă estetică. Natura ei se poate aprecia adeseori clinic. Gușile (Cadranul 21.32) se clasifică în difuze și nodulare, cauzele lor fiind diferite.

Gușa difuză

Gușa simplă

În acest caz, nu este decelată o cauză anume responsabilă de creșterea tiroidei, care de obicei este netedă și moale. Poate fi asociată cu anticorpi stimulatori de creștere a tiroidei.

Boala tiroidiană autoimună

Atât tiroidita Hashimoto cât și boala Graves sunt asociate cu gușă fermă, difuză, de dimensiuni variabile. Un suflu este adeseori prezent în cadrul tirotoxicozei.

Tiroidita

Consistența moale survenită acut, uneori cu durere severă, este sugestivă pentru o tiroidită acută virală (de Quervain). Poate produce tirotoxicoză tranzitorie, cu creșterea T_4 seric (vezi p. 615).

Gușile nodulare

Gușa multinodulară

Cea mai frecventă este gușa multinodulară, în special la pacienții vârstnici. Pacientul este, de obicei, eutiroidian sau poate prezenta hipertiroidism clinic sau subclinic (TSH supresat sau scăzut, dar fT_4 și fT_3 normale). Gușa multinodulară este cea mai comună cauză a compresiei traheale și/sau esofagiene și poate duce la pareză de nerv laringeu. Se poate, de asemenea, extinde retrosternal (**Fig. 21.26**).

„Gușa multinodulară" clasică este de obicei evidentă clinic. Ultrasonografia tiroidiană de înaltă rezoluție descrie adeseori noduli de dimensiuni reduse în glande clinic lărgite difuz asociind boală autoimună tiroidiană. Acești noduli sunt regăsiți la până la 40% din populația asimptomatică.

Gușa cu nodul solitar

Acest tip de gușă ridică probleme diagnostice, deoarece pentru oricare nodul solitar trebuie avută în vedere neoplazia; totuși, majoritatea acestor noduli este formată din noduli chistici sau solizi, benigni. Problema diagnostică o constituie realizarea diagnosticului diferențial între nodulii maligni, minoritari si care necesită chirurgie, și majoritatea reprezentată de nodulii benigni, care nu necesită intervenție chirurgicală. Creșterea rapidă în volum, adenopatia asociată sau durerea pot sugera o neoplazie agresivă, însă cele mai multe cancere tiroidiene sunt indolore și cresc lent, prin urmare investigațiile complementare sunt esențiale. Factorii de risc pentru malignitate sunt iradierea loco-regională în antecedente, deficitul de iod de durată și rarele cazuri familiale.

Nodulii solitari toxici sunt relativ rari și pot fi asociați cu tirotoxicoza T_3.

Gușa fibroasă (tiroidita lui Riedel)

Gușa fibroasă este o afecțiune rară, provocând de obicei o gușă „lemnoasă". Este asociată cu alte fibroze de linie mijlocie și este adesea dificil de diferențiat de carcinoame, fiind neregulată și dură. Indiciile clinice se referă la simptome inflamatorii și creșterea markerilor serici de inflamație; a fost demonstrată ca fiind o boală legată de IgG4.

? Cadranul 21.32 Guşa: cauze şi tipuri

Difuză
- Simplă:
  - Fiziologică (pubertate, sarcină)
- Autoimună:
  - Boala Graves
  - Tiroidita Hashimoto
- Tiroidită:
  - Subacută (de Quervain)
- Deficit de iod (gușa endemică)
- Dishormonogeneză
- Gușogeni (ex. sulfonilureice)

Nodulară
- Gușă multinodulară
- Nodul solitar
- Fibrotică (tiroidita Riedel)
- Chiste

Tumori
- Adenoame
- Carcinoame
- Limfoame

Diverse
- Sarcoidoza
- Tuberculoza

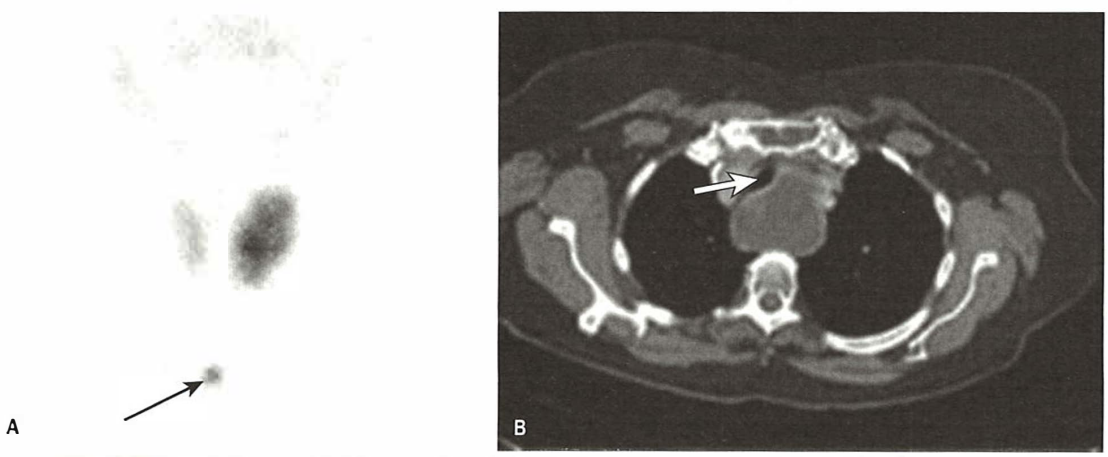


Fig. 21.26 Imagistica gușii. (A) Scintigrafie cu 99Tc care arată o gușă multinodulară cu implicarea predominantă a lobului stâng (vedere anterioară cu săgeata indicatoare la nivelul manubriului sternal). (B) Gușă retrosternală provocând devierea și compresia traheei (marcaj) la examinarea CT.

Malignitatea

Pe lângă carcinoamele tiroidiene (vezi în continuare), tiroida este, rareori, sediul unor formațiuni metastatice sau originea unui limfom.

Investigații

Elementele clinice vor dicta testele inițiale potrivite:

- Testele funcționale tiroidiene vor include măsurarea TSH și fT_4 sau fT_3 (vezi **Cadranul 21.7**).
- ***Anticorpii*** antitiroidieni se determină pentru a exclude etiologia autoimună.
- ***Ecografia*** cu rezoluție înaltă reprezintă o metodă precisă ce permite vizualizarea nodulilor și poate evidenția dacă sunt solizi sau chistici. În plus, poate vizualiza gușa multinodulară în situația clinică în care este palpabil un singur nodul. Malignitatea nu este exclusă nici în cazul leziunilor chistice, iar tumorile tiroidiene se pot dezvolta pe fondul unei guși multinodulare; de aceea, se impune frecvent puncția aspirativă cu ac fin (vezi în continuare), puncție care va fi efectuată sub ghidaj ecografic.
- ***Radiografia toracică sau CT*** pot detecta compresia traheală și extensiile mari intratoracice la persoane cu guși voluminoase sau simptome clinice.
- ***Puncția aspirativă cu ac fin (FNA, fine needle aspiration)*** se realizează în ambulator sau în cursul primei ecografii dacă aspectul este sugestiv malign, bazându-se pe criterii ultrasonografice predefinite, în condițiile în care există un risc de malignitate de 5% la persoanele cu nodul solitar sau nodul dominant într-o gușă multinodulară. În mâini specializate, citologia poate, în general, identifica nodulul suspect sau cert malign. FNA reduce nevoia de intervenție chirurgicală, însă se va reține că există o rată de 5% de rezultate fals-negative (iar pacientul va fi consiliat în mod corespunzător). În situația în care un nodul tiroidian izolat este presupus benign și neexcizat, se impune urmărirea periodică.
- ***Scintigrafia tiroidiană*** (^{99m}Tc) este utilă în diferențierea unui nodul funcțional (cald) de unul nefuncțional (rece). Un nodul cald este doar rareori malign; pe de altă parte, un nodul rece este malign în doar 10% din cazuri, iar FNA a înlocuit practic în totalitate scintigrafia în diagnosticul nodulilor tiroidieni.

Tratament

Gușa eutiroidiană

Numeroase guși sunt mici, nu cauzează simptome și pot fi ținute sub observație (inclusiv prin monitorizare de către pacient pe termen lung). În mod specific, în cursul pubertății și sarcinii, gușa asociată cu eutiroidism necesită rareori vreo intervenție, rezoluția spontană fiind posibilă. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt:

- ***Posibilitatea malignității.*** O FNA pozitivă sau suspectă obligă la chirurgie, iar daca există dubii, chirurgia poate reprezenta o opțiune, chiar dacă FNA este negativă (mai ales dacă pacientul este îngrijorat de proporția de rezultate fals-negative).
- ***Simptomele de compresiune asupra traheei sau, mai rar, asupra esofagului.*** Trebuie exclusă prezența extensiei retrosternale.
- ***Rațiuni estetice.*** O gușă voluminoasă provoacă adesea anxietate importantă pacientului, chiar dacă este functional normală și anatomic benignă. Tratamentul cu IRA se poate lua în considerare pentru gușa eutiroidiană, în mod special atunci când chirurgia este o opțiune nedorită.

Nodulul toxic

În faza inițială se administrează medicație antitiroidiană, urmată de terapia chirurgicală sau cu iod radioactiv.

Carcinomul tiroidian

Cadranul 21.33 include tipurile de carcinom tiroidian, cu caracteristicile și tratamentul lor. Deși nu sunt frecvente, aceste tumori sunt responsabile anual pentru 400 de decese în Marea Britanie, iar incidența anuală este de 30.000 de cazuri în SUA. Peste 75% din cazuri apar la femei. În 90% din cazuri se prezintă ca noduli tiroidieni (vezi mai sus), ocazional cu limfadenopatii cervicale (5%) sau cu metastaze pulmonare, cerebrale, hepatice sau osoase.

Carcinoamele derivate din epiteliul tiroidian sunt papilare sau foliculare (diferențiate) sau anaplastice (nediferențiate). Carcinoamele medulare (5% din toate cancerele tiroidiene) provin din celulele C producătoare de calcitonină. Patogeneza carcinoamelor epiteliale tiroidiene nu este pe deplin înțeleasă, exceptând-o pe cea a rarelor carcinoame papilare familiale și pe cea legată de cazurile cu antecedente de iradiere a capului și gâtului sau de ingestie de IRA (ex. post-Cernobîl). Aceste tumori sunt minim active hormonal și sunt extrem de rar asociate cu hipertiroidism; peste 90% secretă tiroglobulină, utilă ca marker tumoral post-ablație.

Carcinoamele papilare și foliculare

Tratamentul de elecție este cel chirurgical: tiroidectomie totală sau cvasi-totală pentru boala localizată. Disecția regională sau extinsă a gâtului este necesară dacă există diseminare ganglionară locală sau implicarea structurilor locale.

Cele mai multe tumori vor capta iodul. Ghidul britanic și nu numai recomandă ablația cu iod radioactiv a țesutului tiroidian rezidual postoperator pentru majoritatea persoanelor cu cancer tiroidian diferențiat. După ablația tiroidei normale prin această procedură, IRA poate fi utilizat pentru localizarea bolii reziduale (scanare, utilizându-se doze mici) sau pentru a o trata (doze mari: 5,5–7,5 GBq). Recidiva survine cel mai adesea prin invazie locala sau ganglionară, iar plămânii și scheletul sunt sediile cele mai frecvente de metastazare la distanță.

Pentru a reduce la minim riscul recurenței, pacienții sunt tratați cu doze supresive de levotiroxină (suficiente pentru a supresa TSH-ul sub nivelul minim de referință). Evoluția pacientului este monitorizată clinic și biochimic, utilizându-se ca marker tumoral tiroglobulina (Tg, thyroglobulin) serică. Măsurarea Tg prezintă sensibilitate maximă atunci când TSH-ul este ridicat, ceea ce impune sistarea tratamentului cu levotiroxină. TSH recombinant (tirotropina alpha, rhTSH) 900µg (2 doze în decursul a 48 ore) este utilizat în vederea stimulării Tg, în

Cadranul 21.33 Tipuri de cancere tiroidiene

Tip de celulă	Frecvență	Comportament	Diseminare	Prognostic
Papilar	70%	Apare la tineri	Locală, uneori plămân și os	Bun, mai ales la tineri
Folicular	20%	Mai frecvent la femei	Metastaze în plămân/os	Bun, dacă este rezecabil
Medular	5%	Adesea familial	Metastaze locale	Slab, dar cu evoluție lentă
Anaplastic	<5%	Agresiv	Invaziv local	Foarte slab
Limfom	2%	Variabil		Uneori răspunde la radioterapie

absența întreruperii tratamentului cu levotiroxină. Un nivel detectabil de Tg sugerează recurența, caz în care este necesară o scintigrafie corporală de tip whole-body cu ^{131}I. Din păcate, prezența anticorpilor anti-Tg poate face dozarea Tg neinterpretabilă.

Prognosticul este foarte bun atunci când un cancer tiroidian diferențiat este excizat în etapa localizată în glanda tiroidă, iar tratamentele specifice disponibile duc la un prognostic relativ bun chiar în prezența metastazelor în momentul diagnosticului. Elementele de risc major sunt vârsta mai înaintată (>40 ani), dimensiunea mai mare a tumorii primare (>4 cm) și invazia macroscopică a capsulei și a țesuturilor înconjurătoare. Recent, sorafenibul administrat p.o. a demonstrat un răspuns bun pe termen scurt în cancerele tiroidiene diferențiate avansate local și metastatic rezistente la iodul radioactiv.

Carcinomul medular

Carcinomul medular tiroidian (CMT) este o tumoră neuroendocrină a celulelor C producătoare de calcitonină din tiroidă. Afecțiunea este adeseori asociată cu MEN 2. Aproximativ 25% dintre pacienții diagnosticați cu CMT prezintă o mutație a proto-oncogenei RET, chiar în absența altor manifestări ale MEN 2; de aici, importanța consilierii genetice și a screeningului familial. Persoanele cu mutații în cadrul MEN 2 sunt sfătuite să se supună tiroidectomiei profilactice încă de la vârsta de 5 ani, pentru a preveni dezvoltarea CMT.

În CMT, metoda uzuală constă în tiroidectomia totală cu evidare ganglionară largă. Invazia locală și metastazarea sunt frecvente, iar tumora raspunde slab la tratament, chiar dacă progresia este adesea lentă. Recent, tratamentul biologic cu vandetanib și cabozantinib a demonstrat beneficii în carcinoamele medulare avansate.

Carcinoamele anaplastice și limfoamele

Acestea nu raspund la iodul radioactiv, iar radioterapia externă nu produce decât o paliație de scurtă durată.

Lecturi suplimentare

Abraham P, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD003420.
Bahn RS. Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726–738.
Brent GA. Thyroid function and screening in pregnancy. *N Engl J Med* 2012; 366:562–568.
Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules. *N Engl J Med* 2015; 373: 2347–2356.
Franklyn JA, Boelaert K. Subclinical thyroid disease: where is the evidence? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:172–173.
Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379:1155–1166.
Haugen BR, Wartofsky L. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26:1–133.
Perros P, Boelaert K, Colley S et al and the British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 81(S1):1–22.
Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364:542–550.

AXUL HIPOTALAMO-HIPOFIZO-GONADIC

Axul hipotalamo-hipofizo-gonadic controlează progresia pubertății și capacitatea reproductivă. Terminologia din medicina reproductivă este menționată în **Cadranul 21.34.**

Anatomie și fiziologie

Embriologie

Până în săptămâna a 8-a de sarcină, ambele sexe au dezvoltare similară, cu un tract genital primitiv ce include ductele Wolff și Müller. Suplimentar, există un perineu primitiv și gonade primitive.

- În prezența cromozomului Y, se dezvoltă viitoarele testicule, în timp ce ovarele regresează.
- În absența cromzomului Y, se dezvoltă viitoarele ovare, iar ductele aferente formează uterul și vaginul superior.

Producția de hormon anti-müllerian din testiculele primitive cauzează atrofia ductului Müller, în timp ce, sub influența testosteronului și dihidrotestosteronului, ductul Wolff se diferențiază în epididim, vas deferent, vezicule seminale și prostată. Androgenii induc transformarea perineului pentru a da naștere penisului, uretrei peniene și scrotului conținând testiculele ce coboară, ca răspuns la stimularea androgenică. La naștere, volumul testicular este de 0,5–1 mL. Numărul de ovocite din ovarele fătului feminin ajunge la maxim către sfârșitul trimestrului al doilea al dezvoltării *in utero*. La naștere, ovarele conțin în jur de 3 milioane de ovocite, din care doar 400.000 se regăsesc la debutul pubertății. Cu apariția menarhăi, aceste ovocite se vor activa și vor crește, ducând la ovulație și apoi la menstruație.

Fiziologie

O descriere a axului hipotalamo-hipofizo-gonadic este prezentată în **Fig. 21.27.**

Hipotalamusul eliberează pulsații de gonadoliberină (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone) și stimulează eliberarea de hormon luteinizant (LH, luteinizing hormone) și foliculostimulant (FSH, follicle-stimulating hormone) din hipofiză. LH-ul și FSH-ul sunt alcătuite din două lanțuri glicoproteice (subunitățile α și β). Subunitățile α sunt identice și sunt prezente și în TSH, pe când subunitatea β conferă activitate biologică specifică (**Cadranul 21.35**).

Sexul masculin

LH stimulează producerea de testosteron din celulele Leydig testiculare.

1. Testosteronul actionează prin intermediul receptorilor nucleari pentru androgeni, care interacționează cu proteine co-reglatoare pentru a induce răspunsul tisular corespunzător: progresia pubertății, anabolism și menținerea libidoului. Testosteronul circulă legat în mare parte de globulina ce leagă hormonii sexuali

Cadranul 21.34 Definiții în medicina reproductivă

Termen	Definiție
Disfuncție erectilă	Incapacitatea bărbatului de a obține sau de a susține o erecție adecvată pentru un contact sexual satisfacator
Azoospermie	Absența spermei în ejaculat
Oligospermie	Numar redus de spermatozoizi în ejaculat
Libidou	Interes sau dorință sexuală; adesea dificil de cuantificat; influențat de stres, oboseală și factori psihologici
Menarhă	Vârsta la primul ciclu
Amenoree primara	Absența primei menstruații până la vârsta de 16 ani
Amenoree secundară	Absența menstruației timp de 3 luni la o femeie cu cicluri menstruale în antecedente
Oligomenoree	Cicluri lungi și neregulate; adesea folosită pentru orice lungime a ciclului peste 35 zile
Dispareunie	Durere sau disconfort la o femeie în timpul actului sexual
Menstruație	Debutul sângerării uterine spontane (de obicei regulate) la o femeie
Virilizare	Apariția caracterelor sexuale secundare masculine la o femeie

(SHBG, sex hormone-binding globulin). Testosteronul produce retrocontrol negativ asupra hipotalamusului și hipofizei pentru a inhiba secreția de GnRH.
2. FSH stimulează celulele Sertoli din tubii seminiferi pentru a produce spermatozoizi maturi și inhibinele A și B.
3. Inhibina produce retrocontrol negativ asupra hipofizei pentru a diminua secreția de FSH. Activina, un peptid înrudit, antagonizează inhibina.

Sexul feminin

Fiziologia este mai complexă la femeie (vezi **Fig. 21.27** și **21.28**).

1. În timpul pubertății, ca răspuns la pulsațiile GnRH-ului hipotalamic, hipofiza secretă LH si FSH, care stimulează producerea de androgeni și estrogeni din ovare, având drept consecință dezvoltarea pubertară, urmată de menarhă și stabilizarea ciclului menstrual.
2. Ciclul menstrual depinde de activitatea GnRH-ului hipotalamic. Pulsațiile de GnRH, la intervale de aproximativ 2 ore, stimulează eliberarea de LH și FSH din hipofiză.
3. Ciclurile menstruale sunt adesea neregulate pe parcursul adolescenței, în special în intervalul dintre primul și al doilea ciclu, căci imaturitatea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian din primii ani după menarhă atrage după sine anovulația, iar ciclurile pot fi mai lungi (90% din cicluri au 21–45 zile). Până în anul al treilea după menarhă, 60–80% dintre cicluri se succed la interval de 21–34 zile, ca la adult.
4. LH stimulează producția de androgeni ovarieni din celulele tecale ovariene.
5. FSH stimulează dezvoltarea foliculară și activitatea aromatazei (enzimă necesară conversiei androgenilor ovarieni în estrogeni) în celulele granuloase ovariene. De asemenea, FSH stimulează eliberarea de inhibină din celulele stromale ovariene, care va inhiba eliberarea de FSH. Activina antagonizează inhibina (vezi **Fig. 21.27**).
6. Cu toate că mai mulți foliculi sunt „recrutați" pentru diferențiere în cursul foliculogenezei timpurii, în ziua 8–10 un folicul „dominant" este selectat pentru dezvoltare către un folicul de Graaf matur.
7. Estrogenii au o acțiune dublă de retrocontrol asupra hipofizei (vezi Fig. 21.27). Inițial, ei inhibă secreția de gonadotropine (retrocontrol/feedback negativ), însă, mai târziu, expunerea la concentrații înalte rezultă în creșterea GnRH și creșterea sensibilității LH la GnRH (retrocontrol pozitiv), care conduce la vârful secretor de LH de la mijlocul ciclului, inducând ovulația din foliculul dominant (vezi **Fig. 21.28**).
8. Foliculul se diferențiază apoi în corpul galben, care produce atât progesteron cât și estradiol în cursul celei de-a doua jumătăți a ciclului (faza luteală).
9. Inițial estrogenii, apoi progesteronul provoacă proliferarea endometrului uterin, pregătind posibila nidare; dacă nidarea nu se produce, corpul galben involuează și nivelele de progesteron și de inhibină diminuă, astfel încât endometrul este înlăturat (menstruația), permițând creșterea secreției de GnRH și de FSH.
10. Dacă urmează nidarea și sarcina, producția de gonadotropină corionică umană (HCG) din trofoblast menține funcția corpului galben până în săptămâna 10–12 de gestație, pe când placenta va fi producând suficient estrogen și progesteron pentru a se autointreține.

Elemente clinice ale tulburărilor sexuale și de reproducere

Sunt necesare o anamneză și un examen clinic de detaliu (**Cadranul 21.36**). Este puțin probabil ca un bărbat având contact sexual satisfăcător sau o femeie cu cicluri ovulatorii regulate să prezinte o afecțiune endocrină semnificativă, asumându-se că anamneza este precisă.

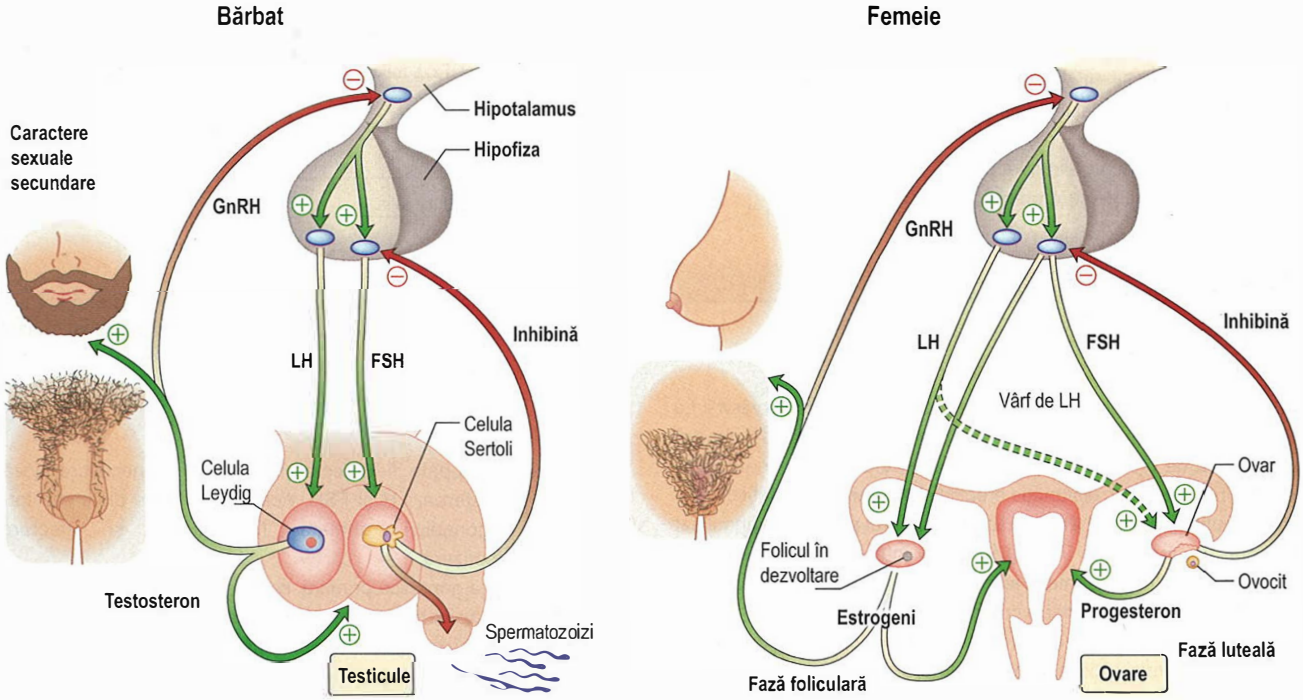


Fig. 21.27 Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal masculin și feminin. Hormonul luteinizant (LH) și foliculostimulant (FSH) sunt secretați pulsatil ca răspuns la gonadoliberina hipotalamică (GnRH) și au diferite efecte asupra gonadelor (vezi text). Testosteronul și estrogenii au efecte periferice multiple și exercită un retrocontrol negativ asupra secreției de LH. Inhibina exercită retrocontrol negativ asupra secreției de FSH.

Cadranul 21.35 Hormonii și receptorii axului hipotalamo-hipofizo-gonadic

Hormonul	Sursa	Locul de acțiune	Structura hormonală	Receptorul	Activitate post-receptor
Gonadoliberina (GnRh; LHRH)	Hipotalamus	Hipofiză	Peptid – 10 AA	Membranar – 7TM GnRH-R1	Proteine G PLC/IP_3
Hormon luteinizant (LH)	Hipofiză	Gonade	Glicoproteina: subunități α și β	Membranar – 7TM GnRH-R1	Proteine G cAMP
Hormon foliculostimulant (FSH)	Hipofiză	Gonade	Glicoproteina: subunități α și β	Membranar – 7TM FSHR	Proteine G cAMP
Estradiol	Ovare	Uter, sân, os, vascular	Inel steroidian	Nuclear ER α și β (ESR1/ESR2)	Homo-/heterodimer ERE Transcriere
Testosteron	Testicule	Numeroase țesuturi	Inel steroidian	Nuclear AR (NR3C4)	Dimer ARE Transcriere
Inhibina si activina	Gonade	Hipofiza-hipotalamus	Dimeri peptidici cu subunități α și β	Transmembranar dimerizat	Fosforilare de către receptor

7TM, 7 transmembranar (receptor cuplat cu proteina G); AA, aminoacizi; ARE, elementul de răspuns la androgeni; cAMP, adenilat ciclaza - adenozin monofosfat ciclic; ERE, elementul de răspuns la estrogeni; LHhCGR, receptorul hormonului luteinizant și al gonadotrofinei corionice umane; LHRH, hormonul eliberator de hormon luteinizant; PLC/IP_3, fosfolipaza C/inozitol trifosfat.

Investigarea funcției gonadice

La adult, determinările bazale ale gonadotropinelor, estrogenilor/testosteronului și prolactinei oferă informații valoroase:

- Gonadotropinele crescute în combinație cu testosteron sau estradiol scăzut indică afectare gonadică primară.
- Concentrațiile mici de testosteron/estradiol cu LH/FSH scăzute sau normale implică boală hipotalamică sau hipofizară.
- Demonstrarea ovulației (prin măsurarea progesteronului seric în faza luteală și/sau prin ecografie ovariană seriată în faza foliculară sau un număr corespunzător de spermatozoizi (20–200 milioane/mL; >60% dintre aceştia având motilitate de gradul I și <20% având forme anormale) confirmă o funcție reproductivă normală la ambele sexe, însă aceste examinări nu sunt întotdeauna necesare.
- Sarcina certifică la ambele sexe o funcție reproductivă normală.
- Hiperprolactinemia poate fi confirmată sau exclusă prin măsurare directă. Nivelurile acesteia pot crește în condiții de stres; în situațiile în care se suspicionează acest aspect, se recomandă montarea unei branule, recoltarea realizându-se prin intermediul acesteia, 30 de minute mai târziu.

Explorările detaliate sunt prezentate în **Cadranul 21.37**.

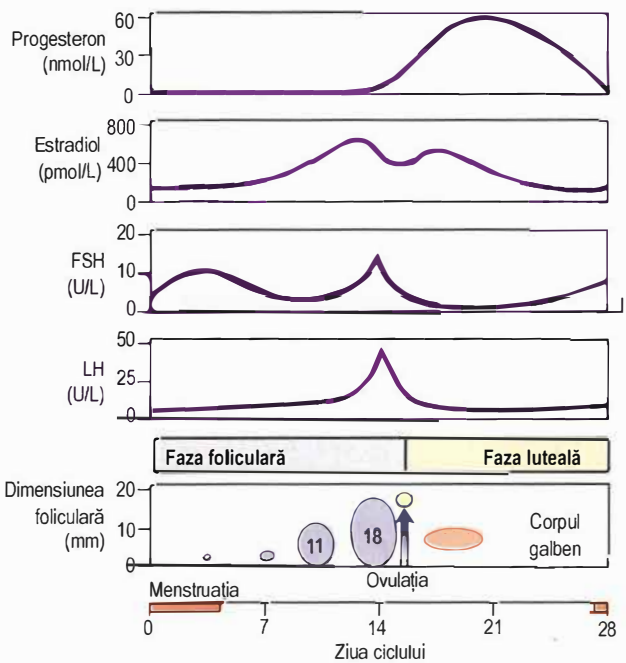


Fig. 21.28 Variațiile hormonale și foliculare în cursul ciclului menstrual normal. LH, hormon luteinizant; FSH, hormon foliculostimulant.

Afecțiunile sexului masculin

Hipogonadismul

Anamneza şi examenul obiectiv

La sexul masculin, manifestările clinice sunt dependente de vârstă. La adolescent, hipogonadismul se poate manifesta prin retard pubertar și/sau retard de creștere si dezvoltare pubertară, în timp ce un adult prezintă libidou scăzut, disfuncție erectilă și pierderea pilozității cu pattern masculin (**Cadranul 21.38**). Hipogonadismul poate fi diagnosticat incidental, în momentul investigării unei întârzieri în procesul de concepție. Volumul materialului seminal este de obicei menținut, deoarece sperma constituie doar o cantitate foarte mică din volumul lichidului seminal, cea mai mare parte fiind lichid prostatic. Testiculele pot fi de dimensiuni mici şi consistență scăzută, şi se poate asocia ginecomastia. Exceptând întârzierea în procesul de concepție, simptomele sunt de obicei cele ale deficitului de testosteron.

Cauzele hipogonadismului masculin sunt prezentate în **Cadranul 21.39**.

Investigații

Hipogonadismul poate fi detectat imediat, fiind necesare dozări bazale de testosteron, LH și FSH. Acestea vor face distincția între insuficiența gonadică primară (testiculară) și afectarea hipotalamo-hipofizară.

În insuficiența gonadică primară, se impune analiza cromozomială (ex. pentru excluderea sindromului Klinefelter). În insuficiența gonadică secundară (insuficiența gonadotropă) sunt necesare efectuarea unui IRM hipofizar, dozarea prolactinei şi dozări ale tropilor hipofizari.

O cauză frecventă de adresabilitate a pacientului la medic o constituie libidoul scăzut sau disfuncția erectilă, cu scăderea echivocă a nivelului testosteronului seric (7–10 nmol/L), neasociată însă cu creşterea gonadotropilor. Dacă testosteronul a fost dozat dimineaţa,

Cadranul 21.36 Tulburări sexuale și menstruale

Anamneza
- Menstruația – calendarul menstrei și a ciclului menstrual
- Relația simptomelor cu ciclul menstrual
- Glande mamare (sensibilitate/galactoree)
- Hirsutism și acnee
- Libidou și potență
- Probleme cu actul sexual
- Istoricul de fertilitate și planurile de viitor

Semne fizice
- Evidențe ale bolilor sistemice
- Caractere sexuale secundare
- Extindierea/distribuția părului
- Dimensiunea organelor genitale (testicule, ovare, uter)
- Clitoromegalie
- Dezvoltarea sânilor, ginecomastie
- Galactoree

Cadranul 21.37 Examinările funcției gonadice

Examinare	Utilizări/comentarii
Sexul masculine	
Testosteron bazal	Concentrațiile normale exclud hipogonadismul
Numărul spermatozoizilor	Numărul normal exclude hipogonadismul Vor fi notate motilitatea și formele anormale ale spermatozoizilor
Sexul feminine	
Estradiol bazal	Concentrațiile normale exclud hipogonadismul
Progesteronul în faza luteală (zilele 18–24 ale ciclului menstrual)	Dacă este >30 nmol/L, sugerează ovulația
Ecografia ovariană	Pentru confirmarea ovulației
Ambele sexe	
LH/FSH bazal	Demonstrează starea sistemului de feedback pentru producția hormonală (LH) și a celulelor germinale (FSH)
Testul cu HCG (cu măsurarea testosteronului sau estradiolului)	Răspunsul indică potențialul ovarului sau testiculului; lipsa răspunsului demonstrează insuficiența gonadică primară
Test cu clomifen (cu măsurarea LH-ului și FSH-ului)	Testează sistemul de feedback negativ hipotalamic; clomifenul este un antagonist estrogenic și provoacă creșterea LH/FSH
Test cu LHRH (rar utilizat)	Indică rezerva adecvată (sau nu) de LH și FSH

FSH, hormon foliculostimulant; HCG, gonadotropina corionică umană; LH, hormon luteinizant; LHRH, hormon eliberator al hormonului luteinizant.

valoarea poate fi interpretată în contextul unei insuficiențe gonadotrope ușoare sau ca fiind la limita de jos a valorilor normale, dar poate fi observată și la persoanele cu obezitate și diabet zaharat, care prezintă niveluri scăzute ale SHBG-ului, asociate insulinorezistenței, și, prin urmare, niveluri scăzute ale testosteronului total, dar concentrații normale ale testosteronului liber. Trebuie avut în vedere faptul că utilizarea de rutină a analgezicelor opioide poate determina insuficiență gonadotropă. Abuzul de steroizi anabolizanți (ex. testosteron) determină modificări biochimice similare, deși pacientul pare clinic sexualizat corespunzător. Tratamentul de substituție cu testosteron este adesea justificat și face parte din planul de investigare a unor pacienți. În astfel de cazuri, poate fi necesară o evaluare completă a hipofizei pentru a exclude alte patologii hipofizare.

Cadranul 21.38 Efectele testosteronului și consecințele deficitului de testosteron la bărbat

Efect fiziologic	Consecințele deficitului
General	
Menținerea libidoului	Pierderea libidoului
Îngroșarea vocii	Vocea înaltă (dacă deficitul este prepubertar)
Alopecie fronto-temporală	Absența golfurilor frontale temporale
Pilozitate facială, axilară și la nivelul membrelor	Pilozitate diminuată
Menținerea funcției erectile și ejaculatorii	Pierderea erecțiilor/ejaculării
Păr pubian	
Menținerea modelului masculin	Subțierea și pierderea părului pubian
Testicule și scrot	
Menținerea volumului/consistenței testiculare (are nevoie de un nivel optim de gonadotropi)	Testicule mici, de consistență scăzută
Dezvoltarea scrotului	Penis/scrot slab dezvoltat
Stimularea spermatogenezei	Întârziere în procesul de concepție
Tulburări musculo-scheletice	
Fuziunea epifizară	Eunucoidism (dacă deficitul este prepubertar)
Menținerea masei și forței musculare	Scăderea masei musculare
Menținerea masei osoase	Osteoporoză

Tratament

Cauza hipogonadismului este rareori reversibilă, fiind indicată inițierea tratamentului de substituție cu testosteron pentru a controla simptomatologia curentă și pentru a preveni pe termen lung osteoporoza. Tratamentul de substituție este administrat, de obicei, transdermic, prin aplicare de gel sau injecții intramusculare (**Cadranul 21.40**). În insuficiența gonadotropă, LH și FSH (purificate sau sintetice) sau GnRH pulsatil sunt recomandate în cazurile în care se dorește procreerea.

Condiții clinice particulare de hipogonadism

Criptorhidia

Criptorhidia (sau testicele nedescinse) este tratată de obicei prin explorare chirurgicală și orhidopexie, în copilăria timpurie. După această vârstă, epiteliul germinal se află la risc din ce în ce mai mare, iar lipsa descinderii testiculare până la vârsta pubertății, se asociază cu întârzieri în procesul de concepție. Un tratament cu HCG, pe o perioadă scurtă de timp, determină ocazional descinderea testiculară. Un test cu HCG și evaluarea răspunsului testosteronului la 72 ore, exclude anorhia. Testiculele intraabdominale prezintă risc crescut de malignitate; dacă afecțiunea este diagnosticată postpubertar, se recomandă orhidectomia. La vîrsta adultă, pacienții prezintă un istoric de criptorhidie, cu insuficiență gonadică primară (din cauza afectării testiculare prechirurgicale/intraoperatorii) sau insuficiență gonadotropă (probabil cauza inițială a nedescinderii testiculare).

Sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter este o anomalie cromozomială frecventă, ce afectează 1 din 1.000 de bărbați (47XXY și variante, ex. mozaicismul 46XY/47XXY), semnificând un bărbat cu un cromozom X suplimentar. Afecțiunea se caracterizează atât prin pierderea celulelor Leydig, cât și prin disgenezia tubilor seminiferi. Dacă nu sunt identificați prin amniocenteză, doar 10% dintre pacienți sunt diagnosticați prepubertar; manifestările timpurii ale afecțiunii incluzând criptorhidie, probleme de

Cadranul 21.39 Cauzele hipogonadismului masculin

- Reducerea hormonilor gonadotropi (afecțiune hipotalamo-hipofizară)
  - Hipopituitarism
  - Insuficiența gonadotropă selectivă/sindrom Kallmann, hipogonadism hipogonadotrop idiopatic normoosmic
  - Boli sistemice severe
  - Subpondere severă
- Hiperprolactinemie
- Insuficiența gonadică primară (congenitală)
  - Anorhie/agenezia celulelor Leydig
  - Criptorhidie/testicul necoborât
  - Anomalie cromozomială (sindromul Klinefelter)
  - Deficite enzimatice: deficit 5α-reductază
- Insuficiența gonadică primară (dobândită)
  - Torsiune testiculară
  - Orhidectomie
  - Boala testiculară locală
  - Chimioterapie/radioterapie
  - Orhite (ex. oreion)
  - Insuficiența renală cronică
  - Ciroză/alcoolism
  - Anemie cu celule în secară
- Deficit/anomalii ale receptorilor hormonilor androgeni

Cadranul 21.40 Terapia de substituție androgenică

Cale de administrare	Preparat	Doză	Comentarii
Dermică	Testosteron gel	50–100 mg	Aplicare manuală la nivelul umerilor
	Testosteron plasture	300 µg/24 oră	Autoadeziv
Intramusculară	Testosteron enantat	250 mg la fiecare 3 săptămâni	Injecții frecvente
	Testosteron undecanoat	1 g la fiecare 3 luni	Injecție dureroasă, cu timp de înjumătățire prelungit
	Testosteron propionat	50–100 mg la fiecare 2–3 săptămâni	Injecții frecvente, cu timp de înjumătățire scurt
Orală	Testosteron undecanoat	120–160 mg zilnic, în doze divizate	Doză variabilă, absorbție neregulată
Implant	Testosteron implant	600 mg la fiecare 4–5 luni	Necesită procedură de implantare Cicatrice, infecție

comportament și de învățare, precum și statură înaltă. În adolescență, ginecomastia și microorhidismul (la majoritatea pacienților, după vârsta de 14 ani), precum și o masă musculară slab dezvoltată, cu extremități excesiv de lungi (din cauza lipsei fuzionării epifizelor), umerii înguști și șoldurile largi ridică suspiciuni. Majoritatea pacienților dezvoltă pubertate normală; în timp ce la vârsta adultă, infertilitatea este una dintre cele mai frecvente manifestări. Există, de asemenea, o predispoziție a acestor pacienți către dezvoltarea diabetului zaharat, cancerului mamar, emfizemului și bronșiectaziei; acestea, neavând legătură cu deficitul de testosteron.

Examinarea clinică indică o gamă largă de manifestări – testicule mici, dar ferme, de obicei ginecomastie și alte semne de ***insuficiență androgenică***. Confirmarea se obține prin analiza cromozomială.

Tratamentul constă în terapia de substituție androgenică, în cazul unui deficit de testosteron. Majoritatea bărbaților cu sindrom Klinefelter prezintă deficit relativ de testosteron, cu niveluri la limita de jos a valorilor normale. Beneficiile tratamentului de substituție androgenică la acești pacienți nu sunt demonstrate, însă ar trebui analizate. În ceea ce privește anomalia tubilor seminiferi, infertilitatea, nu există opțiuni terapeutice, deși progresele tehnicilor de fertilitate și extracția microchirurgicală a spermatozoizilor din testicul sub microscop (***microTESE***, microdissection testicular sperm extraction) oferă oarecare speranță bărbaților afectați.

Sindromul Kallmann

Acesta reprezintă un deficit izolat de GnRH. Este asociat cu scăderea sau absența simțului mirosului (anosmia) și, uneori, cu alte afecțiuni osoase (palatoschizis), renale și cerebrale (ex. daltonism). În general, sindromul Kallmann se prezintă ca o boală genetică, de obicei cu transmitere X-linkată, rezultată dintr-o mutație a genei *KAL1*, care codifică anosmina-1 (producând pierderea mirosului); o formă legată de sex este cauzată de anomalia unei molecule de adeziune celulară. Tratamentul este cel al hipogonadismului secundar (vezi în continuare). Fertilitatea este posibilă prin terapia cu gonadotropine.

Hipogonadismul hipogonadotrop idiopatic normoosmic

Acesta se referă la deficitul izolat de GnRH, în absența anosmiei. Mutațiile hipogonadismului hipogonadotrop idiopatic normoosmic (HHIN) sunt cunoscute în mai puțin de 15% din cazuri. Mutațiile includ gena *KISS1*, care codifică kisspeptina, proteina care acționează asupra receptorului GPR54, și gena *FGFR1*.

Oligospermia și azoospermia

Aceste tulburări pot fi secundare insuficienței gonadotrope. Prin tratamentul cu gonadotropi este posibilă corectarea lor. Mai frecvent, rezultă din boli testiculare primare, caz în care sunt rareori tratabile, deși progresele tehnicilor de fertilitate și extracția microchirurgicală a spermatozoizilor din testicul sub microscop (microTESE), oferă o anumită speranță bărbaților cu hipogonadism primar care doresc să aibă propriul copil biologic.

Azoospermia cu volum testicular normal și nivele scăzute ale FSH-ului sugerează o obstrucție a vaselor deferente, uneori reversibilă prin intervenție chirurgicală.

Ginecomastia

Ginecomastia reprezintă dezvoltarea țesutului mamar la bărbați. Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 21.41**. Aceasta se datorează unui dezechilibru între efectele estradiolului liber și ale testosteronului liber asupra țesutului mamar.

Ginecomastia pubertară

Ginecomastia pubertară survine la aproximativ 50% dintre băieți, fiind frecvent asimetrică. În general, remite spontan în 6–18 luni, dar după această perioadă poate fi necesară intervenția chirurgicală, cu excizia țesutului fibros. Se crede că etiologia este relaționată cu excesul de estrogeni; astfel, tamoxifenul, un antagonist estrogenic, este uneori util.

Ginecomastia vârstnicului

Aceasta necesită o evaluare completă pentru a exclude cauze potențial grave, precum carcinomul bronșic și tumorile testiculare (ex. tumori cu celule Leydig). Totuși, activitatea aromatazei (vezi p. 624) crește odată cu vârsta și poate fi cauza ginecomastiei la acest grup. Aromatoza reprezintă o enzimă din familia citocromului P450, ce convertește androgenii în estrogeni. Efectele medicamentoase sunt frecvente (în special digoxină și spironolactona) și, odată ce acestea și afectiunile hepatice sunt excluse, majoritatea cazurilor nu au cauză identificabilă. Ginecomastia dureroasă poate fi tratată cu tamoxifen timp de 3–6 luni; în cazul în care simptomele sau aspectul cosmetic sunt inacceptabile, este necesară intervenția chirurgicală.

Bărbatul vârstnic

La bărbați, nu există „schimbări bruște ale vieții". Cu toate acestea, se admite declinul progresiv al funcției sexuale, cu reducerea erecțiilor matinale și a frecvenței actului sexual.

Vârsta de debut variază mult. De obicei, volumul testicular scade și nivelurile de SHBG și gonadotropi cresc treptat, dar există bărbați

Cadranul 21.41 Cauzele ginecomastiei

- Fiziologică
  - Neonatală
  - Pubertară
  - A vârstnicului
- Hipertiroidism
- Hiperprolactinemie
- Insuficiență renală
- Insuficiență hepatică
- Hipogonadism (vezi Cadranul 21.39)
- Tumori estrogeno-secretante (testiculare, suprarenaliene)
- Tumori HCG-secretante (testiculare, pulmonare)
- Înfometare/realimentare
- Neoplasm mamar
- Medicamente:
  - Preparate estrogenice: estrogeni, cannabis, digoxină, diamorfină
  - Preparate antiandrogenice: spironolactona, cimetidina, ciproteronul
  - Alte preparate: gonadotropine, citotoxice

HCG, gonadotropina corionică umană.

care prezintă testosteron scăzut sau borderline, fără ascensiunea LH/FSH. Testosteronul scăzut crește cu certitudine riscul de osteoporoză și, conform unor studii, este asociat cu un risc cardiovascular crescut. Rămâne neclar în ce măsură simptomele generale privind lipsa de energie, alterarea forței musculare și a stării generale de bine pot avea legatură cu aceste modificări hormonale, dar un studiu recent a aratat că tratamentul substitutiv cu testosteron nu a adus niciun beneficiu în ameliorarea simptomelor generale, deși a existat o îmbunătățire a funcției sexuale. Pierderea libidoului și disfuncția erectilă sunt, totuși, simptome comune, chiar și atunci când profilul hormonal este normal, iar rezultatele studiilor pe termen lung ale tratamentului androgenic se află în așteptare. Prin urmare, decizia de a oferi androgenoterapie unui vârstnic se bazează, în prezent, pe evaluarea clinică și biochimică completă și pe discuția potențialelor riscuri (inclusiv afectarea prostatei), precum și a beneficiilor. Dacă testosteronul este scăzut fără echivoc (<7 pmol/L) și există simptome specifice insuficienței testiculare (libidou scăzut, disfuncție erectilă și pierderea erecțiilor matinale), majoritatea ar recomanda tratamentul substitutiv. Terapia este rareori inițiată dacă nivelul testosteronului este peste 12 pmol/L, cu LH/FSH normal. O proporție înaltă a indivizilor prezintă valori borderline ale testosteronului (7–12 pmol/L), ceea ce ridică dificultăți în stabilirea unui diagnostic ferm. Este indicat ca măsurarea testosteronului să fie efectuată pe nemâncate, având în vedere că aportul alimentar poate scădea nivelul de testosteron, ceea ce poate conduce la un diagnostic incorect al deficitului androgenic.

Afecțiunile sexului feminin

Hipogonadismul

Afectarea funcției ovariene, primară sau secundară va conduce atât la insuficiența estrogenică cât si la tulburări ale ciclului menstrual. Acesta din urmă este foarte sensibil la anumiți disruptori, ciclurile devenind anovulatorii și neregulate, înainte de a dispărea complet. Simptomele vor varia în funcție de vârsta instalării hipogonadismului. Prepubertar, se instalează amenoreea primară, posibil cu retard în dezvoltarea pubertară; după pubertate, apar amenoreea secundară și simptome ale deficitului estrogenic.

Deficitul estrogenic

Efectele fiziologice ale estrogenilor și simptomele/semnele deficienței sunt prezentate în **Cadranul 21.42**.

Amenoreea

Absența menstrelor sau menstrele neregulate și rare (oligomenoree) reprezintă cele mai frecvente manifestări ale afectării ovariene la

Cadranul 21.42 Efectele estrogenilor și consecințele deficitului estrogenic

Efecte fiziologice	Consecințe ale deficitului
Glanda mamară	
Dezvoltarea țesutului conjunctiv și ductal	Glandă mamară involuată, atrofică
Creșterea în dimensiuni a melonului și hiperpigmentarea areolei mamare	
Păr pubian	
Menținerea pattern-ului feminin	Subțierea și pierderea părului pubian
Vulva și vagin	
Creșterea vulvei	Atrofia vulvei
Proliferarea glandulară și epitelială a vaginului	Atrofie vaginală
Lubrefiere vaginală	Uscăciune vaginală și dispareunie
Uter și trompe uterine	
Hipertrofia miometrului și a trompelor uterine	Atrofia uterului și a trompelor uterine
Proliferare endometrială	Amenoree
Schelet	
Fuziunea epifizelor	Eunucoidism (dacă deficitul este prepubertar)
Menținerea masei osoase	Osteoporoza

sexul feminin. Evaluarea clinică a acestor paciente este prezentată în **Cadranul 21.43**, iar etiologia cea mai frecventă este enumerată în **Cadranul 21.44**. Cauzele amenoreei sunt clasificate în raport cu tipul acesteia (primară sau secundară), cu prezența sau nu a deficitului estrogenic, cu tipul deficitului estrogenic (insuficiență gonadotropă sau insuficiență ovariană) sau cu asocierea cu o altă condiție sau o afecțiune structurală.

Sindromul ovarelor polichistice

Sindromul ovarelor polichistice este un exemplu de amenoree care se prezintă ca primară sau secundară și nu asociază deficitul estrogenic. Este cea mai frecventă cauză de oligomenoree și amenoree (vezi în continuare).

Amenoreea hipotalamică

Amenoreea caracterizată prin nivelul scăzut al estrogenilor și gonadotropilor, în absența bolii organice hipofizare este descrisă ca amenoree hipotalamică. Aceasta poate fi legată de „stres"; subpondere; exerciții fizice excesive sau pierdere în greutate anterioară; oprirea tratamentului contraceptiv; sau boli severe. Cu toate acestea, unele paciente par să dezvolte mecanisme ciclice, fără explicație aparentă. O greutate corporală minimă este necesară pentru prezența unei menstruații regulate. În timp ce anorexia nervoasă este forma extremă de pierdere în greutate, amenoreea este frecventă și poate fi observată la greutate corporală considerată normală. Este posibil ca alterările nivelului leptinei să fie responsabile pentru disfuncția hipotalamică observată în această situație. Restabilirea greutății corporale până la percentila 50 pentru înălțime este, de obicei, eficientă în restabilirea menstruației, dar în cazurile la care acest lucru nu poate fi obținut, se impune tratamentul de substituție estrogenică.

Insuficiența ovariană prematură

Insuficiența ovariană prematură este termenul preferat pentru a descrie menopauza instalată precoce sau insuficiența ovariană cu debut înaintea vîrstei de 40 de ani. Etiologia poate fi autoimună și

Cadranul 21.43 Evaluarea clinică a amenoreei

Anamneză
- ? Sarcină
- Data debutului
- Vârsta menarhăi, dacă este cazul
- Debut brusc sau treptat
- Sănătatea generală
- Greutatea – absolută şi modificări ale acesteia în trecutul recent
- Stresul (loc de muncă, stil de viaţă, examene, relaţii)
- Exerciţiu fizic excesiv
- Droguri
- Hirsutism, acnee, virilizare
- Cefalee/simptome vizuale
- Simţul mirosului
- Istoricul sarcinilor anterioare
- Istoricul intervenţiilor chirurgicale ginecologice anterioare

Examen obiectiv
- Starea generală
- Forma corpului şi anomalii scheletale
- Greutate şi înălţime
- Hirsutism, acnee
- Dovada virilizării
- Maturarea caracterelor sexuale secundare
- Galactoree
- Dezvoltarea normală a vaginului, colului uterin şi uterului

este rar determinată de afecţiuni genetice identificabile, cum ar fi premutaţia X fragilă sau sindromul Turner; cel mai frecvent, însă, etiologia, deşi adesea familială, ramâne necunoscută. Sunt necesare măsurători repetate ale nivelelor LH/FSH înaintea stabilirii diagnosticului de insuficienţă ovariană prematură, din cauza impactului psihologic al acestui diagnostic şi a posibilităţii ca un vârf al secreţiei de LH/FSH să fie atributul ovulaţiei de la mijlocul ciclului menstrual. Cauze iatrogene, precum ovarectomia bilaterală, sau radio- şi chimioterapia din neoplazii determină, de asemenea, insuficienţă ovariană prematură. În unele cazuri, funcţia ovariană poate fluctua; prin urmare, la femeile mai tinere, se va lua în considerare contracepţia, iar pilula contraceptivă orală este cea mai bună opţiune pentru terapia hormonală de substituţie (THS).

Sindromul Turner este o cauză de insuficienţă ovariană prematură, evoluând frecvent cu pubertate întârziată şi amenoree primară; deşi unele paciente prezintă menarhă şi ciclu menstrual, ele au risc crescut de insuficienţă ovariană prematură. Fenotipul este feminin, cu organe genitale externe feminine şi bandelete ovariene, ca urmare a disgeneziei gonadice. Manifestările clinice includ statura mică, pterygium colli (peste 40%), cubitus valgus, bolta palatină ogivală, urechi jos implantate. Aceste paciente au, de asemenea, o incidenţă crescută a bolilor autoimune (2%), valve aortice bicuspide, coarctaţie şi disecţie aortică, boală coronariană, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, rinichi în potcoavă, limfedem, densitate osoasă redusă, probleme auditive şi boli inflamatorii intestinale (0,3%).

Investigarea oligomenoreei şi amenoreei

Concentraţiile bazale de FSH, LH, estrogeni şi prolactină permit distincţia între cauzele ovariene şi cele hipotalamo-hipofizare (vezi **Cadranul 21.44**). Creşterea valorilor LH şi FSH în registrul menopauzei confirmă de obicei diagnosticul. Investigaţiile sunt prezentate în **Cadranul 21.44**.

Hormonul anti-müllerian (*AMH, anti-müllerian hormone*), eliberat de celulele granuloase din foliculii ovarieni preantrali si antrali mici este utilizat din ce în ce mai mult în contextul amenoreei secundare, în afecţiuni ca: sindromul ovarelor polichistice (asociază, de obicei, nivel ridicat), insuficienţa ovariană prematură (concentraţii scăzute), hipogonadismul hipogonadotrop (concentraţii normale sau scăzute) şi menopauza (concentraţii scăzute). S-a dovedit a fi utilă stabilirea unei strategii de tratament a infertilităţii, în special, în insuficienţa ovariană prematură sau în cazurile de hipogonadism hipogonadotrop, în care nivelul redus de AMH indică o rezervă foliculară scăzută, de aceea este recomandată donarea de ovocite. Un nivel adecvat de AMH indică posibilitatea recuperării ovocitelor în urma protocoalelor de stimulare a gonadotropinei, pentru a facilita fertilizarea *in vitro* (FIV).

Tratament

Tratamentul este cel etiologic, acolo unde este posibil (ex. hipotiroidism, greutate redusă, stres, exerciţii fizice excesive). Se va corecta hiperprolactinemia (vezi în continuare). Sindromul ovarelor polichistice este discutat în detaliu în cele ce urmează. Când deficitul estrogenic nu este reversibil, ar trebui administrată aproape constant terapia hormonală de substituţie (*THS, hormone replacement therapy*), având în vedere că riscul de osteoporoză şi alte consecinţe legate de insuficienţa estrogenică depăşesc aproape întotdeauna riscurile THS la această vârstă tânără. THS poate fi, de asemenea, recomandată când menopauza se instalează relativ timpuriu (ex. mai devreme vârsta de 50 de ani).

La femeile cu insuficienţă ovariană prematură, funcţia ovariană se poate recupera sau poate fluctua, şi, prin urmare, trebuie luată în considerare utilizarea contraceptivelor orale combinate, dacă nu se doreşte concepţia.

Atunci când se doreşte concepţia, în insuficienţa gonadotropă poate fi administrat tratament cu gonadotropine pentru obţinerea ovulaţiei. Insuficienţa ovariană este rareori tratabilă şi, de cele mai multe ori, opţiunea pentru obţinerea unei sarcini este reprezentată de donarea de ovule. Există o afecţiune rară, numită sindromul ovarului „rezistent", unde terapia cu doze mari de gonadotropine conduce, ocazional, la foliculogeneză.

Hirsutismul

Pilozitatea fiziologică versus hirsutism

Distribuţia pilozităţii corporale variază între indivizi, familii si rase, fiind mai extinsă în zona mediteraneană şi la unele populaţii din subcontinentul asiatic. O demarcaţie clară între „fiziologic" şi „patologic", în ceea ce priveşte gradul de extindere a părului facial şi corporal la femeie este dificil de realizat. Atât la nivelul feţei cât şi în alte zone, prezenţa părului moale, vellus, este fiziologică şi nu este dependentă de hormonii sexuali. La nivelul mentonului, buzei superioare, sânilor, toracelui, axilei, liniei mediane abdominale, zonei pubiene şi coapselor, amploarea pilozităţii este dependentă de hormonii sexuali, iar prezenţa excesivă la nivelul acestor arii de distribuţie constituie un marker al creşterii producţiei de androgeni ovarieni sau suprarenalieni; cel mai frecvent, sindromul ovarelor polichistice (SOP, polycystic ovary syndrome), şi ocazional, alte cauze mai rare.

Etiologie

- ***Hirsutismul idiopatic.*** În absenţa unui nivel seric crescut de androgeni sau a altor manifestări clinice, femeile sunt diagnosticate cu „hirsutism idiopatic". Studiile sugerează că până la 20% dintre persoanele încadrate ca „hirsutism idiopatic" prezintă evidenţe imagistice sau biochimice ale SOP. Totodată, se descrie hirsutismul familial sau idiopatic, însă, de regulă, acesta nu implică o distribuţie tipic androgenică a pilozităţii.
- ***Hipertecoza ovariană.*** Aceasta este o afecţiune ovariană nonmalignă caracterizată prin hiperproducţia de testosteron la nivelul celulelor tecale luteinizate din stroma ovariană. Manifestările clinice sunt similare celor din SOP, dar tind să se instaleze în perioada de perimenopauză; concentraţiile testosteronului seric sunt mai ridicate comparativ cu cele observate în SOP.
- ***Hirsutismul iatrogen.*** Acesta apare după tratamentul cu preparate androgenice sau medicamente mai slab androgenice, precum progestativele sau danazolul.
- ***Pilozitatea independentă androgenic (hipertricoza)*** se instalează după administrarea de medicamente precum fenitoina, diazoxidul, minoxidilul şi ciclosporina.

Cadranul 21.44 Diagnostic diferenţial şi investigarea amenoreei

Rezultate hormonale					Diagnostice posibile	Teste secundare
LH	*FSH*	*E2*	*PRL*	*T*		
↑	↑	↓	N	N	Insuficienţă ovariană	
					Disgenezie ovariană[a]	Cariotip
					Insuficienţă ovariană prematură	Ecografie ovariană/uterină
					Deficit în sinteza hormonilor steroidieni[a]	Laparoscopie/biopsie ovariană
					(Ovarectomie)	Stimulare cu HCG
					(Chimioterapie)	
					Sindromul ovarului rezistent	
↓	↓	↓	N	N	Insuficienţă gonadotropă	
					Afectare hipotalamo-hipofizară[a]	IRM hipofizar dacă diagnosticul este neclar
					Sindrom Kallman/HHin[a]	Posibil test cu LHRH
					Posibile cauze hipotalamice:	T_4 seric
					Amenoree hipotalamică[a]	Posibilă evaluare completă a funcţiei hipofizare
					Amenoree asociată cu greutatea[a]	
					Amenoree indusă de exerciţiu fizic şi anorexie[a]	
					Amenoree post-contraceptiv	
					Boli sistemice[a]	
↓	↓	↓	↑/↑↑	N	Hiperprolactinemie	
					Prolactinom[a]	Vezi subcapitolul respectiv
					Hiperprolactinemie idiopatică[a]	FT_4/TSH seric
					Hipotiroidism[a]	IRM hipofizar
					Boala ovariană polichistică[a]	Alte teste pentru SOP
					Fiziologic în lactaţie	
					Antagonişti dopaminergici	
↑/N	N	N	N/↑	N/↑	Sindromul ovarelor polichistice[a]	
					Rar, sindromul Cushing	Androstendion, DHEAS
						SHBG
						Ecografie ovariană
						Provocare progesteronică
						Vezi sindrom Cushing
N/↓	N/↓	N/↓	N	↑↑	Exces androgenic	
					Tumori gonadale sau suprarenaliene	Imagistica ovariană/suprarenaliană
					Hiperplazie congenitală suprarenală	17a-OH-progesteron
N	N	↑	↑	N	Sarcină	Test de sarcină
N	N	N	N	N	Anomalii uterine/vaginale	
					Himen imperforata	Constatări ale examinarii (?EUA)
					Uter absenta	Ecografie pelvină
					Lipsa endometrului	Provocare progesteronică
						Histeroscopie

[a]Aceste condiţii pot debuta cu amenoree primară.
DHEAS, dehidroepiandrosteron sulfat; E2, estradiol; EUA, examen sub anestezie; FSH, hormon foliculostimulant; HCG, gonadotropina corionică umană; LH, hormon luteinizant; LHRH, hormon eliberator al hormonului luteinizant; HHin, hipogonadism hipogonadotrop idiopatic normoosmic; SOP, sindromul ovarelor polichistice; PRL, prolactină; SHBG, globulină care leagă hormonii sexuali; T, testosteron.

- ***Alte cauze.*** Cauze endocrine mai rare şi mai grave ale hirsutismului şi virilizării includ hiperplazia congenitală suprarenală (HCS, vezi p. 604), sindromul Cushing (vezi p. 600) şi tumorile secretante de androgeni (virilizante) ale ovarului şi suprarenalelor.

Tratament

Vezi p. 631

Sindromul ovarelor polichistice

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă cauză de hirsutism în practica clinică, afectând aproximativ 1 din 5 femei la nivel mondial. Se caracterizează prin multiple microchisturi ovariene (**Fig. 21.29**) (având ca substrat arestul foliculilor ovarieni în cursul procesului de maturare) şi prin producţia excesivă de hormoni androgeni ovarieni (şi în măsură mai mică suprarenalieni).

Concentrațiile hormonilor androgeni variază mult de la o pacientă la alta, putând rămâne în limite normale, dar nivelurile de SHBG sunt deseori scăzute (din cauza rezistenței la insulină și a hiperinsulinismului), explicând valorile ridicate ale testosteronului liber. Se presupune că în SOP există o frecvență crescută a puls-generatorului de GnRH, care determină creșterea pulsurilor de LH și a secreției de androgeni. Răspunsul foliculului pilos la androgenii circulanți pare să varieze între indivizi cu trăsături clinice și biochimice identice, iar cauza acestei variabilități rămâne slab înțeleasă.

SOP este frecvent asociat cu:

- ***hiperinsulinemie și insulinorezistență,*** iar prevalența diabetului zaharat de tip 2 este de 10 ori mai mare în comparație cu femeile sănătoase
- ***hipertensiune arterială, hiperlipidemie și risc cardiovascular crescut*** (sindromul metabolic), care este de 2–3 ori mai mare în SOP, iar studiile sugerează că SOP per se determină o creștere absolută a riscului cardiovascular.

Obezitatea asociată cu SOP reprezintă un factor de risc suplimentar pentru insulinorezistență. Mecanismele precise care interrelaționează etiologia ovarelor polichistice, hiperandrogenismul, anovulația și insulinorezistența sunt încă neelucidate. Dacă defectul principal se află în ovar, suprarenală, hipofiză sau reprezintă un defect metabolic generalizat, rămâne o necunoscută. Frecvent, există antecedente familiale de SOP sau diabet zaharat tip 2, ceea ce sugerează o componentă genetică.

În practica clinică, majoritatea femeilor cu semne obiective de hirsutism androgen-dependent vor manifesta SOP, investigarea acestuia fiind necesară, în principal pentru a exclude cauze mai rare și mai grave ale sindromului de virilizare.

Anamneza și examenul obiectiv

Majoritatea pacientelor cu SOP prezintă amenoree/oligomenoree și/sau hirsutism și acnee, debutate la puțin timp după instalarea menarhăi. Frecvent, pacientele sunt obeze, cu insulinorezistență. Caracteristicile clinice, biochimice și imagistice ale SOP se îmbină imperceptibil cu cele ale populației normale.

- ***Hirsutismul.*** Acesta se va înregistra în mod obiectiv, ideal folosind un sistem de notare, atât pentru documentarea hirsutismului, cât și pentru monitorizarea tratamentului. De asemenea, trebuie înregistrată metoda și frecvența îndepărtării fizice (ex. bărbierit, epilare). Dezvoltarea hirsutismului provoacă, în general, o suferință remarcabilă femeilor tinere pe plan psihologic și poate duce la evitarea activităților sociale normale. Majoritatea pacientelor prezintă pilozitate excesivă la examenul obiectiv.
- ***Vârsta și viteza debutului.*** Hirsutismul datorat SOP începe, de obicei, în jurul perioadei menarhăi și evoluează lent și constant în perioada adolescenței și a vârstei de 20–29 ani. Progresia rapidă și prepubertară sau debutul tardiv sugerează o cauză mai gravă.
- ***Manifestări de acompaniament.*** Hirsutismul datorat SOP poate fi sever și afectează toate zonele androgen-dependente de pe față și corp. Cu toate acestea, virilizarea mai severă (clitoromegalie, alopecie frontală cu debut recent, fenotip masculin) implică un exces androgenic important și indică, de obicei, o cauză mai rară decât SOP. Alopecia androgenică apare la unele femei cu SOP necomplicat, de obicei cele cu tendință familială pentru pierderea prematură a pilozității androgen-dependente prezentă la ambele sexe.
- ***Menstruația.*** Majoritatea persoanelor cu SOP vor prezenta tulburări menstruale, în mod obișnuit oligo/amenoree, mai rar alte tipuri de tulburări menstruale. Cu toate acestea, SOP se poate prezenta sub formă de hiperandrogenism în asociere cu menstre regulate sau sub forma tulburărilor menstruale, fără evidențe de hirsutism sau acnee.
- ***Greutatea.*** Numeroase paciente cu SOP sunt supraponderale sau obeze. Obezitatea amplifică excesul de hormoni androgeni și insulinorezistența și inhibă răspunsul la tratament; prin urmare, pacienta va fi consiliată în ceea ce privește dieta și exercițiile fizice. În cazuri severe, insulinorezistența se poate identifica clinic prin acanthosis nigricans cervical și axilar. Pe lângă agravarea manifestărilor SOP, obezitatea androidă crește semnificativ probabilitatea de a dezvolta diabet zaharat și boli cardiovasculare.

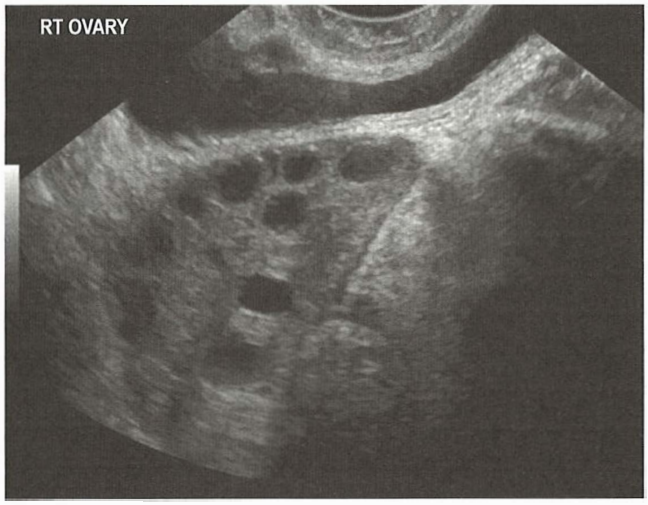


Fig. 21.29 Sindromul ovarelor polichistice. Ecografia ovariană, vizualizând multiple chisturi în stroma ovariană centrală, ce apare cu ecogenitate crescută.

Investigații și diagnostic diferențial

- ***Testosteronul*** seric total prezintă valori crescute în SOP și este invariabil și mult crescut în tumorile virilizante (de obicei >5 nmol/L). Persoanele cu hirsutism și concentrații normale ale testosteronului circulant prezintă adeseori niveluri scăzute ale SHBG, ceea ce rezultă în valori ridicate ale testosteronului liber. ***Indicele de testosteron liber*** ([testosteron/SHBG]*100) este utilizat în mod frecvent, prezentând valori crescute; măsurarea directă a testosteronului liber este dificilă.
- ***Alți androgeni.*** Androstendionul și dehidroepiandrosterona sulfat sunt frecvent crescuți în SOP, cu valori și mai înalte în hiperplazia congenitală suprarenală (HCS) și în tumorile virilizante.
- ***17 α-hidroxiprogesteronul*** prezintă concentrații crescute în forma clasică a HCS și în forma cu debut tardiv a acesteia, când o confirmare a diagnosticului se obține numai după efectuarea testelor de stimulare.
- ***Nivelurile gonadotropilor.*** Hipersecreția de LH este o caracteristică frecventă a SOP, dar secreția pulsatilă a acestui hormon explică de ce un raport LH/FSH crescut nu este întotdeauna observat la o evaluare random.
- ***Niveluri de estrogen.*** Estradiolul este de obicei normal în SOP, dar concentrațiile de estronă (rareori măsurate) sunt crescute, din cauza conversiei periferice. Nivelurile sunt variabile în alte cauze.
- ***Ecografia ovariană.*** Aceasta reprezintă o investigație utilă în diagnosticul SOP (vezi **Fig. 21.28**). Caracteristicile tipice sunt cele ale unei capsule îngroșate, cu chisturi multipli de 3–5 mm și

stromă hiperecogenă. Hiperandrogenizarea prelungită din orice cauză poate determina modificări polichistice în ovar. Ecografia poate evidenția, de asemenea, tumorile ovariene virilizante, deși acestea sunt adeseori de mici dimensiuni.

- ***Prolactina serică.*** Hiperprolactinemia ușoară este frecventă în SOP, dar valorile depășesc rareori 1.500 mU/L. Dacă se suspectează clinic și biochimic o tumoră secretantă de androgeni, se impun investigații mai complexe, inclusiv testele de supresie la dexametazonă, CT sau IRM suprarenalian sau cateterizarea venoasă selectivă.

Diagnostic

Cele mai multe paciente care prezintă o asociere a hirsutismului cu tulburările menstruale se dovedesc a avea SOP, însă se vor exclude altor diagnostice mai rare precum CHS cu debut tardiv (debut precoce, 17 α-hidroxiprogesteron seric crescut), sindromul Cushing (se vor căuta alte manifestări clinice) și tumorile virilizante ovariene sau suprarenaliene (virilizare severă, testosteron seric marcat crescut).

Criteriile Consensului de la ***Rotterdam 2003*** pentru diagnosticul SOP sunt cel puțin două dintre următoarele:

- dovezi clinice și/sau biochimice ale hiperandrogenismului
- oligo-ovulație și/sau anovulația
- aspectul ecografic de ovare polichistice.

Tratament

Terapia locală în hirsutism

Terapia locală presupune proceduri cosmetice ca albirea, utilizare cremei depilatoare, epilarea cu ceară sau bărbieritul. Aceste tehnici de îndepărtare nici nu agravează, nici nu ameliorează severitatea hirsutismului. Soluțiile cu efecte pe termen lung includ electroliza și o varietate de sisteme laser de îndepărtare a părului; toate par eficiente, dar nu au fost evaluate în studii pe termen lung, sunt costisitoare și necesită adesea repetarea tratamentului pentru o perioadă îndelungată. ***Crema cu eflornitină*** (un antiprotozoar) inhibă creșterea părului prin inhibarea ornitin decarboxilazei; este eficientă într-o proporție redusă de cazuri și se va sista dacă nu există o ameliorare semnificativă după 4 luni de utilizare.

Terapia sistemică în hirsutism

Aceasta necesită întotdeauna unul sau mai mulți ani de tratament pentru beneficii maxime, deoarece pilozitatea tinde să reapară atunci când tratamentul este oprit. Prin urmare, pacienta va participa activ la decizia de a utiliza terapia sistemică și va accepta rarele riscuri, precum și beneficiile acesteia. Pierderea în greutate (cel puțin 5%) ar trebui, de asemenea, încurajată, deoarece multe paciente prezintă o îmbunătățire a simptomatologiei în acest context.

- ***Estrogenii*** (ex. contraceptivele orale) suprimă producția de hormoni androgeni ovarieni, reducând testosteronul liber prin creșterea nivelului de SHBG. Contraceptivele orale combinate vor produce o îmbunătățire lentă a hirsutismului în majoritatea cazurilor și se utilizează de primă intenție, cu excepția cazului în care există o contraindicație, cum ar fi antecedentele de tromboză. După menopauză, pot fi utile preparatele de substituție hormonală ce conțin medroxiprogesteron (preferat progestativelor androgenice).
- ***Acetatul de ciproteronă*** (50 –100 mg/zi) este un preparat antiandrogenic și, totodată, un progestativ, teratogen și cu efect glucocorticoid slab. Administrat continuu produce amenoree, motiv pentru care se preferă administrarea între zilele 1–14 ale fiecărui ciclu menstrual. La femeile de vârstă fertilă, contracepția este esențială.
- ***Spironolactona*** (200 mg/zi) are, de asemenea, activitate antiandrogenică și poate contribui la ameliorarea hirsutismului. La femeile de vârstă fertilă, contracepția este esențială.
- ***Finasterida*** (5 mg/zi), un inhibitor de 5α-reductază care previne formarea dihidrotestosteronului la nivelul tegumentului are eficiență dovedită, dar experiența pe termen lung este limitată. La femeile de vârstă fertilă, contracepția este esențială.
- ***Flutamida,*** un alt preparat antiandrogenic, este mai puțin utilizată datorită incidenței mari a efectelor secundare hepatice. La femeile de vârstă fertilă, contracepția este esențială.

Tratamentul tulburărilor menstruale

- Administrarea ciclică de ***estrogoprogestative*** va regla ciclul menstrual și va elimina oligomenoreea/amenoreea. Aceste preparate prezintă beneficii în tratarea hirsutismului sau în situația în care tulburarea menstruală este singurul simptom.
- ***Metformin*** (500 mg de trei ori pe zi) este frecvent utilizat în această afecțiune din cauza asocierii binecunoscute dintre SOP și insulinorezistență. Poate îmbunătăți ciclicitatea menstruală și ovulația; unele paciente raportează ameliorarea hirsutismului și o mai facilă pierdere în greutate, dar afectarea gastrointestinală poate limita utilizarea sa.

Tratamentul fertilității în SOP

- ***Clomifenul sau letrozolul*** se administrează zilnic în zilele 2–6 ale ciclului menstrual și este eficient în declanșarea ovulației la 75% dintre femei. Poate provoca ocazional ***sindrom de hiperstimulare ovariană***, o complicație iatrogenă a terapiei de inducție a ovulației, constând în creșterea în dimensiuni a ovarului, edem, hipovolemie, insuficiență renală acută și, posibil șoc; supravegherea de specialitate este esențială. Se recomandă efectuarea a maxim 6 cicluri terapeutice de letrozol și clomifen (din cauza unui potențial risc crescut de cancer ovarian observat la pacientele tratate pe perioade mai lungi).
- ***FSH în doze mici*** este utilizat pentru pacientele non-responsive la clomifen.
- ***Metforminul*** în monoterapie poate îmbunătăți ovulația și realiza concepția.

Rezecția ovariană constituie o terapie tradițională, dar în prezent rareori necesară, deși electrodiatermia laparoscopică ovariană poate fi de ajutor.

Tulburări de dezvoltare sexuală

Tulburările de dezvoltare sexuală (TDT) sunt un grup rar de afecțiuni care pot fi clasificate în TDT 46XY, respectiv 46XX și cuprind anomalii în sinteza, acțiunea si excesul de androgeni și în dezvoltarea gonadică, persistența ductului Müllerian sau TDT cromozomiale sexuale (**Cadranul 21.45**). Astfel de cazuri necesită întotdeauna un management clinic extins, multidisciplinar. Sexul unui individ poate fi definit în mai multe moduri:

- ***Sexul cromozomial.*** La sexul feminin, sexul cromozomial este 46XX, iar la sexul masculin 46XY. Cromozomul Y conferă sexul masculin; dacă nu este prezent, diferențierea sexuală urmează fenotipul feminin.
- ***Sexul gonadic.*** Acesta este determinat, în principal, de cromozomul sexual, dar necesită o dezvoltare embriologică normală.
- ***Sexul fenotipic.*** Acesta descrie aspectul fizic și caracteristicile sexuale de tip masculin și feminin. La rândul său, reprezintă o manifestare a sexului gonadic și a producției ulterioare de hormoni sexuali.

Cadranul 21.45 Tulburări de diferențiere sexuală

Afecțiune	Cromozomi	Gonadele	Fenotip	Comentarii
Sindrom Turner	45X (50%) 46,X,i (Xq) (5–10 %) mozaicism 45,X	Bandeletă	Feminin	Adesea trăsături morfologice (ex. statură mică, pterygium colli, coarctație de aortă)
Disgenezie gonadală	46XY	Bandeletă sau testicule foarte mici	Feminin imatur	
Hiperplazie congenitală suprarenală	46XX	Ovar	Feminin cu virilizare variabilă	Exces androgenic evident
Tumoră virilizantă	46XX	Ovar	Feminin cu virilizare variabilă	Exces androgenic evident
Hermafroditism adevărat	46XX/XY sau mozaic	Testiculele și ovarele	Masculin sau ambiguu	
Sindrom Klinefelter	47XXY	Testicule mici	Masculin, adesea cu ginecomastie	Mulți sunt hipogonadici
Testicul feminizant	46XY	Testculea	Ambiguu sau feminin infantil	Deficit al receptorilor hormonilor androgeni
Deficite în sinteza de testosteron	46XY	Testiculea	Criptorhidie, ambiguu	
Deficit 5α-reductaza	46XY	Testiculi	Criptorhidie, ambiguu	Afectarea conversiei testosteron – dehidrotestosteron
Anorhie	46XY	Absent	Feminin imatur	

[a]aGonadectomie recomandată din cauza riscului ridicat de malignitate. i, izocromozom.

- ***Sexul social (genul).*** Acesta depinde în mare măsură de sexul fenotipic și este atribuit în mod normal pe baza aspectului organelor genitale externe la naștere.
- ***Orientarea sexuală*** – heterosexuală, homosexuală sau bisexuală.

Lecturi suplimentare

Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet* 2014; 383:1250–1263.
Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366–2377.
Caronia LM, Martin C, Welt CK et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364:215–225.
Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010; 363:365–371.
Mani H, Levy MJ, Davies MJ et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2013; 78:926–934.
Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham AM et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374:611–624.
Webber L, Vermeulen N. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31:926–937.

CREȘTEREA ȘI PUBERTATEA

Creșterea normală și pubertatea

Creșterea, înălțimea finală și debutul pubertății la om sunt influențate de GH și de axul hipotalamo-hipofizo-gonadic, dar și de alți factori:

- ***Factori genetici.*** Copiii proveniți din doi părinți cu înălțime mică vor fi, probabil, scunzi, situația fiind similară și în cazul părinților înalți. Debutul pubertății parentale influențează semnificativ debutul pubertății la copil.
- ***Factori nutriționali.*** Aportul nutritiv adecvat este foarte important. Anomaliile creșterii pot fi consecința unui aport alimentar necorespunzător sau a unor boli ale intestinului subțire (ex. boala celiacă). Pubertatea este influențată de statusul nutrițional al copilului (respectiv, denutriție și obezitate).
- ***Starea generală de sănătate.*** Orice boală gravă de sistem în perioada copilăriei poate încetini creșterea și/sau întârzia pubertatea (ex. boala cronică de rinichi sau o infecție cronică).
- ***Mic pentru vârsta gestațională (SGA, small for gestational age).*** 15% dintre acești sugari nu recuperează creșterea și pot avea și o pubertate mai precoce și mai rapidă. Există unele dovezi conform cărora greutatea mică la naștere poate predispune la hipertensiune arterială, diabet zaharat și alte probleme de sănătate în viața adultă (vezi p. 1246).
- ***Deprivarea emoțională și factorii psihologici.*** Aceștia pot afecta creșterea prin mecanisme complexe, mai puțin înțelese, ce implică, probabil, secreția temporar scăzută de GH.

Se consideră că, în general, există trei faze de creștere: infantilă (0–2 ani), care pare să depindă în mare măsură de aportul alimentar; a copilăriei (de la vârsta de 2 ani până la pubertate), care depinde în mare măsură de GH; și „saltul de creștere" al adolescentului, dependent de GH și de secreția adecvată de hormoni sexuali în perioada pubertății.

Fiziologie

Hormonul de creștere (GH, growth hormone) este factorul hipofizar responsabil pentru stimularea creșterii și dezvoltării corpului. Secreția sa este stimulată de GHRH, eliberat în sistemul port de la nivelul hipotalamusului; GH se află, de asemenea, sub controlul inhibitor exercitat de somatostatină (**Fig. 21.30**). Un alt sistem de stimulare a GH implică un receptor distinct (receptor secretagog al GH), care interacționează cu grelina. Modul de interacțiune dintre aceste două sisteme nu este cunoscut, dar, deoarece grelina este sintetizată de stomac, se bănuiește existența unei influențe a aportului nutrițional asupra GH.

- ***GH*** acționează prin legarea de un receptor specific (unic transmembranar) localizat în principal în ficat (**Cadranul 21.46**). Aceasta induce o cascadă de fosforilare intracelulară care interesează calea JAK/STAT („*Janus kinase/signal transducing activators of transcription*") (**vezi p. 68**). Proteinele STAT sunt translocate din citoplasmă în nucleul celular și provoacă efecte specifice GH prin fixarea de ADN-ul nuclear.
- ***Factorul de creștere insulin-like 1 (IGF-1)***, o somatomedină, stimulează creșterea. Secreția sa hepatică este stimulată printr-un efect specific al GH asupra ficatului. În plasmă există numeroase proteine care leagă IGF (IGF-BP); IGF-BP3 poate fi măsurată în

practică, ajutând astfel la îmbunătățirea evaluării statusului GH, în mod special la copii.

Acțiunile metabolice ale sistemului sunt:

- creșterea sintezei de colagen și proteine;
- promovarea retenției de calciu, fosfor și azot, substraturi necesare pentru anabolism;
- acțiune anti-insulinică (efect hormonal „de contrareglare").

Eliberarea de GH este intermitentă și predominant nocturnă, în special în timpul fazei REM a somnului. Frecvența și magnitudinea pulsațiilor de GH se amplifică în perioada salturilor de creștere din adolescență și scad ulterior. Stresul acut și efortul fizic stimulează eliberarea de GH, în timp ce, la persoanele normale, hiperglicemia o inhibă.

IGF-1 poate avea și un rol major în creșterea neoplazică. Este demonstrată existența unei relații dintre concentrațiile serice ale IGF-1 și cancerul de sân la femeile aflate în perioada de premenopauză, precum și dintre IGF-1 și cancerul de prostată la bărbați.

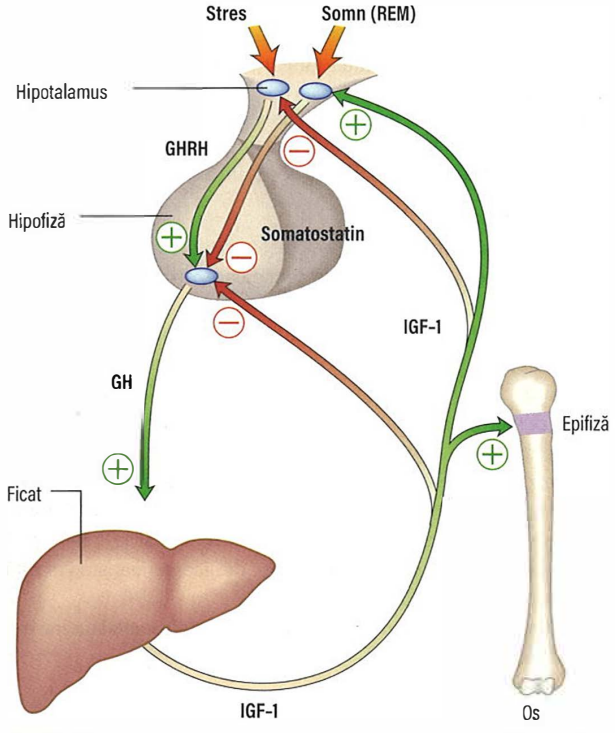


Fig. 21.30 Controlul hormonului de creștere (GH) și al factorului de creștere insulin-like 1 (IGF-1). GH hipofizar este secretat sub controlul dual al hormonului de eliberare a hormonului de creștere (GHRH) și al somatostatinei, stimulând eliberarea IGF-1 din ficat sau din alte locuri. IGF-1 are efecte periferice, ce includ creșterea osoasă, și exercită un feedback negativ asupra hipotalamusului și hipofizei.

Pubertatea

Se presupune că mecanismele care inițiază pubertatea sunt consecința pierderii inhibiției centrale a eliberării de GnRH și implică interacțiunea complexă dintre peptidele hipotalamice, precum și factori externi. Factorii de mediu și fizici (inclusiv modificările procentului de grăsime corporală și exercițiul fizic) sunt implicați în momentul apariției pubertății, la fel ca și factorii genetici necesari pentru maturarea pubertară. Kisspeptina este ligandul endogen pentru receptorul KISS1R al kisspeptinei, cunoscut anterior sub numele de *GPR54* (gena receptorului specific cuplat cu proteina G, *G-protein-coupled receptor gene*), considerându-se că acest peptid joacă un rol crucial în reglarea secreției de GnRH și în instalarea pubertății.

Concentrațiile LH și FSH sunt scăzute la copilul prepubertar. La începutul pubertății, FSH începe să crească, inițial în pulsuri nocturne; aceasta este urmată de o creștere a LH și de o creștere consecutivă a nivelurilor de testosteron/estrogeni. Etapele pubertății la cele două sexe sunt prezentate în **Fig. 21.31**.

Aspectele relevante ale anamnezei și examenului fizic, în vederea evaluării problemelor ce pot surveni în această perioadă, sunt prezentate în **Cadranul 21.47**.

Evaluarea creșterii și pubertății

Creșterea

Diagramele care prezintă percentilele normale de înălțime și greutate sunt esențiale pentru a monitoriza creșterea; asemenea grafice există pentru copiii britanici normali (**Fig. 21.32**), la fel ca și pentru multe alte grupuri etnice și naționale. Înălțimea trebuie măsurată, în mod ideal, la aceeași oră a zilei, cu același instrument, de către același observator calificat.

Viteza de creștere este un parametru mai util decât înălțimea actuală. Pentru a o stabili este nevoie de cel puțin două măsurători efectuate la câteva luni distanță dar, ideal, chiar de mai multe măsurători seriate. Viteza creșterii este rata actuală de creștere (centimetri pe an), în timp ce înălțimea actuală depinde în mare măsură de creșterea anterioară. Se utilizează pe scară largă scorurile deviației standard (SDS), bazate pe gradul de deviere de la normele corespunzătoare vârstei și sexului.

Intervalul estimat de percentile pentru înălțimea unui copil poate fi prezis prin calcularea „înălțimii parentale medii" din înălțimile părinților:

1. se adună înălțimile celor doi părinți;
2. rezultatul se împarte la 2;
3. la rezultat se adaugă 7 cm pentru băieți și se scad 7 cm pentru fete.

Intervalul estimat pentru înălțimea finală a unui copil va fi de două percentile (în jur de 9 cm) mai mult sau mai puțin față de înălțimea parentală medie.

De ex. pentru un tată de 180 cm și o mamă de 154 cm, înălțimea parentală medie este de 174 cm în cazul unui fiu și de 160 cm pentru

Cadranul 21.46 Hormonii și receptorii axului hipotalamo-hipofizo-GH

Hormon	Sursă	Loc de acțiune	Structură chimică	Receptor	Activitate post-receptor
Hormon de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)	Hipotalamus	Hipofiză	Peptid – 44 AA	Membranar – 7TM	Proteine-G AMPc
Somatostatină (GHRIH)	Hipotalamus	Hipofiză	Peptid ciclic – 14 sau 28 AA	Membranar – 7TM	Proteine-G Inhibă cAMP
Hormon de creștere	Hipofiză	Ficat și alte țesuturi	Peptid – 191 AA	Transmembranar	JAK2 STAT
Factor de creștere insulin-like 1 (IGF-1)	Ficat și local în alte părți	Țesuturi multiple	Peptid – 70 AA, 3 punți S = S	Transmembranar – IGFR 2 subunități α + 2 subunități β	Receptor tirozin kinazic

7TM, 7 transmembranar (receptor cuplat cu proteina-G); AA, aminoacizi; AMPc, adenilat ciclază – adenozin monofosfat ciclic; GHRIH, hormonul inhibitor al eliberării hormonului de creștere; JAK, „Janus kinase"; STAT, „signal transducing activators of transcription"; SST, subtipuri de receptori de somatostatină.

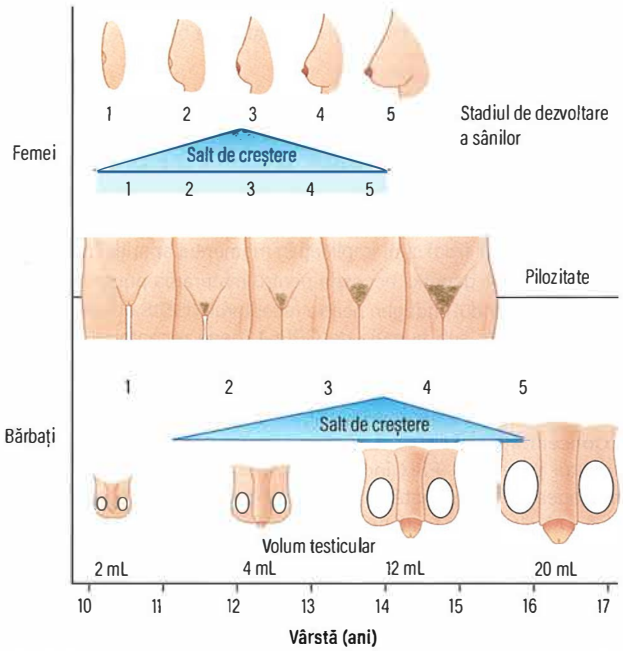


Fig. 21.31 Vârsta de apariție a caracterelor pubertare. Stadiile și dimensiunile testiculare reprezintă valori medii pentru vârstă, toate diferind considerabil între indivizi. Același lucru este valabil și pentru salturile de creștere, prezentate aici în relație cu celelalte date. Numerele 2–5 indică stadiile de dezvoltare.

o fiică, iar intervalul probabil pentru băiat este cuprins între 165 și 181 cm, iar pentru fată între 151 și 169 cm.

Sunt necesare investigații suplimentare dacă:

- înălțimea este sub percentila 0,4, cu excepția cazului în care copilul a fost deja complet investigat la o vârstă foarte mică
- percentila înălțimii este cu mai mult de trei intervale sub percentila parentală medie
- scăderea percentilei pentru înălțime cu mai mult de două intervale, cu condiția excluderii unor erori de măsurare
- scăderi mai mici ale percentilelor sau discrepanțe între percentila copilului și percentila medie a părinților, dacă sunt asociate sau dacă ele coexistă cu o posibilă boală de bază.

Pubertatea

Cunoașterea momentului de apariție a pubertății normale și a ritmului său, precum și a stadiilor sale, este esențială.

La băieți:

- Pubertatea instalată înainte de 9 ani este foarte probabil precoce și necesită o evaluare suplimentară.
- Între 9 și 14 ani, majoritatea băieților vor fi fie „pre-pubertari", fie „pubertari".
- Dacă nu există semne de pubertate până la 14 ani, atunci pubertatea este întârziată și sunt necesare investigații suplimentare.
- Între 14 și 17 ani, majoritatea băieților sunt fie „pubertari", fie „cu pubertatea încheiată".
- După vârsta de 17 ani, băieții sunt, de regulă, „cu pubertatea încheiată". Dacă nu este așa, maturizarea este întârziată și se impune o evaluare suplimentară.

La fete:

- Pubertatea instalată înainte de 8 ani la fete este foarte probabil precoce și necesită evaluare suplimentară.
- Între 8 și 13 ani, majoritatea fetelor vor fi fie „pre-pubertare", fie „pubertare".
- Dacă nu există semne de pubertate până la vârsta de 13 ani, pubertatea este întârziată și sunt indicate investigații suplimentare.

i Cadranul 21.47 Evaluarea problemelor de creștere și dezvoltare

Istoric

- Informații legate de evoluția sarcinii
- Rata creșterii (însemnări de la școală sau de acasă, ex. înălțimea de pe tocul ușii)
- Comparație cu colegii de școală sau cu rude
- Modificări ale aspectului (fotografii vechi)
- Modificări ale dimensiunilor pantofilor/mănușilor/pălăriei sau frecvența cu care acestea „devin mici"
- Vârsta apariției pilozității pubiene, sânilor, menarhei
- Istoric de cefalee sau probleme de vedere

Semne clinice

- Dovezi ale unor boli sistemice
- Aspectul corporal, dimensiune, greutatea relativă, proporții (deschiderea brațelor vs. înălțime)
- Grosimea pielii, spațiu interdentar
- Trăsături faciale
- Mâini/picioare late
- Dezvoltarea caracterelor sexuale secundare
- Afectarea câmpului vizual și/sau edem papilar sau atrofie optică la examenul fundului de ochi

- Între 13 la 16 ani, majoritatea fetelor sunt fie „pubertare", fie „cu pubertatea încheiată".
- După vârsta de 16 ani, fetele sunt, de regulă, „cu pubertatea încheiată", prezentând deja menarha. Dacă nu este așa, maturizarea pubertară este întârziată și ar putea fi necesară o evaluare suplimentară.

Stadiile Tanner

La bărbați, primul semn de pubertate este anunțat de atingerea volumul testicular de 4 mL; volumele testiculare continuă să crească până la dimensiunile unui adult (15–25 mL). Alte aspecte care sunt încadrate în stadii de la 1 la 5, cu stadiul 1 prepubertar (niciun semn de pubertate) și stadiul 5 cu aspect de adult, sunt legate de dezvoltarea organelor genitale (modificări ale scrotului și penisului) și pilozității pubiene (5 stadii). Dezvoltarea pilozității axilare are două stadii. Spermarha se produce, de obicei, în stadiul 4.

La fete, dezvoltarea mugurilor mamari semnalează debutul pubertății (stadiul Tanner 2); aceștia continuă să se dezvolte până la forma adultă a sânilor și a mameloanelor (stadiul 5). Ca și la băieți, dezvoltarea pilozității pubiene și axilare este, de asemenea, stadializată, menarha survenind în jurul stadiului 4.

În perioada pubertății există și un salt de creștere, care survine mai devreme la fete decât la băieți.

Anomaliile înălțimii

Statura mică

Atunci când copiii sau părinții lor se plâng de statură scundă, o atenție sporită trebuie acordată următoarelor aspecte:

- SGA;
- posibile anomalii sistemice – orice sistem, dar mai ales afecțiuni ale intestinului subțire;
- existența unor anomalii ale scheletului, cromozomiale sau alte afecțiuni congenitale;
- posibile simptome și semne date de o tumoră hipotalamică sau hipofizară;
- statusul endocrin – în special cel tiroidian;
- aportul alimentar și utilizarea unor medicamente, mai ales a glucocorticoizilor pentru tratamentul astmului bronșic;
- probleme emoționale, psihologice, familiale și școlar.

Dacă este posibil, ar trebui culese informații privind înălțimea și greutatea de la școală, de la medicul de familie, din spitale și de acasă, pentru a se putea calcula viteza de creștere. Dacă aceste date nu sunt disponibile, atunci ele ar trebui urmărite prospectiv.

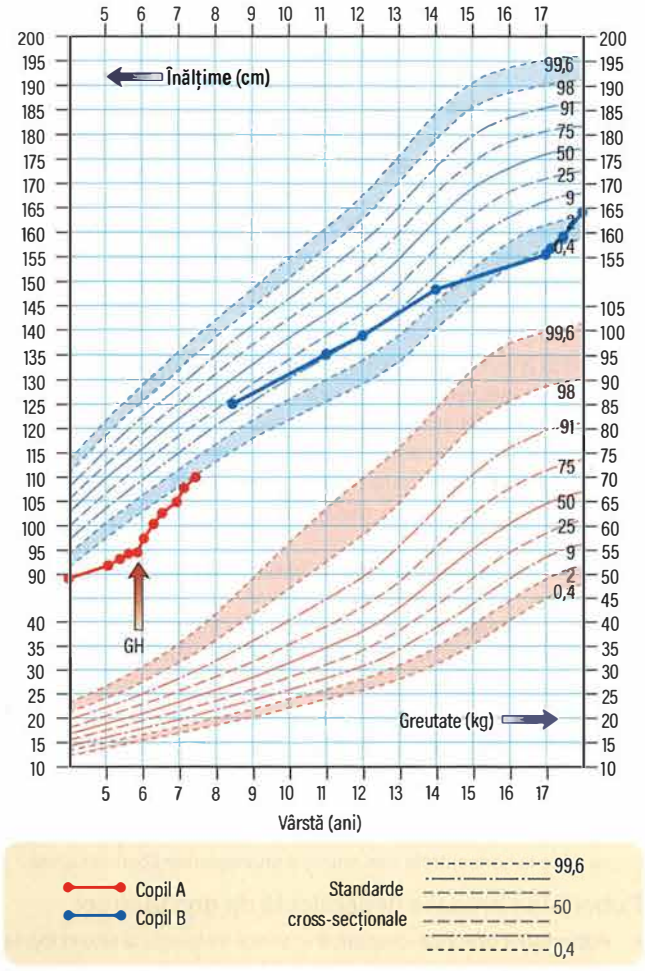


Fig. 21.32 O diagramă a creșterii în înălțime pentru băieți. Copilul A (roșu) ilustrează evoluția unui copil cu hipopituitarism, tratat inițial cu cortizol și tiroxină, dar care a început să crească doar după tratamentul cu hormon de creștere (GH). Copilul B (albastru) arată evoluția unui copil cu întârziere constituțională a creșterii, care nu urmează niciun tratament.

Este puțin probabil ca un copil cu o viteză normală de creștere să aibă o boală endocrină semnificativă, cele mai frecvente cauze de înălțime mică în această situație fiind statura mică familială sau întârzierea constituțională a creșterii. În orice caz, viteza de creștere redusă, fără o cauză sistemică aparentă, necesită investigații suplimentare. Încetarea bruscă a creșterii sugerează afecțiuni organice majore; dacă nu sunt evidente boli gastrointestinale, respiratorii, renale sau scheletice, cauza cea mai probabilă este o tumoră cerebrală sau un hipotiroidism.

Prin urmare, copiii cu o creștere lentă necesită o evaluare completă endocrinologică. În **Cadranul 21.48** sunt prezentate trăsăturile pacienților cu cele mai frecvente cauze de retard al creșterii.

În perioada pubertății, dacă este evidentă o întârziere constituțională și simptomele necesită intervenție terapeutică, se recomandă administrarea de hormoni steroizi sexuali, în doze foarte mici, timp de 3–6 luni, care vor determina, de obicei, accelerarea creșterii.

Investigații

- ***Teste funcționale tiroidiene.*** TSH și T_4 liber (FT_4) trebuie măsurate pentru excluderea hipotiroidismului.
- ***Evaluarea vârstei osoase.*** Radiografiile efectuate la mâna nondominantă și încheietura mâinii corespunzătoare permit evaluarea vârstei osoase prin comparație cu diagramele standard. Vârsta osoasă este întârziată în caz de întârziere constituțională a creșterii, endocrinopatii și boli cronice.
- ***Cariotipul la fete.*** Sindromul Turner (vezi p. 628) este asociat cu statura mică. Se crede că acest lucru este determinat de un defect al genei SHOX (*„short stature homeobox"*), care are rol în creșterea nemediată de GH.
- ***Statusul GH.*** Nu toți copiii cu statură mică necesită această evaluare, mai ales că testul are o rată mare de rezultate fals pozitive. Ar trebui luat în considerare dacă întârzierea creșterii persistă și nu există alte motive. Valorile bazale ale GH au utilitate limitată, fiind necesare teste dinamice, cum sunt testul de stimulare pentru GH cu insulină („standardul de aur"; vezi **Cadranul 21.11**), arginină + GHRH și glucagon. Testele trebuie efectuate numai în centre cu experiență în efectuarea și interpretarea lor. Răspunsul normal depinde de test și de tipul metodei de laborator folosită pentru determinarea GH.
- ***Nivelurile sanguine ale IGF-1 și IGF-BP3.*** Acestea pot oferi dovezi de secreție deficitară a GH.
- ***IRM hipofizar/cerebral.*** Dacă simptomele sunt sugestive pentru o tumoră cerebrală sau dacă există dovezi ale deficitului de GH, această investigație devine necesară pentru căutarea unei tumori hipotalamice sau hipofizare.

Cadranul 21.48 Trăsăturile clinice în cauzele frecvente de statură mică

Cauza	Istoric familial	Model de creștere, aspect clinic și pubertate	Vârsta osoasă	Observații
Întârziere constituțională	Frecvent prezent	Încet de la naștere, imatur dar corespunzător înălțimii, cu pubertate întârziată dar spontană	Întârziată moderat	Frecvent greu de diferențiat de deficitul de GH Măsurarea vitezei de creștere esențială
Statură mică familială	Prezent	Lent de la naștere, clinic normal, cu pubertate normală	Normal	Sunt necesare înălțimile membrilor familiei Viteza de creștere normală
Deficit de GH	Rar	Creștere lentă, aspect imatur, frecvent supraponderal, pubertate întârziată	Întârziată moderat, crește în timp	Investigațiile și tratamentul precoce sunt esențiale Suspiciunea crește în cazul unui copil grăsuț
Hipotiroidism primar	Rar	Creștere lentă, aspect imatur și pubertate întârziată	Întârziată semnificativ	Se măsoară TSH, T_4 în toate cazurile de statură mică Semnele clinice nu sunt întotdeauna evidente
Afecțiuni ale intestinului subțire	Uneori	Creștere lentă, aspect imatur, frecvent slab pentru înălțime, pubertate întârziată	Întârziată	Diaree și/sau macrocitoză/anemie Simptomele gastrointestinale pot lipsi uneori

GH, hormon de creștere; TSH, hormon stimulator tiroidian.

Tratamentul staturii mici

Boala de sistem trebuie tratată conform recomandărilor, iar hipotiroidismul primar se tratează cu levotiroxină.

În cazurile de întârziere constituțională a creșterii se recomandă o abordare de tip „supraveghere și așteptare", cu posibilitatea administrării unor doze foarte mici de hormoni steroizi sexuali pe perioade de 3–6 luni pentru a declanșa pubertatea și a accelera creșterea.

Pentru deficitiul de GH, se indică GH recombinant (somatotropină), în doze de 0,17–0,35 mg/kg/săptămână, sub formă de injecții administrate în fiecare seară, cu ajustarea dozei în funcție de răspunsul clinic și de nivelurile de IGF-1. Tratamentul este scump și trebuie supravegheat în centre specializate.

Hormonul de creștere se poate administra și în boli fără deficit de GH, cum sunt sindromul Turner și haploinsuficiența genelor SHOX (displazie scheletică), insuficiența renală cronică în program de dializă (rezistență la factorii IGF, dependenți de GH), sindrom Prader-Willi (insuficiență parțială de GH), copil născut mic pentru vârsta gestațională și care nu recuperează. În unele țări, acest tratament este oferit și copiilor cu statură mică idiopatică.

Sunt descrise cazuri familiale de rezistență la GH, cauzată de o anomalie a receptorului pentru GH (nanism de tip Laron). Aceste cazuri sunt foarte rare, dar pot răspunde la terapia cu IGF-1 sintetic (mecasermin).

Statura înaltă

Cele mai frecvente cauze sunt statura înaltă ereditară (ambii părinți înalți), idiopatică (constituțională) sau o creștere mai precoce (care se poate finaliza chiar și cu o statură mică). Uneori, statura înaltă poate fi cauzată de hipertiroidism. Alte cauze includ anomalii cromozomiale (ex. sindromul Klinefelter, sindromul Marfan) sau afecțiuni metabolice. Excesul de GH determinat de un adenom hipofizar secretant de GH care provoacă gigantism este o cauză foarte rară și diagnosticul este, de obicei, evident clinic.

Tulburări ale pubertății

Pubertatea întârziată

Etiologia pubertății întârziate include cauzele de hipogonadism, menționate anterior, incluzând hipogonadismul ca parte a hipopituitarismului, dar în multe cazuri este vorba despre o întârziere constituțională a pubertății, aspect întâlnit în special la băieți.

În caz de întârziere constituțională a pubertății, dezvoltarea pubertară, vârsta osoasă și înălțimea evoluează în paralel. Istoricul familial poate confirma faptul că și alți membri ai familiei au prezentat aceeași dezvoltare întârziată, care este frecventă la băieți și foarte rară la fete.

Investigații

Acestea sunt similare cu cele pentru statura mică, afecțiunile putând coexista, și trebuie să includă evaluarea funcției tiroidiene și a vârstei osoase.

Determinarea LH, FSH, estradiolului sau testosteronului va identifica hipogonadismul primar. Gonadotropii la limita inferioară a normalului, asociați cu un nivel scăzut al estradiolului sau testosteronului, pot indica fie un hipogonadism secundar, fie o întârziere constituțională a pubertății. În practica pediatrică se poate efectua un test cu LHRH, deși valoarea discriminatorie a acestuia este scăzută.

La fetele cu amenoree primară, evaluarea pentru diagnosticul unor anomalii pelviene este esențială și, în caz de absență a uterului, sunt necesare investigații suplimentare pentru diagnosticul tulburării de dezvoltare sexuală.

Tratament

În caz de întârziere constituțională a pubertății, dacă se remarcă orice semn de pubertate, nu sunt necesare investigații. Când întârzierea este mare și problemele sunt grave (ex. hărțuire la școală), se administrează hormoni sexuali în doză mică și pentru durată scurtă, pentru a induce pubertatea.

La cei cu pubertate întârziată secundară hipogonadismului, este necesară inducerea pubertății. La fete, administrarea unor preparate de estrogeni în doze mici pe cale orală sau transdermică optimizează dezvoltarea sânilor; se va introduce progesteronul pentru a induce menstra după apariția menarhei sau după 2 ani de monoterapie estrogenică. La băieți, inducerea pubertară se face cu testosteron. Doza este mai puțin importantă dacă nu se urmărește și optimizarea creșterii în înălțime.

Pubertatea precoce

Pubertatea precoce adevărată poate fi împărțită în două tipuri: dependentă de gonadotropi și independentă de gonadotropi (secundară expunerii la steroizi sexuali endogeni sau, uneori, exogeni). Formele independente de gonadotropi pot declanșa, de asemenea, pubertate precoce dependentă de gonadotropi, așa cum este cazul hiperplaziei adrenale congenitale. Toate cazurile necesită evaluare de către un endocrinolog pediatru.

Pubertatea precoce adevărată trebuie deosebită de variantele normale:

- ***Telarha prematură.*** Aceasta constă doar în dezvoltarea timpurie a sânilor și este de obicei tranzitorie, fiind întâlnită la vârsta de 2–4 ani. Poate regresa sau poate persista până la pubertate. Nu există dovezi de dezvoltare foliculară.
- ***Adrenarha prematură.*** Aceasta constă în dezvoltarea precoce a pilozității pubiene, fără alte modificări semnificative, apărând de obicei după vârsta de 5 ani și mai frecvent la fete. De asemenea, este mai frecventă la copiii obezi datorită nivelului redus de SHBG, ceea ce duce la concentrații mai mari ale androgenilor liberi circulanți.

Pubertatea precoce dependentă de gonadotropi

- ***Pubertatea precoce idiopatică*** este mai frecventă la fete și foarte rară la băieți, fiind un diagnostic de excludere. În absența unei cauze aparente pentru dezvoltarea prematură a sânilor sau a pilozității pubiene, precum și pentru saltul de creștere precoce, aceasta poate fi o variantă a normalului și poate apărea în agregări familiale.
- ***Pubertatea precoce cerebrală*** constă în asocierea pubertății precoce cu o anomalie cerebrală, dobândită sau de altă natură, cum este o tumoră sau o leziune cerebrală produsă anterior, de ex. post radioterapie. La băieți, tumorile trebuie excluse cu certitudine, examenul IRM fiind aproape întotdeauna necesar pentru a exclude acest diagnostic. Cea mai frecventă constatare este un hamartom hipotalamic, o tumoră benignă care poate determina și convulsii.

Pubertatea precoce independentă de gonadotropi

Cea mai frecventă cauză este hiperplazia adrenală congenitală. Alte cauze includ tulburări testiculare sau ovariene, cum sunt testotoxicoza sau sindromul McCune-Albright (MAS; vezi și p. 650). MAS apare de obicei la fete, manifestându-se cu pubertate precoce, displazie fibroasă poliostotică și pete pigmentare la nivelul pielii (de tip café-au-lait). Tumorile secretante de HCG, precum și tumorile care secretă androgeni și estrogeni, inclusiv teratoamele, sunt afecțiuni importante ce trebuie excluse.

Tratament

Tratamentul este deseori necesar pentru a maximiza creșterea și înălțimea de la vârsta adultă, pentru a reduce impactul psiho-social și pentru a întârzia menarha. Tratamentul depinde de tipul pubertății precoce: dependentă sau independentă de gonadotropi. Dacă este vorba despre o pubertate precoce dependentă de gonadotropi, tratamentul cu analogi de GnRH cu acțiune prelungită (administrați fie ca spray nazal, fie ca injecție subcutanată, fie ca implant) determină inhibarea eliberării de gonadotropi printr-un mecanism de *downregulation* la

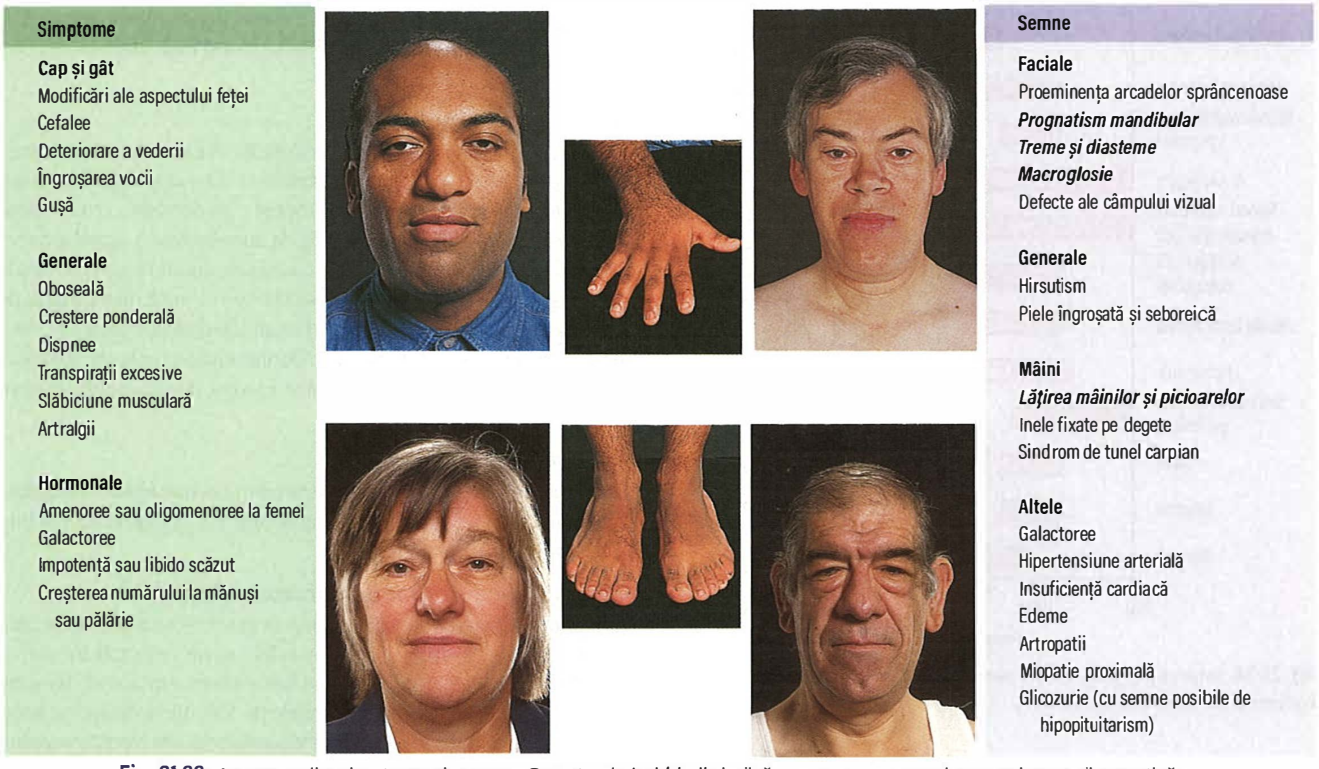


Fig. 21.33 Acromegalia: simptome și semne. Caracterele *bold-italic* indică semne care au o valoare mai mare diagnostică.

nivel de receptor – cu reducerea consecutivă a producției de hormoni sexuali – având o eficiență moderată. Dacă este vorba despre o cauză independentă de gonadotropi, pot fi folosiți inhibitori ai steroidogenezei, antiandrogeni și inhibitori de aromatază.

Lecturi suplimentare

Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood – challenges and choices. *N Engl J Med* 2013; 368:1220–1228.
Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone–IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol* 2010; 72:721–728.

Acromegalia și gigantismul

Hormonul de creștere stimulează creșterea scheletului și a țesuturilor moi. Prin urmare, excesul de GH produce gigantism la copii (dacă este dobândit înainte de închiderea cartilajelor de creștere) și acromegalie la adulți. În aproape toate cazurile, ambele afecțiuni sunt date de o tumoră hipofizară secretantă de GH (adenom somatotrop). Hiperplazia hipofizară determinată de excesul de GHRH ectopic este foarte rară. Incidența generală este de aproximativ 3–4/milion/an, iar prevalența la nivel mondial este de 50–80/milion. Acromegalia apare, de obicei, sporadic, dar mutațiile genice pot da naștere, rareori, la forme familiale de acromegalie (tipică este gena AIP din adenomul hipofizar izolat familial). În formele familiale, debutul este mai frecvent înainte de pubertate în comparație cu cazurile sporadice, ceea ce duce la o prevalență mai mare a gigantismului.

Istoric și examen obiectiv

Simptomele și semnele acromegaliei sunt prezentate în **Fig. 21.33**. O treime dintre pacienți prezintă modificări ale aspectului și un sfert au defecte ale câmpului vizual sau cefalee; în restul cazurilor, diagnosticul este pus de un observator atent, într-o altă clinică decât cea de endocrinologie: ex. în cabinetul medicului de familie sau în servicii de stomatologie, dermatologie, sau unde se tratează diabetul și hipertensiunea arterială. Sindromul de apnee în somn este frecvent și necesită investigații și tratament dacă există și alte simptome sugestive (vezi p. 960). Transpirația, cefaleea și creșterea țesuturilor moi sunt simptome deosebit de utile, induse de secreția crescută de GH. Cefaleea este foarte frecventă în acromegalie și poate fi severă, chiar și în cazul tumorilor mici; este adesea ameliorată de cura chirurgicală sau de tratamentul cu analogi de somatostatină.

Investigații

- ***Nivelurile de GH*** pot exclude acromegalia, dacă sunt nedetectabile, dar o valoare detectabilă izolată nu are valoare diagnostică. Nivelul normal la adulți este sub 0,5 µg/L în cea mai mare parte a zilei, cu excepția stresului sau a unei creșteri pulsatile de GH.
- ***Un test de toleranță la glucoză*** are valoare diagnostică dacă nu duce la supresia GH. În acromegalie GH nu scade sub 0,3 µg/L, iar în unele cazuri se consemnează chiar o creștere paradoxală; la aproximativ 25% dintre acromegali se depistează și diabet zaharat în urma testului de toleranță la glucoză.
- ***Nivelurile de IGF-1*** sunt aproape întotdeauna crescute în acromegalie; o singură valoare a IGF-1 reflectă concentrația medie de GH pe 24 de ore și este utilă pentru diagnostic. Un IGF-1 normal, împreună cu o valoare a GH, măsurată la întâmplare, mai mică de 1 µg/L, sunt criterii pentru a exclude acromegalia dacă diagnosticul este improbabil din punct de vedere clinic.
- ***Examinarea câmpului vizual*** relevă frecvent defecte, cum este hemianopsia bitemporală.
- ***IRM hipofizar*** se efectuează dacă testele de mai sus sunt modificate. Această investigație va evidenția aproape întotdeauna un adenom hipofizar. În situațiile în care IRM nu evidențiază cu certitudine o leziune sau la cazurile postoperatorii când se caută o tumoră reziduală, se apelează din ce în ce mai frecvent la investigații imagistice funcționale, cum este tomografia cu emisie de pozitroni (PET).
- ***Explorarea funcției hipofizare*** demonstrează frecvent hipopituitarism anterior parțial sau complet.

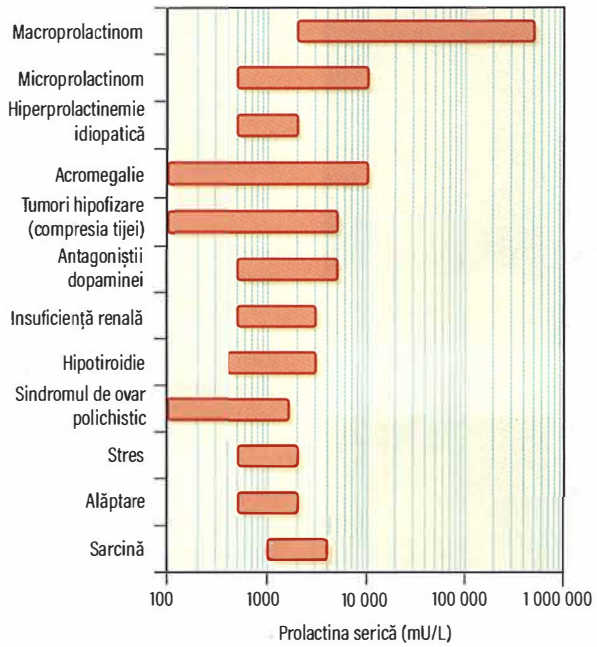


Fig. 21.34 Intervalele prolactinei serice întâlnite în cauzele cele mai frecvente de hiperprolactinemie.

- ***Prolactina*** este crescută ușor sau moderat, într-o proporție de până la 30% dintre pacienți (**Fig. 21.34**). În unele cazuri, adenomul secretă atât GH, cât și prolactină.

Tratament

Acromegalia netratată reduce semnificativ durata de viață. Majoritatea deceselor sunt cauzate de insuficiența cardiacă, boala coronariană și complicațiile hipertensiunii. În plus, la pacienții cu acromegalie, mortalitatea prin neoplazii este mai mare, în primul rând prin tumori la nivelul colonului; ghidurile recomandă efectuarea periodică a colonoscopiei pentru a depista și extirpa polipii colonici, cu scopul de a reduce riscul de cancer de colon, deși dovezile în acest sens sunt neconcludente. Prin urmare, tratamentul este indicat în toate cazurile de acromegalie, cu excepția vârstnicilor sau a celor cu anomalii minime. Scopul terapiei este de a obține un nivel mediu al GH sub 2,5 µg/L; această valoare a GH nu este neapărat normală, dar s-a demonstrat că, dacă se obține acest lucru, mortalitatea diminuă, fiind similară cu a cazurilor fără acromegalie și, prin urmare, acesta este considerat un nivel de GH „sigur". Obținerea unor valori normale pentru IGF-1 reprezintă, de asemenea, un obiectiv terapeutic. Ocazional, poate exista o discordanță între nivelurile GH și IGF-1, ceea ce poate crea dificultati in abordarea terapeutică a cazului.

Când este prezent, hipopituitarismul trebuie corectat cu terapie substitutivă; diabetul zaharat și/sau hipertensiunea arterială concomitente trebuie tratate conform recomandărilor; ambele se ameliorează, de obicei, odată cu tratamentul acromegaliei.

Avantajele și dezavantajele chirurgiei, radioterapiei și tratamentului medicamentos sunt prezentate la pagina 597. Progresia bolii poate fi apreciată prin monitorizarea nivelurilor de GH și IGF-1.

Intervenția chirurgicală

Chirurgia pe cale transsfenoidală reprezintă terapia de primă intenție. Ea determină o remisiune clinică în majoritatea cazurilor de microadenom hipofizar (60–90%) și la doar 50% dintre pacienții cu macroadenom. Nivelurile preoperatorii foarte mari de GH și IGF-1 sunt markeri ai unui prognostic nefavorabil al tratamentului chirurgical. Ratele de succes chirurgical sunt variabile și depind foarte mult de experiența chirurgului, un chirurg experimentat în chirurgia hipofizei fiind o condiție esențială pentru succes. Chirurgia pe cale transfrontală este rareori necesară, cu excepția macroadenomelor foarte mari. Rata de recidivă este de aproximativ 10%.

Radioterapia hipofizară

Radioterapia externă se folosește în situațiile în care intervenția chirurgicală hipofizară nu reușește să normalizeze nivelurile de GH, nefiind o metodă terapeutică de primă linie. Adesea este combinată cu un tratament pe termen mediu cu un analog de somatostatină, agonist dopaminergic sau antagonist de GH, din cauza răspunsului biochimic lent la radioterapie, care poate dura 10 ani sau chiar mai mult; metoda este, de asemenea, asociată cu dezvoltarea hipopituitarismului, ceea ce o face nepotrivită pentru pacienții de vârstă fertilă. Radioterapia stereotactică („gamma-knife") este folosită în anumite centre, deoarece utilizează un câmp de radiații mai concentrat.

Terapia medicamentoasă

Există trei receptori țintă pentru tratamentul acromegaliei: receptorii de somatostatină și receptorii dopaminergici (D2) hipofizari, precum și receptorii periferici pentru GH.

Agoniștii receptorilor de somatostatină

Octreotidul și ***lanreotidul*** sunt analogi sintetici de somatostatină, care acționează selectiv asupra ambelor subtipuri de receptori de somatostatină (SSTR2 și SSTR5), care sunt foarte intens exprimați în tumorile secretante de GH. În trecut, preparatele au fost administrate ca tratament de scurtă durată, până ce deveneau eficiente alte metode terapeutice, dar în prezent sunt uneori utilizate și ca terapie de primă intenție. Acestea reduc nivelurile GH și IGF la majoritatea pacienților, dar nu în toate situațiile se ating obiectivele terapeutice. Ambele medicamente sunt administrate de obicei sub formă de injecții lunare cu efect prelungit și sunt, în general, bine tolerate; sunt asociate cu o incidență crescută a calculilor biliari și prezintă un cost ridicat. Pasireotida (care acționează asupra receptorilor pentru somatostatină SSTR 1, 2, 3 și 5) este un agent mai nou, rolul său în acromegalie fiind încă în curs de evaluare.

Agoniștii dopaminergici

Agoniștii dopaminergici acționează asupra receptorilor D_2 (vezi p. 222-223) și pot fi administrați fie în scopul reducerii tumorale înainte de o intervenție terapeutică radicală, fie pentru a controla simptomele și o secreție persistent crescută de GH; eficiența lor este probabil cea mai mare în cazul tumorilor mixte, secretante de GH (somatotrope) și de prolactină (lactotrope). Dozele uzuale sunt pentru bromocriptină 10–60 mg/zi și pentru cabergolină 0,5 mg/zi (mai mari decât în cazul prolactinoamelor). În monoterapie, ele reduc GH la niveluri „sigure" doar într-o minoritate de cazuri, dar sunt utile pentru formele ușoare de boală reziduală sau în combinație cu analogi de somatostatină. Sunt în curs de dezvoltare preparate cu acțiune combinată asupra receptorilor de somatostatină și dopamină.

Antagoniștii hormonului de creștere

Pegvisomantul (un analog modificat genetic al GH) este un antagonist al receptorilor GH care își exercită efectul prin legarea de receptorul pentru GH și blocarea dimerizării sale. Acesta nu scade nivelul de GH și nici nu reduce dimensiunea tumorii, dar s-a dovedit că normalizează nivelul IGF-1 la 90% dintre pacienți. Se administrează sub forma unor injecții zilnice, rolul său principal, în prezent, fiind tratamentul pacienților la care nivelurile de GH și IGF-1 nu pot fi reduse la valori de siguranță doar cu analogi de somatostatină, tratament chirurgical ori radioterapie.

Hiperprolactinemia

Controlul hipotalamo-hipofizar al secreției de prolactină este prezentat în **Fig. 21.35**. Prolactina este un hormon polipeptidic cu greutate moleculară mare, secretată în hipofiză și care acționează printr-un

Cadranul 21.49 Hormonii și receptorii axului prolactinic

Hormon	Sursă	Loc de acțiune	Structura hormonului	Receptor	Activitate post-receptor
Dopamină	Hipotalamus	Hipofiză	Amină	Membranar – 7TM Receptor D2	Proteine-G Inhibă AMPc
Prolactină	Hipofiză	Sân Alte țesuturi	Polipeptid – 199 AA	Transmembranar PRLR Citokină de clasa 1	JAK2 și alte mecanisme

7TM, 7 transmembranar (receptor cuplat cu proteina-G); AA, aminoacizi; AMPc, adenilat ciclază – adenozin monofosfat ciclic; JAK: „Janus kinase".

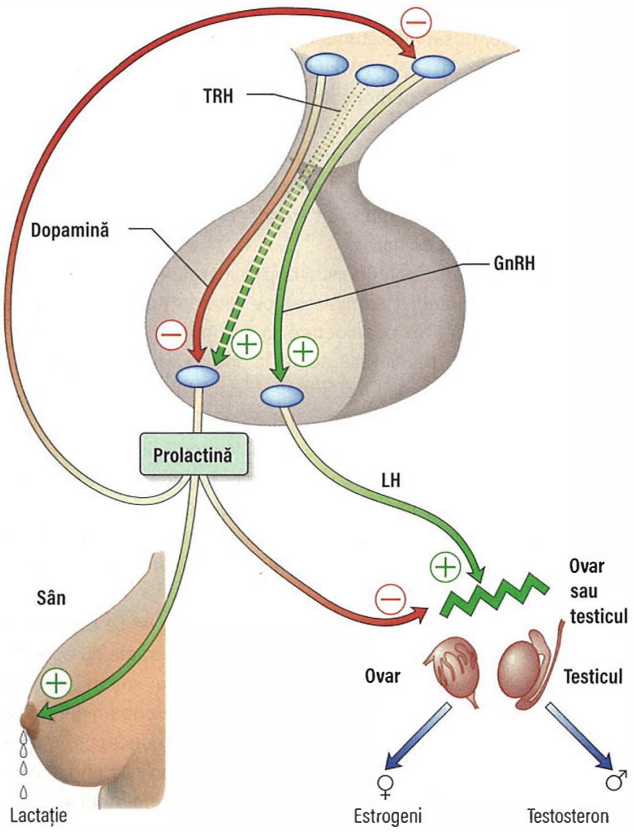


Fig. 21.35 Controlul și acțiunile prolactinei. Prolactina este controlată, în principal, prin mecanism tonic inhibitor realizat de dopamina hipotalamică. Prolactina stimulează lactația și inhibă atât secreția hormonului hipotalamic de eliberare a gonadotropinelor (GnRH), cât și acțiunile hormonului luteinizant (LH). TRH: hormon care eliberează tirotropina.

receptor transmembranar ce stimulează calea JAK2 și alte mecanisme intracelulare (**Cadranul 21.49**).

Prolactina este controlată prin mecanism inhibitor indus de dopamină; factorii care cresc secreția de prolactină (ex. TRH) au o influență mai redusă, cu excepția cazurilor în care pacientul are hipotiroidism primar. Prolactina stimulează secreția lactată (dar nu și dezvoltarea țesutului mamar) și inhibă activitatea gonadică. Ea scade secreția pulsatilă de GnRH la nivel hipotalamic și, într-o mai mică măsură, blochează acțiunea LH asupra ovarului sau testiculului, producând hipogonadism chiar și atunci când axul hipofizo-gonadic este intact.

Rolul prolactinei în afara sarcinii și alăptării nu este bine cunoscut, deși există unele informații epidemiologice privind o legătură între nivelurile ridicate de prolactină și cancerul de sân, ceea ce a crescut interesul pentru dezvoltarea antagoniștilor de receptori ai prolactinei.

Hiperprolactinemia fiziologică apare în sarcină, alăptare și stres sever, precum și în timpul somnului și al actului sexual. Spectrul valorilor prolactinei serice, în cauzele cele mai frecvente de hiperprolactinemie, este ilustrat în **Fig. 21.34**. Niveluri ușor crescute ale prolactinei (400–600 mU/L) pot fi fiziologice și asimptomatice, dar nivelurile mai mari impun evaluarea pentru stabilirea diagnosticului. Nivelurile peste 5.000 mU/L sunt date întotdeauna de o tumoră hipofizară care secretă prolactină.

Etiologie

Hiperprolactinemia are cauze multiple:

- ***Fiziologice.*** Acestea includ sarcina, alăptarea, stresul, somnul, efortul fizic și actul sexual.
- ***Patologice.*** Acestea sunt reprezentate de prolactinom, co-secreție de prolactină în tumorile care determină acromegalie, compresiunea tijei hipofizare indusă de adenoamele hipofizare și de alte mase hipofizare, sindromul de ovar polichistic, hipotiroidia primară și hiperprolactinemia idiopatică. Cauze mai rare sunt reprezentate de insuficiența renală, insuficiența hepatică, starea post-critică și leziuni ale peretelui toracic (ex. zona zoster).
- ***Indusă de medicamente.*** Cauzele medicamentoase includ ***estrogenii*** (ex. pilulele contraceptive), ***antagoniștii dopaminei*** (ex. antipsihotice cum sunt fenotiazinele), ***antidepresivele*** (ex. antidepresivele triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)), ***antiemeticele*** (ex. metoclopramida, domperidona) și ***altele*** (ex. verapamilul, cimetidina, metildopa).

Istoric și examen obiectiv

Pacienții pot prezenta acuze de hiperprolactinemie sau simptome determinate de o tumoră hipofizară, cu cefalee și pierderea vederii. Manifestările clinice induse de o tumoră hipofizară sunt mai frecvente la bărbați.

Acuzele sunt de obicei reprezentate de:

- Galactoree, spontană sau provocată (60% din cazuri). De reținut că multe persoane cu galactororee nu au hiperprolactinemie – „galactoree normoprolactinemică" – cauzele fiind puțin cunoscute.
- Oligomenoree sau amenoree.
- Scăderea libidoului la ambele sexe.
- Scăderea potenței la bărbați.
- Reducerea fertilității.
- Simptome sau semne ale unui deficit de estrogeni sau de androgeni – ce poate avea drept consecință, pe termen lung, apariția osteoporozei, în special la femei.
- Pubertate întârziată sau oprită în evoluție la pacientul peripubertar.
- Ginecomastie ușoară – adesea observată la bărbați, ca o consecință a hipogonadismului asociat, mai degrabă decât printr-un efect direct al prolactinei.

În plus, apar cefalee și/sau defecte ale câmpului vizual în situațiile în care există un macroadenom hipofizar (mai frecvent la bărbați).

Investigații

Hiperprolactinemia trebuie confirmată prin determinări repetate. Dacă nu există semne clinice de hiperprolactinemie, posibilitatea ***macroprolactinemiei*** trebuie luată în considerare. Macroprolactina reprezintă un complex cu greutate moleculară mare, compus din prolactină legată de IgG, inactivă din punct de vedere fiziologic, dar care se întâlnește la procent mic de oameni normali, putând duce la instituirea unui tratament inutil. Macroprolactinemia poate fi diagnosticată în laborator prin precipitarea imunoglobulinei G (IgG) cu polietilenglicol, după care

nivelurile de prolactină devin normale la testare; majoritatea laboratoarelor fac acest lucru de rutină. Hiperprolactinemia trebuie exclusă la toți pacienții care prezintă o masă hipofizară.

Dacă au fost excluse cauzele fiziologice și medicamentoase de hiperprolactinemie, se recomandă teste suplimentare:

- ***Evaluarea câmpului vizual.***
- ***Excluderea hipotiroidiei primare,*** deoarece aceasta este o cauză de hiperprolactinemie.
- ***Evaluarea funcției hipofizei anterioare*** dacă există aspecte clinice sugestive de hipopituitarism sau modificări radiologice date de o tumoră hipofizară (vezi **Cadranele 21.5, 21.7** și **21.11**).
- ***IRM-ul hipofizar*** este necesar dacă există modificări clinice sugestive pentru o tumoră hipofizară, fiind recomandat în toate cazurile în care prolactina este semnificativ crescută (>1.000 mU/L).

În prezența unei mase hipofizare la IRM, nivelul de prolactină ajută la diferențierea prolactinomului de o tumoră hipofizară nesecretantă ce induce hiperprolactinemie de însoțire prin compresiunea tijei: niveluri >5.000 mU/L în prezența unui macroadenom sau >2.000 mU/L în prezența unui microadenom (sau în absența anomaliilor radiologice) sunt înalt sugestive pentru un prolactinom (vezi p. 593). Macroprolactinomul se referă la tumorile cu diametrul >10 mm, microprolactinomul la cele mai mici. Tumorile care sunt de aproximativ 10 mm sunt denumite mezoadenoame.

Ocazional, prolactinoamele foarte mari pot fi asociate cu niveluri de prolactină atât de ridicate, încât unele laboratoare dau un rezultat fals scăzut (din cauza „efectului hook"). Dacă se suspectează acest fenomen, el poate fi exclus prin efectuarea de diluții seriate ale serului.

Tratament

Tratamentul se recomandă tuturor pacienților cu macroprolactinom, în vederea reducerii dimensiunilor tumorale. De asemenea, este recomandat în caz de galactoree supărătoare. La pacienții cu deficit gonadic, scăderea nivelului prolactinei ar trebui să inducă remisia hipogonadismului și să prevină efectele sale pe termen lung; pentru cei cu intoleranță la medicație, substituirea cu hormoni sexuali reprezintă o alternativă terapeutică. Unii pacienți, cum sunt femeile în postmenopauză cu microprolactinoame, pot să nu necesite tratament.

Tratamentul medicamentos

Hiperprolactinemia este controlată cu un agonist dopaminergic.

- ***Cabergolina*** (500 μg o dată sau de două ori pe săptămână, cu ajustare în funcție de răspunsul clinic și de nivelul de prolactină) este medicamentul cel mai bine tolerat și cu cea mai lungă durată de acțiune, fiind terapia de elecție.
- ***Bromocriptina*** este terapia folosită de cel mai mult timp, fiind de aceea preferată dacă se dorește o sarcină; dozele inițiale trebuie să fie mici (ex. 1 mg), luate cu alimente și crescute progresiv la 2,5 mg de două sau trei ori pe zi. Efectele secundare, care pot împiedica atingerea unor doze eficiente (într-un număr mic de cazuri), sunt reprezentate de grețuri, vărsături, amețeli, sincopă, constipație și extremități reci.
- ***Quinagolida*** (75–150 μg o dată pe zi) reprezintă o alternativă terapeutică.

Complicațiile, observate atunci când cabergolina este utilizată în doze mai mari, ca în boala Parkinson, sunt reprezentate de reacții fibrotice pulmonare, retroperitoneale și pericardice și leziuni ale valvelor cardiace. Pacienții necesită monitorizare în acest sens, deși studiile sugerează că efectele adverse survin foarte rar la cei care primesc doze mai mici, „endocrinologice". În plus, pacienții pot dezvolta reacții adverse neuropsihiatrice, reprezentate de comportamente compulsive, cum sunt jocurile de noroc.

În majoritatea cazurilor, agonistul dopaminergic este primul și singurul tratament, putând fi administrat pe termen lung. Întreruperea terapiei poate fi luată în considerare la pacienții cu microprolactinoame, după 2–3 ani, dat fiind faptul că la un procent semnificativ de cazuri nu apar recidive, precum și la femei la debutul menopauzei, dacă nu primesc terapie de substituție estrogenică. Sub tratament cu agoniști dopaminici, prolactinoamele scad, de regulă, în dimensiuni; în cazul macroadenoamelor se rezolva frecvent efectul de masă indus de tumora hipofizară (**Fig. 21.36**). Într-o minoritate de cazuri, macroprolactinoamele pot să nu recidiveze după câțiva ani de terapie cu agoniști de dopamină, dar în majoritatea situațiilor hiperprolactinemia va recidiva după oprirea tratamentului.

La pacientele care își doresc o sarcina, este bine să fie cunoscută dimensiunea leziunii hipofizare înainte de a începe terapia cu agoniști dopaminergici. Rareori, tumorile pot crește în timpul sarcinii, producând cefalee și modificări de câmp vizual. Agoniștii dopaminergici, a căror administrare se întrerupe, în mod normal, după concepție, în special atunci când sunt folosiți pentru tratamentul microprolactinoamelor, pot fi reluați dacă există semne de creștere a tumorii în timpul sarcinii.

Chirurgia pe cale transsfenoidală

Intervenția chirurgicală este rareori necesară, fiind indicată pacienților care nu tolerează medicația sau care nu răspund la agoniștii dopaminergici. Chirurgia poate restabili normoprolactinemia la pacienții cu

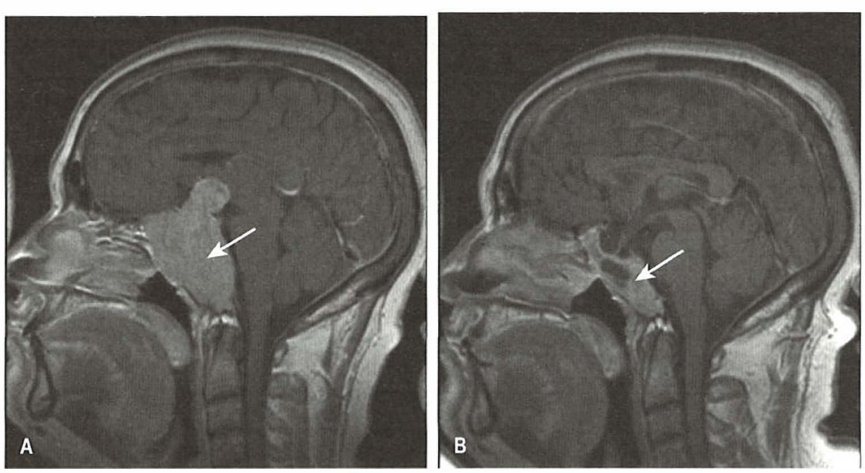


Fig. 21.36 Macroprolactinom (marcat cu săgeți). (A) Înainte de tratament. (B) După 2 ani de tratament cu agonistul dopaminergic cabergolină, care a dus la o micșorare considerabilă a adenomului.

microadenoame, dar efectele sale sunt rareori complete la cei cu macroadenoame și prezintă riscul afectării funcției hipofizare normale. Din aceste motive, majoritatea pacienților și medicilor aleg să continue terapia medicamentoasă, mai degrabă decât să recurgă la o intervenție chirurgicală. Se va doza întotdeauna prolactina înaintea unei intervenții chirurgicale pentru orice formațiune din regiunea hipofizară. Unii chirurgi consideră că administrarea bromocriptinei pe termen lung crește duritatea adenomului și face rezecția mai dificilă, în timp ce alții nu sunt de acord cu această opinie.

Radioterapia

Deși rareori necesară, radioterapia controlează, de obicei, creșterea adenomului și are un efect lent de reducere a prolactinei, dar produce hipopituitarism progresiv. Poate fi recomandată după ce se obține reducerea tumorii prin terapie medicamentoasă sau după intervenția chirurgicală în cazul tumorilor mai mari, în mod special în cazurile în care femeia nu mai dorește copii sau dacă tratamentul medicamentos este prost tolerat, în timp ce în situațiile în care terapia cu agoniști dopaminergici induce răspuns terapeutic, majoritatea medicilor recomandă continuarea acestui tratament.

REGLAREA SENZAȚIEI DE SETE

Setea și apa din organism sunt controlate, în mare parte, de vasopresină, cunoscută și sub denumirea de hormon antidiuretic (ADH), care este sintetizată în hipotalamus (vezi p. 591) și migrează sub formă de granule neurosecretorii de-a lungul axonilor către hipofiza posterioară. Prin urmare, afecțiunile hipofizei fără implicarea hipotalamusului nu determină deficit de ADH, deoarece hormonul se poate totuși „scurge" prin capătul deteriorat al axonului.

La concentrații normale, rinichiul este locul principal de acțiune a vasopresinei. Stimularea de către vasopresină a receptorilor V_2 (**Cadranul 21.50**) permite tubilor colectori să devină permeabili pentru apă prin migrarea canalelor de apă acvaporina-2, permițând astfel reabsorbția lichidului luminal hipoton (vezi p. 175). Prin urmare, vasopresina reduce diureza și duce la retenția de apă. În concentrații mari, vasopresina provoacă și vasoconstricție prin intermediul receptorilor V_1 din pereții vasculari.

Modificările osmolalității plasmatice sunt detectate de osmoreceptorii din hipotalamusul anterior. Secreția de vasopresină este inhibată la valori sub 280 mOsm/kg, facilitând astfel o diureză apoasă maximă. Peste acest nivel, vasopresina plasmatică crește direct proporțional cu osmolalitatea plasmatică. La limita superioară a normalului (295 mOsm/kg) se obține efectul antidiuretic maxim, setea apărând la aproximativ 298 mOsm/kg (**Fig. 21.37**).

Alți factori care influențează eliberarea vasopresinei sunt sistematizați în **Cadranul 21.51**.

Tulburările secreției sau acțiunii vasopresinei sunt reprezentate de:

- diabetul insipid central cu deficit de ADH indus de o boală hipotalamică
- diabetul insipid „nefrogen" – o afecțiune rară, în care tubii renali sunt insensibili la acțiunea vasopresinei, fiind un exemplu de patologie de receptor
- excesul inadecvat al hormonului, numit și sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH), o cauză comună a hiponatremiei la pacienții spitalizați.

Deși diabetul insipid este rar, el trebuie diferențiat de cazurile cu „polidipsie primară" și de cei la care funcția tubulară renală a fost afectată de diselectrolitemii, cum sunt hipokaliemia sau hipercalcemia. În mod similar, alte cauze de hiponatremie trebuie excluse înainte de a diagnostica și investiga SIADH.

Diabetul insipid

Anamneză și examen obiectiv

Deficitul de vasopresină (ADH) sau lipsa de sensibilitate la acțiunea sa duc la eliminarea în cantități excesive a unei urini diluate, cu creșterea compensatorie a senzației de sete (polidipsie). Diureza poate ajunge chiar la 10–15 litri, ducând la deshidratare ce poate fi

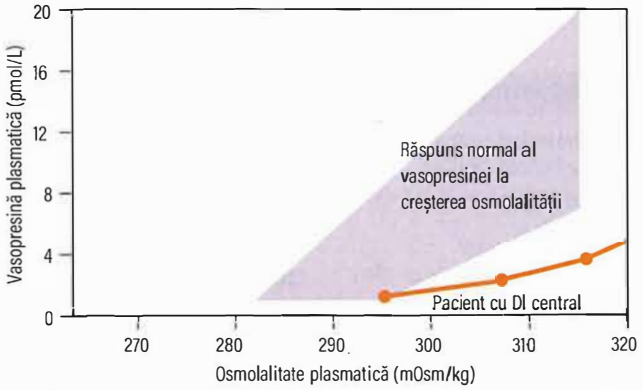


Fig. 21.37 Răspunsul vasopresinei plasmatice la creșterea osmolalității în cazul subiecților sănătoși și la un pacient cu diabet insipid (DI).

Cadranul 21.51 Factorii care influențează eliberarea vasopresinei (ADH)

Crescută de
- Osmolalitate crescută
- Hipovolemie
- Hipotensiune
- Greață
- Hipotiroidism
- Angiotensină II
- Adrenalină (epinefrină)
- Cortizol
- Nicotină
- Antidepresive

Inhibată de
- Osmolalitate scăzută
- Hipervolemie
- Hipertensiune
- Etanol
- Stimulare α-adrenergică

Cadranul 21.50 Hormonii și receptorii axului hipofizar posterior

Hormon	Sursă	Loc de acțiune	Structura hormonului	Receptor	Activitate post-receptor
Vasopresină (hormon antidiuretic, ADH)	Hipotalamus → hipofiză	Rinichi	Polipeptid – 9 AA	Membranar – 7TM AVPR2	Proteine-G AMPc Aquaporin-2
	Hipotalamus → hipofiză	Vascular	Polipeptid – 9 AA	Membranar – 7TM AVPR1A	Proteine-G PLC/IP_3
	Hipotalamus → vene porte	Hipofizar (secreție de ACTH)	Polipeptid – 9 AA	Membranar – 7TM AVPR1B	Proteine-G PLC/IP_3
Oxitocină	Hipotalamus → hipofiză	Uter și sân	Polipeptid – 9 AA	Membranar – 7TM OXTR	Proteine-G

7TM, 7 transmembranar (receptor cuplat cu proteina-G); AA, aminoacizi; AVPR, receptor pentru arginin-vasopresină; AMPc, adenilat ciclază – adenozin monofosfat ciclic; OXTR, receptor pentru oxitocină.

foarte severă dacă mecanismul setei sau starea de conștiență sunt perturbate sau dacă pacientul nu are acces la lichide.

Diabetul insipid (DI) poate fi mascat de un deficit concomitent de cortizol; corectarea deficitului de cortizol permite o diureză apoasă, iar DI devine evident.

Etiologie

Cauzele DI sunt enumerate în **Cadranul 21.52**. Cea mai frecventă este intervenția chirurgicală la nivel hipotalamo-hipofizar, în urma căreia apare frecvent DI tranzitor, ce se remite, de regulă, după câteva zile sau săptămâni. Caracteristic, leziunile inflamatorii ale tijei hipofizare sunt asociate cu DI (**Fig. 21.38**).

Deficitul familial izolat de vasopresină provoacă DI încă din copilărie. Este determinat de o mutație a genei AVP-NPII, care se transmite autosomal dominant. ***Sindromul DIDMOAD (Wolfram)*** este o afecțiune autosomal recesivă rară care asociază DI, diabet zaharat, atrofie optică și surditate, fiind cauzată de mutații ale genei *WFS1* de pe cromozomul 4. IRM poate evidenția o hipofiză posterioară absentă sau slab dezvoltată.

Cadranul 21.52 Cauzele diabetului insipid

Diabet insipid central

- Familiale (ex. DIDMOAD)
- Idiopatice (frecvent autoimun)
- Tumori:
  - Craniofaringiom
  - Tumori hipotalamice (ex. gliom, germinom)
  - Metastaze (în special mamare)
  - Limfoame/leucemii
  - Hipofizare cu extensie supraselară (rar)
- Boli infecțioase:
  - Tuberculoză
  - Meningite
  - Abces cerebral
- Boli infiltrative:
  - Sarcoidoză
  - Histiocitoză cu celule Langerhans
- Boli inflamatorii:
  - Hipofizită
- Post intervenții chirurgicale:
  - Transfrontale
  - Transsfenoidale
- Vasculare:
  - Hemoragie/tromboză
  - Sindrom Sheehan
  - Anevrism
- Traumatice (ex. traumatism cranian)

Diabet insipid nefrogen

- Familiale (de ex. defecte ale genelor receptorului vasopresinei sau aquaporinei-2)
- Idiopatice
- Nefropatii (de ex. acidoză tubulară renală)
- Hipopotasemie
- Hipercalcemie
- Medicamentoase (ex. litiu, demeclociclină, glibenclamid)
- Siclemie
- Poliuria prelungită de orice cauză, inclusiv DI central sau polidipsia primară, pot cauza o formă ușoară și tranzitorie de DI nefrogen

DI, diabet insipid; DIDMOAD, diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică și surditate.

Biochimie

- Osmolalitate plasmatică crescută sau la limita superioară a normalului, cu osmolalitate urinară scăzută (în polidipsia primară, osmolalitatea plasmatică tinde să fie scăzută)
- Sodiu plasmatic crescut sau la limita superioară a normalului (hipernatremie)
- Poliurie (o diureză <2 litri exclude diagnosticul)
- Absența creșterii densității urinare la proba setei
- Normalizarea densității urinare după administrarea de vasopresină sau a unui analog al acesteia.

Ultimele două puncte se obțin prin efectuarea unei probe a setei (**Cadranul 21.53**). La indivizii normali, osmolalitatea plasmatică rămâne normală, în timp ce osmolalitatea urinei crește la valori de peste 600 mOsm/kg. În DI, osmolalitatea plasmatică crește, în timp ce urina rămâne diluată, concentrația sa crescând numai după ce se administrează exogen vasopresină (în DI central) sau nu se modifică după vasopresină dacă este vorba despre DI nefrogen. Un alt test este determinarea vasopresinei plasmatice în timpul perfuziei cu soluții saline hipertone, dar această explorare nu este disponibilă pe scară largă.

Tratament

Analogul sintetic al vasopresinei (ADH), desmopresina, reprezintă terapia de elecție în DI central. Aceasta are o durată mai lungă de acțiune decât vasopresina și nu determină vasoconstricție. Poate fi administrată intranazal, sub formă de spray, 10–40 µg o dată sau de două ori pe zi, oral 100–200 µg de trei ori pe zi sau intramuscular 2–4 µg zilnic. Răspunsul este variabil și trebuie monitorizat cu atenție, urmărindu-se aportul și eliminarea de lichide și osmolalitatea plasmatică. Principala problemă care trebuie evitată este suprahidratarea, cu hiponatremie consecutivă

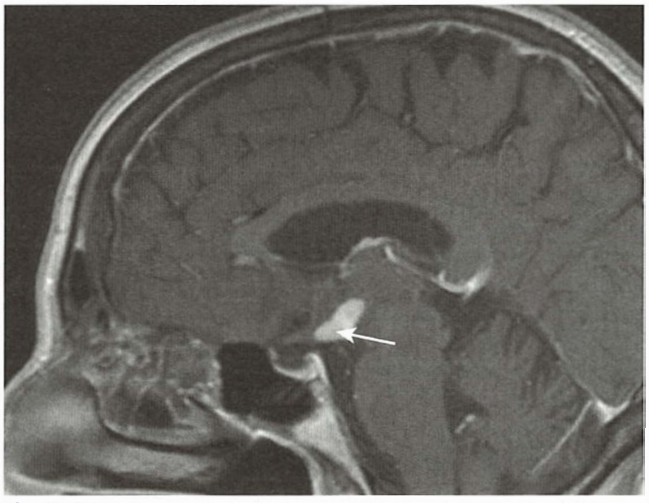


Fig. 21.38 IRM ce evidențiază îngroșarea tijei hipofizare în hipofizită.

Cadranul 21.53 Proba setei

Indicații

- Diagnosticul sau excluderea diabetului insipid (DI).

Metodă

- Pacientul nu mănâncă și nu consumă lichide de la ora 7:30 (sau chiar pe tot parcursul nopții, dacă se bănuiește o formă ușoară de DI, ce determină poliurie ușoară).
- Se monitorizează osmolalitatea serică și urinară, volumul urinar și greutatea din oră în oră, timp de până la 8 ore.
- Proba se întrerupe dacă scăderea în greutate este >3%.
- Dacă osmolalitatea serică este >300 mOsm/kg și/sau cea urinară este <600 mOsm/kg, se administrează 2 µg de desmopresină i.m. la sfârșitul testului. Se permite aportul hidric după dorință, dar se va măsura osmolalitatea urinară după 2–4 ore.

Interpretare

- *Răspuns normal* – osmolalitatea serică rămâne în limite normale (275–295 mOsm/kg). Osmolalitatea urinară crește >600 mOsm/kg.
- *Diabet insipid (DI)* – osmolalitatea serică crește peste valorile normale, fără o creștere corespunzătoare a osmolalității urinare (adică, osmolalitate serică >300 mOsm/kg; osmolalitate urinară <600 mOsm/kg).
- *DI nefrogen* – dacă urina nu se concentrează după administrarea de desmopresină.
- *DI central* – dacă osmolalitatea urinară crește cu >50% după administrarea desmopresinei.

(vezi p. 183). În cazul în care există o cauză subiacentă pentru DI (ex. o tumoră hipotalamică), aceasta trebuie investigată și tratată.

Ca terapii alternative pentru formele ușoare de DI, care acționează, probabil, prin sensibilizarea tubilor renali la vasopresina endogenă, sunt diureticele tiazidice, carbamazepina (200–400 mg pe zi) sau clorpropamidă (200–350 mg pe zi), dar acestea sunt rareori utilizate.

Diabetul insipid nefrogen

În această afecțiune, tubii renali sunt rezistenți la concentrații normale sau ridicate de vasopresină plasmatică (ADH). DI nefrogen poate fi transmis fie recesiv X-lincat (rar), dat de anomalia receptorului vasopresinei-2, fie autosomal, defectul în acest caz fiind localizat post-receptor, la nivelul canalului de apă sensibil la ADH (aquaporina-2). Mai frecvent însă, DI nefrogen poate fi dobândit ca urmare a unei boli renale, a siclemiei, a utilizării unor medicamente (ex. litiu), în hipercalcemie sau în hipokaliemie. Ori de câte ori este posibil, cauza trebuie corectată (vezi **Cadranul 21.52**). Poliuria este redusă de diureticele tiazidice.

Alte cauze de poliurie și polidipsie

Diabetul zaharat, hipokaliemia și hipercalcemia trebuie excluse. În cazul diabetului zaharat, cauza poliuriei este diureza osmotică secundară glicozuriei, ceea ce duce la deshidratare și la sete intensă din cauza hipertoniei lichidului extracelular.

Polidipsia primară

Aceasta este o cauză relativ frecventă de sete și poliurie. Este o afecțiune psihiatrică, caracterizată prin aport excesiv de apă. Ca urmare, sodiul plasmatic și osmolalitatea scad, iar urina este diluată corespunzător. Nivelurile de vasopresină devin practic nedetectabile. Polidipsia primară prelungită poate duce la un fenomen numit „spălarea medularei renale", caracterizat prin scăderea capacității de concentrare a rinichilor.

Diagnosticul se stabilește prin proba setei. La începutul testului, osmolalitatea plasmatică este scăzută dar, deoarece secreția și acțiunea vasopresinei pot fi stimulate, urina pacientului devine concentrată (deși capacitatea de concentrare „maximă" poate fi afectată); osmolalitatea urinară inițial scăzută crește treptat pe parcursul testului.

Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic

Anamneză și examen fizic

Secreția inadecvată de ADH (vasopresină) determină retenție hidrică și hiponatremie. Aspectul pacientului cu sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) este de obicei necaracteristic, cu confuzie, greață, iritabilitate și, în evoluție, convulsii și comă. Pacienții nu prezintă edeme. La concentrații plasmatice ale sodiului <125 mmol/L apar simptome ușoare, iar la valori <115 mmol/L manifestările sunt severe. Vârstnicii pot dezvolta simptome și la valori doar ușor modificate ale sodiului.

Sindromul trebuie diferențiat de hiponatremia de diluție prin exces de perfuzie cu soluții de glucoză/hidrice sau post-administrare de diuretice (tiazidice sau amilorid; vezi p. 183).

Investigații

Principalele modificări sunt:

- hiponatremie diluțională secundară retenției hidrice excesive
- euvolemie (spre deosebire de hipovolemia ce caracterizează stările de depleție de sodiu și apă)
- osmolalitate plasmatică scăzută, cu osmolalitate urinară „necorespunzătoare", >100 mOsm/kg (tipic, ea este mai mare decât osmolalitatea plasmatică)
- excreție urinară continuă de sodiu >30 mmol/L (niveluri mai mici sugerează depleția sodică sau „hiponatremie hipovolemică" și ar trebui să răspundă la perfuzia cu soluție salină 0,9%)
- absența hipokaliemiei (sau hipotensiune arterială)
- funcție renală, suprarenală și tiroidiană normale.

Cauzele sunt enumerate în **Cadranul 21.54**.

Hiponatremia este foarte frecvent întâlnită în această afecțiune la pacienții vârstnici fragili și, uneori, poate fi dificil de diferențiat clinic SIADH de depleția de apă și sodiu, în special atunci când manifestările clinice sunt intricate. În aceste situații se administrează de probă o perfuzie de 1–2 litri de soluție salină 0,9%. Pacienții cu SIADH nu vor răspunde la acest tratament (dar ei vor elimina eficient excesul de apă și sodiu); pacienții cu depleție sodică vor răspunde la această terapie. Deficitul de ACTH poate oferi un tablou biochimic foarte asemănător cu SIADH; prin urmare, este necesar să ne asigurăm că axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian este intact, în special la pacienții neurochirurgicali, la care deficitul de ACTH este relativ frecvent întâlnit.

Tratament

Cauza SIADH trebuie corectată, acolo unde este posibil. Ameliorarea simptomelor poate fi obținută prin următoarele măsuri:

- ***Limitarea aportului de fluide*** la 500–1.000 mL zilnic. Dacă este tolerată și respectată, această măsură va corecta anomaliile biochimice în aproape toate cazurile.
- ***Monitorizarea frecventă*** a osmolalității plasmatice, a natremiei și a greutății corporale.
- ***Demeclociclina*** (600–1.200 mg pe zi) se administrează dacă restricția hidrică nu este tolerată sau dacă aceasta nu dă rezultate; medicamentul inhibă acțiunea vasopresinei asupra rinichilor, determinând o formă reversibilă de diabet insipid nefrogen. Ca efecte adverse frecvente se citează fotosensibilizarea (rash cutanat).
- ***Soluțiile saline hipertone*** pot fi indicate în formele severe (acute și simptomatice), dar această intervenție este potențial periculoasă și trebuie utilizată doar cu precauție maximă (vezi p. 185).
- ***Antagoniștii receptorului V_2 al vasopresinei*** (ex. tolvaptan 15 mg zilnic) sunt utilizați cu rezultate bune.

Lecturi suplimentare

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:G1–G47.

Cadranul 21.54 Cauze frecvente ale sindromului secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)

Tumori
- Carcinom pulmonar cu celule mici
- Prostată
- Timus
- Pancreas
- Limfoame

Leziuni pulmonare
- Pneumonie
- Tuberculoză
- Abces pulmonar

Afecțiuni ale sistemului nervos central
- Meningită
- Tumori
- Traumatisme craniene
- Hematom subdural
- Abces cerebral

Lupus eritematos sistemic
- Vasculite

Cauze metabolice
- Sevraj etanolic
- Porfirie

Medicamente
- Clorpropamidă
- Carbamazepină
- Ciclofosfamidă
- Vincristină
- Fenotiazine

TULBURĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI

Nivelul calciului seric este controlat în principal de parathormon (PTH) și de vitamina D. Hipercalcemia este mult mai frecventă decât hipocalcemia și este frecvent depistată accidental cu ocazia efectuării unor analize de laborator. Hipercalcemia ușoară asimptomatică se întâlnește la aproximativ 1 din 1.000 de locuitori, cu o incidență de 25–30 la 100.000 de locuitori. Apare mai ales la femeile vârstnice și este determinată, în principal, de hiperparatiroidismul primar.

Parathormonul

În mod normal există patru glande paratiroide, situate pe fața posterioară a tiroidei; ocazional pot exista glande supranumerare, sau acestea pot fi situate ectopic, la nivel cervical sau mediastinal. PTH, un hormon alcătuit din 84 de aminoacizi, derivat dintr-un pre-prohormon cu 115 aminoacizi, este secretat în celulele principale ale glandelor paratiroide. Secreția PTH crește pe măsură ce calciul ionic seric scade. Acesta din urmă este detectat de receptorii specifici sensibili la calciu, cuplați cu proteina-G, situați pe membrana celulelor paratiroidiene. PTH exercită câteva acțiuni importante, toate servind la creșterea concentrației calciului plasmatic prin:

- creșterea resorbției osteoclastice la nivel osos (acțiune rapidă)
- creșterea absorbției intestinale a calciului (un răspuns lent)
- creșterea sintezei de 1,25-dihidroxivitamina D3
- creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului
- creșterea excreției de fosfați.

Efectele PTH sunt mediate prin intermediul receptorilor membranari specifici de pe suprafața celulelor țintă, ceea ce are ca efect creșterea activității mesagerului adenilatciclază.

Metabolizarea vitaminei D este prezentată la p. 474.

Determinarea PTH se face cu ajutorul testelor imunometrice ce utilizează doi epitopi, care măsoară doar moleculele intacte de PTH; interpretarea rezultatelor necesită și măsurarea concomitentă a calciului, pentru a diferenția majoritatea cauzelor de hiper-și hipocalcemie.

Hipercalcemia

Fiziopatologie și etiologie

Principalele cauze ale hipercalcemiei sunt enumerate în **Cadranul 21.55**; hiperparatiroidismul primar și tumorile maligne sunt de departe cele mai frecvente (>90% dintre cazuri). Hiperparatiroidismul în sine poate fi primar, secundar sau terțiar. Hiperparatiroidismul primar este cauzat de adenoame paratiroidiene unice (>80%) sau de hiperplazia difuză a tuturor glandelor paratiroide (15–20%); adenomele paratiroidiene multiple sunt rare. Afectarea mai multor glande paratiroide poate fi întâlnită în unele sindroame familiale (ex. MEN tip 1 sau 2a). Carcinomul paratiroidian este rar (<1%), deși produce de obicei hipercalcemie severă, rezistentă la tratament. Sindromul hiperparatiroidism – tumoră maxilară este o cauză rară de hiperparatiroidism, în care coexistă un carcinom paratiroidian și tumori maxilare sau mandibulare.

Hiperparatiroidismul primar

Cauza hiperparatiroidismului primar nu este cunoscută, deși se pare că adenoamele sunt monoclonale. Hiperplazia paratiroidiană poate fi, de asemenea, monoclonală. S-a descris existența unor rearanjări cromozomiale în regiunea reglatoare 5' a genei parathormonului, după cum poate fi implicată și inactivarea unor gene supresoare tumorale din diverse situsuri.

Hiperparatiroidismul secundar

Hiperparatiroidismul secundar (vezi p. 1394) reprezintă hipertrofia compensatorie, fiziologică, a tuturor paratiroidelor, secundară hipocalcemiei, așa cum apare în cazul bolii cronice de rinichi sau al deficitului de vitamina D. Nivelurile de PTH sunt crescute, dar calcemia este scăzută sau normală, iar PTH revine la normal după corectarea cauzei hipocalcemiei, atunci când acest lucru este posibil.

Hiperparatiroidismul terțiar

Hiperparatiroidismul terțiar constă în dezvoltarea unei hiperplazii paratiroidiene aparent autonome, la pacienți cu hiperparatiroidism secundar de lungă durată, cel mai adesea întâlnit în insuficiența renală. Calciul și fosfatul plasmatic sunt crescute, acesta din urmă fiind adesea foarte mult crescut. Paratiroidectomia este necesară în acest stadiu.

Tablou clinic

Hipercalcemia ușoară

Hipercalcemia ușoară (ex. calcemia corectată <3 mmol/L) este frecvent asimptomatică, dar hipercalcemia mai severă poate cauza o serie de simptome:

- ***Generale.*** Pot fi prezente simptome ca oboseală, stare de rău, deshidratare și depresie.
- ***Renale.*** Colicile renale apar din cauza litiazei renale. Pacienții pot prezenta poliurie sau nicturie, hematurie și hipertensiune arterială. Poliuria este consecința efectului hipercalcemiei asupra tubilor renali, cu reducerea capacității acestora de a concentra urina – o formă ușoară de diabet insipid nefrogen. Hiperparatiroidismul primar este prezent la aproximativ 5% dintre pacienții care prezintă calculi renali.
- ***Osoase.*** Pot fi prezente dureri osoase. Hiperparatiroidismul afectează mai ales corticala osului, iar chistele osoase și „tumorile

Cadranul 21.55 Cauzele hipercalcemiei

Secreție excesivă de parathormon (PTH
- Hiperparatiroidism primar (de departe cauza cea mai frecventă): adenom (frecvent), hiperplazie sau carcinom (rar)
- Hiperparatiroidism terțiar
- Secreție ectopică de PTH (cu adevărat foarte rară)

Boli maligne - PTH scăzut (a doua cea mai frecventă cauză)
- Mielom multiplu
- Determinări osoase secundare
- Secreție tumorală de factori osteoclastici
- Secreția unei proteine asemănătoare PTH (PTH-related protein)

Supradozaj al vitaminei D
- Iatrogen sau prin autoadministrare
- Boli granulomatoase (ex. sarcoidoză, tuberculoză)
- Limfom

Aport excesiv de calciu
- Sindrom „lapte-alcaline"

Alte endocrinopatii (doar hipercalcemie ușoară)
- Tirotoxicoză
- Boala Addison

Medicamentoase
- Diuretice tiazidice
- Analogi ai vitaminei D
- Litiu (administrat cronic)
- Vitamina A

Diverse
- Imobilizare de lungă durată
- Hipercalcemie hipocalciurică familială

brune" cu distrucție locală apar numai în stadiile avansate ale bolii. Doar la 5–10% dintre cazuri sunt detectate leziuni osoase distincte, chiar dacă se efectuează investigații în acest sens. Boala osoasă este mai evidentă atunci când coexistă cu un deficit de vitamina D.

- ***Abdomen.*** Pot fi prezente dureri abdominale.
- ***Condrocalcinoza și calcificările ectopice.*** Acestea se întâlnesc ocazional.
- ***Calcificarea corneei.*** Aceasta este un marker al hipercalcemiei de lungă durată, dar nu provoacă simptome.

Pot fi întâlnite și simptome ale bolii care stă la baza hipercalcemiei. Cancerele se află, de obicei, într-un stadiu avansat atunci când este prezentă hipercalcemia, în mod caracteristic fiind prezente metastaze osoase. Tumorile primare frecvent întâlnite sunt bronhopulmonare, mamare, mielomul multiplu, esofagiene, tiroidiene, prostatice, limfoame și carcinomul renal. Adevărata „secreție ectopică de PTH" de către tumoră este foarte rară, majoritatea cazurilor fiind asociate cu niveluri ridicate ale proteinei asemănătoare cu PTH (*„PTH-related protein"*). Aceasta este un polipeptid cu 144 de aminoacizi, a cărui secvență inițială prezintă o similitudine structurală cu porțiunea biologic activă a PTH, necesară în timpul dezvoltării fetale, dar care nu are un rol clar definit la adult. Citokinele și prostaglandinele produse prin resorbția osoasă pot fi implicate local, acolo unde există leziuni metastatice ale scheletului, ceea ce duce la mobilizarea locală a calciului prin osteoliză cu hipercalcemie consecutivă.

Hipercalcemia severă

Hipercalcemia severă (>3 mmol/L) este de obicei asociată cu tumori maligne, hiperparatiroidism, boală cronică de rinichi sau tratament cu vitamina D.

Investigații și diagnostic diferențial

Biochimie

Sunt necesare mai multe determinări à jeun ale calciului și fosfatului.

- ***PTH seric.*** Modificările tipice în hiperparatiroidismul primar sunt hipercalcemia și hipofosfatemia, asociate cu niveluri de PTH intact detectabile sau crescute. Când această combinație este întâlnită la un pacient asimptomatic, de obicei nu sunt necesare investigații suplimentare. În schimb, un nivel de PTH nedetectabil în contextul hipercalcemiei necesită întotdeauna investigații suplimentare pentru a exclude un cancer sau alte cauze de hipercalcemie (vezi **Cadranul 21.54**).
- ***Acidoza hipercloremică.*** Aceasta este adesea ușoară.
- Funcția renală. Aceasta este, de regulă, normală, dar ea trebuie evaluată la debut.
- ***Calciuria pe 24 de ore*** sau raportul calciu/creatinină urinară. Aceasta trebuie măsurată la un pacient tânăr, cu o creștere modestă a calciului și a PTH, pentru a exclude o hipercalcemie hipocalciurică familială (vezi p. 646).
- ***Fosfataza alcalină serică crescută.*** Se întâlnește în osteopatia paratiroidiană severă, în caz contrar fiind vorba despre o altă cauză a hipercalcemiei.

În cazul în care PTH este nedetectabil sau echivoc, o serie de alte teste pot duce la diagnostic:

- Electroforeză/imunofixare proteică: pentru a exclude mielomul multiplu.
- TSH seric: pentru a exclude hipertiroidismul.
- Determinarea cortizolului și/sau a ACTH la ora 9: pentru a exclude boala Addison.
- Enzima de conversie a angiotensinei serică: utilă în diagnosticul sarcoidozei.

Imagistică

Succesul investigațiilor imagistice paratiroidiene depinde, în bună măsură, de tehnician și, prin urmare, alegerea lor depinde de abilitățile și experiența locală. Imagistica este adeseori mult mai puțin precisă decât explorarea paratiroidiană efectuată de către un chirurg cu experiență, în acest caz rata de succes fiind de cel puțin 90%. Metodele sunt reprezentate de:

- Scintigrafia paratiroidiană cu 99mTc-sestamibi, care are o sensibilitate de aproximativ 90% în detectarea adenoamelor; sensibilitatea este chiar mai bună în cazul tomografiei computerizate cu emisie de fotoni (SPECT).
- Ecografia, metodă simplă și sigură, are o sensibilitate scăzută pentru evidențierea tumorilor mici.
- CT de înaltă rezoluție sau IRM (mai sensibil). Un CT al toracelui, abdomenului sau pelvisului evidențiază adeseori un cancer sau o boală granulomatoasă la pacienții cu hipercalcemie și un PTH supresat.

Măsurarea densității osoase prin absorbțiometrie cu raze X (DXA) este utilă pentru a detecta afectarea osoasă la persoanele cu hiperparatiroidism asimptomatic, la care se tentează un tratament conservator.

Radiografia abdominală poate evidenția litiază renală sau nefrocalcinoză. Radiografia de înaltă rezoluție a mâinii poate evidenția eroziuni subperiosteale în falangele medii sau distale. Niciuna dintre aceste investigații nu este necesară ca parte a diagnosticului, cu excepția cazurilor în care sunt prezente simptome ale litiazei renale sau există insuficiență renală.

Tratamentul hipercalcemiei

Detaliile privind tratamentul de urgență al hipercalcemiei severe sunt prezentate în **Cadranul 21.56**. Acesta trebuie urmat de terapie orală, cu excepția cazurilor în care boala de bază poate fi tratată.

Tratamentul hiperparatiroidismului primar

Tratamentul medicamentos

La ora actuală nu există terapii medicamentoase eficiente pentru hiperparatiroidismul primar, dar se recomandă un aport crescut de lichide, iar substituirea cu vitamină D la cei cu deficit pare să nu aibă efect nefavorabil asupra calcemiei. Noi agenți terapeutici, care vizează receptorii sensibili la calciu (ex. cinacalcet) și-au dovedit utilitatea în carcinomul paratiroidian și la pacienții dializați (vezi p. 1396) și sunt folosiți în hiperparatiroidismul primar, în situațiile în care intervenția chirurgicală este contraindicată.

Intervenția chirurgicală

Există o opinie generală conform căreia chirurgia este indicată în hiperparatiroidismul primar pentru:

- simptomele cauzate de hipercalcemie, cum sunt setea, micțiunile frecvente sau abundente și constipația sau
- afectare de organ țintă (litiază renală, fracturi de fragilitate sau osteoporoză) sau
- un nivel de calciu corectat la albumină de 2,85 mmol/L sau mai mare.

Situația în care calcemia plasmatică este ușor crescut (2,65–2,85 mmol/L) este controversată. Majoritatea autorilor consideră că pacienții tineri ar trebui operați, la fel ca și cei care au o densitate corticală osoasă redusă sau o hipercalciurie semnificativă, deoarece aceasta se asociază cu formarea de calculi.

La pacienții mai în vârstă și fără aceste probleme, sau la cei cu contraindicații sau care nu doresc să se opereze, se indică tratament conservator. În aceste situații este necesară măsurarea periodică a calcemiei și a funcției renale. Densitatea corticalei osoase trebuie monitorizată la pacienții tratați conservator. Hiperparatiroidismul poate provoca simptome nespecifice ca slăbiciune, fatigabilitate și depresie,

fiind dificil a se stabili dacă aceste simptome sunt legate de hipercalcemie sau reprezintă o coincidență.

Tehnica chirurgicală și complicații

Chirurgia paratiroidiană trebuie efectuată doar de chirurgi cu experiență, deoarece glandele foarte mici pot fi dificil de identificat intraoperator, după cum este greu de diferențiat un adenom de o paratiroidă normală. În centrele cu experiență, peste 90% dintre operații au succes, definit ca îndepărtarea adenomului sau îndepărtarea tuturor celor patru paratiroide hiperplazice. Se practică intervenții chirurgicale minim invazive, iar unele centre măsoară intraoperator nivelul PTH pentru a se asigura că adenomul a fost îndepărtat.

În afară de hipocalcemia postoperatorie (vezi mai jos), celelalte complicații rare sunt similare cu cele ale chirurgiei tiroidiene: hemoragii și paralizii ale nervului laringeu recurent (<1%). Mobilitatea corzilor vocale trebuie verificată preoperator.

Dacă explorările inițiale nu sunt încununate de succes, se impune efectuarea unor investigații complete, ce includ cateterizări venoase și diverse scanări, ținând cont de faptul că țesutul paratiroidian poate fi ectopic.

Îngrijirea postoperatorie

Cea mai periculoasă în perioada postoperatorie este hipocalcemia, care este mai frecventă la pacienții cu afectare osoasă semnificativă și/sau deficit de vitamină D – sindromul „oaselor flămânde" („hungry bone" syndrome). Unii specialiști recomandă pre-tratarea acestor pacienți cu alfacalcidol 2 μg/zi din ziua 2 preoperator timp de 10–14 zile, iar substituirea de rutină a vitaminei D (de preferat fără calciu) este întotdeauna indicată dacă există deficit. Se monitorizează semnele Chvostek și Trousseau (vezi mai jos), ca și testele de laborator. Calcemia se va determina cel puțin o dată pe zi până când valorile devin stabile, cu sau fără substituție; se evidențiază deseori un hipoparatiroidism tranzitoriu ușor, care persistă timp de 1–2 săptămâni. În funcție de severitatea acestuia, se recomandă administrarea temporară a calciului pe cale orală sau intravenoasă, deoarece doar foarte puțini pacienți (<1%) vor dezvolta hipoparatiroidism persistent post-chirurgical.

Cadranul 21.56 Tratamentul hipercalcemiei acute severe

Pacienții cu hipercalcemie acută prezintă adesea deshidratare, grețuri, vărsături, nicturie, poliurie, obnubilare și alterarea conștienței. Ca^{2+} seric este >3 mmol/L și uneori chiar 5 mmol/L. Până la stabilirea cauzei hipercalcemiei, se impune un tratament de urgență în situațiile în care starea pacientului este serios alterată sau dacă Ca^{2+} >3,5 mmol/L.

- *Rehidratarea* prin administrarea a minimum 4–6 litri de soluție salină 0,9% în ziua 1, urmată de minimum 3–4 litri/zi în următoarele câteva zile. Pentru controlul stării de hidratare poate fi necesară măsurarea presiunii venoase centrale (PVC).
- *Bisfosfonații pe cale intravenoasă* reprezintă terapia de elecție pentru hipercalcemia din cancere sau fără o cauză cunoscută. Se preferă pamidronatul (60–90 mg perfuzat i.v. în soluție salină 0,9% sau în soluție de glucoză timp de 2–4 ore sau, în situații mai puțin urgente, în 2–4 zile). Concentrațiile scad după 24–72 de ore și se mențin circa 2 săptămâni. Acidul zoledronic reprezintă o alternativă terapeutică.
- *Prednisolonul* (30–60 mg/zi) este eficient în anumite situații (ex. în mielomul multiplu, sarcoidoză și excesul de vitamină D), dar în majoritatea cazurilor nu este eficient.
- *Calcitonina* (200 unități administrate i.v. la 6 ore) are acțiune de scurtă durată și este puțin folosită.
- *Fosfatul oral* (fosfat de sodiu celulozic 5 grame de 3 ori pe zi) produce diaree.

Hipercalcemia hipocalciurică familială

Această afecțiune rară, transmisă autosomal dominant, de obicei asimptomatică, se caracterizează printr-o reabsorbție renală crescută a calciului în ciuda hipercalcemiei. Nivelurile PTH sunt normale sau ușor crescute, iar calciuria este scăzută. Hipercalcemia hipocalciurică familială este cauzată de mutații de tip „pierderea funcției" nivelul genei situate pe brațul lung al cromozomului 3 care codifică receptorul sensibil la calciu cuplat cu proteina-G din rinichi și glandele paratiroide. Membrii familiei sunt adesea afectați și acest lucru poate fi detectat prin teste genetice. Chirurgia paratiroidiană nu este indicată, deoarece evoluția pare benignă. Această afecțiune poate fi diferențiată de hiperparatiroidismul izolat prin determinarea raportului calciu: creatinină din sânge și urină.

Hipocalcemia

Fiziopatologie

Hipocalcemia poate fi dată de deficitele mecanismelor homeostatice ale calciului, poate fi secundară hiperfosfatemiei sau poate avea alte cauze (**Cadranul 21.57**). Toate formele de hipoparatiroidism, cu excepția celui postoperator, sunt rare.

Etiologie

- ***Boala cronică de rinichi*** este cea mai frecventă cauză de hipocalcemie.
- ***Deficitul sever de vitamină D*** poate provoca hipocalcemie ușoară, rareori severă.
- ***Hipocalcemia după intervenții chirurgicale tiroidiene sau paratiroidiene*** este frecventă, dar de obicei tranzitorie; mai puțin de 1% dintre tiroidectomii lasă urmări permanente (vezi mai sus).
- ***Hipoparatiroidismul idiopatic*** este una dintre cele mai rare tulburări autoimune, fiind adesea acompaniat de vitiligo, candidoză cutanată și alte boli autoimune.
- ***Sindromul DiGeorge*** (vezi p. 60) este o afecțiune familială în care hipoparatiroidismul se asociază cu deficit intelectual, cataractă și calcificarea ganglionilor bazali și, ocazional, cu anumite boli autoimune.

Cadranul 21.57 Cauze ale hipocalcemiei

Hiperfosfatemie
- Boală cronică de rinichi (frecvent)
- Terapie cu fosfor

Hipoparatiroidism
- Postchirurgical – după intervenții chirurgicale în regiunea cervicală (tiroidectomie, paratiroidectomie – frecvent)
- Deficit congenital (sindromul DiGeorge)
- Hipoparatiroidismul idiopatic (rar)
- Hipomagneziemia severă

Deficitul de vitamină D
- Osteomalacie/rahitism
- Rezistență la vitamina D

Rezistență la PTH
- Pseudohipoparatiroidism

Medicamente
- Calcitonină
- Bisfosfonați
- Altele
  - pancreatită acută (relativ frecvent)
  - sânge cu citrat în caz de transfuzii masive (nu rar)
  - hipoalbuminemie, ex. în malnutriție cronică, hepatopatii cronice
  - malabsorbție, ex. boală celiacă

PTH, parathyroid hormone.

- ***Pseudohipoparatiroidismul*** este un sindrom dat de rezistența organelor țintă la PTH, consecutiv unei mutații a proteinei GSα (GNAS1), care este cuplată cu receptorul pentru PTH. Se caracterizează prin statură mică, metacarpiene scurte, calcificări subcutanate și uneori afectarea intelectului. Pot fi, de asemenea, observate grade diferite de rezistență care implică și alți receptori hormonali legați de proteina G (TSH, LH, FSH).
- ***Pseudo-pseudohipoparatiroidismul*** prezintă defectele fenotipice din pseudohipoparatiroidism, dar fără anomalii ale metabolismului calciului. Subiecții cu această afecțiune pot avea același defect genic ca și cei cu pseudohipoparatiroidism și pot fi membri ai acelorași familii.

Tablou clinic

Hipoparatiroidismul se manifestă prin iritabilitate neuromusculară și simptome neuropsihice. Parestezиile, amorțeala periorală, crampele, anxietatea și tetania (**Cadranul 21.58**) sunt urmate de convulsii, stridor laringian, distonie și psihoză. Două semne prezente în hipocalcemie sunt semnul Chvostek (percuția ușoară a nervului facial determină contracția mușchilor faciali ipsilaterali) și semnul Trousseau (umflarea manșetei tensiometrului peste tensiunea sistolică timp de 3 minute induce contracția spastică a mâinii). Hipocalcemia severă poate determina edem papilar și, frecvent, o alungire a intervalului QT pe ECG.

Investigații

Anamneza și tabloul clinic sunt de obicei sugestive pentru diagnostic și sunt confirmate de o calcemie scăzută (după corectarea la valorile de albumină). Investigațiile suplimentare sunt reprezentate de:

- ***Creatinina serică și urinară.*** Aceste teste se fac pentru diagnosticul afecțiunilor renale.
- ***Concentrația serică de PTH.*** Aceasta este zero sau inadecvat scăzută în hipoparatiroidism, crescută în hipocalcemia de alte cauze.
- ***Anticorpii paratiroidieni.*** Aceștia sunt prezenți în hipoparatiroidismul idiopatic.
- ***Nivelul seric al 25-OH-vitaminei D.*** Acesta este scăzut în deficitul de vitamină D.
- ***Magneziemia.*** Hipomagneziemia severă duce la hipoparatiroidism funcțional, care se remite prin administrare de magneziu.
- ***Radiografia metacarpiană.*** Scurtarea celui de-al patrulea metacarpian se întâlnește în pseudohipoparatiroidism.

Tratament

În deficitul de vitamină D, colecalciferolul este tratamentul cel mai potrivit. În alte cazuri, derivații alfa-hidroxilați ai vitaminei D sunt preferați pentru timpul lor de înjumătățire mai scurt, mai ales în cazul bolilor renale, deoarece celelalte preparate de vitamină D necesită hidroxilare renală. Dozele zilnice de întreținere sunt de 0,25–2 μg de alfacalcidol (1α-OH-D3). În timpul tratamentului, calcemia trebuie monitorizată frecvent pentru a detecta apariția hipercalcemiei. Suplimentele orale de calciu pot fi utilizate în etapele inițiale ale tratamentului, dar în cazurile cu hipocalcemie severă care se prezintă ca urgențe poate fi necesară administrarea gluconatului de calciu pe cale i.v. În hipoparatiroidism, terapia cu PTH este utilizată în studii clinice.

? Cadranul 21.58 Cauzele tetaniei

În prezența alcalozei

- Hiperventilație
- Terapie antiacidă în exces
- Vărsături persistente
- Alcaloză hipocloremică, ex. în hiperaldosteronismul primar

În prezența hipocalcemiei

Vezi **Cadranul 21.56**

Lecturi suplimentare

Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374:145–158.
Marcocci C, Cetani F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011; 365:2389–2397.
Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391–403.
Society for Endocrinology. *Emergency Endocrine Guidance: Acute Hypercalcaemia*; Society for Endocrinology 2013; https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/emergency-guidelines/.
Society for Endocrinology. *Emergency Endocrine Guidance: Acute Hypocalcaemia*; Society for Endocrinology 2013; https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/emergency-guidelines/.

HIPOGLICEMIA LA PACIENTUL NEDIABETIC

Hipoglicemia apare atunci când producția hepatică de glucoză scade sub rata de utilizare a glucozei de către țesuturile periferice. Producția hepatică de glucoză poate fi redusă prin:

- inhibarea glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice de către insulină
- epuizarea rezervelor hepatice de glicogen prin malnutriție, foame, exercițiu fizic sau hepatopatii severe
- alterarea gluconeogenezei hepatice (ex. după ingestia de alcool).

În prima dintre aceste situații, concentrațiile de insulină sunt crescute, ficatul conține depozite adecvate de glicogen și hipoglicemia poate fi corectată prin administrarea de glucagon injectabil. În celelalte două situații, nivelul insulinei este scăzut, iar glucagonul este ineficient. Consumul periferic al glucozei este accelerat de nivelul ridicat de insulină și de exercițiul fizic, dar, în condiții normale, acest fenomen este compensat prin creșterea producției hepatice de glucoză.

Cele mai frecvente simptome și semne de hipoglicemie sunt cele neurologice. Creierul consumă aproximativ 50% din cantitatea totală de glucoză produsă de ficat. Acest necesar energetic mare este utilizat pentru a produce ATP, folosit pentru menținerea diferenței de potențial de-a lungul membranelor axonale.

Insulinoamele

Insulinoamele sunt tumori ale celulelor insulare pancreatice, secretante de insulină. Majoritatea sunt sporadice, dar unii pacienți prezintă mai multe tumori, ce se dezvoltă din structuri ale crestei neurale (neoplazie endocrină multiplă). Aproximativ 95% dintre aceste tumori sunt benigne. Modul clasic de prezentare a pacientului este cu hipoglicemie à jeun, dar simptomele precoce pot să fie prezente și dimineața târziu sau după-amiaza. Hipoglicemia recurentă precede adesea cu luni sau ani de zile stabilirea diagnosticului, simptomele putând părea atipice sau bizare; manifestările clinice ale insulinomului sunt prezentate în **Cadranul 21.59**. Acești pacienți pot fi deseori diagnosticați eronat ca având tulburări psihice, în special pseudodemență la vârstnici, epilepsie și boli cerebrovasculare. Triada lui Whipple constituie baza diagnosticului clinic. Aceasta este reprezentată de:

- simptome asociate cu postul alimentar sau efortul fizic
- hipoglicemie confirmată în timpul acestor episoade
- ameliorarea simptomatologiei după administrarea glucozei.

La acestea se poate adăuga și un al patrulea criteriu, și anume demonstrarea unor concentrații relativ mari de insulină față de valoarea mică a glicemiei.

Diagnosticul este confirmat de demonstrarea hipoglicemiei, asociată cu secreția inadecvată și excesivă de insulină. Hipoglicemia este demonstrată prin:

i Cadranul 21.59 Manifestările clinice în insulinom

- Diplopie
- Transpirații, palpitații, senzație de slăbiciune
- Confuzie sau comportament anormal
- Pierderea conștienței
- Convulsii de tip „grand mal"

- Măsurarea de 3 ori a glicemiei și insulinemiei, după un post alimentar nocturn cu durată de 16 ore. Aproximativ 90% dintre pacienții cu insulinoame vor avea glicemie mică și insulinemie nesuprimată (normală sau crescută).
- Un post prelungit, de 72 de ore, atent supravegheat, efectuat dacă investigația precedentă este neconcludentă și simptomele persistă.

Secreția autonomă de insulină este demonstrată prin lipsa supresiei normale prin mecanism de feedback, în timpul hipoglicemiei. Acest lucru poate fi demonstrat prin măsurarea nivelului insulinei, peptidului C sau a proinsulinei în timpul unui episod spontan de hipoglicemie.

Tratament

Cea mai eficientă terapie este excizia chirurgicală a tumorii, dar insulinoamele sunt adesea foarte mici și dificil de localizat. Există numeroase metode care pot fi utilizate pentru a se încerca localizarea insulinoamelor. Sensibilitatea și specificitatea diferă în funcție de centru și de tehnician. Acestea sunt reprezentate de angiografia înalt selectivă, tomografia computerizată de înaltă rezoluție cu administrare de substanță de contrast, scintigrafii cu analogi de somatostatină radiomarcați (unele insulinoame exprimă receptori pentru somatostatină) și tehnici ecografice endoscopice și intraoperatorii. Ocazional se mai folosește cateterizarea venoasă pentru prelevarea de sânge din diverse vene intraabdominale pentru a detecta „zonele fierbinți" cu niveluri crescute de insulină.

Tratamentul medicamentos cu diazoxid este util atunci când insulinomul este malign, când tumora nu poate fi localizată și în cazul pacienților vârstnici cu simptome ușoare. Simptomele se pot remite și după tratament cu un analog de somatostatină (octreotid sau lanreotid).

Hipoglicemia din alte tumori

Hipoglicemia poate apărea la pacienții cu neoplazii în stadii avansate și caşexie, fiind descrisă în asociere cu multe tipuri de tumori. Anumite tumori de dimensiuni foarte mari, în special sarcoamele, pot produce hipoglicemie prin secreția IGF-1. Secreția ectopică adevărată de insulină este extrem de rară.

Hipoglicemia postprandială

Dacă sunt determinate glicemii frecvente după un test prelungit de toleranță la glucoză, aproximativ 1 din 4 subiecți va avea cel puțin o valoare <3 mmol/L. Diferența arteriovenoasă a glicemiei este destul de mare în această fază, astfel încât foarte puțini subiecți sunt cu adevărat hipoglicemici, dacă am lua în considerare glicemia arterială (sau capilară). Neluarea în considerare a acestei realități a determinat unii specialiști să considere hipoglicemia postprandială (sau reactivă) o explicație „organică" pentru o varietate de acuze psihosomatice. A urmat o adevărată epidemie de false „hipoglicemii", în special în S.U.A. Cercetări ulterioare au arătat că există o corelație slabă între simptome și hipoglicemia biochimică. Chiar și așa, un număr de persoane, altfel sănătoase, prezintă ocazional paloare, slăbiciune și transpirații atunci când este timpul mesei și prezintă ameliorări ale simptomatologiei dacă urmează sfatul de a consuma constant gustări între mese.

Adevărata hipoglicemie postprandială poate apărea dacă se consumă alcool, care „stimulează" celulele să producă un răspuns insulinic exagerat la carbohidrați. Persoanele care consumă băuturi alcoolice fără să se alimenteze prezintă acest risc. Hipoglicemia postprandială apare uneori după chirurgia gastrică, fiind consecutivă golirii gastrice rapide și lipsei de corelație dintre absorbția nutrienților și secreția de insulină. Acest fenomen este denumit „dumping", fiind foarte rar întâlnit în prezent (vezi p. 1176).

Cauze hepatice și renale ale hipoglicemiei

Ficatul are capacitatea de a asigura o producție suficientă de glucoză, chiar și atunci când este serios afectat, astfel încât hipoglicemia hepatică este neobișnuită. Cu toate acestea, ea reprezintă o problemă în caz de insuficiență hepatică acută.

Rinichiul are un rol secundar în producția de glucoză (prin gluconeogeneza realizată în corticala renală), hipoglicemia putând uneori apărea în fazele terminale ale insuficienței renale.

Intoleranța ereditară la fructoză apare la 1 din 20.000 de nou-născuți vii și poate provoca hipoglicemie.

Cauze endocrine de hipoglicemie

Deficitele hormonilor antagoniști ai insulinei reprezintă cauze rare, bine cunoscute, de hipoglicemie. Acestea includ hipopituitarismul, deficitul izolat de hormon adrenocorticotrop (ACTH) și boala Addison.

Hipoglicemia indusă medicamentos

Multe medicamente pot induce hipoglicemie, dar de obicei doar când există și alți factori predispozanți:

- Sulfonilureicele pot fi utilizate în tratamentul diabetului zaharat sau pot fi înghițite de persoane fără diabet ca tentativă de suicid.
- Chinina poate produce hipoglicemie severă în timpul tratamentului pentru malaria *falciparum*.
- Salicilații pot provoca hipoglicemie, ce apare de obicei după ingestia accidentală la copii.
- Propranololul poate induce hipoglicemie în asociere cu un efort intens sau cu înfometarea.
- Pentamidina, utilizată în tratamentul pneumoniei rezistente cu *Pneumocystis* (vezi p. 1443), poate produce hipoglicemie.

Hipoglicemia indusă de alcool

Alcoolul inhibă gluconeogeneza. Hipoglicemia indusă de alcool apare la consumatorii cronici de alcool cu o stare de nutriție deficitară, la cei care consumă ocazional cantități mari de alcool („binge drinkers") și la copii după consumul chiar și al unor cantități relativ mici de alcool, deoarece aceștia au rezerve reduse de glicogen hepatic. Prezentarea clinică a acestor pacienți este cu comă și hipotermie (hipotermia este întâlnită la pacienții cu hipoglicemie din cauza supresiei termoreglării centrale, în mod special a frisonului; mai ales copiii prezintă hipotermie, din cauza raportului mare dintre suprafața și masa lor corporală).

Hipoglicemia factitia

Reprezintă o variantă relativ frecventă de boală auto-indusă, fiind mai frecvent întâlnită decât insulinomul. Hipoglicemia este produsă prin auto-administrarea pe ascuns a insulinei sau sulfonilureicelor. Mulți pacienți din această categorie sunt investigați excesiv, în vederea diagnosticării unui insulinom. Măsurarea nivelului de peptid C în timpul hipoglicemiei identifică pacienții care își injectează insulină; abuzul de sulfonilureice poate fi diagnosticat prin analiza cromatografică a plasmei sau a urinei.

ALTE TULBURĂRI ENDOCRINE
Poliendocrinopatiile

Sindroamele poliglandulare autoimune

Insuficiența primară a glandelor endocrine este frecvent cauzată de autoanticorpi (vezi **Cadranul 21.4**), putând determina deficite glandulare multiple. Cele mai frecvente sunt asocierile dintre hipotiroidismul primar și diabetul zaharat de tip 1, și oricare dintre ele cu boala Addison sau anemia pernicioasă.

Poliendocrinopatia autoimună de tip 1

Poliendocrinopatia autoimună de tip 1 (PEA-1) este o afecțiune transmisă autosomal recesiv, determinată de mutațiile genei *AIRE*. Această afecțiune se asociază și cu manifestări non-endocrine. Gena *AIRE* este

Cadranul 21.60 Sindroamele de neoplazie endocrină multiplă (MEN)

Organ	Frecvență	Tumori/manifestări
Tipul 1		
Paratiroide	95%	Adenoame/hiperplazie
Hipofiză	70%	Adenoame – prolactinom, secretant de ACTH sau GH (acromegalie)
Pancreas	50%	Tumori ale celulelor insulare (secretante de insulină, glucagon, somatostatină, VIP, polipeptid pancreatic, factor de eliberare a GH) Sindrom Zollinger-Ellison (gastrinom) Tumori nesecretante
Glande suprarenale	40%	Adenoame nesecretante
Tiroidă	20%	Adenoame – multiple sau unice
Tipul 2a		
Glande suprarenale	Majoritatea	Feocromocitom (70% bilateral) Sindrom Cushing
Tiroidă	Majoritatea	Carcinom medular (secretant de calcitonină)
Paratiroide	60%	Hiperplazie
Tipul 2b		
Similar tipului 2a, cu fenotip marfanoid și ganglioneuroame intestinale și viscerale, dar fără hiperparatiroidism. Neuroamele pot fi prezente și la nivelul buzelor și limbii		

ACTH, hormon adrenocorticotrop; GH, hormon de creștere; VIP, peptid intestinal vasoactiv.

prezentă în epiteliul timusului și este implicată în prezentarea autoantigenelor către timocite. Mutațiile genei permit persistența limfocitelor timice, care reacționează împotriva autoantigenelor și determină dezvoltarea bolilor autoimune. Candidoza muco-cutanată apare adesea înainte de debutul insuficiențelor endocrine și a altor imunopatii, cum sunt hipotiroidia, boala Addison, diabetul zaharat de tip 1, hipoparatiroidismul, hipogonadismul primar, distrofia unghiilor, vitiligo și hipoplazia smalțului dentar.

Poliendocrinopatia autoimună de tip 2

Poliendocrinopatia autoimună de tip 2 (PEA-2) nu este asociată cu candidoză, fiind cunoscută și sub numele de sindromul Schmidt. În cadrul acesteia, hipotiroidia, boala Addison, diabetul zaharat de tip 1, miastenia gravis și hipogonadismul primar sunt prezente în diferite combinații; boala celiacă poate fi o altă asociere.

Neoplaziile endocrine multiple

Neoplazia endocrină multiplă (MEN, multiple endocrine neoplasia) este denumirea dată apariției simultane sau consecutive a tumorilor localizate la mai multe glande endocrine (**Cadranul 21.60**). Afecțiunea este transmisă autosomal dominant și este consecința expresiei unor mutații oncogene recesive, majoritatea lor fiind descoperite. Persoanele afectate pot transmite mutația descendenților lor în celulele germinale, dar pentru ca boala să devină evidentă, trebuie să se producă și o mutație somatică, cum sunt deleția sau pierderea unui cromozom omolog normal.

MEN 1

Defectul în sindromul MEN 1 se află într-o genă nou descoperită (*menina*), situată pe brațul lung al cromozomului 11, care codifică o proteină de 610 aminoacizi. Menina reprimă, în mod normal, un factor de transcripție (*JunD*), iar lipsa reprimării *JunD* determină diminuarea

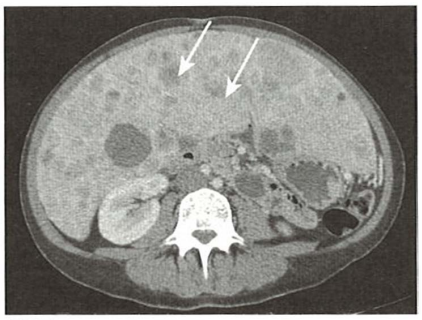


Fig. 21.39 Multiple metastaze hepatice (indicate prin săgeți) de la o tumoră endocrină pancreatică, în sindromul neoplaziei endocrine multiple tip 1.

apoptozei și oncogeneză. Pacienții cu gena *MEN1* sunt purtători ai unei gene mutante și a unei gene de tip sălbatic („wild-type"), adică sunt heterozigoți. Atunci când gena de tip sălbatic suferă aleator o mutație somatică în timpul vieții survine pierderea heterozigozității, explicându-se astfel apariția tardivă a tumorilor în orice stadiu (ipoteza „dublei atingeri"). Tipic, pacienții cu sindrom MEN 1 asociază tumori pancreatice, paratiroidiene și hipofizare, dar pot fi afectate și alte glande (vezi **Cadranul 21.60**; **Fig. 21.39**).

MEN 2a și 2b

Sindroamele MEN 2a și 2b sunt cauzate de mutații ale proto-oncogenei RET de pe cromozomul 10 (vezi cancerul medular tiroidian, p. 622). Această genă codifică un receptor glicoproteic transmembranar. Pentru sindromul MEN 2a, mutația se află în domeniul extracelular; pentru sindromul MEN 2b, aceasta se găsește în domeniul intracelular. Tipic, în sindromul MEN 2 coexistă tumori paratiroidiene, feocromocitom și carcinom medular tiroidian (vezi **Cadranul 21.60**). Spre deosebire de MEN 2a, în sindromul MEN 2b pacienții prezintă un fenotip marfanoid și ganglioneuroame intestinale și viscerale, precum și neuroame în jurul buzelor și limbii.

Tratament

Tratamentul tumorilor detectate la pacienții cu sindrom MEN este în mare măsură același cu cel al tumorilor similare care apar sporadic. În sindromul MEN 1 se recomandă extirparea tuturor celor 4 glande paratiroide atunci când se indică intervenție chirurgicală, deoarece, în mod caracteristic, toate aceste glande sunt implicate. Esența managementului în sindroamele MEN este screeningul anual pentru a detecta tumorile într-un stadiu precoce și curabil.

Screening

Obținerea unui istoric familial minuțios este foarte importantă. Dacă a fost identificată o mutație genică într-o anumită familie, atunci membrilor familiei la risc li se poate oferi screening genetic pentru detectarea mutației, ideal de realizat în perioada copilăriei. La membrii familiei care poartă mutația este necesar ulterior screening biochimic și imagistic periodic.

Screeningul pentru MEN 1

Hiperparatiroidismul reprezintă, de obicei, prima manifestare, iar măsurarea calcemiei serice este cel mai simplu test de screening în familiile în care mutația nu a fost identificată. La un caz confirmat (sau la un membru al familiei cu mutație prezentă) se pot determina și alți parametri din sânge: prolactina, GH/IGF-1 și „hormonii intestinali" (vezi **Cadranul 32.4**). De obicei, se efectuează periodic și investigații imagistice pentru pancreas, glande suprarenale și hipofiză. Persoanele cu MEN 1 pot dezvolta metastaze hepatice de la tumori pancreatice nesecretante, care sunt silențioase din punct de vedere

clinic; acest lucru subliniază importanța efectuării, la intervale regulate, a screeningului imagistic.

Screeningul pentru MEN 2

Calcemia serică va detecta cu ușurință hiperparatiroidismul.

- ***Carcinomul medular tiroidian (CMT).*** Dacă s-a evidențiat mutația genică, tiroidectomia totală se recomandă încă din perioada de copil mic sau de îndată ce s-a identificat defectul genic. Calcitonina este un marker tumoral util.
- ***Feocromocitomul.*** Este necesară determinarea nivelului metanefrinei sau a catecolaminelor.

Sindromul McCune-Albright

Această afecțiune se manifestă printr-o hipersecreție autonomă a mai multor glande endocrine, de la o vârstă tânără. Pacienții prezintă pubertate independentă de gonadotropi, cu hiperplazie de celule Leydig la bărbați și secreția de estrogen din ovar la fete. Hipersecreția hipofizară poate duce la hiperprolactinemie, acromegalie sau gigantism. Pacienții pot prezenta sindrom Cushing prin hiperplazie nodulară a cortexului suprarenalian, precum și noduli tiroidieni ce funcționează autonom. Manifestările non-endocrine sunt reprezentate de pete café-au-lait, precum și deformări și fracturi osoase din cauza displaziei fibroase poliostotice. Cauza sindromului este o mutație punctiformă a genei *GNAS1*, care inhibă activitatea GTPazei, ceea ce duce la activarea persistentă a secreției endocrine mediate de AMPc.

Secreția ectopică hormonală

Această entitate se referă la sinteza hormonală, urmată în mod obișnuit de secreție, din celule neoplazice non-endocrine, fiind întâlnită cel mai adesea în tumorile care au un anumit grad de similitudine embriologică cu celulele endocrine specializate. Manifestările clinice sunt în raport cu hormonul sintetizat, la care se pot asocia sau nu acuze sistemice induse de malignitate. Cele mai frecvente situații întâlnite sunt următoarele:

- ***Hipercalcemia din afecțiunile maligne***, frecvent din tumorile pulmonare cu celule scuamoase și tumorile sânului, adesea cu metastaze osoase. Când metastazele nu sunt prezente, hipercalcemia este mediată de secreția proteinei asemănătoare PTH (PTHrP, PTH-related protein), care are o analogie structurală considerabilă cu PTH; și alți factori pot media hipercalcemia, dar PTH-ul în sine este foarte rar implicat. Tratamentul este discutat la pagina 645.
- ***SIADH*** (vezi p. 643). Acesta este cel mai frecvent cauzat de o tumoră pulmonară primară.
- ***Sindromul de ACTH ectopic*** (vezi p. 601). Carcinomul pulmonar cu celule mici, tumorile carcinoide și carcinoamele medulare tiroidiene sunt cauzele cele mai frecvente, deși sindromul poate fi întâlnit, mai rar, și în numeroase alte tumori.
- ***Activitate insulin-like.*** Aceasta poate avea ca efect hipoglicemia (vezi p. 716).
- ***Sindromul carcinoid.*** Acesta constă într-o pleiadă de simptome (diaree, dureri abdominale și inapetență; roșeața pielii, în special a feței; tahicardie; dispnee și wheezing) care apar când o tumoră neuroendocrină, de obicei una cu metastaze în ficat, eliberează hormoni, precum serotonina, în fluxul sanguin. Determinarea acidului 5-hidroxi-indol-acetic (5HIAA) în urina de 24 de ore este necesară pentru diagnostic.

Tratamentul endocrinologic din alte malignități

Vezi Capitolul 6.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Jameson JL, DeGroot L. *Endocrinology*, 7th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2015.
Wass JA, Stewart P (eds). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2011.

Site-uri importante

http://www.addisons.org.uk/ *Addison's Self Help Group (UK): information and guidelines on Addison's and steroid replacement.*
http://www.endocrine.niddk.nih.gov/ *US National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.*
http://www.endocrineweb.com *Endocrine web resources.*
http://www.endocrinology.org *UK Society for Endocrinology.*
http://www.endo-society.org *Endocrine Society.*
http://www.endotext.org/ *Online endocrinology textbook.*
http://www.medicalert.org.uk *Emergency identification system for people with hidden medical conditions.*
http://www.pituitary.org.uk *Pituitary Foundation (UK charity): comprehensive information for patients and GPs.*
http://www.thyroidmanager.org/ *Online thyroid disease textbook.*
http://www.tss.org.uk *UK Turner Syndrome Support Society.*

22 Dermatologie

Sarah H. Wakelin

Aptitudini clinice în dermatologie 652
Structura și funcțiile pielii 654
Investigații în afecțiunile dermatologice 656
Principii în terapia dermatologică 656
Eritrodermia și pierderea funcției cutanate („insuficiența cutanată") 657
Erupții comune 657
Acneea și afecțiuni asociate 657
Rozaceea 659
Eczema/dermatita 660
Psoriazisul 664
Urticaria și angioedemul 668
Infecții cutanate 669
Infecții bacteriene 669
Infecții cu mycobacterii 671
Infecții virale 671
Infecții fungice 672
Infestări 674
Dermatoze tropicale 676
Virusul imunodeficienței umane și pielea 676
Semne cutanate ale unor afecțiuni sistemice 677
Afecțiuni buloase cutanate 686
Tumori cutanate 688
Tulburări de pigmentație 693
Afecțiuni unghiale 694
Afecțiuni pilare 694
Leziuni nevice și erupții neonatale 695
Erupții postmedicamentoase 696

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Afecțiunile cutanate sunt frecvente și povara lor la nivel populațional este semnificativă. Acestea determină disconfort considerabil pacienților și unele dintre ele prezintă risc vital, ca de exemplu pemfigusul, reacțiile medicamentoase severe și melanomul, al cincilea cel mai frecvent cancer din UK.

Dermatologia este în special o specialitate de ambulatoriu, deși internarea este adeseori necesară pentru afecțiuni inflamatorii severe sau infecții cutanate, atunci când asociază simptome sistemice. Cererea pentru un consult de specialitate depășește oferta și teledermatologia se dezvoltă ca metodă de triaj oferind acces la distanță la sfaturile unui medic specialist dermatolog. Suspiciunile de melanom malign sau carcinoame scuamocelulare impun acces rapid la îngrijire de specialitate. Dermatologii lucrează în echipele multidisciplinare alături de oncologi, anatomopatologi, medici de radioterapie, chirurgi de chirurgie plastică și reconstructivă, sau chirurgie oro-maxilo-facială pentru a oferi diagnostic și tratament de calitate.

Aptitudinile cheie includ:

- examinarea atentă a tegumentului și descrierea cu acuratețe a leziunilor elementare cutanate și a erupțiilor cutaneo-mucoase
- cunoașterea tratamentului afecțiunilor dermatologice comune, cum sunt acneea, eczema, psoriazisul, infecțiile cutanate și tumorile maligne cutanate
- recunoașterea afecțiunilor severe, amenințătoare de viață, cum sunt melanomul, reacțiile postmedicamentoase severe și infecțiile agresive ale tegumentului și părților moi
- cunoașterea rolului terapiilor topice, a imunosupresoarelor sistemice, fototerapiei și terapiei biologice în tratamentul afecțiunilor cutanate.

Dermatologia este cel mai bine învățată prin experiență practică, dobîndită în cursul examinării și efectuării anamnezei pacienților. Participarea la ședințele echipelor multidisciplinare oncologice oferă o experiență în ceea ce privește domeniul în dezvoltare al terapiilor antitumorale. Discuțiile și monitorizarea pacienților ce primesc terapii în regim ambulatoriu și fototerapie subliniază importanța îmbunătățirii evoluției bolilor cronice și impactul lor asupra calității vieții pacientului.

APTITUDINI CLINICE PENTRU DERMATOLOGIE

Istoric și examen clinic

Manifestările cutanate constau obișnuit din ***leziuni*** („elevații și umflături") și ***erupții cutaneo-mucoase***. Diagnosticul se bazează pe un istoric extrem de amănunțit (**Cadranul 22.1**) și examinarea întregii suprafețe cutanate, a părului, unghiilor și cavității orale. Acuratețea diagnosticului poate fi crescută prin palpare (pentru a aprecia profunzimea leziunilor) și prin utilizarea ***dermatoscopului*** (dispozitiv de mărire a imaginii, cu lumină intensă, uneori polarizată).

Distribuția leziunilor (Cadranul **22.2** și **Fig. 22.1**), ***tipul*** (**Fig. 22.2**) și ***aspectul*** (**Fig. 22.3**) leziunilor trebuie descrise.

Cadranul 22.1 Anamneza în dermatologie

Istoricul motivelor prezentării la medic

- Timpul de la apariție: durata, modificări de distribuție/aspect pe parcursul evoluției
- Simptome locale: prurit, durere sau sensibilitate, sângerare
- Afectarea cavității orale, unghiilor, părului sau organelor genitale
- Factori declanșatori: temperatura, expunerea la soare, medicația
- Simptome ale inflamației sistemice: ex. discomfort, febră
- Simptome ale altor sisteme: ocular, articulații, organe interne

Factori de risc

- Istoric de afecțiuni autoimune sau autoinflamatorii
- Medicație curentă sau recentă, istoric de alergii medicamentoase
- Istoric familial de afecțiuni cutanate (ex. psoriazis, cancere cutanate) și atopie
- Fototipul cutanat, expunere cumulativă la soare, utilizarea solarului
- Perioada petrecută în țări tropicale

Factori psihologici[a]

- Depresie și anxietate
- Alterarea imaginii propriului corp, efectul asupra relațiilor și încrederii în sine

[a]Teste de screening pentru distresul psihologic, ex. Chestionarul sănătății pacientului (patient health questionnaire PHQ)-9 și tulburarea de anxietate generalizată (generalized anxiety disorder, (GAD)-7), pot fi utile în cadrul evaluării.

Cadranul 22.2 Descrierea distribuției leziunilor cutanate

- Generalizat sau localizat
- Unilateral sau bilateral
- Simetric sau asimetric
- Acral (afectare primară a extremităților – degete mâini și picioare, nas, urechi și penis) sau truncal (afectare primară a trunchiului)

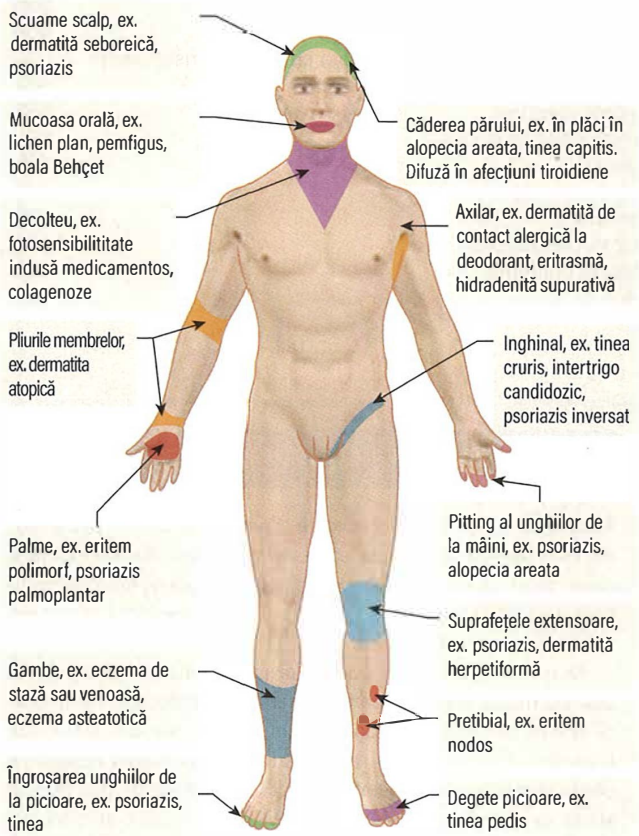


Fig. 22.1 Examinarea suprafeței cutanate.

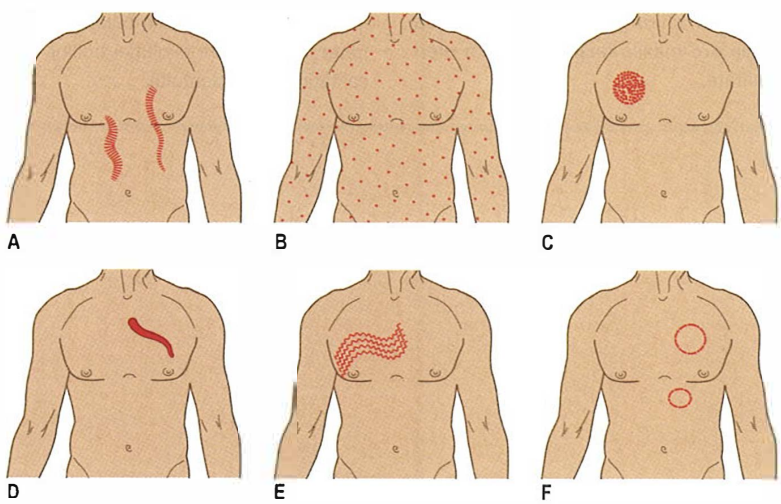
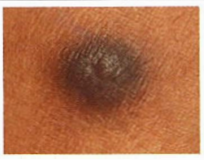


Fig. 22.2 Descrierea aranjamentului leziunilor. (A) Serpiginos. (B) Diseminat. (C) Grupat. (D) Liniar. (E) Spiralat. (F) Inelar.

Atrofie
Subțierea tegumentului

Escoriație
Zgârietură



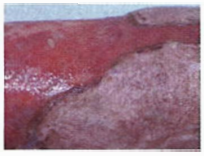
Papulă
Leziune circumscrisă, mică, palpabilă (<0,5 cm)

Telangiectazia
Dilatare vizibilă, anormală, a vaselor de sânge

Eritem vasoactiv
Tegument eritematos datorită vasodilatației, ce devine palid la presiune minimă

Fisură
Leziune liniară superficială sau profundă (adesea pe tegument îngroșat)

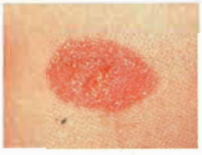
Peteșii
Hemoragii de dimensiuni mici, cât gămălia unui ac, ce nu dispar la presiune



Ulcer
Pierdere de substanță în profunzimea pielii (întreaga grosime a epidermului și pierderea dermului)

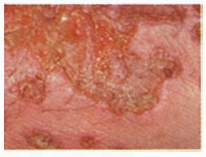
Bulă
Leziune cu lichid, de dimensiuni mari (>1 cm diametru)

Pete hipo- sau hiperpigmentare
Arii cu pigmentare absentă sau crescută, pe zone de tegument cu aspect normal



Placă
Leziune palpabilă, reliefată, plată, de dimensiuni mari

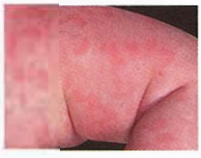
Veziculă
Veziculă cu lichid de dimensiuni mici



Cruste
Uscarea serozității sau exudatului pe suprafața tegumentului

Lichenificare
Îngroșarea epidermului, cu accentuarea desenului cutanat

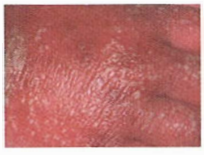
Purpură
Macule sau papule hemoragice, ce nu dispar la presiune



Placa urticariană
Leziune pruriginoasă, elevată, produsă prin edem la nivelul dermului

Echimoză
Arie formată din leziuni purpurice confluente („vânătaia")

Maculă
Leziune plată, circumscrisă, nepalpabilă



Pustulă
Leziune cu puroi alb-gălbui

Eroziune
Denudare a tegumentului (pierdere parțială a epidermului)

Nodul
Leziune solidă, mai mare decât papula (>0,5 cm)

Scuamă
Descuamare vizibilă a suprafeței cutanate

Fig. 22.3 Terminologia pentru leziunile cutanate. *(Imaginea referitoare la peteșii reprodusă cu permisiunea lui W Piette. Purpura and coagulation. În: Bolognia JL, Jorizzo JL (eds). Dermatology, 2nd edn. London: Elsevier; 2003. Blanching erythema image from Astle BJ, Duggleby W, Potter PA et al. Canadian Fundamentals of Nursing, 6th edn. Elsevier Canada, a division of Reed Elsevier Canada, Ltd; 2019. Hypopigmentation image from Douglas G, Nicol F, Robertson C. Macleod's Clinical Examination, 13th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013.)*

INTRODUCERE

Bolile cutanate afectează toate vârstele și sunt printre cele mai frecvente patologii. Deși rar severe, fatale, multe dintre ele sunt boli cronice și constituie una din cauzele majore ale dizabilităților la nivel mondial. Clasificarea Internațională a Bolilor realizată de Organizația Mondială a Sănătății (International Classification of Diseasse ICD) 10 menționează peste 1000 de afecțiuni cutanate, dar cele mai frecvente sunt câteva dintre ele (**Fig. 22.4**). Acestea includ eczema/ dermatitele, acneea, psoriazisul, urticaria, infecțiile superficiale fungice, bacteriene (impetigo, celulita, abcesele) și virale (veruci, molluscum contagiosum).

Pacienții cu manifestări cutanate caută sfaturi din surse variate, inclusiv internet, farmaciști, medici de medicină generală, medici specialiști. Numărul estimativ de pacienți ce se adresează serviciilor de sănătate pentru afecțiuni dermatologice în Regatul Unit (UK), pentru o populație de 100.000 locuitori, pe o perioadă de 1 an, este exemplificat în **Cadranul 22.3**.

Impactul psihologic al afecțiunilor dermatologice cronice poate fi semnificativ și trebuie luat întotdeauna în considerare, inclusiv efectul asupra capacității de muncă, asupra activităților școlare, recreative sau asupra relațiilor personale. Indicele calității vieții în afecțiunile dermatologice (Dermatology Life Quality Index DLQI) și DLQI pentru copii sunt instrumente simple, validate pentru evaluarea afectării calității vieții la pacienții cu afecțiuni dermatologice. De asemenea chestionarul SWIFT poate fi utilizat pentru identificarea zonelor dificile și a suportului necesar.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE PIELII

Cunoașterea structurii și funcțiilor pielii ajută la înțelegerea semnelor și simptomelor afecțiunilor cutanate. Biopsia cutanată poate fi efectuată în scop diagnostic, dar și pentru a exciza diverse formațiuni cutanate, dermatologia oferind o mare oportunitate pentru corelații clinico-patologice,

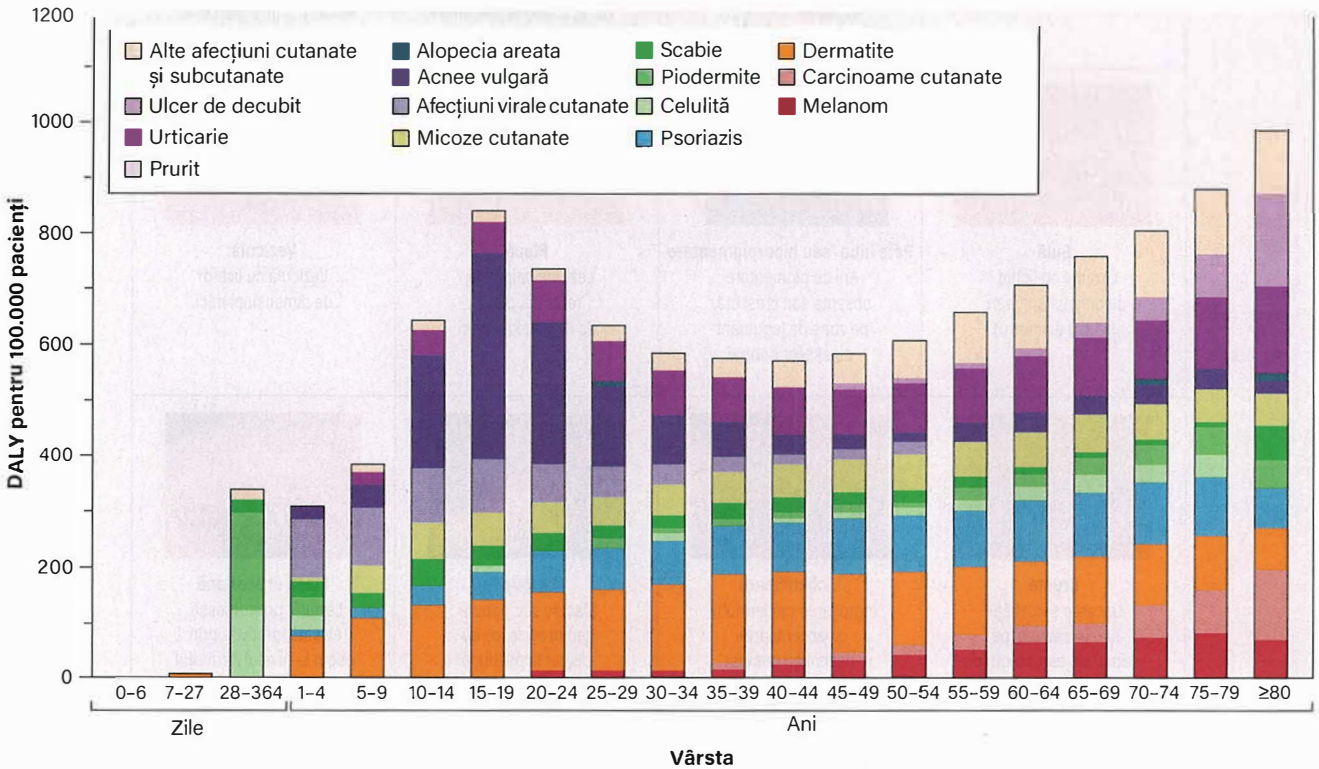


Fig. 22.4 Distribuția afecțiunilor cutanate și subcutanate în funcție de vârstă. Rata pe an de viață ajustată în funcție de dizabilitate (disability-adjustated life year (DALY) rate per 100.000 persons) pentru 100.000 pacienți, pentru 15 afecțiuni dermatologice, pe parcursul vieții. *(Din Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the Global Burden of Disease Study 2013.* JAMA Dermatol *2017; 153:406-412, Fig. 1.)*

Cadranul 22.3 Numărul de pacienți per 100.000 per an care au accesat serviciile de dermatologie

Grup	Numărul ce au accesat serviciul
Numărul cu simptome cutanate	25.000 (cel puțin 25% din totalul populației)
Numărul celor ce se autotratează	7.500 (30% din numărul celor cu simptome cutanate)
Numărul celor ce vor solicita consult la medicul de familie	14.550[a] (15% din totalul populației sau 19% din toate consultațiile la medicul de familie)
Numărul celor trimiși la specialistul dermatolog	1.162 (8% din cei ce se adresează medicului de familie cu probleme cutanate sau 1,2% din populația totală)
Numărul celor spitalizați	24–31 (2–3% din toate consultațiile noi la dermatolog)
Numărul de decese prin afecțiuni dermatologice	5[b] (0,4% din toate prezentările noi la dermatolog)

[a]Exclusiv neoplaziile cutanate, verucile virale, herpes simplex și scabia.
[b]Inclusiv decesele prin celulită, ulcere cronice cutanate, reacții severe postmedicamentoase ce ar putea să nu fie internate sub supravegherea medicului dermatolog.
(Date din UK. din Williams HC. Dermatology. In: Stevens A, Raftery J (eds). Health Care Needs Assessment, Series II. *Oxford: Radcliffe Medical Press; 1997, pp. 261-348. Reprodus cu permisiunea* Rook's Textbook of Dermatology, *9th edn; http://www.rooksdermatology.com.)*

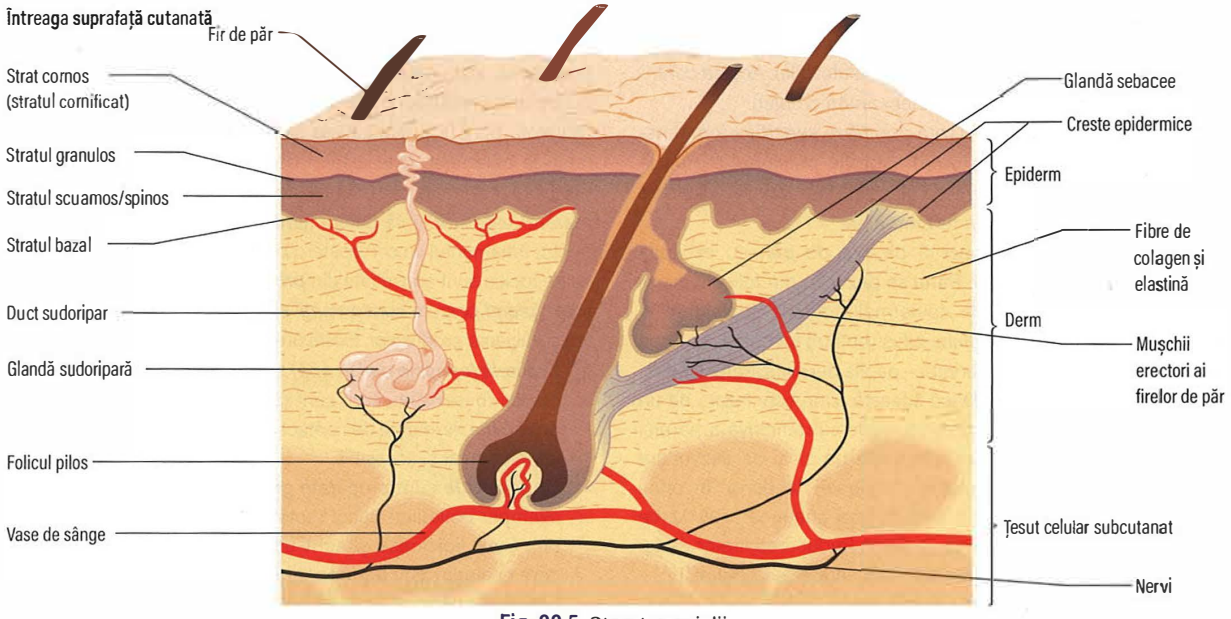


Fig. 22.5 Structura pielii.

Cadranul 22.4 Funcțiile pielii

- Barieră fizică împotriva fricțiunii și frecării
- Barieră împotriva substanțelor chimice și a razelor UV
- Barieră împotriva infecțiilor (imunitatea înnăscută sau dobândită)
- Prevenția pierderii excesive de apă sau absorbție transcutanată
- Reglarea temperaturii
- Sinteza de vitamina D indusă de expunerea la UV
- Vindecarea rănilor

atunci când clinicianul și anatomopatologul lucrează împreună și își împărtășesc experiența.

Pielea este formată din trei straturi distincte: epidermul, dermul și țesutul celular subcutanat (**Fig. 22.5**).

O enumerare a funcțiilor pielii o găsiți în **Cadranul 22.4**.

Epidermul

Epidermul funcționează ca o barieră dinamică, ce se reînnoiește continuu, asigură protecția împotriva mediului înconjurător, agenților patogeni, și joacă un rol esențial în homeostazie. Grosimea sa variază între 0,05 și 1,5 mm, în funcție de regiunea anatomică, și este legat de dermul subiacent printr-o rețea densă de proteine ce aparține membranei bazale (MB, vezi **Fig. 22.43**). Deficiențe genetice sau dobândite ale proteinelor MB determină fragilitatea tegumentului și apariția de bule la nivelul pielii și mucoaselor (vezi p. 686).

Epidermul este un ***epiteliu scuamos stratificat***, format în mare parte din ***keratinocite*** (celulele ce sintetizează keratină) cu origine în ***stratul bazal***, proliferativ. Acestea se diferențiază și migrează spre suprafață, unde se elimină sub formă de ***scuame***, formate din celule moarte, aplatizate. Diferențierea celulelor epidermice este un proces extrem de complex ce implică stimularea și inhibarea unor gene ce reglează sinteza de proteine și lipide. Keratinocitele bazale sintetizează filamentele de ***keratină*** din structura citoscheletului și proteinelor desmosomale (desmoplakina, desmogleina) ce asigura legăturile intercelulare. ***Lipidele*** sunt sintetizate în stratul granulos și secretate pentru a forma un strat intercelular hidrofob. ***Filagrina*** este exprimată la nivelul stratului cornos superficial, unde acționează ca un „factor emolient natural", menținînd bariera cutanată hidratată și elastică. Stratul cornos asigură majoritatea funcțiilor epidermului, iar deficitul în filagrină conduce la permeabilitatea crescută a pielii uscate care se fisurează permițnd pătrunderea alergenilor și patogenilor. Mutațiile genelor responsabile de producerea filagrinei sunt comune și au fost identificate ca fiind factori de risc major pentru dermatita atopică și alte manifestări atopice. Modificări ale lipidelor și în activitatea proteazelor din straturile superioare ale epidermului determină descuamarea acestuia. Migrarea keratinocitelor din stratul bazal spre suprafața pielii durează în mod normal 30 zile, dar este mult accelerată în psoriazis (vezi p. 664), determinând îngroșarea epidermului și formarea de scuame.

Keratinocitele secretă, de asemenea, citokine, cum sunt interleukinele, interferonul gamma (IFN-γ) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), ca răspuns la leziuni; acestea stimulează vindecarea pielii și protejează împotriva invaziei microbiene. De asemenea, sunt produse peptide antimicrobiene ce reprezintă o parte a sistemului imun înnăscut cutanat. Deficiența acestor peptide poate crește susceptibilitatea la infecții stafilococice sau virale la pacienții cu dermatită atopică. Epidermul conține ***celule Langerhans*** (celule dendritice) care captează și procesează antigenele în vederea prezentării limfocitelor T. ***Melanocitele***, celule ce sintetizează melanina, aparțin stratului bazal și transferă keratinocitelor adiacente pigmentul ce asigură protecție împotriva radiațiilor ultraviolete (UV). Epidermul conține, de asemenea, terminații nervoase libere și celule senzoriale (***celulele Merkel***).

Dermul

Dermul este format dintr-o rețea densă de ***fibre de colagen*** și ***elastină***, dispuse într-o substanță fundamentală cu textură de gel. Aceste fibre dau rezistență și elasticitate pielii. De asemenea, conține celule (fibroblaști, mastocite, limfocite, celule dendritice), vase sanguine și limfatice, fibre nervoase, mușchi și ***anexe cutanate*** (glande sudoripare, sebacee și foliculi piloși). ***Dermul papilar***, superior, prezintă proiecții în deget de mănușă, proiecții ce conțin rețeaua terminală de capilare sanguine. ***Dermul reticular***, inferior, este mai gros și mai dens. ***Glandele sudoripare ecrine*** sunt diseminate pe întreaga suprafață cutanată, cu excepția mucoaselor, și au rol major în termoreglare. ***Glandele sudoripare apocrine*** se găsesc la nivel axilar, aria anogenitală, și sunt inactive până la pubertate. ***Glandele sebacee*** sunt de asemenea inactive până la pubertate, când excretă sebumul, sub influența hormonilor

androgeni. Sunt bine reprezentate pe zonele seboreice („grase") din regiunea centrofacială, scalp, torace superior. Sebumul se excretă la suprafața pielii prin ductul pilosebaceu al foliculului pilar. Acesta contribuie la funcția de barieră a pielii și are efect antimicrobian.

Pielea este extrem de bine inervată prin ***fibre senzitive*** (ce transmit sensibilitatea tactilă, durere/prurit, vibrații, presiune, temperatură) și ***fibre autonome*** care inervează glandele sudoripare, vasele de sânge și mușchii erectori cu rol în termoreglare.

Suprafața cutanată este acoperită de ***fire de păr***, cu excepția mucoaselor, palmelor și plantelor. Părul se dezvoltă din foliculii piloși, care sunt structuri modificate ale epidermului, adânc implantate în derm. Porțiunea inferioară a foliculului pilos (bulbul) înconjoară o zonă extrem de bine vascularizată și inervată – papila dermică. Părul se dezvoltă din celulele stem din bulb. Dacă această zonă este lezată de un proces inflamator sau traumatism, apare căderea definitivă a părului (alopecie definitivă). Foliculii piloși trec printr-un ciclu de dezvoltare anagen (creștere), catagen (involuție) și telogen (cădere). În orice moment, majoritatea firelor de păr sunt în faza anagenă (>90%), ce durează obișnuit, la nivelul scalpului, 3–5 ani. Reducerea firelor de tip terminal, cu subțierea acestora duce în timp la alopecie („chelire").

Unghiile sunt structuri epidermice modificate ce conțin keratine specializate. Unghiile mâinilor cresc în 6 luni, iar cele ale picioarelor într-un an.

Țesutul celular subcutanat

Țesutul celular subcutanat este format din lobuli grăsoși, separați de travee conjunctive, ce conțin vase de sânge și nervi. Acest strat izolează și asigură protecția împotriva traumatismelor.

INVESTIGAȚIILE ÎN AFECȚIUNILE DERMATOLOGICE

Cele mai frecvente investigații paraclinice efectuate în dermatologie sunt examenul microscopic și cultura din secreții microbiene, examenul micologic din scuame, fire de păr sau unghii (**Cadranul 22.5**). Leziunile cutanate pot fi excizate prin „shaving", chiuretare sau excizie, în funcție de profunzimea acestora și de diagnosticul prezumptiv. Aceste manevre pot fi efectuate cu anestezie locală, și în ambulatoriu. Toate leziunile excizate trebuie trimise pentru examen anatomopatologic. Imunofluorescența directă și indirectă sunt indicate când se suspicionează o afecțiune buloasă autoimună (vezi p. 686).

PRINCIPIILE TERAPIEI DERMATOLOGICE

Terapia topică

Pielea este ușor accesibilă aplicării tratamentelor topice, această cale fiind cel mai adesea eficientă și sigură pentru terapia unor erupții sau tumori cu malignitate redusă, și are un risc nesemnificativ pentru reacții adverse comparativ cu terapia sistemică. Atenția la acceptabilitatea cosmetică a produselor, instrucțiuni clare privind modalitatea și orarul de aplicare, durata tratamentului și efectele anticipate (inclusiv perioada de timp așteptată pentru îmbunătățirea simptomatologiei cutanate) cresc aderența la tratament. Este extrem de important să specificăm cantitățile necesare în termeni clari, simpli, de exemplu o cantitate „cât un bob de mazăre" este suficientă pentru jumătate din față sau „un vârf de deget" pentru tratamentul cu corticosteroizi topici în tratamentul eczemei. Preparatele topice sunt constituite din ***principii active***, într-o ***bază*** sau ***vehicul***, și ***excipienți*** precum ***conservanții*** sau ***emulgatorii***, care mențin stabilitatea și eficiența produselor. Există următoarele tipuri de preparate:

- ***Cremele (emulsie ulei în apă)*** sunt lejere și se absorb ușor. Obișnuit conțin conservanți, cum sunt parabenii (hidroxi-benzoați), care pot determina dermatite de contact alergice. Cremele lejere sunt un substitut popular și accesibil.
- ***Unguentele*** sunt preparate grase care au la bază vehicule ca de exemplu polietilen glicol (solubil în apă) sau petrolatum (insolubil). Sunt lipicioase și sunt utilizate în principal pentru erupțiile care evoluează cu tegument uscat, scuamos.
- ***Loțiunile*** conțin apă sau alcool, care se evaporă după aplicare, realizând un efect de răcorire a pielii. Sunt utile pentru leziunile umede, zemuinde și pentru zonele păroase (ex. scalp). Loțiunile pe bază de alcool trebuie evitate pe tegumentul cu leziuni, deoarece ustură.
- ***Gelurile*** sunt preparate semisolide pe bază de polimeri cu greutate moleculară mare. Sunt non-grase și se lichefiază la contactul cu pielea. Sunt utile în tratamentul zonelor seboreice sau păroase (ex. scalp).
- ***Pastele*** sunt unguente consistente, aderente, ce conțin pulberi, ex. pasta Lassar – pasta cu ZnO. Sunt rar utilizate datorită acceptabilității cosmetice reduse.

Efecte adverse ale terapiilor topice

- ***Absorbția sistemică*** poate apare atunci când terapia topică este aplicată pe suprafețe mari de tegument cu inflamație, mai ales dacă se realizează și bandaje sau pansamente ocluzive. Cei mai susceptibili sunt nou născuții, datorită suprafeței mari cutanate și imaturității barierei cutanate.
- ***Dermatitele de contact alergice*** pot să apară secundar medicației aplicate (ex. hidrocortizon, neomicină), vehicolului (ex. lanolina, cetearyl alcohol), sau excipientului (ex. chlorocresol, parabeni). Trebuie luată în considerare la toți pacienții ce nu prezintă răspunsul așteptat sau care dezvoltă leziuni noi după aplicarea terapiei topice. Unguentele conțin obișnuit mai puține componente, deci au risc mai redus pentru apariția de dermatite de contact.
- ***Foliculitele*** se pot dezvolta prin blocarea orificiilor foliculare, mai ales în cazul utilizării de unguente în anotimpul cald sau pe zone acoperite, cu transpirație abundentă (pansamente, haine strânse).

Corticosteroizii pot determina o gamă largă de efecte adverse (vezi p. 661), dar au un bun profil de siguranță atunci când sunt utilizați corect.

Cadranul 22.5 Investigații dermatologice uzuale

- Examen bacteriologic (impetigo, foliculite, candida); examen virusologic (herpes simplex, varicela)
- Examen micologic (investigații fungice) ale firului de păr/scuamelor (tinea capitis)
- Examen micologic unghie (onicomicoze)
- Examen micologic scuame (tinea, pitiriazis versicolor)
- Biopsie cutanată (histologie, imunhistochimie, imunofluorescență directă)
- Teste sangvine (investigații de rutină, markeri inflamatori, autoanticorpi, imunofluorescență indirectă)
- Examen urină (glucoză, hematii) sau sediment urinar (hematii, celule, cilindrii)
- Teste epicutanate pentru dermatita de contact alergică

Fototerapia

Fototerapia prin expunere la soare a fost utilizată din cele mai vechi timpuri în tratamentul afecțiunilor dermatologice. Fototerapia modernă utilizează lungimi de undă specifice din spectrul UV pentru efectul antiinflamator și pentru stimularea sintezei de pigment. Afecțiunile frecvent tratate prin fototerapie sunt psoriazisul, eczemele, erupțiile polimorfe la lumină, limfoamele cutanate cu celule T și vitiligo. UVB cu bandă îngustă (311 nm/TL01) a fost dezvoltată special pentru tratamentul psoriazisului și este tratamentul de elecție în multe cazuri. Terapia UVA se asociază cu psoraleni topici sau sistemici (psoralen + UVA = PUVA) pentru a crește efectele fotobiologice. Cabinele de bronzat comerciale

utilizează obișnuit doze mici de UVA și au eficiență limitată în tratamentul afecțiunilor dermatologice.

Terapia UVB cu bandă îngustă este utilizată de 2–3 ori pe săptămână pentru o perioadă de 6–10 săptămâni. A înlocuit terapia UVB bandă largă deoarece este mai eficientă. PUVA se efectuează obișnuit în 2 ședințe pe săptămână. Dacă psoralenii se administrează per os, în ziua tratamentului trebuie utilizați ochelari de protecție anti-UV pentru a proteja retina. PUVA se utilizează mai rar în zilele noastre deoarece se asociază cu risc crescut de dezvoltare a carcinoamelor cutanate, în special a carcinomului scuamocelular. Doza maximă acceptată pe parcursul vieții este de 1.000 jouli (aproximativ 200 ședințe de tratament).

Zonele de tegument neafectate sau extrem de sensibile (ex. scrotul) trebuie acoperite în timpul fototerapiei. Pentru a evita efectele adverse pacienții trebuie extrem de bine selectați și evaluat riscul de carcinogenză. Persoanele cu piele deschisă la culoare, cu pistrui, au un risc crescut pentru arsuri solare; de aceea dozarea UV trebuie atent ajustată, iar creșterea dozelor trebuie să se facă în concordanță cu fototipul cutanat.

Terapia sistemică

În dermatologie sunt utilizate o mare varietate de terapii sistemice. Unele dintre ele sunt utilizate în afara indicațiilor, mai ales în afecțiunile rare, unde nu există medicație studiată și aprobată. Riscurile și beneficiile trebuie analizate cu atenție și discutate împreună cu pacienții, astfel încât aceștia să poată participa la alegerea tratamentului. Medicația inlcude:

- antibiotice (antibacteriene, antivirale și antifungice)
- antiandrogeni
- antiinflamatoarele (antihistaminice, antimalarice, colchicină, corticosteroizi, dapsonă, inhibitori de fosfodiesterază, thalidomidă)
- imunosupresoarele (azatioprină, ciclosporină, ciclofosfamidă, metotrexat, micofenolat mofetil)
- retinoizii (acitretin, alitretinoin, isotretinoin)
- terapiile biologice (pentru psoriazis, eczema, urticarie).

ERITRODERMIA ȘI PIERDEREA FUNCȚIEI CUTANATE („INSUFICIENȚA CUTANATĂ")

Eritrodermia („pielea roșie") este termenul utilizat pentru a descrie inflamația cutanată diseminată, ce afectează peste 90% din suprafața corpului. Există numeroase cauze (**Cadranul 22.6**), cele mai frecvente fiind afecțiunile cutanate de bază și reacțiile postmedicamentoase. Inflamația cutanată extinsă determină durere, arsură și iritație, și duce la pierderea funcțiilor normale ale pielii, mai ales cea de reglare a homeostaziei hidrice și a temperaturii. Simptomatologia include senzația de sete, febră, frisoane, stare de rău, amețeli. Eritrodermia este o urgență dermatologică majoră, fiind necesară o intervenție terapeutică rapidă pentru evitarea complicațiilor amenințătoare de viață. Examenul clinic trebuie să identifice semne sau simptome ale unei afecțiuni cutanate preexistente, cum este psoriazisul scalpului sau unghiilor. Poate fi asociată limfadenopatie generalizată iar biopsia cutanată este indicată, mai ales atunci când se suspicionează limfoame cutanate. În afecțiunile non-maligne, ganglionii limfatici sunt adesea moderat crescuți, iar histologia lor arată modificări nespecifice, reactive.

? Cadranul 22.6 Cauzele eritrodermiei

Comune

- Dermatita atopică
- Psoriazisul
- Medicamentoasă (ex. sulfonamide, aur, sulfoniluree, penicilina, alopurinol, captopril)
- Dermatita seboreică
- Idiopatică

Rare

- Dermatită actinică cronică
- Limfoame cutanate cu celule T (Sindrom Sézary)
- Malignități (în special leucemia)
- Pemfigus foliaceu
- Pitiriasis rubra pilaris (tulburare genetică de keratinizare)
- Infecția HIV
- Sindromul șocului toxic

Complicații

Acestea includ:

- insuficiență cardiacă majoră datorită creșterii fluxului sanguin cutanat
- hipotermie prin pierdere de căldură
- insuficiență pre-renală acută prin depleție de fluide
- hipoalbuminemie
- creșterea metabolismului bazal și a catabolismului
- infecții bacteriene secundare
- ***sindromul de permeabilitate capilară crescută*** – cea mai severă complicație, potențial fatală, dar rară. Eliberarea de mediatori ai inflamației din piele cauzează pierderi lichidiene la nivel capilar, cu instalarea edemului, șocului hipovolemic și sindromului de disfuncție respiratorie acută (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) (vezi p. 232).

Tratament

Tratamentul suportiv intensiv include menținerea temperaturii corpului (pături, surse de căldură) și monitorizarea strictă a funcțiilor vitale și a echilibrului hidroelectrolitic. Când se suspectează suprainfecția bacteriană trebuie recoltate culturi din secrețiile cutanate. Toată medicația neesențială trebuie oprită. Terapia topică cu un emolient simplu sau un corticosteroid de potență mică poate fi inițiată până la identificarea cauzei, moment în care poate fi indicată terapia sistemică: ex. ciclosporina pentru psoriazis (vezi p. 666).

ERUPȚII COMUNE

Acneea și afecțiunile asociate

Acneea

Acneea este una din cele mai comune patologii cutanate la nivel global, afectând peste 85% din adolescenți, persistând adesea și la adulți. La femei, varianta cronică, cu debut tardiv, după 20 ani, este din ce în ce mai frecventă. Acneea poate avea un impact major asupra stimei de sine și dispoziției, ducând frecvent la anxietate, depresie și chiar idei suicidale, oarecum în corelație cu severitatea bolii. Leziunile debutează la nivelul foliculului pilosebaceu, care se blochează datorită hiperkeratozei infundibulare și producției excesive de sebum alterat, cu formarea de comedoane. Microcomedoanele (comedoane microscopice) pot fi identificate în biopsia din pielea normală a celor cu tendință acneică. Blocarea ductului pilosebaceu este urmată de modificarea microbiomului, în special a *Cutibacterium acnes* (fostul *Propionibacterium acnes*), ducând la activarea imunității înnăscute (**Fig. 22.6A**). Apare un răspuns inflamator, cu influx de neutrofile, ce eliberează elastază, responsabilă de distrugerea țesutului conjunctiv. Poate apărea vindecare cu cicatrici, cu consecințe psihologice majore pe termen lung. Hiperpigmentarea postinflamatorie (vezi p. 693) este una din sechelele frecvent întâlnite la pacienții cu piele închisă la culoare.

Tablou clinic

Acneea afectează fața și toracele superior, zone cu densitate crescută a glandelor sebacee. Tegumentul afectat este obișnuit seboreic/gras. Leziunile sunt clasificate în:

- ***neinflamatorii*** – comedoane deschise (puncte negre) sau comedoane închise (puncte albe)
- ***inflamatorii*** – papule, pustule (**Fig. 22.6B**), noduli și chiste

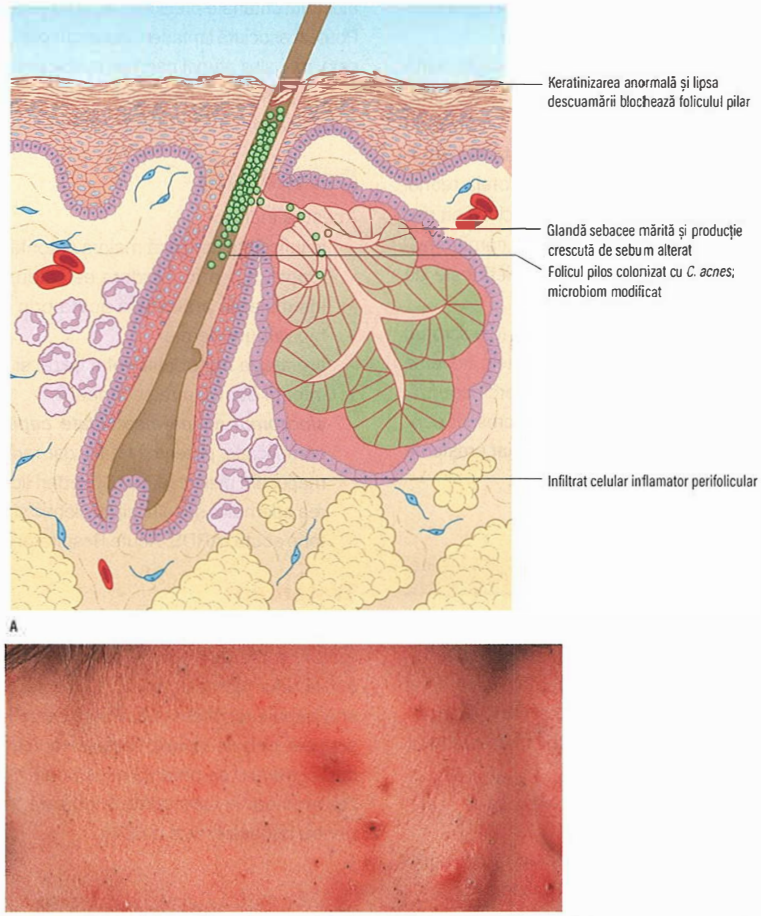


Fig. 22.6 Acneea. (A) Unitatea pilosebacee, ce devine blocată în acnee. (B) Comedoane și leziuni inflamatorii în acneea feței. *(A, From Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF et al. Neonatal and Infant Dermatology, 3rd edn. Elsevier Inc.; 2015; Fig. 2.1. cu permisiunea Randall Hayes.)*

- ***cicatrici*** – elevate (hipertrofice) sau deprimate/înfundate (înțepate, crateriforme, vârf de gheață).

Variantele rare de acnee sunt prezentate în **Cadranul 22.7**.

Acneea severă poate fi asociată cu diverse sindroame autoinflamatorii caracterizate prin febră și inflamație aseptică (**Cadranul 22.8**).

Tratament

Diagnosticul acneei este de obicei simplu. Tratamentul trebuie să țintească leziunea primară: ***microcomedonul*** și leziunile inflamatorii asociate. Alegerea schemei terapeutice depinde de tipul de leziuni majore, inflamatorii sau neinflamatorii, de severitatea bolii, de prezența leziunilor cicatriciale, de răspunsul la tratamentele anterioare și de gradul de afectare psihologică (**Cadranul 22.9**).

Retinoizii topici, acidul azelaic, acidul salicilic și peroxidul de benzoil (BPO) sunt **keratolitice** și ajută la deblocarea porilor, dar de asemenea determină uscăciune și descuamare, ce poate fi tratată prin utilizarea unui emolient lejer (nongras), non-comedogenic. **Tetraciclina** și **eritromicina** sunt recomandate pentru tratamentul sistemic în acnee, dar utilizarea lor îndelungată poate determina selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. Ele nu trebuie utilizate pe termen lung și singure, fiind recomandate întotdeauna în asociere cu alte terapii topice, în vederea reducerii riscului selectării tulpinilor antibiorezistente (**Cadranul 22.10**). La femei, combinația cu ***anticoncepționalele orale*** și cu o formulă ce conține suplimentar ***cyproteron acetat*** (un antiandrogen ușor) poate fi benefică, prin reducerea excreției de sebum. O altă posibilitate este asocierea de doze mici de spironolactonă. Pilulele doar cu progesteron („mini pilulele") pot agrava leziunile din acnee. ***Isotretinoinul sistemic*** este un tratament extrem de eficient, recomandat pentru acneea inflamatorie severă, în special cu evoluție cicatricială. Poate de asemenea fi utilizat în cazurile moderate, dar recalcitrante la terapiile administrate, mai ales cele asociate cu impact psihologic sever. Administrarea lui se asociază cu uscăciunea mucoaselor, dar și cu o gamă largă de potențiale efecte adverse. O preocupare majora este efectul teratogen potențial; de aceea femeile la vârstă fertilă trebuie să asocieze măsuri contraceptive eficiente și să urmeze un program specific de prevenire a sarcinii. Isotretinoinul oral a fost asociat cu depresie și cazuri rare de suicid, astfel încât starea psihică a pacienților trebuie atent monitorizată. Totuși, la majoritatea pacienților cu acnee, starea psihică se îmbunătățește pe măsura vindecării leziunilor de acnee. Tratamentul cu lumină de mare intensitate (lumină albastră, lumină intens pulsată) poate avea efecte benefice asupra leziunilor inflamatorii, iar terapia cu laser ablativ și tratamentele fizice, cum sunt dermabraziunea, pot îmbunătăți aspectul leziunilor cicatriciale. Totuși, acestea nu sunt „baghete magice" și una din țintele cheie ale tratamentul în acnee este prevenirea formării de leziuni cicatriciale.

Hidradenita supurativă („acneea inversată")

Hidradenita supurativă (HS) este o afecțiune inflamatorie cronică ce afectează foliculii pilosebacei apocrini din axilă, regiunea inghinală, regiunea mamară („acnee apocrină"). Este caracterizată prin abcese recurente, formarea de sinusuri de drenaj și cicatrici, și se asociază cu sindrom dismetabolic, obezitate și fumat. Pacienții se plâng adesea de

Cadranul 22.7 Forme clinice de acnee

Acneea infantilă
- Debut tipic între 3 și 12 luni de viață
- Factor declanșator – androgenii din laptele matern

Acneea excoriată
- Afectează mai ales adolescentele/femeile tinere, ce traumatizează leziunile ușoare de acnee, lăsând excoriații
- Obișnuit asociată cu modificări psihologice

Erupții acneiforme postmedicamentoase
- Pot fi determinate de corticosteroizi, vitamina B_{12}, isoniazidă, inhibitori ai receptorilor factorilor de creștere epidermali (EGFR)
- Lipsesc comedoanele

Acneea cosmetică
- Produsă de produsele cosmetice uleioase pentru scalp
- De regulă, afectează fruntea

Acnee profesională
- Cauzată de contactul prelungit (ex. ocupațional) cu uleiuri
- De regulă, afectează membrele inferioare

Cloracneea
- Cauzată de expunerea la toxice (ex. dioxin)
- Comedoane diseminate, chiste mari, non-inflamatorii, de culoare gălbuie

Acneea conglobată
- Formă severă de acnee chistică, cu abcese și sinusuri
- De regulă, întâlnită la bărbați

Acneea fulminans
- Asociază febră, scădere în greutate, dureri musculo-scheletale
- Necesită corticoterapie sistemică și isotretinoin per os

Triada ocluziei foliculare
- Acnee chistică severă cu celulita scalpului (vezi p. 695) și hidradenită supurativă (vezi p. 658)

Cadranul 22.8 Sindroame auto-inflamatorii asociate acneei

- Sindromul SAPHO: sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită
- PAPA: PG, acnee, artrită piogenică
- PASH: PG, acnee, hidradenită supurativă
- PAPASH: PG, artrită psoriazică, hidradenită supurativă
- PASS: PG, acnee, spondilartrită seronegativă

PG, pyoderma gangrenosum (vezi p. 678).

Cadranul 22.9 Tratamentul acneei

Acneea ușoară/fiziologică
- Pasul 1: Îngrijire cutanată cu produse non-grase/ușoare: săpun cu acid salicilic (keratolitic)

Acnee comedoniană
- Pasul 2: Se asociază retinoid topic sau acid azelaic (keratolitic)

Acnee inflamatorie
- Pasul 3: Se administrează retinoid topic + BPO
  - BPO ± antibiotic topic sau sistemic (antimicrobian)

Acnee severă
- Pasul 4: Se ia în considerare isotretinoinul per os
  - Terapia cu antiandrogeni (cyproteron acetat, spironolactonă) poate fi utilă la femeile cu acnee moderată și seboree

BPO, peroxid de benzoil.

Cadranul 22.10 Antibiotice prescrise pentru acnee

- A se evita prescrierea pe termen lung (>6 luni) a antibioticelor sistemice
- A nu se utiliza antibioticele topice în monoterapie (asociate cu retinoizi sau peroxid de benzoil)
- Evitarea asocierii topice și sistemice a aceluiași antibiotic/ antibiotice similare

durere și eliminarea de secreții purulente urât mirositoare din leziunile cutanate; nu există tratament curativ. Biofilmul bacterian din leziuni poate explica rezultatul nesatisfăcător al terapiei sistemice cu antibiotice. Opțiunile de tratament includ: tetraciclină per os, combinații de rifampicină și clindamicină, acitretin și adalimumab (anti-TNF). Chirurgia poate fi necesară pentru drenajul abceselor și pentru excizia zonelor de tegument afectat.

Rozaceea

Rozaceea (**Fig. 22.7**) este o afecțiune inflamatorie frecventă ce afectează predominant centrul feței. Debutul este obișnuit la adultul tânăr, mai ales la cei cu piele deschisă la culoare. Cauza este necunoscută dar patogeneza bolii implică expunerea cronică la soare și un răspuns imun înnăscut exagerat, inițiat de un acarian comensal *Demodex folliculorum*, cu sinteza de mediatori pro-angiogenetici și pro-inflamatori.

Tablou clinic

Aspectele clinice principale sunt eritemul difuz, papulele inflamatorii și pustulele. Flushing-ul și telangiectaziile pot fi manifestări clinice incipiente și pot fi agravate de consumul de băuturi fierbinți, alcool, de expunerea la soare și de modificări de temperatură (rozaceea eritemato-telangiectazică). În evoluție apar papule și pustule (rozaceea papulo-pustuloasă) dar, spre deosebire de acnee, lipsesc comedoanele. Atingerea oculară poate duce la blefarită, keratită și conjunctivită. Complicațiile ulterioare includ modificări proliferative ale glandelor sebacee și ale țesutul moale (rozaceea fimatoasă), mai ales la nivelul nasului la bărbați, determinând rinofima și limfedemul facial. Utilizarea de corticosteroizi topici poate declanșa sau agrava rozaceea.

Tratament

Tratamentul este supresiv mai degrabă, decât curativ. Tratamentul topic cu metronidazol, acid azelaic sau ivermectină poate fi utilizat pentru controlul pe termen lung, mai ales în asociere cu cure intermitente de tetraciclină per os. Doze reduse, submicrobiene, de doxiciclină pot fi utile pentru efectul antiinflamator. Flushing-ul și eritemul nu răspund la medicația antimicrobiană, iar opțiunile terapeutice includ cremele cosmetice, brimonidina topică, laserul vascular. Rinofima poate fi tratată chirurgical sau cu laser ablativ (ex. laser CO_2).

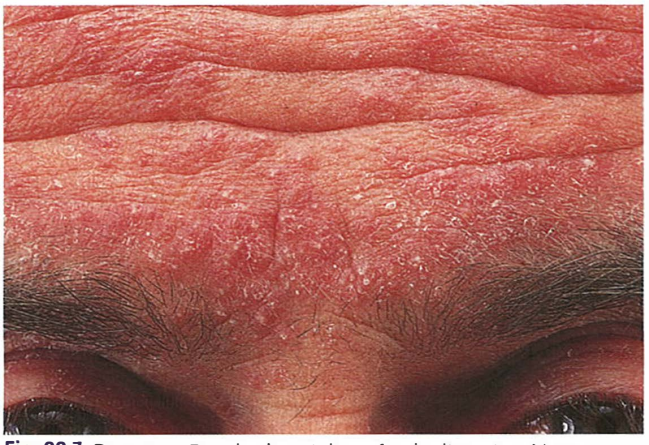


Fig. 22.7 Rozacee. Papule și pustule pe fond eritematos. Nu se evidențiază comedoane.

Dermatita periorală

Dermatita periorală este o erupție distinctă de tip rosaceea-like, ce afectează tipic șanțurile naso-labiale și zona periorală, cu un aspect de „diamant", la femeile tinere. Se caracterizează prin mici papule inflamatorii și pustule, asociate cu scuame. Corticosteroizii topici pot favoriza și agrava aceste modificări, la persoanele susceptibile și sunt adesea utilizați necorespunzător pe măsură ce erupția recidivează cand se încearcă întrerupere a administrării lor. Tratamentul constă în tetraciclină per os, ca și în rozacee, cu interzicerea corticosteroizilor topici.

Alte cauze ale rash-ului facial

Sunt incluse afecțiunile autoimune reumatologice, infiltratele limfocitare și granulomatoase.

Lecturi suplimentare

Ingram JR, Collier F, Brown D et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018; *Br J Dermatol* 2018; 180:1009–1017.
Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European evidence based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl 1):1–29.
Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med* 2018; 379:1343–1352.

Eczema/dermatita

Termenii de „eczemă" și „dermatită" sunt utilizați alternativ pentru a descrie un tip extrem de comun de erupție inflamatorie. În țările dezvoltate, eczema poate afecta aproximativ 10% din populație, iar cei ce prezintă un episod de eczemă pe parcursul vieții reprezintă aproximativ 40% din populație. Eczema este clasificată în **constituțională** sau **endogenă**, și de **contact** sau **exogenă** (**Cadranul 22.11**). Eczemele pot fi clasificate, de asemenea, funcție de evoluție (acute, subacute sau cronice).

Caracteristicile clinice principale ale inflamației din eczemă sunt reprezentate de eritem, edem, prurit/durere și pierderea funcției normale de bariera cutanată. Eczema acută se caracterizează prin edem marcat, vezicule de dimensiuni mici sau bule mari, diseminate pe tegumentul inflamat. Edemul se remite, iar tegumentul se usucă, apărând scuamele. Secundar gratajului apar escoriații cu exudat sero-sanguinolent. Gratajul repetat sau frecarea duc la îngroșarea tegumentului, cu accentuarea desenului cutanat (lichenificare), trăsături caracteristice eczemelor cronice. Tegumentul îngroșat își pierde elasticitatea și se fisurează ușor, mai ales la nivelul mâinilor și picioarelor. Secundar poate apare suprainfecția bacteriană, cu dezvoltarea de cruste, papule și pustule. Aspectele histopatologice din eczemă sunt în directă corelație cu aspectele clinice: în eczema acută keratinocitele sunt edemațiate, cu creșterea fluidului intercelular („spongioză"), pe când în eczema cronică edemul este minim, dar predomină îngroșarea epidermului (acantoză) și descuamarea (hiperkeratoză). În toate formele de eczemă celulele inflamatorii sunt prezente în jurul vaselor din dermul superficial.

Dermatita atopică

Această formă de eczemă constituțională este extrem de comună, afectând până la 20% dintre copii. Obișnuit debutează înainte de 2 ani și este frecvent asociată cu alte manifestări de tip atopic, descrise într-o secvență numită „marșul atopic". Majoritatea copiilor (80–90%) cu debut precoce al dermatitei atopice vor avea o evoluție spontan favorabilă și leziunile se vor ameliora, vindeca înainte de pubertate, 50% dintre aceștia fiind fără leziuni până la vârsta de 6 ani. Recurențele pot să apară și la adult, mai ales ca eczemă localizată la nivelul mâinilor. Debutul tardiv în copilărie sau la vârsta adultă este frecvent asociată cu evoluție cronică și recăderi frecvente.

Cadranul 22.11 Clasificarea eczemei

Endogenă
- Dermatita topică
- Dermatita seboreică
- Eczema de stază („gravitațională")
- Eczema discoidă
- Eczema asteatotică
- Eczema cronică a mâinilor/picioarelor
- Lichen simplex/prurigo nodular

Exogenă
- Dermatita de contact iritativă
- Dermatita de contact alergică

Etiologia

Dermatita atopică este o afecțiune frecventă, caracterizată prin inflamație cronică, ce apare datorită unei combinații între factori genetici, imunologici și de mediu ce conduc la disfuncția barierei cutanate și la alterarea microbiomului cutanat. În istoricul familial este prezent terenul atopic: este concordanță de 90% între gemenii monozigoți și 20% la cei dizigoți. Dacă un părinte este atopic riscul copilului de a fi atopic este de aproximativ 20–30%. Dacă ambii părinți au dermatită atopică, riscul pentru copil este de peste 50%.

Studiile genetice au identificat o anomalie primară a funcției de barieră a tegumentului: în particular este vorba despre mutații în genele ce codifică filagrina, cu pierderea funcției acesteia, ea fiind asociată nu doar cu dermatita atopică, ci și cu alte afecțiuni cu substrat atopic și alergii alimentare. Deficitul în producerea filagrinei duce la pierderea funcției de barieră cutanată și la xeroză cutanată, permițând antigenelor și microbilor să pătrundă în epiderm. Se activează inițial limfocitele Th2CD4 cutanate, cu creșterea producț cr de interleukine (IL) IL-4, IL-5 și IL-13, ce determină creșterea nivelului de Imunoglobuline E (IgE) și IL-31, un mediator principal al pruritului. Gratajul duce la lezarea epidermului. Faza cronică de evoluție a eczemei este mult mai complexă și implică de asemenea participarea limfocitelor Th1, Th17/Il-23, Th22 și a căii kinazei Janus (JAK)/STAT (vezi p. 68).

În dermatita atopică au fost identificate, de asemenea, modificări ale sistemului imun înnăscut, inclusiv ale peptidelor epidermice antimicrobiene, ale expresiei receptorilor Toll-like 2 și joncțiunilor epidermice. Aceasta poate explica predispoziția spre infecții bacteriene cutanate, în special cu *Staphyloccus spp.* și virus herpes simplex. Paradoxal, lipsa infecțiilor (în perioada copilăriei) poate comuta sistemul imun spre axa Th2, favorizând dezvoltarea eczemei („ipoteza igienei").

Blocarea căii IL-4/IL-13 este utilă în tratamentul eczemei, astmului, iar terapiile antiIL-31 sunt promițătoare în tratamentul pruritului.

Factori agravanți

Expunerea la produse de curățare bazate pe săpunuri și detergenți determină uscarea tegumentului, lezarea epidermului și predispun la inflamație. La unii pacienți, infecțiile repetate cu *Staph. aureus* determină acutizări, ce pot fi mediate de exotoxine ce funcționează ca superantigene, cu activarea limfocitelor T. Erupția dentară, sucțiunea degetelor și buzelor sunt factori de risc importanți pentru eczema facială în perioada de sugar și copil. Anxietatea severă și stresul pot agrava manifestările clinice la unii pacienți. Un alt factor agravant pot fi detritusurile de origine animală. Rolul prafului de casă, acarienilor și alimentației sunt încă incomplet lămurite. Hipersensibilitatea imediată/tip 1 la alergenii alimentari (lapte de vacă, ou, soia, grâu, pește, nuci) sunt comune la copiii mici, cu manifestări severe de dermatită atopică. Ingestia de alimente sensibilizante cauzează urticarie localizată perioral sau generalizat, simptome gastrointestinale (reflux, vărsături și diaree). Rar, poate apare o hipersensibilitate întârziată la alimente cum sunt laptele de vacă, ce se manifestă sub formă de eczemă acută la 12–24 ore de la ingestia alimentului. Aceste manifestări nu pot fi investigate prin prick-teste sau teste serologice, iar mecanismul lor este incomplet elucidat. Diagnosticul are la bază un istoric extrem de amănunțit al alimentației, urmat de teste de provocare la alimentele incriminate. Există date care atestă că alergenii alimentari joacă un rol în

Fig. 22.8 Dermatită atopică regiunea poplitee, zona de flexie.

Fig. 22.9 Eczema herpeticum. Eroziuni multiple, bine definite, acoperite de cruste.

apariția și agravarea dermatitei atopice și că produsele lactate și ouăle pot agrava eczema la un număr redus de sugari cu vârsta sub 12 luni.

Tablou clinic

Dermatita atopică prezintă aspecte clinice extrem de variabile. Zonele de elecție pentru leziuni includ pliurile de la coate, genunchi, pumn, gleznă (**Fig. 22.8**) și regiunea laterocervicală. La sugari debutul este obișnuit la nivelul obrajilor, apoi leziunile pot disemina pe întreaga suprafață cutanată. Aspectele clinice acute sau cronice pot alterna și predomina pe parcursul vieții. Pruritul este obișnuit sever, conducând la apariția de escoriații și lichenificare. La pacienții cu piele închisă la culoare zonele de elecție pot fi diferite, fiind descris un „aspect inversat", ce afectează zonele de extensie șzonele de extens keratoza foliculară. Modificările de pigmentare, hipo sau hiperpigmentare, pot să apară în fazele inflamatorii ale eczemei, iar rezoluția lor este extrem de lentă.

La unii pacienți atopici, tegumentul brațelor și coapselor poate fi aspru, secundar keratozei ostiumului folicular („keratosis pilaris"). Un alt semn al atopiei este hiperliniaritatea palmară, tegumentul uscat, „ca solzii de pește", la nivelul membrelor inferioare (ihtioza vulgară), modificări asociate deficienței de filagrină.

Infecții secundare

Infecțiile bacteriene secundare cu *Staph. aureus* și/sau streptococ sunt frecvente, mai ales la nivelul zonelor flexurale, cum sunt regiunea cervicală și inghinală. Pustulele, edemul și prezența crustelor melicerice sugerează infecția secundară bacteriană.

Infecțiile virale cutanate (ex. verucile sau molluscum) pot fi diseminate în cazul pacienților cu dermatită atopică. Suprainfecția leziunilor cu herpes simplex virus poate determina leziuni de tip, ***„eczema herpeticum"***. Clinic se manifestă prin multiple bule mici, dureroase, sau papule acoperite de cruste (**Fig. 22.9**), stare generală alterată și febră. În aceste situații este necesară instituirea urgentă a terapiei antivirale sistemice, pentru a reduce riscul diseminării infecției, infecție cu risc vital. O formă extensivă a bolii mînă- picior-gură poate apare la copiii cu dermatită atopică, cu bule și leziuni crustoase ce se întind pe suprafețe mari, pe membre și față („eczema coxsakium"). Complicațiile oculare ale eczemeii atopice, mai rar întâlnite, sunt reprezentate de iritația conjunctivală, și foarte rar keratoconjunctivite sau cataractă.

Investigații paraclinice

Diagnosticul de dermatită atopică are la bază anamneza amănunțită și examenul clinic. Peste 80% dintre pacienți prezintă de asemenea modificări ale testelor de laborator (nivel crescut de IgE totale, IgE specifice, eozinofilie ușoară).

Cadranul 22.12 Tratamentul dermatitei atopice

- Educație și consiliere
- Evitarea iritanților/alergenilor
- Emoliente
- Uleiuri de baie/substituenți de săpun
- Terapii topice:
  - Corticosteroizi
  - Imunomodulatoare
- Terapii adjuvante:
  - Antibiotice sistemice
  - Antihistaminice sedative
  - Pansamente
- Fototerapie
- Terapii sistemice, ex. prednisolone per os, ciclosporină

Cadranul 22.13 Clasificarea corticosteroizilor funcție de potență

Foarte potenți	Moderat potenți
0,05% clobetasol propionat	0,05% clobetasol butyrat
0,3% diflucortolon valerat	0,05% alclometason dipropionat
Potenți	**Slabi**
0,1% betamethason valerat	2,5% hidrocortizon
0,025% fluocinolon acetonid	1% hidrocortizon

Tratament

Măsurile generale includ evitarea iritanților (în special a săpunurilor agresive). Îmbrăcămintea trebuie să fie moale, din materiale ușoare, care lasă pielea „să respire", ca de exemplu bumbacul (vezi **Cadranul 22.12**). Controlul dietei este de asemenea necesar („dietă fără lactate", „dietă fără ou") la unii pacienți, mai ales cei cu manifestări moderate sau severe de boală. Totuși, aceste măsuri trebuie adoptate sub stricta monitorizare a medicului specialist, a dieteticianului, pentru a asigura un aport necesar de nutrienți, în special calciu, nutrienți necesari pentru o dezvoltare corectă.

Tratamentul topic

Tratamentul topic este suficient pentru controlul leziunilor de dermatită atopică în majoritatea cazurilor. Elementele cheie ale tratamentului topic sunt reprezentate de agenți emolienți/hidratanți și corticosteroizii topici. Emolientele fără parfum trebuie utilizate liber și reaplicate la nevoie pe toate zonele cu tegument uscat. Unele dintre acestea pot fi utilizate ca substituenți pentru săpunuri. Pacienții cu dermatită atopică și familiile lor au nevoie de tratament suportiv, psihologic în vederea creșterii aderenței la tratament.

Corticosteroizii topici rămân tratamentul de bază pentru eczmea atopică și asigură un control adecvat al bolii. Ei se aplică frecvent, o dată sau de două ori pe zi pe pielea inflamată. Corticosteroizii topici în funcție de potență sunt clasificați în 4 grupe (**Cadranul 22.13**). Alegerea corticosteroidului se va

Cadranul 22.14 Efecte adverse ale corticosteroizilor topici

- Atrofie cutanată și telangiectazii
- Striuri cutanate (vergeturi)
- Rozacee postcortizonică, dermatită perioral și foliculită
- Tinea incognito (tinea modificată de utilizarea inadecvată a corticosteroizilor topici)
- Efecte adverse oftalmice (cataractă, glaucom)
- Supresie adrenală (datorită absorpției sistemice în cazul utilizării corticosteroizilor potenți pe termen lung)

realiza în funcție de potență, de zona tratată, suprafața tratată și vârsta pacientului, pentru a minimiza riscul efectelor adverse (**Cadranul 22.14**) și pentru a permite un tratament sigur, intermitent, pe termen lung. Din păcate, „corticofobia" este frecvent întâlnită printre pacienți sau medici, și conduce la subutilizarea acestui tratament extrem de eficient. Corticosteroizii potenți trebuie utilizați pe termen scurt, și apoi înlocuiți de cei cu potență medie, sau utilizați intermitent pe măsură ce eczema se vindecă. Utilizarea regulată a emolientelor poate reduce necesarul de corticosteroizi.

Corticosteroizii slabi ca potență cauzează rar atrofie cutanată, dar acesta este un risc semnificativ în cazul corticosteroizilor potenți și superpotenți, în special cand sunt utilizați ocluziv sau în asociere cu un keratolitic, cum este acidul salicilic. Corticosteroizii blanzî sunt utilizați pentru tratamentul eczemei localizate la nivelul feței și pliurilor, în special periocular sau la copiii mici. Corticosteroizii potenți sunt frecvent folosiți în tratamentul eczemei palmo-plantare, datorită grosimii stratului cornos de la acest nivel. Ca și măsură pentru cantitatea utilizată se poate utiliza „un vârf de deget".

Emolientele, asociate sau nu corticosteroizilor topici, pot fi aplicate sub pansamente umede ocluzive („comprese umede"). Acestea pot îmbunătăți eficiența tratamentului, dar sunt consumatoare de timp. Pentru eczema cronică, lichenificată a membrelor, rezistentă la tratament, se poate utiliza pasta cu ichtamol.

Inhibitorii topici de calcineurină (TCI) (tacrolimus unguent sau pimecrolimus cremă) sunt recomandați pentru tratamentul dermatitei atopice la copii cu vârste peste 2 ani și la adulți. Sunt indicați pentru zonele delicate, cum sunt fața și pleoapele, având în vedere că nu determină atrofie cutanată. Datorită penetrabilității reduse sunt mai puțin eficienți în cazul în care pielea este îngroșată. Principalul efect advers al clasei este senzația de arsură sau înțepătură la locul aplicării, senzație ce obișnuit diminuă pe măsura aplicării. Au existat temeri inițiale legate efectul imunosupresiv și creșterea riscului de dezvoltare a cancerelor cutanate, dar aceste supoziții nu au fost demonstrate de studii. Totuși se recomandă evitarea expunerii la soare a zonelor tratate și vaccinarea. Tacrolimus topic poate fi utilizat profilactic, în aplicații de două ori pe săptămână, pentru a preveni acutizările.

Antibiotice și antiseptice

Dacă există semne de suprainfecție bacteriană se pot utiliza antibiotice sistemic pentru 7–10 zile. Flucloxacilin este antibioticul de elecție pentru infecțiile stafilococice și phenoximethilpenicilina pentru cele streptococice. Eritromicina este o alternativă pentru pacienții alergici la penicilină. Antisepticele topice sunt frecvent utilizate ca produse de curățat emoliente sau ca aditivi la baie, sau sub formă de „baie de albire". Ele pot determina iritații de contact.

Antihistaminice sedative

Pot fi utile în administrare seara, la culcare; histamina însă nu este elementul cheie al pruritului în dermatita atopică, de aceea efectul lor benefic este limitat.

Terapii de linia a 2-a și terapii noi

Acestea sunt utilizate în cazurile severe, fără răspuns la tratament, în special cele ce interferă major cu viața pacientului (ex. cu creșterea,

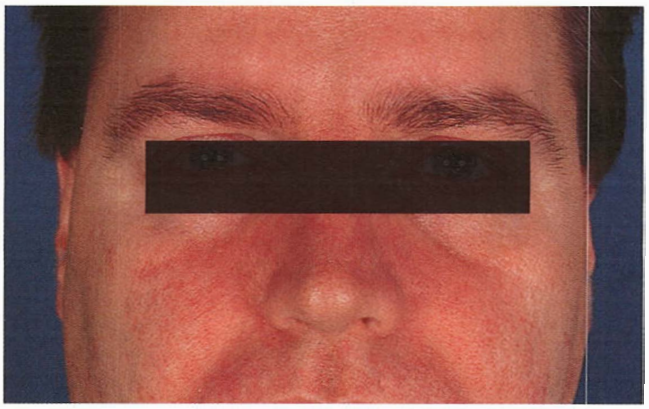


Fig. 22.10 Dermatită seboreică afectând fețele laterale ale nasului.

somnul, activitatea școlară sau serviciul). Fototerapia cu ultraviolete și imunosupresoarele sistemice (ciclosporina, azathioprina și metotrexat) pot fi utile. Curele scurte, repetate de prednisolon sistemic controlează rapid boala, dar recăderile sunt frecvente la întreruperea tratamentului. Riscurile și beneficiile terapiei sistemice pe termen lung necesită o evaluare atentă și trebuie discutate cu pacientul și cu aparținătorii.

Dupilumab, anticorp monoclonal anti IL-4/IL-13, administrat subcutanat la 2 săptămâni, și-a dovedit eficiența și siguranța în tratamentul dermatitei atopice a adultului, fiind acum aprobat în UK pentru tratamentul formelor moderat-severe de dermatită atopică. Există și alte terapii biologice sau molecule mici în studiu, și acestea includ inhibitorii de fosfodiesterază-4 și inhibitorii JAK.

Eczema seboreică

Tablou clinic

Dermatita seboreică este extrem de frecventă la adulții de orice vârstă, iar formele ușoare sunt obișnuit nediagnosticate. Așa cum sugerează numele, sunt afectate zonele seboreice. La nivelul feței, leziunile eritemato-scuamoase sunt localizate perinazal (**Fig. 22.10**), intersprâncenos, liziera scalpului și a nivelul conductului auditiv extern. Mătreața este considerată o formă ușoară de dermatită seboreică a scalpului. Formele severe seamănă cu leziunile din psoriazis (sebo-psoriazis). La bărbați zona presternală poate fi de asemenea afectată, inclusiv pliurile mari și regiunea ano-genitală. La vârstnici poate apărea o formă generalizată de dermatită seboreică, manifestată clinic prin eritrodermie (vezi p. 657). Copiii, până la pubertate, nu sunt afectați. Crustele de lapte și dermatita de scutec asimptomatică reprezentă variante infantile ale eczemei seboreice.

Etiologie

Malassezia, fung lipofilc existent în flora saprofită cutanată, este considerat factorul declanșator pentru inflamația din dermatita seboreică la persoane susceptibile. În mecanismul fiziopatologic este implicat sistemul imun cutanat, dermatita seboreică fiind una din primele manifestări cutanate ale infecției HIV (vezi p. 676). De asemenea, prevalența ei crește la pacienții cu boală Parkinson.

Tratament

Dermatita seboreică este, obișnuit, o afecțiune cronică, cu recăderi multiple, tratamentul fiind mai degrabă unul supresiv decât curativ. Cremele antimicotice pe bază de azoli, asociate pentru perioade scurte de timp cu corticosteroizi slabi sau moderat potenți, în concordanță cu zona anatomică tratată, reprezintă tratamentul uzual în această afecțiune. Imunomodulatoarele topice (TCIs) reprezintă o opțiune terapeutică eficientă, dar nu sunt aprobate pentru acest tip de dermatită. Șampoanele cu ketoconazol sunt utile în tratamentul scalpului dar șarca terapie de întreținere.

Fig. 22.11 Eczema mâinilor.

Fig. 22.12 Phompholyx (eczema dishidrodică). *(Cu permisiunea Dr A Bewley, London.)*

Eczema venoasă (eczema varicoasă, de stază, eczema gravitațională)

Eczema venoasă este obișnuit întâlnită la vârstnici, la pacienții cu vene varicoase sau cei cu istoric de tromboză venoasă. Obișnuit afectează fața internă a gambelor și coexistă cu semne de hipertensiune venoasă, respectiv depozite de hemosiderină, lipodermatoscleroză și ulcere varicoase. Manifestările clinice variază de la eritem discret și scuame până la rash inflamator exudativ, acut. Se pot complica prin leziuni de dermatită alergică de contact la medicația topică sau la pansamentele aplicate, iar în lipsa unui răspuns adecvat la tratament sunt recomandate testele de tip patch pentru identificarea posibilelor alergii de contact.

Tratament

Tratamentul include emoliente simple (neparfumate) ca de exemplu amestecul 50:50 parafină lichidă:mix de parafină albă, și cure scurte de corticosteroizi moderat potenți. Tratamentul hipertensiunii venoase trebuie efectuat utilizand ciorapi compresivi sau chirurgie vasculară. Emolientele pe bază de parafină sunt extrem de periculoase deoarece hainele și lenjeria impregnată cu parafină sunt foarte inflamabile.

Eczema discoidă (eczema numulară)

Eczema discoidă se caracterizează prin leziuni eritemato-scuamoase, bine delimitate, uneori cu vezicule mici pe suprafață. Obișnuit afectează membrele și trunchiul, leziunile sunt extrem de pruriginoase, ceea ce le face ușor de diferențiat de psoriazis. Leziunile se pot suprainfecta cu *Staph. aureus*. Cauza este necunoscută. Se indică ca tratament corticosteroizi potenți.

Eczema asteatotică (eczema de iarnă, eczema craquelé)

Această formă de eczemă afectează frecvent pacienții vârstnici, mai ales pe perioada de iarnă și este intens pruriginoasă. Afectează membrele inferioare, regiunea dorsală inferioară, precum și zonele sărace în glande sebacee. Aceste zone sunt în mod particular vulnerabile la uscăciunea determinată de produsele de spălare și de apă. Leziunile sunt scuamoase, cu scuame cu aspect de paviment, și apar fisuri inflamate. Obișnuit se remit cu ajutorul unui emolient simplu și săpun fără detergent (substitut de săpun).

Eczema mâinilor

Eczema mâinilor (**Fig. 22.11**) ste o afecțiune comună, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. Obișnuit are o evoluție cronică, pe parcursul mai multor ani, cu o prevalență în populație de până la 15%. Sunt recunoscute numeroase forme clinice, aspectul clinic putând fi o combinație a acestora și variază în timp la același individ.

Cauzele leziunilor sunt:

Cadranul 22.15 Alergeni comuni de contact

- *Parfumuri* -în parfumuri fine, produse de toaletă, emoliente, produse casnice
- *Cauciuc* - în mănuși chirurgicale sau de protecție, casnice și în încălțăminte
- *Metale* - în bijuterii, catarame, rame de ochelari sau gadgeturi, inclusiv telefoane mobile
- *Vopsea de păr* -în coloranții permanenți sau semipermanenți
- *Conservanți* - în cosmetice, produse de toaletă, produse casnice și industriale
- *Antibiotice și antiseptice topice* - prescrise sau autoadministrare
- *Alți ingredienți în terapia topică (creme)* - ex. lanolina, hidrocortizon
- *Adezivi* - în încălțăminte, unghii acrilice, superglue
- *Vopsea pentru piele și textile*

- ***Dermatita/ eczema de contact*** – datorită contactului cu un iritant puternic sau un alergen potent.
- ***Eczema/dermatita endogenă*** – nu pot fi identificați factori externi. De regulă sunt afectate și picioarele.

În realitate, eczema mâinilor are etiologie mixtă și complexă, datorită unui teren genetic de tendință la eczemă endogenă și a unei componente adiționale iritante sau alergicet.

Forma ușoară a ***dermatitei iritative a mâinilor*** se manifestă tipic prin inflamație, xeroză, fisuri ale tegumentului la nivelul feței dorsale a mâinilor și vârfului degetelor. Este extrem de frecventă în sezonul rece, uscat și la cei ce își spală mâinile frecvent, fie acasă (mai ales când îngrijesc copii mici) și/sau în context ocupațional cum ar fi sectorul alimentar, sănătate sau coafor. Eczema mâinilor este o manifestare comună la cei cu ***dermatită atopică***, iar la adulți poate fi uneori singura zonă afectată. Eczema ***veziculoasă*** a mâinilor sau „pompholyx" (dishidroza) se caracterizează prin vezicule și bule numeroase, intens pruriginoase, în special pe fețele laterale ale degetelor și palmelor (**Fig. 22.12**). Forma ***hiperkeratozică*** de eczemă se caracterizează prin plăci uscate, scuamoase și fisuri ale palmelor și plantelor, similar celor observate în psoriazisul palmo-plantar. Localizarea eczemei la nivelul pulpelor degetelor poartă denumirea de ***pulpită***.

Eczema cronică severă a mâinilor implică frecvent concedii repetate și duce chiar la pierderea serviciului. Este o povară financiară și socială considerabilă, deoarece alterează capacitatea de muncă și activitățile zilnice casnice ale pacientului. Efectuarea de. ***teste patch*** se impune la toți pacienții cu eczema cronică a mâinilor pentru a identifica posibilii alergeni de contact deoarece nu se poate distinge etiologia după aspectul clinic. O anamneză extrem de amănunțită cu privire la ocupație și activități recreaționale poate indica necesitatea testării cu alergeni suplimentari: ex. plante la un grădinar sau mănuși de cauciuc/latex la un chirurg.

Tratamentul eczemei cronice a mâinilor include emoliente și corticosteroizi topici moderați spre potenți (vezi p. 660), reducerea

Fig. 22.13 Dermatită de contact alergică secundară aplicării de parfum.

Fig. 22.14 Lichen simplex (neurodermita).

contactului cu iritanții și evitarea expunerii la alergeni (**Cadranul 22.15**). Aceasta poate implica purtarea de mănuși de protecție și uneori chiar schimbarea locului de muncă. Alitretinoin, retinoid sistemic, este o medicație eficientă pentru formele cronice severe de eczemă a mâinilor, refractare la corticosteroizii topici. Acest tratament determină vindecarea sau îmbunătățirea semnificativă a leziunilor la peste jumătate din pacienți după 6 luni de tratament. Ca toți retinoizii sistemici, este teratogen, și trebuie urmat un program riguros de prevenție a sarcinii pe perioada tratamentului.

Dermatitele de contact alergică și iritativă

Dermatita de contact alergică este un exemplu de reacție de hipersensibilitate întârziată. Erupția apare după cel puțin 12–24 ore de la contactul alergenului cu pielea sau după câteva zile, în consecință agentul cauzal adesea nu poate fi identificat. Mâinile, fața și gâtul (**Fig. 22.13**) sunt de obicei implicate datorită contactului frecvent cu alergeni. Alte regiuni anatomice implicate sunt membrele inferioare (încălțăminte), canalul auricular, regiunea ano-genitală (cauze medicamentoase). Testarea cutanată de tip patch trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciunea de dermatită alergică de contact sau la acei pacienți la care acest diagnostic nu poate fi exclus.

Dermatita de contact iritativă este o afecțiune comună, cu localizare frecventă la nivelul mâinilor. Persoanele cu istoric de atopie prezintă un risc crescut pentru a dezvolta dermatită iritativă de contact. Factorii etiologici includ contactul cu săpun, detergenți sau expunerea prelungită a mâinilor la apă la locul de muncă. Ocupațiile ce prezintă un risc crescut includ saloanele de coafură, serviciile de catering și domeniul sanitar.

Lichen simplex

Este o formă de eczemă cronică, în care pielea are aspect îngroșat, lichenificat, apărută postgrataj sau prin frecarea unei arii localizate a pielii(**Fig. 22.14**). Locurile comune sunt ceafa, fața externă a gambelor și regiunea ano-genitală. Utilizarea pe termen scurt a unui dermatocorticoid topic cu potență mare sau a unor topice antipruriginoase (ex. mentol) împreună cu tehnicile de inversare a obiceiurilor ajută de cele mai multe ori pentru ruperea cercului vicios prurit-grataj. De regulă are la bază un stres emotional, motiv pentru care poartă numele de neurodermită.

Prurigo nodular

Este o erupție cutanată nodulară, intens pruriginoasă, cu evoluție cronică, perpetuată prin grataj. Se poate dezvolta pe fondul unei dermatite atopice. Leziunile cutanate tipice sunt de tip nodular, cu eroziuni centrale, localizate la toracelui superior și pe suprafețele extensorii ale membrelor. Din nefericire, tratamentul topic cu dermatocorticoizi, antihistaminice sau antipruriginoase are efect limitat. Diagnosticul pozitiv este unul de excludere a altor patologii și de cele mai multe ori necesită o biopsie cutanată. Trebuie excluse cauze medicale de prurit (vezi **Cadranul 22.20**).

Dermatita actinică cronică

Această formă neobișnuită de eczemă afectează mai ales bărbații în vârstă și este determinată de o sensibilitate crescută la radiațiile solare UV. Erupția cutanată apare la nivelul tegumentelor expuse la soare, cu exacerbare pe perioada verii, dar de cele mai multe ori pacienții nu conștientizează această problemă. La examenul clinic poate fi observată o delimitare clară intre zonele de piele acoperite de haine și cele care au fost expuse la soare. O evaluare din partea specialistului este absolut necesară. Pentru a confirma sensibilitatea la UVB sau la alte lungimi de undă trebuie făcute fototeste cu ajutorul monocromatorului la radiații ce compun spectrul solar.

Lecturi suplimentare

Li R, Hadi S, Guttman-Yassky E. Current and emerging biologic and small molecule therapies for atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19:367–380.
Tsianakas A. Dupilumab: a milestone in the treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 386:4–5.

Psoriazis

Psoriazisul este o patologie cutanată inflamatorie cronică ce afectează 2% din populație. Se caracterizează prin prezența unor plăci eritematoase, bine delimitate, acoperite de scuame groase, argintii. Există mai multe forme clinice de psoriazis, cu severitate variabilă. Există două perioade de debut: timpurie (vârsta 16–22 ani) – comună, asociată frecvent cu istoric familial de psoriasis – și tardivă, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 55–60 de ani. Formele moderat-severe de psoriazis se asociază adesea cu artrită psoriazică, sindrom metabolic și cu risc crescut de boli cardiovasculare. Alte comorbidități asociate sunt depresia și scăderea stimei de sine.

Etiologie

Psoriazisul este o afecțiune multifactorială în care sunt implicați factori genetici și factori de mediu. Două studii prezintă o concordanță de 73% la gemenii monozigoți, comparativ cu 20% la gemenii bizigoți. De asemenea, au fost identificați mai mulți loci susceptibili, printre care *PSORS1* (ce demonstrează pentru 35–50 % din cazuri componenta ereditară).

Patogeneza psoriazisului este complexă și incomplet cunoscută, dar în ultimii ani s-au înregistrat progrese remarcabile. Se consideră că anomaliile homeostaziei celulelor T – în special axa proinflamatorie T17

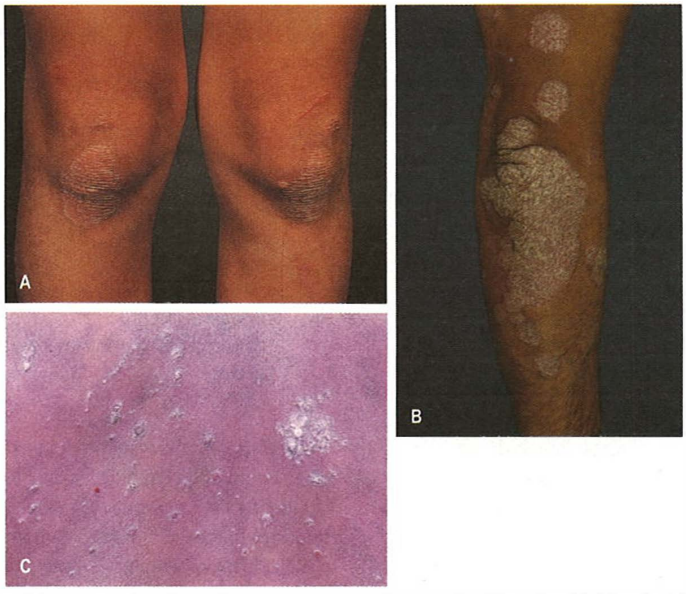


Fig. 22.15 Psoriazis. (A) Psoriazis în plăci la nivelul genunchilor. (B) Psoriazis în plăci la nivelul coatelor la un pacient indian. (C) Psoriazis gutat la un pacient de origine africană. *(Cu permisiunea Dr P Matondo, Lusaka, Zambia.)*

– împreună cu celulele dendritice și keratinocitele, sunt implicate în apariția cascadei inflamatorii. Aceasta crește producția de peptide antimicrobiene, citokine și chemokine inflamatorii, amplifică răspunsul imun, ducând la proliferarea anormală a keratinocitelor. Rezultatul final constă în apariția plăcilor eritematoase, inflamate, acoperite de scuame groase.

Tablou clinic

Se descriu mai multe forme clinice de psoriasis, ușor de recunocut ce pot apare chiar toate împreună la același pacient. Anumite medicamente pot agrava leziunile de psoriazis, cum sunt litiul, antimalaricele sau beta-blocantele.

- ***Psoriazisul vulgar (psoriazisul în plăci)*** reprezintă forma clinică cea mai frecvent întâlnită; este caracterizată prin prezența de plăci de culoare roz-roșie, bine-delimitate, acoperite de scuame albe, localizate în special la nivelul fețelor de extensie ale genunchilor (**Fig. 22.15A**) și coatelor (**Fig. 22.15B**). De asemenea, adesea sunt implicate scalpul, toracele posterior și urechile. Pe locul traumatismelor pot apare plăci noi de psoriazis (fenomen Köbner). În evoluție, leziunile pot deveni pruriginoase și sângerează ușor după îndepărtarea scuamelor.
- ***Psoriazisul inversat (flexural)*** afectează persoanele în vârstă, supraponderale. Se caracterizează prin prezența plăcilor bine-delimitate, ușor strălucitoare, cu sau fără scuame de mici dimensiuni pe suprafață, cu localizare la nivelul pliurilor inghinale, anogenital, axile, zona submamară. Erupția este deseori confundată cu un intertrigo candidozic (vezi p. 674), dar leziunile de psoriazis au marginile bine delimitate și lipsesc leziunile satelite. Localizarea anogenitală este frecventă și poate produce afectare psihosexuală.
- ***Psoriazisul gutat*** sau „în picătură" este întâlnit frecvent la copii și la adulții tineri (**Fig. 22.15C**). Erupția cutanată are debut lent, în câteva zile și constă în plăci rotund-ovalare de mici dimensiuni la nivelul trunchiului. De obicei este declanșat de o amigdalită streptococică. Psoriazisul gutat se vindecă spontan, iar la o treime dintre pacienți nu recidivează. Cu toate acestea, se descriu recidive, iar la unii indivizi se pot dezvolta chiar leziuni tipice de psoriazis vulgar.
- ***Psoriazisul eritrodermic și pustulos*** sunt două forme clinice severe de psoriazis și sunt manifestari ale extensiei bolii cutanate inflamatorii. Cele două forme pot apare împreună și sunt precedate de instabilitatea placilor cronice de psoriasis vulgar. Asociază frecvent febră, alterarea stării generale, tulburări circulatorii (vezi p. 657). Pustulele sunt sterile și pot apărea urmare a întreruperii bruște a tratamentului topic sau sistemic cu corticosteroizi potenți. O formă clinică comună de psoriazis pustulos este cea cu localizare la nivelul palmelor și tălpilor (psoriazis palmo-plantar). Aceasta apare aproape exclusiv la fumători.

Fig. 22.16 Psoriazis unghial. Decolorare galben-brună și detașatrea distală a lamei unghiale (onicoliză).

Modificările unghiale afectează aproximativ 50% dintre pacienții cu psoriazis (**Fig. 22.16**). Aspectul unghiilor afectate de psoriasis este variat și include:

- depresiuni ale lamei unghiale
- onicoliză distală, rar pierderea lamei unghiale în totalitate
- modificări de culoare de tip macule roz (pete de „somon"), galben-brune („pete de ulei")
- hiperkeratoza subunghială.

TTerapia topică este de obicei ineficientă, însă terapia sistemică și biologică pot îmbunătăți aspectul unghiei. Psoriazisul unghial poate fi uneori dificil de diferențiat de onicomicoză (vezi p. 673), cele două patologii putand chiar coexista.

Artrita și entezita psoriazică (vezi p. 450) afectează aproximativ 40% dintre pacienții cu psoriazis moderat-sever. Afectarea articulară poate apărea înaintea leziunilor cutanate, dar în majoritatea cazurilor pacienții prezintă deja psoriazis unghial sau al scalpului. Pacienții cu psoriasis ar trebui să fie chestionați specific asupra simptomatologiei articulare, iar scorul PEST („Psoriasis Epidemiology Screening Tool") să fie utilizat de medicul reumatolog.

Tratament

Nu există tratament curativ pentru psoriazis, iar alegerea terapiei este individuală, în funcție de localizare, gradul de severitate, afectarea

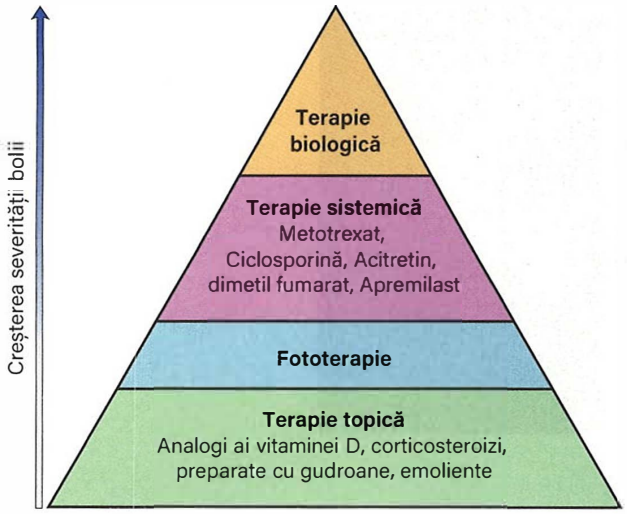


Fig. 22.17 Tratamentul psoriazisului.

psiho-emoțională, comorbidități cum sunt patologia cardiovasculară sau hepatică și de dorința fiecărui pacient (**Fig. 22.17**). Majoritatea pacienților cu psoriazis vulgar au boala pentru toata viața, cu oscilații în ceea ce privește gradul de severitate. Acești pacienți au nevoie de suport și de o abordare empatică, deoarece se simt deseori stigmatizați.

Terapia topică

Este recomandată în psoriazisul vulgar, de obicei sub formă de analogi de vitamina D (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol) și un emolient pentru reducerea scuamelor. De asemenea, pot fi utilizați corticosteroizi cu potență moderată sau puternică. Alți agenți topici includ preparatele cu gudroane și tazarotenul (un retinoid), deși acestea sunt mai puțin folosite deoarece sunt iritante. Dithranolul este foarte rar folosit în zilele noastre, întrucât pătează pielea și îmbrăcămintea. Acidul salicilic poate ajuta la eliminarea scuamelor, dar crește potența steroizilor atunci când este utilizat concomitent. Tratamentul topic se aplică o singură dată sau de două ori pe zi pe plăcile cutanate. Analogii de vitamina D ar trebui să fie limitați la mai puțin de 100 g pe săptămână, deoarece dozele mai mari pot provoca hipercalcemie. Terapia topică nu este practică pentru plăci diseminate, următoarea opțiune fiind fototerapia UVB cu bandă îngustă. Cu ani în urmă erau folosite terapii combinate, gudron sau dithranol și UVB, însă acum noile terapii le-au luat locul. Tratamentul zonelor dificil de tratat sunt prezentate în **Cadranul 22.16**.

Fototerapia

Psoriazisul gutat este de obicei tratat cu terapii topice și/sau fototerapie UVB (vezi p. 656). Psoriazisul vulgar poate răspunde la fototerapie cu UVB sau PUVA. PUVA poate fi utilă pentru psoriazisul palmo-plantar, inclusiv pentru pustuloza palmo-plantară.

Terapia sistemică

Terapia sistemică este indicată pentru formele diseminate care nu raăspund la tratamentul topic sau la fototerapie. De asemenea, este necesară gestionarea artritei psoriazice asociate sau a afecării psiho-emoționale. Toate medicamentele utilizate pot prezenta efecte adverse sau toxicitate; din acest motiv pacienților ar trebui să le fie furnizate informații ușor de înțeles, așa cum sunt pliantele distribuite de Asociația Britanică a Dermatologilor.

Metotrexatul se administrează oral sau subcutanat în doză mică (până la 25 mg) o dată pe săptămână, în asociere cu acid folic, în zilele fără Metotrexat, pentru a evita efectele adverse gastrointestinale. Este teratogen, deci trebuie evitată sarcina. Investigații hematologice regulate sunt necesare pentru verificarea funcției hepatice și pentru monitorizarea toxicității medulare. Dozarea în ser a procolagenului 3 și fibroelastografia hepatică (vezi p. 1270) sunt investigații neinvazive efectuate de rutină, alternative la biopsia hepatică necesară pentru monitorizarea hepatotoxicității. Medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) trebuie evitate, în special la vârstnici, deoarece reduc excreția renală a metaboliților metotrexatului și pot provoca toxicitate.

Ciclosporina este un imunosupresiv selectiv care inhibă limfocitele T. Se utilizează pe scară largă în tratamentul psoriazisului sever și este utilă în formele instabile de psoriazis sau în forma eritrodermică datorită acțiunii rapide. Cu toate acestea, pe termen lung utilizarea sa poate produce nefrotoxicitate și hipertensiune.

Acitretina este un retinoid oral utilizat pentru a trata psoriazisul și mai rar boli genetice scuamoase ale pielii (boala Darier, ihtioză congenitală). Este mai puțin eficient decât ciclosporina sau metotrexatul, este lipsit de efecte imunosupresoare și poate fi utilizat în combinație cu UVB și PUVA. Toți retinoizii orali sunt teratogeni puternici. Metaboliții acitretinului au un timp de înjumătățire extrem de lung, iar o sarcină trebuie evitată timp de 3 ani după terminarea tratamentului; ca urmare acest medicament nu este indicat pentru femei în perioada fertilă. Medicamentele imunomodulatoare nou autorizate pentru tratamentul psoriazisului includ inhibitorii de fosfodiesteraza-4, ***apremilast*** și ***dimetil fumaratul***. Alte medicamente aflate în studii clinice includ inhibitorii JAK, tofacitinib.

Cadranul 22.16 Regiuni anatomice dificil de tratat în psoriazis

- Scalpul este considerat o regiune anatomică dificil de tratat, pe măsură ce scuamele devin din ce în ce mai groase, împiedică penetrarea topicelor. Scuamele pot fi îndepărtate cu agenți keratolitici, ex. loțiune siliconică, sau uleiuri din nucă de cocos sau unguent cu acid salicilic. Acestea pot fi aplicate seara, lăsate să acționeze peste noapte, iar dimineața spălate cu șampon pe bază de gudron.
- Psoriazisul flexural și genital necesită o atenție specială, deoarece pielea din aceste regiuni este mai subțire, predispusă la iritații, suprainfecții sau atrofie steroidică. Tratamentul constă în aplicarea de corticosteroizi cu potență ușoară-medie, utilizați singuri sau în combinație cu agenți antimicrobieni. Unguentele pe baza de calcipotriol sau 0,1% tacrolimus pot fi de asemenea eficiente.
- Psoriazisul unghial răspunde slab la agenții topici și necesită de obicei terapie sistemică.

Terapia biologică

Progresele în înțelegerea imunopatogenezei psoriazisului au condus la dezvoltarea unui grup aflat în expansiune și cu eficiență în creștere de terapii biologice care blochează citokinele pro-inflamatorii sau receptorii lor. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie (NICE) restricționează utilizarea acestor medicamente doar la pacienții cu psoriazis sever (definit de un scor (PASI) >10 și DLQI >10), la care fototerapia și terapia sistemică convențională au eșuat, sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Medicamentele anti-TNF-⊠ (infliximab, etanercept, adalimumab) au fost primul grup de substanțe biologice autorizate pentru tratamentul psoriazisului. Acestea au fost urmate de inhibitori ai IL-12 /23, IL-17 și inhibitori selectivi de IL-23. Ultimele medicamente menționate determină la majoritatea pacienților reducerea cu 90% a scorului PASI („PASI 90"). Cu toate acestea, toate medicamentele biologice sunt scumpe și potential toxice pe termen lung, în timp ce siguranța agenților mai noi rămâne necunoscută.

Lecturi suplimentare

Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386:983–994.
https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis. *NICE pathway for management of psoriasis.*
Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376:826–835.
Sonja Stände M, Yosipovitch G, Legat FJ et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med* 2020; 382:706–716.

Fig. 22.18 Lichen plan.

Alte dermatoze papuloscuamoase

Pitiriazis rozat

Pitiriazisul rozat este un exantem acut, autolimitat, cauzat probabil de un virus, posibil din familia herpes virus uman (HHV)-6 și HHV-7. De obicei afectează copiii mai mari sau adulții tineri și există o incidență crescută a bolii primăvara și toamna. Erupția este mai proeminentă pe torace și pe membrele superioare și este formată din macule rotunde sau ovalare roz, acoperite de o scuamă fină. De obicei este precedată de o placă inițială, mai mare decât leziunile ulterioare, numită „placa heraldică". Leziunile sunt localizate de-a lungul dermatoamelor, dând aspectul de „pom de Crăciun". Erupția este de obicei asimptomatică sau discret pruriginoasă și durează aproximativ 4–8 săptămâni. Tratamentul de regulă nu este necesar, însă pentru combaterea pruritului pot fi folosite creme emoliente sau creme cu corticosteroizi slab potenți. Pitiriazisul rozat sever apărut în primul trimestru de sarcină a fost asociat cu avort, în acest caz având indicație administrarea de Aciclovir off-label.

Erupția polimorfă la lumină

Această erupție indusă de expunerea la soare este frecvent întâlnită la femeile tinere și este de obicei declanșată de expunerea intensă la soare în vacanțe. De cele mai multe ori apare ca o formă ușoară a bolii si este greșit atribuită căldurii. Tipic, apar papule eritematoase pruriginoase, localizate la nivelul zonelor expuse, în special la nivelul „V"-ului gâtului, umeri și brațe, la câteva ore după expunerea la soare. Pot sa apară vezicule sau plăci eritematoase, de aici și numele de „polimorfă". Există o minoritate de pacienți diagnosticați cu erupție polimorfă la lumină (PLE, polymorphic light eruption) care dezvoltă erupție în zone temperate, primăvara sau la începutul verii. Cauza pare să fie o hipersensibilitate de tip întârziat la un antigen endogen care apare în piele după expunerea la UV (fotoantigen). Formele ușoare pot să fie gestionate prin evitarea expunerii la soare (creme cu factor de protecție solară ridicat (SPF) și îmbrăcăminte adecvată) și expunerea graduală la soare pentru câștigarea toleranței. Cure scurte de prednisolon pot fi administrate pentru profilaxie sau tratament. Pacienții cu forme severe de PLE pot fi „desensibilizați" prin cure scurte de fototerapie cu UVB, la începutul primăverii, care să le permită ulterior expunerea la soare.

Lichen plan

Lichenul plan (LP) este o dermatoză cronică inflamatorie cutaneo-mucoasă. Se crede că este o boală autoimună mediată de limfocitele T citotoxice, iar triggerii potențiali includ virusul hepatitei B și virusul hepatitei C. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, etiologia precisă nu este cunoscută. Implicarea mucoaselor este observată la aproximativ 50% dintre pacienții cu lichen plan cutanat dar sunt și cazuri în care leziunile orale pot fi singura manifestare a bolii. Erupțiile lichenoide pot fi cauzate de anumite medicamente (ex. antihipertensive, antimalarice, AINS) și de alergeni de contact.

Clinic, lichenul plan se manifestă prin papule poligonale roz-violacee, grupate, intens pruriginoase (**Fig. 22.18**), localizate de obicei la nivelul încheieturii mâinii, antebrațelor și membrelor inferioare. În evoluție, poate duce la forme diseminate și poate produce alopecie cicatriciala și afectare unghială.

La o privire atentă a papulelor se pot observa pe suprafața lor linii albicioase caracteristice (striurile Wickham). Leziunile pot conflua în plăci, în special la nivelul membrelor inferioare, unde devin verucoase și hiperkeratozice. După rezoluție, hiperpigmentarea post-inflamatorie este frecventă, în special la persoanele cu fototip închis. LP se poate kobneriza, motiv pentru care el se poate localiza în zonele cu traumatisme superficiale.

Afectarea mucoaselor variază de la prezența de linii albe reticulate, asimptomatice localizate la nivelul mucoasei bucale și pe părțile laterale ale limbii, până la forme severe, dureroase de gingivită și glosită erozivă (LP eroziv). Tot la nivelul mucoasei orale se pot întâlni erupții lichenoide datorate alergiilor de contact la metalele din amalgamul dentar. Și mucoasa anogenitală poate fi afectată de LP, leziunile de la nivelul penisului fiind adesea anulare. O formă severă de lichen eroziv poate afecta vulva și vaginul la femei.

Examenul histopatologic este characteristic pentru diagnostic și constă într-un infiltrat limfocitar dispus in bandă la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, care în evoluție va duce la distrugerea epidermului și la apariția de keratinocite bazale apoptotice, degenerate.

Lichenul plan cutanmat se vindecă de regulă în 1–2 ani, dar poate recidiva. Formele hipertrofică și cea cu afectare mucoasă sunt mai persistente. Forma ulcerativă a lichenului plan poate degenera în carcinom scuamos. Leziunile cutanate mucoase răspund de obicei la corticosteroizi potenți sau superpotenți și la tacrolimus topic (vezi p. 656). Formele extinse de lichen plan necesită tratament sistemic cu corticosteroizi, fototerapie, retinoizi orali sau imunosupresoare sistemice.

Granulomul anular

Granulomul anular afectează de obicei copiii și adulții tineri. Este de regulă asimptomatic și se caracterizează prin prezența de leziuni inelare, cu centru palid, constituite din papule roz (fără scuamă), dispuse grupat. Leziunile cutanate sunt localizate tipic pe fața dorsală a mâinilor și/picioarelor. Etiologia nu este cunoscută; au fost încriminate mai multe asocieri cu afecțiuni sistemice, inclusiv diabetul zaharat și afecțiuni ale tiroidei, fără însă a fi dovedite. Granulomul anular localizat este de obicei autolimitat și se vindecă după câțiva ani. Dacă este necesar, pot fi încercați corticosteroizii potenți administrați topic sau intralezional.

Lichen scleros

Lichenul scleros (LS) este o dermatoză inflamatorie a zonei genitale. Cauza nu este cunoscută, dar poate fi autoimună, iar ca factori declanșatori pot fi incriminați mediul ume, infecțiile sau traumele în antecedente. La femei, vârsta obișnuită de debut este înainte de pubertate sau după menopauză. Bărbații pot dezvolta LS la orice vârstă. Leziunile constau în plăci albe, strălucitoare cu fisuri pe suprafață, intens pruriginoase sau dureroase, localizate la nivel vulvar sau pe gland, prepuț distal sau pe penis. Extinderea leziunilor perianal este frecventă la femei, ceea ce determină o distribuție în „formă de opt" a leziunilor. Pot fi prezente și telangiectazii, iar la fete leziunile incipiente pot consta în vezicule hemoragice, care pot fi confundate cu semne de abuz sexual.

Cicatricile și atrofia ce însoțesc LS cu evoluție îndelungată pot determina modificări în structura vulvei, cu pierderea și fuziunea labiilor mici și cicatrizarea clitorisului. Afectarea prepuțului poate determina

fimoză, iar la nivel uretral pot apare stricturi și tulburări de micțiune. LS provoacă disfuncție sexuală profundă, atât la bărbați, cât și la femei.

Diagnosticul este de obicei clinic. Histologia arată colagen îngroșat în derm („hialinizat"), și epiderm subțire, plat (atrofic).

Cure scurte de corticosteroizi topici potenți sau superpotenți îmbunătățesc semnele și simptomele LS. TCIs pot fi și ei utili. Afecțiunea se poate remite spontan după câțiva ani, mai ales la copii. Dacă fimoza nu răspunde la tratament este necesară circumcizia. LS anogenital cu evoluție îndelungată se asociază cu risc crescut de carcinom scuamocelular în zonele afectate.

Lecturi suplimentare

Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2018. *Br J Dermatol* 2018; 178:839–853.

Urticaria și angioedemul

Urticaria („urzica-urticaria") este o afecțiune comună caracterizată prin erupții tranzitorii, formate din plăci edematoase, foarte pruriginoase, de scurtă durată, de la câteva minute, la câteva ore, fără uscăciune și descuamarea reziduală a pielii (**Fig. 22.19**). Aspectul edematos al plăcilor și lipsa modificărilor pielii la suprafață ajută la diferențierea urticariei de alte erupții cutanate, cum este eczema de exemplu. ***Angioedemul*** este o afecțiune similară ce implică țesuturile profunde și afectează de obicei buzele, limba și pleoapele. Urticaria și angioedemul pot apare împreună sau separat și pot avea mai multe cauze.

Etiologie și tablou clinic

Urticaria și angioedemul sunt determinate de degranularea mastocitelor și eliberare de mediatori proinflamatori (inclusive histamină) ce determină vasodilatație și creșterea permeabilității capilare. Degranularea mastocitelor poate fi declanșată de diferiți stimuli, cum sunt ***medicamentele*** (opiacee, aspirină), ***factori fizici*** (frecare, presiune, transpirație), ***alergeni*** și ***autoanticorpi***. Urticaria poate fi acută sau cronică (durată peste 6 săptămâni). Urticaria cronică se împarte în spontană (sau idiopatică) și inductibilă (**Fig. 22.20**).

Urticaria acută este frecvent cauzată de infecții. Poate fi și un aspect al hipersensibilității imediate (tipul 1), în special la tineri sau copii cu dermatită atopică (vezi p. 64). Cauzele comune includ alimente (nuci, ou, lapte), medicamente (penicilină) și latex. Urticaria alergică poate fi localizată într-o anumită zonă a pielii (urticarie de contact) – de exemplu, cauzată de mănuși din latex, sau spoate lua forma unor erupții disseminate ce pot evolua spre anafilaxie (vezi p. 69). Măsurarea anticorpilor specifici Ig E și/sau efectuarea de prick teste cutanate și teste de provocare la alergeni pot fi efectuate pentru a confirma o cauză alergică.

Fig. 22.19 Urticaria.

Urticaria cronică inductibilă are o multitudine de cauze, printre care factori fizici: frecare (dermografism simptomatic), presiune (urticaria întârziată la presiune), frig (urticaria la frig), soare (urticarie solară) și transpirație (urticarie colinergică). Testele fizice, cum sunt gratajul ușor al pielii pentru a evidenția dermografismul sau aplicarea unui cub de gheață pe piele pentru a reproduce reacția din urticaria a frigore, sunt de ajutor pentru evidențierea cauzei.

Urticaria cronică spontană (CSU, chronic spontaneous urticaria) are o componentă autoimună, iar la unii indivizi pot fi identificați autoanticorpi împotriva receptorilor pentru IgE ai mastocitelor și bazofilelor sau anticorpi împotriva IgE. Se asociază frecvent cu tiroidita autoimună. Urticaria cronică este rareori cauzată de alimente, testele de alergie la alimente nefiind indicate.

Angioedemul este clasificat în ereditar și dobândit. ***Angioedemul ereditar (HAE, hereditary angio-oedema)*** este transmis autosomal dominant și poate provoca atacuri recurente de edem al pielii, căilor respiratorii superioare și ale tractului gastrointestinal. Edemul la nivelul laringelui poate pune viața în pericol. Atacurile încep de obicei în copilărie și pot fi spontane sau declanșate de traume minore. Edemul cutanat nu prezintă prurit și persistă de obicei câteva zile. Tipurile HAE I și II sunt cauzate de mutații ale genei *SERPING1* care determină scăderea nivelurilor plasmatice ale inhibitorului funcțional de C1 esterază (C1NH). Aceasta permite activarea marcată a cascadei complementului. Complementul seric C4 poate fi măsurat ca test de screening. Activitatea C1NH-ului este normală în HAE de tip III. Toate formele de HAE sunt cauzate de niveluri crescute de bradikinină.

Angioedemul dobândit poate fi idiopatic sau asociat cu tulburări limfoproliferative sau autoimune. De asemenea, medicamentele pot provoca edemul angioneurotic, în special inhibitorii de conversie ai angiotensinei (IECA) și antagoniști receptorilor angiotensinei II. Riscul este de aproximativ patru ori mai mare la pacienții afro-caraibeni, iar simptomele de debut pot apărea după luni sau ani de la inițierea terapiei; de aceea un istoric amănunțit al medicației pacientului este esențial.

Tratament

Urticaria acută este de regulă autolimitată. Urticaria alergică și angioedemul pot necesita tratament de urgență cu adrenalină (epinefrină) administrată intramuscular și corticosteroizi administrați intravenos (vezi **Cadranul 3.22**). În ***urticaria cronică*** se administrează antihistaminice non-sedative, cum sunt loratadina 10 mg pe zi; doza poate fi crescută de patru ori pentru a controla simptomele. Montelukast-ul poate fi de asemenea util la cei cu sensibilitate la aspirină. AINS și analgezicele opiacee ar trebui evitate, deoarece acestea pot agrava urticaria. Terapia biologică anti-IgE cu omalizumab este autorizată pentru formele severe de CSU refractare la antihistaminice.

Tratamentul ***HAE*** se limitează la profilaxia cu androgeni atenuați (stanozolol, danazol), foarte greu tolerați, iar în cazul atacurilor acute se

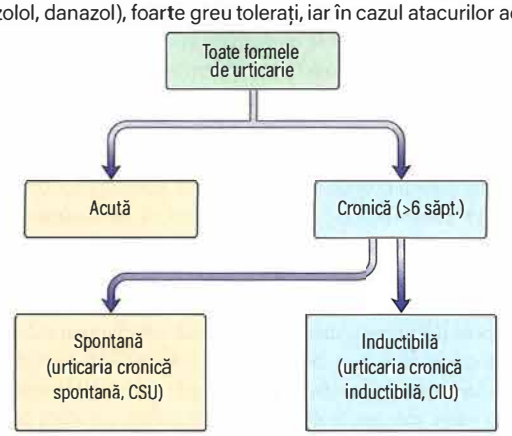


Fig. 22.20 Clasificarea urticariei.

face cu plasmă proaspătă, înghețată. Noile terapii selective includ un derivat de plasmă și recombinant C1NH, un inhibitor al kalicreinei (Ecalantid) și un antagonist al receptorului B2 al bradikininei (Icatibant). Aceste terapii mai noi pot fi utilizate pentru tratament atacurilor acute de HAE, iar C1NH este utilizat și pentru profilaxie.

Urticaria vasculitică

Dacă leziunile cutanate urticariene sunt dureroase și persistă mai mult de 24 de ore, iar eritemul persistă la vitropresiune, ne putem orienta către o urticarie vasculitică și nu o formă comună de urticarie. Pacientul trebuie evaluat minuțios pentru o vasculită prin investigații paraclinice serologice, examen de urină și biopsie cutanată.

Lecturi suplimentare

Buss PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020;382:1136–1148.

INFECȚII ALE PIELII

Pielea găzduiește o populație diversă de microbi (microbiom), majoritatea fiind specii comensale (rezidenți permanenți nepatogeni) sau tranzitorii (rezidenți temporari). Mulți agenți patogeni pot fi, de asemenea, găsiți pe piele sub formă de comensali, iar disfuncția microbiană, alterarea factorilor de mediu, traumele, imunitatea gazdei și genetica variată a gazdei pot determina tranziția de la comensal la agent patogen și apariția de afecțiuni ale pielii. Microbiomul cutanat variază foarte mult, în funcție de zona corpului și variază și între indivizi, iar rolul său în sănătate și boală prezintă un interes considerabil.

Infecții bacteriene

(Vezi și Capitolul 20.)

Impetigo

Impetigo este o infecție extrem de contagioasă, care afectează de obicei copiii (**Fig. 22.21**) și se transmite prin contact direct. Zonele infectate apar ca plăci inflamate acoperite de cruste aurii, de obicei în jurul gurii și nasului. Este cauzat de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*. Tulpinile de stafilococ producătoare de toxine pot provoca, de asemenea, bule (impetigo bulos; vezi mai târziu). Dacă afecțiunea este extinsă sau recurentă sau dacă suspectăm un focar trebuie recoltate exudat nazal și culturi cutanate.

Tratament

Impetigo localizat poate fi tratat cu acid fusidic topic. Mupirocinul se rezervă cazurilor determinate de stafilococul auriu rezistent la meticilină (MRSA). Noul antibiotic topic retapamulin este eficient, dar costisitor, și se utilizează ca tratament de linia a doua. Infecția diseminată sau impetigo bulos trebuie tratat cu antibiotice orale timp de 7 zile (flucloxacilină sau eritromicină sau claritromicină dacă pacientul este alergic la penicilină). Persoanele afectate trebuie să evite să meargă la școala sau la serviciu până când leziunile se usucă sau timp de 48 de ore după începerea tratamentului antibiotic.

Afecțiuni cutanate mediate de toxine

Sindromul pielii opărite stafilococice (SSSS, staphylococcal scalded skin sydnrome) și sindromul de șoc toxic (TSS, toxic schock syndrome) sunt afecțiuni cauzate de secreția bacteriană a toxinelor, cel din urmă reprezentând o boală care poate pune viața în pericol și necesită tratament medical urgent. Leziunile buloase observate în

Fig. 22.21 Impetigo. Leziuni buloase și cruste pe bărbie.

SSSS pot fi asemănătoare cu cele din necroliza epidermică toxică (TEN, toxiv epidermal necrolysis, vezi p. 697), dar în SSSS mucoasele nu sunt afectate, iar bulele apar mai profund în epiderm. Clivajul intra-epidermic în SSSS poate fi demonstrat prin examenul histologic pe secțiuni cutanate la gheață. Mai multe detalii despre tratament și prognostic sunt prezentate la pagina 537.

Celulita și erizipelul

Celulita și erizipelul sunt determinate de infecția superficială și respectiv profundă a dermului și a țesuturilor subcutanate. Nu este posibil întotdeauna să se facă o distincție clară între cele două. Ambele afecțiuni se manifestă clinic prin arii confluente eritematoase, sensibile, adesea asociate cu febră și stare generală alterată. Celulita afectează de regulă membrele inferioare sau superioare și se răspîndește proximal. Alte localizări includ abdomenul și zonele perianale și periorbitale. Erizipelul este mai frecvent pe față și este mai bine delimitat. Pot să apară bule localizate (cu lichid clar sau hemoragic), necroză, abcese, limfangita și limfadenopatia. Cele mai frecvente etiologii sunt streptococul β-hemolitic și *Staph. aureus*. Bacterii gram-negative sau anaerobe pot provoca infecții la persoanele imunocompromise și la cei cu diabet.

Limfedemul, obezitatea, staza venoasă și infecția fungică a piciorului sunt factori de risc pentru celulita membrului inferior. Pielea trebuie examinată cu atenție pentru a căuta fisuri sau eroziuni care constuie porți de intrare pentru agenții patogeni. Însămânțările cutanate sunt de obicei negative în afară de cele prelevate din ulcerații. Testele serologice pot confirma o infecție streptococică (titrul ASLO sau antistreptolizină O (ASOT, antistreptolysin O titre) și titru anti-ADNse B).

Tratament

Sunt indicate antibiotice sistemice (flucloxacilină sau eritromicină); acestea pot fi administrate ca terapie orală, în doze mari, sau intravenos, în ambulator sau în spital, în funcție de vârsta pacientului, de severitatea bolii și de comorbidități. O doză unică de dalbavancin poate fi o alternativă la antibioticele convenționale în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii la adulți, evitând necesitatea spitalizării sau administrări repetate.

Până la 50% dintre pacienții cu celulită prezintă episoade recurente. Terapia antibiotică profilactică reduce riscul unor recidive în timpul tratamentului, dar efectul nu se menține după întreruperea tratamentului.

Fasceită necrotizantă

Această infecție bacteriană fulminantă a țesuturilor moi subcutanate și profunde, cu răspândire rapidă, amenințătoare de viață provoacă o distrugere severă a țesuturilor și este asociată cu mortalitate ridicată. O serie de microorganisme pot provoca fasceită necrotizantă: boala spontană care apare la persoane aparent sănătoase este adesea

cauzată de streptococul de grup A (GAS, group A streptococcus), în timp ce boala legată de chirurgia abdominală sau imunosupresia este adesea determinată de un amestec de germeni aerobi și anaerobi.

Fasceita necrotizantă se caracterizează prin dureri severe care nu sunt proporționale cu semnele aparente ale inflamației pielii. Infecția avansează rapid de-a lungul planurilor tisulare, determinând răspândirea eritemului, edem, durere și uneori crepitații cutanate. Pacienții sunt de obicei febrili și cu stare de curbatură, iar intervenția chirurgicală urgentă (cu debridare sau amputație extinsă) și antibioterapie intravenoasă sunt necesare. Benzilpenicilina în doze mari și clindamicina sunt utilizate în infecția cu GAS confirmat iar dacă germenul este necunoscut se folosește o combinație de antibiotice cu spectru larg în combinație cu metronidazol. De obicei, proteina C-reactivă (PCR) și numărul de leucocite sunt semnificativ crescute. Imagistica este uneori de ajutor (ex. prin evidențierea bulelor de gaz în țesuturile profunde) dar nu ar trebui să întârzie intervenția chirurgicală. Insuficiența multiorgan este frecventă și mortalitatea este ridicată.

Gangrena gazoasă

Gangrena gazoasă este determinată de infecția țesuturilor profunde cu Clostridium spp. (în special *C. perfringens*), după leziuni penetrante contaminate – în istorie, răni pe câmpul de luptă, dar în prezent frecvent la consumatorii de droguri intravenoase și la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală la nivelul tractului gastrointestinal. Inițial, infecția se dezvoltă în țesutul necrotic, deteriorat; toxinele secretate de bacterii distrug țesutul din jur și permit răspândirea rapidă a infecției, contribuind la efecte sistemice severe. Tratamentul constă în debridarea chirurgicală a țesutului necrotic și administrarea intravenoasă de benzilpenicilină și clindamicină.

Foliculita

Foliculita este o afecțiune frecventă inflamatorie, superficială a foliculului pilos, manifestată prin papule mici și pustule (leziuni de acne) pruriginoase sau dureroase. Poate fi determinată de traumatisme, iritații chimice și infecții cu o serie de agenți patogeni, cel mai frecvent fiind *Staph. aureus*. Factorii predispozanți includ fricțiunea, ocluzia, transpirația, obezitatea și diabetul. O variantă mai profundă care afectează foliculii din barbă („sycosis barbae") provoacă multiple papule edematoase ce pot conflua formând plăci cu pustule. Diagnosticul diferențial principal este pseudofoliculita bărbii, determinată de creșterea inspre interior a firelor de păr creț.

Foliculita extensivă, cu prurit, poate fi o manifestare a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi p. 1431). Bacteria gram-negativă *Pseudomonas aeruginosa* poate provoca focare de foliculită declanșate de dezinfecția inadecvată a bazinelor și piscinelor.

Tratamentul se realizează cu antiseptice topice, antibiotice topice sau antibiotice orale; managementul ar trebui să abordeze factorii predispozanți de bază.

Furuncule și carbuncule

Furunculul este o infecție profundă a foliculilor pilari și a țesutului înconjurător și apare sub forma unor noduli dureroși, eritematoși, cu conținut purulent. De obicei furunculele sunt cauzate de *Staph. aureus*. Furunculele se pot uni pentru a forma carbuncule, noduli mai mari, cu orificii multiple ce se asociază cu tulburări sistemice. Se pot răspândi de la o persoană la alta din cauza igienei defectuoase sau a supraaglomerării și sunt mai frecvente la persoanele cu diabet, malnutriție și imunosupresie. O creștere recentă a internărilor din spitalul din Marea Britanie pentru furuncule și alte afecțiuni acute ale pielii se poate datora virulenței crescute a MRSA comunitar, care secretă o citotoxină numită ***leucocidina Panton-Valentine (PVL)*** (vezi p. 536). Aceasta se asociază cu focare de furuncule recurente, severe și abcese ale pielii la adulți sănătoși. Trebuie să fie recoltate secreții purulente pentru examinări bacteriologice de la toți pacienții cu foliculită severă sau recurentă pentru a determina sensibilitatea la antibiotice și pentru screening-ul tulpinilor de stafilococi producătoare de toxine PVL.

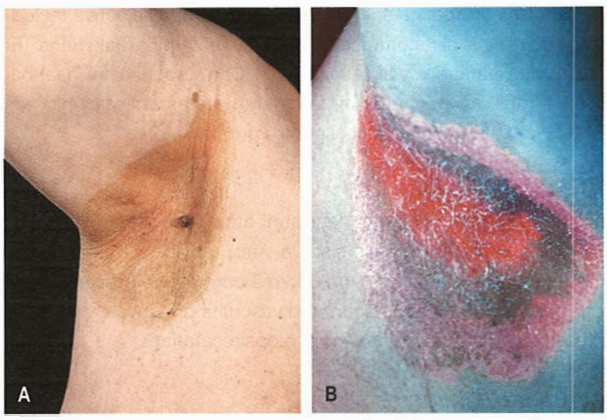


Fig. 22.22 Eritrasma. (A) Eritrasma în axilă. (B) Fluorescență roz la examinarea cu lampa Wood.

Tratament

Furunculele izolate pot fi tratate numai cu băi fierbinți. Antibiotice orale anti-stafilococice pentru 10–14 zile sunt necesare pentru infecții diseminate sau pentru localizare facială. Tulpinile pozitive cu PVL impun terapie prelungită cu o combinație de antibiotice cum sunt rifampicina și clindamicina. Furunculele mari și abcesele necesită incizie și drenaj. Este recomandat screeningul contacților din familie, decolonizarea nazală și spălarea cu antiseptice (ex. clorhexidina).

Ectima

Ectima poate fi determinată de streptococi (streptococ grupa A β-hemolitic), *Staph. aureus* sau ocazional ambele. Se prezintă sub forma unor ulcerații cronice, bine delimitate, profunde, cu cruste necrotice și exudat. Se asociază cu malnutriția și igiena precară: de exemplu, la consumatorii de droguri intravenoase.

Tratamentul se face cu antiseptice topice, antibiotice sistemice și nutriție corespunzătoare.

Ectima gangrenosum se prezintă sub forma unor ulcere necrotice distincte ale pielii, cu o escară centrală, de culoare maro sau neagră. De obicei este determinată de *Pseudomonas septicemia* la un pacient imunocompromis sau neutropenic. Invazia microbiană în vasele subcutanate duce la o vasculită hemoragică ocluzivă. Terapia intensivă cu antibiotice parenterale este imperativă pentru a reduce mortalitatea ridicată asociată.

Eritrasma și keratoliză punctată

Eritrasma este o infecție superficială a pielii determinată de *Corynebacterium minutissimum*. Se prezintă sub forma unor plăci scuamoase portocaliu-bej, localizate în pliurile mari (axilă și inghinal) sau are aspectul de tegumente macerate, localizate interdigital la nivelul piciorului (**Fig. 22.22**) fiind adesea diagnosticată greșit ca infecție fungică. Corynebacteriile fac parte din microbiomul normal al pielii, dar pot acționa și ca agenți patogeni. Ele prezintă o fluorescență caracteristică coral-roz când sunt examinate cu lampa Wood (UVA). Corynebacteriile sunt, de asemenea, implicate în ***keratoliza punctată***, afecțiune ce apare sub forma unor perforații multiple și macerarea pielii la nivelul suprafeței plantare de pesiune. De obicei se asociază hiperhidroză și miros neplăcut.

Tratamentul eritrasmei se face cu macrolide topice sau orale. Keratoliza punctată răspunde la soluții astringente cum sunt băile cu permanganat de potasiu, antiperspirantele și imidazolicele topice sau acidul fusidic.

Lecturi suplimentare

Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD009758.
Lin HS, Lin PT, Tsai YS et al. Interventions for bacterial folliculitis and boils (furuncles and carbuncles). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD013099.
National Institute for Health and Care Excellence. *Impetigo - Summary*. NICE 2015; http://cks.nice.org.uk/impetigo#!topicsummary.

Infecțiile cu Mycobacterium

Lepra (boala Hansen)

Lepra (vezi p. 550) afectează tipic pielea și sistemul nervos periferic. Manifestările clinice depind de răspunsul imunitar al organismului gazdă la agentul infecțios, *Mycobacterium leprae*.

Lepra tuberculoidă se prezintă sub forma unor plăci hipopigmentate sau eritematoase cu marginea infiltrată (**Fig. 20.24**) Leziunile sunt asimptomatice, lipsite de sensibilitate, de anexe cutanate, respectiv glande sudoripare sau foliculi piloși, din cauza afectării nervoase. Nervii pot fi îngroșați sau hipertrofiați. Examenul histopatologic pune în evidență un infiltrat granulomatos perineural.

Lepra nedeterminată se prezintă sub forma unor macule mici, hipopigmentate sau eritematoase, circulare, scuamoase, caracterizate prin reducerea sensibilității dureroase. Se poate vindeca spontan sau poate rogresa către alte tipuri de lepră, caz în care biopsia evidențiază un infiltrat granulomatos perineural și bacili tuberculoși.

Lepra lepromatoasă se caracterizează prin papule multiple, plăci și noduli inflamatori. Pierderea sprâncenelor (madarosis) și înfundarea nasului sunt manifestări frecvente. Poate apare îngroșarea pielii și desfigurare severă. Biopsia pune în evidență numeroși bacilli acidofili.

Diagnosticul și tratamentul sunt prezentate la pagina 551.

Manifestările cutanate ale tuberculozei

Tuberculoza (vezi p. 967) poate determina ocazional manifestări cutanate:

- ***Lupus vulgar*** ce apare în mod uzual după infecția primară. Este localizat frecvent la nivelul capului sau gâtului sub forma unor noduli brun-roșietici, care la examinare prin presiune cu o lama de sticlă (diascopie), au aspect de „jeleu de mere". Se vindecă cu cicatrici iar leziunile noi progresează lent către o forma solitară, cronică, sub forma de placă eritematoasă. Leziunile cronice au risc crescut de dezvoltare a carcinomelor scuamo-celulare.
- ***Tuberculosis verrucosa cutis*** (tuberculoza verucoasă) apare la persoane parțial imune față de microorganism dar suferă o inoculare ulterioară a pielii. Se prezintă sub forma unor leziuni verucoase dispuse pe o placă eritematoasă „rece".
- ***Scrofuloderma*** este consecința diseminării infecției în piele de la nivelul ganglionilor limfatici afectați, manifestându-se prin ulcerații și cicatrici.
- ***Tuberculidele*** eprezintă un tip de erupție ce apare datorită hipersensibilității la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Cea mai frecventă manifestare este eritemul nodos; eritemul indurat (eritemul Bazin) se manifestă similar dar asociază noduli inflamatori profunzi la nivelul gambelor, ce pot ulcera.

Infecția cu *Mycobacterium marinum* (granulomul de piscină)

Reprezintă o infecție atipică cu micobacterii non-tuberculoase manifestată prin unul sau mai mulți noduli inflamatori, nedureroși, situați la nivelul membrului superior. Infecția apare de obicei prin contactul cu apa fără clor sau după curățarea acvariilor/piscinelor fără mănuși. De obicei, diagnosticul se face printr-o anamneză atentă și după aspectul manifestărilor clinice. Biopsia cutanată relevă un infiltrat inflamator granulomatos, iar *Mycobacterium marinum* poate fi identificat prin culturi la temperaturi scăzute sau prin examen PCR (polymerase chain reaction) din leziunile cutanate.

Fig. 22.23 Herpes simplu primoinfecție.

Tratamentul presupune combinații de antibiotice orale, ex. Claritromicina sau Ciprofloxacina, timp de 8–12 săptămâni.

Infecții virale

Exantemul viral

Cea mai frecventă manifestare cutanată a infecțiilor virale este reprezentată de o erupție diseminată, maculo-papuloasă sau de un exantem ce afectează predominant trunchiul și porțiunea proximală a membrelor. Cel mai probabil este determinat de depunerea complexelor imune formate din anticorpi și antigen viral în vasele sangvine din derm. O multitudine de virusuri pot determina exanteme: echovirus (vezi p. 517), virusul rubeolic (vezi p. 517), herpesvirusul 6 (vezi p. 519), virusul Epstein-Barr (vezi p. 524). De obicei, erupția se vindeca spontan în 7–10 zile.

Boala obrajilor pălmuiți (eritemul infecțios, a cincea boală eruptivă)

Vezi p. 519.

Infecția cu virusul herpes simplex (HSV)

O mare parte din populație este infectată cu virusul herpes simplex (HSV) tip 1 încă din copilărie, iar infecția este adesea subclinică. Formele agresive de primoinfecție se pot manifesta prin vezicule dureroase, grupate la nivelul feței (**Fig. 22.23**) sau prin gingivostomatită ulcerativă dureroasă. HSV poate afecta și alte zone ale pielii, cum este zona gâtului la persoanele care practică sportul de contact sau degetele la personalul medical (panarițiul herpetic). Unele persoane pot să prezinte episoade recurente de infecție herpetică, în special în jurul buzelor. Infecția cu HSV 2 (vezi p. 1421) este o infecție cu transmitere sexuală și se manifestă prin ulcerații anogenitale. Recurențele în aceste cazuri se manifestă sub forma unor leziuni cutanate localizate non-anogenital, ca de exemplu pe fese sau toracele inferior. Imunosupresia și expunerea la razele UV pot fi factori declanșator pentru recurența infecției.

Complicațiile infecției cu HSV includ: ulcerații la nivelul corneei, eczema herpeticum (vezi p. 661), eritem multiform și ulcerații severe cronice anogenitale în infecția cu HIV și eritemul polimorf.

Tratament

Terapia antivirală orală (aciclovir, valaciclovir) poate fi administrată în infecțiile primare severe cu HSV sau în infecția genitală dureroasă cu HSV. Eczema herpeticum, infecția neonatală sau infecția la pacienții imunocompromiși necesită terapie antivirală sistemică. Leziunile recurente peribucale pot fi tratate cu aciclovir cremă, administrată cât mai aproape de debut ceea ce permite scurtarea durata erupției

Fig. 22.24 Herpes Zoster la un afroamerican. *(Prin amabilitatea Dr P Matondo, Lusaka, Zambia.)*

cutanate. Episoadele recurente frecvente pot fi tratate cu terapie orală profilactică.

Infecția cu virusul varicelo-zosterian

Virusul varicelo-zosterian (VVZ) determină varicela în copilărie dar și boala numită zona zoster (vezi p. 515).

Zona zoster

Herpes zoster sau zona zoster apare ca urmare a reactivării infecției latente cu VVZ. Infecția poate fi precedată de un episod prodromal, manifestat prin prurit, parestezii sau rash, urmat de o erupție dureroasă, unilaterală, alcătuită din vezicule, cu distribuție ce respectă dermatoamele (**Fig. 22.24**; **Fig. 20.9**). Veziculele apar de obicei grupate și se transformă în pustule înainte de formarea crustelor. Leziunile se vindecă de obicei în 2–4 săptămâni, și sunt mai severe la persoanele în vârstă și la imunodeprimați și depășesc de regulă un dermatom.

Complicațiile includ nevralgie post-herpetică (durere severă, persistentă), afectare oculară în implicarea nervului oftalmic și foarte rar neuropatie motorie.

Tratament

Zona zoster necesită analgezie adecvată și antibioticoterapie (dacă este prezentă infecția bacteriană secundară). Terapia antivirală orală trebuie inițiată în primele 72 ore de la debutul erupției, și se menține timp de 7–10 zile pentru a reduce durerea, severitatea și replicarea virală. Terapia parenterală se adresează pacienților imunodeprimați. Vaccinarea cu vaccin viu atenuat este disponibilă pentru pacienții vârstnici și reduce riscul de dezvoltare a erupției de zona zoster.

Infecția cu virusul papilloma uman (HPV)

Infecția cu HPV cauzează verucile cutanate și verucile anogenitale.

Verucile cutanate (veruci vulgare) sunt papule ferme, cu o suprafață hiperkeratozică, rugoasă, întâlnite mai frecvent la nivelul mâinilor și picioarelor dar și în alte zone. La o examinare atentă (Fig. 22.25), se identifică pe suprafața verucilor, în mod caracteristic, puncte mici negre (capilare trombozate). La nivelul feței, verucile pot fi elongate (filiforme), iar cel mai frecvent sunt afectați copii și adolescenții. Diseminarea se face prin contact direct și este facilitată de traumatisme. La bărbați zona bărbii poate fi afectată datorită răspândirii virusului prin radere.

Verucile plantare afectează plantele și apar ca papule mici, aplatizate din cauza presiunii dar care prezintă pe suprafața aspectul caracteristic verucos (papilomatos). Spre deosebire de calozități punctele mici negre se văd dacă pielea de suprafață se exfoliază. Uneori sunt foarte dureroase, mai ales când sunt situate în zone de presiune sau când sunt dispuse periunghial.

Verucile plane sunt mai rar întâlnite, fiind cauzate de anumite subtipuri de HPV. Clinic, se prezintă ca papule de mici dimensiuni, cu suprafața plană, de culoarea pielii sau brun-deschis. Ele se observă

Fig. 22.25 Veruci vulgare.

de obicei dacă pielea este iluminată bine. De obicei sunt multiple, și se localizează pe față sau pe dosul mâinilor.

Verucile anogenitale (vezi p. 1420).

Tratament

Nu există un tratament curativ, definitiv, verucile putând persista luni sau ani până să dispară definitiv. Ele sunt adesea recalcitrante la tratament la persoanele cu imunitate scăzută (ex. pacienții transplantați). Tratamentul obișnuit implică un agent keratolitic topic (ex. acid salicilic, în concentrație de 10–26%) după îndepărtarea zonei hiperkeratozice care accelerează remiterea leziunilor. Alte tratamente distructive includ: crioterapia cu azot lichid, chiuretarea leziunilor, electrocauterizare sau laser terapie, dar acestea pot determina durere și cicatrici.

Molluscum contagiosum

Molluscum contagiosm este o infecție frecvent întâlnită în copilărie, fiind cauzată de un poxvirus. Clinic, leziunile sunt reprezentate de papule mici, de 1–3 mm, multiple, translucide, ferme, cu centrul ombilicat, care prin stoarcere eliberează un conținut moale, alb, keratozic. Rar se pot întalni și leziuni mai mari de 1 cm diametru. Leziunile de moluscum pot prezenta fenomenul Koebner și pot interesa orice suprafață cutanată. (vezi p. 665).

Leziunile pot să apară timp de 6–12 luni, ca apoi să involueze spontan. Tratamentul nu este obligatoriu dar terapiile distructive precum chiuretarea sau crioterapia pot fi de folos mai mult la adolescenți, în timp ce la copii se poate folosi lotiune de hidroxid de potasiu 5% aplicată topic. Leziunile genitale apar la adulți și sunt transmise pe cale sexuală. Infecția diseminată apare în cazuri de imunosupresie, în special în infecția cu HIV (vezi Capitolul 37).

Orf-ul

Orf-ul este o zoonoză cauzată de un poxvirus ce infectează capre și oi. Infecția se transmite la om prin contactul cu animalul infectat. Mai frecvent, orf-ul apare la fermieri, veterinari, iar clinic, leziunile apar la nivelul degetelor sub formă de papule roșii, de 1–2 cm, cu marginea eritematoasă sau cu vezicule; se pot transforma în pustule ce se resorb spontan în 4–6 săptămâni, fără cicatrice, oferind imunitate pe termen lung. Ocazional, în evoluția bolii, s-au raportat erupții de tip eritem multiform sau polimorf (vezi p. 667).

Lecturi suplimentare

Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol* 2014; 171:696–712.
van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5:CD004767.

Infecțiile fungice

Infecțiile fungice au o prevalență mare în rândul oamenilor, candidoza și „piciorul atletului" (tinea pedis) fiind două dintre cele mai comune infecții fungice întâlnite. În cele mai multe cazuri, infecția este

superficială și limitată la stratul cornos, fără inflamație, sau poate afecta straturile profunde ale epidermului, inclusiv părul și unghiile, unde inflamația poate fi stimulată de fungi sau de produșii lor de metabolism. Micozele subcutanate includ un spectru de infecții ale țesutului subcutanat, de obicei inocularea făcându-se post-traumatic, iar răspunsul inflamator se poate extinde din profunzime spre epiderm.

Există 3 categorii de fungi patogeni care afectează în mod uzual pielea: dermatofiții, *Candida albicans* și *Malassezia* (*Pityrosporum*).

Infecțiile cu dermatofiți

Dermatofiții (tinea) sunt un grup de fungi care invadează și se dezvoltă în structura keratinei. Sunt recunoscute 3 genuri care afectează frecvent pielea: *Trichophyton, Microsporum* și *Epidermophyton*. Acești agenți tind să formeze leziuni anulare datorită creșterii laterale. Tinea se poate transmite de la om (transmitere antropofilă), de la animale (transmitere zoofilă), sau din sol (transmitere geofilă). Aspectul clinic depinde de organismul infectat, de locul afectat și de răspunsul imun al gazdei.

Tinea localizată la nivelul corpului se prezintă frecvent sub forma unor placi asimetrice, scuamoase, inflamate cu centrul aparent sănătos și margini elevate. Ocazional pot apare vezicule sau bule. Tratamentul cu steroizi topici reduce inflamația și maschează semnele clinic permițând în același timp ca infecția să evolueze – ***„tinea incognito"***. Erupția se accentuează tipic cand tratamentul cu steroizi este oprit și face adesea ca pacientul să reînceapă aplicarea de steroizi ducând la extinderea erupției. Infecțiile cu dermatofiți sunt clasificate în funcție de localizare: tinea corporis (corp), tinea faciei (față), tinea barbae (la nivelul bărbii), tinea crusris (zona inghinală), tinea manum (mână), tinea pedis (picior), tinea capitis (scalp) și tinea unghium (unghii). Există posibilitatea să apară leziuni multiple, motiv pentru care pielea, unghiile și părul trebuie examinate atent.

Leziunile de la nivel cutanat vor fi investigate prin examen micologic direct al scuamelor.

Tinea cruris este mai frecventă la barbați decât la femei, iar leziunile sunt eritematoase, intens pruriginoase, cu margini scuamoase și se extind din pliul inghinal pe partea internă a coapsei (**Fig. 22.26**).

Tinea pedis (piciorul de atlet) este frecvent întâlnită la adulți, cel mai adesea intertriginos, pielea în ultimele spații interdigitale și subdigitale fiind albicioasă, macerată și fisurată. Se poate extinde spre plante și fețele laterale ale plantelor, cu xeroză, descuamare și eritem, unghiile fiind frecvent interesate. Tinea pedis se acutizează în sezonul cald, determinând vezicule sau bule, motiv pentru care adesea este diagnosticată greșit ca eczemă. Infecția se poate extinde la palme (***tinea manuum***), în special la muncitorii manuali. Leziunile anulare sunt rar întâlnite în afectările palmo-plantare.

Tinea capitis este cea mai frecventă infecție cu dermatofiți la copii, în special la cei de rasă neagră, al căror scalp și păr par a fi mai predispuse la invazia fungică. Adulții și bătrânii sunt rar afectați. Dermatofiții pot cauza două tipuri de invazie a părului: endotrix, în care fungii se limitează ca localizare în tija pilare, sau ectotrix, situație în care fungii se răspîndesc în afara tijei pilare. La examenul cu lampa Wood, parazitarea de tip ectotrix poate să determine o fluorescență caracteristică (radiații ultraviolete UV). Tinea capitis se răspândește prin contact direct (în special în școli sau între membrii aceleiași familii) și prin folosirea în comun a unor obiecte contaminate (pieptene sau agrafe de păr). Migrarea populației a dus la modificări ale tiparului infecției fungice în Europa (ex. *Trichophyton tonsurans* din America Centrală sau *Trichophyton violaceum* din India și Pakistan). Majoritatea cazurilor din UK sunt cauzate de *T. tonsurans* (care nu prezintă fluorescență).

Tabloul clinic al tinea capitis variază de la forme cu scuame difuze, reduse, fără pierderea firelor de păr (aspect asemănător cu mătreața) la modificari tipice, cu leziuni alopecice sau plăci cu scuame și fire de păr rupte. O reacție exacerbată a gazdei va duce la apariția de pustule, leziuni de tip exudativ/inflamator iar anumite tipuri de tinea pot determina o reacție

Fig. 22.26 Tinea cruris (Tinea inghinală).

Fig. 22.27 Onicomicoză dermatofitică. Unghie alba, distrofică.

inflamatorie severă, cu mase purulente, cunoscută sub numele de „kerion". Acest aspect clinic poate fi confundat cu o infecție bacteriană și poate fi tratată necorespunzător cu antibiotice. Infecția fungică extinsă poate fi însoțită de o erupție papulo-pustuloasă la nivelul trunchiului, cunoscută ca „ide" cauzată cel mai probabil de răspunsul imun al pacientului la fungi. Aceasta erupție se remite o dată cu tratarea infecției fungice.

Tinea unguium si onicomicozele

Onicomicoza este termenul medical folosit pentru infecția fungică a unghiei. Tinea unghium se referă la infecția cu dermatofiți a unghiilor de la mâini sau de la picioare (**Fig. 22.27**). Cel mai frecvent agent patologic implicat este *Trichophyton rubrum*.

Tinea unghium la nivelul piciorului este cea mai frecventă, în special la bătrâni, iar afecțiunea este cel mai adesea asimptomatică. Infecțiile fuungice la nivelul unghiilor de la mâini sunt mai rare. Unghiile afectate sunt distrofice, îngroșate (hiperkeratoză subunghială) și decolorate (galben-brun sau albe). Clasic, infecția începe la marginea distală sau laterală a unghiei, și apoi se extinde proximal. În stadii avansate, unghia este afectată în întregime, cu modificări distrofice importante. ***Diagnosticul diferențial*** se face cu psoriazisul unghial și cu distrofiile unghiale post traumatice (care pot coexista cu onicomicoza).

Tratament

Tinea corporis sau cruris este tratată cu agenți antifungici topici (Clotrimazol, Miconazol sau Terbinafina 1–2 săptămâni), Nistatinul este ineficient în aceste cazuri. Infecțiile extinse, tinea pedis, tinea manum și tinea capitis necesită tratament antifungic oral cu Itraconazol sau Terbinafină pentru o perioadă de 1–2 luni. Diagnosticul trebuie confirmat prin examen microscopic direct al materialului patologic recoltat de la

Fig. 22.28 Intertrigo, cu leziuni satelite, caracteristice infecției candidozice.

nivelul marginilor active sau de pe suprafața leziunii. Biopsia unghială în afectarea proximală a unghiei sau din zonele albicioase și examinarea firelor de păr recoltate de la nivelul scalpului sunt necesare de multe ori pentru diagnosticul de tinea unghium. Probele recoltate trebuie transportate împăturite în hârtie pentru a le menține uscate și pentru a preveni contaminarea bacteriană. Microscopia directă și cultura pe mediii speciale confirmă diagnosticul și identifică agentul patogen. Tehnicile de biologie moleculară inclusiv PCR-ul au devenit tot mai cunoscute și pot oferi o sensibilitate crescută și rezultate rapide.

Onicomicoza picioarelor necesită terapie antifungică orală timp îndelungat. Terbinafina administrată timp de 3–6 luni duce la o vindecare la 80% cazuri, dar recăderile sunt frecvente. Se mai pot administra: Itraconazol (regim continuu sau puls-terapie) sau Griseofulvina (mai puțin eficientă dar încă utilizată în cazurile de tinea capitis la copii).

Candidozele

Candida este o specie comună de ciupercă ce determină o mare varietate de infecții cutanate. *Candida albicans* (vezi p. 559) este un saprofit al tractului gastrointestinal și vaginului. Se poate dezvolta în exces pe pielea umedă, acoperită, dând dermatita de scutece, intertrigo în pliurile mari la persoanele obeze (**Fig. 22.28**) și candidoză vulvo-vaginală. Glandul poate fi afectat la bărbații necircumciși (balanită candidozică). Alte specii de *Candida* pot fi izolate din infecțiile vaginale sau la pacienții imunocompromiși.

Intertrigo-ul candidozic determină eritem și durere; zonele afectate sunt glazurate, inflamate, cu margini neregulate, descumate și pustule în periferie. Pot sa apară macule eritematoase la distanță de marginile afectate (leziuni satelite).

Candidoza oate să afecteze spațiile interdigitale plantare, mimând tinea pedis. La persoanele care au un contact prelungit al mâinilor cu apă, *Candida* poate cauza paronichia sau perionixisul, o infecție a pliurilor periunghiale și infecția unghiei (onicomicoză candidozică). Candidoza poate sa apară și la nivelul mucoasei orale, în special după tratamente antibiotice cu spectru larg, la imunocompromiși si la purtătorii de proteze dentare. Mucoasele afectate sunt inflamate și au pe suprafață plăci pseudomembranoase alb-cremoase, ce se detașează cu usurință. Diagnosticul poate fi confirmat microscopic și prin culturi din probele recoltate de rutină cu un tampon.

Tratament

Trebuie acordată o atenție sporită factorilor predispozanți; de exemplu, diabetul trebuie exclus sau echilibrat. Terapia topică cu azoli sau nistatina este de obicei suficientă cu excepția unhiilor și poate fi utilizată sub formă de creme, unguente, pomezi sau pudre, în funcție de locul afectat. Candidoza vulvovaginală recurentă (vezi p. 1444) este frecvent întalnită în cazul femeilor și necesită terapie antifungică orală cu azoli.

Malassezia

Malassezia este o specie de drojdie lipofilică, denumita anterior *Pityrosporum* (vezi p. 562), ce face parte din microbiomul cutanat și care colonizează pielea la nivelul ariilor bogate în glande sebacee: scalp, trunchi și pliuri mari. Deși au fost identificate mai multe specii de *Malassezia*, în practica clinică 3 dermatoze importante produse de Malassezia se întâlnesc mai frecvent:

- pitiriazisul versicolor
- dermatita seboreică (vezi p. 662)
- foliculita cu *Pityrosporum* (*Malassezia*).

Pitiriazis versicolor este o infecție cronică a pielii, întâlnită mai frecvent la adulți, în special în climat cald. Clinic, se prezintă prin macule roz cu scuame fine pe suprafață, localizate la nivelul trunchiului. Sunt caracteristice leziuni pigmentare cu aspect variabil sau macule albe, nebronzate după expunerea la UV sau la persoanele cu piele închisă la culoare datorită împiedicării sintezei de melanină de către fungi. Diagnosticul se face de obicei clinic, însă poate fi confirmat prin examen microscopic direct al scuamelor, ce evidențiază fungi sferici și pseudohife scurte (aspect de chiftele cu spaghete). Tratamentul se face cu agenți antifungici topici din grupul azolilor, sau cu Itraconazol administrat oral în cazurile refractare. Șampoanele anti-mătreață ce conțin seleniu sau ketoconazol pot fi folosite pentru spălarea corpului. Repigmentarea durează mai multe luni, iar recurențele sunt frecvente.

Foliculitele cu pitirospoum apar la adulții tineri, iar clinic, se prezintă ca papule monomorfe, mici, pruriginoase și pustule diseminate pe spate, umeri și față. Poate fi confundată frecvent cu acneea. Tratamentul se face cu agenți antifungici topici sau sistemici de tip azoli, dar recăderile sunt frecvente.

Micozele subcutanate

Micozele subcutanate (vezi p. 561) reprezintă un grup de infecții rare, afectând țesutul celular subcutanat, în general prin inoculare postraumatică a unui agent fungic saprofit din sol. Agenții etiologici sunt variați, și pot produce: sporotrichoză (în toate zonele geografice), cromoblastomicoză sau micetom (în zona tropicală și subtropicală). Spototrichoza sau boala gradinarului determină la locul incoculării apariția unui nodul inflamat ce crește încet, cu leziuni noi ce se dezvoltă de-a lungul vaselor sangvine sau limfatice (diseminare sporotricoidă). Tratamentul se face cu itraconazol administrat sistemic.

Lecturi suplimentare

Ahmeen M, Lear JT, Madan V et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014; 171:937–958.

Infecții parazitare

Scabia

Este o ectoparazitoză produsă de un acarian numit Sarcoptes scabiei. Această patologie poate afecta toate rasele și clasele sociale. Este mai frecvent întâlnită la copii și la adulții tineri, dar poate să apară la orice vârstă. În lume, sunt raportate peste 300 milioane de cazuri anual. Este mai frecventă în țările sub-dezvoltate, în special în Africa sub-Sahariană și în orice moment există în lume 130 milioane de cazuri netratate. Deși este considerate o afecțiune banală, poate produce complicații

Fig. 22.29 Scabie. Papule și pustule pruriginoase, localizate pe fețele laterale ale degetelor mâinii.

Cadranul 22.17 Tratamentul scabiei

- Soluțiile topice se vor aplica de la gât în jos, pe toată suprafața cutanată, inclusiv pe organele genitale, palme și plante; copiii până la 2 ani vor fi tratați și pe cap și pe gât).
- Se tratează toți contacții în același timp, chiar dacă aceștia sunt asimptomatici.
- Se reaplică scabicid pe mâini dacă acestea se spală pe parcursul tratamentului.
- Hainele se vor spăla la o temperatură de minim 60 grade.
- Aplicarea topicelor se repetă la interval de o săptămână.

infecțioase grave cum sunt: septicemie neonatala, nefrită și febră reumatică, patologii responsabile de morbiditate crescută. Scabia este transmisă prin contact uman direct, intim și prelungit cum este cel din cadrul familei sau prin contact sexual. Clinic, se manifestă prin erupție eczematoasă extinsă, deosebit de pruriginoasă, cu escoriații, declanșată de hipersensibilitatea (alergia) la antigenul din acarieni. Pruritul se înrăutățește noaptea și perturbă somnul. Pot să apară papule mici, eritematoase sau vezicule ce se pot transforma în pustule localizate pe orice suprafață cutanată, mai rar la nivelul feței, cu excepția nou-născuților. Distribuția leziunilor este importantă pentru diagnostic (**Fig. 22.29**). Zonele predilecte pentru scabie sunt: fețele laterale ale degetelor mâinii, palmele, plantele, gleznele, partea de flexie a pumnului, axilele, abdomenul (periombilical), areolele mamare, organele genitale la bărbați. Erupțiile pot fi complicate prin apariția de infecții secundare bacteriene.

Leziunea caracteristică este șanțul scabios: o linie sinuoasă, fină, ușor proeminentă, brună, de câțiva mm lungime, care nu întotdeauna este vizibilă, dermatoscopia fiind de ajutor în acest caz. Diagnosticul de scabie poate fi confirmat prin examenul microscopic al materialului obținut prin raclaj din șanțul scabios, după tratare cu hidroxid de potasiu, și evidențiază acarianul sau ouăle. Totuși, punerea în evidență a paraziților este dificilă și consumatoare de timp, iar tratamentul se bazează pe aspectul clinic și pe factorii de risc.

Tratament

Ca terapie topică se folosește un scabicid (ex. Permethrin 5%) ce se aplică peste noapte. Pentru ca tratamentul sa funcționeze, trebuie respectate măsurile din **Box 22.17.**

Alți agenți utilizați: malathion (dacă permetrina nu este disponibilă), benzoat de benzil, acesta din urmă fiind iritant nu trebuie folosit la copii. Terapia sistemică cu Ivermectina oral, 2 doze la 2 săptămâni interval este eficientă, mai ales pentru membrii locuințelor rezidențiale, dar nu are licență pentru această indicație. Pruritul dispare după câteva săptămâni iar pentru a-l calma se pot administra antihistaminice și creme calmante pe baza decu mentol 2%.

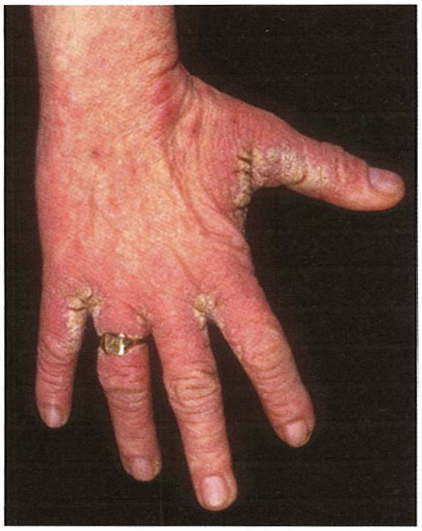


Fig. 22.30 Scabie crustoasă la un pacient cu leucemie mieloidă cronică.

Scabia norvegiană (scabia crustoasă)

Scabia norvegiană (crustoasă) se poate întâlni la pacienții imunodeprimați sau la persoane în vârstă infestate cu un număr mare de acarieni (**Fig. 22.30**). Pruritul este discret sau absent. Cei infectați sunt extreme de contagioși și pot fi sursa unor focare de boală dacă diagnosticul este amânat, ceea ce se intâmpla de multe ori în lipsa simptomelor. Leziunile sunt scuamo-crustoase, hiperkeratozice, pe mâini și picioare. Poate să apără o erupție generalizată cu plăci scuamoase, crustoase, ce mimează eczema sau psoriazisul. Este necesară protecția celor care îngrijesc leziunile din cauza riscului mare de contaminare. Scuamele hiperkeratozice trebuie îndepărtate cu un agent keratolitic înainte de aplicarea scabicidului. Terapia se face cu Ivermectin oral pentru eradicarea eficientă a tuturor acarienilor.

Pediculoza

Agenții etiologici sunt ectoparaziți hematofagi și pot cauza 3 tipuri de infecție la om.

Pediculoza capului (patologie des întâlnită la copiii de vârstă școlară, în special la fete, dar poate să apără și la adulți. Se transmite prin contact direct și determină prurit intens, ducând la apariția de escoriații și papule la liziera cefei și retroauricular. Diagnosticul se face prin identificarea ouălor de paraziți, aderente la firul de par, ce pot fi îndepărtate cu un pieptene des. ***Tratamentul*** vizează eradicarea bolii, și este dificil deoarece este consumator de timp, iar reinfectările sunt frecvente. Loțiunile ce conțin insecticide topice tardiționale cum sunt malathionul, carbarylul sau fenotrina, sunt utilizate mai puțin din cauza rezistenței la terapie și sunt azi înlocuite de dimeticonă și isorpopil miristat. Îndepărtarea ouălor se realizează după administrarea loțiunilor și pieptănare cu un pieptene des. Tratamentul se repetă până când toate ouăle au fost îndepărtate înainte ca ele să eclozeze.

Pediculoza corpului (este asociată de obicei cu sărăcia extremă și neglijența și apare rar în țările dezvoltate, cu excepția persoanelor fără adăpost. Boala apare prin contact direct sau prin purtarea hainelor infestate și se manifestă prin papule pruriginoase și escoriații. Păduchii și ouăle paraziților nu se văd de obicei pe pielea pacientului, dar se pot observa pe haine, la o examinare atentă. Infestația se manifestă prin papule pruriginoase și excoriații. ***Tratamentul*** se face cu Malathion sau Permethrin topic și prin spălarea lenjeriei la temperatură înaltă.

Pediculoza pubiană (ftiriaza) este transmisă prin contact direct, frecvent pe cale sexuală (vezi p. 1425). Infestația este pruriginoasă, pruritul fiind accentuat nocturn. Păduchii pot fi observați la baza firelor de păr iar ouăle mai sus pe firul de păr. Ocazional, pot fi afectate genele, sprâncenele sau barba. ***Tratamentul*** este același ca în pediculoza capului, însă toți contacții sexuali trebuie tratați, fiind necesar și un screening pentru bolile cu transmitere sexuală.

Boli transmise de artopode (înțepăturile de insecte sau urticaria papuloasă)

Leziunile apar după contactul direct cu un animal (ex. câini, pisici, păsări) infectați cu purici (*Cheyletiella*) sau după înțepături ale unor insecte zburătoare (ex. muște, țânțari). Animalele infestate cu purici prezintă prurit intens, cu piele crustoasă și îngroșată. Ouăle puricilor se pot găsi în covoare sau carpete unde pot rămâne mai multe luni și eclozează cand sunt perturbați de vibrații. Înțepăturile se prezentă clinic ca leziuni pruriginoase asemănătoare celor din urticarie adesea grupate în vezicule sau cu traiect liniar. Picioarele sunt zonele cele mai afectate, iar leziunile pot să apară și sub formă de bule, mai ales în climat cald. Unele persoane pot să reacționeze foarte zgomotos la astfel de înțepături, în timp ce alții nu suntr neafectați. Tratamentul corect al artropodelor și curățarea adecvată a mobilierului sunt absolut necesare. Utilizarea de substanțe care alungă insectele dar și o îmbrăcăminte adecvată reduc riscul înțepăturilor de insecte.

Infestația cu pleoșnițe este o problemă în întrega lume deoarece este cauzată de înțepături ale unor insecte mici, maro-negre, de dimensiunea unor sămburi de măr, ce ies din cusăturile patului noaptea, fiind atrase de căldura corpului uman dar și de dioxidul de carbon emanat de oameni. Înțepăturile apar grupat sau linear sub forma unor papule intens pruriginoase pe zone expuse, inclusiv la nivelul feței și gâtului. Infestările necesită control de specialitate pentru eradicare. Mai multe sfaturi în Marea Britanie pot fi obținute de la Asociația Tehnică Națională a Dăunătorilor, o organizație profesională de comerț.

Lecturi suplimentare

Fuller LC. Epidemiology of scabies. *Curr Opin Inf Dis* 2013; 26:123–126.
National Institute for Health and Care Excellence. *Head Lice - Management*. NICE 2016; https://cks.nice.org.uk/head-lice.
http://www.npta.org.uk. *UK National Pest Technicians Association*.

Dermatoze tropicale

Patologia cutanată ce formează dermatozele tropicale („boli tropicale neglijate") includ, conform OMS: scabia, lepra, dracunculiasus (vierme de Guineea), leishmanioza, filarioza limfatică și oncocerciaza. Sunt boli endemice în țările sărace, în general, și constituie o povară imensă fizică și financiară pentru societățile lor. Cei care călătoresc în astfel de țări pot contacta aceste boli în special leismanioza cutanată, larva migrans cutanată și miaza. Rash-ul este o caracteristică a bolilor tropicale precum: dengue, schistosomiaza sau ricketsioza.

Leishmanioza (vezi p. 569) este cauzată de un protozoar numit *Leishmania* ce se transmite prin intermediul mușteloor de nisip ca și vector. În funcție de vectorul infectant și de răspunsul organismului gazdă, există mai multe tipuri de leishmanioză: cutanată, mucoasă și viscerală (kala-azar). Cea mai frecventă formă este cea ***cutanată*** (vezi p. 570) și se prezintă sub forma unui ulcer cronic (afte orientale), cu vindecare lentă, în câteva luni, ce lasă în evoluție cicatrici.

Larva migrans cutanată este cauzată de contactul direct cu larvele viermilor ce contaminează materii fecale de animale. Ouăle viermilor sunt depuse în nisip și sol în zonele calde și umbrite, iar din ele ies larvele care penetrează ce care larva se adăpostește în epiderm.

Miazele cutanate sunt infecții cauzate de diferite specii de muște. Speciile care pot penetra tegumentul intact și pot cauza reacții locale asemănătoare cu un furuncul sunt ostridiile sau musca tumbu.

AFECTAREA CUTANATĂ ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Infecția cu HIV se asociază cu o gamă largă de afecțiuni cutanate de natură infecțioasă, inflamatorie sau malignă, care pot fi severe, atipice, dificil de diagnosticat și refractare la tratament (vezi p. 1431). Progresele înregistrate în terapia activă anti-retrovirală (ART, vezi p. 1435) au diminuat dramatic în ultimii ani prevalența acestor afecțiuni, în țările cu acces rapid la tratament. Totuși, aceste aspecte trebuie cunoscute, deoarece pot să apară în infecția HIV nediagnosticată.

Erupția cutanată din perioada de seroconversie

Acest exantem maculo-papular nespecific afectează până la 75% din indivizi și apare la câteva săptămâni după infectarea cu HIV. Se poate asocia cu febră, stare de rău, mialgii, limfadenopatie și ulcerații ale mucoasei orale (sau candidoză orală). De obicei simptomele dispar în câteva săptămâni. Adesea acest episod este interpretat ca gripă, diagnosticul fiind eronat. În acest moment pacienții sunt foarte infecțioși din cauza încărcăturii virale foarte mari.

Infecțiile cutanate și infecțiile oportuniste

Aceste infecții sunt frecvente din cauza deficitului imunologic indus de HIV. Apare frecvent moluscum contagiosum, în special la nivelul feței, iar leziunile pot fi de dimensiuni mari (diametrul >1 cm) și extinse (aspect rar întâlnit la persoanele imunocompetente). Alte infecții întâlnite des sunt herpes simplex, herpes zoster și veruci, care sunt mai severe și mai extinse. Infecțiile bacteriene (ex. furunculoza stafilococică) și infecțiile fungice (tinea sau *Candida*) sunt și ele frecvente. O problemă deosebită o constituie candidoza orofaringiană recurentă și refractară la tratament.

Infecțiile oportuniste care ar putea afecta pielea includ citomegalovirusul (pustule sau ulcere necrotice) sau *Cryptococcus* (papule eritematoase, leziuni psoriaziforme sau de tip moluscum). Diagnosticul poate fi dificil și necesită efectuarea de biopsii cutanate și culturi.

Dermatoze inflamatorii

Eczema seboreică (vezi p. 662) severă și extinsă este frecventă și poate fi semnul de debut al infecției cu HIV. Psoriazisul este de obicei mai sever la pacienții cu HIV, fiind nevoie de o colaborare strânsă între medicul dermatolog și cel infecționist, în special la pacienții cu nivel scăzut al CD4 (<200/mm^3), din cauza riscului de accentuare a imunosupresiei ca urmare a terapiei sistemice (ex. ciclosporina) și a interacțiunilor medicamentoase.

Erupții postmedicamentoase

Aceste erupții sunt mult mai frecvente la pacienții cu HIV. Reacțiile (erupția maculo-papuloasă) la co-trimoxazol, dapsonă (folosită pentru profilaxia infecției cu *Pneumocystis*) și medicamente anti-retrovirale par să fie cele mai frecvente. Erupțiile postmedicamentoase pot fi severe (în special la nevirapină și efavirenz) și pot evolua spre eritrodermie (vezi p. 656) sau necroliză epidermică toxică (vezi p. 697). Alte manifestări mai puțin obișnuite includ pigmentarea unghială sau a mucoaselor, determinate de zidovudină, paronichia indusă de indinavir și lipodistrofia (la nivelul feței și abdomenului/feselor) indusă de inhibitorii de protează. Deoarece inhibitorii de protează și zidovudina sunt folosiți acum mult mai rar în combinațiile medicamentoase de primă linie, efectele secundare induse de acestea sunt rare în prezent.

Afecțiunile cutanate maligne

Infecția cu HIV asociază un risc crescut pentru afecțiuni maligne. Afecțiunile cutanate maligne (sarcomul Kaposi, vezi p. 692) au fost printre primele manifestări recunoscute în cadrul infecției HIV care au dus la descrierea sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA). Majoritatea cancerelor legate de infecția cu HIV sunt asociate cu co-infecții cu virusuri oncogene: sarcomul Kaposi (HHV-8), limfomul (virusul Epstein–Barr) și carcinomul cu celule scuamoase (HPV). Afecțiunile premaligne, precum displaziile intraepiteliale (cervical – CIN, penian – PIN, anal – AIN) sunt frecvente în infecția cu HIV. Riscul transformării maligne la cele 3 localizări este crescut și ar trebui evaluat prin screening. Sarcomul Kaposi este mult mai frecvent la bărbații homosexuali care au infecție cu HIV, comparativ cu alte grupuri, dar este rareori observat în prezent la pacienții aflați pe terapie ART.

Dermatozele HIV „specifice"

„Foliculita pruriginoasă"/foliculita HIV (denumită și erupția papuloasă pruriginoasă sau foliculita eozinofilică) se asociază frecvent cu scăderea nivelului CD4. Se manifestă prin papule pruriginoase și excoriații în jurul foliculilor piloși, și apar mai frecvent la nivelul trunchiului superior și la nivelul brațelor (**Fig. 22.31**).

Leucoplazia păroasă orală se prezintă cu plăci albe fixe cu creste verticale la nivelul marginilor laterale ale limbii. Spre deosebire de candidoză, leziunile nu pot fi detașate. Această manifestare a fost inițial descrisă în infecția cu HIV, dar poate să apară și în alte forme de imunosupresie, și se presupune că se datorează co-infecției cu virusul Epstein–Barr.

Sindromul inflamator de reconstituire imună

Unele infecții pot fi declanșate sau se pot agrava în mod paradoxal la 2–4 luni de la inițierea ART, pe măsură ce nivelul CD4 se reface – așa-numitul sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS). Cel mai frecvent sunt descrise infecțiile cu HSV ano-genitale, verucile virale, tinea folliculitis, molluscum și condiloamele acuminate. IRIS afectează până la 25% din pacienții aflați pe ART, și se crede că reflectă răspunsul unui sistem imunitar în recuperare împotriva agenților patogeni care erau deja prezenți. IRIS poate fi, de asemenea, responsabil pentru o frecvență crescută a erupțiilor inflamatorii, precum foliculita și lupusul eritematos subacut.

Lecturi suplimentare

Chang CC, Sheikh V, Sereti I et al. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11:223–232.
Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res* 2019; 177:1–21.

Fig. 22.31 Foliculită pruriginoasă în infecția cu HIV pe trunchiul superior și pe brațe.

MANIFESTĂRI CUTANATE ALE BOLILOR SISTEMICE

Majoritatea afecțiunilor dermatologice sunt limitate la nivelul pielii, dar unele sunt asociate cu o afecțiune sistemică și pot să fie manifestarea vizibilă a acelei afecțiuni.

Eritemul nodos

Eritemul nodos (vezi p. 677) se asociază cu numeroase afecțiuni (**Cadranul 22.18**). Se manifestă sub forma unor noduli dureroși sau sensibili, asemănători unor echimoze la nivelul gambelor, și se ameliorează în câteva săptămâni (**Fig. 22.32**). Este mai frecvent la femeile tinere. Se pot asocia cu artralgii, stare de rău și febră. Inflamația apare la nivelul dermului profund și țesutului subcutanat (paniculită), și poate fi confirmată prin biopsie cutanată.

Tratamentul este simptomatic și include AINS, compresie elastică ușoară și repaus. Se tratează afecțiunile asociate. De obicei, se vindecă spontan, iar cazurile persistente pot fi tratate cu medicamente antiinflamatorii (dapsonă, colchicină) sau prednisolon.

Eritemul polimorf

Eritemul polimorf (multiform) este o erupție cutanată acută, autolimitată, caracterizată prin leziuni specifice „în semn de tras la țintă",

? Cadranul 22.18 Cauzele eritemului nodos

- Infecții streptococice[a]
- Medicamente (ex. sulfonamide, contraceptive orale)
- Sarcoidoza[a]
- Idiopatic[a]
- Gastroenterita bacteriană, ex. *Salmonella, Shigella, Yersinia*
- Infecții fungice (histoplasmoza, blastomicoza)
- Tuberculoza
- Lepra
- Boli inflamatorii intestinale
- Infecția cu *Chlamydia*

[a]Cauze frecvente.

Fig. 22.32 Eritemul nodos la un pacient cu infecție cu HIV, sub tratament cu co-trimoxazol.

la nivelul porțiunii distale a membrelor, palmelor și plantelor (zonele acrale). Au aspect de inele eritematoase concentrice având un centru mai închis la culoare, fiind posibilă formarea unei bule centrale. Există o inflamație variabilă cu ulcerații la nivelul cavității bucale, buzelor și altor mucoase. În eritemul polimorf major ulcerațiile situate la nivelul mucoaselor sunt severe și se pot asocia cu febră și manifestări sistemice (**Fig. 22.33**). Factorul declanșator cel mai frecvent este infecția cu virusul herpes simplex. Alte cauze sunt infecția virală orf (vezi p. 672) și medicamentele (ex. anticonvulsivante). În 50% din cazuri nu se poate identifica cauza. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* poate declanșa ulcerații mucoase severe de tip eritem polimorf-like, cu minime manifestări cutanate: mucozită asociată *M. pneumoniae* (M. pneumoniae – associated mucositis – MPAM).

Tratamentul este suportiv, cu analgezice și reechilibrare hidroelectrolitică până la ameliorarea disfagiei. MPAM necesită terapie antibiotică. Infecția cu *M. pneumoniae* poate fi confirmată prin PCR. Tabloul clinic al eritemului polimorf și sindromului Stevens-Johnson este prezentat în **Cadranul 22.19**.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) este o afecțiune cutanată rară, ulcerativă, de cauză necunoscută, adesea asociată cu boli inflamatorii sistemice, în special cu boli inflamatorii intestinale. De asemenea, se poate asocia cu artrita inflamatorie și cu afecțiuni maligne hematologice. Este clasificată ca o boală „neutrofilică" și prezintă aspecte clinico-patologice similare bolilor auto-inflamatorii, caracterizate printr-un răspuns al gazdei asemănător celui dintr-o infecție, dar în absența agentului microbian. Cea mai frecventă manifestare clinică este sub forma unor noduli inflamatori dureroși care evoluează rapid spre ulcere largi, purulente („pyoderma"), cu o margine violacee subminată. PG poate să apară spontan sau post-chirurgical, la nivelul unei plăgi sau stome, fiind interpretată greșit ca și infecția plăgii.

Leziunile cutanate sunt bogate în neutrofile, dar aspectele histologice sunt nespecifice, ca urmare diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice. Corticosteroizii topici superpotenți pot fi utili în cazurile foarte ușoare. Terapia sistemică cu corticosteroizi în doze medii și mari și/sau cu ciclosporină este de obicei necesară. Terapia anti-TNF, precum infliximab, poate fi utilizată în cazurile refractare. Evoluția clinică este imprevizibilă și nu depinde de activitatea bolii inflamatorii intestinale asociate. Ulcerele din PG se vindecă cu cicatrici în formă de rețea (cribriformă) (**Fig. 22.34**).

Fig. 22.33 Eritemul polimorf major. (A) Leziuni în formă de țintă la nivelul palmei. (B) Afectarea mucoasă peribucală.

Sindromul Sweet (dermatoza acută febrilă neutrofilică)

Sindromul Sweet este o afecțiune rară, caracterizată prin febră, stare de rău și o erupție acută ce constă în plăci eritemato-violacee, sensibile, la nivelul capului, gâtului și trunchiului superior. (**Fig. 22.35**). La fel ca în PG, leziunile cutanate conțin numeroase neutrofile (dermatoză neutrofilică). De obicei nu există o boală subiacentă, însă uneori se poate asocia cu o afecțiune malignă hematologică sau poate fi indus de medicamente, inclusiv factorul stimulant al coloniei de granulocite. Se tratează cu corticosteroizi sistemici sau cu medicamente anti-neutrofile (dapsonă, colchicină).

Sindromul Behçet

Sindromul Behçet (vezi p. 466) este o afecțiune inflamatorie caracterizată prin ulcere orale recurente, leziuni oculare, ulcere genitale și leziuni cutanate. Manifestările cutanate includ eritemul nodos, leziuni papulo-pustulare acneiforme, tromboflebită și patergie cutanată (inflamație prelungită sau pustulizare la locul înțepăturii acului sau la nivelul unor traumatisme minore). Sindromul este cel mai probabil o vasculită putând fi afectate mai multe organe. Cazurile mai ușoare și leziunile cutanate răspund bine la tratamentul cu colchicină sau dapsonă.

Sarcoidoza

Sarcoidoza (vezi p. 985) este o boală granulomatoasă multisistemică de etiologie necunoscută. Afectarea cutanată apare în 20–30% din cazuri și de obicei constă în papule, noduli și plăci roșii-brune. Poate exista o afectare extinsă a nasului (lupus pernio). Leziunile pot deveni hipo- sau hiperpigmentate, în special la persoanele cu pielea închisă la culoare. În sarcoidoza acută se pot observa uneori leziuni de eritem nodos (vezi p. 677). Deși sarcoidoza se poate localiza doar la nivelul pielii, toți pacienții ar trebui investigați și pentru afectarea sistemică (vezi p. 987). Leziunile cutanate răspund slab la tratamentul local, dar corticosteroizii superpotenți și cei intralezionali, sau tacrolimusul topic pot fi utili.

Lecturi suplimentare

Marzano AV, Borghi A, Wallach D et al. A comprehensive review of neutrophilic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54:114–130.

Cadranul 22.19 Spectrul clinic al eritemului polimorf, al sindromului Stevens-Johnson și al necrolizei epidermice toxice

Diagnostic	Leziuni cutanate	Leziuni mucoase	Alte semne/simptome
Eritem polimorf (erythema multiforme, EM)	Leziuni în formă de țintă cu trei inele concentrice, frecvent la mâini și picioare	Doar în EM major	Infecții recente (virusul herpes simplex, *Mycoplasma*)
Sindrom Stevens-Johnson (SJS)	Macule/bule diseminate la nivelul feței, trunchiului, porțiunea proximală a membrelor (<10% din aria suprafeței corporale) Ocazional leziuni în țintă cu două inele	Întotdeauna	Febră Sensibilitate cutanată Expunere recentă la medicamente
Necroliza epidermică toxică (toxic epidermal necrolysis, TEN)	La fel ca în SJS, dar afectează >30% din suprafața corpului	Întotdeauna	La fel ca în SJS Leziuni respiratorii și gastrointestinale Hipotensiune Alterarea funcțiilor cognitive
Suprapunere (overlap) SJS/TEN	La fel ca în SJS (10–30% din suprafața corpului este afectată)	Întotdeauna	

Fig. 22.34 Pyoderma gangrenosum.

Fig. 22.35 Sindromul Sweet. Leziunile constau în papule și plăci eritematoase, dureroase, care pot deveni pseudoveziculoase sau pustuloase. Leziunile tind să fie multiple, dar uneori se observă leziuni izolate. *(Din Habif TP, Dinulos JGH, Chapman MS et al. Skin Disease: Diagnosis and Treatment. Elsevier Inc.; 2018; Fig. 11.33.)*

Bolile endocrine

Boala tiroidiană

(Vezi și Capitolul 21) Pacienții cu ***hipotiroidism*** au pielea rece și uscată, iar părul este fragil, cu subțiere difuză și pierderea treimii externe a sprâncenelor. Poate să apară un aspect asemănător celui din icter din cauza excesului de caroten, cu pielea fermă, gelatinoasă (mixedematoasă). ***Hipertiroidismul*** se poate asocia cu hiperhidroză, onicoliză și alopecie difuză. Manifestările extratiroidiene ale bolii Graves includ dermopatia (mixedem pretibial), care se prezintă clasic sub forma unei infiltrări fără godeu, plăci la nivelul tibiilor iar în cazuri severe, acropatia tiroidiană, caracterizată prin edemul țesuturilor moi ale degetelor de la mâini și picioare, aspect de degete hipocratice (clubbing), cu reacție periostală.

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat (vezi și p. 735) poate avea multiple manifestări cutanate și complicații facilitate în principal de hiperglicemie și hiperinsulinemie. Acestea includ:

- infecții fungice (ex. candidoza, vezi p. 674)
- infecții bacteriene (ex. furuculoză recurentă, vezi p. 670)
- ulcere neuropate și arteriale
- vindecare slabă sau întârziată
- xantoame

Fig. 22.36 Necrobioza lipoidică la nivelul tibiei în diabetul zaharat de tip 1.

Dermatozele specifice diabetului sunt:

- necrobioza lipoidică (placă eritematoasă, care se extinde la nivelul tibiei și care devine gălbuie și atrofică în centru, putând ulcera, **Fig. 22.36**)
- granulom anular difuz (vezi p. 667)
- scleroza diabetică/cheiroartropatia (piele dură, ceroasă, la nivelul degetelor, cu limitarea mișcării articulare din cauza colagenului îngroșat).

Sindromul Cushing

Manifestările cutanate cauzate de nivelul crescut al cortizolului includ hirsutismul, obezitatea centrală, facies de lună plină și „ceafa de bizon". Pot să apară striuri violacee sau vergeturi, atrofie cutanată, teleangiectazii și o susceptibilitate crescută pentru foliculite și candidoză (vezi p. 670 și p. 674). Ca urmare a creșterii nivelelor circulante ale hormonului adrenocorticotropic (adrenocorticotropic hormone, ACTH; sindromul ACTH ectopic sau boala Cushing, vezi p. 602), poate să apară hiperpigmentare.

Vergeturile (striae distensae) sunt cauzate de ruptura fibrelor de colagen dermic și a fibrelor de țesut elastic. Acestea sunt prezente de obicei la nivelul abdomenului, coapselor și zonei mamare la femeile aflate la pubertate sau în timpul sarcinii, la persoanele obeze, precum și la nivelul zonei lombosacrate la băieții adolescenți. Cauza nu este pe deplin elucidată, dar se asociază cu o creștere rapidă. Nu există un tratament eficient, dar în timp se pot atenua de la roz/violaceu la niște linii argintiu-deschis. Vergeturile apar și în sindromul Marfan.

Boala Addison

Hiperpigmentarea generalizată apare secundar nivelului circulant crescut de ACTH (vezi și p. 599). Aceasta poate fi proeminentă la nivelul pliurilor palmare, mucoasei orale, buzelor, flexurilor mari, zonei genitale și patului unghial.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans se caracterizează prin piele îngroșată, hiperpigmentată, cu o textură catifelată, în jurul zonelor flexurale mari (**Fig. 22.37**). În stadiile avansate poate avea aspect verucos. Cele mai frecvente și ușoare forme se asociază cu obezitate și rezistență la insulină. Formele severe cu afectarea mucoasei și debut tardiv, reprezintă

Fig. 22.37 Acanthosis nigricans la nivel axilar la un pacient obez.

un fenomen paraneoplazic, fiind cauzat de afecțiuni maligne, de obicei tumori gastro-intestinale. Acanthosis nigricans poate fi declanșat și de terapia cu niacină.

Flushing

Flushing-ul facial (înroșirea feței, îmbujorare) este un reacție fiziologică normală ca răspuns la stimuli emoționali. Poate cauza disconfort, fiind asociat cu fobie socială. Cauzele patologice includ sindromul carcinoid, alte tumori neuroendocrine și medicamente. Tratamentul formei idiopatice include camuflaj cosmetic, beta-blocante și clonidină. Terapia cognitivă și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt utili în cazurile care asociază depresie și anxietate.

Bolile metabolice

Hiperlipidemiile

Hiperlipidemia (vezi și p. 746) se poate manifesta cu xantoame, care reprezintă depozite anormale de lipide la nivelul pielii. Se poate determina un profil lipidic la toți pacienții, dar acesta poate fi normal în cea mai frecventă formă, ***xantelasma***, care se prezintă cu plăci galbene, asimptomatice, localizate periocular. Există și alte variante clinice de ***xantoame***:

- ***xantom tuberos*** (plăci și noduli fermi, galben-portocalii la nivelul zonelor extensorii)
- ***xantom tendinos*** (edem subcutanat, ferm, atașat de tendoane)
- ***xantom plan*** (macule galben-portocalii care afectează pliurile palmare)
- ***xantom eruptiv*** (papule mici, numeroase, gălbui, mai frecvent la nivelul feselor).

Porfiria cutanată tardivă

Porfiria cutanată tardivă (PCT, vezi p. 755) este o afecțiune metabolică rară, asociată cu boala hepatică; de obicei este declanșată de excesul de alcool sau de infecția cu virusul hepatitic C (HCV), iar 20% din cazuri pot avea hemocromatoză asociată (vezi p. 1300). PCT se manifestă prin bule induse de expunerea la soare, piele fragilă, cicatrici și milia, în special pe zona dorsală a mâinilor, precum și hipertricoză.

? Cadranul 22.20 Afecțiunile medicale asociate cu prurit

- Anemia feriprivă
- Afecțiuni maligne (mai ales limfomul)
- Diabetul zaharat
- Boli renale cronice
- Boli hepatice cronice (în special colangita biliară primitivă)
- Boli tiroidiene
- Infecția cu HIV
- Policitemia vera

Tratamentul constă în flebectomii repetate pentru a reduce nivelul fierului în exces, evitarea consumului de alcool și doze mici de antimalarice. Terapia antivirală este indicată pentru infecția HCV asociată.

Pruritul

Fiziopatologia pruritului este complexă și incomplet elucidată. Poate fi cauzat de mecanisme periferice (în afecțiunile cutanate), mecanisme centrale sau neuropate (ex. în scleroza multiplă), mecanisme neurogene (în colestază/stimularea receptorului μ-opioid) sau mecanisme psihogene (ex. parazitofobia). Studiile arată că stimularea redusă a fibrelor-C nemielinizate din piele se asociază cu senzația de prurit; stimularea crescută a acestora determinând durere. Histamina, tahikininele (ex. substanța P) și citokinele (ex. IL-31) pot fi implicate. În sistemul nervos central receptorii μ-opioizi pot regla percepția și intensitatea pruritului. Pruritul este o manifestare caracteristică multor erupții inflamatorii, în special eczemei atopice, scabiei și lichenului plan. De asemenea, apare în eczema asteatotică (vezi p. 663) și în urticaria colinergică, în care erupția poate fi minimă și trecută cu vederea.

Pruritul este frecvent la persoanele în vârstă și se datorează xerozei (uscăciunii) cutanate. Pruritul generalizat fără erupție cutanată poate să apară într-o multitudine de afecțiuni (**Cadranul 22.20**).

Tratamentul presupune utilizarea unor înlocuitori de săpunuri și aplicarea unei terapii simptomatice (ca în eczema asteatotică). În cazurile care nu răspund acestor măsuri, pot fi utile fototerapia, doze reduse de amitriptilină sau gabapentin. Dacă nu este evidentă o boală cutanată pruriginoasă, pacienții ar trebui investigați pentru o afecțiune sistemică subiacentă.

Bolile hematologice

Anemia (în special cea feriprivă), excesul de fier, policitemia vera și bolile limfoproliferative precum limfomul, pot prezenta prurit generalizat. Deficitul de fier poate determina căderea părului (vezi p. 331), glosită, cheilită angulară și unghii fragile sau concave, în formă de lingură (koilonichie).

Amiloidoza

Amiloidul poate fi depozitat în piele în formele cutanate localizate ca urmarea a gratajului repetat (amiloidoza maculară) sau în asociere cu o afecțiune sistemică subiacentă. Aproximativ 50% din pacienții cu amiloidoză sistemică vor avea afectare cutanată. Depozitele de amiloid din cavitatea orală determină macroglosie și papule la nivelul mucoasei orale. Depozitele din interiorul și din jurul vaselor sanguine determină fragilitate, cu apariția peteșiilor și purpurei, în special la nivelul pielii perioculare și flexurilor mari. În amiloidoza sistemică primară există de obicei o proliferare monoclonală de celule plasmatice. Tratamentul este unul multidisciplinar și este adresat bolii asociate.

Boala hepatică cronică

Boala hepatica cronică se manifestă prin icter, eritem palmar, nevi spider, unghii albe și hiperpigmentare. Pruritul este frecvent în boala colestatică, inclusiv în colestaza din sarcină (vezi p. 1455).

Boala renală cronică

Boala renală terminală (end-stage renal disease, ESRD, vezi și p. 1397) se asociază frecvent cu prurit refractar la tratament. De asemenea, pot apărea paloare, hiperpigmentare și echimoze. ESRD poate fi rar asociată cu manifestări non-inflamatorii, fragilitate cutanată și bule asemănătoare celor din PCT (pseudo-porfirie). Pacienții cu transplant renal prezintă un risc crescut pentru infecții recurente cu HPV și carcinoame cu celule scuamoase (vezi p. 690) din cauza imunosupresiei. Calcifilaxia este o afecțiune severă, determinată de calcificarea și ocluzia vaselor, caracterizată prin plăci extrem de dureroase și ulcerate (vezi p. 1396). Dermopatia fibrozantă nefrogenă/fibroza sistemică nefrogenă este o afecțiune cutanată severă, asemănătoare sclerodermiei, care afectează pacienții cu boli renale severe. Boala evoluează rapid, cu edem și îngroșare dură, lemnoasă a pielii, iar organele interne pot fi și ele afectate. Expunerea la substanțe de contrast ce conțin gadolinium, folosite în rezonanța magnetică nucleară a fost identificată ca factor declanșator.

Lecturi suplimentare

Millington GW, Collins A, Lovell CR et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis 2018. *Br J Dermatol* 2018; 178:34–60.

Boli autoimune de țesut conjunctiv

Dermatomiozita

Erupția cutanată din cadrul dermatomiozitei (vezi și p. 462) are frecvent o distribuție „în pelerină" pe zonele fotoexpuse, având o culoare violacee, heliotropă. Erupția poate fi pruriginoasă. Se poate evidenția un edem proeminent periocular, precum și modificări de tip poikilodermic (pigmentație reticulată, atrofie și telangiectazii). Pe fața dorsală a articulațiilor mici ale mâinilor și la nivelul suprafețelor extensoare apar plăci sau noduli de culoare violet (papulele Gotron) (**Fig. 18.38**). La nivelul repliurilor unghiale și a cuticulei se observă capilare dilatate. Investigațiile includ nivelul seric al enzimelor musculare, anticorpii specifici miozitei, examinarea IRM, biopsia musculară și electromiografia. Examenul histopatologic de la nivelul leziunilor cutanate este nespecific. Anticorpii specifici miozitei includ anticorpii anti-Mi-2 (înalt specifici pentru dermatomiozită), anti-MDA-5 (boală interstițială pulmonară) și anti-TIF1-gamma (afecțiune paraneoplazică, vezi p. 463).

Dermatomiozita juvenilă debutează de obicei înainte de vârsta de 10 ani. Este asociată cu calcinoza cutanată și contracturi musculare. Forma adultă apare de obicei după vârsta de 40 de ani. Unele cazuri sunt asociate cu neoplazii, în special din sfera ginecologică, ceea ce impune investigații aprofundate. Alte cazuri se asociază cu boli de țesut conjunctiv, inclusiv sclerodermie și lupus eritematos (vezi p. 456).

Afectarea cutanată poate răspunde la fotoprotecție și antimalarice de tipul hidroxiclorochinei. Miozita necesită de obicei doze mari de corticosteroizi și medicație imunosupresoare.

Sclerodermia

Termenul de sclerodermie se referă la îngroșarea sau rigidizarea pielii cauzată de fibre de colagen dermice anormale. Deși boli distincte, atât scleroza sistemică cât și morfea prezintă modificări de tip sclerodermie:

Fig. 22.38 Morfee. Hiperpigmentare și cicatrizare la nivelul trunchiului.

- ***Scleroza sistemică*** (denumită frecvent sclerodermie) prezintă manifestări cutanate și sistemice și este discutată la pagina 460. Modificările cutanate pot fi prezente în varianta localizată CREST.
- ***Morfea*** (sclerodermia cutanată localizată) este limitată la piele sau țesutul celular subcutanat și debutează de obicei la copii sau adulți tineri. Este mai frecventă la femei, iar cauza sa este necunoscută. Leziunile apar de obicei la nivelul trunchiului sub forma unor plăci indurate roșii-violacee, cu un centru alb strălucitor, indurat sau atrofic (**Fig. 22.38**). O formă severă, lineară, ce apare în copilărie se asociază cu atrofia țesuturilor profunde subiacente și poate determina creșterea inegală a membrelor sau alopecie cicatricială.

Rareori, modificări cutanate sclerodermiforme pot să apară în infecția cronică cu *Borrelia* (acrodermatitis chronica atrophicans), boala grefă contra gazdă cronică și sindromul de eozinofilie-mialgie (determinat de terapia cu triptofan).

Dermatocorticoizii potenți, corticosteroizii per os (sau în pulsterapie intravenoasă), metotrexatul și fototerapia pot produce ameliorare. Terapia sistemică este recomandată în formele subcutanate pentru a diminua cicatrizarea.

Lupusul eritematos

Lupusul este o boală autoimună inflamatorie cronică, multisistemică (vezi p. 461). Afectarea cutanată se împarte în trei categorii:

- lupus eritematos discoid cronic (chronic discoid lupus erythematosus CDLE)
- lupus eritematos cutanat subacut (subacute cutaneous lupus erythematosus SCLE)
- lupus eritematos sistemic (systemic lupus erythematosus SLE).

Etiologia bolii este necunoscută, dar factori genetici, expunerea la UV și medicamentele pot fi implicate. Toate formele de lupus sunt mai frecvente la femei.

Lupusul eritematos discoid cronic

Lupus eritematos discoid cronic (CDLE) se caracterizează prin plăci cronice eritematoase, scuamoase, atrofice, cu telangiectazii pe suprafață, localizate în special la nivelul feței sau alte zone foto-expuse (**Fig. 22.39**). Leziunile sunt frecvent hipopigmentate și la o examinare atentă se pot observa orificii foliculare obstruate cu dopuri keratozice. Afectarea scalpului determină alopecie cicatricială în plăci. Afectarea orală (plăci eritematoase sau leziuni ulcerative) apare în 25% din cazuri. O minoritate de pacienți prezintă fenomen Raynaud sau leziuni asemănătoare pernioanelor (degerături – lupus chilblain). Aproximativ 30% din pacienți au anticorpi antinucleari pozitivi și aproximativ 5% vor dezvolta boală sistemică.

Biopsia cutanată relevă un infiltrat limfocitar dens dispus perifolicular și lezarea stratului bazal al epidermului. Imunofluorescența directă poate evidenția depozite granulare de IgM și C3 la nivelul joncțiunii dermo-epidermice (banda lupică). CDLE persistă de obicei mai mulți ani, cu fluctuații de severitate înainte de a se „epuiza".

Tratamentul constă în creme fotoprotectoare cu factor de protecție ridicat și dermatocorticoizi potenți. Cazurile diseminate, neresponsive

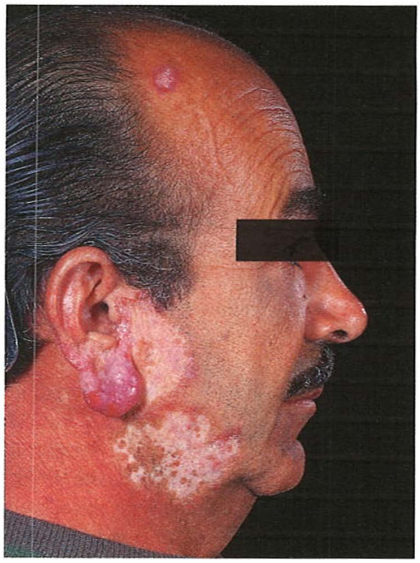


Fig. 22.39 Lupus eritematos cronic discoid. Plăci scuamoase, atrofice, hipopigmentate.

Fig. 22.40 Lupus eritematos sistemic. Macule eritematoase la nivelul obrajilor (erupție „în aripi de fluture").

sau care asociază artrită pot necesita terapie cu antimalarice (hidroxiclorochină), corticoterapie sistemică sau imunosupresoare. Talidomida a fost utilizată în cazurile de CDLE recalcitrante.

Lupusul eritematos cutanat subacut

Lupusul eritematos cutanat subacut (SCLE) este o variantă rară care se caracterizează prin leziuni diseminate anulare, papulo-scuamoase și plăci la nivelul toracelui superior și a membrelor superioare. Leziunile debutează tipic la câteva săptămâni după expunerea solară. Simptome sistemice, cum ar fi artralgiile și ulcerațiile orale, pot fi observate, dar afectarea organică semnificativă este rară. SCLE poate fi indus medicamentos. Anticorpii antinucleari anti-Ro și anti-La sunt de obicei pozitivi (vezi p. 459).

Tratamentul se face cu antimalarice, dapsonă sau corticosteroizi sistemici.

Lupusul eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES, vezi și p. 457) se prezintă rareori cu manifestări cutanate, afectarea altor organe fiind de obicei predominantă (artrită, nefrită). Erupția tipică „în aripi de fluture" afectează centrul feței, într-o distribuție asemănătoare rozaceei (**Fig. 22.40**). Inflamația sau ocluzia vasculară pot determina eritem palmar, capilare dilatate la nivelul repliului unghial, hemoragii în așchie, infarcte digitale, purpură sau livedo reticularis (vezi mai jos).

Tratamentul este descris la pagina 459.

Boli ale vaselor sanguine și limfatice

Vasculita

Vasculita (vezi și p. 464) este o boală inflamatorie a vaselor de sânge caracterizată prin lezarea endoteliului vascular. Vasculita cutanată poate fi izolată sau parte a unei boli multisistemice ce afectează și alte organe. Clasificarea utilizată cel mai frecvent se bazează pe dimensiunea vaselor sanguine implicate (vezi **Cadranele 18.39** și **18.40**) precum și pe prezența sau absența anticorpilor anti-citoplasmă neutrofile (ANCA).

Manifestările vasculitei cutanate includ papule, pustule, noduli sau plăci hemoragice, care se pot eroda și ulcera. Leziunile sunt purpurice și nu dispar la digitopresiune. Se mai poate evidenția un aspect de livedo reticularis întrerupt (vezi secțiunea următoare), cu arii de infarct și necroză. Febra și altralgiile sunt manifestări asociate frecvent. Alte manifestări clinice depind de cauza subiacentă. O examinare clinică atentă permite determinarea cauzei posibile și ghidează investigațiile ulterioare. Pentru a exclude afectarea renală se recomandă analize sanguine și urinare de rutină.

Vasculita leucocitoclastică este cea mai frecventă formă de vasculită cutanată și implică vasele mici. Afectează de obicei membrele inferioare, sub forma unei purpure palpabile simetrice, fiind rareori asociată cu afectare sistemică. Poate fi cauzată de medicamente (15%), infecții (15%), boli inflamatorii (10%) sau neoplazii (<5%), dar frecvent nu se poate identifica o cauză subiacentă (55–60%). Examenul histopatologic de la nivelul unei leziuni recente confirmă inflamația vaselor sanguine (mai degrabă decât ocluzia primară) și indică dimensiunea vasului implicat, precum și prezența unor criterii diagnostice adiționale, cum ar fi granuloamele. Tratamentul include analgezice, contenție elastică și dapsonă sau prednisolon pentru a controla inflamația sistemică și a permite vindecarea ulcerațiilor.

Livedo reticularis

Termenul de livedo reticularis descrie o modificare roșie-violacee a colorației tegumentare, cu aspect reticulat, marmorat. Afectează de obicei membrele inferioare, fiind mai vizibil la temperaturi scăzute, dar nu dispare la creșterea temperaturii (spre deosebire de livedo fiziologic). Modificarea de culoare se datorează fluxului sangvin lent la nivelul venulelor dermice. Poate fi cauzat de anomalii sanguine (vâscozitate crescută, coagulopatii, crioglobulinemie) sau ale peretelui vascular (vasculită, ex. poliarterita nodoasă, calcificări). Dacă aspectul reticular este întrerupt sau neregulat („livedo racemosa"), există mai probabil o afecțiune sistemică subiacentă. ***Vasculopatia livedoidă*** se caracterizează prin livedo întrerupt, ulcere dureroase ale membrului inferior și atrofie albă (vezi mai jos). Poate fi asociată cu sindromul antifosfolipidic și SLE.

Ulcerele de gambă

Ulcerele de gambă sunt frecvente și pot avea cauze multiple (**Cadranul 22.21**). Cel mai frecvent tip în țările dezvoltate este ulcerul venos (**Fig. 22.41**).

Ulcerele venoase

Ulcerele venoase sunt rezultatul hipertensiunii venoase persistente în venele superficiale, datorită valvelor incompetente de la nivelul venelor profunde sau perforante, sau consecutiv unei tromboze venoase profunde prealabile. Presiunea crescută determină extravazarea

Cadranul 22.21 Cauzele ulcerelor de gambă

- Hipertensiune venoasă
- Boală arterială periferică (ex. ateroscleroză)
- Boală neuropatică (ex. diabet, lepră)
- Neoplazii (ex. carcinom bazocelular sau cu celule scuamoase)
- Vasculite (ex. atrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, pyoderma gangrenosum)
- Infecții (ex. ectima, tuberculoza, micozele profunde, ulcerul Buruli, sifilisul, pian)
- Boli hematologice (ex. siclemie, sferocitoză)
- Medicamente (ex. hidroxicarbamidă)
- Alte cauze (ex. necrobioză lipoidică, traumatisme, factică)

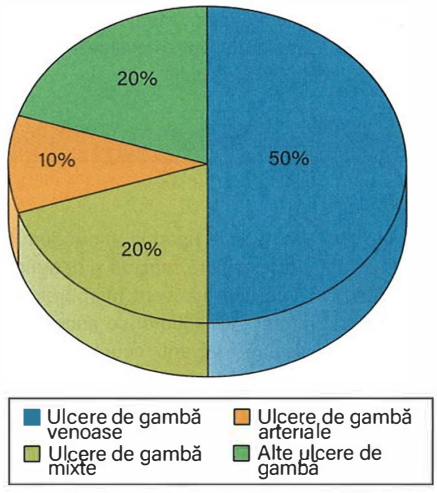


Fig. 22.41 Tipuri de ulcere de gambă *(From Griffiths C, Barker J, Bleiker T et al. (eds).* Rook's Textbook of Dermatology, *9th edn.* Chichester: John Wiley & Sons; 2016.)

fibrinogenului prin peretele capilar, ceea ce determină depozitare de fibrină perivascular și consecutiv oxigenarea deficitară a țesuturilor înconjurătoare.

Ulcerele venoase sunt frecvente mai târziu în decursul vieții, afectând 1% din populația cu vârstă peste 70 de ani. Sunt frecvent cronice și recurente, afectând semnificativ resursele sistemelor sanitare. Ulcerația se localizează cel mai frecvent la nivelul gambei, deasupra maleolei mediale (**Fig. 22.42**). La nivelul piciorului, gambei și coapsei se observă de obicei vene dilatate. Alte semne includ:

- edem al gambei
- eczemă de stază/venoasă/gravitațională (vezi p. 662)
- dermatită pigmentară – pigmentație brună datorită hemosiderinei
- lipodermatoscleroză (combinație de induratie, pigmentație roșie-brună și inflamație) – o paniculită fibrozantă a țesutului subcutanat
- atrofie albă cicatricială cu telangiectazii (*atrophie blanche*).

Tratamentul constă în pansamente compresive multistratificate graduale și poziția ridicată a membrului pentru a ameliora întoarcerea venoasă. Pansamentele compresive cu 3–4 straturi sunt potrivite pentru persoanele imobilizate și cele cu două straturi pentru cele mobile. Inainte de aplicarea terapiei compresive se recomandă efectuarea unei ecografii Doppler (sau indicele de presiune gleznă-braț) pentru a exclude o boală arterială semnificativă. Tratamentul poate fi realizat eficient la nivel comunitar de către asistenți medicali instruiți corespunzător. Pentru a menține un mediu umed la nivelul ulcerației se utilizează pansamente non-aderente. Alternarea pansamentelor (alginat, hidrogel, hidrocoloid) este utilă în cazul ulcerațiilor intens exudative. Până la 80% din ulcere pot fi vindecate în interval de 6 luni, în condițiile utilizării unei compresii adecvate. Rate mai scăzute de vindecare sunt raportate

Fig. 22.42 Ulcer venos de gambă.

în caz de mobilitate redusă, boală bilaterală sau ulcere de mari dimensiuni, prezente de peste 6 luni. Pentru a reduce edemul, diureticele sunt indicate uneori, iar pentoxifilina poate funcționa ca terapie adjuvantă. Culturile microbiene și antibioterapia sunt indicate doar în condițiile în care există semne clinice de infecție sau celulită.

Ulcerele venoase de gambă dureroase necesită terapie analgezică adecvată. Grefele de piele liberă pot grăbi vindecarea în cazurile refractare. Ciorapii elastici (adaptați individual) se recomandă toată viața, după vindecare, pentru a scădea riscul recurențele. Boala venoasă subiacentă trebuie evaluată, iar intervențiile chirurgicale vasculare moderne pot accelera vindecarea și reduc riscul recurențelor.

Ulcere arteriale

Ulcerele arteriale se prezintă sub forma unor leziuni dureroase, foarte bine delimitate, localizate mai sus pe gambă sau pe picior la pacienți cu boală arterială periferică subiacentă, în special fumători. Membrul afectat este rece, palid și lipsit de fire de păr. Pulsurile periferice sunt absente sau slabe, iar ecografia Doppler poate confirma boala arterială periferică subiacentă.

Tratamentul constă în păstrarea ulcerației curate și pansate, terapie analgezică adecvată și tratament chirurgical vascular în cazul în care este oportun. Terapia compresivă trebuie evitată.

Ulcerele neuropate

Ulcerele neuropate se localizează de obicei la nivelul unor zone de presiune ale piciorului, cum ar fi capul metatarsienelor, fiind cauzate de traumatisme repetate. Se asociază de obicei cu diabet zaharat sau neuropatie periferică. În unele țări în curs de dezvoltare, lepra este o cauză comună.

Tratamentul constă în igienă locală riguroasă și reducerea presiunii sau traumei în aria afectată. Persoanele care suferă de diabet necesită o îngrijire meticuloasă a picioarelor și pantofi corect adaptați (vezi p. 733).

Ulcerele de presiune (ulcerele de decubit)

Ulcerele de presiune sunt o manifestare severă a lezării pielii și țesuturilor moi indusă de presiune. Afectează persoanele vârstnice, imobilizate, inconștiente sau paralizate și se datorează ischemiei pielii și țesuturilor moi, indusă de o presiune persistentă deasupra unei proeminențe osoase, cel mai frecvent călcâi sau os sacrat. Persoanele sănătoase simt disconfortul indus de presiunea constantă, chiar și în timpul somnului, și eliberează presiunea prin schimbarea poziției corporale. Leziunile induse de presiune pot fi clasificate în funcție de severitate de la eritem pe piele intactă care nu dispare la digitopresiune (stadiul I) până la ulcerații profunde care se extind până la os (stadiul IV).

S-au descris numeroși factori de risc pentru dezvoltarea ulcerelor de decubit (**Cadranul 22.22**). Majoritatea ulcerelor apar în spital, aproximativ 70% apărând în primele 2 săptămâni de spitalizare și 70% apar la pacienți ortopedici, în special cei supuși terapiei de

Cadranul 22.22 Factori de risc pentru dezvoltarea ulcerelor de presiune

Imobilizare prelungită
- Paraplegie
- Artrită
- Afecțiuni fizice severe
- Apatie
- Intervenții chirurgicale și stări post-operatorii
- Imobilizare gipsată
- Terapie intensivă

Tulburări de sensibilitate
- Comă
- Boli neurologice
- Diabet zaharat
- Somn indus de medicamente

Boli vasculare
- Ateroscleroză
- Diabet zaharat
- Sclerodermie
- Vasculite

Nutriție deficitară
- Anemie
- Hipoalbuminemie
- Deficit de vitamina C sau zinc

Cadranul 22.23 Tratamentul ulcerelor de decubit

- Repaus la pat cu utilizarea de perne sau pături moi pentru a înlătura presiunea de pe proeminențele osoase (călcâi, zona sacrată) și a preveni fricțiunea
- Utilizarea de perne cu aer la pacienții în scaun cu rotile
- Utilizarea de saltele/paturi speciale, de detensionare a presiunii
- Mobilizare regulată, evitând presiunea la nivelul șoldurilor
- Nutriție adecvată
- Aplicarea de pansamente umede ocluzive non-iritante (ex. pansamente hidrocoloide)
- Analgezie adecvată (opiaceele pot fi necesare)
- Chirurgie plastică (debridare și grefare, în cazuri selecționate)
- Tratamentul afecțiunii subiacente

tracțiune. Ulcerele profunde sunt asociate cu o rată crescută de mortalitate. Manifestările inițiale caracterizate prin modificări de culoare roșii/albastre pot evolua rapid, în câteva ore spre leziuni ulcerative. Trebuie evitată lăsarea pacienților pe cărucioare rulante sau scaune dure pe perioade îndelungate.

Tratament

Vezi **Cadranul 22.23**.

Profilaxie

Prevenția este superioară terapiei, prin urmare o evaluare atentă a riscului trebuie realizată la toți pacienții nou internați. Cele mai cunoscute instrumente de evaluare a riscului sunt Scala Norton și Evaluarea Riscului de Ulcer de Presiune Waterlow, care generează un scor numeric (**Cadranul 22.24**). Personalul medical specializat în aprecierea viabilității tisulare este important să evalueze riscul, să trateze și să instruiască celelalte cadre medicale.

Boli limfatice

Limfedemul

Afectarea drenajului limfatic duce la apariția unui edem cronic, dur, fără godeu, însoțit de imunitate tisulară scăzută și depunere excesivă de țesut adipos. Afectează cel mai frecvent membrele inferioare și tinde să progreseze cu vârsta. Limfedemul se asociază cu un risc crescut de celulită, care devine frecvent recurentă. Țesutul celular subcutanat crește în grosime și devine indurat, în timp ce pielea

Cadranul 22.24 Instrumente de evaluare a riscului de a dezvolta ulcer de presiune

Scala Norton pentru ulcerele de presiune[a]

Stare fizică		Stare neurologică		Activitate		Mobilitate		Incontinență	
4	Bună	4	Alert	4	Bună, fără ajutor	4	Deplină	4	Absentă
3	Medie	3	Apatic	3	Deplasare cu ajutor	3	Puțină	3	Incontinent ocazional
2	Slabă	2	Confuz	2	Deplasare în scaun cu rotile	2	Limitată	2	Incontinent de obicei
1	Foarte slabă	1	Pierderea stării de conștiență	1	Imobilizat la pat	1	Foarte limitată; imobil	1	Fără control pentru urină și fecale

Evaluarea riscului de a dezvolta ulcer de presiune Waterlow[b]

Structură/greutate raportată la înălțime		Aprecierea vizuală a stării pielii		Continență		Mobilitate		Sex/Vârstă		Apetit	
Medie	0	Sănătoasă	0	Completă	0	Completă	0	Masculin	1	Normal	0
Peste medie	2	Atrofică	1	Ocazional incontinent	1	Restricționată/ dificilă	1	Feminin	2	Scăzut	1
Sub medie	3	Uscată	1	Cateter/ incontinență fecală	2	Agitat/ neliniștit	2	14–18	1	Anorexic	2
		Edematoasă	1	Incontinență dublă	3	Apatic	3	50–64	2		
		Umedă	1			Inert/ tracțiune	4	65–75	3		
		Cu modificări de culoare	2					75–80	4		
		Cu modificări de continuitate	3					81+	5		

Factori de risc speciali		Evaluarea riscului	
1. Nutriție deficitară, ex. cașecsie terminală	8	La risc	10
2. Tulburări senzoriale, ex. diabet, paraplegie, boală cerebrovasculară	6	Risc crescut	15
3. Doze mari de anti-inflamatoare sau corticosteroizi	3	Risc foarte crescut	20
4. Fumat peste 10 țigări pe zi	1		
5. Intervenții chirurgicale ortopedice/Fracturi sub nivelul taliei	3		

[a]Scorurile scăzute se asociază cu un risc crescut.
[b]Vezi valoarea evaluării, colț dreapta jos al tabelului.

supraiacentă capătă un aspect papilomatos. Membrul afectat poate crește semnificativ în dimensiune. Limfedemul poate fi primar (apare precoce în decursul vieții), datorat unei anomalii moștenite a vaselor limfatice (ex. boala Milroy) sau poate fi secundar, datorat unei obstrucții a vaselor limfatice (ex. filarioză sau neoplazii).

Tratamentul constă în compresie elastică și masaj sau drenaj fizic. Cauzele presiunii venoase crescute, hipoalbuminemia și inflamația locală trebuie de asemenea tratate. Antibioticele pe termen lung sunt recomandate în caz de celulită recurentă, având în vedere faptul că fiecare episod de celulită lezează suplimentar vasele limfatice. Tratamentul chirurgical ar trebui evitat.

Lecturi suplimentare

Gohel MS, Heatly F, Liu X et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *N Engl J Med* 2018: 378:2105–2114.
National Institute for Health and Care Excellence. *Clinical Knowledge Summary: Leg Ulcer – Venous*. NICE 2019; https://cks.nice.org.uk/leg-ulcer-venous.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 179: Pressure Ulcers: Prevention and Management*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/CG179.

Afecțiuni maligne sistemice

Anumite erupții cutanate pot reprezenta o manifestare non-metastatică a unei neoplazii subiacente, constituind dermatozele paraneoplazice (**Cadranul 22.25**). Rareori, neoplaziile interne pot metastaza la nivel cutanat, unde se prezintă ca papule sau noduli care pot ulcera.

Afecțiuni genetice

Neurofibromatoza tip 1

Neurofibromatoza tip 1 (boala von Recklinghausen) este o afecțiune autozomal dominantă cauzată de mutații în gena *NF1*. Adesea, se manifestă în copilărie cu multiple macule *café-au-lait* (macule brune, >5 mm în diametru și mai mult de 5 leziuni) și efelide la nivel axilar. Pot să apară dificultăți de învățare și displazie scheletală. La examinarea cu lampă cu fantă pot fi observați nodulii Lish la nivelul irisului. La adulți apar neurofibroame sub forma unor polipi cutanați și tumori dermice moi, care se pot extinde. Uneori se pot asocia boli endocrine, precum feocromocitomul, acromegalia și boala Addison.

Cadranul 22.25 Manifestări cutanate non-metastatice ale unei neoplazii subiacente

Dermatoză	Tumoră
Dermatomiozită	Plămân, tract gastrointestinal, tract genitourinar
Acanthosis nigricans	Tract gastrointestinal, plămân, ficat
Boala Paget mamară (modificări eczema-like la nivelul mamelonului și areolei mamare)	Adenocarcinom ductal mamar
Eritrodermia	Limfom/leucemie
Keratodermia palmo-plantară (palme/tălpi îngroșate)	Carcinom esofagian
Tripe palms (palme de catifea)	Pulmonar, gastric
Ihtioza (piele uscată, cu scuame)	Limfom
Erythema gyratum repens (inele concentrice de eritem, care se modifică rapid)	Plămân, sân
Eritem necrolitic migrator (zone anulare, geografice de eritem, care se extind și se însoțesc de senzație de arsură)	Glucagonom
Pemfigus paraneoplazic	Boli limfoproliferative

Scleroza tuberoasă

Complexul sclerozei tuberoase (tuberous sclerosis complex-TSC) este o afecțiune autozomal dominantă, de o severitate variabilă, caracterizată prin prezența de tumori benigne sau hamartomatoase. Principalele manifestări clinice sunt dificultățile de învățare și comportamentale, epilepsia și manifestările cutanate:

- adenoame sebacee (papule roșiatice sau fibroame în jurul nasului)
- fibroame periunghiale (noduli care se dezvoltă din patul unghial)
- petele shagreen (plăci ferme, de culoarea cărnii, localizate pe trunchi)
- hipopigmentare în formă de frunză de arțar (macule care se observă foarte bine la examinare cu lampa UV Wood)
- plăci la nivelul frunții (plăci indurate, de culoarea cărnii)
- *pete café-au-lait*.

Hamartoamele interne se pot dezvolta la nivel cardiac, pulmonar, renal, retinian și sistemului nervos central. Inhibarea căii de semnalizare a enzimei numite „ținta rapamicinei la mamifere" (mTOR), cu medicamente precum rapamicina, ajută la reducerea în dimensiuni a tumorilor asociate TSC.

Sindromul Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos (vezi și p. 432) se referă la un grup de afecțiuni genetice ale țesutului conjunctiv, care afectează structura și funcția pielii, ochilor, ligamentelor, articulațiilor, vaselor de sânge și organelor interne. Defectele sunt variate și implică anomalii ale sintezei fibrilelor de colagen și ale moleculelor matricei extracelulare. Se caracterizează prin hipermobilitate articulară, piele fragilă și laxă care se vindecă cu cicatrici cu aspect de pergament.

Pseudoxantomul elastic

Pseudoxantomul elastic este o afecțiune rară autozomal recesivă care presupune fragmentarea și calcifierea țesutului elastic din derm, vasele sanguine și ocular. Pielea este netedă, ridată și gălbuie (seamănă cu pielea de pui jumulită), fiind mai evidentă la nivel flexural, în special în zonele laterale ale gâtului. Alte manifestări includ hemoragii recurente gastro-intestinale, ocluzie vasculară și anevrism și striații angioide la nivelul retinei.

FOTOSENSIBILITATEA

Afecțiunile fotosensibile sunt caracterizate printr-o sensibilitate anormală la UV și uneori la domeniul vizibil al spectrului solar. Există câteva boli cutanate primare rare cauzate de expunerea la soare (fotodermatoze primare) și un număr mult mai mare de boli agravate de expunerea la soare (fotodermatoze fotoagravate), care includ afecțiunile țesutului conjunctiv (dermatomiozita și lupusul eritematos cutanat). Erupțiile din pelagră (vezi p. 1241) și porfirii (vezi p. 755) și anumite hipersensibilități postmedicamentoase sunt de asemenea declanșate de expunerea la UV (vezi p. 697) (**Cadranul 22.26**).

Cadranul 22.26 Diagnosticul diferențial al erupțiilor fotosensibile

Erupții fotoexacerbate/provocate

Afecțiuni autoimune ale țesutului conjunctiv
- Lupus eritematos
- Dermatomiozita

Afecțiuni metabolice
- Porfirii (vezi p. 755)
- Pelagra (vezi p. 1241)

Medicamente
- Tiazide
- Fenotiazine
- Tetracicline
- Amiodaronă

Fototoxine din plante
- Fitofotodermatita (fotosensibilitate indusă de contactul pielii cu anumite plante, precum țelină, planta „crucea pământului", planta „rută de grădină", lămâie verde, smochin)

Afecțiuni cutanate
- Rar, eczema atopică, psoriazis, lichen plan (de obicei acestea se ameliorează după expunerea la UV)

Fotodermatoze idiopatice
- Erupția polimorfă la lumină
- Dermatita actinică cronică
- Urticaria solară

BOLI CUTANATE VEZICULO-BULOASE

Leziunile buloase cutanate au cauze multiple cele mai frecvente fiind ***infecția*** (HSV, varicela, impetigo, celulita), ***înțepăturile de insecte*** – în special la nivelul gambelor – și ***traumatismele*** (arsuri și fricțiuni). Veziculele pot fi, de asemenea, o manifestare a eczemelor, în special localizate pe mâini și picioare (pomfolix/eczema dishidrotică – vezi p. 663).

Foarte rar, veziculele se datorează fragilității cutanate cauzată de anomalii genetice ale proteinelor structurale de la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și ale keratinocitelor bazale (***boli mecano-buloase***) sau distrucțiilor acestor proteine induse de către autoanticorpi (***boli imuno-buloase***). Nivelul la care apare fragilitatea cutanată și se formează bula variază în funcție de boală, influențând aspectul clinic (**Fig. 22.43**). Localizarea acestui proces poate fi demonstrat prin imunofluorescență (IMF) și microscopie optică sau electronică. Depozitele de autoanticorpi (la nivelul BMZ sau interkeratinocitare) pot fi identificate prin IMF directă din pielea afectată (perilezională), iar autoanticorpii din ser sunt identificați prin IMF indirectă.

Bolile imunobuloase

Pemfigus

Pemfigusul vulgar este o boală buloasă rară, cu posibilă evoluție spre deces. Este mai frecvent la evreii Ashkenazi și la populația subcontinentului indian. Poate apare la orice vârstă, dar de obicei debutul este la adulți. Anticorpii patogeni de tip IgG4 orientați împotriva proteinelor desmozomale (desmogleina 1 și 3) determină pierderea adeziunii interkeratinocitare în piele și mucoase, cu producerea de bule superficiale (intraepidermale), eroziuni și ulcerații pe mucoase.

Interesarea mucoasei orale este frecventă, fiind prezentă până la 50% din pacienți. Leziunile cutanate apar ca bule flasce, care se sparg ușor, lăsând eroziuni zemuinde și acoperite de cruste. Bulele se pot extinde prin aplicarea unei presiuni laterale ușoare (semnul Nikolsky).

Pemfigusul foliaceu este o variantă mai rară, în care antigenul țintă este desmogleina 1. Acest antigen nu este exprimat în mucoasa orală, ca urmare aceasta nu este afectată. Desmogleina 1 este exprimată predominant în epidermul superficial, care se detașează lăsând mai degrabă eroziuni decât bule. Interesează de obicei ariile seboreice, înainte de a deveni mai extins. Pemfigusul foliaceu endemic apare în zona Limao Verde, Brazilia, având ca trigger posibil un agent infecțios inoculat prin înțepături de insecte. O erupție asemănătoare pemfigusului foliaceu poate fi indusă de medicamente (ex captopril, penicilamina).

Pemfigusul paraneoplazic este o boală asociată malignității, foarte rară, caracterizată prin eroziuni orale dureroase și o erupție inflamatorie polimorfă. Se asociază, de obicei, cu neoplazii limfoproliferative.

IMF directă din pielea perilezională evidențiază în pemfigus depozite de IgG intercelulare. Anticorpii circulanți anti-epidermali pot fi, de asemenea, detectați, titrul lor corelându-se cu activitatea bolii.

Examenul histologic din pielea afectată arată clivajul intraepidermic deasupra stratului bazal, cu separarea keratinocitelor (acantoliză) în pemfigusul vulgar. Clivajul apare în straturile superficiale ale epidermului în pemfigusul foliaceu.

Tratament

Corticosteroizii sistemici în doze mari sunt de obicei eficienți pentru controlul pemfigusului în asociere pe termen lung cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi azatioprina, ciclofosfamida, metotrexat și rituximab (un anticorp monoclonal anti-CD20). Acestea permit reducerea dozei de steroizi.

Pemfigus bulos

Pemfigoidul bulos este mai frecvent decât pemfigusul în Europa de Vest, și de obicei afectează adulții peste 60 de ani. Pemfigoidul gestationis este o variantă rară care apare pe perioada sarcinii și postpartum. Autoanticorpii împotriva proteinelor hemidesmozomale de 230 kDa sau 180 kDa (antigenul 1 al pemfigoidului bulos și colagenul

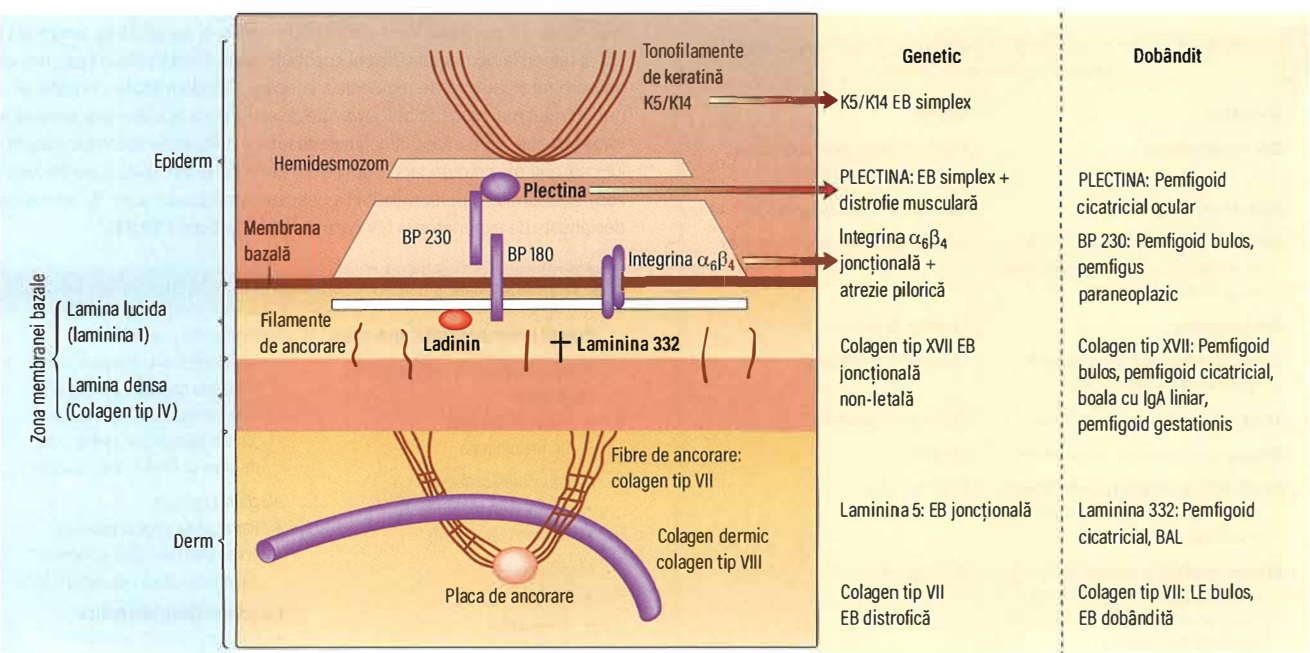


Fig. 22.43 Secțiune la nivelul zonei membranei bazale. Structurile afectate în bolile buloase. EB, epidermoliză buloasă; K, keratină; BAL; LE, lupus eritematos.

tip XVII) joacă un rol patogenetic și induce clivajul în BMZ epidermică (p. 654). Prin histologia de rutină se poate observa separarea subepidermică. IMF directă evidențiază depozite de IgG și complement la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Leziunile sunt frecvent pruriginoase și se prezintă ca bule mari, sub tensiune, seroase sau hemoragice cu o bază inflamată (urticariană). Bulele pot fi extinse cu afectarea trunchiului și ale membrelor, mai ales la nivelul abdomenului inferior și coapselor (**Fig. 22-44**). Ulcerațiile mucoaselor sunt rare, cu excepția unei variante rare de pemfigoid denumită pemfigoidul mucoaselor (pemfigoid cicatricial). Acesta se manifestă cu eroziuni și ulcerații ale mucoaselor și formarea de cicatrici oculare cu fuziunea pleoapelor, distrucții corneene și pierderea vederii.

Tratament

Corticosteroizii orali (prednisolon 0,5 mg/kg/zi) sunt de obicei administrați pentru controlul bolii. Pentru tratamentul de lungă durată se asociază azatioprina sau micofenolat mofetil, care permit reducerea dozei de steroizi. Aceste medicamente necesită monitorizare atentă la vârstnici, datorită riscului crescut de efecte adverse ce contribuie la creșterea mortalității asociate pemfigusului.

Tetraciclinele orale sunt, de asemenea, utilizate pentru efectele anti-inflamatorii și pentru că efectele secundare sunt mai reduse. Pemfigoidul localizat, o formă ușoară, poate fi tratat prin aplicarea zilnică de steroizi topici foarte potenți pe bulele sparte. Tratamentul poate fi de obicei oprit după câțiva ani, dar frecvent boala recidivează.

Fig. 22.44 Pemfigoid bulos. (A) Bule diseminate. (B) Bule mari sub tensiune.

Boala cu IgA liniar

Boala cu IgA liniar (LAD, linear IgA disease) este o boală rară asemănătoare pemfigoidului. Apare la adulți și copii. Este cauzată de autoanticorpi patogeni de tip IgA care au ca țintă proteine variate ale BMZ, incluzând colagenul de tip XVII și laminina-332 (**Fig. 22.43**). Cauza este necunoscută. LAD poate fi indusă de medicamente, mai ales vancomicină. IMF directă din piele evidențiază depozite liniare de IgA de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice. LAD se prezintă caracteristic cu bule gălbui dispuse în grămezi circulare descrise ca „șirag de perle" (**Fig. 22-44**). De obicei răspunde la tratamentul cu dapsonă (vezi în continuare).

Dermatita herpetiformă

Dermatita herpetiformă (DH) este o manifestare cutanată a bolii celiace (p. 1189). Ambele boli sunt determinate genetic și sunt declanșate de dieta cu gluten. DH se prezintă sub forma unei erupții eczematoase, pruriginoase, ce afectează predominant coatele, genunchii, scalpul și fesele. Vezicule mici pot fi vizibile, dar frecvent sunt gratate lăsând excoriații și eroziuni cu cruste. DH este mai frecventă la sexul masculin (în timp ce boala celiacă are o predominanță feminină); poate fi prezentă la orice vârstă, dar de obicei apare la adultul tânăr. Aproape toți pacienții cu DH au modificări minime de boală celiacă la nivelul intestinului subțire (atrofie/inflamație vilozitară), dar lipsesc simptomele gastrointestinale. Autoanticorpii împotriva transglutaminazei tisulare (TG) 2 apar în ser și intestin în DH și boala celiacă, în plus în DH apar anticorpi IgA adiționali anti-TG3. Aceștia din urmă pot fi demonstrați în piele prin IMF directă, ce relevă depozite granulare de IgA în dermul papilar și de-a lungul BMZ. Histologia DH arată vezicule subepidermale și un infiltrat florid de neutrofile ce formează micro-abcese în papilele dermice.

Tratament

Pacienții vor evita alimentele cu gluten (p. 1191). Tratamentul cu dapsonă sau sulfonamide, uneori în doze reduse, oferă de obicei o reducere rapidă a pruritului. Dacă dieta strictă fără gluten este respectată, medicația orală poate fi oprită după 2 ani. Dapsona induce hemoliză ușoară, dependentă de doză, care este de obicei bine tolerată, cu excepția bolii cardiovasculare. Este contraindicată la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, care au risc de hemoliză severă indusă de acest medicament. Alte efecte adverse rare ale dapsonei includ hepatită, sindrom de hipersensibilizare postmedicamentoasă (inclusiv DRESS, p. 698) și neuropatie periferică.

Lecturi suplimentare

Collin P, Salmi TT, Hervonen K et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49:23–31.

Fig. 22.45 Boala cu IgA liniar. Dispunere tipică cu grupare circulară a bulelor.

Boli mecano-buloase (epidermoliza buloasă)

Acest grup de boli cutanate genetice rare este cauzat de proteine structurale cutanate absente sau deficitare, ceea ce determină o piele fragilă cu apariția de bule după traumatisme minime. Bulele și eroziunile apar de obicei la naștere sau la scurt timp după naștere. Fragilitatea cutanată este foarte diferită, variind de la bule induse de fricțiuni ușoare la pierderi de piele extensive, severe, cu limitarea speranței de viață („copiii fluture"). Se clasifică în trei grupe de boli:

- ***Epidermoliza buloasă simplă*** este forma cea mai ușoară, caracterizată prin bule localizate pe mâini și picioare, care se vindecă fără cicatrici. Se transmite autosomal dominant, fiind determinată de sinteza unor proteine anormale ale citoscheletului (ex. keratinele 5 și 15) din stratul bazal al epidermului.
- ***Epidermoliza buloasă distrofică*** este o boală debilitantă cu limitarea speranței de viață, caracterizată prin eroziuni profunde, bule și cicatrici. Anomalia genetică este reprezentată de mutații în gena colagenului de tip VII, ceea ce induce deficiența sau absența sintezei fibrelor de ancorare din zona profundă a BMZ. Interesarea mucoaselor poate afecta laringele și esofagul determinând pierderea vocii și disfagie. Unghiile sunt absente, iar degetele pot fi sudate între ele prin cicatrici, ca într-o mănușă fără degete. Persoanele afectate au un risc înalt de a dezvolta carcinoame cu celule scuamoase agresive pe pielea cu inflamație cronică. Nu există o terapie curativă în prezent, tratamentul fiind suportiv.
- ***Epidermoliza buloasă joncțională*** este cea mai severă formă, fiind caracterizată de un clivaj în lamina lucida a BMZ datorită mutațiilor în genele care controlează sinteza unor proteine structurale (laminina 332, integrina $\alpha_6\beta_4$, colagenul de tip XVII). Este prezentă la naștere cu bule extinse și arii cu piele absentă, de obicei cu evoluție fatală la vârste timpurii.

Investigații și tratament

Investigațiile și tratamentul epidermolizei buloase se vor realiza în centre specializate. Testele cutanate ultrastructurale și testarea genetică oferă un diagnostic precis și permit aprecierea prognosticului. Sunt necesare pentru sfatul genetic. Diagnosticul prenatal și diagnosticul pre-implantare sunt disponibile pentru formele severe de epidermoliză buloasă. Opțiunile terapeutice sunt limitate la tratamentul durerii și grefe cutanate cu keratinocite de cultură. Terapia genetică și transplantul de măduvă osoasă sunt două noutăți terapeutice în stadiul de trial clinic.

TUMORI CUTANATE

Tumori cutanate benigne

Nevi melanocitari

Nevii melanocitari sunt cele mai frecvente neoplasme benigne la specia umană. ***Nevii melanocitari congenitali*** sunt prezenți la naștere la 1–2% din nou-născuți. Leziunile mici, solitare sunt comune și benigne, dar leziunile mai mari (diametru >20 cm) și nevi mai mici, dar multipli se pot asocia cu complicații neurologice ce includ epilepsia și un risc crescut de melanom. ***Nevii melanocitari dobândiți (aluniță)*** apar în copilărie, adolescență și la adultul tânăr, crescând ca număr și dimensiune. Nevii benigni au de obicei margini regulate și pigmentație. Inițial sunt macule plate, maro, cu proliferarea melanocitelor la joncțiunea dermo-epidermică (nevi joncționali). Ulterior, prin creșterea în profunzime la nivelul dermului (nevi compuși), nevii devin palpabili, eventual cu maturizare într-un nev intradermic cu pierderea pigmentului. Deși riscul de transformare malignă a nevului benign este foarte redusă, prezența a mai mult de 100 de nevi comuni se asociază cu o creștere de 7 ori a riscului de melanom.

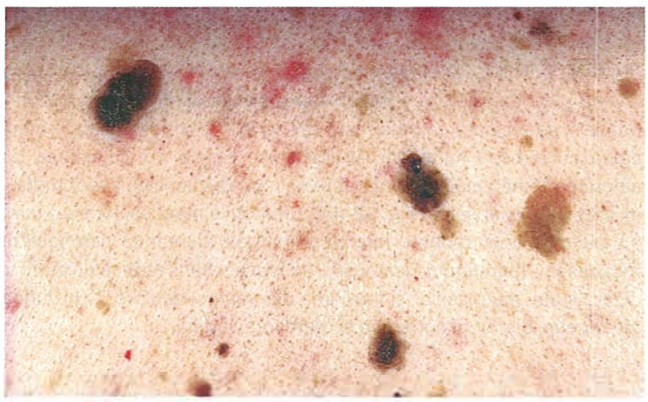


Fig. 22.46 Keratoze seboreice (papiloame cu celulele bazale).

Nevii atipici sunt dobândiți, au o pigmentare neregulată și sunt mai mari (>5 mm) decât nevii comuni, frecvent având margini slab delimitate. Pot prezenta caracteristici displazice la examenul histologic, dar aspectele clinice și histologice nu sunt întotdeauna în concordanță. Nevii atipici sunt asociați cu un risc crescut pentru melanom. Persoanele cu ***sindrom familial de nevi atipici*** (FAMM, familial atypical mole syndrome) au un număr mare de nevi atipici și un risc înalt de melanom de-a lungul vieții. Ele necesită o urmărire pe termen lung cu fotografii și dermatoscopii seriate a leziunilor atipice. Nevii atipici fără caracteristici de melanom și care nu au indicație de excizie la consultație pot fi reevaluați și fotografiați la intervale de 3 luni pentru a detecta modificări precoce ale evoluției spre melanom.

Nevul albastru este un nev dobândit albastru-gri cauzat de proliferarea mai profundă a melanocitelor în dermul mijlociu.

Keratoza/veruca seboreică (papilom cu celule bazale)

Este o leziune benignă, foarte frecventă, care afectează adulții mai în vârstă și este cauzată de o creștere excesivă a keratinocitelor bazale. Leziunile variază de la culoarea roz-gălbui la maro închis, onctuoase, și par „atașate" pe piele (**Fig. 22.46**). Suprafața este rugoasă și verucoasă, și poate conține chiste mici de keratină. Pot fi înlăturare sub anestezie locală prin chiuretaj sau tratate prin crioterapie sau electrocoagulare.

Dematofibrom (histiocitom)

Dermatofibroamele sunt noduli fermi, netezi, roz-bej, cu o pigmentație în periferie. Sunt frecvent localizați pe picioare, fiind mai des întâlnite la femei. Uneori există un istoric de traumatism sau înțepătură de insectă. Leziunea este formată din histiocite, vase de sânge și grade variate de fibroză. Nu este necesară excizia, decât dacă leziunile sunt simptomatice sau diagnosticul este incert.

Chist epidermoid (chist sebaceu) și chist pilar

Chistele epidermoide sunt formațiuni chistice formate prin ocluzia foliculară. Au un punct central și conțin un material keratinos „brânzos". Chistele pot crește în dimensiuni și se pot inflama și infecta secundar. Chistele pilare sunt leziuni similare care apar pe scalp. Pot fi multiple și familiale. Chistele simptomatice pot fi excizate sub anestezie locală.

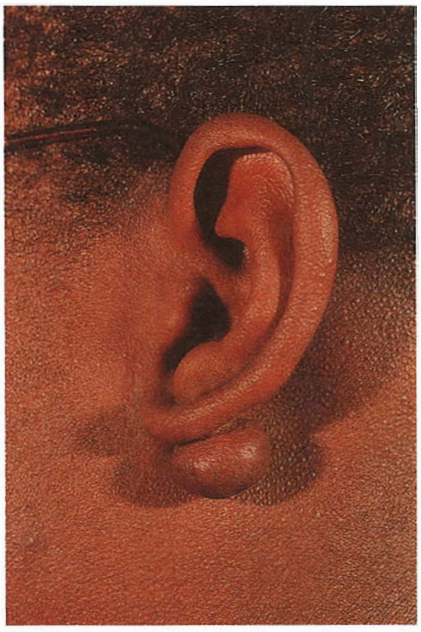


Fig. 22.47 Cicatrice cheloidă pe lobul urechii.

Granulom piogenic

Granuloamele piogenice sunt proliferări vasculare benigne cu aspect de noduli roșii, friabili, sângerează ușor, având o creștere rapidă. Pot apare după traumatisme minore, frecvent apar pe față și degete. Se recomandă excizia, iar leziunile vor fi trimise la histopatologie pentru a exclude un melanom malign amelanotic.

Angioame senile (cherry angioma, Campbell de Morgan spots)

Angioamele senile sunt angiokeratoame benigne care apar sub formă de papule mici, roșii, bine delimitate, mai ales pe trunchi și cresc ca număr cu vârsta. Nu necesită tratament.

Cicatrici cheloide și kipertrofice

Vindecarea anormală a unei răni cu fibroză dermică excesivă conduce la cicatrici hipertrofice și formarea de cheloizi. Cicatricile hipetrofice rămân limitate la marginile rănii inițiale și de obicei regresează spontan. Cheloizii (**Fig. 22.47**) pot apare spontan sau după un traumatism minim, proliferează și depășesc marginile rănii inițiale. Sunt frecvent pruriginoase și au tendința să afecteze adulții tineri cu piele închisă la culoare. Localizările predilecte includ umerii, toracele posterior și anterior, lobii urechii și bărbia. Opțiunile terapeutice sunt: gel sau pansamente cu silicon, îmbrăcăminte compresivă, crioterapie și corticosteroizi intralezionali. Vor fi evitate intervențiile chirurugicale care nu sunt esențiale.

Leziuni cutanate displazice/premaligne

Keratoze actinice (solare)

Sunt frecvente la persoanele în vârstă, cu piele deschisă, pe ariile expuse la soare, mai ales aria de alopecie androgenică. Apar ca papule sau pete scuamoase, eritematoase, iar la palpare sunt aspre și rugoase. Pielea din jur are de obicei modificări induse de expunerea cronică la soare (**Fig. 22.48**), cu riduri și lentigine solare. Un procent mic (<1%) de keratoze actinice se pot transforma malign în carcinoame cu celule scuamoase. Tratamentul include crioterapia, chiuretajul și cauterizarea electrică. Tratamentele câmpului de leziuni actinice are ca scop dispariția leziunilor vizibile și subclinice pe o arie largă, și includ 5-fluorouracil topic, imiquimod și diclofenac. Terapia fotodinamică (PDT) utilizând acidul 5-aminolevulinic sau esterii metil ai acestuia este o altă opțiune, dar este scumpă și poate fi dureroasă.

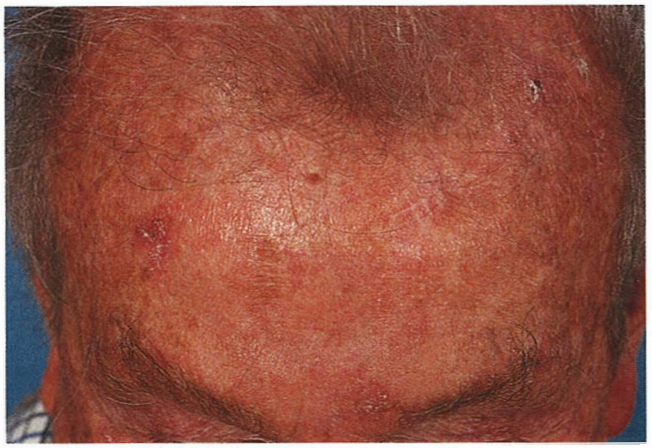


Fig. 22.48 Keratoze actinice pe fond de piele afectată de expunerea prelungită la soare.

Fig. 22.49 Eritroplazia glandului penian (neoplazie intraepitelială peniană).

Boala Bowen (carcinom intraepitelial)

Este o formă indolentă de carcinom cu celule scuamoase intraepidermic (*in situ*) care rareori progresează spre boala invazivă. Afectează tipic membrele inferioare la femeile cu piele deschisă la culoare sau trunchiul la bărbați, și se pare că este cauzată de expunerea cronică la UV. Leziunile se prezintă ca pete sau plăci eritemato-scuamoase, bine delimitate, cu creștere lentă, asemănătoare psoriazisului, dar nu au scuamele groase, argintii. O variantă de boală Bowen poate afecta mucoasa genitală, fiind vorba de neoplazie intraepitelială vulvară, peniană sau anală. Aceasta se prezintă ca pete eritematoase nespecifice („eritroplazia", **Fig. 22.49**) sau papule verucoase (papuloza bowenoidă). Există o legătură patogenetică importantă cu infecția cu HPV-16 și HPV-18. Boala Bowen genitală este mai frecventă la persoanele imunosupresate, inclusiv cele cu HIV, iar boala perianală se poate extinde în rect. Opțiunile terapeutice sunt similare cu cele pentru keratoza actinică.

Keratoacantom

Keratoacantoamele sunt tumori epidermale cu creștere rapidă, care se dezvoltă ca o papulă roșie cu o depresiune centrală crateriformă acoperită de un dop keratinos crustos. Apar pe pielea expusă la soare, la vârstnici și frecvent ajung la un diametru de 2–3 cm. Deși regresează spontan după aproximativ 3 luni, lăsând o cicatrice punctată, ele sunt de obicei excizate, fiind foarte dificil de a le diferenția de carcinomul cu celule scuamoase.

Fig. 22.50 Keratoacantom.

Fig. 22.51 Carcinom bazocelular ulcerat.

Tumori cutanate maligne

Carcinomul bazocelular

Carcinoamele bazocelulare (CBCs) reprezintă cea mai frecventă formă de cancer de piele, iar incidența crește pe glob în fiecare an cu 10%. Persoanele vârstnice cu pielea deschisă la culoare, care locuiesc în zone însorite au riscul cel mai mare. De asemenea, sunt implicați și factori genetici. Etiologia exactă a CBCs este necunoscută, dar se pare că apar din celulele pluripotente ale epidermului bazal sau alestructurilor foliculare. Mutațiile în *PTCH1*, omologul uman al genei „Patched" care reglează calea de semnalizare intracelulară Hedgehog, au fost detectate în CBCs sporadice și sindromul Gorlin (sindrom CBC ereditar). CBCs apar tipic ca un nodul perlat sau lucios, cu creștere lentă, localizat pe extremitatea cefalică și gât, care sângerează ușor după traumatisme minore și nu are tendință la vindecare (CBC nodulo-chistic). Marginile leziunilor ulcerate sunt ridicate cu un aspect perlat (**Fig. 22.51**) având teleangiectazii neregulate, arborizate. Se descriu și variante pigmentate, superficiale și morfeice (cicatrice-like). Deși CBCs au un potențial metastatic minimal, determină o morbiditate semnificativă prin invazia locală a țesuturilor adiacente: de aici denumirea de „rodent ulcer".

Tratament

Tratamentul recomandat pentru majoritatea CBCs este excizia largă cu examen histologic pentru a verifica înlăturarea completă a tumorii cu margini adecvate. Chirurgia micrografică Mohs este preferabilă pentru CBCs morfeic, tumorile ce interesează crestele nazale și în cazurile cu risc crescut de recidivă. CBCs superficial poate fi tratat non-chirurgical prin crioterapie, terapie fotodinamică și imiquimod topic. Radioterapia rămâne o opțiune la cei care nu tolerează chirurgia. Vismodegib inhibă calea de semnalizare Hedgehog și normalizează proliferarea keratinocitară. Poate opri sau chiar vindeca CBCs avansate sau neoperabile, dar este foarte scump și poate fi slab tolerat datorită efectelor adverse.

Fig. 22.52 Carcinom cu celule scuamoase.

Carcinom cu celule scuamoase (carcinom spinocelular)

Carcinomul cu celule scuamoase (CCS) este al doilea cancer cutanat ca frecvență. Derivă din keratinocite la fel ca și CBC. Are un potențial metastatic mai mare decât CBC și o corelație mai clară cu modificările degenerative cutanate induse de expunerea cronică cumulativă la UV. CCS interesează mai ales zonele expuse la soare ale persoanelor în vârstă cu piele deschisă la culoare. Poate apare pe keratoze solare preexistente sau boala Bowen, și poate complica evoluția ariilor de inflamație cronică, cum ar fi lupusul vulgar. Rareori, tumori multiple pot apare datorită ingestiei de arsenic la vârste tinere. Tumori multiple agresive apar, de asemenea, la persoane imunosupresate, cum ar fi primitorii de transplant.

Clinic, CCSs se prezintă ca noduli sau plăci inflamate, keratotice sau verucoase, slab delimitate, extinse, care pot ulcera sau sângera ușor (**Fig. 22.52**). Riscul de metastază în ganglionii limfatici crește în CCS de risc înalt, ceea ce implică o urmărire de durată lungă (**Cadranul 22.27**).

Tratament

În UK pacienții cu suspiciune de CCS sunt trimiși urgent pentru evaluare de către echipa multidisciplinară pentru cancer cutanat a spitalului local. Tratamentul constă în excizia chirurgicală completă cu margini largi (≥5 mm). Radioterapia este de asemenea utilizată. Educația privind evitarea expunerii la soare este esențială pentru reducerea riscului de a dezvolta noi CCS.

Lentigo malign

Maculele pigmentate apar pe zonele deteriorate de soare, de obicei pe față la vârstnici („Hutchinson's melanotic freckle" – pistrui melanotici Hutchinson). La început seamănă cu lentigo solar (vezi p. 693), dar se extind considerabil în câțiva ani și au margini asimetrice și pigmentație

Cadranul 22.27 Caracteristici de risc înalt ale carcinomului cu celule scuamoase primar (CCS)

- Diametrul tumorii >2 cm
- Imunosupresie
- CCS recurent
- CCS pe ureche (buze, pleoape și scalp pot avea de asemenea un risc crescut)
- Caracteristici histologice: tumoră >4 mm grosime, diferențiere redusă, extindere în țesutul subcutanat, invazie perineurală

Cadranul 22.28 Criterii clinice pentru diagnosticul melanomului malign

Criterii ABCDE (USA)

- Asimetria nevului
- Margine (border) neregulată
- Variație de culori
- Diametru >6 mm
- Elevare

Scorul Glasgow de verificare în 7 puncte

Criterii majore

- Schimbare de mărime
- Schimbare de formă
- Schimbare de culoare

Criterii minore

- Diametru >6 mm
- Inflamație
- Sângerare sau madidare
- Prurit ușor sau senzație alterată

neregulată. Lentigo malign reprezintă o formă intraepidermală cu creștere lentă de melanom, similară cu melanomul *in situ*, unde celulele maligne cresc radial, fără invazie dermică. Totuși, forma invazivă, melanom pe lentigo malign (vezi secțiunea următoare) poate apare, mai ales pe leziunile mai mari. Tratamentul constă în excizia chirurgicală, dacă este posibilă, dar sunt dificil de definit clinic marginile tumorii. Microscopia confocală sau excizia prin tehnica Mohs poate să ofere un control mai bun al marginilor. Excizia completă cu margini largi poate să producă desfigurări. Chiar dacă rata sa curativă este redusă, imiquimod topic poate fi o alternativă când chirurgia este contraindicată.

Melanom malign

Melanomul malign (sau melanomul) este cea mai gravă formă de cancer cutanat, și deși reprezintă doar 4% din cazurile de cancer cutanat, este cauza a 80% din decesele prin cancer cutanat. Incidența crește cu vârsta, dar poate afecta și tineri. Incidența în creștere din ultimii ani ar putea fi datorată expuneri recreaționale la soare mai intensivă, în special expunerea intensă intermitentă și arsurile solare din copilărie. Alți factori de risc includ: pielea deschisă la culoare, nevii melanocitari multipli, istoricul familial de melanom și imunosupresia. Aproximativ 75% din melanoamele cutanate apar de novo pe piele normală, restul apar pe nevi preexistenți. În patogeneză au fost implicate mai multe oncogene și proteine supresoare tumorale. Aproximativ 60% din melanoamele umane au o mutație activatoare în protein kinaza BRAF V600, care este acum o țintă pentru „chimioterapia personalizată" (vezi mai jos).

Diagnosticul de melanom nu este întotdeauna ușor, dar semnele clinice listate în **Cadranul 22.28** ajută la diferențierea dintre melanom și nevii benigni. Examinarea cu dermatoscopul (sursă portabilă de lumină polarizată cu mărire) ajută diagnosticul clinic, având o importanță esențială pentru clinicieni în evaluarea leziunilor pigmentate.

Sunt descrise patru tipuri clinice:

- ***Melanom pe lentigo malign*** este o tumoră invazivă care se dezvoltă pe un lentigo malign preexistent. De obicei apare ca un nodul nou.
- ***Melanom malign extensiv în suprafață*** este o leziune pigmentată mare, neregulată, plată, care crește inițial în lateral iar apoi apare dezvoltarea invaziei verticale.
- ***Melanom malign nodular*** (**Fig. 22.53**) este tipul cel mai agresiv. Se prezintă ca un nodul pigmentat cu creștere rapidă care sângerează sau ulcerează. Rareori, este amelanotic (non-pigmentat) și poate mima granulomul piogenic.
- ***Melanom malign acral lentiginos*** apare ca o leziune pigmentată localizată pe palmă, talpă sau subunghial. De obicei apare tardiv. Poate să nu fie legat de expunerea la soare.

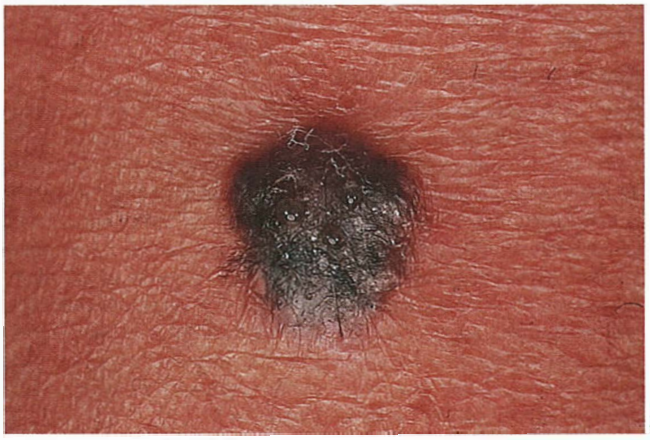


Fig. 22.53 Melanom malign nodular.

Tratament

În UK, toate persoanele cu suspiciune de melanom sunt trimise urgent la echipa multidisciplinară pentru cancer cutanat a spitalului local. Chirurgia reprezintă tratamentul definitiv pentru melanomul primar, iar excizia precoce, largă, a tumorilor cutanate este de obicei curativă. Leziunile suspecte trebuie excizate prompt și complet cu o margine îngustă (2 mm) pentru a fi evaluate de un dermatopatolog cu experiență în diagnosticul melanomului. Stadializarea melanomului primar depinde de grosimea melanomului (indice Breslow) –profunzimea invaziei dermului – și dacă tumora este ulcerată. Sistemul de stadializare publicat în 2017, ***the 8th American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging syste***m, definește 4 categorii mari de tumori, T1–4, care variază de la T1a (<0,8 mm grosime, fără ulcerație) la T4b (>4 mm, cu ulcerație). Aceste categorii ghidează excizia largă, ulterioară, a marginilor și beneficiul probabil al biopsiei ganglionului limfatic santinelă (SLNB) pentru a detecta metastaze oculte în ganglionii limfatici adiacenți. Ultimele guidelines NICE recomandă ca SLBN să fie realizată la pacienții cu melanom în stadiul 1B-2C cu grosimea Breslow mai mare de 1 mm. Pacienții cu limfadenopatie evidentă clinic sau SLBN pozitivă vor fi evaluați în continuare prin positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) pentru a detecta metastazele la distanță.

Tratamentul melanomul metastatic (stadiile 3 și 4) a fost revoluționat în ultimii ani prin apariția terapiei țintită. Aceasta include inhibitorii orali de tirozinkinază – vemurafenib și dabrafenib, și inhibitorul MEK – trametinib pentru pacienții al căror melanom a prezentat mutația *BRAF V600*. Aceste terapii sunt mai eficiente decât chimioterapia clasică când se adminstrează în combinație, dar toxicitatea și rezistența tumorii reprezintă limitările tratamentului. Imunoterapia cu immune checkpoint-blocking agents, incluzând anticorpi CTLA4 (ipilimumab) și programmed death 1 protein antibody (PD-1 antibody – pembrolizumab, nivolumab) au condus la o îmbunătățire semnificativă

Cadranul 22.29 Radiația ultravioletă și vizibilă

Tip	Lungime de undă	Proprietăți
Radiația vizibilă (lumina vizibilă)	400–700 nm	Lumină vizibilă
Ultraviolete A (UVA)	400–315 nm	Lungime de undă lungă, lumină neagră, nu este absorbită de stratul de ozon
Ultraviolete B (UVB)	315–280 nm	Lungime de undă medie, majoritatea absorbită de stratul de ozon
Ultraviolete C (UVC)	280–100 nm	Lungime de undă scurtă, germicidă, absorbită complet de către stratul de ozon și atmosferă

în supraviețuirea pacienților cu melanom avansat și la o toxicitate tolerabilă.

Expunerea UV și fotoprotecția

Spectrul solar la suprafața terestră include lumina vizibilă și lumina ultravioletă (UV) cu lungime de undă medie și lungă (UVA și UVB). Lungimea de undă scurtă (UVC) este filtrată de atmosferă (**Cadranul 22.29**). UVA și UVB au potențial mutagenic și carcinogenic, în special la persoanele cu piele deschisă la culoare. Ele cauzează arsuri solare (predominant UVB), îmbătrânire prematură sau deteriorări cutanate fotoinduse (predominant UVA). Radiația UV are efecte imunosupresoare care favorizează dezvoltarea cancerelor cutanate. Medicația sistemică poate induce o sensibilizare anormală la UV și erupții fototoxice sau fotoalergice. Acesta ar putea fi mecanismul care să explice riscul crescut, recent descris, de cancer cutanat non-melanoma la pacienții sub terapie cu tiazide pe termen lung.

Cremele de fotoprotecție protejează împotriva radiațiilor UVA și UVB dar nu înlocuiesc îmbrăcămintea protectoare și restricția de expunere, mai ales la copii. Ele acționează prin absorbția sau filtrarea radiației UV (ex. benzofenone, cinamat, salicilați) sau prin reflexia ei (dioxid de zinc/titan). Au fost dezvoltate creme noi de fotoprotecție pentru a asigura o protecție mai bună, iar mărimea particulelor din compoziția cremelor, ce asigură reflexia, poate fi redusă (micronizată) pentru a îmbunătăți acceptabilitatea cosmetică. Cremele moderne sunt concepute pentru a oferi o protecție cu spectru larg împotriva UVA și UVB. Factorul de protecție solară (SPF) este o măsură a protecției față de UVB și a gradului la care expunerea poate fi prelungită înainte de arsură. Totuși, în multe cazuri, cremele de fotoprotecție nu sunt aplicate în cantitate adecvată și ca urmare nu asigură SPF indicat. Substanțele chimice care absorb UV pot ocazional cauza dermatita de contact alergică și, în cazuri rare dermatita de contact fotoalergică (cremele de fotoprotecție devin alergeni prin expunerea la UV).

Lumina solară este principala sursă de vitamina D, iar persoanele care nu au fotosensibilizare beneficiază de expunerile la soare pe termen scurt (fără arsuri) pentru menținerea nivelelor de vitamină D. Expunerea la soare se recomandă mai ales la persoanele cu piele închisă care trăiesc în climate temperate și au risc de deficit de vitamină D. Ca urmare, recomandarea privind protecția solară trebuie să ia în considerare tipul de piele individual.

Lectura suplimentară

http://www.bad.org.uk/for-the-public/skin-cancer/. *British Association of Dermatologists Sunscreen fact sheet.*
http://www.sunsmart.org.uk/. *Information from Cancer Research UK on sun, UV and cancer.*

Limfom cutanat cu celule T primar (mycosis fungoides)

Mycosis fungoides este o boală limfoproliferativă rară cu o evoluție de obicei indolentă. Se prezintă sub formă de macule scuamoase, pruriginoase care debutează tipic pe fese cu un aspect asemănător eczemei, psoriazisului sau infecției fungice; asimetria și atrofia sunt elemente utile (**Fig. 22.54**). Biopsia cutanată arată invazia epidermului de către limfocite T atipice (exocitoză), iar studiile de rearanjare a genei receptorului celulei T relevă că infiltratul este clonal.

Fig. 22.54 Mycosis fungoides în stadiul de macule.

Ocazional, maculele evoluează spre noduli și tumori, care pot metastaza în ganglionii limfatici și organele interne. ***Sindromul Sézary*** (vezi p. 407) este o variantă eritrodermică a limfomului cutanat cu celule T cu limfadenopatie periferică și interesarea sângelui periferic; este întâlnit mai ales la vârstnici. Mycosis fungoides și sindromul Sézary au de obicei o evoluție cronică cu recidive. Tratamentul depinde de stadiul și extinderea bolii. Stadiile de macule și plăci ale mycosis fungoides răspund de obicei la corticosteroizi topici potenți și fototerapia cu UV. Opțiunile de tratament ale bolii avansate includ radioterapia, retinoizi orali (bexaroten) și chimioterapia. Sindromul Sézary se tratează cu fotoforeză extracorporeală, în care leucocitele pacientului sunt amestecate cu psoralen și iradiate cu UVA *ex vivo*.

Sarcom Kaposi

Această tumoră a endoteliului vascular și limfatic se prezintă sub formă de noduli și plăci violacee. Se descriu 3 tipuri:

- ***Forma „clasică" sau „sporadică"*** apare la vârstnici de sex masculin, mai ales la evrei din Europa de Est. Se prezintă ca macule, plăci sau noduli cu creștere lentă cu localizare la nivelul membrelor inferioare și picioarelor.
- ***Forma „endemică"*** apare la persoane de sex masculin din Africa Centrală, are o extindere cutanată mai mare cu interesarea ganglionilor limfatici. O caracteristică importantă este edemul.
- ***Forma asociată cu imunosupresie*** este mai severă și apare mai frecvent la bărbații homosexuali HIV-pozitivi. Leziunile sunt extinse cu interesarea cavității orale, intestinală și pulmonară.

Toate cele 3 tipuri au o asociere importantă cu virusul herpetic uman 8 (HHV-8), dar și alți factori pot fi implicați. Seroprevalența HHV-8 este de 10% în SUA și de 50% în unele țări africane. ART (vezi p. 1435) reduce semnificativ incidența sarcomului Kaposi la persoanele cu infecție HIV.

Fig. 22.55 Vitiligo la nivelul mâinilor. Arii de depigmentare.

Tratamentul sarcomului Kaposi avansat constă în radioterapie, imunoterapie și chimioterapie.

Lectura suplimentară

Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and beyond. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:2015–2110.
Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14:463–482.

BOLI ALE PIGMENTAȚIEI

Hipopigmentația

Vitiligo

Vitiligo este o boală cutanată depigmentantă cronică care afectează 1–2% din populația globului; aproximativ o treime din toate cazurile au debutul în copilărie. Boala apare, probabil, prin distrucția autoimună mediată de celulele T ale melanocitelor. Se asociază cu alte boli autoimune, în special ale tiroidei. Vitiligo se prezintă sub formă de macule asimptomatice, simetrice, bine delimitate cu pierderea completă a pigmentului și afectează tipic fața, aria genitală și proeminențele osoase (**Fig. 22.55**). Părul de la nivelul maculei poate avea pigmentul pierdut. Leziunile nu sunt inflamate. Tratamentul este frecvent nesatisfăcător și nu are impact asupra evoluției pe termen lung. Corticosterozii topici potenți, tacrolimus topic și fototerapia UV pot stimula repigmentarea, care de obicei începe în jurul foliculilor piloși dând un aspect pătat. Repigmentarea este mai puțin probabilă la leziunile stabile și cu localizare acrală. Cremele fotoprotectoare vor fi utilizate pentru a evita arsurile. Pacienții pot beneficia de suport psihologic și sfaturi pentru camuflajul leziunilor.

Hipopigmentația post-inflamatorie

După rezoluția leziunilor inflamatorii, mai ales de eczeme și psoriazis, pot să rămână macule palide. Sunt observate mai frecvent la persoane cu pielea mai închisă la culoare și pot fi confundate cu vitiligo, dar leziunile sunt mai degrabă *hipo*pigmentate decât *de*pigmentate. Pigmentația revine în câteva luni, atâta timp cât boala de bază a fost tratată. Pityriasis alba este o variantă comună de hipopigmentație a eczemei atopice observată pe obraji și brațe la copii cu piele de culoare închisă. Inflamația este redusă dar se observă o paloare accentuată. Maculele hipopigmentate sunt frecvente și în pityriasis versicolor (vezi p. 674) și pot apare și în mycosis fungoides (vezi p. 692).

Lepra

Lepra tuberculoidă și lepra nedeterminată (vezi și p. 550) se pot manifesta cu macule hipopigmentate cu hipoestezie și trebuie luate în considerare la persoanele din regiuni endemice. Leziunile pot să prezinte pierderea firelor de păr și reducerea sudorației.

Albinism oculocutanat

Acest grup rar de boli autosomal recesive este cauzat de sinteza redusă sau absentă a pigmentului în piele, păr și ochi. Poate afecta toate rasele. Persoanele au pielea palidă, păr alb sau galben și iris roz. Manifestările oculare includ fotofobie, nistagmus și strabism. Protecția atentă pentru ultraviolete este necesară cu scopul de a preveni arsurile solare și de a reduce riscul de cancer cutanat.

Hiperpigmentația

Pistrui (efelide)

Sunt macule pigmentate, foarte frecvente, care apar în copilărie după expunerea la soare. Se estompează iarna.

Lentigine

Aceste macule pigmentate, permanente arata la fel ca efelidele. Rareori pot fi asociate cu sindroame sistemice (ex. Peutz-Jeghers, vezi p. 1197; LEOPARD/Noonan (lentigine, anomalii EKG, hipertensiune oculară, stenoză pulmonară, anomalii genitale, retard de creștere și surditate). Lentiginele solare (pete de vârstă, pete de ficat) sunt frecvente pe zona dorsală a mâinii, față și chelie la vârstnici cu pielea deschisă la culoare.

Macule café-au-lait

Pot să apară ca o anomalie izolată. Leziunile multiple sunt caracteristice pentru neurofibromatoza tip 1 și 2, scleroza tuberoasă, ataxia teleangiectasia, neoplazia endocrină multiplă de tip 1 și sindromul McCune–Albright.

Melasma (cloasma)

Este o manifestare frecventă la gravide și la femeile cu contracepție hormonală. Maculele asimptomatice, bej-maro se dezvoltă pe frunte, tâmple și obraji. Acidul azelaic topic, acidul retinoic și hidrochinona 2–5% pot reduce pigmentația. Protecția solară atentă cu creme de fotoprotecție cu SPF mare este necesară pentru a preveni recidiva.

Hiperpigmentația postinflamatorie

Acest fenomen apare la persoanele cu piele închisă la culoare la nivelul zonelor de tramatisme sau erupții inflamatorii, cum ar fi acneea, lichenul plan și eczema. Se ameliorează lent în luni de zile.

Efecte metabolice/endocrine

Pigmentația generalizată a pielii poate să apară în boli cronice hepatice, în special hemocromatoză (vezi p. 1300), și boli endocrine.

Urticaria pigmentară (mastocitoza cutanată)

Această boală este cauzată de o proliferare benignă de mastocite în piele. Apare mai frecvent în copilărie sub formă de macule pigmentate. Devin roșii, pruriginoase și urticariene dacă sunt fricționate (semnul Darier), iar ocazional formează bule. Degranularea masivă a mastocitelor poate conduce la simptome sistemice, cum ar fi wheezing, flushing, sincope, diaree, și foarte rar anafilaxie. Aceasta poate fi declanșată de medicamente, de tip aspirină și opiacee sau de alergeni. Urticaria pigmentară din copilărie se rezolvă de obicei spontan,

dar boala cu debut la vârstă adultă este frecvent persistentă. Examenul histologic din leziunile cutanate arată un număr crescut de mastocite. Cele mai multe cazuri se datorează unei mutații somatice dobândite activatoare a receptorului KIT care controlează proliferarea mastocitară și apoptoza. Rareori, în boala neonatală și a adultului, infiltratul mastocitar poate interesa organele interne (oase, tract gastrointestinal, ficat, splină – mastocitoza sistemică). Există un risc redus de a dezvolta leucemie mastocitară. Tratamentul mastocitozei cutanate are ca scop controlul simptomelor induse de eliberarea mediatorilor mastocitari cu antihistaminice și cromoglicat, și minimizarea riscului de anafilaxie.

Lectură sulimentară

Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M et al. Vitiligo. *Lancet* 2015; 386:74–84.
JP Hill, JM Batchelor. An approach to hypopigmentation. *BMJ* 2016; 355:i6534.

BOLI ALE UNGHIILOR

- ***Psoriazis*** (vezi p. 664), ***infecții fungice*** (p. 672) și ***traumatisme*** sunt cele mai frecvente cauze de creștere anormală a unghiei (distrofie).
- ***Depresiuni punctiforme*** pot fi cauzate de psoriazis, alopecie areata, eczema atopică și traumatism.
- ***Onicoliza*** (separarea distală a lamei unghiale) este cauzată de psoriazis, tireotoxicoză, traumatism, și rareori de o reacție fototoxică medicamentoasă (ex. tetraciclina).
- ***Koilonichia*** (unghii subțiri, în formă de lingură) poate fi cauzată de anemia prin deficit de fier.
- ***Leuconichia*** (unghii albe) se observă în hipoalbuminemie.
- ***Liniile Beau*** (linii transversale) sunt subdenivelări orizontale pe suprafața unghiilor datorită unei opriri temporare a creșterii unghiale cauzată de o boală acută severă.
- ***Sindromul de unghii galbene*** este o boală rară caracterizată prin triada unghii galbene, îngroșate, cu creștere lentă, manifestări pulmonare (tuse, bronșiectazie, colecție pleurală) și limfedem al membrelor inferioare.
- ***Hiperkeratoza subunghială*** este o îngroșare a lamei unghiale, de obicei datorate infecției fungice (vezi p. 673), psoriazisului, traumatismului sau prin combinarea acestora.
- ***Onicogrifoza*** este o îngroșare severă a unghiei și a curburii acesteia (corn de berbec), frecventă la vârstnici, mai ales la cei cu unghii mari la picioare, unde traumatismul produs de încălțămintea strâmtă poate fi relevant.
- ***Melanonichia longitudinală*** (dungi maronii) la mai multe unghii este frecventă la persoanele cu piele închisă la culoare. O dungă solitară pigmentată dobândită poate fi cauzată de un nev melanocitar și trebuie diferențiată de melanomul subunghial (vezi p. 688), mai ales dacă pigmentația se extinde în pliul unghial adiacent („semnul Hutchinson").
- ***Hemoragia subunghială*** este frecventă la unghia halucelui după traumatisme (fotbal, alergare la vale). Pigmentația roșie-maronie avansează spre marginea liberă a unghiei în câteva luni și apoi se elimină.
- ***Clubbing*** (băț de toboșar) este prezentat la pagina 937.

Distrofia unghială este de asemenea o manifestare a diverselor genodermatoze, cum ar fi ***sindromul unghie-patelă, displazie ectodermală*** (anomalii ale părului, dinților și unghiilor) și ***pachyonychia congenita***.

Lecturi suplimentare

Iorizzo M. Tips to treat the 5 most common nail disorders: brittle nails, onycholysis, paronychia, psoriasis, onychomycosis. *Dermatol Clin* 2015; 33:175–307.

BOLI ALE PĂRULUI

Căderea părului (alopecia)

Există cauze multiple pentru căderea părului sau alopecie (**Cadranul 22.30**). Acestea sunt pe larg grupate în difuze și localizate, și în alopecie non-cicatricială (foliculul pilos este păstrat) și alopecie cicatricială (procesul inflamator determină distrucția permanentă a foliculilor piloși). Se poate observa o accentuare a căderii părului sau păr subțire. Examinarea dermatoscopică (tricoscopia) poate evalua dacă foliculii sunt încă prezenți, iar examenul histologic al scalpului este util când diagnosticul nu este clar.

Alopecia androgenică

Alopecia androgenică (chelia la bărbați) este cea mai frecventă cauză de alopecie non-cicatricială și este o caracteristică a îmbătrânirii fiziologice. Se pare că este cauzată de o creștere determinată genetic a sensibilității la androgeni și frecvent există un istoric familial pozitiv. Poate fi prezentă din adolescență, cu o retragere a liniei frontale a scalpului, urmată de o rărire a părului în zona vertexului. Femeile pot fi afectate similar, dar de obicei manifestările apar mai tardiv în viață cu o pierdere mai redusă a părului și păstrarea marginii frontale a scalpului (alopecie caracteristic feminină). Dacă sunt asociate acneea, hirsutismul și tulburările menstruale, este posibilă o afecțiune subiacentă de tip sindrom de ovar polichistic sau o afecțiune androgenică.

Opțiunile ***terapeutice*** includ minoxidil topic sau inhibitori orali de 5-alfa-reductaza (finasterid sau dutasterid). Acestea pot opri progresia căderii părului și pot induce o creștere modestă dacă sunt utilizate precoce și continuate fără oprire. Aproximativ o treime din pacienți nu răspund la nici o terapie. Finasteridul este bine tolerat dar poate cauza efecte adverse sexuale, cum ar fi pierderea libidoului la aproximativ 1% din bărbați; nu poate fi administrat la femei gravide, întrucât poate cauza feminizarea fătului de sex masculin. Terapia orală antiandrogenică (ex. ciproteron acetat sau spironolactonă) poate fi utilă la unele persoane de sex feminin.

Alopecia areata

Alopecia areata este o alopecie non-cicatricială cu o prevalență generală de 2%. Este considerată o boală autoimună specifică de organ care apare datorită pierderii toleranței imune a foliculului pilos. Se asociază cu alte boli autoimune organ-specifice, iar evoluția este impredictibilă variind de la arii solitare, reduse, temporare (alopecia areata) la pierderea totală a părului scalpului (***alopecia totalis***), iar rareori a părului de pe scalp și corp (***alopecia universalis***). Pierderea părului poate avea un impact major asupra imaginii corpului și calității vieții, asociind depresie și izolare socială.

Alopecia areata se prezintă de obicei la copii și adulți tineri sub formă de zone fără păr (**Fig. 22.56**). Părul poate crește din nou spontan, dar pot apare arii noi fără păr. Prezența de păr rupt și păr în „semn de exclamare" (de dimensiuni mici, mai lat și mai pigmentat la

? Cadranul 22.30 Cauze ale alopeciei

Alopecia cicatricială
- Lupus eritematos discoid
- Kerion (tinea capitis)
- Lichen plan
- Celulita disecantă
- Iradierea cu raze X
- Idiopatică (pseudopelada)

Alopecia non-cicatricială
- Alopecia androgenică
- Telogen effluvium
- Alopecia areata
- Tricotilomania (smulgerea voluntară a părului)
- Tinea capitis
- Alopecia de tracțiune
- Metabolică (deficit de fier, hipotiroidism)
- Medicamente (ex. heparina, isotretinoin, chimioterapie)

Fig. 22.56 Alopecia areata.

Fig. 22.57 Celulită disecantă a scalpului.

vârf) la marginea ariei alopecice este utilă pentru diagnostic. Unghiile pot fi rugoase și pot prezenta depresiuni punctiforme.

Tratamentul nu are efect asupra evoluției bolii pe termen lung. Steroizi topici potenți sau injectabili pot declanșa creșterea părului pe ariile localizate alopecice. Aplicarea repetată a unei substanțe sensibilizante de contact (imunoterapia de contact) cum ar fi difenciprona poate fi utilă în forme mai extensive. Studii recente cu inhibitorii orali JAK au evidențiat creșterea părului în forme moderate spre severe de alopecie areata. In UK, pacienții cu pierderi extensive ale părului sunt eligibili pentru prescrierea de peruci și pot fi incluși în grupuri de suport psihologic.

Alopecia de tracțiune

Acesată formă de alopecie cicatricială este cauzată de distrucția mecanică a foliculului pilos prin tracționarea în spate a părului într-un coc sau împletitură. Este mai frecventă la negrii africani.

Telogen effluvium

Acest tip de alopecie non-cicatricială, difuză, se asociază cu o accenuare a căderii părului. Apare la 2–3 luni după ce gravida a născut sau după o boală severă. Se produce când un procent mare al părului scalpului intră în faza telogenă de cădere a părului în același timp. Recuperarea spontană apare de obicei după câteva luni, dar se cunoaște și o variantă cronică.

Cauze metabolice de cădere a părului

Deficitul de fier poate fi asociat cu accentuarea căderii părului și păr subțire, fiind frecventă la femeile cu menstruație care nu consumă carne roșie. Relația exactă între fierul seric sau nivelele de feritină și creșterea optimă a părului nu este clară.

Celulita disecantă

Aceasta este o foliculită cronică cicatrizantă a scalpului care afectează predominant negrii și poate fi asociată cu acnee severă și hidradenită supurativă. Papulele cu cruste și pustulele apar pe un fond de edem difuz (**Fig. 22.57**). Tratamentul prelungit cu antibiotice orale anti-stafilococice cum ar fi rifampicina și clindamicina pot fi utile.

Accentuarea creșterii părului

Hirsutism

Hirsutismul (vezi p. 629) se referă la creșterea părului după model masculin la persoane de sex feminin. Variații rasiale ale creșterii părului pot fi observate. Anumite rase (ex. mediteraniană sau asiatică) au în mod normal o creștere mai accentuată a părului după model masculin decât femeile din nordul Europei. Dacă sunt prezente trăsături de virilizare (voce groasă, clitoromegalie, dismenoree, acnee) este necesară o evaluare endocrină completă. Hirsutismul poate cauza stress psihologic sever la anumite persoane.

Tratamentul include metode fizice, cum ar fi albirea, epilarea cu ceară, epilarea prin electroliză, lumina intens pulsatilă (IPL) și terapia laser. Terapia orală antiandrogenă poate fi, ocazional, utilă.

Hipertricozis

Hipertricosis se referă la o creștere excesivă a părului în orice zonă și apare la ambele sexe. Poate fi observată în anorexia nervoasă, porfiria cutanată tardivă, paraneoplazic și postmedicamentos (ex. ciclosporină, minoxidil).

Lecturi suplimentare

Mella JM, Perret MC, Manzotti M et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol* 2010; 146:1141–1150.
Rajab F, Drake LA, Senna MM et al. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol* 2018; 179:1033–1048.

SEMNE CONGENITALE ȘI ERUPȚII NEONATALE

Hemangioame infantile (hemangiom cavernos)

Hemangioamele infantile reprezintă cele mai frecvente tumori benigne cutanate la sugari, cu o prevalență de 4,5% (**Fig. 22.58**). Debutează imediat după naștere cu un nodul unic, roșu, elevat, care crește rapid în primele luni de viață. Ocazional pot fi prezente leziuni multiple. După câțiva ani dispar spontan. Este necesară informarea

Fig. 22.58 Hemangiom cavernos.

părinților despre natura benignă și dispariția spontană a leziunii. Tratamentul este indicat pentru leziuni asociate cu:

- afectare oculară sau dificultăți de alimentație
- ulcerație sau sângerare
- leziuni amenințătoare de viață asociate cu insuficiență cardiacă cu debit crescut datorită șuntului vascular sau prin coagulopatie de consum (sindrom Kasabach–Merrit).

Tratamentul a fost revoluționat prin utilizarea tratamentului cu propranolol oral care reduce rapid dimensiunea hemangioamelor infantile. Timololul topic ar putea fi de asemenea, eficient. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut. Tratamentul trebuie urmat pentru cel puțin 6 luni.

Pată port-wine (naevus flammeus)

Pata port-wine (hemagiomul capilar) nu este cu adevărat un hemangiom ci o dilatație aberantă a capilarelor dermice. Este prezentă la naștere ca și o leziune eritematoasă, plană, frecvent întâlnită la nivelul feței. Nu prezintă ameliorare și este posibilă creșterea în grosime odată cu vârsta. În cazul în care leziunea apare pe prima diviziune a nervului trigemen poate să fie asociată cu anomalii meningiale ipsilaterale, care pot să cauzeze epilepsie și chiar hemiplegie (sindromul Sturge–Weber). Leziunile perioculare se pot asocia cu glaucom, motiv pentru care evaluarea periodică oftalmologică este necesară.

Tratamentul este reprezentat de laserul vascular: de exemplu laserul cu lumină pulsată. Leziunile faciale au cel mai bun răspuns, dar leziunile se pot închide la culoare odată cu trecerea anilor, necesitând astfel repetarea tratamentului.

Nevi melanocitari congenitali

Vezi pagina 688.

Pata mongoloidă albastră

Această leziune apare la sugari ca și o zonă profundă, albastru-gri, asemenea unei echimoze și se întâlnește de obicei la nivelul regiunii sacrale și spatelui (**Fig. 22.59**); ocazional este confundată ca fiind un semn evocator pentru abuzul copilului. Pata mongoloidă albastră apare datorită prezenței melanocitelor la nivelul dermului profund. Este frecvent întâlnită la copii asiatici, mai puțin frecventă la negrii africani și rară la caucazieni. În majoritatea cazurilor dispare până la vârsta de 7 ani.

Eritemul toxic al nou-născutului (erythema neonatorum)

Această dermatoză tranzitorie este frecvent întâlnită la nou-născuți. Erupția este maculo-papuloasă, fiind posibilă și apariția ocazională de pustule, Stare generală este alterată. Dispare spontan în câteva zile.

Fig. 22.59 Urticaria pigmentară (mastocitoză) și pată mongoloidă la un copil.

Milia

„Petele laptelui" sunt mici chisturi epidermice, foliculare. Aceste papule albe, „în vârf de ac" sunt frecvent localizate la nivelul feței sugarilor. Prezintă rezoluție spontană.

Dermatita de scutec (diaper dermatitis)

Aceasta este o dermatită de contact iritativă cauzată de contactul prelungit al tegumentului cu materiile fecale și urină. Este rară în zilele noastre datorită puterii mari de absorbție a scutecelor de unică folosință. Pliurile sunt frecvent respectate, această caracteristică permițând diagnosticul diferențial cu dermatita atopică. Leziunile satelite perilezionale pot să sugereze o suprainfecție cu Candida. O erupție purpurică refractară la nivel axilar și inghinal necesită biopsie cutanată în vederea excluderii unor patologii mai rare, precum histiocitoza cu celule Langerhans.

Tratamentul constă în schimbarea frecventă a scutecelor, asociat cu aplicarea regulată a unei creme cu rol de barieră.

Acrodermatita enteropatică

Această erupție rară dar specifică (vezi pagina 1244) reprezintă o manifestare cutanată a deficitului de zinc, care poate să apară în 3 situații distincte:

- deficit moștenit al proteinei transportoare a zincului la nivelul tractului gastrointestinal (boala apare după încetarea alăptării)
- nivele scăzute ale zincului în laptele matern (boala este prezentă în timpul alăptării)
- pacienți cu nutriție completă parenterală în absența suplimentării adecvate a zincului.

Debutează cu o erupție eritematoasă, uneori cu prezența de bule localizate în jurul perineului, perioral, la mâini și picioare. Se poate asocia cu fotofobie, diaree și alopecie.

În forma moștenită de boală erupția este prezentă în momentul sistării alăptării, deoarece laptele matern conține nivele ridicate de zinc capabile să suplinească deficitul. Acești pacienți vor necesita suplimentare cu zinc pe toată durata vieții pentru a preveni recidiva cutanată și pentru a asigura o dezvoltare neurologică normală. Cel de-al doilea tip necesită suplimentare cu zinc strict pe durata alăptării. Răspunsul terapeutic la terapia cu zinc este rapid și spectaculos.

Lecturi suplimentare

Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile hemangioma. *Lancet* 2017; 390:85–94.

Fig. 22.60 Erupție morbiliformă indusă de penicilină.

ERUPȚII POSTMEDICAMENTOASE

Reacțiile adverse cutanate postmedicamentoase sunt frecvente, formele clinice variind de la ușoare și previzibile, cu efecte dependente de doză (fototoxicitate cauzată de doxiciclină sau xerostomie/xeroftalmie cauzată de isotretinoin), până la erupții idiosincrazice, severe cu risc vital (reacții adverse cutanate severe post-medicamentoase – severe cutaneous adverse drug reactions, SCAR). Diagnosticul erupțiilor postmedicamentoase poate fi dificil, având în vedere că orice medicament poate declanșa apariția de leziuni cutanate diverse cu aspecte similare erupțiilor inflamatorii sau exantemelor virale. Tabloul clinic poate fi polimorf. Suspiciunea clinică întemeiată, împreună cu o anamneză minuțioasă a medicamentelor utilizate sunt esențiale pentru diagnostic. O infecție virală subiacentă, în special cu HIV, și o boală sistemică precum lupusul eritematos sistemic sau leucemia, cresc riscul de apariție al erupțiilor postmedicamentoase (**Fig. 22.32**). Testele alergologice (prick sau patch) au un rol limitat, în special în debutul acut al bolii, iar testele de provocare sunt grevate de riscuri și consumatoare de timp.

Exantem maculo-papulos (morbilliform)

Acesta reprezintă cel mai frecvent tip de erupție de hipersensibilitate (**Fig. 22.60**). Leziunile cutanate debutează la nivelul trunchiului, cu extindere la nivelul feței și membrelor, însă fără afectarea mucoaselor. Sunt autolimitate și dispar adesea în 1–2 săptămâni.

Erupție fixă postmedicamentoasă

Este caracterizată prin apariția unor macule eritemato-edematoase care reapar în același loc de câte ori este administrat medicamentul incriminat. Este posibilă apariția de bule și se vindecă frecvent cu hiperpigmentare.

Dermatoze induse de medicamente și dermatoze agravate de medicamente

Medicamentele pot exacerba o boală cutanată preexistentă și pot să declanșeze sau să inducă o afecțiune cutanată asemănătoare cu o dermatoză definită (**Cadranul 22.31**).

Cadranul 22.31 Dermatoze induse sau agravate de medicamente

Dermatoză	Medicament
Acnee	Androgeni (danazol)
Acneiformă	Corticosteroizi, inhibitori EGFR
Angioedem	IECA
Urticarie	Penicilină, aspirină, AINS, substanță de contrast iodată
Vasculită	Aur, hidralazină, AINS, inhibitori de pompă de protoni
Erupție fixă postmedicamentoasă	Fenoftaleină (laxative), tetracicline, paracetamol
Pigmentară	Minociclină (negru), amiodaronă (gri-ardeziu)
Lupus eritematos	Minociclină, anti-TNF, izoniazidă, interferon
Fotosensibilitate	Tiazidice, chinolone, tetracicline, diuretice, amiodaronă
Pseudoporfirie	Naproxen, diuretice
Ulcer de gambă	Hidroxiuree
Ulcere ano-genitală	Nicorandil
Eritem nodos	Sulfonamide, contraceptive orale
Eritem polimorf	Barbiturice, etravirin
Lichen plan-like (lichenoid)	Antimalarice, tiazidice, statine, diuretice
Psoriaziform	Metildopa, aur, litiu, beta-blocante
Necroliză toxică epidermică	Penicilină, co-trimoxazol, carbamazepină, AINS, nevirapine, efavirenz
Pemfigus	Penicilamină, IECA
Eritrodermie	Aur, sulfoniluree, allopurinol, nevirapin, efavirenz

ECA, enzima de conversie a angiotensinei; EGFR, receptorul factorului de creștere epidermal; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; TNF, factor de necroză tumorală.

Cadranul 22.32 Reacții adverse cutanate severe postmedicamentoase

- Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza toxică epidermică (TEN)
- Reacție postmedicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
- Pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP)
- Dermatită eritrodermică/exfoliativă
- Reacții tip boala serului-like

Reacții adverse cutanate severe postmedicamentoase

Acestea sunt descrise în **Cadranul 22.32**. Cele mai frecvente medicamente incriminate sunt antibioticele, AINS, anticonvulsivantele, allopurinol, dapsonă și nevirapină. Recunoașterea precoce și oprirea imediată a medicamentului pot reduce morbiditatea și mortalitatea. Studii recente în farmacogenetică au identificat asocieri ale antigenului leucocitar uman (HLA, human leucocyte antigen) și polimorfisme ale citocromului P450 cu un risc crescut de a dezvolta reacții adverse la anumite medicamente.

Sindrom Stevens-Johnson și necroliza toxică epidermică

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza toxică epidermică (TEN) sunt afecțiuni mucocutanate severe, considerate variante ale

Cadranul 22.33 Scorul prognostic SCORTEN în necroliza toxică epidermică

Factor de risc	0	1
Vârstă	<40 ani	>40 ani
Neoplazie	No	Yes
Frecvența cardiacă (b.p.m.)	<120	>120
Uree serică (mmol/L)	<9,6	>9,6
Suprafață corporală compromisă/ detașată	<10%	>10%
Bicarbonat seric (mmol/L)	>20	<20
Glicemie (mmol/L)	<13,9	>13,9

Cu cât sunt mai mulți factori de risc prezenți, cu atât mai mare scorul SCORTEN, și cu atât mai mare rata mortalității:
factori de risc 0–1: 3,2% mortalitatea
2: 12,1%
3: 35,3%
4: 58,3%
≥5: >90%

(Din Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115:149–153.)

aceluiași spectru de boală. Sunt caracterizate prin bule/detașare epidermică cu extindere variabilă și ulcerații ale mucoaselor (**Cadranul 22.19**):

- ***SJS***: <10% detașare epidermică; 1 sau 2 mucoase afectate (oral, genital, ocular)
- ***SJS-TEN*** overlap: 10–30% detașare epidermică
- ***TEN:*** >30% detașare epidermică; în majoritatea cazurilor sunt afectate toate mucoasele.

Boala debutează cel mai adesea la 1–2 săptămâni de la utilizarea medicamentului. Inițial simptomele nu sunt specifice (astenie, mialgii, febră și tuse).Sunt urmate de leziuni eritematoase, maculo-papuloase, dureroase la nivelul trunchiului și mucoaselor. În SJS leziunile în țintă afectează cel mai adesea palmele și plantele. În TEN sunt prezente bule flasce, diseminate, cu încrețirea tegumentului precum un „tapet umed" în urma unei presiuni ușoare (semnul Nikolsky). Pot să apară semne de insuficiență cutanată (vezi p. 657). În cazul afectării pulmonare și mucoasei respiratorii poate fi necesară ventilația mecanică, iar afectarea gastrointestinală poate să ducă la hemoragii digestive. Pacienții au un risc crescut de a dezvolta septicemie și necesită tratament de specialitate în secții de terapie intensivă, similar arsurilor extinse. Insuficiența multiorganică poate să apară, iar mortalitatea în caz de TEN variază între 30% și 50%. „SCORTEN" este un scor clinic de severitate care poate evalua complet prognosticul (vezi **Cadranul 22.33**). Toate medicamentele posibil incriminabile trebuie întrerupte.

Tratamentul cu corticosteroizi în doză mare, ciclosporină și imunglobuline intravenos rămâne controversat, având în vedere lipsa trialurilor clinice de înaltă calitate.

Reacție postmedicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice/sindrom de hipersensibilitate postmedicamentoasă

Reacția postmedicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)/ sindromul de hipersensibilitate postmedicamentoasă debutează cel mai adesea la 2–6 săptămâni după expunerea inițială și este caracterizată prin eritem extins, edem facial, febră, limfadenopatii și hepatosplenomegalie. Din punct de vedere paraclinic, se asociază cu eozinofilie și hepatocitoliză. În unele cazuri pot să apară pneumonie și nefrită, iar rata mortalității poate ajunge la 10%. Tratamentul constă în corticosteroizi orali, cu reducerea treptată a dozelor pe o perioadă de minim 3 luni. Anticonvulsivanții aromatici reprezintă cea mai frecventă cauză de DRESS. Toate medicamentele din această clasă trebuie înlocuite datorită reacțiilor încrucișate. Valproatul de sodiu fiind o alternativă terapeutică potrivită.

Pustuloza exantematoasă acută generalizată/ Pustulodermia toxică

Pustuloza exantematoasă acută generalizată (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis)/pustulodermie toxică reprezintă un exantem caracterizat prin numeroase pustule sterile, mici, non-foliculare, localizat la nivelul gâtului, axilar și inghinal. Erupția cutanată debutează cel mai adesea la câteva zile după administrarea medicamentului și se vindecă ulterior prin descuamare. Este posibilă prezența de manifestări sistemice ușoare dar fără afectarea organelor interne. S-au descris și forme strict localizate. Boala în faza acută poate să mimeze un psoriazis pustulos. Corticosteroizii topici și cremele emoliente pot fi utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P. UK guidelines for the management of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016; 174:1194–1227.

Bibliografie

Griffiths C, Barker J, Bleiker T et al (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th edn. Chichester: John Wiley & Sons; 2016.

Website-uri

http://dermnetnz.org/ Dermatology information and images.
http://hardinmd.lib.uiowa.edu/dermpictures.html Dermatology images (atlas).
http://www.aad.org American Academy of Dermatology.
http://www.bad.org.uk British Association of Dermatologists.
http://www.debra.org.uk Dystrophic Epidermolysis Bullosa Association.
http://www.eczema.org National Eczema Society.
http://www.evidence.nhs.uk/ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): clinical guidelines, systematic reviews, evidence-based synopses, image database.
http://www.pcds.org.uk Primary Care Dermatology Society.
http://www.psoriasis-association.org.uk Psoriasis Association.
http://www.skin-camouflage.net British Association of Skin Camouflage.
http://www.thecochranelibrary.com Cochrane Library: systematic reviews of treatment.
http://www.vitiligosociety.org.uk Vitiligo Society.
https://www.nice.org.uk/guidance Dermatology treatment guidelines in the UK.

23 Diabetul zaharat

Richard I.G. Holt

Abilități clinice pentru gestionarea diabetului zaharat 699
Introducere 702
Fiziologia structurii, secreției și acțiunii insulinei 702
Metabolismul glucozei 702
Reglarea hormonală 704
Clasificarea diabetului 704
Abordarea clinică a persoanelor cu diabet 710
Modalitatea de debut 710
Examenul fizic la diagnostic 710
Diagnostic și investigații 710
Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 711
Tratamentul diabetului 711
Obiective terapeutice 711
Rolul educației pentru autoîngrijire 712
Dieta 712
Activitatea fizică 713
Fumatul 713
Insulina 713
Terapia antidiabetică orală non-insulinică pentru diabetul zaharat tip 2 717
Terapii injectabile non-insulinice pentru diabetul zaharat tip 2 719
Ce medicament și când? 720
Evaluarea controlului metabolic al diabetului 720
Transplantul de pancreas și de insule pancreatice 721
Urgențe metabolice diabetice 722
Complicațiile diabetului 725
Complicațiile microvasculare 726
Retinopatia diabetică 726
Alte moduri în care diabetul poate afecta ochiul 729
Nefropatia diabetică 729
Alte modalități prin care diabetul poate afecta rinichii 731
Neuropatia diabetică 731
Piciorul diabetic 733
Complicațiile macrovasculare 734
Alte complicații ale diabetului 735
Cancerul 735
Pielea și articulațiile 735
Implicații psihosociale ale diabetului 736
Diabetul în situații speciale 737
Organizarea îngrijirii diabetului 741

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Diabetul este tulburarea endocrină cea mai răspândită și importantă din punct de vedere clinic, afectând aproximativ 10% din populația adultă din majoritatea țărilor. Mulți pacienți dezvoltă complicații care limitează speranța de viață, inclusiv boli cardiovasculare, renale, oculare și neurologice. Majoritatea diabetologilor consultanți vor fi instruiți atât în diabet și endocrinologie, cât și în medicină internă generală; cu toate acestea, mulți specialiști în diabet se specializează exclusiv în diabet. Unii se sub-specializează în domenii care includ îngrijirea pacienților în spital, diabetul în sarcină, tehnologie (pompe de insulină și monitorizare continuă a glucozei) și transplant de pancreas sau de celule insulare.

Majoritatea persoanelor cu diabet zaharat vor fi văzute în ambulatoriu în asistență primară sau secundară, deși aproximativ 15% din toți pacienții internați au diabet. Mulți sunt internați din alte motive, dar diabetul poate complica evoluția în timpul spitalizării.

Abilitățile cheie în diabet includ:

- ascultarea persoanelor cu diabet (ca la orice pacient cu o afecțiune cronică) și implicarea lor activă în gestionarea bolii și înțelegerea rolului echipei multidisciplinare în prevenirea și gestionarea complicațiilor diabetice pe termen lung
- dobândirea de cunoştinţe despre tratamentul acut al urgenţelor diabetice (hipoglicemie, cetoacidoză diabetică și stare hiperglicemică hiperosmolară)
- dezvoltarea încrederii în prescrierea insulinoterapiei și a gamei largi de agenți hipoglicemianți orali

Diabetul este cel mai bine învățat în ambulator, ascultând persoanele cu diabet. Deoarece diabetul este o afecțiune pe termen lung, există oportunitatea de a construi relații pe termen lung cu pacienții. Urgențele diabetice sunt cauze frecvente ale internarii în spital, iar persoanele care se prezintă cu acestea pot fi întâlnite în departamentul de urgență sau secţii clinice pentru afecţiuni acute.

ABILITĂȚI CLINICE PENTRU DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este o afecțiune cronică, iar persoanele cu diabet se pot prezenta în serviciile de asistență medicală pentru monitorizarea de rutină a stării lor sau pentru o serie de motive care au sau nu legătură cu diabetul. Tratamentul urgențelor diabetice, care pot reprezenta modalitatea de prezentare la debutul diabetului, este prezentat la pagina 722. Această secțiune prezintă abordarea persoanelor cu diabet în situații care nu reprezintă o urgență (**Cadranul 23.1**).

Evaluări de rutină la pacientii cu diabet zaharat

Toate persoanele cu diabet trebuie examinate periodic pentru a evalua nivelul lor de control glicemic și apariția complicațiilor. **Cadranul 23.2** prezintă evaluările (care includ istoricul, examenul obiectiv și unele investigații recomandate) care ar trebui să facă parte din procesul de screening anual.

700 Diabetul zaharat

Examenul obiectiv

Examenul fizic efectuat la persoanele cu diabet va fi determinat de contextul clinic și de eventualele complicații. Figura ilustrează o serie de semne fizice observate la persoanele cu diabet zaharat: unele sunt rezultatul direct al complicațiilor hiperglicemiei, iar unele sunt afecțiuni asociate diabetului (ex. vitiligo, o boală autoimună întâlnită uneori la persoanele cu diabet zaharat tip 1).

Cadranul 23.3 prezintă elementele care ar trebui căutate atunci când se examinează picioarele unei persoane cu diabet zaharat.

Cadranul 23.1 Anamneza în diabetul zaharat (vezi și Cadranul 1.7)

Motivele prezentării
- De ce s-a prezentat pacientul?
- Ar fi posibil ca motivele prezentării să aibă legătură cu o complicație a diabetului?

Diagnosticul diabetului
- Când a fost diagnosticat pacientul cu diabet?
- Diagnosticul a fost stabilit prin prezentare în serviciul de urgență, sau ca urmare a simptomatologiei de hiperglicemie, sau ca urmare a unui screening de rutină, în absența simptomatologiei?
- Ce tip de diabet este?
  - Ar putea fi secundar unei alte patologii (p. 704)?
  - Există suspiciune pentru diabetul monogenic (p. 709)?

Tratamentul diabetului
- Înțelege pacientul rolul pe care îl are în auto-gestionarea diabetului?
- Își monitorizează glicemia capilară sau glucoza interstițială?
  - Își ține un jurnal al valorilor glicemice?
  - Cum se auto-monitorizează în mod obișnuit?
  - Există dovezi de hipoglicemie sau de hiperglicemie?
- A avut pacientul vreodată nevoie de spitalizare (sau terapie intensivă) pentru o urgență diabetică?
- A prezentat vreodată episoade de hipoglicemie?
  - Are simptomatologie care să anunțe o hipoglicemie?
  - A avut nevoie de ajutor extern pentru rezolvarea unui episod de hipoglicemie?
- Sunt conducători auto, sau au orice alte activități care implică un risc crescut în caz de hipoglicemie?

Medicația
- Îngrijirea diabetului este acordată de un medic de medicină generală din asistența primară sau de un medic specialist în diabet?
  - Este în contact cu un asistent specializat în diabet sau dietetician?
- Ce medicație este utilizată pentru controlul glicemiei?
- În cazul tratamentului cu insulină, se face rotația locurilor de injectare?
  - Ce lungime au acele folosite pentru injectarea insulinei?
- Au abilitățile necesare pentru ajustarea dozelor de insulină sau a altei medicații în funcție de valoarea glicemiei și cantitatea de carbohidrați consumată la masă?
- Ce altă medicație este utilizată?

Complicații
- Au suferit vreun eveniment cardiovascular?
  - Care este riscul cardiovascular și dacă se aplică tratamentul optim al acestuia?
- Se face în mod regulat screeningul pentru retinopatie?
  - A fost nevoie de vreo intervenție pe retină?
- Se face în mod regulat screeningul pentru nefropatia diabetică prin testarea urinii?
  - Sunt sub terapie cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sau cu blocanți ai receptorilor de angiotensină?
- Au fost probleme cu neuropatia sau afectarea vasculară la nivelul picioarelor/membrelor inferioare?
  - Au avut un ulcer la nivelul piciorului?
  - Au necesitat o amputație?

Stil de viață
- Fumează? Daca da, au încercat să renunțe?
- Au cunoștințe despre intervențiile de bază asupra stilului de viață în ceea ce privește alimentația sănătoasă, scăderea în greutate și exercițiul fizic?

Cadranul 23.2 Evaluări anuale ale persoanelor cu diabet

Starea generală
- Nivelul de cunoștințe despre diabet
- Greutatea și indicele de masă corporală (IMC)
- Dieta și comportamentul alimentar
- Exercițiul fizic

Controlul glicemic
- Hemoglobina glicată (HbA_{1c})
- Monitorizara glicemică
- Medicația
- Revizuirea locurilor de injectare a insulinei

Dezvoltarea complicațiilor
- Screening oftalmologic, ideal prin fotografie retiniană
- Acuitatea vizuală
- Raport albumină/creatinină urinară (RAC)
- Ureea serică și electroliți; rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe)
- Examen de picior pentru afectare neuropată sau vasculară
- Hemo-leucogramă completă
- Funcția tiroidiană
- Funcția hepatică

Riscul cardiovascular
- Statusul de fumător
- Tensiunea arterială
- Profilul lipidic
- Riscul cardiovascular global utilizând metode validate de calculare a riscului (ex. Scorul QRISK)

Cadranul 23.3 Examenul de picior

Caracteristici ale bolii vasculare periferice
- Paloare, decolorare
- Pierderea părului
- Tegumente reci
- Pulsuri periferice absente (se începe cu piciorul, se continuă cu restul membrului inferior)
- Timp redus de reumplere capilară
- Semne de gangrenă sau infecție

Caracteristici ale neuropatiei
- Pierderea arcului plantar și degete deformate în gheară
- Ulcere neuropatice
- Deformarea articulației (piciorul Charcot)
- Pierderea sensibilității „în mănușă" sau „în șosetă" (examinare cu monofilamentul)
- Pierderea sensibilității vibratorii, proprioceptive și a durerii
- Pierderea reflexului osteo-tendinos la nivelul gleznei

Aspect clinic general
Starea pacientului este bună/alterată?
Scădere ponderală (DZ tip 1)
Creștere în greutate (DZ tip 2)
Deshidratare?
Respirația (dispnee, respirație Kussmaul)

Aspectul feței
Paralizia nervilor cranieni, în special nervul oculomotor (NC III)
Mișcarea globilor oculari
Ptoză

Gât
Puls/sufluri pe artera carotidă
Palparea glandei tiroide pentru gușă (autoimună)

Mâini
Tunelul carpian
Contractură Dupuytren
Atrofie musculară
Limitarea mobilității articulare

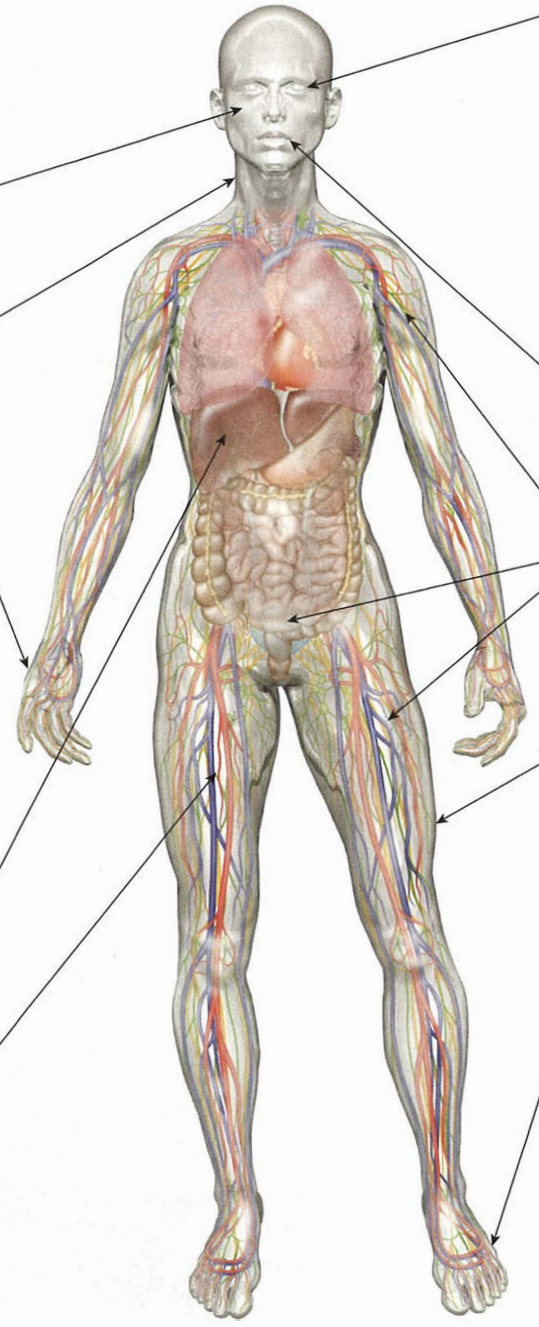
Contractură Dupuytren

(După Palastanga N. Anatomy și Human Movement, ediția a 6-a, cu permisiune.)

Abdomen
Hepatomegalie (ficat gras)

Tegumente
Vitiligo (autoimun)
Pigmentare (ex. acantosis nigricans axilar în insulinorezistență)
Granuloame anulare
Buloza diabetică

Vitiligo



Ochi
Examen fund de ochi
- Cataractă (în lumină roșie)
- Retinopatie diabetică (p. 726)
- Acuitatea vizuală
- Pleoapele – xantelasmă

Cataractă

Retinopatie

Gură
Candidoză

Locurile de injectare a insulinei
Echimoze
Lipohipertrofie
Lipoatrofie (rar)

Membre inferioare
Atrofie musculară
Pilozitate redusă/absentă
Neuropatie senzitivă (mănușă sau șosetă)
Reflexele osteo-tendinoase (pierdute în neuropatia senzitivo-motorie)
Necrobioza lipoidică

Picior
- Palparea pulsurilor periferice
- Tegument – culoare, ulcerații, gangrenă
- Examinare interdigitală pentru infecții
- Pierderea sensibilității
  - Ulcer neuropat
  - Neuroartropatie Charcot

Ulcer neuropat

Articulații Charcot

(După Miller MD. Presentation, Imaging și Treatment of Common Musculoskeletal Conditions, Saunders 2011, with permission.)

Obiectivele examenului obiectiv la pacienții cu diabet zaharat:

* Evaluarea pentru urgențele diabetice: cetoacidoza diabetică, hipoglicemie.
* Stabilirea prezenței complicațiilor - neuropatie, retinopatie sau alte complicații oculare, boala renală cronică, modificări ale pielii, inclusiv ulcerații, boli cardiovasculare, inclusiv boală vasculară periferică, picior diabetic, infecție a țesuturilor moi.
* Evaluarea factorilor de risc cardiovascular – tensiune arterială, semne de hiperlipidemie, greutatea și indicele de masă corporală
* Semne revelatoare ale bolii autoimune – vitiligo, boală tiroidiană
* Evaluarea locurilor de injectare

INTRODUCERE

Diabetul zaharat este o tulburare metabolică complexă caracterizată prin hiperglicemie cronică datorită deficitului relativ de insulină, insulinorezistenței, sau ambelor. În 2017, Federația Internațională de Diabet a estimat că 425 de milioane de persoane (1 din 11 din populația globală) aveau diabet și estimează o creștere la 693 de milioane până în 2045 (**Fig. 23.1**).

Diabetul este asociat cu o serie de complicații pe termen scurt și lung care reduc calitatea vieții și speranța de viață și sunt asociate cu costuri majore de sănătate. Acestea includ tulburări metabolice acute, complicații macrovasculare (care determină o prevalență crescută a bolii coronariene, boli vasculare periferice și a accidentului vascular cerebral) și leziuni microvasculare care determină apariția retinopatiei, nefropatiei și neuropatiei.

Diabetul a fost responsabil pentru aproximativ 4 milioane de decese sau 10,7% din toate decesele în 2017, depășind numărul combinat de decese globale cauzate de virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus)/sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), tuberculoză și malarie. Diagnosticul de diabet la un bărbat sau o femeie la vârsta de 55 de ani reduce speranța de viață cu 5, respectiv 6 ani. În schimb, diabetul de tip 2 diagnosticat după vârsta de 80 de ani are un efect limitat asupra speranței de viață. Boala coronariană este cea mai frecventă cauză de deces și reprezintă două treimi din totalul deceselor la persoanele cu diabet zaharat în vârstă de 65 de ani sau mai mult.

FIZIOLOGIA STRUCTURII, SECREȚIEI ȘI ACȚIUNII INSULINEI

Insulina este hormonul-cheie implicat în reglarea producerii de energie la nivel celular și a echilibrului macronutrienților proveniți din alimente. Este un hormon peptidic de 51 de aminoacizi care cuprinde două lanțuri polipeptidice, lanțurile A și B (**Fig. 23.2**) și este sintetizat în celulele β ale insulelor pancreatice Langerhans (**Fig. 23.3**). Sinteza, prelucrarea intracelulară și secreția insulinei de către celula β este caracteristică modului în care organismul produce și utilizează mai mulți hormoni peptidici. **Fig. 23.4** ilustrează evenimentele celulare care declanșează eliberarea de vezicule care conțin insulină. După secreție, insulina intră în circulația portală și este transportată la ficat, organul țintă principal. Aproximativ 50% din insulina secretată este extrasă și degradată în ficat; restul este descompus de rinichi. Peptidul C este extras doar parțial de ficat (și, prin urmare, oferă un indice util al ratei de secreție a insulinei), dar este degradat în principal de rinichi.

Insulina este secretată într-o rată bazală lentă pe parcursul zilei, rezultând o concentrație scăzută de insulină plasmatică între mese și peste noapte. Ca răspuns la ingestia de alimente, se produce o creștere rapidă a concentrației de insulină în circulație, care revine la nivelul inițial în termen de 2 ore (**Fig. 23.5**).

Receptorii de insulină

Insulina își exercită acțiunile prin legarea de un receptor, care traversează membrana celulară a numeroase celule (**Fig. 23.6**). Receptorul cuprinde un dimer cu două subunități α, care includ situsurile de legare pentru insulină, și două subunități β, care traversează membrana celulară. Când insulina se leagă de subunitățile α, induce o schimbare a conformației subunităților β, rezultând în activarea tirozinkinazei și inițierea unui răspuns în cascadă care implică o serie de alte substraturi intracelulare. Complexul insulină-receptor este apoi interiorizat de celulă, insulina este degradată și receptorul este reciclat la suprafața celulei.

Metabolismul glucozei

Nivelurile glicemiei sunt strict controlate la persoanele sănătoase și rareori se se situează în afara limitelor de 3,5–8,0 mmol/L

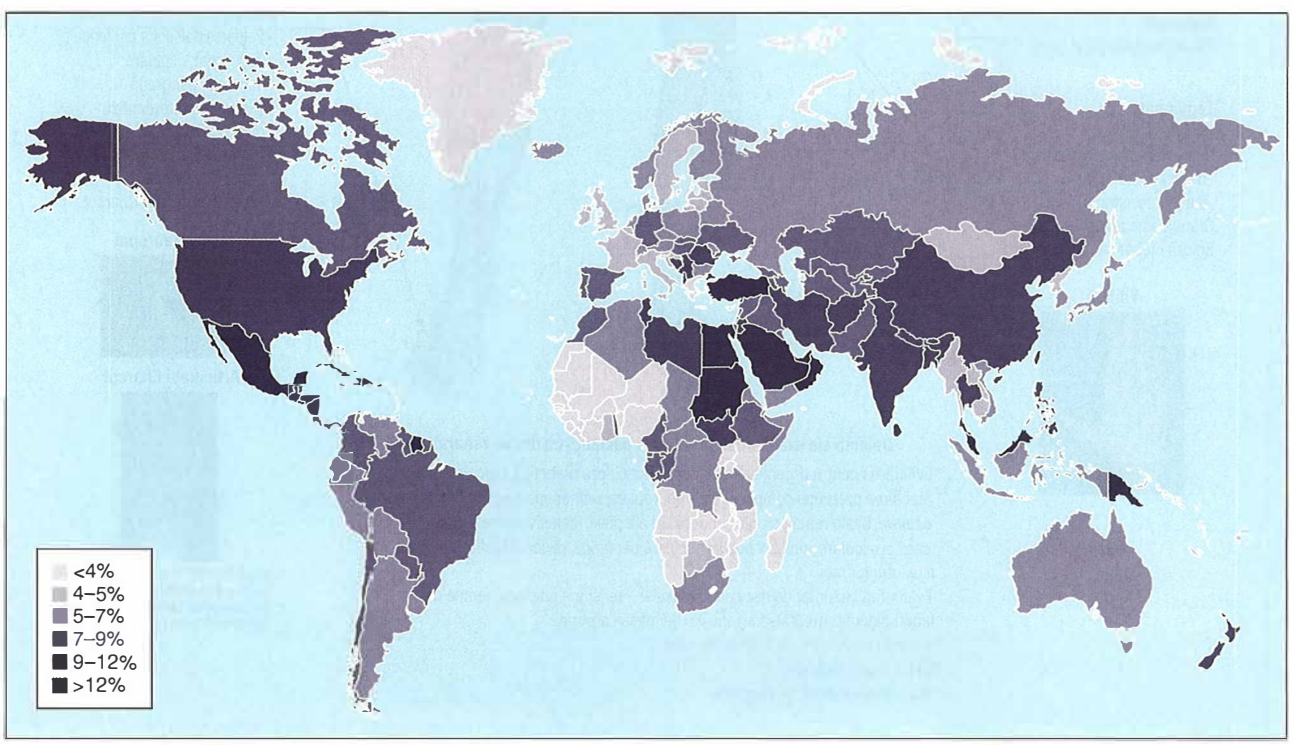


Fig. 23.1 Prevalența diabetului, ajustată în funcție de vârstă, la adulți cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani în 2017. (Din IDF Diabetes Atlas, 8th edition.)

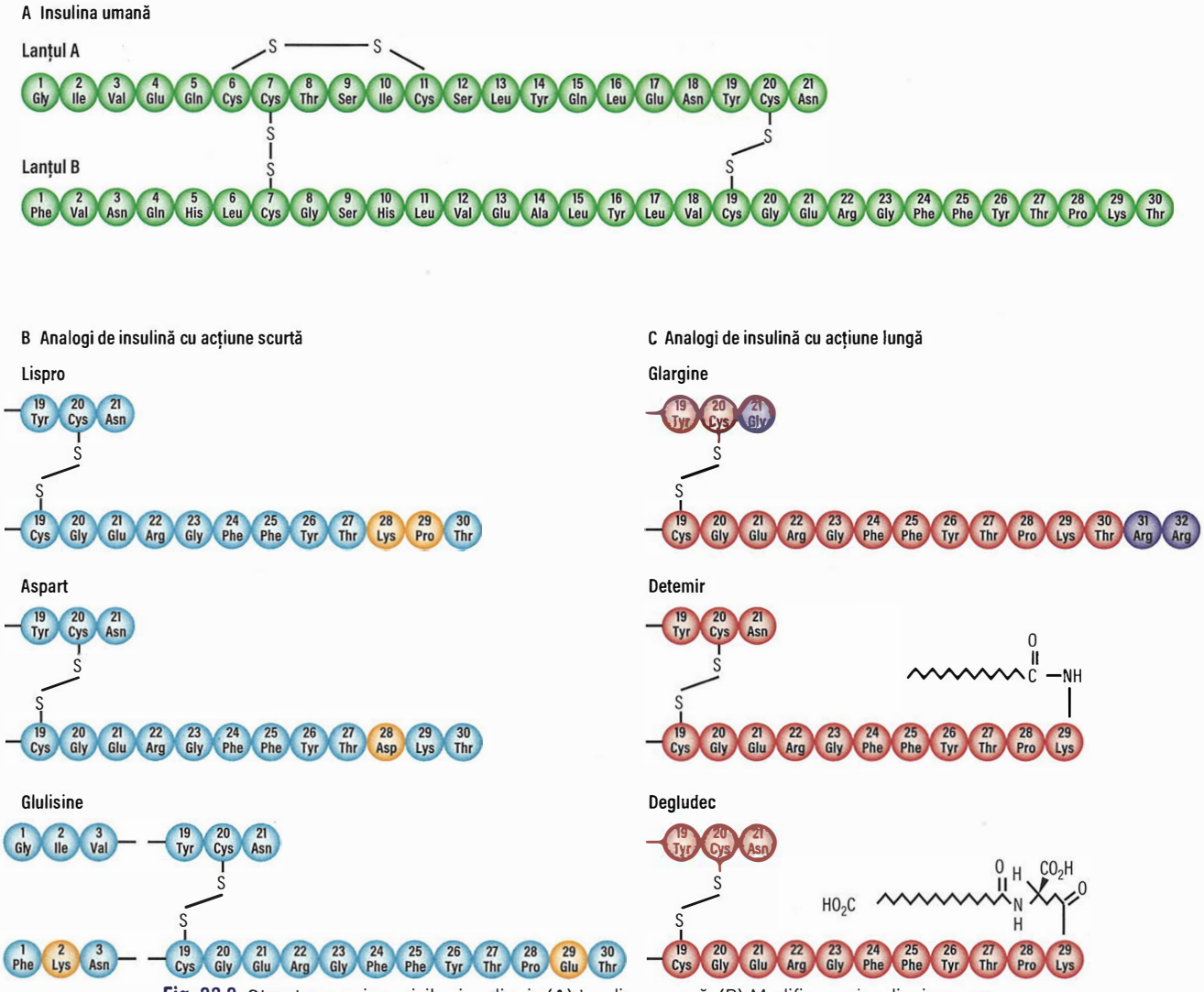


Fig. 23.2 Structura aminoacizilor insulinei. (A) Insulina umană. (B) Modificarea insulinei umane produce analogi de insulină cu acțiune rapidă. *Lispro* este creat prin inversarea ordinii aminoacizilor prolină și lizină în pozițiile 28 și 29 ale lanțului B. *Aspart* este un analog similar, creat prin înlocuirea prolinei în poziția 28 a lanțului B cu un reziduu de acid aspartic. *Glulisina* este un analog similar, creat prin înlocuirea asparaginei în poziția B3 cu lizina, iar lizina în poziția B29 este înlocuită cu acid glutamic. (C) Modificarea insulinei umane produce analogi de insulină cu acțiune lungă. *Insulina glargină* este creată prin înlocuirea asparaginei în poziția 21 a lanțului A cu un reziduu de glicină și adăugarea a două arginine la capătul lanțului B. *Detemir* elimină treonina din poziția 30 a lanțului B și adaugă un lanț de acid gras la lizină în poziția B29. *Degludec* este creat prin îndepărtarea treoninei din poziția 30 a lanțului B și atașarea, printr-un link de acid glutamic, a unui acid gras cu 16 atomi de carbon, la lizină, în poziția 29 a lanțului B.

(63–144 mg/dL), în ciuda efectelor variate ale alimentelor, a postului și a exercițiilor fizice. Un control strict al glicemie este necesar deoarece unele țesuturi, în special creierul, sunt dependente de glucoză ca sursă de energie, în timp ce concentrația mare de glucoză alterează ireversibil proteinele celulare.

Organul principal al homeostazei glucozei este ficatul, care preia și stochează glucoza (sub formă de glicogen) în starea postabsorbtivă și o eliberează în circulație între mese pentru a fi în concordanţă cu rata de utilizare a glucozei de către țesuturile periferice. Prin procesul de gluconeogeneză, ficatul combină moleculele cu trei atomi de carbon provenite din descompunerea grăsimii (glicerol), glicogenului muscular (lactat) și proteinelor (ex. alanina), în molecule de glucoză cu șase atomi de carbon.

Producția de glucoză

Peste 90% din cele aproximativ 200 g glucoză utilizată zilnic sunt derivate din glicogenul hepatic și gluconeogeneza hepatică, restul provenind din gluconeogeneza renală.

Utilizarea glucozei

Consumatorul major de glucoză este creierul, a cărui funcție depinde de furnizarea neîntreruptă a acestui substrat. Necesarul său la o

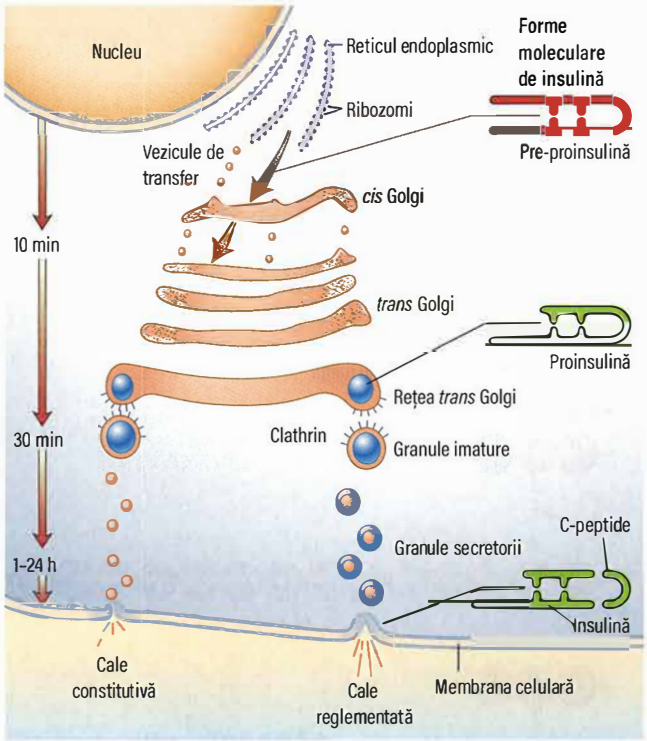


Fig. 23.3 Porțiune a unei celule beta. Ribozomii produc pre-proinsulina din ARN-ul mesager al insulinei (ARNm). Porțiunea hidrofobă „pre" a *pre-proinsulinei* îi permite să se transfere în aparatul Golgi și, ulterior, este scindată enzimatic. *Pro-insulina* este inclusă în granule secretoare din aparatul Golgi. Acestea se maturizează și trec spre membrana celulară, unde sunt depozitate înainte de eliberare. Molecula de proinsulina suferă apoi un process de împăturire și este stabilizată prin legături disulfidice. Fragmentul de peptidă inertă biochimic cunoscută sub denumirea de *peptid de legătură (peptid-C)* se desparte de proinsulină în procesul secretor, lăsând insulina ca un complex de două lanțuri peptidice legate. Cantitățile echimolare de insulină și peptid-C sunt eliberate în circulație prin *„calea reglementată"*. O cantitate mică de insulină este secretată de celula beta direct prin *„calea constitutivă"*, care ocolește granulele secretorii..

persoană de 70 kg este de 1 mg/kg greutate corporală pe minut, sau aproximativ 100 g pe zi. Preluarea glucozei de către creier este obligatorie și nu depinde de insulină, iar glucoza folosită este oxidată la dioxid de carbon și apă. Țesuturile, cum ar fi cel muscular și cel adipos, au transportori ai glucozei sensibili la insulină și absorb glucoza ca răspuns la creșterea postprandială a glicemiei și insulinei. În alte momente, cerințele energetice sunt acoperite în mare parte de oxidarea acizilor grași. Glucoza preluată de mușchi este depozitată sub formă de glicogen sau metabolizată la lactat sau dioxid de carbon și apă. Țesutul adipos folosește glucoza ca substrat pentru sinteza trigliceridelor; prin lipoliză se eliberează acizii grași din trigliceride împreună cu glicerolul, un substrat pentru gluconeogeneza hepatică.

Transportul glucozei

Membranele celulare nu sunt permeabile la glucoză. O familie de proteine specializate în transportul glucozei (GLUT, glucose-transporter) transportă glucoza prin membrană în celule. Funcția GLUT-1-3 este independentă de insulină, dar insulina stimulează absorbția de glucoză în țesutul muscular și adipos prin GLUT-4. GLUT-4 este prezent în mod normal în citoplasmă, dar după ce insulina se leagă de receptorul său, GLUT-4 se deplasează pe suprafața celulei unde creează un por pentru pătrunderea glucozei (vezi **Fig. 23.6**).

Reglarea hormonală

Insulina este un regulator major al metabolismului intermediar, dar acțiunile sale în timpul repausului alimentar și în faza postprandială diferă (**Fig. 23.7**). În starea de repaus alimentar, acțiunea principală a insulinei este de a regla eliberarea glucozei de către ficat, în timp ce în starea postprandială, aceasta favorizează absorbția de glucoză în țesutul adipos și muscular.

O serie de „hormoni de contrareglare" care antagonizează acțiunea insulinei sunt, de asemenea, importanți în menținerea normoglicemiei. Când glicemia scade sub limita normală, este secretat glucagonul din celulele α pancreatice. În același timp, sunt eliberați o serie de alți hormoni, inclusiv noradrenalina (norepinefrină), cortizolul și hormonul de creștere. Acești hormoni de contrareglare cresc producția de glucoză hepatică și reduc utilizarea acesteia la nivelul țesutului adipos și muscular, indiferent de nivelul insulinei.

CLASIFICAREA DIABETULUI

Diabetul poate fi primar (idiopatic) sau secundar (**Cadranul 23.4**). Diabetul gestațional se referă la intoleranța la glucoză care apare pentru prima dată în sarcină și este descris mai detaliat la pagina 740. Diabetul primar este clasificat în:

- ***Diabetul de tip 1***, care de obicei are o patogeneză imună și se caracterizează prin deficit sever de insulină.
- ***Diabetul de tip 2***, care rezultă dintr-o combinație de rezistență la acțiunea insulinei și deficit de insulină mai puțin sever.

Diabetul secundar poate fi împărțit în:

- diabet secundar defectelor genetice
- diabet secundar bolilor pancreatice exocrine
- diabet secundar bolilor endocrine
- diabet secundar medicamentelor și substanțelor chimice
- diabet secundar infecțiilor
- forme rare de diabet mediat imun
- alte sindroame genetice asociate uneori cu diabetul.

Cadranul 23.5 prezintă principalele caracteristici ale diferitelor tipuri de diabet. Diabetul de tip 1 și diabetul de tip 2 reprezintă două boli distincte din punct de vedere epidemiologic, dar din perspectivă clinică, cele două afecțiuni apar ca un spectru – distincte la cele două extreme, dar care se suprapun la mijloc.

Aproximativ 1–3% din cazurile de diabet diagnosticat înaintea vârstei de 30 de ani sunt determinate de mutații ale unei singure gene (mutație monogenică). Deși rar, este important să fie recunoscut, deoarece tratamentele și implicațiile sunt diferite comparativ cu diabetul de tip 1 sau de tip 2.

Toate formele de diabet rezultă din secreția de insulină inadecvată în raport cu nevoile organismului, iar reducerea progresivă a secreției de insulină este o caracteristică a ambelor forme obișnuite ale diabetului zaharat. Astfel, este posibil ca unele persoane cu diabet tip 1 mediat imun să nu necesite insulină în momentul diagnosticării, în timp ce mulți pacienți cu diabet tip 2 vor avea nevoie de terapie cu insulină în cele din urmă.

Diabetul zaharat tip 1

Epidemiologie

Diabetul de tip 1 este caracterizat de deficitul de insulină și reprezintă 5–10% din toate cazurile de diabet. Este prezent de obicei la

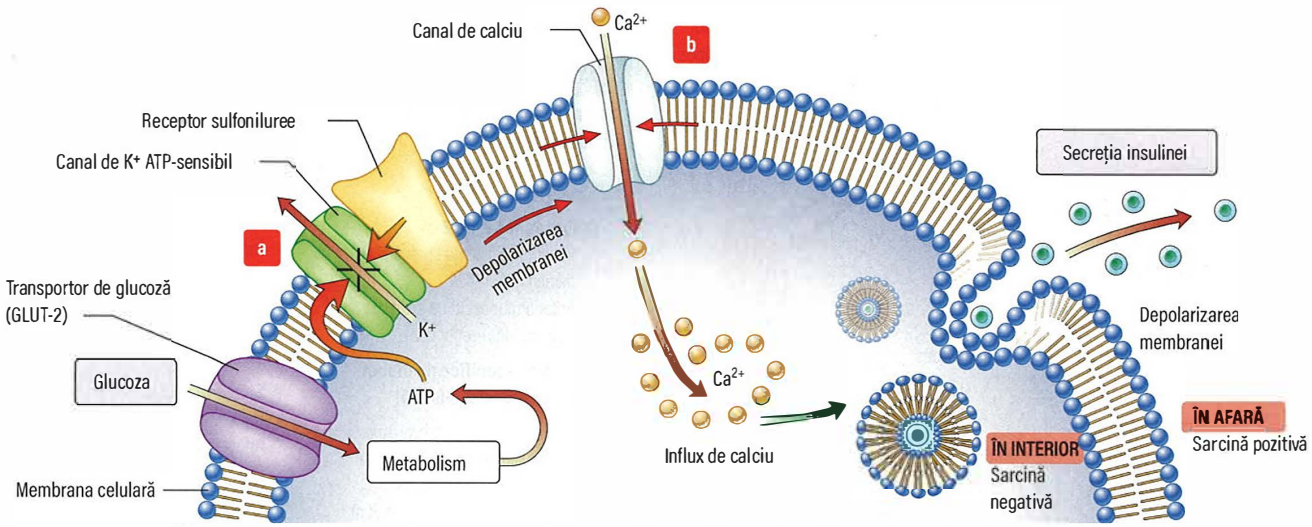


Fig. 23.4 Reglarea locală a secreției de insulină la nivelul celulei beta. Glucoza (în stânga) intră în celula beta prin proteina transportoare GLUT-2, care este strâns asociată cu enzima glicolitică glucokinază. Metabolismul glucozei din celula beta generează adenozin trifosfat (ATP). ATP-ul închide canalele de potasiu în membrana celulară (a). Și sulfonilureele pot determina închiderea canalelor de potasiu prin legare de receptorul celulei beta. Închiderea canalelor de potasiu determină depolarizarea membranei celulare, permițând ioniilor de calciu să intre în celulă prin canalele de calciu din membrana celulară (b). Creșterea calciului intracelular declanșează activarea protein-kinazei dependente de calciu care, prin etapele intermediare de fosforilare, conduce la fuziunea granulelor ce conțin insulină cu membrana celulară și la exocitoza conținutului de granule bogate în insulină. Mecanisme similare produc secreție hormon-granulă în multe alte celule endocrine.

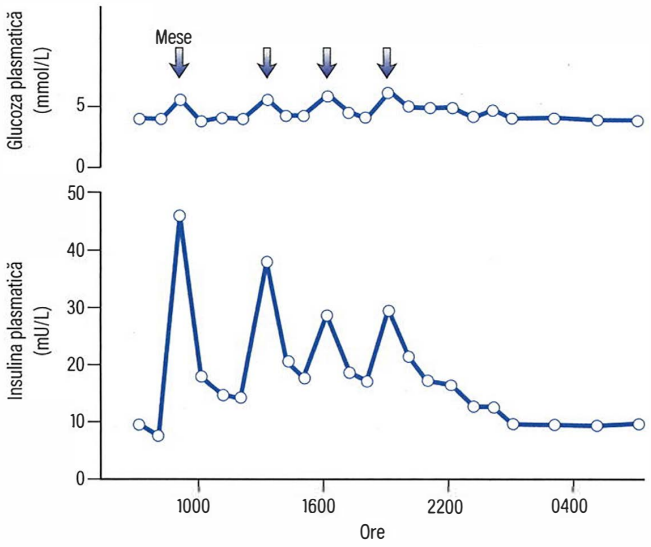


Fig. 23.5 Profilul glicemic și al insulinemiei la persoanele fără diabet.

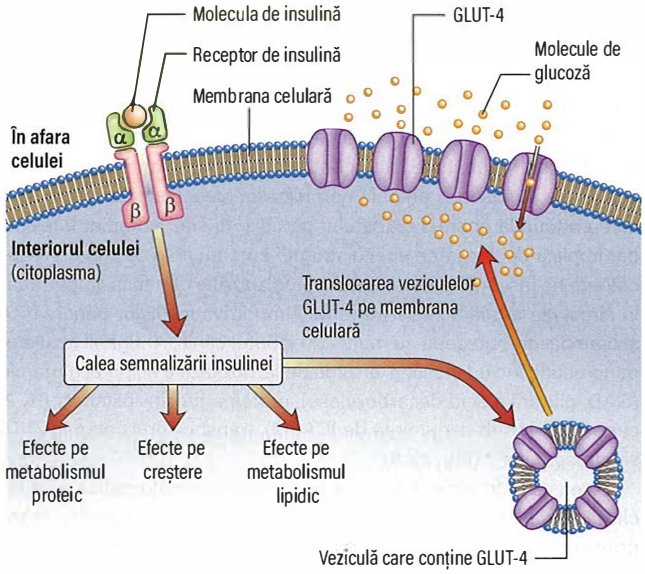


Fig. 23.6 Acțiunea insulinei la nivelul celulelor periferice (de ex. mușchi și țesut adipos). Receptorul de insulină este format din subunități alfa și beta legate de punți disulfidice (stânga sus). Subunitățile beta se deplasează pe membrana celulară. Proteina transportoare GLUT-4 (dreapta jos) este depozitată în veziculele intracelulare. Legarea insulinei la receptorul său inițiază multe acțiuni intracelulare, inclusiv translocarea acestor vezicule la membrana celulară, purtând GLUT-4 cu ele; acest lucru permite transportul glucozei în celulă.

copii și adulți tineri, atingând o incidență maximă în jurul perioadei de pubertate, dar se poate întâlni la orice vârstă. În 2017, peste un milion de copii și adolescenți aveau diabet tip 1, cu aproximativ 132.600 de cazuri noi în fiecare an. Incidența diabetului de tip 1 variază semnificativ în lume, cele mai mari rate fiind în nordul Europei și în Orientul Mijlociu.

Diabetul de tip 1 este împărțit în tipul 1A (mediat imun) și de tip 1B (non-mediat imun). Marea majoritate a celor afectați, în special în țările occidentale, au tipul 1A. O variantă cu progresie mai lentă a deficitului de insulină apare mai târziu in viață si este numit diabet latent autoimun al adultului (LADA, latent autoimmune diabetes in adults).

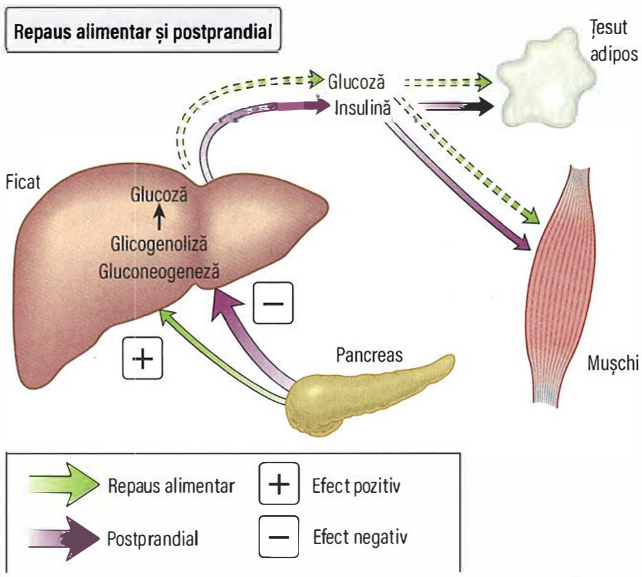


Fig. 23.7 Efectele prandiale și postprandiale ale insulinei. În *stare de post*, concentrațiile de insulină sunt scăzute și acționează în principal ca un hormon hepatic, modulând producția de glucoză (prin glicogenoliză și gluconeogeneză) din ficat. Producția de glucoză hepatică crește pe măsură ce nivelul insulinei scade. În *starea postprandială*, concentrațiile de insulină sunt mari, suprimă producția de glucoză din ficat și promovează intrarea glucozei în țesuturile periferice, în special mușchii scheletici și țesutul adipos (utilizarea crescută a glucozei).

? Cadranul 23.4 Clasificarea etiologică a diabetului zaharat, bazată pe clasificarea Asociației Americane de Diabet[a]

Diabet zaharat tip 1 (distrucția beta-celulară)
- Mediată auto-imun
- Idiopatică

Diabet zaharat tip 2
- Insulino-rezistență cu deficit de insulino-secreție
- Anterior cunoscut ca și diabet non-insulino-dependent

Alte tipuri specifice de diabet (lista nu este exhaustivă)

Diabetul secundar unor defecte genetice
- Anomaliile genetice ale funcției celulelor beta pancreatice
  - MODY (diabetul de tip adult al tânărului)
    - Mutații ale glucokinazei
    - Mutații ale factorului hepatic nuclear
  - Diabetul neonatal
  - Diabetul mitocondrial
- Anomalii genetice în acțiunea insulinei
  - Leprechaunism
  - Insulinorezistența de tip A
  - Sindromul Rabson-Mendenhall
  - Diabetul lipoatrofic

Diabetul secundar afectării pancreasului exocrin
- Pancreatita cronică
- Hemocromatoza
- Intervenții chirurgicale sau traumatisme ale pancreasului
- Fibroza chistică
- Neoplasme
- Pancreatopatia fibrocalculoasă

Diabetes secondary to endocrine disease
- Acromegalie
- Sindromul Cushing
- Feocromocitomul
- Glucagonomul
- Hipertiroidismul
- Somatostatinomul
- Aldosteronomul

Diabetul secundar unor medicații sau substanțe chimice
- Glucocorticoizi
- Diuretice tiazidice
- Antipsihotice
- Blocanti de receptori β-adrenergici

Infecții
- Rubeolă congenitală
- Citomegalovirus
- Oreion

Forme rare de diabet mediat imun
- Sindromul omului rigid
- Anticorpi anti receptori de insulină

Alte sindroame genetice posibil asociate cu diabet:
- Sindromul Down
- Sindromul Klinefelter
- Sindromul Turner
- Sindromul Prader-Willi
- Sindromul DIDMOAD (Wolfram)
- Ataxia Friedreich
- Corea Huntington
- Sindromul Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotonică
- Porfiria

Diabetul gestațional

[a]Persoanele diagnosticate cu diabet zaharat, indiferent de tipul acestuia, pot necesita tratament cu insulină la un moment dat în evoluția bolii. Administrarea insulinei, nu influențează clasificarea diabetului zaharat.
DIDMOAD, diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică și surditate.
(Adaptat după American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 4;37(Suppl. 1):S81-S90.)

Etiologie

Diabetul de tip 1 aparține unei familii de boli mediate imun cu afectare specifică de organ, care includ boli tiroidiene autoimune, boala celiacă, boala Addison și anemia pernicioasă. Mecanismele moleculare care conduc la apariția diabetului de tip 1 nu sunt complet înțelese, dar implică declanșarea unei distrugeri autoimune a celulelor producătoare de insulină, la persoane cu predispoziție genetică. Inițial, apar în circulație autoanticorpii îndreptați împotriva insulelor pancreatice și care deseori precedă cu mulți ani debutul clinic. Antigenii insulelor pancreatice includ insulina, enzima decarboxilază a acidului glutamic (GAD, glutamic acid decarboxylase), proteina tirozin-fosfatază (IA-2, cunoscută și sub denumirea de ICA512), transportorul cationic ZnT8 și tetraspanina 7 (**Fig. 23.8**).

Aceasta este urmată de o fază a pierderii asimptomatice a capacității secretorii a celulelor β; histologic, aceasta se caracterizează printr-un infiltrat cronic cu celule mononucleare inflamatorii de tipul limfocitelor T și macrofagelor la nivel insular, cunoscut sub numele de insulită (**Fig. 23.9**). În cele din urmă, când celulele β nu mai sunt capabile să producă suficientă insulină pentru a satisface nevoile organismului, apar simptomele diabetului.

Recuperarea parțială a secreției endogene de insulină poate să apară în primele luni după diagnosticare și inițierea tratamentului („luna de miere"). În această perioadă, doza de insulină poate fi redusă sau chiar oprită. Studii recente au arătat că unele persoane cu diabet zaharat tip 1 continuă să producă cantități mici de insulină timp de multe decenii după diagnostic. Nu este clar de ce se întâmplă acest lucru, dar se pare că un control strict al glicemiei după diagnostic poate prelungi funcționarea celulelor β.

Posibilitatea de a detecta autoanticorpi la copii înainte de dezvoltarea diabetului de tip 1 deschide calea unor studii pentru prevenirea bolii prin imunomodulare, dar aceste intervenții sunt încă în curs de dezvoltare.

Susceptibilitatea genetică și ereditatea

Susceptibilitatea crescută la diabetul de tip 1 este moștenită, dar boala nu este predeterminată genetic. Gemenul identic al unei persoane cu diabet tip 1 are șanse de 30–50% de a dezvolta boala, ceea ce semnifică faptul că sunt implicați și factori non-genetici. Riscul de a dezvolta diabet până la vârsta de 20 de ani este mai mare dacă tatăl are diabet (5–7%) decât dacă mama are diabet (2–5%). În cazul în care un copil are diabet tip 1, fiecare frate are un risc de 4–6% de a dezvolta diabet. Acest risc crește la aproximativ 20% la frații cu același genotip de antigen leucocitar uman (HLA, human leucocyte antigen) ca și probandul.

Sistemul antigenic leucocitar uman

Susceptibilitatea genetică este poligenică, dar cea mai mare contribuție o au polimorfismele din regiunea HLA. Genele HLA sunt înalt

Cadranul 23.5 Spectrul diabetului: comparație între diferitele tipuri de diabet zaharat

Caracteristici	Tip 1	Tip 2	Monogenic	Secundar
Vârstă	Tânără (de obicei <30 ani)	Adult (de obicei >30 ani)	Adult (de obicei >30 ani)	De obicei vârstă mijlocie sau înaintată
Scădere în greutate	De obicei prezentă	De obicei absentă	De obicei absentă	Depinde de cauza de bază
Durata simptomatologiei	Săptămâni	Luni/ani	Luni/ani	Săptămâni sau luni
Debut sezonier	Da	Nu	Nu	Nu
Ereditate	HLA-DR3 sau DR4 în >90%	Fără legătură HLA	Fără legătură HLA	Nu e prezentă, cu excepția cazului în care diabetul este secundar unor afecțiuni genetice, cum ar fi hemocromatoza
Patogeneza	Boală autoimună	Fără modificări imune	Fără modificări imune	Fără modificări imune
Cetonuria	Da	Nu sau minimă	Nu sau minimă	Poate fi prezentă
Severitatea simptomelor	Pot fi severe	Variabile, dar în general moderate	Variabile, dar în general moderate	Depinde de cauza de bază
Biochimie	Dispariția peptidului-C	Persistența peptidului-C	Persistența peptidului-C	Persistența peptidului-C

HLA, antigen leucocitar uman.

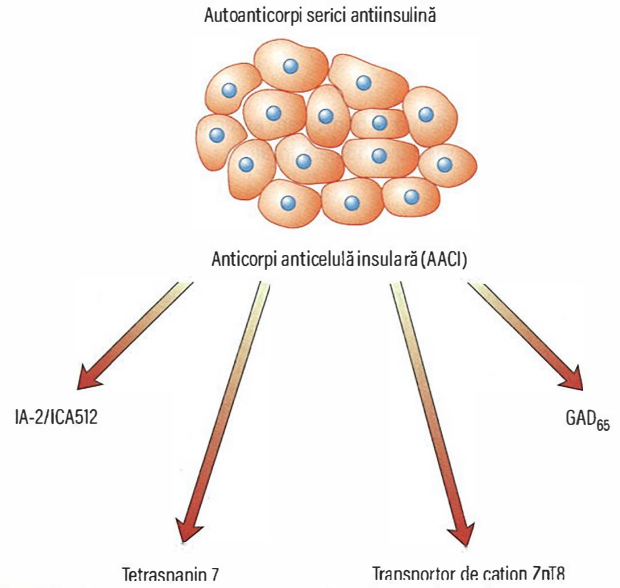


Fig. 23.8 Anticorpi anti-insule pancreatice. Pentru determinarea anticorpilor anti-insulari (ICA) se utilizează tehnica imunofluorescenței care detectează legarea autoanticorpilor de celulele insulei. O mare parte din această reacție de colorare se datorează anticorpilor specifici pentru *decarboxilaza acidului glutamic* (GAD) și *proteina tirozin-fosfataza* (IA-2, cunoscută și sub denumirea de ICA512). Alți autoanticorpi insulari implicați, sunt transportorul cationic ZnT8 și mai recent identificat, tetraspanina 7. Autoanticorpii insulari apar și în circulație, dar nu contribuie la reacția ICA.

polimorfe și modulează sistemul imun al organismului. Peste 90% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 1 au HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8 sau ambele, în comparație cu aproximativ 35–40% din populația generală. În schimb, anumite alele HLA conferă efecte de protecție, de exemplu DQB1*0602.

Alte gene sau regiuni genice

Studiile de asociere la nivelul genomului au lărgit mult înțelegerea fondului genetic al diabetului de tip 1 și au identificat mai mult de 50 de gene non-HLA sau regiuni genice care influențează riscul într-o măsură mai mică. Acestea includ gena care codifică insulina și alte gene implicate în răspunsul imun.

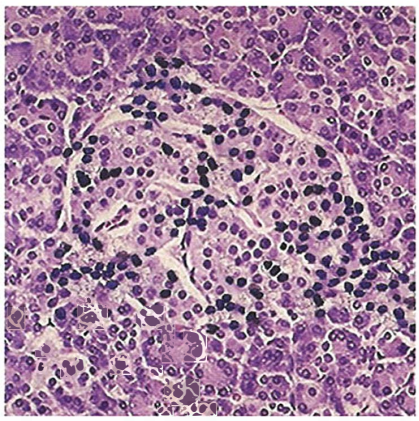


Fig. 23.9 Insula pancreatică și infiltrarea cronică cu celule inflamatorii (insulită).

Factori de mediu

În ciuda susceptibilității genetice, 80–90% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 1 recent diagnosticat nu au un istoric familial de diabet și doar 10% dintre persoanele cu gene de susceptibilitate HLA dezvoltă diabet tip 1. Aceasta implică faptul că factorii genetici nu sunt în totalitate responsabili de dezvoltarea diabetului de tip 1 și că factorii de mediu sunt, de asemenea, importanți.

"A fost identificat un număr mare de potențiali factori de mediu, dar niciunul dintre aceștia nu este necesar sau suficient pentru a determina apariția diabetului de tip 1. Aceștia includ:

- ***factori materni***, precum infecția în timpul sarcinii și vârsta înaintată
- ***infecții virale***, inclusiv enterovirusuri precum Coxsackie B4
- ***factori dietetici***, cum ar fi introducerea timpurie a laptelui de vacă și deficitul relativ de vitamină D
- ***toxine din mediu***, ex. aloxan, Vacor
- ***obezitatea infantilă***
- ***stresul psihologic.***

Modul în care acești factori de mediu interacționează cu sistemul imunitar este incert și există mai multe teorii care încearcă să explice acest lucru:

- Factorul de mediu deteriorează celulele β, ceea ce determină prezentarea auto-antigenelor celulelor T-helper, cu declanșarea răspunsului autoimun împotriva celulelor β sănătoase.
- Auto-antigenele pot fi modificate și devin antigenice.
- Un răspuns imun împotriva factorului de mediu poate reacționa încrucișat cu auto-antigenele, așa-numitul „mimetism molecular".
- „Ipoteza igienei", propune faptul că un mediu mai curat, cu mai puțină stimulare timpurie a sistemului imunitar în copilarie poate determina un sistem imunitar imatur, relativ predispus la autoimunitate.

Diabetul zaharat de tip 2

Epidemiologie

Diabetul de tip 2 este cea mai frecventă formă de diabet, reprezentând aproximativ 90% din toate cazurile; este, de asemenea, una dintre cele mai frecvente boli netransmisibile. Prevalența diabetului de tip 2 crește rapid din cauza unei combinații de creștere a populației, creștere a speranței de viață, supraviețuirea mai lungă cu diabet de tip 2, vârsta mai timpurie la debut și o diagnosticare mai eficientă. Diabetul de tip 2 este o boală a excesului de nutrienți, iar incidența a crescut odată cu epidemia de obezitate, dieta de proastă calitate și activitatea fizică redusă.

Prevalența diabetului de tip 2 variază semnificativ în întreaga lume, cu cele mai mari rate în Insulele Orientului Mijlociu și Pacific, și cea mai mică în Africa și Europa. Deși deseori privită ca o boală a abundenței, în jur de trei sferturi dintre cei cu diabet zaharat tip 2 trăiesc în țări cu venituri mici și medii, iar cea mai rapidă creștere a incidenței apare în țările cu economii în creștere rapidă, precum India și China. Două treimi din persoanele cu diabet trăiesc în zonele urbane.

Etiologie

Susceptibilitatea genetică și ereditatea

Gemenii identici ai persoanelor cu diabet tip 2 au mai mult de 50% șanse de a dezvolta diabet; riscul pentru gemenii non-identici sau frați este de aproximativ 25%, ceea ce confirmă o componentă puternică moștenită a bolii. Diabetul de tip 2 este o tulburare poligenică și, la fel ca în cazul diabetului de tip 1, studiile la nivelul genomului de asociere între variantele obișnuite de ADN și boală au permis identificarea locilor de susceptibilitate. Mulți dintre acești loci definesc dezvoltarea sau funcția celulelor β și nu există nicio suprapunere cu genele sistemului imun identificate în diabetul de tip 1. Factorul de transcriere 7-like 2 (TCF7-L2, transcription factor-7-like 2) este cea mai frecventă variantă observată în diabetul de tip 2 la europeni, iar KCNQ1 (un canal de potasiu dependent de voltaj) la asiatici. Majoritatea markerilor genetici identificați prezintă un risc modest și împreună explică mai puțin de 20% din ereditatea diabetului de tip 2.

Îmbătrânirea

Funcția celulelor β pancreatice scade odată cu vârsta și astfel incidența diabetului de tip 2 crește odată cu vârsta; majoritatea pacienților sunt diagnosticați după vârsta de 40 de ani și o treime din cei care trăiesc cu diabet zaharat tip 2 au mai mult de 65 de ani. Cu toate acestea, diabetul de tip 2 devine din ce în ce mai frecvent la copii și adulți tineri.

Originile fetale ale diabetului

Există o relație în formă de J între greutatea scăzută la naștere și la vârsta de 12 luni și intoleranța la glucoză apărută mai târziu în viață, în special la cei care cresc în greutate excesiv la vârsta adultă. Conceptul este că alimentația precară la începutul vieții afectează dezvoltarea și funcția celulelor β, predispunând ulterior la diabet. Greutatea scăzută la naștere predispune, de asemenea, la o serie de alte boli cronice la vârsta adultă, inclusiv boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și osteoporoză.

Obezitatea

Obezitatea crește riscul de diabet tip 2 de până la 80–100 de ori și reprezintă 80–85% din riscul general de a dezvolta diabet tip 2. În Europa de Vest și America de Nord, 80–90% dintre adulții cu diabet zaharat tip 2 sunt supraponderali și aproape jumătate sunt obezi. O distribuție centrală a adipozității crește riscul de diabet tip 2 și, astfel, pentru orice nivel de obezitate, cu cât este mai mare cantitatea de grăsime viscerală, cu atât este mai mare riscul de diabet tip 2.

Dieta

Deși dieta poate afecta riscul de diabet prin modificări ale greutății corporale, anumite modele alimentare sunt asociate cu riscuri mai mari sau mai mici de diabet tip 2. Componentele care cresc riscul includ: grăsimile alimentare, în special grăsimi saturate, carnea roșie și procesată, consumul de mâncare prăjită, inclusiv cartofi prăjiți, aportul crescut de orez alb și băuturi îndulcite cu zahăr. Cerealele integrale, aportul crescut de fructe și legume, produsele lactate fermentate, peștele gras și un model de dietă mediteraneană sunt asociate cu rate mai mici de apariție a diabetului zaharat de tip 2.

Sedentarismul

Inactivitatea fizică și comportamentul sedentar sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de diabet.

Alți factori

Alți factori de risc includ urbanizarea, sărăcia, modele anormale de somn, toxinele din mediu și bolile mintale.

Patogeneză

Rolul relativ în patogeneza diabetului de tip 2 al defectelor în secreția și acțiunea insulinei a fost mult dezbătut și diferă de la o persoană la alta. Cu toate acestea, ambele defecte sunt necesare pentru dezvoltarea diabetului.

Anomalii ale acțiunii insulinei

În diabetul de tip 2 acțiunea insulinei este diminuată prin dezvoltarea rezistenței la insulină, care este definită ca incapacitatea insulinei de a produce efectele biologice obișnuite la concentrații fiziologice. Se caracterizează prin incapacitatea insulinei de:

- a inhiba producția hepatica de glucoză
- a stimula absorbția de glucoză în mușchiul scheletic
- a suprima lipoliza în țesutul adipos.

Mecanismele care stau la baza rezistenței la insulină nu sunt pe deplin înțelese, dar rezultă din excesul de nutrienți. Trigliceridele intracelulare se acumulează în ficat și mușchii scheletici și împiedică fosforilarea substratului post-receptor al insulinei (IRS-1, insulin receptor substrate). Deși acest defect reduce acțiunea insulinei în ceea ce privește metabolismul glucozei și lipidelor, insulina este în continuare capabilă să activeze calea proteinkinazei activate de mitogen (MAP, mitogen-activated protein), care reglează o serie de căi intracelulare implicate în inflamație, proliferare celulară și ateroscleroză.

Anomalii ale secreției de insulină

Rezistența la insulină singură nu explică dezvoltarea diabetului, doar o cincime dintre cei cu gradul de rezistență la insulină caracteristic diabetului dezvoltând afecțiunea. Când rezistența la insulină crește, organismul crește secreția acesteia, iar diabetul recent diagnosticat este asociat frecvent cu hipersecreția insulinei. Această observație i-a determinat pe unii să pună la îndoială rolul celulelor β în etiologia diabetului. Cu toate acestea, anomaliile secretorii ale insulinei se manifestă la începutul diabetului de tip 2 și progresează în timp; un semn precoce este pierderea primei faze a secreției bifazice normale a

insulinei. Chiar dacă concentrațiile insulinei în circulație sunt mai mari decât la persoanele fără diabet, acestea sunt inadecvate pentru a restabili homeostazia glucozei. Până în momentul diagnosticului, cel puțin 50% din masa și funcția celulelor β sunt pierdute. Lipsa relativă de insulină este asociată cu creșterea producției de glucoză din ficat (din cauza suprimării inadecvate a gluconeogenezei) și reducerea absorbției de glucoză mediată de insulină de către țesuturile periferice. Hiperglicemia și excesul de lipide sunt toxice pentru celulele β, cel puțin in vitro, un fenomen cunoscut sub numele de glucotoxicitate, care se crede că ar provoca o pierdere suplimentară de celule β și deteriorarea suplimentară a homeostazei glucozei. Cu timpul, secreția de insulină scade, o observație denumită „curba Starling" a pancreasului. Durata acestui fenomen variază mult la nivel interindividual.

Diabetul de tip 2 este astfel o afecțiune în care deficitul de insulină în raport cu nevoia crescută duce la hipersecreția de insulină de o masă epuizată a celulelor β și la progresia spre deficiență absolută de insulină, necesitând terapie cu insulină.

Alte anomalii hormonale

În diabetul de tip 2 secreția de glucagon este crescută, cel mai probabil din cauza insulinei intrainsulare diminuate și duce la creșterea producției de glucoză hepatică.

Răspunsul insulinic la glucoză orală este crescut în comparație cu răspunsul la glucoză intravenoasă, fenomen cunoscut sub numele de efect incretinic. Acesta este mediat de doi hormoni, glucagon like peptide-1 (GLP-1) și polipeptida insulinotrofică dependentă de glucoză (GIP, glucose-dependent insulinotrophic polypeptide), care sunt eliberați de tractul gastrointestinal după ingestia de alimente. Acțiunea lor principală este de a crește secreția de insulină din celulele β, indusă de glucoză, în timp ce suprimă secreția de glucagon, dar și de a încetini golirea gastrică și induce sațietate. Ambii hormoni au timp de înjumătățire scurt, fiind degradați în câteva minute predominant de enzima dipeptidil peptidaza-4 (DPP4, dipeptidyl peptidase). Efectul incretinic este scăzut în diabetul de tip 2.

Reabsorbția glucozei în rinichi

Transportorul de sodiu-glucoză 2 (SGLT2, sodium-glucose transporter 2) este o proteină de transport a glucozei dependentă de sodiu, localizată în tubulii renali proximali, a cărei funcție este de a reabsorbi glucoza din filtratul renal și de a o readuce în circulație. Astfel, activitatea sa determină pragul renal pentru glucoză, care în mod normal este de aproximativ 10–11 mmol/L (180–200 mg/dL). Acest lucru previne pierderea de glucoză în urină, dar este maladaptat în diabetul de tip 2, deoarece acest proces este upregulat și contribuie la menținerea hiperglicemiei.

Diabetul zaharat monogenic

Aproximativ 1–3% dintre persoanele cu diabet diagnosticat sub vârsta de 30 de ani au diabet monogenic, numit anterior „diabetul de tip adult al tânărului" (MODY, maturity-onset diabetes of the young) (**Cadranul 23.6**). Diabetul monogenic este determinat de o mutație genetică unică, care este în mare parte moștenită și afectează predominant funcția celulelor β. Caracteristici extra-pancreatice pot fi, de asemenea, prezente. Multe persoane cu diabet monogenic sunt diagnosticate eronat cu diabet tip 1 sau de tip 2, astfel încât diabetul monogenic trebuie luat în considerare la persoanele care prezintă diabet cu debut precoce, care au un părinte afectat și care au diabet cu debut precoce la aproximativ 50% din rude. Este probabil ca pe măsură ce conștientizarea se îmbunătățește, rata de diagnostic să crească.

Diabetul de tip 1 nu este prezent la copii înainte de vârsta de 6 luni, astfel sugarii care dezvoltă diabet la această vârstă sunt susceptibili să aibă un defect monogenic. Diabetul zaharat neonatal tranzitoriu apare la scurt timp după naștere, fiind de cele mai multe ori tranzitoriu, cu dispariție în medie la 12 săptămâni; aproximativ 50% dintre persoane recidivează în cele din urmă în cursul vieții. Majoritatea au o anomalie de exprimare a genelor *ZAC* și *HYMAI* pe cromozomul 6q. Cele mai frecvente cauze ale diabetului zaharat neonatal permanent sunt mutațiile din gena *KCNJ11*, care codifică subunitatea Kir6.2 a canalului potasiu-adenozin trifosfat (ATP) a celulelor β.

La 20% dintre copii sunt observate modificări neurologice. Diabetul rezultă din anomalii în eliberararea de insulină şi nu din distrugerea celulelor β și poate fi tratat cu succes cu sulfoniluree, chiar și după mulți ani de insulinoterapie.

Lecturi suplimentare

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389:2239–2251.
Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58:773–795.
DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391:2449–2462.
International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn; https://www.diabetesatlas.org/.
Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet* 2014; 383:1068–1083.
Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17016.
McCarthy MI. Genetics of T2DM in 2016: biological and translational insights from T2DM genetic. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:71–72.
Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011; 378:169–181.

Cadranul 23.6 Cauze monogenice de diabet[a]

Caracteristici	Glucokinaza	*HNF-1a*	*HNF-1b*	*HNF-4a*	*IPF-1*
Locația pe cromozom	7p	12q	17q	20q	13q
Proporția din toate cazurile	15%	70%	2%	5%	<1%
Debut	Prezent de la naștere	Adolescenți/douăzeci de ani	Adolescenți/ douăzeci de ani	Adolescenți/treizeci de ani	Adolescenți/ treizeci de ani
Progresie	Deteriorare minimă în timp	Hiperglicemie progresivă	Progresie nu foarte clară	Hiperglicemie progresivă	Progresie nu foarte clară
Complicații microvasculare		Frecvente	Frecvente	Frecvente	
Alte caracteristici	Nu	Prag scăzut de glicozurie; Creșterea colesterolului HDL	Chisturi renale, proteinurie, boli renale cronice	Greutate crescută la naștere; Hipoglicemie neonatală; HDL scăzut și colesterol LDL crescut	

[a]Gena glucokinazei este implicată intim în mecanismul de detectare a glucozei din celula beta pancreatică. Genele factorului nuclear hepatic (HNF) și gena factorului promotor de insulină (IPF-1) controlează transcripția nucleară în celula beta, unde reglează dezvoltarea și funcționarea acesteia. Anomaliile genelor de transcripție nucleară pot provoca agenezie pancreatică sau o deteriorare pancreatică progresivă. Câteva familii cu diabet autosomal dominant au fost descrise cu mutații în factorul de diferențiere neurogenă-1 (NeuroD1).

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU DIABET ZAHARAT

Debutul

Debutul poate fi acut, subacut sau asimptomatic, sau printr-o complicație a diabetului.

Debutul acut

Copiii și adulții tineri se prezintă adesea cu un istoric de 2–6 săptămâni a triadei simptomelor clasice:

- ***poliurie*** datorită diurezei osmotice care rezultă când nivelul glicemiei depășește pragul renal
- ***setea și polidipsia*** datorată pierderii de apă și electroliți
- ***pierderea în greutate*** din cauza depleției lichidiene și descompunerii accelerate a țesutului adipos și a mușchilor secundar deficitului de insulină.

Cetonuria este adesea prezentă la tineri și poate progresa până la cetoacidoză dacă aceste simptome precoce nu sunt recunoscute și tratate.

Debutul subacut

Debutul clinic poate fi prelungit pe parcursul a câteva luni sau ani, în special la persoanele în vârstă. Setea, poliuria și pierderea în greutate sunt de obicei prezente, dar individul se poate plânge și de alte simptome, precum lipsa de energie, tulburări de vedere (datorită modificărilor de refracție provocate de glicemie) sau prurit vulvar sau balanită din cauza infecției cu *Candida*.

Complicațiile ca modalitate de prezentare

Acestea includ:

- infecții tegumentare stafilococice
- retinopatie remarcată în timpul unei vizite la optician
- o polineuropatie care provoacă furnicături și amorțeală la nivelul picioarelor
- disfuncție erectilă
- boală arterială, care duce la infarct miocardic sau gangrenă periferică.

Diabetul asimptomatic

Se estimează că aproximativ jumătate din persoanele cu diabet zaharat nu își cunosc starea. Această proporție variază în întreaga lume, de la aproximativ o treime în țările cu venituri mari la trei sferturi în unele țări cu venituri mici. În consecință, până la o treime din diagnostice sunt făcute ca o constatare incidentală și mai multe țări au introdus programe de screening pentru identificarea celor cu diabet asimptomatic nediagnosticat.

Examenul fizic la diagnostic

Pot fi prezente scăderea în greutate și deshidratarea, iar respirația poate mirosi a cetone. Persoanele în vârstă pot prezenta complicații. Ocazional, vor exista semne fizice ale unei boli care provoacă diabet secundar (vezi **Cadranele 23.4** și **23.5**). Persoanele cu rezistență severă la insulină pot avea acantosis nigricans, care se caracterizează prin pigmentare negricioasă la nivelul gâtului și în axilă (vezi **Fig. 22.37**). Hipertensiunea arterială este prezentă la 50% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2 și într-o proporție mai mare la persoane de etnie africană și din Caraibe.

Cadranul 23.7 Criterii de diagnostic ale diabetului – Organizația Mondială a Sănătății[a]

- Glicemie bazală (a jeun) >7,0 mmol/L (126 mg/dL)
- Glicemie în orice moment al zilei >11,1 mmol/L (200 mg/dL)
- HbA_{1c} >6.5% (48 mmol/mol)

O singură valoare anormală a glicemiei este suficientă pentru diagnostic în cazul pacienților simptomatici, iar în cazul pacienților asimptomatici sunt necesare două determinări anormale. Testul de toleranță la glucoză (vezi Cadranul 23.8) este necesar doar în cazul unui diagnostic incert și pentru diagnosticul diabetului asociat fibrozei chistice și a celui gestațional.

[a]Nu există formă „ușoară" de diabet. Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de diabet sunt susceptibile de a dezvolta complicații debilitante pe termen lung.

Cadranul 23.8 Testul oral de toleranță la 75 grame glucoză: criteriile Organizației Mondiale a Sănătății[a]

Timp	Normal	Alterarea toleranței la glucoză	Diabet zaharat
În condiții bazale (a jeun)	<6.0 mmol/L <106 mg/dL	<7.0 mmol/L <126 mg/dL	≥7.0 mmol/L ≥126 mmol/L
La 2 ore după ingestia glucozei[b]	<7.8 mmol/L <140 mg/dL	7.8–11.0 mmol/L 140–200 mg/dL	≥11.1 mmol/L ≥200 mg/dL

[a]Este necesară doar o probă à jeun și una la 120 de minute. Valorile sunt pentru plasmă din sânge venos; valorile sanguine sunt mai scăzute.
[b]Pentru adulți, 75 g glucoză în 300 mL apă; pentru copii, 1,75g glucoză/kg corp.

Diagnostic și investigații

Odată luat în considerare, diabetul este ușor de diagnosticat. Diagnosticul poate fi stabilit printr-o măsurare de laborator a glicemiei plasmatice bazale sau a jeun (GB), a glicemiei în orice moment al zilei sau a unei glicemii la 2 ore după un test de toleranță orală cu 75 g de glucoză (TTGO). Folosirea hemoglobinei glicate (HbA_{1c}, de asemenea numită A_{1c} în SUA) a fost introdusă ca o metodă alternativă în 2011. HbA_{1c} este o analiză care reflectă concentrațiile de glucoză sanguină a unei persoane pe mai multe săptămâni și este utilizată, de asemenea, pentru a orienta deciziile de tratament.

Diabetul poate fi diagnosticat dacă glicemia bazală este mai mare sau egală cu 7,0 mmol/L (126 mg/dL) sau dacă glicemia în orice moment al zilei sau la 2 ore în cadrul testului de toleranță la glucoză este mai mare sau egală cu 11,1 mmol/L (200 mg/dL) sau HbA_{1c} este mai mare sau egală cu 48 mmol/mol (6,5%).

În prezența simptomelor, este nevoie de un singur test biochimic pentru stabilirea diagnosticului, în timp ce în absența simptomelor clare, sunt necesare două teste anormale ale glicemiei sau HbA_{1c} (**Cadranele 23.7** și **23.8**). Glicemia bazală, glicemia la 2 ore și HbA_{1c} identifică populații ușor diferite de persoane cu diabet zaharat; semnificația este faptul că o persoană poate fi diagnosticată conform unui criteriu, fără a prezenta toate criteriile concomitent. Cu toate acestea, în timp, aceste persoane vor depăși în cele din urmă pragul de diagnostic și pentru celelalte teste.

Criteriile de diagnostic recunosc alte două categorii de concentrații anormale de glucoză: glicemia bazală modificată (GBM) și scăderea toleranței la glucoză (STG). Împreună, acestea au fost descrise drept „pre-diabet", dar acest termen nu este strict exact, deoarece majoritatea nu vor dezvolta diabet. Nici GBM, nici STG nu sunt entități clinice propriu-zise, dar identifică persoanele cu risc crescut de a dezvolta diabet și boli cardiovasculare. Persoanele cu STG prezintă un risc similar de boli cardiovasculare ca cele cu diabet, dar nu dezvoltă complicații microvasculare. Glicemia bazală modificată (GBM)

se suprapune cu STG într-o măsură limitată, iar riscurile asociate de boli cardiovasculare și diabet nu sunt direct comparabile.

Scăderea toleranței la glucoză poate fi diagnosticată doar cu un test de toleranță la glucoză (vezi **Cadranul 23.8**) și este grevată de reproductibilitatea limitată a valorii la 2 ore. Glicemia bazală modificată este definită ca o glicemie în condiții de repaus alimentar cuprinsă între 6,1 și 6,9 mmol/L (110–126 mg/dL) și are avantajul practic de a evita necesitatea unui test de toleranță la glucoză. Definiția ADA a GBM diferă ușor de criteriile OMS, deoarece pragul ADA este de 100 mg/dL (5,6 mmol/L).

Glicozuria nu poate fi utilizată pentru diagnosticul diabetului, dar prezența ei necesită investigații suplimentare. Este mai frecventă la persoanele în vârstă, care au un prag renal modificat pentru glucoză. Poate să apară, de asemenea, în glicozuria renală familială, care este o tulburare monogenică care afectează funcția co-transportorului de sodiu-glucoză (*SGLT2*) și se întâlnește la aproximativ 1:400 din populație.

Alte investigații

Nu sunt necesare alte teste pentru a diagnostica diabetul, dar măsurarea auto-anticorpilor, peptidului C și a insulinei poate ajuta la determinarea tipului de diabet. Peptidul C poate fi măsurat în sânge sau urină; este prezent adesea când diabetul de tip 1 este diagnosticat, dar dispare cu timpul și este o investigație mai utilă la persoanele cu o durată a diabetului mai mare de 5 ani. Alte investigații de rutină includ testarea urinei pentru proteine, hemograma completă, ureea și electroliții, evaluări biochimice hepatice și măsurarea lipidelor random. Ultimul test este util pentru a exclude hiperlipidemia asociată și, dacă este modificat, ar trebui repetat în condiții bazale, după ce diabetul a fost controlat. Investigații privind cauzele secundare ale diabetului sau ale unei boli autoimune asociate pot fi luate în considerare (vezi **Cadranul 23.4**).

Lecturi suplimentare

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S13–S27.

PREVENȚIA DIABETULUI DE TIP 2

O reducere dramatică a incidenței diabetului cu debut la vârsta adultă a fost documentată în timpul celui de-al doilea război mondial, când alimentele erau puține. Mai recent, studiile clinice la persoanele cu STG au arătat că este posibilă prevenirea sau cel puțin întârzierea dezvoltării diabetului de tip 2 prin stilul de viață și/sau prin intervenții farmacologice. Intervențiile asupra stilului de viață au drept scop reducerea greutății corporale, reducerea aportului de grăsimi, în special grăsimile saturate, concomitent cu creșterea aportului de fibre alimentare și activitate fizică moderată de aproximativ 30 de minute pe zi. Mai multe medicamente, inclusiv metformin și orlistat, reduc incidența diabetului, dar acestea sunt mai puțin eficiente decât schimbarea stilului de viață și ar trebui rezervate celor care nu își pot schimba stilul de viață sau a căror glicemie continuă să crească în ciuda schimbării stilului de viață. Chirurgia bariatrică pentru tratarea obezității morbide poate normaliza glicemia crescută; efectul asupra glucozei precede scăderea în greutate, ceea ce sugerează un efect metabolic direct al intervenției chirurgicale, posibil mediat de hormoni intestinali, precum și un efect al scăderii în greutate pe termen lung.

Având în vedere resursele limitate de asistență medicală, intervențiile sunt orientate către cei cu cel mai mare risc și care vor beneficia cel mai mult. Mai mulți algoritmi de evaluare a riscurilor sunt disponibili pentru identificarea celor cu cel mai mare risc de diabet. Măsurarea glicemiei va identifica persoanele cu GBM sau STG.

Lecturi suplimentare

Diab M, Barhoosh HA, Daoudi B et al. Prevention and screening recommendations in type 2 diabetes: review and critical appraisal of clinical practice guidelines. *Prim Care Diabetes* 2019; 13:197–203.
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Preventing Type 2 Diabetes*;https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-type-2-diabetes.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Public Health Guideline 38: Type 2 Diabetes: Prevention in People at High Risk.* NICE 2012; https://www.nice.org.uk/guidance/ph38.

TRATAMENTUL DIABETULUI

Obiective terapeutice

Pentru majoritatea persoanelor, diabetul este o afecțiune care va persista pe tot parcursul vieții. Cu excepția câtorva ore pe an petrecute în contact cu profesioniștii din domeniul sănătății, majoritatea persoanelor cu diabet se vor îngriji singure. Prin urmare, este vital ca aceștia să își dezvolte abilitățile de a-și gestiona boala în mod eficient. Cele 4 obiective ale controlului și tratamentului diabetului sunt:

- Prevenirea urgențelor diabetice amenințătoare de viață, cum ar fi cetoacidoza diabetică și hipoglicemia, cu un tratament eficient al acestora atunci când apar
- Tratamentul simptomelor hiperglicemiei
- Minimizarea complicațiilor pe termen lung prin screening și controlul eficient al hiperglicemiei și al altor factori de risc cardiovascular
- Evitarea reacțiilor adverse iatrogene, cum ar fi hipoglicemia.

Din fericire, de obicei persoanele cu diabet zahat nu prezintă frecvent urgențe care pun viața în pericol (incidența cetoacidozei diabetice este de aproximativ două episoade la 100 de persoane-ani, în timp ce rata hipoglicemiei severe este ≈2,5 evenimente pe persoană-an) și simptomele hiperglicemiei sunt ușor de tratat. Prin urmare, cele mai multe discuții cu privire la gestionarea diabetului se referă la menținerea unui control bun al diabetului, pentru a preveni complicațiile pe termen lung, puse în balanță cu evenimentele adverse pe termen scurt asociate tratamentului. Hiperglicemia determină complicații microvasculare și nu este surprinzător faptul că impactul ameliorării controlului glicemic asupra complicațiilor vaselor mici, precum retinopatia și nefropatia, a fost demonstrat convingător.

Studiul Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a comparat terapia standard și intensivă cu insulină într-un studiu la tineri cu diabet zaharat tip 1, dintre care unii nu au avut semne de retinopatie sau microalbuminurie (grup de prevenție primară) la începutul studiului și alții care aveau deja semne ale acestor complicații (grup de prevenție secundară). În ciuda terapiei intensive, nivelurile medii ale glicemiei au rămas cu 40% mai mari decât nivelurile normale (non-diabetice), dar chiar și la acest nivel de control, la 7 ani de terapie intensivă cu insulină, riscul de progresie primară către retinopatie a fost redus cu 60%, de nefropatie cu 30% și de neuropatie cu 20%. Aceste beneficii au persistat dincolo de sfârșitul studiului, în ciuda nivelurilor similare de control al glicemiei în perioada post-studiu.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) a comparat tratamentul standard și intensiv la persoanele cu diabet tip 2 recent diagnosticat. Tratamentul intensiv a fost asociat cu o reducere cu 25% a evenimentelor microvasculare totale, o reducere cu 33% a albuminuriei și o reducere cu 30% a necesității tratamentului cu laser pentru retinopatie la persoanele incluse în grupul intensiv. Similar cu DCCT, aceste beneficii au persistat mulți ani după încheierea intervenței („efectul de moștenire"). Acest studiu a arătat că și controlul tensiunii arteriale este la fel de important în prevenirea retinopatiei, dar că nu există un efect de moștenire și controlul tensiunii arteriale trebuie menținut pe termen lung.

Deși există o asociere între glicemie și afectarea vaselor mari, care se extinde și în domeniul glicemiilor normale în populația generală, fără a exista o valoare limită de la care scade riscul, beneficiile reducerii hiperglicemiei sunt mai puțin clare la cei cu boli macrovasculare. În acest

context, trebuie să amintim că diabetul afectează nu numai metabolismul carbohidraților, ci și metabolismul lipidelor și proteinelor. Persoanele cu diabet au adesea și alți factori de risc cardiovasculari, precum dislipidemia, hipertensiunea și obezitatea, iar acești factori de risc pot juca un rol mai important decât hiperglicemia. Atât studiile DCCT, cât și UKPDS au arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare în perioada de urmărire post-studiu în grupurile cu tratament intensiv, ceea ce sugerează că prin controlul precoce al hiperglicemiei se poate îmbunătăți riscul pe termen lung pentru bolile cardiovasculare.

Atât în DCCT, cât și în UKPDS, nivelurile de control glicemic atinse au fost peste cele ale persoanelor fără diabet și, prin urmare, s-au efectuat studii suplimentare la persoanele cu diabet zaharat tip 2 pentru a evalua dacă scăderea suplimentară a glicemiei la normoglicemie ar produce beneficii mai mari. Aceste studii au confirmat beneficiile pentru afectarea microvasculară, dar nu au îmbunătățit rezultatele cardiovasculare, iar în studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), mai multe persoane au decedat în grupul tratat intensiv decât în brațul standard. Cauza acestor observații este incertă, dar se pare că beneficiile unui control îmbunătățit al glicemiei au fost depășite de reacțiile adverse iatrogene, cum ar fi hipoglicemia și creșterea în greutate.

Cele mai multe ghiduri susțin ținte ale HbA1c între 48 mmol/mol și 58 mmol/mol (6,5–7,5%), dar întrucât beneficiile și riscurile unui bun control glicemic diferă între persoanele cu diabet, țintele glicemice concrete ar trebui să fie determinate pentru fiecare persoană în parte, ținând cont de factorii prezentați în **Cadranul 23.9**. Trebuie stabilite obiective realiste cu fiecare persoană, luând în considerare ceea ce este posibil de realizat. Acest lucru se aplică în special persoanelor în vârstă și celor cu prognostic limitat.

i **Cadranul 23.9** actori considerați pentru individualizarea țintelor glicemice la persoanele cu diabet

Control glicemic strict	Control glicemic mai puțin strict
• Fără hipoglicemii	• Istoric de hipoglicemie severă
• Complexitate redusă/mai puțină medicație	• Povară crescută a tratamentului
• Doar optimizarea stilului de viață sau metformin	• Durată lungă a bolii
• Durata scurtă a diabetului	• Durată de viață limitată
• Speranță de viață crescută	• Co-morbidități importante
• Fără boli cardiovasculare	• Boli cardiovasculare

Rolul educației

Deoarece răspunderea pentru controlul diabetului este atribuită persoanei cu diabet, este esențial ca individul să fie dotat cu abilitățile pentru realizarea acestei sarcini. Persoanele cu diabet trebuie să înțeleagă riscurile diabetului și potențialele beneficii ale controlului glicemic și a altor măsuri, cum ar fi menținerea unei greutăți scăzute, oprirea fumatului și îngrijirea picioarelor. Dacă profesioniștii din domeniul sănătății nu furnizează informații exacte, acestora le va lua locul informarea greșită din partea celor din jur. Pentru a răspunde acestei nevoi, educația pentru controlul diabetului a devenit o piatră de temelie importantă a tratamentului diabetului, oferită de toți membrii echipei multidisciplinare de îngrijire a diabetului (**Fig. 23.10**). Educația trebuie adaptată individului prin adoptarea unei „abordări centrate pe pacient".

Programele educaționale structurate, cu o filozofie clară, cum ar fi „Ajustarea dozelor pentru o alimentație normală" (DAFNE, Dose Adjustment for Normal Eating), ce implică facilitatori instruiți care folosesc un curriculum scris sunt considerate standardul de aur. Aceste programe îmbunătățesc cunoștințele despre diabet și calitatea vieții, ameliorează controlul glicemic și reduc mortalitatea. Educația nu trebuie privită ca un proces singular, unic, ci va fi nevoie de sprijin permanent și de actualizări.

Dieta

Dieta joacă un rol cheie în tratamentul și îngrijirea clinică a tuturor persoanelor cu diabet. Cu toate acestea, au existat multe controverse cu privire la ceea ce constituie o dietă ideală sau optimă pentru o persoană cu sau la risc de diabet. Recomandările anterioare s-au concentrat pe compoziția ideală în macronutrienți a dietei, dar cele mai recente recomandări evidențiază rolul anumitor alimente și modele alimentare. La fel ca și în populația generală, persoanle ar trebui încurajate să consume mai multe legume, fructe, cereale integrale, pește, nuci și legume, reducând în același timp consumul de carne roșie și procesată, carbohidrați rafinați și băuturi îndulcite cu zahăr. Deoarece nici o singură dieta nu este eficientă în gestionarea diabetului zaharat, este important să se adopte o abordare individualizată, luând în considerare preferințele personale si culturale. **Cadranul 23.10** prezintă cele mai recente recomandări de dietă pentru persoanele cu diabet din Marea Britanie.

O excepție de la recomandările bazate pe alimente se referă la aportul de carbohidrați, care este important pentru persoanele care

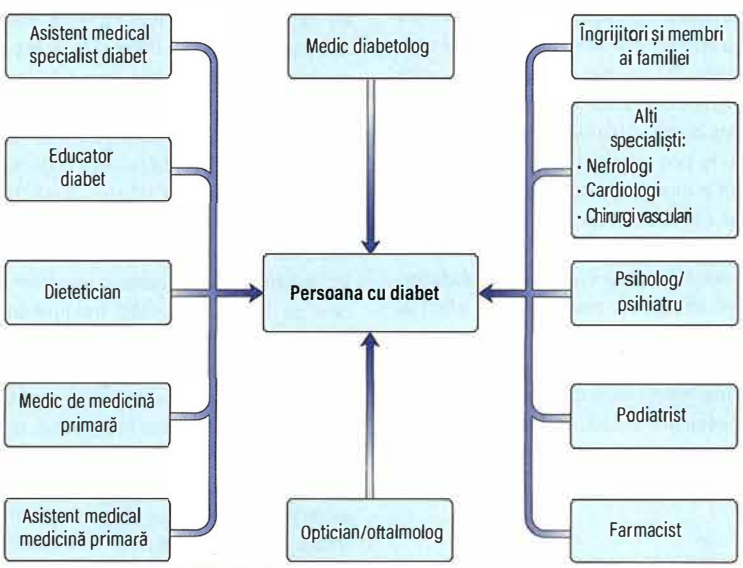


Fig. 23.10 Membrii echipei de diabet.

Cadranul 23.10 Rezumat prescurtat al ghidurilor nutriționale bazate pe dovezi pentru tratamentul diabetului, hiperlipidemiei și hipertensiunii

- Consilierea nutrițională ar trebui oferită în cadrul unui pachet integrat de educație și îngrijire clinică tuturor persoanelor cu diabet, hiperlipidemie și hipertensiune, precum și celor la risc de a dezvolta diabet de tip 2.
- Consilierea nutrițională ar trebui să fie individualizată și adaptată din punct de vedere cultural.
- Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 ar trebui să fie sprijinite pentru identificarea și cuantificarea aportului de hidrați de carbon din dietă, în vederea adaptării dozei de insulină la aportul de hidrați de carbon.
- Persoanele cu diabet de tip 2, hiperlipidemie, hipertensiune sau care sunt la risc de a dezvolta diabet tip 2 și care sunt supraponderale ar trebui să fie sprijinite să piardă cel puțin 5% din greutate prin reducerea ingestiei calorice și creșterea consumului energetic.
- Se încurajează consumul de alimente cu un indice glicemic scăzut.
- Ar trebui încurajată adoptarea unei alimentații în stil mediteraneean sau un model echivalent de alimentație sănătoasă. Printre caracteristicile esențiale ale acestor diete se numără:
  - Reducerea consumului de sare la <6 g/zi
  - Consumul a două porții de pește gras în fiecare săptămână
  - Consumul crescut de cereale integrale, fructe și legume, pește, nuci și leguminoase
  - Consumul redus de carne roșie și procesată, hidrați de carbon rafinați și băuturi îndulcite cu zahăr
  - Înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi nesaturate și limitarea aportului de acizi grași trans
  - Limitarea consumului de alcool la ≤14 unități/săptămână

(Pe baza ghidurilor nutriționale bazate pe dovezi pentru tratamentul diabetului ale Diabetes UK.)

utilizează regimuri de insulinoterapie intensivă, în special pentru cei cu diabet zaharat tip 1. La persoanele fără diabet, cantitatea de insulină produsă este dependentă de glucidele consumate. Pentru a optimiza controlul glicemic, persoanele cu diabet trebuie să-și adapteze doza de insulină la carbohidrații consumați și de aceea este important să fie învățați cum să „numere carbohidrații". Mai multe cărți și aplicații sunt disponibile pentru a ajuta acest proces.

Glicemia maximă postprandială variază în funcție de tipul de carbohidrați. De exemplu, profilul glicemic după consumul de paste făinoase este mai aplatizat decât cel observat după consumul aceleiași cantități de carbohidrați dintr-o băutură cu zahăr, deoarece pastele au un „index glicemic" mai mic. Alimentele cu un index glicemic scăzut sunt recomandate pentru a preveni modificările rapide ale glicemiei plasmatice.

Importanța scăderii în greutate în diabetul de tip 2

Timp de mulți ani, s-a crezut că diabetul de tip 2 este o afecțiune progresivă incurabilă; cu toate acestea, ultimele dovezi contestă acest punct de vedere. Persoanele care pot pierde 10–15 kg din greutatea corporală prin stilul de viață, prin tratamentul farmacologic sau chirurgical, pot intra în remisie.

Chirurgia bariatrică sau metabolică (vezi p. 1252) este o opțiune de tratament pentru persoanele cu obezitate severă. Institutul National pentru Sănătate și Excelență (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) recomandă luarea în considerare a intervențiilor chirurgicale la un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 40 kg/m2, sau la un IMC mai mare de 35 kg/m^2 și comorbidități, cum ar fi diabetul. În SUA, pragurile recomandate de de Administrația Alimentelor și Medicamentelor – FDA pentru IMC sunt mai mici. Cele mai frecvente intervenții chirurgicale sunt bypass-ul gastric și gastrectomia verticală (sleeve gastrectomy). Aceste operații duc la o pierdere în greutate medie de aproximativ 30% și la remisia diabetului la până la 70% din pacienți, în funcție de durata diabetului. Chirurgia îmbunătățește, de asemenea, calitatea vieții și reduce bolile cardiovasculare și mortalitatea. Mortalitatea perioperatorie este scăzută (1 din 1.000), dar există consecințe pe termen lung privind nutriția, sănătatea oaselor și riscul de suicid.

Activitatea fizică

Niciun tratament pentru diabet nu este complet fără exerciții fizice, deoarece activitatea fizică are beneficii clare, inclusiv îmbunătățirea stării de antrenament, scăderea necesarului de insulină și un control glicemic mai bun, un risc cardiovascular mai mic și o speranță de viață mai mare. Maxima că *orice exercițiu este mai bun decât niciun exercițiu și mai mult exercițiu este mai bun decât orice exercițiu* se aplică. Persoanele cu diabet ar trebui să fie sfătuite să facă cel puțin 150 de minute de exerciții aerobice și antrenament de rezistență pe săptămână, distribuite pe o perioadă de cel puțin 3 zile. Înainte de exercițiu, este însă important să se stabilească dacă individul are fie complicații macrovasculare, fie microvasculare, deoarece acestea pot fi exacerbate de activitatea fizică la cei neantrenați.

Persoanele cu diabet zaharat tip 1 trebuie să fie informate că activitatea fizică poate reduce necesarul de insulină și poate duce la niveluri variabile ale glicemiei în timpul și imediat după exercițiu și un risc ulterior de hipoglicemie severă.

Fumatul

Fumatul poate afecta negativ controlul glicemiei, precum și creșterea riscului unor afecțiuni medicale, astfel încât personalul medical ar trebui să încurajeze persoanele care fumează să renunțe.

Insulina

Înainte de descoperirea insulinei în 1921, speranța de viață a persoanelor cu diabet zaharat tip 1 era de numai 3-4 luni. Majoritatea decedau din cauza cetoacidozei diabetice, dar supraviețuirea pe parcursul a câtorva ani era posibilă prin urmarea unor diete cu aproximativ 500–700 calorii/zi; calitatea vieții acestor persoane era precară și decedau prin întreruperea dietei sau prin înfometare. Descoperirea insulinei este considerată unul dintre cele mai mari progrese medicale ale secolului al XX-lea, deoarece viețile a milioanelor de persoane cu diabet au fost salvate prin această descoperire. Insulina este indicată întotdeauna la persoanele cu diabet zaharat tip 1 și este adesea necesară la cei cu diabet zaharat tip 2, pe măsură ce boala progresează.

Filosofia insulinoterapiei este de a imita secreția fiziologică normală a insulinei cât mai apropiat posibil (vezi **Fig. 23.5**). Aceasta implică utilizarea atât a insulinei cu durată lungă de acțiune pentru a reproduce secreția bazală a insulinei, cât și a insulinei cu durată scurtă de acțiune, pentru a acoperi mesele.

Istoric, insulina a fost derivată din pancreasul de vită sau de porc, dar aceasta a fost înlocuită cu insulina de biosinteză înalt-purificată, care este produsă prin adăugarea unei secvențe de ADN care codifică insulina sau proinsulina în culturi de drojdie sau de celule bacteriene.

Insulinele cu acțiune scurtă

Insulina umană solubilă este absorbită lent, atingând un vârf la 60–90 minute după injecția subcutanată. Acțiunea sa tinde să persiste după mese, predispunând la hipoglicemie. Absorbția este întârziată deoarece insulina solubilă formează hexameri stabili (șase molecule de insulină în jurul unui nucleu de zinc), care trebuie să se disocieze în monomeri sau dimeri înainte de a putea intra în circulație.

Această întârziere este incomodă pentru persoanele cu diabet, deoarece insulina trebuie injectată cu 20–30 minute înainte de masă,

ceea ce deseori nu este posibil. ***Analogii de insulină cu acțiune scurtă*** (***lispro, aspart*** și ***glulizina***) au fost concepuți să disocieze mai rapid după injectare, fără a se modifica efectul biologic (vezi **Fig. 23.2**). Acești ***analogi de insulină*** intră și dispar din circulație mai rapid decât insulina solubilă. A fost dezvoltată o formulă mai nouă de insulină aspart, care disociază și intră în circulație și mai rapid.

Utilizarea analogilor de insulină cu acțiune scurtă la persoanele cu diabet zaharat tip 1 reduce episoadele hipoglicemice totale și nocturne și îmbunătățește controlul glicemic, după cum arată glicemiile postprandiale și HbA_{1c}. Beneficiile la persoanele cu diabet tip 2 sunt mai reduse, dar analogii de insulină cu acțiune scurtă par să ofere un control mai bun al HbA_{1c} și al glicemiei postprandiale decât insulina umană solubilă.

Insulinele cu durată intermediară și lungă de acțiune

Acțiunea insulinei umane poate fi prelungită prin adăugarea de zinc sau protamină. Forma cea mai utilizată era NPH (neutral protamine Hagedorn) sau insulina izofan, dar utilizarea acesteia s-a redus din cauza variabilității de la o injecție la alta, nevoii de a resuspenda insulina înainte de injectare și a vârfului de acțiune, care apare în general la mijlocul nopții. Analogii de insulină cu durată lungă de acțiune au fost dezvoltați pentru a întârzia absorbția și a prelungi durata de acțiune (vezi **Fig. 23.2**). Insulina glargin se găsește sub formă solubilă, ușor acidă (pH 4), în flacon, dar precipită la pH subcutanat, prelungindu-și astfel durata de acțiune. O formulă concentrată de insulină glargin este acum disponibilă, cu o durată mai lungă și mai aplatizată de acțiune decât preparatul standard. ***Insulina detemir*** și ***insulina degludec*** au atașat un acid gras care se leagă de albumina serică; disocierea lentă de starea legată prelungește durata acțiunii. În cazul insulinei degludec, ea formează lanțuri lungi multihexamer la locul injectării, care disociază foarte lent. Analogii de insulină cu durată lungă de acțiune au risc mai mic de producere a hipoglicemiei la persoanele cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2, în special în timpul nopții.

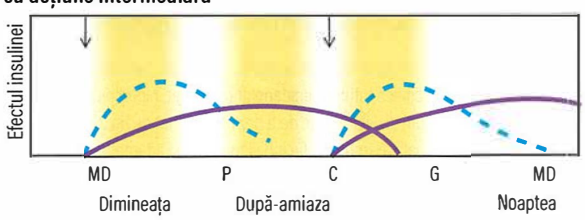
Deoarece analogii de insulină sunt mai scumpi decât insulina NPH, NICE recomandă în cazul diabetului zaharat tip 2 ca analogii de insulină să fie rezervați persoanelor care nu răspund bine la tratament cu insulina NPH. Consensul Asociației Europene pentru Studiul Diabetului și al Asociației Americane a Diabetului privind gestionarea diabetului zaharat tip 2 notează beneficiile analogilor de insulină, dar subliniază că modul în care este utilizată insulina are un impact mai mare asupra eficacității și efectelor adverse ale insulinei decât diferențele dintre formele de insulină.

Concentrația preparatelor de insulină

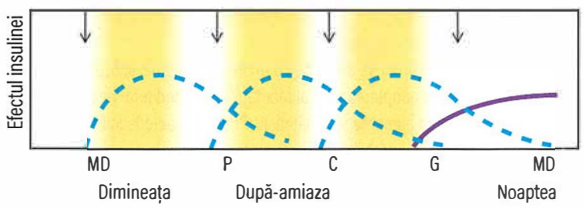
Majoritatea preparatelor de insulină sunt formulate sub formă de 100 unități/mL, dar sunt disponibile mai multe forme concentrate, de exemplu insulina glargin este disponibilă ca U300 (300 unități/mL), așa cum s-a menționat anterior. Insulina degludec este disponibilă în două concentrații: 100 și 200 unități/mL. Dispozitivele pentru administrarea acestor insuline (stilourile sau penurile de insulină) indică numărul de unități de insulină care sunt administrate, dar există un pericol semnificativ de supradozare dacă insulina este extrasă din stilou și administrată folosind o seringă de insulină. Au fost emise o serie de avertismente pentru a preveni această practică.

Unele persoane cu diabet se confruntă cu rezistență severă la insulină și necesită doze mari de insulină. Insulina U500 este disponibilă pentru acești indivizi, permițându-le să injecteze aceeași doză de insulină într-o cincime din volumul obișnuit. Există sindroame rare de rezistență la insulină, dar majoritatea cazurilor nu au o explicație (vezi **Cadranul 23.4**). Rezistența la insulină asociată cu anticorpii îndreptați împotriva receptorului de insulină a fost raportată la persoanele cu acanthosis nigricans.

Administrarea de două ori pe zi a insulinelor premixate și a celor cu acțiune intermediară



Administrarea de trei ori pe zi a insulinelor solubile împreună cu insulină cu durată intermediară sau lungă de acțiune administrată înainte de culcare



Administrarea de trei ori pe zi a analogului cu durată scurtă de acțiune cu analog de insulină cu durată lungă de acțiune administrat înainte de culcare

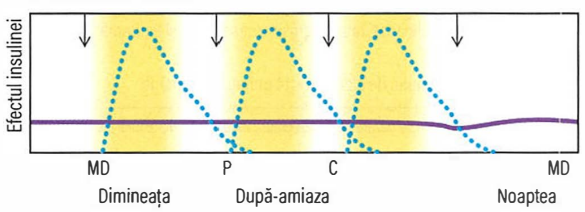


Fig. 23.11 Regimurile de insulină. Profilele de acțiune ale insulinelor solubile sunt prezentate ca linii întrerupte; insulinele cu durată intermediară și lungă de acțiune ca linii continue (mov) și insulinele cu durată scurtă de acțiune ca linii punctate (albastre). Săgețile indică momentul în care se administrează injecțiile. MD – mic dejun, P – prânz, C – cina, G – gustarea (înainte de culcare).

Regimuri de insulină

Multe combinații diferite de insulină sunt utilizate pentru a trata persoanele cu diabet, dar există mai multe regimuri care sunt mai frecvent utilizate. Opțiunile posibile de tratament trebuie discutate cu pacientul pentru a-l găsi pe cel mai potrivit pentru nevoile și stilul lui de viață.

Regimul bazal-bolus

Regimul bazal-bolus presupune administrarea concomitentă de insulină cu durată scurtă și lungă de acțiune. Insulina cu durată lungă de acțiune este injectată de 1–2 ori pe zi pentru a furniza insulinizarea de fond (bazală) și pentru a menține glicemia în limite normale în perioadele de post (**Fig. 23.11**). Insulina cu durată scurtă de acțiune este administrată cu puțin timp înainte de masă sub formă de bolus, pentru a controla glicemia postprandială. Acest regim imită cel mai îndeaproape fiziologia normală a insulinei și este mai flexibil decât alte regimuri, deoarece fiecare injecție poate fi ajustată individual.

Acest regim este tratamentul de primă alegere pentru persoanele cu diabet zaharat tip 1, dar este din ce în ce mai utilizat la persoanele mai tinere cu diabet zaharat tip 2. Flexibilitatea este valoroasă pentru persoanele care au locuri de muncă solicitante, care lucrează în schimburi sau călătoresc în mod regulat. Principalul dezavantaj al unui regim bazal-bolus este numărul de injecții.

Regimul de insulină premixată de două ori pe zi

Un amestec de insulină cu durată scurtă și cu durată lungă de acțiune este injectat înainte de micul dejun și cină (vezi **Fig. 23.11**). Există o

serie de preparate de insulină premixată, dar este posibilă și auto-amestecarea insulinelor. Acest regim este utilizat mai frecvent la persoanele cu diabet zaharat tip 2, dar poate fi utilizat și la persoanele cu diabet zaharat tip 1, atunci când nu este posibil să se administreze patru injecții pe zi. Principalul dezavantaj al acestui regim este lipsa unui bolus pentru ora prânzului și niveluri bazale mai mari între mese, care cresc riscul de hipoglicemie.

Regimurile de insulină bazală și bazal-plus

Deoarece persoanele cu diabet zaharat tip 2 au prezervată într-o anumită măsură capacitatea de a produce insulină, poate fi posibilă utilizarea unui regim de insulină mai puțin intens. Utilizarea insulinei bazale cu acțiune lungă noaptea, împreună cu alte tratamente non-insulinice în timpul zilei, este inițial la fel de eficientă ca și regimurile de insulină cu mai multe administrări, și este mai puțin probabil să promoveze creșterea în greutate. Adăugarea insulinei la masă poate deveni necesară pentru controlul hiperglicemiei postprandiale.

Administrarea insulinei

Insulina se administrează subcutanat, prin injecție intermitentă sau prin pompe de insulină (PCIS, perfuzie continuă de insulină subcutanată). Locurile obișnuite de injectare sunt partea anterioară și superioară a coapsei, peretele abdominal, fesele și părțile exterioare ale brațelor. Tehnologia de injectare s-a îmbunătățit semnificativ de la descoperirea insulinei; deși insulina poate fi extrasă dintr-un flacon în seringi speciale de insulină din plastic, un număr din ce în ce mai mare de persoane cu diabet folosesc acum stilouri de insulină, care pot fi de unică folosință, preumplute sau reutilizabile, schimbând cartușul de insulină când se golește. Stilourile sunt portabile, folosesc un ac fin de 4–5 mm și au o procedură simplificată pentru ajustarea dozei de insulină. În comparație cu acele și seringile, stilourile sunt mai convenabile, mai exacte, mai ușor de utilizat și cu durere redusă la injectare. Deși majoritatea injecțiilor sunt practic nedureroase, persoanele cu diabet sunt, pe bună dreptate, ușor îngrijorate, și trebuie să învețe cum să își administreze insulina în siguranță și în mod eficient.

Introduse în urmă cu peste 35 de ani, pompele de insulină sunt dispozitive mici care infuzează continuu insulina în țesutul subcutanat. Tehnologia s-a îmbunătățit progresiv și permite utilizatorului să ofere cantități diferite de insulină pentru insulinizarea bazală pe parcursul zilei și bolusuri prandiale ghidate de software-ul pompei. Ultimele modele de pompe se conectează cu sisteme de monitorizare continuă de glucoză, care permit pompei să suspende perfuzia de insulină dacă nivelul de glucoză este scăzut sau se prevede că va fi scăzut. Obiectivul pe termen lung este dezvoltarea unui sistem complet cu „buclă închisă" sau „pancreas artificial", în care sistemul de monitorizare și pompa de insulină controlează automat rata de perfuzie de insulină, pentru a menține glicemia în limite normale, fără intervenția utilizatorului. Terapia cu pompă la persoanele cu diabet zaharat tip 1 îmbunătățește controlul glicemic, reduce hipoglicemiile și crește calitatea vieții în comparație cu administrarea insulinei prin injecții subcutanate multiple. Aceste beneficii au dus la un număr tot mai mare de utilizatori de pompe, deși absorbția PCIS variază în întreaga lume; până la 40% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 1 folosesc pompe în SUA, comparativ cu 12,2% în Marea Britanie.

Dezavantajele terapiei cu pompă includ inconvenientul de a fi atașată de un dispozitiv, infecții ale pielii, riscul de cetoacidoză în cazul în care fluxul de insulină este întrerupt (deoarece nu există o rezervă de insulină bazală injectată) și costul.

Lipohipertrofia și lipoatrofia

Nodulii grăsoși, cunoscuți sub denumirea de lipohipertrofie, pot apărea în urma suprautilizării unui singur loc de injecție, la administrarea oricărui tip de insulină.

Răspunsurile alergice locale apar uneori devreme în cursul terapiei și de obicei se rezolvă spontan. Deoarece insulina modernă este foarte purificată, alergia la insulină este rară. Cu toate acestea, se pot forma complexe de imunoglobuline G împotriva insulinei, care pot produce atrofia locală a țesutului adipos (lipoatrofie).

Pe lângă faptul că sunt inestetice, lipohipertrofia și lipoatrofia interferează cu absorbția insulinei, compromițând astfel profilul de acțiune al insulinei. Răspunsurile alergice generalizate și abcesele la locul injecției sunt extrem de rare.

Insulina inhalatorie

Prima insulină inhalatorie a fost retrasă de pe piață în 2007, din cauza cererii clinice limitate și îngrijorării legate de cancerul pulmonar. FDA a aprobat o nouă formulare (Afrezza) în iulie 2014.

Provocările terapiei cu insulină

Deși insulina și mijloacele de administrare ale insulinei continuă să se îmbunătățească, atingerea unui control glicemic optim este extrem de dificilă pentru persoanele cu diabet, din mai multe motive:

- Indicele terapeutic al insulinei este scăzut, ceea ce înseamnă că atunci când este administrată prea puțină insulină, glicemiile cresc în afara limitelor normale, în timp ce dacă se administrează prea multă insulină, glicemiile se vor încadra în intervalul de hipoglicemie.
- Necesarul de insulină este foarte variabil de la o persoană la alta și variază la același individ într-o zi și între zile.
- La persoanele fără diabet, insulina este secretată direct în circulația portală și ajunge la ficat în concentrație mare, unde 50% este degradată prin fenomenul primului pasaj hepatic. În schimb, insulina injectată subcutanat trece în circulația sistemică. Persoanele tratate cu insulină au, prin urmare, niveluri inferioare de insulină portală și niveluri sistemice mai mari în raport cu fiziologia normală.
- Insulina administrată subcutanat necesită mai mult timp pentru a intra in circulație și a atinge nivelurile plasmatice maxime și iese din circulație mai lent.
- Absorbția insulinei subcutanate în circulație este variabilă de la o injecție la alta.
- Nivelurile de insulină bazală se adaptează la nevoile metabolice ale persoanelor fără diabet, dar vârfurile și scăderile concentrației insulinei injectate produc modificări ale controlului metabolic la cei cu diabet.
- În mod ideal, bolusurile de insulină trebuie ajustate la conținutul de carbohidrați al mesei.
- Numărarea carbohidraților este dificilă, deoarece pe multe alimente nu este specificat conținutul de carbohidrați.
- Nu este întotdeauna posibil să se determine cât de mult se va mânca, deoarece apetitul se poate schimba.
- Rata de absorbție a glucozei este afectată de indicele glicemic și de cantitatea de proteine și grăsimi din mâncare.
- Calcularea dozei adecvate de insulină necesită abilități matematice avansate.
- Nu există vacanță în viața cu diabet; o persoană care utilizează un regim de insulină bazal-bolus va trebui să se injecteze de aproximativ 1.500 de ori pe an.
- Administrarea unei doze prea mari de insulină determină hipoglicemie, ceea ce este neplăcut și adesea jenant.
- Stilourile sau dispozitivele de administrare ale insulinei se pot defecta.

Este extrem de important ca persoanele cu diabet să fie instruite să își folosească insulina în mod eficient și sigur, iar acest lucru reprezintă o componentă centrală a educației în autogestionarea diabetului. Pe măsură ce necesarul lor de insulină se schimbă, persoanele cu diabet ar trebui încurajate să își ajusteze dozele de insulină pentru a menține

Cadranul 23.11 Ghid de ajustare a dozelor de insulină în funcție de rezultatul glicemiilor

Timpul	Glicemie persistent crescută	Glicemie persistent scăzută
Înainte de micul dejun	Creșterea dozei cu durată lungă de acțiune sau premixată administrată seara	Reducerea dozei cu durată lungă de acțiune sau premixată administrată seara
Înainte de prânz	Creșterea dozei cu durată scurtă de acțiune sau premixată administrată dimineața	Reducerea dozei cu durată scurtă de acțiune sau premixată administrată dimineața sau o gustare la mijlocul dimineții
Înainte de cină	Creșterea dozei cu durată lungă de acțiune sau premixată de dimineață sau a dozei cu acțiune scurtă administrată la prânz	Reducerea dozei cu durată lungă de acțiune sau premixată de dimineață sau a dozei cu acțiune scurtă administrată la prânz sau o gustare la mijlocul după-amiezii
Înainte de culcare	Creșterea dozei cu durată scurtă de acțiune sau premixată administrată la cină	Reducerea dozei cu durată scurtă de acțiune sau premixată administrată la cină

Ajustarea ar trebui să fie aproximativ 10% din doza curentă.

Cadranul 23.12 Cei șase pași spre administrarea în siguranță a insulinei

- Persoana potrivită
- Insulina potrivită
- Doza potrivită
- Dispozitivul potrivit
- Calea potrivită
- Timpul potrivit

valorile glicemiei între 4 și 7 mmol/L (70–126 mg/dL) înainte de masă și între 4 și 10 mmol/L (70–180 mg/dL) după mese, presupunând că acest lucru poate fi obținut fără hipoglicemii (**Cadranul 23.11**).

Pentru persoanele cu diabet care întâmpină probleme ar trebui să fie disponibile sfaturi oferite de profesioniști; prescrierea insulinei în condiții de siguranță este o responsabilitate a profesioniștilor din domeniul sănătății (**Cadranul 23.12**). Erorile de prescriere a insulinei, cu consecințe potențial fatale, sunt una dintre cele mai frecvente cauze ale complicațiilor iatrogene. Există multe tipuri diferite de insulină, adesea cu denumiri care au sonorități similare, care sunt utilizate în moduri diferite și contribuie la confuzia din jurul prescripției.

Hipoglicemia

Hipoglicemia (nivelul scăzut al glucozei în sânge) este cel mai frecvent efect secundar al insulinoterapiei și reprezintă principala limitare a atingerii obiectivelor glicemice prin tratamentul cu insulină. Un consens științific recent a definit ca „hipoglicemie semnificativă" o glicemie sub 3,0 mmol/L (54 mg/dL), dar orice valoare sub 4,0 mmol/L (70 mg/dL) reprezintă o „valoare de alertă", care necesită tratament. „Hipoglicemia severă" este definită ca hipoglicemia pentru care pacientul necesită ajutor din partea altei persoane pentru recuperare. Majoritatea persoanelor tratate cu insulină vor experimenta mai multe episoade de hipoglicemie simptomatică pe săptămână și unudouă episoade severe pe an. În ciuda progreselor înregistrate în insulinoterapie, incidența hipoglicemiei nu s-a schimbat în ultimii 25 de ani. Interesant, odată cu apariția monitorizării continue a glucozei, este evident că hipoglicemia asimptomatică apare mult mai frecvent decât se credea anterior. Hipoglicemia este mai frecventă la persoanele cu diabet zaharat tip 1, unde există un deficit absolut de insulină,

Cadranul 23.13 Câteva consecințe ale hipoglicemiei

Simptome acute
- Autonome
  - Transpirații, parestezii, senzație de căldură, tremurături, anxietate, palpitații și paloare
- Neuroglicopenice
  - Tulburări de vorbire, tulburări de comportament, scăderea capacității de concentrare, amețeală, apatie, moleșeală, hemiplegie, comă și, rareori, deces
  - Scăderea capacității de a recunoaște simptomele de avertizare în cazul hipoglicemiilor recurente și la persoane cu durată crescută a diabetului

Medicale
- Creșterea riscului de cădere
- Creșterea riscului de infarct miocardic
  - Creșterea trombozelor
  - Instabilitatea plăcilor aterosclerotice
  - Aritmii cardiace
- Creșterea riscului de spitalizare
- Creșterea riscului de moarte subită

Psihologice
- Scăderea calității vieții
- Stânjeneală
- Frică de hipoglicemie
  - Reducerea medicației pentru evitarea episoadelor ulterioare
  - HbA_{1c} mai crescută

Financiare
- Scăderea performanței profesionale
- Creșterea cheltuielilor personale
- Creșterea costurilor medicale
  - Vizite suplimentare
  - Testare glicemică mai frecventă

și la cei cu o durată mai lungă a bolii. Apare mai frecvent la copiii mici și la cei care încearcă să obțină un control glicemic strict.

Hipoglicemia afectează foarte mult calitatea vieții și induce frică și anxietate la persoanele cu diabet zaharat, familiei acestora și celor care îi au în grijă. Într-un studiu mai vechi, teama de hipoglicemie severă era mai mare decât teama de a orbi sau de a ajunge la boală renală în stadiu final. Hipoglicemia nocturnă poate fi deosebit de periculoasă. Pe lângă efectele psihologice, hipoglicemia este asociată cu o serie de consecințe medicale pe termen lung, inclusiv evenimente cardiovasculare și căderi (**Cadranul 23.13**).

Hipoglicemia apare când se injectează mai multă insulină decât este nevoie. Obiceiurile alimentare neregulate, exercițiul fizic neprogramat și excesul de alcool pot precipita episoadele hipoglicemice, dar erorile de administrare ale insulinei și variația absorbției acesteia de la locul de injectare, de exemplu ca urmare a lipohipertrofiei, sunt de asemenea cauze importante. Momentele cu cel mai mare risc sunt înainte de mese, în timpul nopții și în timpul și după exerciții fizice.

Mecanismele care previn instalarea hipoglicemiei sunt compromise din cauza funcției anormale a celulelor insulare sau a unei secreții defectuoase a hormonilor de contrareglare. Acțiunea insulinei după administrarea injecției nu poate fi oprită, iar secreția de glucagon este afectată datorită nivelului scăzut de insulină intra-insulară. Chiar și a treia linie de apărare, cea a hormonilor de contrareglare și a altor răspunsuri ale sistemului nervos simpatic la hipoglicemie, poate deveni diminuată la persoanele cu diabet cu durată lungă de evoluție a bolii sau cu hipoglicemie recurentă.

Simptome și semne

Simptomele hipoglicemiei pot fi împărțite în două categorii principale, autonome și neuroglicopenice, deși pot fi prezente și simptome nespecifice (vezi **Cadranul 23.13**). Simptomele și semnele autonome apar din cauza activării adrenergice și colinergice ale sistemului nervos autonom. Întrucât creierul este dependent de glucoză ca sursă principală de combustibil, simptomele neuroglicopenice apar datorită furnizării inadecvate de glucoză către creier.

De obicei, simptomele autonome se dezvoltă înainte de afectarea cognitivă. Acest lucru este important din punct de vedere clinic, deoarece aceste simptome alertează individul asupra hipoglicemiei și îl determină să ia măsuri corective. În diabetul de lungă durată sau după episoade repetate de hipoglicemie, simptomele autonome apar doar la niveluri ale glicemiei sub pragul pentru simptomele

neuroglicopenice. Când apare acest lucru, conștientizarea hipoglicemiei este afectată, iar persoana are un risc crescut de hipoglicemie severă. Conștientizarea se îmbunătățește dacă hipoglicemia este evitată pentru un timp.

Simptomele și semnele hipoglicemiei remit după tratarea hipoglicemiei și glicemia revine în intervalul normal.

Tratamentul hipoglicemiei

Hipoglicemia este o urgență medicală care necesită tratament imediat cu 15–20 g glucoză orală. Acest lucru trebuie repetat după 15 minute dacă concentrația de glucoză nu a crescut peste 4,0 mmol/L (70 mg/dL). Glucoza poate fi administrată ca lichid sau aliment solid care conține carbohidrați cu acțiune rapidă, cum ar fi tablete de glucoză sau dulciuri cu zahăr, de exemplu jeleuri. Nu trebuie administrați mai mulți carbohidrați decât este necesar pentru a preveni recurența hiperglicemiei.

Diagnosticul de hipoglicemie severă care determină confuzie sau comă este simplu și, de obicei, se face pe criterii clinice, susținute de un test de glicemie plasmatică. Multe persoane cu diabet poartă un card, o brățară sau un colier indicând că au diabet, iar acestea trebuie căutate la pacienții inconștienți. Tratamentul este fie glucagon administrat intramuscular, fie soluție de glucoză administrată intravenos. Glucagonul acționează prin mobilizarea glicogenului hepatic și funcționează aproape la fel de rapid ca glucoza. Administrarea este simplă și poate fi făcută și acasă, de către aparținători. Nu funcționează atunci când nivelul glicogenului hepatic este scăzut, de exemplu după un post prelungit. Odată ce pacientul își revine, ar trebui să consume carbohidrați cu acțiune mai lungă pentru a-și reînnoi rezervele de glicogen.

După tratarea evenimentului acut, este important să se stabilească cauza hipoglicemiei, pentru a încerca să se prevină episoadele viitoare.

Creșterea în greutate

Deoarece insulina este un hormon anabolic, absența acesteia duce la pierderea severă în greutate, nefiind surprinzător că multe persoane cresc în greutate după ce încep tratamentul cu insulină. Revenirea la greutatea normală este un efect terapeutic, dar unele persoane experimentează creșterea excesivă în greutate, mai ales dacă doza de insulină este crescută necorespunzător. Creșterea excesivă în greutate poate fi consecința hipoglicemiilor frecvente, dacă un individ își administrează carbohidrați în exces pentru a trata sau a preveni hipoglicemia (așa-numita „alimentație defensivă"). Creșterea în greutate poate fi compensată, într-o oarecare măsură, prin măsuri alimentare și exerciții fizice.

Tratamente orale non-insulinice pentru diabetul zaharat tip 2

Spre deosebire de diabetul zaharat tip 1, pentru diabetul zaharat tip 2 există tratamente farmacologice alternative, atunci când modificările dietetice și ale stilului de viață nu aduc glicemiile în intervalul țintă. Aceste tratamente sunt adjuvante și nu alternative la optimizarea stilului de viață.

Biguanidele: metforminul

Metforminul este în prezent singura biguanidă disponibilă. Acesta a fost introdus în practica clinică în anii '50 alături de alți doi reprezentanți, fenforminul și buforminul, dar aceștia din urmă au fost retrași din cauza unui risc ridicat de acidoză lactică.

Mecanism de acțiune

Mecanismul precis de acțiune al metforminului rămâne neclar, dar poate implica activarea enzimei adenozin monofosfat (AMP) kinază, care reglează metabolismul energetic celular. Metforminul reduce rata de gluconeogeneză și, prin urmare, producția hepatică de glucoză și crește sensibilitatea la insulină. Nu afectează secreția de insulină, nu induce hipoglicemie și nu predispune la creștere în greutate. În plus față de efectele sale asupra glucozei, poate suprima și pofta de mâncare și stabilizează greutatea.

Utilizare clinică

Metforminul este tratamentul cel mai bine validat pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 și apare ca agent farmacologic de primă linie în toate ghidurile referitoare la tratamentul diabetului zaharat tip 2. Metforminul poate fi administrat în combinație cu toate celelalte tratamente orale pentru diabet, precum și cu agoniști ai receptorului peptidei-1 glucagon-like (GLP-1, glucagon-like peptide 1) sau insulină. Acesta scade glicemia plasmatică în condiții bazale cu 2–4 mmol/L (36–72 mg/dL), ceea ce corespunde unei scăderi a HbA_{1c} de 11–22 mmol/mol (1–2%). În UKPDS, tratamentul cu metformin a dus la o reducere neașteptată a evenimentelor cardiovasculare. Metforminul a fost utilizat alături de insulină și la persoanele cu diabet zaharat tip 1, dar cu eficacitate limitată.

Efecte adverse

Efectele nedorite includ reacții adverse gastrointestinale (10–20%), cum ar fi: anorexie, greață, disconfort abdominal și diaree. Efectele pot fi atenuate începând tratamentul cu doza mică și crescând treptat până la obținerea efectului terapeutic dorit. Preparatele cu eliberare lentă ale metforminului par să fie mai bine tolerate. Metforminul este contraindicat la cei cu afectare renală, insuficiență cardiacă și insuficiență hepatică, din cauza riscului de acidoză lactică. Metforminul nu trebuie inițiat la persoanele cu rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) mai mică de 45 mL/min/1,73m^2 și ar trebui oprit dacă RFGe scade sub 30 mL/min/1,73m^2.

Metforminul trebuie oprit înainte de administrarea intravasculară a substanței iodate de contrast, din cauza riscului de insuficiență renală și acidoză lactică ulterioară. Tratamentul poate fi reluat după 48 de ore după investigație, în cazul în care nu s-a înregistrat deteriorarea funcției renale. În mod similar, metforminul trebuie oprit temporar în timpul intervențiilor chirurgicale sau în timpul altor boli intercurente care pot afecta clearance-ul lactatului. Metforminul trebuie evitat la persoanele cu antecedente de abuz de alcool.

Metforminul reduce absorbția gastrointestinală a vitaminei B_{12}, dar produce rar anemie.

Sulfonilureele

Sulfonilureele au fost obținute inițial din sulfonamidele antibiotice după ce a fost observat faptul că acestea cauzau hipoglicemie în timpul unei epidemii de febră tifoidă din Marsilia, Franța, în 1942 (**Cadranul 23.14**).

Mecanism de acțiune

Sulfonilureele acționează asupra celulelor β pentru a induce secreția de insulină. Sunt ineficiente la persoanele fără o masă de celule β funcționale și, prin urmare, nu au niciun efect la persoanele cu diabet zaharat tip 1. Sulfonilureele se leagă de receptorul sulfonilureei de pe membrana celulelor β, care închide canalele de potasiu ATP-dependente și blochează efluxul de potasiu. Depolarizarea rezultată favorizează influxul de calciu și stimulează eliberarea de insulină (vezi **Fig. 23.4**).

Utilizare clinică

Majoritatea ghidurilor clinice recomandă utilizarea sulfonilureelor ca agenți alternativi de primă linie, în cazul în care metforminul este contraindicat sau nu este tolerat. Ca monoterapie, sulfonilureele reduc, de obicei, glicemia bazală cu 2–4 mmol/L (36–72 mg/dL), ceea ce corespunde unei scăderi a HbA_{1c} cu 11–22 mmol/mol (1–2%). Deși reprezentanții acestei clase sunt mai eficienți decât mulți alți agenți orali pe termen scurt (1–3 ani), efectul se reduce pe măsură ce masa celulelor

Cadranul 23.14 Exemple de medicamente non-insulinice utilizate pentru tratamentul diabetului[a]

Clasa de medicamente	Exemple
Biguanide	Metformin
Sulfoniluree	Gliclazid Glimepirid Glibenclamid Glipizid Tolbutamid
Meglitinide	Repaglinidă Nateglinidă
Tiazolidindione	Pioglitazonă
Inhibitori de DPP-4	Sitagliptină Linagliptină Vildagliptină Alogliptină Saxagliptină
Inhibitori SGLT-2	Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin
Inhibitori de alfa-glucozidază	Acarboză Miglitol Vogliboza
Agoniști de receptor de GLP-1	Exenatidă Liraglutidă Lixisenatidă Dulaglutidă Semaglutidă Albiglutidă

[a]Această listă nu este exhaustivă; alte medicamente sunt în dezvoltare în multe din aceste clase.

β scade. Sulfonilureele pot fi, de asemenea, utilizate în combinație cu alți agenți antidiabetici orali sau insulină bazală, deși sunt de obicei oprite atunci când se inițiază insulina prandială.

Efecte adverse

Creșterea în greutate, de obicei 1–4 kg și hipoglicemia sunt cele mai frecvente reacții adverse. Hipoglicemia afectează aproximativ o cincime dintre cei care iau medicamentul, dar hipoglicemia severă este neobișnuită. Riscul de hipoglicemie este crescut la sulfonilureele cu acțiune mai lungă, aport excesiv de alcool, vârstă înaintată și în timpul infecțiilor intercurente. Hipoglicemia severă indusă de sulfoniluree trebuie supravegheată în spital timp de 48 de ore, tratată cu administrarea de glucoză, până la eliminarea medicamentului din circulație. Sulfonilureele trebuie utilizate cu grijă la persoanele cu boală hepatică sau renală.

Meglitinidele sau insulinosecretagogele post-prandiale

Meglitinidele sunt agenți cu acțiune scurtă care promovează secreția de insulină ca răspuns la mese.

Mecanism de acțiune

Ca și sulfonilureele, meglitinidele acționează prin închiderea canalului K^+-ATP în celulele β (vezi **Fig. 23.4**). Sunt metabolizați rapid și au o durată scurtă de acțiune, mai mică de 3 ore. Acestea au fost concepute pentru a restabili eliberarea de insulină în faza post-prandială precoce, fără stimulare prelungită în perioadele ulterioare de post.

Utilizare clinică

Meglitinidele pot fi utilizate pentru a trata persoanele cu hiperglicemie post-prandială, cu nivel normal al glucozei bazale. Ele pot fi utile la persoanele în vârstă, fragile, unde este imperioasă evitarea hipoglicemiei. Cu toate acestea, meglitinidele sunt mai puțin eficiente decât alte medicamente, iar rolul lor în gestionarea diabetului nu este bine stabilit.

Efecte adverse

Hipoglicemia și creșterea în greutate sunt cele mai frecvente efecte adverse, dar acestea sunt, în general, mai puțin severe decât în cazul sulfonilureelor.

Tiazolidindionele sau „glitazonele"

Au fost lansate trei tiazolidindione, dar troglitazona a fost retrasă din cauza toxicității hepatice, iar rosiglitazona a fost retrasă sau restricționată din cauza îngrijorărilor legate de siguranța cardiovasculară. În multe țări, pioglitazona este singura tiazolidindionă disponibilă.

Mecanism de acțiune

Tiazolidindionele reduc rezistența la insulină prin interacțiunea cu receptorul PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), un receptor nuclear care reglează un număr mare de gene, inclusiv pe cele implicate în metabolismul lipidelor și acțiunea insulinei. Paradoxul prin care metabolismul glucozei este influențat de către un medicament care se leagă de receptorii nucleari care se găsesc în principal în celulele adipoase nu este încă înțeles pe deplin. O ipoteză este că aceste medicamente acționează indirect prin intermediul ciclului glucoză–acizi grași, scăzând nivelul de acizi grași liberi și promovând astfel consumul de glucoză în mușchi. Acestea reduc producția de glucoză hepatică, un efect care este sinergic cu cel al metforminului și, de asemenea, îmbunătățesc absorbția periferică de glucoză. La fel ca metforminul, glitazonele potențează efectul insulinei endogene sau injectate.

Utilizare clinică

Tiazolidindionele pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice, inclusiv insulina. Tiazolidindionele nu provoacă hipoglicemie utilizate în monoterapie, pioglitazona putând fi benefică în mod special persoanelor cu boala ficatului gras non-alcoolic, o comorbiditate frecventă a diabetului zaharat tip 2. Deoarece efectul asupra glucozei plasmatice este indirect, poate dura până la 3 luni până la atingerea efectul maxim al tiazolidindionelor.

Efecte adverse

Cel mai frecvent efect advers este creșterea în greutate de 5–6 kg, iar pioglitazona poate provoca retenție de fluide, care poate precipita insuficiența cardiacă. Au fost raportate anemii ușoare și osteoporoză, care au avut ca rezultat fracturi osoase periferice.

Inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4 sau „gliptinele"

Inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4 (DPP4) sunt folosiți din anul 2006 și sunt una dintre cele două clase de medicamente care îmbunătățesc controlul glicemic prin creșterea efectului incretinic (vezi p. 709).

Mecanism de acțiune

Aceste medicamente inhibă enzima DPP4, fapt care împiedică inactivarea rapidă a GLP-1, care la rândul său crește secreția de insulină și reduce secreția de glucagon.

Utilizare clinică

Inhibitorii DPP-4 au eficiența cea mai bună dacă sunt utilizați în stadiile timpurii ale diabetului zaharat tip 2, când secreția de insulină este relativ conservată și sunt recomandate în prezent pentru a doua linie de terapie, în combinație cu metforminul sau o sulfoniluree. Deși au efecte relativ modeste asupra scăderii glicemiei, aceste medicamente sunt incluse în majoritatea ghidurilor de tratament ale diabetului zaharat tip 2, deoarece sunt bine tolerate. Inhibitorii DPP-4 nu favorizează creșterea în greutate, au risc scăzut de hipoglicemie și pot fi folosiți în siguranță la persoanele cu insuficiență renală.

Efecte adverse

Poate să apară greață și au fost rapoarte ocazional cazuri de pancreatită acută. Inhibitorii DPP-4 nu modifică incidența infarctului miocardic, dar saxagliptina poate crește riscul de insuficiență cardiacă.

Inhibitori ai transportorului de sodiu-glucoză 2 („flozine")

Inhibitorii SGLT2 sunt disponibili din 2011 (vezi **Cadranul 23.14**). Pe lângă efectele lor asupra glicemiei, acestea scad greutatea corporală, îmbunătățesc disfuncția renală și reduc riscul de evenimente cardiovasculare aterosclerotice și insuficiență cardiacă.

Mecanism de acțiune

Inhibitorii SGLT2 scad pragul renal pentru glucoză, crescând, prin urmare, excreția urinară a glucozei. Acest lucru are ca efect eliminarea atât a glucozei, cât și a caloriilor din circulație, scăzând astfel nivelul glicemiei cu 7–13 mmol/mol (0,6–1,2%) și facilitând pierderea în greutate (~2–4 kg în 6–12 luni). Acestea modifică hemodinamica glomerulară, care poate sta la baza beneficiilor observate asupra funcției renale.

Mecanismul exact prin care inhibitorii SGLT2 reduc riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, moarte cardiovasculară și insuficiență cardiacă este incert; cu toate acestea, au fost sugerate mai multe ipoteze, inclusiv:

- creșterea natriurezei, care duce la pierderea de lichide și mici reduceri ale tensiunii arteriale sistolice
- creșterea producției de cetone, care acționează ca un „combustibil" cardiac
- vasodilatație prin blocarea sistemului renină-angiotensină
- efecte directe asupra cordului.

Utilizare clinică

Inhibitorii SGLT2 pot fi folosiți ca monoterapie, dar sunt utilizați mai frecvent în combinație cu oricare din celelalte medicamente antidiabetice. Această clasă a devenit rapid utilizată în practica clinică și bine poziționată în ghidurile pentru diabetul zaharat tip 2, datorită beneficiilor lor cardiovasculare, a pierderii în greutate și a riscului scăzut de hipoglicemie. Efectul de scădere a glicemiei depinde de o funcție renală bună, dar beneficiile renoprotectoare sunt observate și la persoanele cu RFGe mai scăzută. Acest lucru duce la o extindere a utilizării acestora la persoanele cu RFGe scăzută.

Inhibitorii SGLT2 sunt autorizați ca terapie adjuvantă pentru insulină în diabetul zaharat tip 1. În acest context, inhibitorii SGLT2 conferă beneficii suplimentare prin scăderea HbA_{1c} cu 5–6 mmol/mol (0,4–0,5%), în ciuda dozelor zilnice totale scăzute de insulină și pierderii în greutate. Reducerea HbA_{1c} nu crește riscul de hipoglicemie, dar implică un risc mai mare de cetoacidoză diabetică și infecții fungice.

Efecte adverse

Cele mai frecvente efecte adverse sunt candidoza genitală și deshidratarea. Reacțiile adverse mai rare includ cetoacidoza diabetică, gangrena Fournier și amputații ale membrelor inferioare. Cetoacidoza diabetică poate apărea la persoanele cu diagnostic de diabet zaharat tip 2. În general, aceste persoane au deficit de insulină și pot avea diabet tip 1 nerecunoscut. O capcană de diagnostic este aceea că în această situație glicemiile pot fi normale sau ușor elevate.

Inhibitorii alfa-glucozidazei

Inhibitorii alfa-glucozidazei, precum acarboza, sunt medicamente create pentru a reduce absorbția carbohidraților după ingestia de alimente.

Mecanism de acțiune

Inhibitorii alfa-glucozidazei împiedică acțiunea α-glucozidazei, ultima enzimă implicată în digestia carbohidraților, de descompunere a dizaharidelor în monozaharide. Aceasta încetinește absorbția glucozei după ingestia de alimente și scade glicemia post-prandială.

Utilizare clinică

Deși inhibitorii de α-glucozidază pot fi folosiți ca monoterapie sau în combinație cu oricare din celelalte medicamente antidiabetice, nu sunt folosiți pe scară largă din cauza eficacității limitate și a efectelor secundare gastrointestinale.

Efecte adverse

Efectele secundare majore sunt cele gastrointestinale și includ flatulență, distensie abdominală și diaree, deoarece carbohidrații neabsorbiți sunt fermentați în intestin.

Alte terapii orale

Bromocriptina cu eliberare rapidă

Ritmul circadian anormal este asociat cu dezvoltarea rezistenței la insulină, obezității și diabetului. Când se administrează la începutul zilei, bromocriptina cu eliberare rapidă pare să reseteze ritmul circadian de secreție a dopaminei hipotalamice. Scade HbA_{1c} cu 5–8 mmol/mol (0,5–0,7%) fie ca monoterapie, fie în combinație cu alte medicamente antidiabetice. Medicamentul este bine tolerat.

Colesevelamul

Colesevelamul este o rășină de legare a acizilor biliari, care scade colesterolul și poate reduce glicemiile printr-un mecanism gastrointestinal necunoscut.

Terapiile injectabile non-insulinice pentru diabetul zaharat tip 2

Agoniștii receptorilor de GLP-1

Agoniștii receptorilor de GLP-1 sunt o clasă heterogenă de medicamente care acționează prin intensificarea efectului incretinic. Clasa este împărțită în două grupe principale; primele sunt medicamentele care provin din proteina exendin, care se găsește în saliva unei șopârle din deșertul din Arizona. Exendin are 53% homologie a secvenței cu GLP-1 uman și este rezistent la clivajul prin DPP-4. Al doilea grup este reprezentat de analogii GLP-1 uman.

Farmacocinetica a fost modificată pentru a prelungi durata de acțiune. Primii agoniști ai receptorilor de GLP-1 au fost administrați de două ori pe zi, dar acum există preparate cu administrare o dată pe săptămână. În prezent, agoniștii receptorilor de GLP-1 necesită administrare parenterală, dar formulările orale sunt în curs de dezvoltare.

Studiile clinice au demonstrat că analogii GLP-1 umani, dar nu și agoniștii receptorului de GLP-1 pe bază de exendin, reduc riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, moarte cardiovasculară și insuficiență cardiacă.

Mecanism de acțiune

Agoniștii receptorilor de GLP-1 sporesc efectul incretinic prin activarea receptorului de GLP-1. Spre deosebire de inhibitorii DPP-4 care restabilesc nivelurile fiziologice de GLP-1, agoniștii receptorilor de GLP-1 ating niveluri farmacologice și sunt, prin urmare, mai puternici decât inhibitorii DPP-4. În plus față de efectele lor asupra pancreasului de creștere a secreției de insulină și scădere a glucagonului, acționează și asupra hipotalamusului pentru a reduce apetitul și astfel scăderea în greutate. Magnitudinea efectului a dus la aprobarea liraglutidei ca tratament al obezității. Agoniștii receptorilor de GLP-1 cu acțiune scurtă, de asemenea, încetinesc golirea gastrică.

Receptorii de GLP-1 sunt exprimați pe scară largă în sistemul cardiovascular și analogii de GLP-1 par să protejeze împotriva afectării ischemice cardiace, atât prin efecte directe cardiace, cât și prin efecte indirecte, cum ar fi scăderea tensiunii arteriale și a acizilor grași liberi.

Utilizare clinică

În ciuda administrării injectabile, ghidurile clinice susțin utilizarea lor, iar agoniștii receptorilor de GLP-1 sunt acum utilizați pe scară largă în combinație cu alți agenți antidiabetici, ca terapii de a doua sau a treia linie. Acestea nu trebuie combinate cu inhibitori de DPP-4, deoarece inhibitorul DPP-4 nu conferă niciun beneficiu suplimentar. Există diferențe de eficacitate între agoniștii receptorului de GLP-1, iar studiile clinice prin comparație directă au arătat reducerea HbA_{1c} în intervalele 9–19 mmol/mol (0,8–1,8%) și a greutății de la −0,6 la −4,3 kg. Deoarece agoniștii receptorilor de GLP-1 provoacă scădere în greutate, sunt potriviți în mod particular pentru persoanele cu obezitate.

Efecte adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale agoniștilor receptorilor de GLP-1 sunt cele gastro-intestinale și includ greața și vărsăturile, balonarea și diareea. Acestea tind să se diminueze cu timpul și apar mai puțin frecvent la utilizarea agoniștilor de receptori ai GLP-1 cu durată lungă de acțiune. Există un risc scăzut de hipoglicemie, dar aceasta poate să apară dacă agoniștii receptorilor de GLP-1 sunt combinați cu insulină sau sulfoniluree. Agoniștii receptorilor de GLP-1 nu trebuie folosiți la persoanele cu antecedente de pancreatită, deoarece cresc riscul de apariție a pancreatitei acute. Studii recente nu au confirmat preocupările anterioare cu privire la creșterea riscului de cancer pancreatic și tiroidian.

Analogii de amilină

Pramlintida este un analog al amilinei și este aprobată în SUA pentru utilizare la persoane cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2 tratat cu insulină. Amilina este co-secretată împreună cu insulina și întârzie golirea gastrică, suprimă secreția post-prandială de glucagon și crește sațietatea. Nu este utilizată pe scară largă.

Ce medicament și când?

Odată cu introducerea unui număr tot mai mare de medicamente pentru tratarea diabetului zaharat tip 2, alegerea medicamentului și a momentului inițierii terapiei devin din ce în ce mai relevante. Întrucât diabetul tip 2 se caracterizează prin insuficiență progresivă a celulelor β, iar controlul glicemic se deteriorează în timp, este necesară o escaladare progresivă și preventivă a terapiei diabetului. Există evidențe semnificative că în practică sunt întârzieri în intensificarea tratamentului, iar acest lucru expune persoana cu diabet la perioade prelungite de hiperglicemie și la riscurile inerente de a dezvolta complicații.

În prezent, toate ghidurile recomandă metforminul ca tratament de primă linie la majoritatea persoanelor cu diabet zaharat tip 2 ale căror glicemii rămân peste valorile țintă, în ciuda optimizării stilului de viață. Cu toate acestea, următorii pași în tratamentul diabetului zaharat tip 2 sunt discutabili. Pe măsură ce apar noi medicamente și noi dovezi privind eficacitatea acestora, recomandările cu privire la utilizarea lor sunt actualizate continuu. Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului și Asociația Americană pentru Diabet au elaborat recent un consens cu privire la gestionarea hiperglicemiei în diabet.

Deciziile privind tratamentul trebuie individualizate și împărtășite cu pacientul. Este subliniată importanța educației pentru autogestionarea bolii, pentru a permite persoanelor cu diabet să aleagă în cunoștință de cauză. Clinicienilor li se recomandă să ia în considerare caracteristicile și factorii specifici ai pacienților cu diabet, pe care îi vor informa asupra opțiunilor de tratament (**Cadranul 23.15**).

i **Cadranul 23.15** Elemente de luat în calcul la alegerea tratamentului pentru diabet zaharat tip 2

Caracteristicile persoanei cu diabet
- Stilul de viață actual
- Comorbidități
  - Boală vasculară aterosclerotică
  - Insuficiență cardiacă
  - Boală cronică de rinichi
- Caracteristici clinice
  - Vârsta
  - Greutatea
  - HbA_{1c} actuală
- Aspecte psihosociale, cum ar fi motivația și depresia
- Context cultural și socioeconomic

Factori specifici
- Ținta individualizată a HbA_{1c}
- Impactul pe greutate și hipoglicemie
- Efectele secundare ale medicației
- Complexitatea tratamentului
- Alegerea regimului pentru optimizarea aderenței la tratament
- Acces la medicație, cost, disponibilitate

Decizii luate de comun acord
- Implică educarea și informarea persoanei cu diabet (și a familiei/îngrijitorului)
- Căutarea preferințelor persoanei cu diabet
- Asigurarea unei consultații eficiente
- Responsabilizarea persoanei cu diabet
- Asigurarea accesului la educație legată de autogestionarea diabetului

(Adaptat după Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care *2018; 41:2669–2701.)*

În cazul în care pacientul cu diabet este diagnosticat cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită, este recomandat un agonist al receptorului de GLP-1 sau un inhibitor al SGLT2, cu beneficii cardiovasculare dovedite. În cazul în care este prezentă insuficiență cardiacă sau boală renală cronică, tratamentul de ales este un inhibitor SGLT2. Aproximativ un sfert dintre persoanele cu diabet se vor încadra în această categorie. Pentru restul de trei sferturi dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2, în cazul în care există o nevoie stringentă de a minimiza creșterea în greutate sau de a promova slăbirea, din nou sunt recomandați agoniștii receptorilor de GLP-1 sau inhibitori ai SGLT2. Pe lângă agoniștii receptorilor de GLP-1 și inhibitorii de SGLT2, inhibitorii DPP4 și tiazolidindionele pot fi utilizate dacă este necesar să se evite hipoglicemia. Sulfonilureele sau tiazolidindionele sunt preferate atunci când costul este o problemă majoră.

Când este necesară tripla terapie, se pot adăuga și alte clase de medicamente. De exemplu, dacă un agonist al receptorului de GLP-1 este adăugat mai întâi la metformin la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită, un inhibitor al SGLT2 ar fi o alegere adecvată pentru a treia linie. Dincolo de tripla terapie, este nevoie de insulină, deoarece alte tratamente suplimentare au doar un efect minimal.

Sunt disponibile mai multe combinații orale cu doză fixă și combinații injectabile cu raport fix de insulină și agonist al receptorilor de GLP-1, fapt care reduce numărul de pastile sau de injecții pentru persoana cu diabet, pe măsură ce tratamentul este intensificat.

Evaluarea controlului metabolic al diabetului

Evaluarea controlului glicemic este necesară pentru a ajuta persoanele cu diabet zaharat și profesioniștii din domeniul sănătății să facă alegeri raționale cu privire la terapie. Au fost înregistrate progrese considerabile în metodele de monitorizare în ultimii 30 de ani. Testele de glicemie au înlocuit testele urinare inițiale și este posibilă măsurarea continuă a concentrației glucozei interstițiale. Evaluarea controlului metabolic poate fi împărțită în evaluare pe termen scurt, care oferă o înregistrare aproape instantanee a concentrației actuale de glucoză și evaluare pe termen lung, care oferă informații despre concentrația medie de glucoză în săptămânile sau lunile precedente.

Evaluarea pe termen scurt a controlului metabolic

Auto-monitorizarea glicemiei din sângele capilar

Disponibilitatea glucometrelor a permis persoanelor cu diabet zaharat să-și măsoare concentrația glucozei din sângele capilar în mod regulat, pe tot parcursul zilei, oriunde s-ar afla. Sângele este obținut din partea laterală a pulpei degetului (nu din partea superioară, care este dens inervată) folosind un dispozitiv special de înțepare. Concentrațiile unice ale glucozei au o valoare limitată datorită variabilității lor largi, însă măsurările repetate ale glicemiei oferă un feedback care permite efectuarea ajustării adecvate a tratamentului. Unele glucometre includ calculatoare de bolus, care sfătuiesc pacientul cu privire la doza adecvată de insulină care ar trebui administrată la masă, ținând cont de glicemia actuală și de estimarea carbohidraților care vor fi consumați la masă. Parametrii calculatorului automat de bolus (raportul dintre doza de insulină și aportul de carbohidrați și cantitatea cu care o unitate de insulină va reduce glicemia) trebuie să fie programate în glucometru, de obicei în timpul unei consultații medicale.

Auto-monitorizarea concentrației glucozei din sângele capilar este recomandată tuturor celor tratați cu insulină, dar unele persoane cu diabet zaharat tip 2 tratate cu terapie non-insulinică pot utiliza glucometrele ca un ghid util pentru ajustarea terapiei. Ca orice investigație, măsurarea ar trebui să fie urmată și de modificări corespunzătoare ale tratamentului și astfel, dacă persoanele nu sunt în măsură sau nu doresc să-și ajusteze tratamentul, atunci „testarea în scopul testării" ar trebui descurajată. Auto-monitorizarea cu glucometrul nu are, în sine, ca rezultat, un control glicemic mai bun, dar este esențială pentru cei care doresc să îl atingă.

Monitorizarea continuă a glucozei

Sistemele de monitorizare continuă a glucozei măsoară glucoza interstițială la fiecare câteva minute, permițând utilizatorului să vadă tendințele nivelului de glucoză pe parcursul zilei, în special în momentele în care testarea nu se face de obicei, de exemplu în timpul nopții. Urmărind concentrația glucozei, utilizatorul poate acționa mai devreme dacă aceasta începe să crească sau să scadă. Aceste dispozitive au trei componente: un senzor care se află chiar sub piele, un transmițător atașat la senzor și un dispozitiv de afișare care arată nivelul de glucoză. Senzorii trebuie schimbați frecvent, dar cu unele dispozitive pot fi purtați până la 14 zile.

Există două tipuri de monitorizare continuă a glucozei:

- Monitorizare în timp real, care permite utilizatorului să verifice nivelurile de glucoză în orice moment, precum și să poată descărca rezultatele
- Monitorizare retrospectivă, care nu permite utilizatorului să verifice nivelurile de glucoză în timp real, dar utilizatorul poate analiza retrospectiv rezultatele, descărcându-le.

Tehnologia se dezvoltă extrem de rapid; unele sisteme au alarme care avertizează utilizatorul fie că este un nivel ridicat sau un nivel scăzut de glucoză, în timp ce ultimele dispozitive MCG (monitorizare continuă a glucozei interstițiale) pot fi conectate cu pompe de insulină și permit suspendarea perfuziei de insulină dacă nivelul de glucoză este scăzut sau se prevede că va fi scăzut. Studiile clinice au arătat că utilizarea MCG îmbunătățește HbA_{1c}, reducând în același timp variabilitatea glicemiei și scăzând astfel riscul de hipoglicemie în diabetul zaharat tip 1.

Dezavantajul principal al MCG este intervalul de 15–20 de minute între modificările glicemiei și glucoza interstițială. Este necesară prudență dacă nivelul de glucoză se schimbă rapid și, dacă o persoană prezintă simptome de hipoglicemie, ar trebui să își testeze glucoza capilară, chiar dacă citirea MCG este normală. Deși multe persoane cu diabet zaharat tip 1 consideră MCG incredibil de utilă, nivelul crescut de date și alarme poate fi obositor.

Cadranul 23.16 Limitările HbA_{1c}

Variabilitate analitică

- Diferite metode de măsurare pot da valori diferite ale HbA_{1c}:
  - În general rezolvată prin standardizarea metodei de referință
- Variante moleculare ale hemoglobinei:
  - Hemoglobina fetală

Variabilitate biologică

- Variabilitate inter-individuală:
  - Un individ cu o medie a glicemiei de 10 mmol/L (180 mg/dl) poate avea o valoare a HbA1c între 6,0% și 9,0% (42–75 mmol/mol), reflectând probabil diferențe în rata de glicare a proteinelor
  - Îmbătrânirea
  - Etnicitatea
  - Variație în durata de viață a eritrocitelor
- Scăderea duratei de viață poate da rezultate fals scăzute:
  - Anemia hemolitică
  - Hemoragie acută sau cronică
  - Sarcina
- Creșterea duratei de viață poate da rezultate fals crescute:
  - Deficit de fier
- Insuficiență renală
- Infecție HIV

Variabilitate clinică

- Legătura predictivă între HbA_{1c} și rezultatele clinice nu este foarte clară

MCG este recomandată persoanelor cu diabet zaharat tip 1 pentru care hipoglicemia este o problemă importantă, inclusiv hipoglicemia severă recurentă, incapacitatea de recunoaștere a hipoglicemiei sau teama extremă de hipoglicemie. MCG este, de asemenea, recomandată celor care suferă de hiperglicemie persistentă, în ciuda monitorizării foarte frecvente a glucozei capilare.

Evaluarea pe termen lung a controlului metabolic

Hemoglobina glicată (HbA_{1c})

După cum s-a prezentat la pagina 710, hemoglobina glicată (HbA1c) este o metodă de măsurare a concentrației medii de glucoză din sânge în ultimele 6–8 săptămâni. Glicarea apare ca o reacție în doi pași, rezultând formarea unei legături covalente între molecula de glucoză și valina terminală a lanțului β al moleculei de hemoglobină. Viteza cu care se produce această reacție este legată de concentrația de glucoză. HbA_{1c} este exprimată ca procent din hemoglobina normală sau ca și concentrație de mmol de HbA_{1c} per mol de hemoglobină normală (interval standardizat 4–6%; 20–42 mmol/mol).

Deoarece HbA_{1c} oferă o măsură integrată a concentrației de glucoză din sânge pe durata vieții moleculei de hemoglobină (≈6 săptămâni), rezultatul poate fi înșelător dacă durata de viață a celulelor roșii este modificată (**Cadranul 23.16**).

Fructozamina

Albumina glicată măsurată ca fructozamină estimează controlul glicemic în ultimele 2–3 săptămâni. Poate fi utilă la persoanele cu anemie sau hemoglobinopatie, dar este utilizată rar.

Transplantul de pancreas și de insule pancreatice

Transplantul de insule pancreatice

Începând cu anul 2000 s-au înregistrat progrese remarcabile în ceea ce privește aspectele tehnice ale procesării celulelor insulare pancreatice și rezultatele transplantului acestora. Procedeul presupune recoltarea insulelor pancreatice de la donatori decedați (de obicei sunt necesare două sau trei pancreasuri), care sunt apoi injectate în vena portă, însămânțându-se în ficat. Este una dintre cele mai sigure și mai puțin invazive proceduri de transplant. Transplantul de celule insulare pancreatice este indicat persoanelor cu diabet zaharat tip 1 care nu simt hipoglicemiile, prezintă hipoglicemii severe și variabilitate

glicemică crescută. Scopul tratamentului este de a preveni hipoglicemia severă, dar aproximativ 50–70% dintre persoanele care primesc transplant de celule insulare pancreatice obțin, de asemenea, control glicemic fără insulinoterapie la 5 ani.

Transplantul de pancreas

La nivel mondial au fost efectuate peste 42.000 de transplanturi de pancreas. Cel mai adesea sunt realizate la persoane cu diabet zaharat tip 1 și boală renală în stadiu final, în același timp cu transplantul de rinichi. Transplantul de pancreas poate fi efectuat mai rar singur sau după un transplant de rinichi. După transplantul pancreatic, se poate obține normoglicemia și se îmbunătățește considerabil calitatea vieții. Există unele dovezi care susțin protecția împotriva sau chiar reversibilitatea unor complicații ale diabetului, dar acest lucru vine cu costul imunosupresiei pe termen lung.

Lectură suplimentară

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S1–S183.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61:2461–2498 and *Diabetes Care* 2018; 41:2669–2701.

DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:381–389.

Dyson PA, Twenefour D, Breen C et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2018; 35:541–547.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577–1589.

Kilpatrick ES, Atkin SL. Using haemoglobin A(1c) to diagnose type 2 diabetes or to identify people at high risk of diabetes. *BMJ* 2014; 348:g2867.

Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:344–355.

Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 2018; 35:472–482.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 28: Type 2 Diabetes in Adults: Management*. NICE 2019; https://www.nice.org.uk/guidance/ng28.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 17: Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management*. NICE 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/ng17.

Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:160–169.

Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? *Diabet Med* 2019; 36:269–278.

Slattery D, Choudhary P. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19:S55–S61.

COMPLICAȚIILE ACUTE METABOLICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Principalii termeni utilizați sunt definiți în **Cadranul 23.17**.

Cetoacidoza diabetică

Cetoacidoza diabetică (CAD) reprezintă o complicație frecventă și amenințătoare de viață a diabetului zaharat, cu o rată a mortalității de aproximativ 1%. Studiile populaționale sugerează faptul că există 5–8 episoade anuale la fiecare 1.000 pacienți cu diabet zaharat. Apare cu o frecvență mai crescută la tineri, dar mortalitatea este mai crescută la vârstnici. Deși tratamentul devine din ce în ce mai eficient și cu rezultate tot mai bune, incidența acestei complicații este în creștere. Deoarece CAD este cauzată de un deficit marcat de insulină, apare mai ales la persoanele cu diabet zaharat tip 1, dar poate fi întâlnită ocazional și la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Este observată de obicei în următoarele circumstanțe:

Cadranul 23.17 Termenii utilizați în descrierea diabetului zaharat necontrolat

Termen	Definiție
Cetonurie	Niveluri detectabile de corpi cetonici în urină; trebuie menționat faptul că cetonuria apare după o perioadă de post la pacienții fără diabet zaharat și poate fi întâlnită și în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1 relativ bine controlat.
Cetoză	Niveluri crescute de corpi cetonici plasmatici în absența acidozei.
Cetoacidoză diabetică	O urgență metabolică în care hiperglicemia este asociată cu acidoză metabolică din cauza unui nivel foarte crescut (>3 mmol/L) de corpi cetonici.
Stare hiperosmolară hiperglicemică	O urgență metabolică în care hiperglicemia necontrolată induce o stare hiperosmolară, în absența cetozei semnificative.
Acidoză lactică	O urgență metabolică în care niveluri crescute de acid lactic induc acidoză metabolică. La pacienții cu diabet zaharat, este rară și este asociată tratamentului cu biguanide.

- diabet zaharat nou diagnosticat (10–20% din cazuri)
- întreruperea tratamentului cu insulină (15–30% din cazuri)
- condiții de stres precum patologii intercurente sau infecții (30–40%).

Majoritatea cazurilor ar putea fi prevenite printr-un diagnostic precoce, printr-o comunicare mai eficientă între persoana cu diabet zaharat și medicul său curant și printr-o educație mai bună în ceea ce privește autoîngrijirea diabetului zaharat. Cea mai frecventă eroare este reducerea sau chiar sistarea tratamentului cu insulină din cauza inapetenței, a stărilor de greață sau a vărsăturilor. Această situație contribuie la cel puțin 25% din spitalizări. Deși ajustarea dozelor de insulină este necesară, administrarea acesteia nu trebuie să fie niciodată oprită. UK National Diabetes Inpatient Audit a observat faptul că un număr crescut de pacienți dezvoltă CAD în timpul spitalizării, fapt ce sugerează că inclusiv personalul medical poate face acest tip de erori.

Patogeneză

Cetoacidoza reprezintă o stare de catabolism necontrolat asociată cu un deficit marcat de insulină și cu creșterea hormonilor de contrareglare care accelerează efectele deficitului de insulină (**Fig. 23.12**). Deficitul de insulină duce la hiperglicemie secundară creșterii producției hepatice de glucoză și scăderii preluării periferice a glucozei mediate de insulină, procese care cauzează diureză osmotică, deshidratare profundă și pierdere de electroliți (**Fig. 23.13**). Cu toate acestea, cea mai importantă anomalie biochimică în CAD nu este hiperglicemia, ci lipoliza necontrolată din țesutul adipos și cetogeneza hepatică necontrolată. Deficitul marcat de insulină este o condiție necesară pentru apariția CAD deoarece cetogeneza hepatică și metabolizarea trigliceridelor din țesutul adipos în acizi grași neesterificați (AGNE) pot fi inhibate de o cantitate foarte scăzută de insulină. AGNE sunt transportați spre ficat unde sunt parțial oxidați în corpi cetonici acizi precum acidul acetoacetic, acidul 3-hidroxibutiric și acetona. Acest proces are loc deoarece absența insulinei blochează reesterificarea hepatică a AGNE în trigliceride. Ficatul exportă corpii cetonici, o sursă alternativă de energie, iar aceștia se acumulează în circulație din cauza preluării lor insuficiente în țesuturile periferice, precum țesutul muscular. Excesul de corpi cetonici este eliminat prin urină, dar totodată aceștia pot să apară și în aerul expirat cauzând astfel un miros similar celui de acetonă. Corpii cetonici sunt acizi organici tari care duc la depășirea rapidă a capacității de tamponare a organismului și astfel cauzează acidoză metabolică severă. Corpii cetonici duc la apariția stării de greață, numeroși pacienți putând prezenta

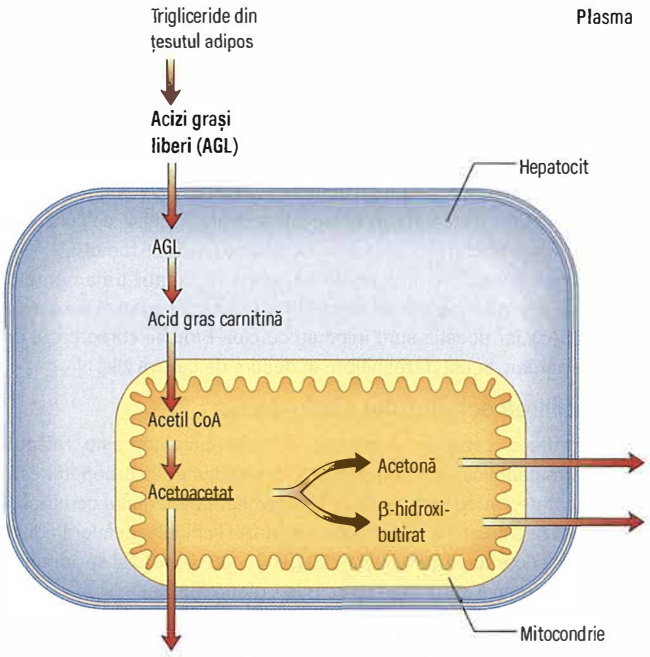


Fig. 23.12 Cetogeneza. În timpul deficitului de insulină, lipoliza devine accelerată și acizii grași liberi preluați de către hepatocite devin substratul pentru formarea de corpi cetonici (acetoacetat, acetonă și β-hidroxibutirat) în mitocondrii. Acești corpi cetonici trec în sânge și produc acidoză. CoA, coenzima A.

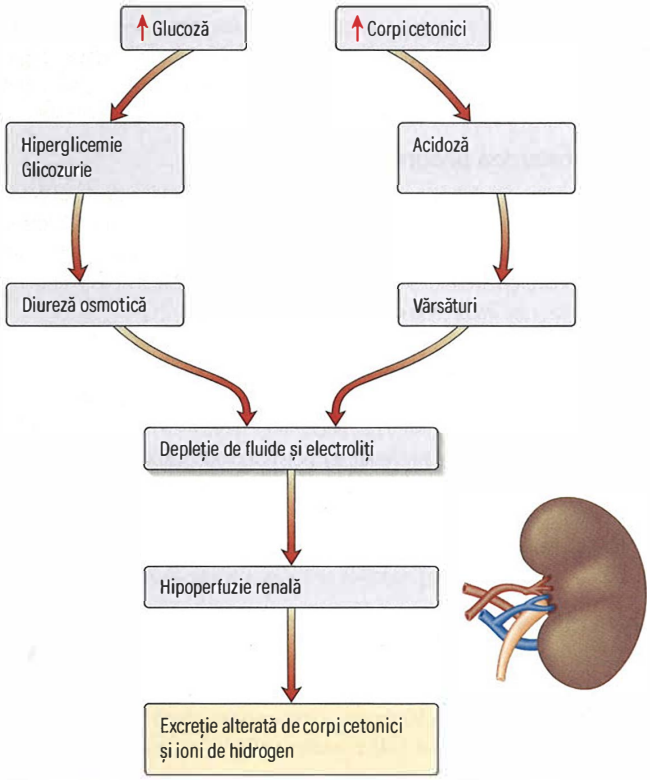


Fig. 23.13 Deshidratarea apare în timpul cetoacidozei ca o consecință a două procese paralele. Hiperglicemia produce diureză osmotică și hipercetonemia produce acidoză și vărsături. Ulterior apare hipoperfuzia renală și se formează un cerc vicios odată ce rinichiul devine mai puțin capabil să compenseze acidoza.

? Cadranul 23.18 Indicatorii cetoacidozei diabetice severe

- Cetonemie peste 6 mmol/L
- Nivelul bicarbonatului sub 5 mmol/L
- pH venos/arterial sub 7
- Hipopotasemie la prezentare (sub 3,5 mmol/L)
- Scorul Glasgow Coma Scale sub 12 sau un scor AVPU anormal
- Saturația oxigenului sub 92%, în respirația de aer atmosferic (în cazul în care există o funcție respiratorie de bază normală)
- Tensiune arterială sistolică sub 90 mmHg
- Puls periferic peste 100 sau sub 60 bătăi/minut
- Gaură anionică peste 16 [gaura anionică = $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO3^-)$]

consecutiv vărsături, cu accentuarea deshidratării și a pierderii de electroliți. Astfel, crește osmolaritatea plasmatică și scade perfuzia renală, cu alterarea excreției renale de ioni hidrogen și corpi cetonici și cu agravarea acidozei. Compensarea respiratorie a acidozei duce la hiperventilație, descrisă în mod plastic prin expresia „foame de aer".

Odată cu scăderea pH-ului sub 7 ($[H^+]$ >100 nmol/L), sistemele enzimatice dependente de pH din multe celule funcționează mai puțin eficient, iar cetoacidoza severă, netratată, este invariabil fatală.

Tablou clinic

Simptomele cetoacidozei sunt similare cu ale diabetului zaharat necontrolat cu acidoză incluzând astenie, obnubilare, deshidratare, greață, vărsături și, uneori, dureri abdominale. Aceste dureri abdominale pot fi uneori atât de severe încât pot fi confundate cu abdomenul acut chirurgical. Deși unii pacienți sunt conștienți și cooperanți la prezentare, alții pot fi confuzi și până la 5% pot fi în comă. Cu toate că hiperventilația (respirația de tip Kussmaul) poate fi prezentă, aceasta devine mai puțin marcată în acidoza foarte severă din cauza deprimării respiratorii. Halena acetonemică permite un diagnostic instantaneu în rândul celor care sunt capabili să detecteze mirosul.

Diagnostic

Cetoacidoza diabetică este confirmată prin demonstrarea hiperglicemiei cu cetonemie sau cetonurie intensă și acidoză, după cum urmează:

- Cetonemie ≥3 mmol/L (31 mg/dL) *sau* cetonurie semnificativă (≥2 pe stripurile urinare standard)
- Glicemia >11 mmol/L (200 mg/dL) *sau* diabet zaharat cunoscut
- ***Bicarbonat (HCO_3^-) sub 15 mmol/L (15 mEq/L)* și/sau *pH venos <7,3.***

Glicemia și corpii cetonici pot fi verificați de urgență, la patul bolnavului, cu ajutorul instrumentelor portabile. Electroliții sanguini trebuie evaluați deoarece apar frecvent anomalii ale potasiului; acidoza metabolică cauzează hiperpotasemie deoarece potasiul este schimbat cu ionii de hidrogen care intră în celulă. Prin faptul că insulina favorizează cotransportul potasiului alături de glucoză către celulă, hiperpotasemia este accentuată. Deși nivelul seric al potasiului ar putea fi crescut, există un deficit global sever de potasiu în întregul organism din cauza pierderii unor cantități semnificative ale acestui electrolit prin lichidul de vărsătură și prin urină. Indicatorii unei CAD severe sunt prezentați în **Cadranul 23.18**.

Tratament

Vezi **Cadranul 23.19**; aceste măsuri ar trebui implementate prin implicarea unei echipe specializate în tratamentul diabetului zaharat. Dacă pacientul are CAD severă, acesta ar trebui să fie tratat într-o secție de terapie intensivă.

Substituția pierderilor de fluide

Persoanele cu CAD au, în mod obișnuit, un deficit de apă de 100 mL/kg, echivalent cu 7,5 litri la un adult de 75 kg. Substituția se recomandă a fi făcută cu soluție de clorură de sodiu 0,9%; soluția Hartmann poate fi o alternativă acceptabilă dacă există reglementări locale care să asigure administrarea în siguranță a clorurii de potasiu (potasiul nu poate

Cadranul 23.19 Recomandările pentru tratamentul cetoacidozei diabetice (CAD)

Măsuri imediate (0–60 minute după diagnosticul și inițierea administrării intravenoase de fluide)

1. Realizați o evaluare clinică pentru a stabili severitatea episodului de CAD
2. Efectuați investigații inițiale, inclusiv cetonemia, glicemia din sânge capilar și venos, creatinina serică și electroliții, gazometria din sânge venos, hemoleucograma completă, culturi, ECG, radiografia toracică dacă este indicată și monitorizarea cardiacă
3. Inițiați infuzia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 0,9%.
   a. Administrați 1 L în decursul primei ore cu excepția cazurilor în care este prezentă hipotensiunea arterială, situație care necesită o corecție mai rapidă a deficitului de fluide
   b. Adăugați 40 mmol/L KCl dacă potasiul este <5,5 mmol/L. Sunt necesare evaluări suplimentare dacă potasiul este sub 3,5 mmol/L
4. Începeți o infuzie intravenoasă de insulină la o rată fixă de 0,1 U/kg/oră cu insulină umană. Estimați greutatea pacientului dacă este necesar
5. Continuați insulina bazală cu acțiune lungă la doza și momentul obișnuit al zilei

Tratamentul după 60 minute până la 6 ore

1. Reevaluați pacientul
   a. Luați în considerare cateterizarea urinară dacă pacientul are incontinență sau este anuric după 2–4 ore
   b. Luați în considerare montarea unei sonde nazogastrice dacă pacientul este obnubilat sau dacă prezintă vărsături persistente
2. Continuați administrarea intravenoasă de fluide
   a. clorură de sodiu 0,9% 1 L cu clorură de potasiu timp de 2 ore
   b. clorură de sodiu 0,9% 1 L cu clorură de potasiu timp de 2 ore
   c. clorură de sodiu 0,9% 1 L cu clorură de potasiu timp de 4 ore
   d. clorură de sodiu 0,9% 1 L cu clorură de potasiu timp de 4 ore
   e. clorură de sodiu 0,9% 1 L cu clorură de potasiu timp de 6 ore
3. Măsurați cetonemia și glicemia din sângele capilar în fiecare oră
   a. Dacă cetonemia nu scade cu cel puțin 0,5 mmol/L/oră, creșteți rata infuziei de insulină cu trepte de 1 U/oră în fiecare oră, până când cetonemia scade în ritmul menționat. Cereți recomandări din partea superiorilor
   b. O alternativă la cetonemie este bicarbonatul venos care ar trebui să crească cu cel puțin 3 mmol/L/oră
   c. O altă variantă este evaluarea glicemiei care ar trebui să scadă cu cel puțin 3 mmol/L/oră (50 mg/dL)
   d. Dacă glicemia scade sub 14 mmol/L (250 mg/dL), începeți administrarea de soluție de glucoză 10% în ritm de 125 mL/oră alături de soluția de clorură de sodiu 0,9%
4. Măsurați gazometria din sânge venos (pH, bicarbonat, potasiu) la 60 minute și ulterior o dată pe oră
   a. Ajustați consecutiv administrarea de potasiu
5. Identificați și tratați factorii precipitanți

Tratamentul de la 6 la 12 ore

1. Reevaluați pacientul și repetați investigațiile biochimice și metabolice pentru a verifica ameliorarea CAD

Conversia la administrarea subcutanată de insulină

1. Convertiți pacientul la un regim de insulinoterapie subcutanat adecvat atunci când este stabil biochimic (cetonemie sub 0,6 mmol/L, pH peste 7,3) și este pregătit și capabil să se alimenteze.

fi adăugat soluției Hartmann). Scopul primilor litri de fluide este de a corecta eventuala hipotensiune, de a rezolva deficitul intravascular și de a contracara efectele diurezei osmotice cu corecția dezechilibrului electrolitic. Substituția prea rapidă de fluide poate duce la apariția edemului cerebral la copii și adulții tineri, astfel că restul fluidelor trebuie administrate cu mare prudență în decursul următoarelor 2 zile. Rata și volumul substituției de fluide trebuie să fie ajustate la persoanele vârstnice și la cele cu insuficiență renală sau cardiacă.

Substituția pierderilor de electroliți

Deficitele tipice de electroliți sunt cele de sodiu 7–10 mmol/kg, clor 3–5 mmol/kg și potasiu 3–5 mmol/kg. După inițierea tratamentului cu insulină, nivelurile de potasiu pot scădea repede deoarece insulina favorizează preluarea potasiului de către celule. Se pot utiliza și soluții premixate de clorură de sodiu 0,9% cu clorură de potasiu (40 mmol/L (0,3%)) care permit substituția de potasiu în condiții de siguranță. Hipopotasemia și hiperpotasemia pot fi stări amenințătoare de viață în timpul tratamentului CAD și astfel nivelul potasiului trebuie monitorizat frecvent. Există un risc de leziune acută de rinichi de cauză prerenală asociată cu deshidratarea severă și astfel potasiul nu ar trebui administrat în substituția inițială de fluide sau în cazul în care nivelul seric al potasiului rămâne peste 5,5 mmol/L.

Acidoza hipercloremică poate să apară în timpul tratamentului deoarece o largă varietate de electroliți cu sarcină negativă sunt pierduți în CAD, iar aceștia sunt înlocuiți cu clor. Rinichii corectează, de obicei spontan, acest dezechilibru în decurs de câteva zile.

Restabilirea echilibrului acido-bazic

În majoritatea cazurilor, odată ce volumul circulant este refăcut, acidoza metabolică va fi compensată cu rapiditate. Bicarbonatul este rar indicat deoarece este implicat în dezvoltarea edemului cerebral și poate cauza o creștere paradoxală a acidozei lichidului cefalorahidian. Este folosit doar dacă pH-ul este <7.0 ([H^+] >100 nmol/L) și se administrează preferențial sub formă de soluție izotonă (1,26%).

Substituția insulinică

Insulina ar trebui administrată în infuzie intravenoasă cu o rată fixă de 0,1 U/kg/oră (de obicei, 6–10 unități pe oră). Această doză modestă de insulină este suficientă pentru a suprima cetogeneza, pentru a scădea glicemia și pentru a corecta dezechilibrele electrolitice. Pentru cei deja insulinotratați, insulina bazală cu acțiune lungă, administrată subcutanat, trebuie continuată.

Deoarece administrarea intravenoasă de insulină trebuie continuată până la dispariția cetozei, deseori este necesară adăugarea intravenoasă de glucoză alături de soluția de clorură de sodiu 0,9% pentru a preveni hipoglicemia; soluția de glucoză 10% este recomandată odată ce glicemia scade sub 14 mmol/L (250 mg/dL) și ar trebui continuată până când pacientul începe să se alimenteze și să consume normal lichide.

Monitorizarea progresului

Scopul tratamentului este scăderea concentrației sanguine de corpi cetonici cu 0,5 mmol/L/oră, creșterea bicarbonatului venos cu 3 mmol/L/oră și scăderea glicemiei din sângele capilar cu 3 mmol/L/oră (50 mg/dL/oră), cu menținerea potasiului seric între 4 și 5,5 mmol/L. Dacă aceste ținte nu sunt atinse, rata infuziei de insulină trebuie crescută.

Identificarea cauzei de fond

Examinarea fizică ar putea duce la descoperirea unei surse de infecție. Doi markeri uzuali ai infecției sunt neconcludenți: febra este neobișnuită, chiar și în cazurile cu infecție prezentă, iar polimorfoleucocitoza este prezentă, chiar și în absența infecției. Investigațiile utile includ radiografia toracică, urocultura și hemocultura și electrocardiograma (pentru excluderea infarctului miocardic acut). Dacă se suspectează o infecție, se inițiază antibioterapia cu spectru larg odată ce culturile potrivite au fost recoltate.

Alte măsuri

Din cauza faptului că pacienții sunt intens deshidratați la prezentare, este puțin probabil ca aceștia să urineze în primele câteva ore după inițierea substituției de fluide. Cu toate acestea, dacă pacienții nu urinează în primele 2–4 ore de la prezentare, trebuie luată în considerare montarea unei sonde uretro-vezicale.

O canulă venoasă centrală ar putea fi necesară pentru monitorizarea balanței de fluide la pacienții vârstnici și la cei cu boli cardiace.

Aspirația lichidului de vărsătură ar putea fi fatală la pacienții cu alterarea stării de conștiență și astfel ar trebui luată în considerare montarea unei sonde nazogatrice.

Deshidratarea, creșterea vâscozității sanguine și hipercoagulabilitatea din CAD cresc riscul de trombembolism potențial fatal și astfel ar trebui luată în considerare tromboprofilaxia cu heparină cu greutate moleculară mică la pacienții vârstnici sau cu risc crescut, în absența contraindicațiilor.

Complicațiile cetoacidozei diabetice

Edemul cerebral este o complicație rară, dar severă, însoțită de mortalitate crescută și care apare în special la copiii sau adulții tineri. Poate să apară hipotermia severă cu o temperatură centrală mai mare de 33°C, ce poate fi omisă dacă nu este măsurată temperatura rectală cu un termometru cu gradații la temperaturi reduse.

Continuarea tratamentului

Odată ce pacientul poate să mănânce fără să apară vărsăturile, trebuie reluat sau inițiat tratamentul cu insulină administrată subcutan. Un bolus subcutanat de insulină este administrat la mese, iar pentru cei la care tratamentul cu insulină bazală cu acțiune lungă a fost continuat în timpul episodului de CAD, infuzia de insulină și de fluide poate fi oprită la 30 minute după masă. Dacă insulina cu acțiune lungă a fost oprită, infuzia intravenoasă de insulină și fluide trebuie continuată până când este administrată o insulină bazală. Durata spitalizării oferă o oportunitate educațională pentru evaluarea cauzelor apariției CAD și a pașilor care sunt necesari pentru a preveni un episod ulterior.

Starea hiperosmolară hiperglicemică

Starea hiperosmolară hiperglicemică în care hiperglicemia severă apare fără cetoză semnificativă este complicația metabolică acută caracteristică diabetului zaharat tip 2 necontrolat. Pacienții care se prezintă cu această complicație sunt de vârstă mijlocie sau în etate, deseori cu diabet zaharat nediagnosticat anterior. Factorii precipitanți uzuali includ consumul de lichide bogate în glucoză, agenții farmacologici precum diureticele tiazidice sau steroizii și patologiile intercurente. Starea hiperosmolară hiperglicemică și cetoacidoza reprezintă mai degrabă două manifestări ale aceluiași spectru decât două patologii distincte (**Cadranul 23.20**). Diferențele biochimice pot fi parțial explicate după cum urmează:

- ***Vârsta.*** Persoanele vârstnice simt setea cu o intensitate mai redusă și devin deshidratate mai repede. În plus, disfuncția renală ușoară asociată cu vârsta duce la creșterea pierderilor urinare de fluide și electroliți.
- ***Gradul deficitului de insulină.*** Acesta este mai puțin sever în starea hiperosmolară hiperglicemică. Nivelul endogen de insulină este suficient pentru a inhiba cetogeneza hepatică, dar insuficient pentru a inhiba producția hepatică de glucoză.

Cadranul 23.20 Comparație între modificările electroliților din cetoacidoza diabetică și starea hiperosmolară hiperglicemică

Exemple de parametri sanguini	Cetoacidoză severă	Stare hiperosmolară hiperglicemică
Na^+ (mmol/L)	140	155
K^+ (mmol/L)	5	5
Cl^- (mmol/L)	100	110
HCO_3^- (mmol/L)	5	25
Uree (mmol/L)	8	15
Glucoză (mmol/L)	30	50
pH arterial	7,0[a]	7,35

Intervalul normal de osmolaritate este 285–300 mOsm/kg. Poate fi măsurată direct sau poate fi calculată cu aproximație cu ajutorul formulei:

$$\text{Osmolaritatea} = 2(Na^+ + K^+) + \text{glucoză} + \text{uree}.$$

De exemplu, în cazul cetoacidozei severe prezentate mai sus:

$$\text{Osmolaritatea} = 2(140 + 5) + 30 + 8 = 328\ \text{mOsm/kg}$$

și în cazul stării hiperosmolare hiperglicemice:

$$\text{Osmolaritatea} = 2(155 + 5) + 50 + 15 = 385\ \text{mOsm/kg}$$

Gaura anionică normală este <17. Este calculată astfel

$$(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

În exemplul cetoacidozei, gaura anionică este 40, iar în exemplul stării hiperosmolare hiperglicemice, gaura anionică este 25. Pe parcursul tratamentului poate să apară o acidoză hipercloremică ușoară. Aceasta se observă prin creșterea nivelului clorului plasmatic și prin persistența unui nivel scăzut de bicarbonat, cu toate că gaura anionică a revenit la normal.

[a] $[H^+]$ >100 nmol/L.

Tablou clinic

Simptomele și semnele caracteristice sunt deshidratarea și stuporul sau coma. Deprimarea stării de conștiență este direct legată de gradul hiperosmolarității. Pot fi prezente semne ale unor patologii subiacente precum pneumonia sau pielonefrita, iar starea hiperosmolară poate să predispună la apariția unui accident vascular cerebral, infarct miocardic acut sau unei ischemii acute de membru inferior.

Investigații și tratament

Acestea sunt (cu unele excepții) asemănătoare recomandărilor pentru cetoacidoză. Osmolaritatea plasmatică este de obicei extrem de crescută. Aceasta poate fi măsurată direct sau calculată astfel: $(2(Na^+ + K^+) + \text{glucoză} + \text{uree})$, toți parametrii în mmol/L. Din nou, cel mai important aspect al tratamentului este substituția de fluide; clorura de sodiu 0,9% este soluția preferată, dar clorura de sodiu 0,45% poate fi luată în considerare dacă osmolaritatea nu scade în ciuda unui echilibru adecvat al fluidelor. Rata scăderii nivelului plasmatic al sodiului nu trebuie să depășească 10 mmol/L în 24 ore deoarece modificarea consecutivă a osmolarității poate cauza leziuni cerebrale.

Substituția de fluide este deseori suficientă pentru a scădea glicemia, dar insulina (0,05 U/kg/oră) ar trebui să fie utilizată dacă nivelul glucozei nu mai scade doar cu ajutorul fluidelor sau dacă pacientul dezvoltă cetonemie semnificativă, moment în care diagnosticul trebuie reevaluat. Numeroși pacienți sunt extrem de sensibili la insulină și concentrația de glucoză poate să scadă rapid la inițierea insulinoterapiei. Pentru a preveni leziunile cerebrale, scăderea glicemiei nu trebuie să fie mai mare de 5 mmol/L/oră (90 mg/dL pe oră).

Profilactic, ar trebui administrată heparină cu greutate moleculară mică.

Prognostic

Mortalitatea raportată variază până la 15–20%, în special din cauza vârstei mai înaintate a pacienților și a frecvenței afecțiunilor intercurente. Spre deosebire de cetoacidoză, starea hiperosmolară hiperglicemică nu este o indicație absolută de insulinoterapie ulterioară, iar cei care supraviețuiesc ar putea fi controlați doar cu dietă sau agenți antihiperglicemianți administrați pe cale orală.

Acidoza lactică

Riscul de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformin este extrem de scăzut dacă doza terapeutică nu este depășită și dacă agentul farmacologic nu se administrează la persoanele cu disfuncție hepatică sau renală severă. Pacienții cu această complicație se prezintă cu o acidoză metabolică severă, cu o gaură anionică importantă (normal: <17 mmol/L), de obicei fără hiperglicemie sau cetoză semnificative. Tratamentul constă în rehidratare și infuzie de bicarbonat izoton 1,26%. Mortalitatea este mai crescută de 50%.

Lecturi suplimentare

Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. *The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults*, 2nd edn. London: Diabetes UK; 2013;http s://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-09/Management-of-DKA-241013.pdf.
Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults with diabetes. *Diabet Med* 2015; 32:714–724.

Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2015; 372:546-554.

COMPLICAȚIILE CRONICE DEGENERATIVE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Odată ce tratamentul eficient a permis pacienților să supraviețuiască consecințelor metabolice acute ale diabetului zaharat, a devenit evident faptul că evoluția pe termen lung a diabetului se poate asocia cu dezvoltarea unor complicații. Acestea pot fi împărțite, în mare, în două grupuri: complicațiile microvasculare care afectează capilarele și arteriolele din întregul corp, dar care interesează în special ochii (retinopatia), rinichii (nefropatia) și nervii (neuropatia), respectiv complicațiile macrovasculare care cresc riscul de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și boală arterială periferică. Odată cu optimizarea tratamentului diabetului zaharat, incidența complicațiilor diabetului a scăzut la nivel individual, dar global prevalența acestora a crescut odată cu creșterea numărului de pacienți cu diabet zaharat.

Complicațiile microvasculare

Complicațiile microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și afectează peste 80% din pacienții cu această boală. Acestea sunt rar întâlnite în primii 10 ani după diagnosticul diabetului zaharat tip 1, dar pot fi găsite la 20–50% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 recent diagnosticat din cauza hiperglicemiei anterioare nedepistate. Odată cu introducerea screeningului pentru diabetul zaharat tip 2, numărul pacienților cu complicații la diagnostic a început să scadă.

Morfopatologia complicațiilor microvasculare

Îngroșarea membranei bazale a capilarelor și arteriolelor este caracteristica de bază a complicațiilor microvasculare. Deși îngroșarea membranei bazale este observată la majoritatea pacienților cu diabet zaharat, afectarea de organ apare mult mai puțin frecvent; totuși, în timp, vasele mici devin progresiv mai înguste și ulterior obstruate, fapt ce conduce la ischemie și leziune tisulară. Țesuturile afectate de hiperglicemie sunt acelea care au un flux sanguin ridicat și nu pot reduce preluarea de glucoză în prezența glicemiilor crescute.

Mecanismele care conduc la leziune nu sunt bine definite, dar par a fi multifactoriale. Nu există nicio îndoială în ceea ce privește faptul că durata și gradul hiperglicemiei joacă un rol major în apariția complicațiilor. Totuși, se pare că și alți factori sunt implicați în acest proces deoarece unii pacienți sunt relativ protejați împotriva complicațiilor microvasculare, în ciuda diabetului cu o durată îndelungată. Studii efectuate pe gemeni sugerează că polimorfismul genetic poate influența riscul dezvoltării complicațiilor. Există totodată diferențe rasiale în ceea ce privește ratele globale de nefropatie; în SUA, prevalența este cea mai crescută în rândul americanilor nativi Pima, urmați de americanii hispanici/mexicani și apoi de afroamericani, cu cea mai scăzută rată în rândul persoanelor cu strămoși din nordul Europei.

Următoarele procese sunt consecințe ale hiperglicemiei și cel mai probabil contribuie la dezvoltarea complicațiilor microvasculare. Trăsătura comună a fiecăruia derivă dintr-un proces de supraproducție de superoxid de către lanțul de electroni mitocondrial indusă de hiperglicemie.

Formarea produșilor finali de glicare avansată (PFGA)

Atunci când o varietate largă de proteine este expusă glicemiilor crescute, glucoza se leagă ireversibil de proteine pentru a forma produși finali de glicare avansată (PFGA). Aceștia se acumulează în cantități direct proporționale cu nivelul hiperglicemiei și cu intervalul de timp; un exemplu al acestui fenomen este HbA1c care este folosită în diagnosticul diabetului zaharat și în monitorizarea tratamentului. PFGA cauzează injurie tisulară și inflamație prin intermediul stimulării factorilor proinflamatori precum complementul și citokinele.

Creșterea fluxului de glucoză prin calea sorbitol-poliol

La apariția hiperglicemiei, glucoza excesivă este metabolizată în sorbitol prin calea poliol. Aceasta duce la acumularea de sorbitol și fructoză ce cauzează modificări în permeabilitatea vasculară, proliferarea celulară și structura capilară prin intermediul stimulării protein kinazei C și a factorului de creștere tumorală beta; transforming/tumor growth factor-beta (TGF-β).

Flux sanguin microvascular anormal

Hiperglicemia conduce la depășirea mecanismelor normale de autoreglare care limitează fluxul sanguin tisular, iar fluxul astfel crescut lezează țesutul, mai ales atunci când este prezentă și hipertensiunea. Apare leziunea endotelială cu eliberare de vasocontrictoare, precum endotelinele, și de trombogene care pot duce la ocluzie microvasculară. Aportul de nutrienți și oxigen este astfel împiedicat.

Blocarea sistemului renină-angiotensină încetinește progresia complicațiilor microvasculare într-o mai mare măsură decât alți agenți antihipertensivi, fapt ce sugerează că sistemul renină-angiotensină ar putea avea un rol în dezvoltarea complicațiilor microvasculare.

Factorii de creștere și citokinele

Prin creșterea expresiei protein kinazei C β (PKCβ), anumite citokine mitogene și factori de creștere, inclusiv TGF-β, factorul de necroză tumorală și factorul endotelial de creștere vasculară (VEGF, vascular endothelial growth factor) își potențează acțiunea.

Axul hormon de creștere – factor de creștere insulin-like

Reducerea concentrației portale de insulină alterează capacitatea hormonului de creștere de a genera IGF-I în ficat, proces care duce la hipersecreția de hormon de creștere de către glanda pituitară. Excesul de hormon de creștere a fost implicat în dezvoltarea complicațiilor microvasculare și, într-adevăr, ablația pituitară a fost folosită pentru tratarea retinopatiei înainte ca laserterapia să fie disponibilă.

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică (leziunea retinei) este complicația diabetului zaharat diagnosticată cel mai frecvent (**Fig. 23.14**). Prevalența sa crește cu durata diabetului zaharat și afectează aproximativ o treime din toți pacienții cu diabet (**Fig. 23.15**). Aproximativ 20% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 vor prezenta modificări retiniene după 10 ani, procent care crește la 90% după 20 ani (**Cadranul 23.21**); 20–30% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă retinopatie la diagnostic, 10% dintre pacienții cu diabet zaharat dezvoltă retinopatie care ar putea cauza pierderea vederii, iar la nivel mondial retinopatia diabetică este cea mai frecventă cauză de cecitate la persoanele aflate înainte de vârsta pensionării. Aproximativ 30% dintre pacienții cu diabet zaharat vor necesita fotocoagulare laser pentru a preveni sau limita progresia către retinopatie proliferativă.

Modificări precoce fără pierderea vederii

Cele mai precoce modificări ale retinei sunt cunoscute sub denumirea de retinopatie neproliferativă sau incipientă (vezi **Cadranul 23.21**). Lezarea pereților vaselor mici cauzează microanevrisme (mici puncte roșii) în cadrul retinei. Atunci când există breșe ale pereților vasculari, hemoragii superficiale (pete) apar în celulele ganglionare și în straturile plexiforme externe. Vasele de sânge lezate duc la scurgeri lichidiene în

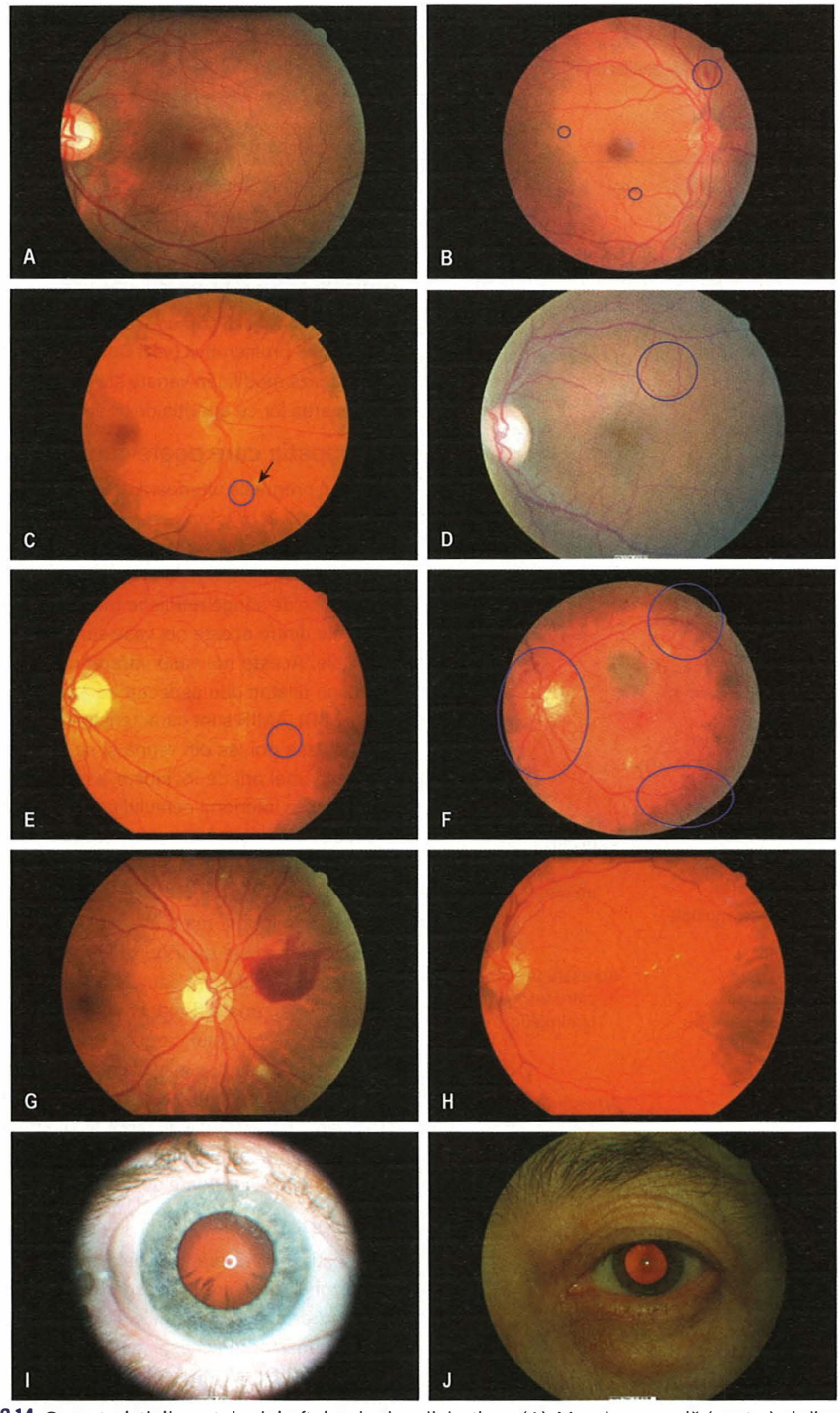


Fig. 23.14 Caracteristicile patologiei oftalmologice diabetice. (A) Macula normală (centru) și discul optic (stânga). (B) Microanevrisme (cercurile mici) și hemoragie în pată (cercul mai mare) – retinopatie neproliferativă incipientă. (C) Exsudate dure (încercuite) și o „pată de vată" (săgeată) alături de multiple hemoragii în pată în cadrul retinopatiei neproliferative. (D) Anomalii microvasculare intraretinale (AMIR) – retinopatie preproliferativă (încercuite). (E) Ansă venoasă (încercuită) care indică modificări preproliferative. (F) Vase de neoformație pe discul optic și în alte regiuni (proliferativă, încercuite). (G) Hemoragie preretinală în retinopatia proliferativă. (H) Exsudate dure în cadrul suprafeței unui disc al maculei (maculopatie). (I) Cataracta corticală și (J) cataracta centrală pot fi observate în cadrul reflexului roșu cu ajutorul oftalmoscopului.

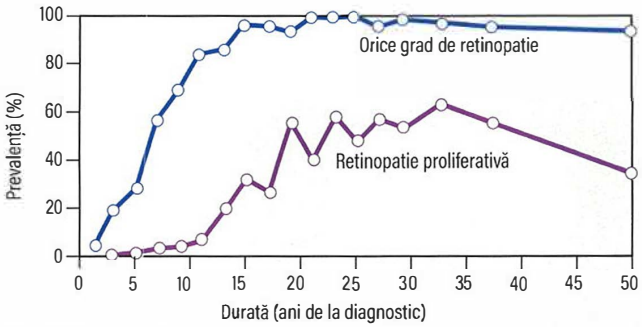


Fig. 23.15 Prevalența retinopatiei. Prevalența este prezentată în relație cu durata diabetului zaharat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 diagnosticați înainte de vârsta de 33 ani. Aproape toți aceștia ajung să dezvolte modificări de fond și 60% progresează către retinopatie proliferativă. *(Date din* Archives of Ophthalmology *1984; 102:520.)*

Cadranul 23.21 Gradele de severitate și tratamentul modificărilor morfologice din cadrul retinopatiei diabetice

Gradul retinopatiei	Anomalii retiniene (cauză)	Acțiunile necesare
Retina periferică		
Neproliferativă (R1)	Hemoragii punctiforme (microanevrisme capilare) (deseori sunt primele care apar) Hemoragii în pată (scurgeri de sânge în staturi retiniene mai profunde) Exsudate dure (exudarea plasmei bogate în lipide și proteine)[a] Pete de vată/corpi citoizi[b]	Doar screening anual
Preproliferativă (R2)	Dilatări/anse venoase Anomalii microvasculare intraretinale (AMIR) Hemoragii rotunde, multiple, profunde	Adresare non-urgentă către un oftalmolog
Proliferativă (R3)	Vase de neoformație/ neovascularizație Hemoragii preretinale sau subhialoide Hemoragii în vitros	Adresare urgentă către un oftalmolog
Retinopatie avansată	Fibroză retiniană Dezlipire de retină prin tracțiune	Adresare urgentă către un oftalmolog – dar cea mai mare parte a vederii este deja pierdută
Retina centrală		
Maculopatie (M1)	Exsudate dure în cadrul suprafeței unui disc al maculei Linii sau cercuri de exsudate dure în cadrul suprafeței a două discuri ale maculei Microanevrisme sau hemoragii retiniene în cadrul suprafeței unui disc al maculei dacă sunt asociate cu o acuitate vizuală de 6/12 sau mai scăzută, neexplicată	Adresare promptă către un oftalmolog

[a]Exsudatele dure au o culoare strălucitoare alb-gălbuie și deseori au contur neregulat cu margini bine definite.
[b]Petele de vată sunt albe-gri și au margini nedefinite și o suprafață mată, fără strălucire, spre deosebire de aspectul lucios al exsudatelor dure.

retină. Fluidele sunt drenate în venele retiniene și lasă în urmă depozite proteice și lipidice care sunt observate sub formă de exsudate dure. Acestea sunt ulterior eliminate de către macrofage. Microinfarctele retiniene cauzate de ocluzia vaselor cauzează pete de vată. Aceste pete reprezintă edemul fibrelor nervilor retinieni ce apare ulterior întreruperii transportului normal axoplasmatic fapt ce duce la acumularea de reziduuri axoplasmatice. Reziduurile sunt îndepărtate de macrofage. Odată cu aceste procese, pot fi observate pete albe în locul petelor de vată anterioare (corpi citoizi).

Fotografii retiniene secvențiale au arătat că toate aceste leziuni se pot vindeca și nu este neobișnuit ca aceste modificări să fie observate la un control, dar nu și la următorul.

Tranziția către retinopatia care poate cauza pierderea vederii

Următorul stadiu al retinopatiei este cunoscut sub denumirea de retinopatie pre-proliferativă (vezi **Cadranul 23.21**). Lezarea pereților venelor cauzează modificări variate ale calibrului acestora (dilatări venoase) și elongarea lor cu apariția de anse venoase.

Retinopatia care poate cauza pierderea vederii

Odată cu progresia ulterioară, se dezvoltă retinopatia proliferativă (vezi **Cadranul 23.21**). Ocluzia vaselor sanguine duce la arii neperfuzate de către capilare. Ischemia din aceste zone cauzează eliberarea de factori de creștere vasculară precum VEGF. Acești factori cauzează creșterea de noi vase de sânge retiniene (neovascularizație).

Unele dintre aceste noi vase sanguine se află în interiorul retinei și sunt utile. Aceste noi vase intraretiniene și altele ai căror pereți sunt lezați sau dilatați dau aspectul de anomalii microvasculare intraretiniene (AMIR). AMIR sunt caracteristice retinopatiei preproliferative.

Alte vase noi ies din retină și se află pe suprafața sa, de obicei la marginea unei arii de închidere a capilarelor. Stresul mecanic normal care apare în interiorul ochiului poate face ca aceste vase noi cu o susținere slabă să sângereze. Hemoragiile mici dau naștere hemoragiilor preretinale (hemoragii sub formă de barcă). Odată cu sângerări suplimentare pot să apară hemoragii în vitros cu pierderea bruscă a vederii. Ulterior, de-a lungul marginilor vaselor noi crește țesut bogat în colagen care dă naștere unor benzi fibroase. Aceste benzi pot contracta și trage retina și astfel pot cauza hemoragii suplimentare și ***dezlipire de retină***. Uneori, poate fi indusă creșterea vaselor pe marginea pupilei (***rubeoză***) și în unghiul camerei anterioare a ochiului, situație în care crește brusc presiunea intraoculară (***glaucom rubeotic***).

Angiografia cu fluoresceină (se injectează substanță de contrast într-o venă a membrului superior și se fotografiază în tranzitul său prin vasele retiniene) ar putea fi necesară pentru a defini severitatea retinopatiei potențial cauzatoare de cecitate.

Maculopatia

Retinopatia neproliferativă poate afecta vederea dacă este situată în cadrul zonei maculare care este responsabilă pentru vederea în detaliu (vezi **Cadranul 23.21**). Fluidele din scurgerile vasculare sunt îndepărtate necorespunzător în această zonă deoarece anatomia sa diferă față de restul retinei. Odată cu creșterea ratei de formare deasupra unui prag, eliminarea este depășită și apare edemul macular. Acesta deformează și îngroașă retina la nivelul maculei. Dacă este menținută, această deformare cauzează pierderea vederii centrale. Ocluzia capilarelor în regiunea maculară va cauza, de asemenea, pierderea vederii centrale.

Edemul macular nu este vizibil cu ajutorul oftalmoscopului sau al fotografiei retiniene. Din acest motiv, tomografia în coerență optică (TCO) este folosită pentru a vizualiza conținutul straturilor maculei și pentru a măsura grosimea retinei.

Tratamentul retinopatiei

Prevenția este cel mai bun mod de a gestiona retinopatia; studiile The Diabetes Chronic Complications Trial (DCCT) și United Kingdom

Prospective Diabetes Study (UKDPS) au arătat într-un mod concludent că riscul dezvoltării și progresiei retinopatiei diabetice poate fi redus printr-un control strict al glicemiei și al tensiunii arteriale. Totuși, o deteriorare pe termen scurt a retinopatiei poate avea loc după o ameliorare rapidă a controlului glicemic și în timpul sarcinii sau legat de nefropatie. A fost demonstrat totodată faptul că agentul hipolipemiant fenofibrat încetinește progresia retinopatiei, inclusiv a edemului macular. Este recomandată oprirea fumatului.

Injecțiile intravitreene

Injecțiile repetate cu agenți anti-VEGF precum bevacizumab, aflibercept și ranibizumab pot controla retinopatia diabetică proliferativă și maculopatia potențial cauzatoare de cecitate. Studiile au arătat beneficii suplimentare față de fototerapia laser pentru acest tip de maculopatie, dar efectele adverse includ apariția de infecții, glaucom, cataractă sau dezlipire de retină. Corticosteroidul triamcinolon reduce edemul macular pe termen scurt, dar poate fi util, în timp ce alte tratamente au un efect mai de durată.

Fotocoagularea laser

Terapia prin fotocoagulare laser este utilizată în tratamentul vaselor de neoformație din retinopatia proliferativă. Noile vase din zona discului sunt însoțite de cel mai nefast prognostic și necesită terapie laser de urgență. Laserul trebuie îndreptat către vasele de neoformație și, în plus, către zonele asociate de non-perfuzie capilară (ischemie). Dacă retinopatia proliferativă a progresat spre dezvoltarea de noi vase pe discul optic, atunci se utilizează o tehnică denumită fotocoagulare panretinală. Rubeoza este de asemenea tratată cu fotocoagulare panretinală. Aceasta implică numeroase arderi de către laser a retinei periferice, mai ales în zonele de non-perfuzie capilară. Principiul care stă la baza procedurii este reducerea stimulului ischemic pentru formarea de noi vase prin distrugerea retinei periferice. Maculopatia poate de asemenea să fie tratată cu fotocoagulare laser localizată.

Deși tratamentul laser previne cecitatea, principalele efecte adverse rezultă din distrugerea țesutului retinian. Câmpul vizual devine, permanent, mai îngust și există o reducere a adaptării la întuneric. În esență, vederea periferică este sacrificată pentru a menține vederea centrală.

Chirurgia vitreo-retiniană

Chirurgia vitreo-retiniană este utilizată în caz de hemoragii recurente care împiedică terapia laser. Este de asemenea folosită pentru a încerca salvarea parțială a vederii dacă o hemoragie intravitreană nu este eliminată și pentru a trata dezlipirea de retină prin tracțiune fibrotică în retinopatia avansată.

Alte moduri prin care diabetul zaharat poate afecta ochiul

Cataracta

Cataracta este cauzată de denaturarea proteinelor și a altor componente ale cristalinului care duce la opacifierea lui. Cataracta se dezvoltă mai timpuriu la persoanele cu diabet față de cele din populația generală. Un control foarte slab de durată al diabetului cu un grad de cetoză poate cauza dezvoltarea rapidă a cataractei acute (cataractă în fulg de zăpadă).

Extracția urmată de implantul intraocular de cristalin sunt indicate în cazul în care cataracta cauzează dizabilitate vizuală sau o inabilitate de a vedea retina în mod adecvat. Extracția cataractei este facilă dacă nu există retinopatie. Retinopatia preexistentă se poate agrava după procedura de extracție.

Defectele de refracție

Cristalinul poate de asemenea să fie afectat de fluctuațiile glicemiei care cauzează variabilitate de refracție ca rezultat al modificărilor de osmolaritate din interiorul cristalinului (absorbția apei în cristalin cauzează hipermetropie temporară). Aceasta se prezintă ca o dificultate fluctuantă la citit, dar pacienții trebuie liniștiți că tulburările se rezolvă cu ajutorul unui control metabolic mai bun al diabetului zaharat.

Cadranul 23.22 Criteriile pentru o schemă logică de screening de succes, pentru retinopatie diabetică potențial cauzatoare de cecitate

- Zonă geografică clar definită pentru programul de screening
- Un număr adecvat de persoane cu diabet pentru viabilitate (>12.000)
- Identificarea managerului programului de screening
- Identificarea spitalului de oftalmologie pentru diagnostic și tratament laser
- Existența unui software de computer capabil să efectueze programarea/reprogramarea pacienților și gradarea imaginilor
- Administrare centralizată a programărilor
- Existența unei liste unice cu toți pacienții peste vârsta de 12 ani cu diabet zaharat din zona geografică menționată
- Echipament prin care se pot obține imagini adecvate ale fiecărui ochi centrate pe disc și pe mască
- Centru unic de gradare a imaginilor
- Existența unui proces de gestionare a pacienților cu imagini de calitate slabă
- Circuite clare de adresare pentru tratament și pentru primirea de feedback de la centrele de tratament către unitatea de screening
- Acreditarea personalului implicat în screening
- Raportarea anuală a performanțelor programului

Parezele oculare externe

Acestea afectează cel mai frecvent al III-lea și al VI-lea nerv cranian și sunt descrise în secțiunea despre neuropatie (vezi p. 731). Aceste pareze de nerv se recuperează de obicei spontan într-un interval de timp de 3–6 luni.

Glaucomul

Prevalența glaucomului în unghi deschis este crescută la pacienții cu diabet zaharat.

Cecitatea

Dacă are loc pierderea vederii, pacienții trebuie sfătuiți să fie înregistrați cu această dizabilitate, iar aceștia ar putea avea nevoie de ajutorul altei persoane pentru tratamentul diabetului zaharat. O afectare mai puțin severă a vederii reprezintă o interdicție pentru condus.

Examinarea clinică a ochiului

Acuitatea vizuală ar trebui testată folosind ochelarii de vedere sau de tip pinhole, dacă sunt purtați de către pacient. Mișcările globului ocular sunt evaluate pentru a detecta prezența de eventuale pareze motorii oculare. Irisul este examinat pentru rubeoză și apoi pupilele sunt dilatate cu tropicamidă 1%. După aproximativ 5–10 minute, ochiul este examinat pentru prezența unei eventuale cataracte prin privirea cu ajutorul oftalmoscopului și lentila de +10 la nivelul cristalinului și prin observarea reflexului roșu la nivelul cristalinului. Toate cele patru cadrane ale retinei și în final macula sunt examinate sistematic. Macula este ultima examinată deoarece induce cel mai important disconfort și constricție pupilară.

Screeningul ochiului

În Marea Britanie, The National Screening Committee a stabilit screeningul universal bazat pe fotografie digitală de-a lungul întregii țări, bazat pe un set de standarde naționale. Ca rezultat al detecției precoce a retinopatiei, diabetul zaharat nu mai reprezintă cea mai frecventă cauză a cecității în rândul persoanelor cu vârste sub 65 ani în Marea Britanie. Toți pacienții cu vârste peste 12 ani și diabet zaharat au acces anual la măsurarea acuității vizuale și la o fotografie retiniană. Există discuții în curs despre posibilitatea extinderii intervalului la pacienții fără retinopatie, cu adoptarea unui screening mai frecvent în anumite grupuri, spre exemplu la femeile gravide. **Cadranul 23.22**

arată criteriile standardizate pentru schemele de screening; acestea sunt evaluate în mod regulat.

Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică este caracterizată printr-o creștere treptată a excreției urinare de albumină și a tensiunii arteriale odată cu scăderea insidioasă a ratei filtrării glomerulare către boala renală terminală. Este lent progresivă și se manifestă de obicei la 15–25 ani după diagnosticul diabetului zaharat, dar afectează 25–35% din pacienții care au fost diagnosticați cu diabet înainte de vârsta de 30 ani. Reprezintă principala cauză de deces prematur la pacienții tineri cu diabet zaharat.

Incidența bolii de rinichi terminale a scăzut în ultimele decade (2,5–7,8% după 30 ani de evoluție a diabetului zaharat tip 1), probabil datorită unui control glicemic și tensional mai bun, dar per total în prezent există mai multe persoane cu boală de rinichi terminală din cauza creșterii prevalenței ambelor tipuri de diabet. Deși proporția pacienților cu diabet zaharat tip 2 afectați de boală de rinichi terminală este mai scăzută, majoritatea pacienților care încep terapia de substituție renală au diabet zaharat tip 2 deoarece tipul 2 de diabet este mult mai frecvent decât tipul 1. Nefropatia diabetică crește riscul cardiovascular și majoritatea pacienților cu nefropatie decedează din cauza bolilor cardiovasculare înainte să ajungă la boală cronică de rinichi în stadiu terminal.

Fiziopatologie

Cea mai timpurie anomalie funcțională a rinichiului diabetic este hipertrofia renală asociată cu creșterea ratei filtrării glomerulare. Aceasta apare precoce după diagnostic și este legată de hiperglicemie. Pe măsură ce rinichiul devine afectat de diabet, arteriola aferentă (care intră în glomerul) devine dilatată într-o mai mare măsură decât arteriola glomerulară eferentă (cea care iese din glomerul). Din acest motiv crește presiunea de filtrare intraglomerulară, cu lezarea suplimentară a capilarelor glomerulare. Presiunea intraglomerulară crescută contribuie de asemenea la creșterea forțelor mecanice locale care cel mai probabil contribuie la hipertrofia celulelor mezangiale și la creșterea secreției de material a matricei extracelulare mezangiale. Acest proces duce în final la glomerulosclerozâ. Leziunea structurală inițială din glomerul este îngroșarea membranei bazale. Modificările asociate duc la alterarea rețelei proteice care conferă membranei caracterul de filtru eficient. În consecință, apare o pierdere progresivă de molecule mari (în special proteine) în urină.

Modificările microscopice, atât din glomeruloscleroza difuză cât și din cea nodulară, devin manifeste: cele din urmă sunt cunoscute sub denumirea de leziuni Kimmelstiel–Wilson. Într-un stadiu ulterior al glomerulosclerozei, glomerulul este înlocuit cu material hialin.

Albuminuria

Creșterea treptată a excreției urinare de albumină este marca nefropatiei diabetice clasice. Cea mai precoce dovadă a acesteia este microalbuminuria, denumită astfel deoarece cantitatea de albumină urinară este prea scăzută pentru a fi detectată de stripurile urinare standard (vezi p. 1349). Microalbuminuria poate, după câțiva ani, să progreseze către albuminurie intermitentă urmată de proteinurie persistentă (**Fig. 23.16**).

În stadiul de proteinurie persistentă, creatinina serică este normală, dar odată cu atingerea acestui stadiu, boala de rinichi terminală apare în 5–10 ani, deși rata progresiei variază mult interindividual. Creșterea creatininei serice este o caracteristică tardivă.

Proteinuria poate deveni atât de marcată încât să inducă un sindrom nefrotic tranzitoriu, cu edeme periferice și hipoalbuminemie.

O proporție scăzută a pacienților cu diabet zaharat tip 1 și până la 50% din cei cu diabet zaharat tip 2 au nefropatie diabetică non-clasică. În această situație, rata filtrării glomerulare scade progresiv, dar cu albuminurie redusă sau absentă.

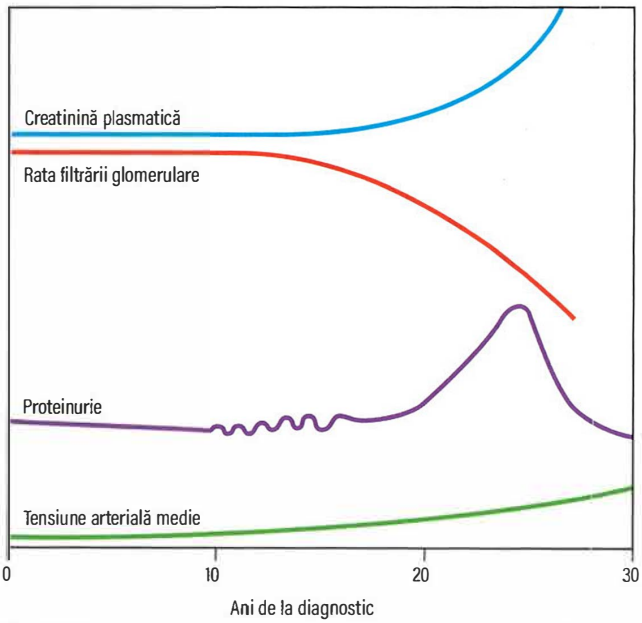


Fig. 23.16 Reprezentarea schematică a istoriei naturale a nefropatiei. Debutul tipic este după 15 ani de la diagnostic. Proteinuria intermitentă duce la proteinurie persistentă. În timp, crește creatinina serică odată cu scăderea ratei filtrării glomerulare.

Alte caracteristici ale nefropatiei diabetice

Nefropatia diabetică este asociată, tipic, cu anemie normocromă normocitară și cu creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și a proteinei C reactive. Hipertensiunea arterială este o consecință uzuală și, la rândul său, poate leza suplimentar rinichiul.

Screeningul nefropatiei diabetice

Urina tuturor pacienților cu diabet zaharat ar trebui testată regulat (cel puțin anual) pentru prezența microalbuminuriei. Raportul albumină pe creatinină (RAC, testat dintr-o probă a jetului mijlociu din prima urină de dimineață) este mai scăzut de 2,5 mg/mmol la bărbații sănătoși și mai scăzut de 3,5 mg/mmol la femeile sănătoase. Dacă microalbuminuria este detectată, testul ar trebui repetat de două ori deoarece rezultatele fals pozitive sunt frecvente.

Evaluarea microalbuminuriei și a proteinuriei

Odată ce proteinuria este prezentă, trebuie luate în considerare alte cauze, dar odată ce acestea sunt excluse, poate fi formulat un diagnostic prezumtiv de nefropatie diabetică. Suspiciunea clinică a unei cauze non-diabetice a nefropatiei poate fi cauzată de un istoric atipic, de absența retinopatiei diabetice (de obicei, deși nu invariabil, prezentă alături de nefropatia diabetică) și de prezența hematiilor în urină. Biopsia renală ar trebui luată în considerare în asemenea cazuri, dar este rareori necesară sau utilă. Nivelul creatininei serice și RFGe trebuie măsurate cu regularitate.

Tratamentul nefropatiei

Tratamentul nefropatiei diabetice este similar celui al altor cauze de boală cronică de rinichi, cu anumite mențiuni. Deși nefropatia diabetică este progresivă, evoluția în timp poate fi încetinită semnificativ printr-un tratament antihipertensiv agresiv precoce, în special cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II și printr-un control glicemic atent. Țința tensiunii

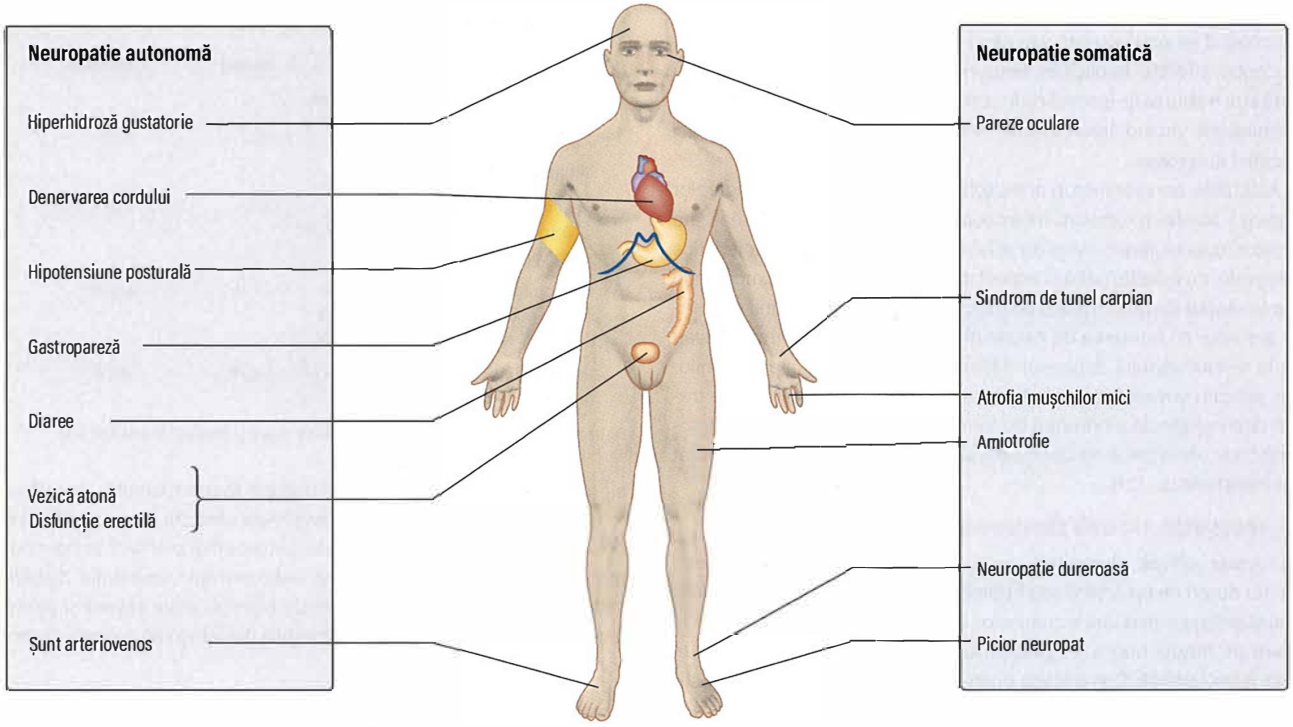


Fig. 23.17 Efectele neuropatiei la pacienții cu diabet zaharat.

arteriale este de <130/80 mmHg, dar inhibitorii sistemului renină-angiotensină ar trebui să fie administrați și la pacienții cu valori normale ale tensiunii arteriale și microalbuminurie persistentă.

Apariția nefropatiei are de asemenea implicații în ceea ce privește tratamentul glicemic. Agenții antihiperglicemianți administrați pe cale orală parțial excretați pe cale renală (ex. glibenclamidul sau metforminul) trebuie evitați. Deoarece clearance-ul insulinei este redus în boala renală avansată, dozele de insulină sunt în general reduse. Studii recente au arătat faptul că inhibitorii SGLT2 încetinesc progresia nefropatiei diabetice și mențin nivelul funcției renale. Este totodată necesară îndreptarea atenției către tratamentul factorilor de risc cardiovascular (vezi p. 734).

Tratamentul bolii renale terminale

Tratamentul bolii renale terminale este îngreunat de faptul că acești pacienți prezintă de obicei și alte complicații ale diabetului zaharat precum cecitate, neuropatie autonomă sau boală vasculară periferică. Șunturile vasculare tind să se calcifice repede, motiv pentru care dializa peritoneală cronică din ambulatoriu poate fi preferată hemodializei. Rata de eșec a transplantelor renale este ușor mai crescută față de pacienții fără diabet zaharat.

Alte modalități prin care diabetul zaharat poate leza rinichiul

Leziunile ischemice

Leziunile arteriolare, cu hipertrofia și hialinizarea vaselor, pot să apară la pacienții cu diabet. Aspectul este similar celui din boala hipertensivă și duce la leziuni ischemice ale rinichilor.

Infecțiile de tract urinar

Infecțiile de tract urinar sunt relativ mai frecvente la femeile cu diabet zaharat, dar nu și la bărbați. Infecțiile ascendente pot să apară din cauza stazei vezicale ce rezultă în urma neuropatiei autonome, iar infecțiile se pot cantona mai ușor în țesutul renal lezat. Probe provenite din autopsii relevă frecvent modificări interstițiale sugestive pentru infecții, dar ischemia poate produce modificări similare, iar frecvența reală a pielonefritei în diabetul zaharat este incertă. Infecțiile netratate la pacienții cu diabet pot cauza necroză renală papilară în care papilele renale sunt eliminate în urină, dar această complicație este în prezent foarte rară.

Neuropatia diabetică

Diabetul zaharat poate leza țesutul nervos în mai multe moduri. Ipoteza vasculară postulează ocluzia vasa nervorum ca și cauză principală. Aceasta pare probabilă în mononeuropatiile izolate, dar natura difuză simetrică a formelor obișnuite ale neuropatiei presupune o cauză metabolică. De vreme ce hiperglicemia duce la creșterea formării de sorbitol și fructoză în celulele Schwann, acumularea acestor glucide le-ar putea altera funcția și structura.

Cea mai precoce modificare funcțională de la nivelul nervilor persoanelor cu diabet este scăderea vitezei de conducere nervoasă; cea mai precoce modificare histologică este demielinizarea segmentară cauzată de leziunile celulelor Schwann. În stadiile timpurii, axonii sunt intacți, fapt ce indică posibilități de recuperare; în stadii mai avansate, apare degenerarea axonală ireversibilă. Neuropatia diabetică se poate manifesta în diferite moduri (**Fig. 23.17**).

Polineuropatia simetrică distală

Neuropatia diabetică, în stadiile sale incipiente, deseori nu este recunoscută de către pacienții cu diabet zaharat. Semnele clinice precoce sunt în principal senzitive și includ pierderea sensibilității vibratorii, a senzației dureroase (profunde înaintea celei superficiale) și a sensibilității termice la nivelul picioarelor. În stadii mai avansate, pacienții

menționează senzația de „a umbla pe vată" și își pot pierde echilibrul atunci când se spală pe față sau când merg în întuneric din cauza propriocepției alterate. Implicarea timpurie a mâinilor este mai puțin frecventă și ar trebui să fie însoțită de investigarea unor cauze non-diabetice. Complicațiile includ traumatisme neobservate din cauza dispariției senzației dureroase.

Afectarea nervilor motori ai mușchilor mici de la nivelul picioarelor cauzează atrofie musculară interosoasă. Tracțiunea inegală realizată de către mușchii flexori lungi duce la apariția unei forme caracteristice a piciorului cu o boltă înaltă și aspect de gheară al degetelor, modificări care la rândul lor determină o distribuție anormală a presiunii din timpul mersului cu formarea de calozități sub capul primului metatarsian sau la nivelul vârfului degetelor. Mâinile prezintă atrofii ale mușchilor mici, precum și modificări senzitive, dar aceste semne și simptome trebuie diferențiate de sindromul de tunel carpian care apare cu o frecvență crescută la pacienții cu diabet zaharat și care ar putea fi ameliorat prin tratament (p. 421).

Neuropatia acută dureroasă

Neuropatia difuză, dureroasă, este mai puțin frecventă. Pacienții descriu dureri de tip arsură sau furnicături la nivelul picioarelor, la nivel tibial și pe fața anterioară a coapselor. Aceste simptome sunt, tipic, mai severe pe timpul nopții, iar presiunea exercitată de către așternuturi poate fi intolerabilă. Complicația poate fi prezentă încă de la diagnosticul diabetului sau după o ameliorare bruscă a controlului glicemic (ex. când este inițiată insulinoterapia). De obicei, se remite spontan după 3–12 luni dacă este menținut un control glicemic adecvat. O formă cronică, ce apare mai târziu în evoluția diabetului zaharat, este deseori rezistentă la aproape toate formele de tratament. Evaluarea neurologică este dificilă din cauza hiperesteziei pacientului, dar atrofia musculară nu este prezentă, iar semnele obiective pot fi minime.

Este importantă totodată investigarea unor cauze non-diabetice (p. 889). Cu toate acestea, dacă nu este găsită o altă cauză, explicațiile suplimentare și încurajările pentru posibilitatea de remisiune în timp de câteva luni pot fi uneori tot ce este necesar pentru pacient. Duloxetina, antidepresivele triciclice, gabapentinul, pregabalinul (prima linie terapeutică recomandată de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE - The National Institute for Health and Care Excellence), mexiletina, valproatul și carbamazepina reduc percepția durerii nevritice, dar deseori nu atât de mult cât ar spera pacienții. Stimularea nervoasă transepidermală (SNTE) este benefică în unele cazuri. Cremele topice cu capsaicină pot ajuta ocazional. Câțiva pacienți raportează beneficii în urma acupuncturii.

Mononevrita și mononevrita multiplex (mononeuropatia multiplă)

Orice nerv din organism poate fi implicat în mononevrita diabetică; debutul este, de obicei, brusc și uneori dureros. Radiculopatia (afectarea rădăcinii unui nerv spinal) poate de asemenea să apară.

Pareze izolate ale nervilor ce inervează mușchii oculari externi, în special ale nervilor III și VI, sunt mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat. O caracteristică a leziunilor diabetice de nerv III este aceea că sunt nedureroase și că reflexele pupilare sunt păstrate datorită neafectării fibrelor pupilomotorii. Recuperarea integrală spontană în decurs de 3–6 luni este regula pentru majoritatea episoadelor de mononevrită. Leziunile apar mai frecvent în regiunile tipice pentru pareze cu presiune externă sau pentru compresiunea unor nervi (spre exemplu, nervul medial în tunelul carpian).

Amiotrofia diabetică

Această complicație este întâlnită, de obicei, la bărbații vârstnici cu diabet. Prezentarea este de obicei cu atrofii dureroase, deseori asimetrice, ale mușchilor cvadriceps. Atrofia poate fi foarte marcată, iar reflexele rotuliene sunt diminuate sau absente. Aria afectată este uneori extrem de sensibilă. Uneori apare răspunsul extensorilor plantari, iar conținutul proteic al lichidului cefalorahidian este crescut. Amiotrofia diabetică este deseori asociată cu perioade de hiperglicemie severă și poate fi prezentă încă de la diagnostic. De regulă dispare în timp odată cu ameliorarea controlului glicemic.

Cadranul 23.23 Testarea funcției autonome la patul pacientului

Test	Normal	Anormal
Tensiunea arterială în clino-ortostatism		
Scăderea TA sistolice (mmHg)	10	≥30
Răspunsul frecvenței cardiace la:		
Respirații profunde (6 respirații într-un minut), diferența dintre FC maximă și minimă	≥15	≤10
Raportul dintre cel mai lung și cel mai scurt interval R-R în timpul manevrei Valsalva (15 secunde)	≥1,21	≤1,20
Raportul intervalului R-R în clino- și ortostatism al bătăilor 30 și 15	≥1,04	≤1,00

FC, frecvența cardiacă; R-R, intervalul de timp dintre unda R și următoarea undă R pe ECG.

Neuropatia autonomă

Tulburări autonome asimptomatice pot fi observate la testare în cazul multor pacienți cu diabet zaharat (**Cadranul 23.23**), dar neuropatia autonomă simptomatică este rară. Aceasta afectează atât sistemul nervos simpatic, cât și cel parasimpatic și poate cauza hipotensiune posturală debilitantă.

Sistemul cardiovascular

Neuropatia vagală duce la apariția de tahicardie în repaus și la pierderea aritmiei sinusale. În stadii mai avansate, cordul poate deveni denervat (asemănător unui cord transplantat). Reflexele cardiovasculare precum manevra Valsalva sunt alterate. Hipotensiunea posturală apare din cauza pierderii tonusului simpatic al arteriolelor periferice. Deseori, în cadrul polineuropatiei, poate fi observat un picior cald cu un puls vizibil, ca rezultat al vasodilatației periferice.

Tractul gastrointenstinal

Afectarea vagală poate duce la apariția gastroparezei, deseori asimptomatică, dar care uneori provoacă vărsături incoercibile. Implantarea unor dispozitive care stimulează golirea gastrică și injectarea de toxină botulinică în pilor (pentru a paraliza parțial sfincterul) au arătat beneficii în aceste cazuri incoercibile.

Alte simptome cauzate de alterarea motilității gastrointestinale includ disfagia, dispepsia, durerea abdominală, constipația, diareea și incontinența fecală. Diareea autonomă caracteristică apare pe timpul nopții, este imperioasă și este însoțită de incontinență.

Dismotilitatea intestinului subțire predispune la creșteri bacteriene excesive care duc la deconjugarea sărurilor biliare, malabsorbție lipidică și diaree. Creșterea bacteriană excesivă poate cauza și anemie și macrocitoză; tratamentul se realizează cu antibiotice precum tetraciclinele.

Afectarea vezicii urinare

Pot să apară pierderea tonusului, golirea incompletă și staza (care predispune la infecții) și, în timp, se poate ajunge la o vezică atonă, nedureroasă și destinsă. Tratamentul este cu autocateterizare intermitentă, cateterizare permanentă dacă prima eșuează și antibioterapie profilactică pentru pacienții predispuși infecțiilor recurente.

Disfuncția sexuală

Disfuncția sexuală este frecventă atât la bărbații cât și la femeile cu diabet zaharat. Prevalența globală la bărbați este de 35–40%, dar aceasta crește cu vârsta. Aproximativ 60% dintre bărbații cu diabet zaharat cu vârsta peste 60 ani sunt afectați. Prima manifestare este erecția incompletă care poate progresa, în timp, către disfuncție totală; totodată, la pacienții cu neuropatie autonomă poate să apară ejacularea retrogradă.

Mecanismele implicate în disfuncția erectilă din diabetul zaharat sunt multifactoriale și includ aportul vascular neadecvat cauzat de plăcile de aterom din arterele pudendale, insuficiența gonadică primară sau secundară, hipotiroidismul, anxietatea, depresia, excesul de alcool sau unele medicamente (ex. diureticele tiazidice sau beta-blocantele).

La prezentarea unui bărbat cu disfuncție erectilă, este necesară realizarea unei anamneze și a unui examen clinic amănunțite pentru a căuta aceste cauze. Se recoltează sânge pentru determinarea hormonului luteinizant, hormonului foliculostimulant, testosteronului, prolactinei și a funcției tiroidiene.

Tratamentul ar trebui, în mod ideal, să includă consilierea empatică a ambilor parteneri. Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil) care intensifică efectele oxidului nitric asupra mușchilor netezi și cresc fluxul sanguin penian, reprezintă prima linie de tratament pentru pacienții care nu urmează tratament cu nitrați pentru angină. Deși sunt mai puțin eficienți la pacienții cu diabet zaharat, aproximativ 60% dintre bărbați beneficiază de pe urma acestui tratament.

Tratamentele alternative includ:

- Apomorfină 2 mg sau 3 mg sublingual cu 20 minute înaintea activității sexuale.
- Alprostadil (preparat de prostaglandină E1), administrat sub formă de mică tabletă inserată în uretră cu ajutorul unui dispozitiv (inițial 125 µg, până la un maxim de 500 µg). Dacă partenera este gravidă, este necesară utilizarea unui contraceptiv de tip barieră pentru a preveni expunerea fetală la prostaglandină.
- Injecția intracavernoasă de alprostadil (inițial 2,5 µg, până la un maxim de 40 µg). Efectele adverse includ apariția priapismului care necesită tratament de urgență în cazul în care erecția durează mai mult de 3 ore.
- Dispozitive de tip vacuum.
- Proteze peniene.

Femeile cu diabet zaharat pot acuza uscăciune vaginală și alterarea excitării sexuale.

Piciorul diabetic

Până la 50% dintre persoanele vârstnice cu diabet zaharat tip 2 au factori de risc pentru afecțiuni ale piciorului și 10–15% din pacienții cu diabet dezvoltă ulcere plantare într-un anumit moment al vieții. Afecțiunile piciorului diabetic (**Fig. 23.18**) sunt responsabile pentru aproape 50% din toate internările legate de diabet. Diabetul este cea mai frecventă cauză a amputațiilor non-traumatice la nivelul membrelor inferioare, dar multe amputații diabetice ar putea fi întârziate sau prevenite prin autoîngrijire și prin supraveghere medicală.

Ischemia rezultată din boala arterială periferică, neuropatia și infecțiile se asociază și produc necroză tisulară și ulcerații. Boala arterială periferică tinde să afecteze vase mai distale și apare la vârste mai tinere la pacienții cu diabet zaharat. Ischemia compromite capacitatea de vindecare după traumatisme minore sau infecții.

Durerea este un mecanism de protecție și scăderea senzației dureroase cauzate de neuropatia periferică se traduce printr-o abilitate mai scăzută a pacienților de a percepe traumatismele și prin posibilitatea de continuare a mersului cu un picior rănit, cu agravarea consecutivă a leziunii. Neuropatia autonomă reduce transpirația și afectează fluxul sanguin favorizând apariția pielii uscate, ce devine susceptibilă crăpăturilor și fisurilor.

Deși ischemia și neuropatia pot coexista, anumite caracteristici permit diferențierea unei etiologii predominant ischemice de una predominant neuropată (**Cadranul 23.24**).

Neuroartropatia Charcot

Artropatia Charcot este o complicației a neuropatiei severe. Apare la nivelul unui picior bine perfuzat și poate fi împărțită în trei faze:

- debut acut
- distrucție osoasă
- consolidare radiologică și stabilizare.

Pacienții se prezintă cu un picior fierbinte, edemațiat acut, iar aproximativ o treime cu durere. În acest stadiu, este dificilă diferențierea artropatiei Charcot de celulită; în caz de incertitudini, trebuie tratate ambele afecțiuni. Atacul acut de gută și tromboza venoasă profundă pot de asemenea mima artropatia Charcot. Dacă tratamentul este întârziat, piciorul poate deveni deformat pe măsură ce oasele sunt distruse, deseori foarte repede pe parcursul câtorva săptămâni. După 6–12 luni, procesul distructiv se stabilizează. Recuperarea este întotdeauna necesară după o perioadă îndelungată de imobilizare în orteză, iar chirurgia reparatorie poate fi necesară.

? Cadranul 23.24 Caracteristici distinctive ale ischemiei și neuropatiei din cadrul piciorului diabetic

Caracteristică	Ischemie	Neuropatie
Simptome	Claudicație	De obicei nedureroasă
	Durere în repaus	Uneori neuropatie dureroasă
Inspecție	Roșeață variabilă	Boltă înaltă
	Modificări trofice	Degete în gheară
		Fără modificări trofice
Palpare	Rece	Cald
	Fără puls	Puls vizibil
Ulcerație	Dureroasă	Nedureroasă
	La nivelul călcâiului și degetelor	Plantară

Fig. 23.18 Piciorul diabetic. (A) Boltă înaltă și degete în gheară. (B) Ulcer plantar neuropat tipic. (C) Aspect vascular al ulcerației.

Cadranul 23.25 Principiile îngrijirii piciorului diabetic

- Inspecția zilnică a picioarelor
- Hidratarea pielii uscate
- Obținerea unei păreri avizate pentru orice leziune
- Prudență la mersul desculț
- Verificarea încălțămintei în interior și exterior pentru obiecte sau suprafețe ascuțite înainte de purtare
- Asigurarea că pantofii se potrivesc bine și există loc destul pentru degete
- Păstrarea picioarelor la distanță de surse de căldură (nisip fierbinte, sticle cu apă fierbinte, radiatoare, foc)
- Verificarea temperaturii apei din baie înainte de a intra
- A nu se trata calozitățile fără ajutor profesional
- Vizite periodice la podiatru:
  - pacienții vârstnici cu diabet zaharat pot avea nevoie de ajutor la tăierea unghiilor de la picioare

Scopul tratamentului este prevenirea sau minimizarea distrucției osoase și a diformității. Orice diformitate apărută poate afecta distribuția presiunii de-a lungul piciorului și predispune piciorul unor viitoare ulcerații. Imobilizarea într-o orteză ușoară reprezintă tratamentul de elecție și trebuie continuată până când edemul și temperatura crescută a piciorului se ameliorează în totalitate.

Tratamentul piciorului diabetic

Soluția tratamentului afecțiunilor piciorului diabetic este prevenția. Este esențială educația în ceea ce privește principiile îngrijirii piciorului (**Cadranul 23.25**). Personalul medical trebuie să realizeze screeningul afecțiunilor piciorului cel puțin o dată pe an; acest proces ar trebui să includă anamneza referitoare la ulcerații anterioare sau actuale, examinarea piciorului pentru a detecta anomalii structurale sau formarea de calozități și evaluarea neuropatiei și a bolii arteriale periferice. Deși examinarea clinică poate identifica o pierdere periferică a sensibilității, o evaluare reproductibilă este reprezentată de testarea cu ajutorul monofilamentului, aplicat perpendicular pe picior și care se îndoaie la o forță de 10 g. Capacitatea de a simți acest nivel de presiune conferă o sensibilitate protectoare împotriva ulcerațiilor plantare. Examenul cu ultrasunete Doppler este un test util dacă este asociat examinării clinice a pulsurilor membrelor inferioare. Dacă se detectează prezența neuropatiei sau a fluxului sanguin insuficient, pacienții pot fi avertizați asupra faptului că picioarele lor se află la un risc crescut de ulcerații.

Ulcerațiile piciorului

Asigurarea faptului că piciorul afectat nu susține greutatea corpului este cheia vindecării unui ulcer. Punerea în repaus a piciorului afectat ar putea necesita suplimentarea cu pantofi speciali și branțuri care să îndepărteze presiunea de zonele critice sau cu orteze care pot sau nu să fie scoase. După vindecare, cel mai probabil este nevoie să se utilizeze pe termen lung pantofi speciali și branțuri pentru a proteja picioarele și pentru a preveni reapariția leziunilor în zona vindecată prin presiuni anormale. În special în cazul picioarelor cu neuropatie, debridarea chirurgicală ascuțită efectuată de către un chiropodiatru este necesară pentru a preveni deformarea arhitecturii locale a plăgii și lezarea pielii normale alăturate de către calozități prin presiuni anormale.

Ischemia

Semnele clinice de ischemie pot fi confirmate prin angiografie femurală care este utilizată pentru a localiza ariile de ocluzie care pot fi rezolvate printr-o intervenție chirurgicală de tip bypass sau prin angioplastie.

Infecția

Infecțiile piciorului pot avea debut rapid și ar trebui tratate ca urgențe medicale. Unele persoane au denumit această afecțiune „atac de picior" asemănător cu atacul de cord pentru a evidenția severitatea complicației. Semnele clinice pot include secreții purulente, eritem, creșterea temperaturii locale și edem.

Antibioticele cu spectru larg administrate precoce sunt esențiale, cu ajustarea ulterioară a tratamentului la obținerea rezultatelor culturilor. Microorganismele obținute prin culturi de la suprafața pielii pot să nu fie microorganismele care cauzează infecția profundă. Colecțiile purulente sunt drenate și poate fi necesară excizia osului infectat în caz de dezvoltare a osteomielitei care nu răspunde la antibioterapia potrivită. Radiografii regulate ale piciorului sunt necesare pentru a verifica evoluția favorabilă.

Mediul leziunii

Pansamentele sau compresele sunt folosite pentru a absorbi sau îndepărta exsudatul, pentru a păstra umiditatea locală și pentru a proteja leziunea de agenți contaminanți; acestea ar trebui să poată fi îndepărtate ușor. Numeroase abordări mai noi pentru a facilita vindecarea ulcerelor piciorului diabetic au fost testate în ultimele decade, inclusiv pansamente care conțin factori de creștere și alți agenți biologic activi, oxigen hiperbaric, tratamentul leziunilor cu presiune negativă și substituenți cutanați dezvoltați prin bioinginerie.

Echipa multidisciplinară a piciorului diabetic

Formarea unei echipe multidisciplinare destinate managementului piciorului diabetic ce include diabetologi în colaborare cu podiatri, ortopezi, chirurgi vasculari, asistente specializate, tehnicieni protezişti-ortezişti și alte categorii de personal medical ameliorează rezultatele pacienților cu ulcere ale piciorului diabetic. Este necesară asigurarea accesului rapid la serviciile medicale, iar pacienții cu diabet zaharat ar trebui să știe cum să contacteze această echipă dacă dezvoltă probleme.

Complicațiile macrovasculare

Boala cardiovasculară aterosclerotică

Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei. Infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, boala arterială periferică și mortalitatea cardiovasculară sunt crescute de 2–3 ori la pacienții cu diabet comparativ cu populația generală. Acest risc este crescut de 10 ori la femeile aflate în premenopauză care își pierd protecția normală împotriva bolilor cardiovasculare.

Patogeneză

Boala cardiovasculară aterosclerotică la pacienții cu diabet zaharat tinde să apară la o vârstă mai tânără, să progreseze mai repede, și este mai distală și difuză față de pacienții fără diabet. Deși hiperglicemia contribuie la dezvoltarea bolii macrovasculare, spre deosebire de boala microvasculară, sunt implicați factori hemodinamici și mecanisme metabolice mai importante. Legătura dintre controlul glicemic și boala cardiovasculară este mai puțin strânsă decât cea cu boala microvasculară, dar continuă și în intervalul glicemic normal. Ceilalți factori includ hipertensiunea arterială, dislipidemia caracterizată printr-un HDL colesterol scăzut și o valoare crescută a trigliceridelor, hiperinsulinemia și proteinuria inclusiv albuminuria.

Tratamentul riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică

Abordarea terapeutică a riscului cardiovascular presupune tratamentul agresiv și sistematic al fiecăruia dintre factorii predispozanți (**Cadranul 23.26**). După cum a fost discutat anterior, controlul glicemic strict și precoce reduce riscul pe termen lung de boală cardiovasculară. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară, utilizarea inhibitorilor SGLT2 și a agoniștilor receptorilor de GLP-1 este recomandată pentru efectele lor protectoare. Tratamentul antihipertensiv realizează o scădere marcată a evenimentelor cardiovasculare, precum și a celor microvasculare. Pentru a atinge ținta pentru tensiunea arterială, majoritatea pacienților cu diabet necesită o combinație de agenți farmacologici.

Cadranul 23.26 Țintele terapeutice pentru tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat

Parametru	Ideal	Rezonabil, dar nu ideal
HbA_{1c}	<7% (53 mmol/mol)	<8% (64 mmol/mol)
Tensiunea arterială (mmHg)	<130/80	<140/85
Colesterol total (mmol/L)	<4,0	<5,0
LDLc	<2,0	<3,0
HDLc[a]	>1,1	>0,8
Trigliceride	<1,7	<2,0

[a]La femei, >1,3 mmol/L (50 mg/dL), Valori standard conform Asociației Americane pentru Diabet; American Diabetes Association (2016).

Folosirea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau a blocanților receptorilor de angiotensină II poate aduce beneficii suplimentare. Prin tratarea pacienților cu diabet zaharat și cel puțin încă un factor major de risc cardiovascular cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, este redus riscul de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, nefropatie clinic manifestă și mortalitate cardiovasculară cu 25–35%. Antagoniștii receptorilor de angiotensină II sunt uneori preferați încă de la început și sunt de asemenea utilizați în cazul pacienților intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

Statinele sunt recomandate pentru pacienții cu diabet zaharat cu vârstă peste 40 ani sau după o evoluție de 10 ani a diabetului zaharat dacă sunt prezente complicațiile microvasculare deoarece evenimentele cardiovasculare sunt reduse cu 20% pentru fiecare reducere a LDL colesterolului cu 1 mmol/L. Alți agenți hipolipemianți precum ezetimibul sau inhibitorii PCSK9 sunt indicați dacă statinele nu sunt tolerate sau dacă nu este atinsă ținta de colesterol.

Similar populației generale, oprirea fumatului este importantă și ar trebui oferit suport celor care își doresc să renunțe la fumat.

Aspirina în doze mici reduce riscul macrovascular, dar este asociată cu un grad de morbiditate și mortalitate din cauza hemoragiilor. Beneficiile aspirinei depășesc riscul de sângerare atunci când este folosită în prevenția secundară, dar în Europa nu este recomandată pentru prevenția primară.

Tratamentul bolii cardiovasculare prin angioplastie sau intervenție chirurgicală este prezentat în Capitolul 30.

Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este mai frecventă decât boala cardiovasculară aterosclerotică la pacienții cu diabet zaharat și atât insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată cât și insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă apar mai des. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă caractere de disfuncție ventriculară stângă la 5 ani după diagnosticul diabetului. Prognosticul după dezvoltarea insuficienței cardiace este rezervat, doar 10% pacienți supraviețuind la 5 ani.

În ciuda acestor date, insuficiența cardiacă a fost mai puțin luată în considerare decât boala cardiovasculară aterosclerotică și este frecvent subdiagnosticată. Prevalența insuficienței cardiace nediagnosticate este mai crescută în rândul pacienților cu vârste mai înaintate, cu obezitate, hipertensiune arterială, dispnee, fatigabilitate sau în rândul femeilor.

Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace este similar celui din populația generală, dar este important să fie luate în considerare efectele medicației antihiperglicemiante asupra insuficienței cardiace. Pioglitazona și saxagliptinul, un inhibitor de DPP4, au crescut riscul de insuficiență cardiacă în studii clinice, în timp ce studii epidemiologice au arătat o asociere între folosirea insulinei și a sulfonilureicelor și insuficiența cardiacă. Agoniștii receptorilor de GLP-1 nu au efecte asupra insuficienței cardiace, pe când inhibitorii SGLT2 reduc acest risc.

ALTE COMPLICAȚII ALE DIABETULUI ZAHARAT

Afectarea hepatică non-alcoolică și alte manifestări gastrointestinale ale diabetului zaharat

Steatoza hepatică non-alcoolică este caracterizată prin acumularea intrahepatică de țesut adipos asociată cu diverse grade de inflamație și fibroză hepatică. O mică proporție a acestor pacienți evoluează către ciroză. Steatoza hepatică non-alcoolică este întâlnită în aproape o cincime a populației generale, dar prevalența este crescută la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Peste o treime dintre pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică au diabet și steatoza hepatică non-alcoolică fiind un predictor independent pentru dezvoltarea diabetului și a bolii cardiovasculare. Aceasta este asociată cu obezitatea centrală și cu insulinorezistența (vezi pagina 708). Tratamentul constă în scădere ponderală și exercițiu fizic. Pioglitazona poate de asemenea să reducă țesutul adipos intrahepatic.

Malabsorbția secundară tulburărilor de motilitate gastrointestinală a fost descrisă anterior, dar pacienții cu diabet pot de asemenea să dezvolte malabsorbție din cauza insuficienței cronice a pancreasului exocrin. Această situație este neobișnuită deoarece doar 10% din funcția pancreatică este necesară pentru o digestie normală. Tratamentul se realizează cu enzime pancreatice. Pacienții cu diabet zaharat tip 1 prezintă o prevalență mai crescută a bolii celiace.

Infecțiile

Deși pacienții cu diabet zaharat controlat nu sunt mai predispuși la infecții, hiperglicemia duce la apariția mai frecventă a infecțiilor prin multiple tulburări ale imunității înnăscute; cu toate acestea, imunitatea umorală pare a fi relativ neafectată. Boala microvasculară poate afecta suplimentar sistemul imunitar și probabil contribuie la severitatea anumitor infecții, inclusiv otita externă malignă, pielonefrita emfizematoasă și fasceita necrozantă. Unele microorganisme precum serotipuri de *Klebsiella* și *Burkholderia pseudomallei* sunt mai virulente în medii hiperglicemice.

Infecțiile de tract urinar și bacteriuria asimptomatică sunt mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat, cu neuropatie autonomă, un factor favorizant important și uzual. Infecțiile genitale micotice sunt mai frecvente, în special la femei. Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi sunt de asemenea mai des întâlnite. Riscul de tuberculoză este crescut la pacienții cu diabet zaharat. Anumite infecții virale precum hepatita C și tratamentul pentru HIV/SIDA cresc riscul de diabet zaharat.

Cancerul

Anumite tipuri de cancer sunt mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Riscul de carcinom uterin și pancreatic este aproximativ de două ori mai crescut și există o creștere cu 20–50% a riscului de cancer colorectal și de sân. Aceste asocieri par a fi mediate, cel puțin parțial, de obezitate care conferă un nivel de risc similar în absența hiperglicemiei, deși există și un element de cauzalitate inversă legat de carcinomul pancreatic care poate precipita sau cauza diabet zaharat. Este descris faptul că pacienții tratați cu Metformin au un risc mai scăzut de a dezvolta un cancer față de cei tratați cu alți agenți, iar această moleculă este în prezent studiată pentru posibilele sale proprietăți antitumorale.

Piele și articulații

Cheiroartropatia diabetică se referă la deformarea articulațiilor mâinii ca rezultat al unei evoluții îndelungate a diabetului zaharat. Această afecțiune poate fi diagnosticată prin invitarea pacientului să își poziționeze palmele ca într-o rugăciune; articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene nu pot fi alăturate. Poate fi totodată observată îngroșarea pielii și aspectul ei ceros pe fața dorsală a degetelor. Aceste caracteristici ar putea fi cauzate de glicarea colagenului și nu sunt progresive (vezi p. 679). Sindromul de „umăr înghețat", contractura Dupuytren, degetul în resort și sindromul de tunel carpian sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu diabet zaharat.

Riscul de fracturi este mai crescut atât în diabetul zaharat tip 1, cât și în diabetul zaharat tip 2. Deși densitatea minerală osoasă este scăzută în diabetul zaharat tip 1, riscul de fracturi este crescut și în diabetul zaharat tip 2, demonstrând astfel că și alte mecanisme sunt implicate. Tiazolidindionele scad osteosinteza și densitatea minerală osoasă crescând astfel riscul de fracturi în diabetul zaharat tip 2. După o fractură, vindecarea poate fi întârziată la pacienții cu diabet. Riscul de gută este crescut la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Lecturi suplimentare

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:1227–1239.

DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2011; 365:2366–2376.

Diabetes UK. *How to Spot a Foot Attack*; https://www.diabetes.org.uk/get_involved/volunteer/involve-newsletter/new-booklet-for-people-at-increased-risk-of-a-foot-attack.

Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes – a review. *Diabetes Med* 2010; 27:4–14.

Martin DF, Maguire MG. Treatment choice for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372:1260–1261.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 19: Diabetic Foot Problems: Prevention and Management*. NICE 2019; https://www.nice.org.uk/guidance/ng19.

Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:143–156.

White NH, Sun W, Cleary PA. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707–1715.

IMPLICAȚIILE PSIHOSOCIALE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Interacțiunea dintre minte și corp este esențială în tratamentul și în efectele tuturor afecțiunilor cronice, dar este fascinantă în mod particular în cazul diabetului zaharat. Pe de o parte, pacienții cu diabet au un risc crescut de a dezvolta o varietate de afecțiuni psihologice, în timp ce numeroase afecțiuni psihiatrice se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a diabetului (**Cadranul 23.27**). Persoanele care acuză stres cronic, rezistență scăzută la stres, tulburări de somn sau depresie se află la un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2. Diabetul afectează calitatea în multiple aspecte ale vieții precum bunăstarea emoțională, situația financiară, activitățile din timpul liber sau legate de locul de muncă și relațiile cu prietenii și familia.

Problemele psihologice asociate diagnosticului diabetului

Majoritatea pacienților demonstrează o reziliență psihologică remarcabilă la diagnosticul diabetului zaharat, în ciuda implicațiilor pentru autoîngrijire și starea de sănătate pe termen lung. Totuși, în cazul anumitor persoane, diagnosticul poate duce la apariția simptomelor de anxietate și depresie, în timp ce altele dezvoltă o tulburare de adaptare. Simptomele psihologice tranzitorii încep în primele 3 luni de la diagnosticul diabetului zaharat, dar deseori dispar în 6 luni. Aceste simptome sunt considerate o parte normală a procesului de acceptare care deseori însoțește apariția oricărei boli cronice și pot să existe și la părinții copiilor cu diabet zaharat recent diagnosticat.

Cadranul 23.27 Relația bidirecțională între diabetul zaharat și afecțiunile psihiatrice și psihologice

Afecțiunile psihiatrice și psihologice care apar mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat	Afecțiunile psihiatrice și psihologice care cresc riscul de diabet zaharat
• Tulburările de adaptare	• Stresul cronic
• Distres datorat diabetului	• Rezistență scăzută
• Teama de hipoglicemie	• Tulburările de somn
• Stigmatizarea și discriminarea	• Anxietatea
• Anxietatea	• Depresia
• Depresia	• Tulburarea bipolară
• Fobia	• Schizofrenia
• Tulburările comportamentului alimentar	• Alte afecțiuni de tip psihotic tratate cu antipsihotice

Distresul datorat diabetului

Viața cu diabet zaharat este solicitantă; se estimează faptul că persoanele cu diabet zaharat tip 1 trebuie să aloce zilnic până la 2 ore autoîngrijirii, în timp ce aproximativ jumătate dintre pacienții cu diabet menționează faptul că regimul medicamentos urmat interferă cu abilitatea lor de a trăi o viață normală. Nu există vacanță de la diabet! Autoîngrijirea diabetului este deseori frustrantă atunci când glicemiile rămân persistent crescute peste valorile țintă în ciuda eforturilor individuale marcate. Mai mult de 50% dintre persoane dezvoltă simptome psihologice care sunt cunoscute în general sub denumirea de „diabetes distress," ca răspuns la viața de zi cu zi alături de povara constantă a diabetului. Acestea includ:

- resimțirea îngrijorărilor legate de viitor și de posibilitatea complicațiilor severe
- sentimente de vină sau anxietate atunci când autoîngrijirea diabetului nu este condusă conform așteptărilor
- sentimente de frică sau depresie la gândul unei vieți întregi cu diabet zaharat
- senzații de descurajare legate de regimul terapeutic.

Frica de hipoglicemie

Episoadele de hipoglicemie sunt frecvent impredictibile și sunt asociate cu simptome neplăcute, jenante, asociate cu activarea sistemului nervos. Probabil nu este o surpriză faptul că atâtea persoane se îngrijorează cu privire la viitoare episoade de hipoglicemie, iar unele dezvoltă chiar o teamă semnificativă de hipoglicemie. Această teamă poate fi resimțită totodată și de alți membri ai familiei. Teama semnificativă de hipoglicemie este mai frecventă la pacienții care au suferit pierderea cunoștinței într-un episod precedent.

Depresia

Prevalența depresiei este de două ori mai crescută la pacienții cu diabet zaharat. Simptomele depresive semnificative afectează aproximativ unul din patru adulți cu diabet, pe când un diagnostic formal de tulburare depresivă se întâlnește la 10–15% dintre pacienții cu diabet. Depresia este mai frecventă la femei, în rândul persoanelor divorțate și a celor care au trăit diferite forme de abuz sau neglijență în copilărie. În plus, există multipli factori de risc specifici diabetului zaharat asociați cu depresia precum dezvoltarea complicațiilor și inițierea insulinoterapiei în diabetul zaharat tip 2.

Tulburările comportamentului alimentar

Tulburările comportamentului alimentar precum anorexia nervoasă și bulimia sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu diabet zaharat. Dorința de a scădea în greutate ar putea duce la omisiunea intenționată a

insulinei, raportată de aproximativ o treime a tinerelor femei cu vârste cuprinse între 16–30 ani.

Consecințele afecțiunilor psihologice și psihiatrice din diabetul zaharat

Alături de afectarea calității vieții, sechelele psihologice ale diabetului zaharat alterează totodată și abilitatea pacienților de a-și gestiona boala. Aceștia sunt mai puțin predispuși să aibă o dietă sănătoasă și să efectueze activitate fizică, să urmeze tratamentul farmacologic așa cum a fost prescris și astfel nu este o surpriză faptul că problemele psihologice sunt asociate cu o HbA1c mai crescută, cu internări mai frecvente cauzate de hipoglicemie sau cetoacidoză diabetică, cu o incidență mai crescută a complicațiilor și cu o speranță de viață mai scăzută.

Tratamentul tulburărilor psihologice

Etapa-cheie în tratamentul sechelelor psihologice ale diabetului este identificarea problemei. Este important să întrebăm pacientul cu diabet cum se simte în legătură cu diabetul zaharat și dacă resimte dificultăți legate de acesta. Echipa specializată în diabet preia o parte importantă a tratamentului psihologic, dar acesta ar trebui să includă și legătura cu o echipă de sănătate mintală pentru a asigura adresarea adecvată a pacienților cu probleme mai complexe. Unele echipe pentru tratarea diabetului includ în prezent și un psiholog.

O varietate de intervenții psihologice precum terapia cognitiv comportamentală și rezolvarea de probleme a fost utilizată cu succes pentru ameliorarea bunăstării psihologice a pacienților cu diabet zaharat.

Pentru persoanele cu depresie, antidepresivele sunt eficiente cât timp sunt folosite în dozele adecvate.

Aspectele sociale ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat afectează numeroase aspecte ale vieții de zi cu zi a persoanelor care au această afecțiune, dar aici vom lua în considerare condusul și ocupația.

Principalele probleme pentru șoferii cu diabet zaharat sunt hipoglicemia și tulburările de vedere cauzate fie de retinopatie, fie de cataractă. Dizabilitatea consecutivă amputației la nivelul membrelor inferioare sau neuropatiei poate afecta, de asemenea, capacitatea de a conduce în siguranță. Deoarece hipoglicemia este cea mai frecventă cauză de accidente la pacienții cu diabet zaharat insulinotratați, șoferii cu diabet trebuie să ia măsuri suplimentare de siguranță pentru a evita hipoglicemia în timpul condusului. În majoritatea țărilor, un șofer cu diabet va trebui să informeze autoritățile relevante și companiile de asigurări de existența diagnosticului lor.

Diabetul zaharat nu ar trebui să blocheze accesul către majoritatea locurilor de muncă, dar în anumite ocupații precum forțele armate, serviciile de urgență, piloții comerciali, serviciile de securitate inclusiv la penitenciare și alte locuri de muncă în spații potențial periculoase (spre exemplu, înălțimi, mediul subacvatic și în larg) este interzisă insulinoterapia sau necesită prevederi speciale. Lucrul în ture poate complica tratamentul insulinoterapiei, dar analogii bazali de insulină moderni cu o durată de acțiune mai mare de 24 ore au simplificat viața de zi cu zi.

Lecturi suplimentare

Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med* 2019; 36; https://doi.org/10.1111/dme.13967.
Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep* 2014; 14:491.
Holt RI, Nicolucci A, Kovacs Burns K et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care –healthcare professional perspective. *Diabet Med* 2013; 30:789–798.
Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30:778–788.
http://dwed.org.uk/. *Diabetics with eating disorders.*

DIABETUL ZAHARAT ÎN SITUAȚII SPECIALE

Diabetul zaharat în copilărie, adolescență și tinerețe

Mai mult de 1 milion de copii din întreaga lume au diabet zaharat și anual sunt diagnosticate aproximativ 132.600 de cazuri noi. Incidența a crescut constant în ultimii 50 ani. Majoritatea copiilor cu diabet au diabet zaharat tip 1, deși diabetul zaharat tip 2 devine din ce în ce mai frecvent la copiii mai mari.

După diagnostic, copiii trebuie să fie gestionați în ambulatoriul de specialitate de către o echipă compusă dintr-un pediatru specializat în diabet zaharat, o asistentă specializată în diabet, un dietetician, un asistent social și un psiholog specializat în diabetul zaharat la copii. Este necesară oferirea de sprijin și educație părinților și familiei extinse deoarece diagnosticul diabetului zaharat poate fi devastator.

Pompa de insulină este tratamentul de elecție pentru copiii cu diabet zaharat tip 1, deși insulinoterapia cu injecții multiple în regim bazal-bolus este o alternativă acceptabilă. Deoarece dozele de insulină sunt mult mai mici la copii, o modificare a dozei chiar și cu o unitate poate duce la o schimbare crescută din punct de vedere procentual. Pompa de insulină permite ajustări mai fine decât injecțiile zilnice multiple. Sunt disponibile totodată și stilouri de insulină gradate cu jumătăți de unități.

Pe măsură ce copilul crește, responsabilitatea gestionării diabetului se va muta de la părinți spre copil. Adolescența și tinerețea sunt caracterizate de modificări biologice, sociale și psihologice complexe care aduc provocări unice pacienților cu diabet. Creșterea nivelului steroizilor sexuali și a hormonului de creștere din timpul pubertății mărește insulinorezistența cu 25-30% și aceasta, asociată cu augmentarea dimensiunilor corporale, duce la creșterea substanțială a necesarului insulinic. Ajustările dozelor de insulină sunt deseori prea reduse comparativ cu aceste schimbări, cu hiperglicemie consecutivă.

În timpul adolescenței, persoana își dezvoltă percepția sinelui și a propriei identități și începe să își exercite controlul, autonomia și independența. Aceasta este deseori însoțită de anxietate pe parcursul perioadei în care adolescentul caută să fie acceptat de grup. Diabetul zaharat deseori diferențiază adolescentul de grup și poate duce la sentimente de izolare și la senzația că este altfel față de ceilalți. Adolescenții pot să confere o mai mare importanță rețelei lor sociale decât tratamentului diabetului zaharat, iar studiile arată că HbA1c și internările pentru cetoacidoză diabetică tind să crească în timpul acestei perioade. Echipa specializată în diabet trebuie să sprijine tânărul și părinții acestuia în timpul adolescenței; succesul se bazează pe transmiterea către pacient a unui set de aptitudini și a încrederii că își poate gestiona singur diabetul.

Perioada de tranziție dintre serviciile medicale pediatrice și cele pentru adulți reprezintă o provocare și mulți tineri cu diabet zaharat pierd contactul cu personalul medical dacă acest proces nu este gestionat în mod adecvat. Transferul fizic Metformin serviciile medicale pediatrice și cele pentru adulți este doar o mică parte a tranziției și procesul poate dura chiar și câțiva ani pe măsură ce echipa pediatrică, împreună cu echipa medicală pentru adulți oferă tânărului informațiile și capacitatea necesară pentru a se descurca singur în cadrul serviciilor de sănătate. Deși mulți tineri se transferă la serviciile medicale pentru adulți în jurul vârstei de 18-19 ani, decizia de transfer ar trebui să se bazeze mai degrabă pe aptitudinile și competențele existente și nu pe vârsta cronologică.

Termenul de „adult tânăr" este un nou concept care descrie primii ani ai tinereții când o persoană intră în activitatea profesională și se mută de acasă pentru prima dată, inclusiv pentru a merge la universitate. Deși această perioadă oferă multiple noi oportunități, este deseori o perioadă în care sunt asumate anumite riscuri. Numeroase centre au

Cadranul 23.28 Țintele glicemice pentru pacienții vârstnici[a]

Independent sau robust	Dependent	Dependent, cu demență sau fragilitate	Sfârșitul vieții
7,0–7,5%	7,0–8,0%	<8,5%	Evitarea hipoglicemiei simptomatice
53–59 mmol/mol	53–64 mmol/mol	<70 mmol/mol	

[a]Țintele glicemice trebuie individualizate prin luarea în considerare a statusului funcțional, a comorbidităților în special a prezenței bolii cardiovasculare, a antecedentelor și a riscului de hipoglicemie și a prezenței complicațiilor microvasculare..
(Disponibil la: https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html)

Cadranul 23.29 Utilizarea insulinei la pacienții vârstnici[a]

Regimul de insulinoterapie	Independent sau robust	Dependent și fragil	Dependent cu demență	Sfârșitul vieții
Insulină bazală + agenți antidiabetici orali	Prima opțiune	Prima opțiune	Prima opțiune	Prima opțiune, dar luați în considerare oprirea tratamentului
Insulină premixată	Alternativă a primei opțiuni			
Insulinoterapie în regim bazal-bolus	A doua linie	De evitat	De evitat	De evitat

[a]Alegeți dispozitive adecvate, de obicei stilouri preumplute.
(Disponibil la: https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html)

dezvoltat clinici pentru adulții tineri care să se adreseze nevoilor speciale acestei grupe de vârstă.

Diabetul zaharat la pacienții vârstnici și la sfârșitul vieții

Prevalența diabetului zaharat la persoanele în vârstă crește în mod dramatic din cauza îmbătrânirii populației și a modificărilor legate de vârstă ale compoziției corporale și ale insulinorezistenței. Riscul de a dezvolta diabet zaharat la un moment dat pe parcursul vieții este de 22% pentru femei și 19% pentru bărbați după vârsta de 60 ani. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu diabet zaharat au peste 65 ani. Aproximativ 25% dintre cei care locuiesc în căminele pentru persoanele vârstnice au diabet zaharat.

Diabetul aduce o povară suplimentară vârstnicilor care deseori au și alte afecțiuni cronice, iar aproape 40% dintre aceștia au trei sau mai multe alte comorbidități. Diabetul zaharat crește riscul de demență, iar declinul cognitiv compromite tratamentul diabetului. Fragilitatea caracterizată prin scădere ponderală, slăbiciune, reducerea activității fizice, epuizare și o viteză redusă a mersului este mai frecventă la pacienții în vârstă.

Tratamentul diabetului zaharat la vârstnici ar trebui să ia în considerare nivelul stării clinice și nevoile persoanei cu diabet. O evaluare completă trebuie să identifice comorbiditățile. Persoanele vârstnice cu diabet zaharat reprezintă o populație heterogenă care variază de la pacienți care trăiesc în mod independent în comunitate la pacienți fragili cu multiple comorbidități aflați într-un cămin. Țintele glicemice trebuie să fie astfel individualizate prin luarea în considerare a stării clinice, a speranței de viață, a declinului cognitiv și a comorbidităților (**Cadranul 23.28**). Maximizarea calității vieții trebuie să reprezinte întotdeauna punctul central al îngrijirii.

Cadranul 23.30 Indicații pentru administrarea intravenoasă a insulinei în timpul spitalizării

Infuzie intravenoasă de insulină cu rate variabile
- Afecțiuni tratate la terapie intensivă
- Sindrom coronarian acut
- Accident vascular cerebral
- Status „nil per os", atunci când mai mult de o masă va fi omisă (diabet zaharat tip 1)
- Îngrijire preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie generală
- Hiperglicemia din tipul corticoterapiei cu doze înalte
- Travaliu și naștere
- Alte afecțiuni acute în care controlul glicemic prompt este considerat important pentru recuperare

Infuzie intravenoasă de insulină cu rate fixe
- Urgențele diabetului zaharat:
  - Cetoacidoza diabetică
  - Starea hiperosmolară hiperglicemică

Acolo unde este posibil, sunt preferați agenții antihiperglicemianți care au un risc scăzut de hipoglicemie deoarece comorbiditățile asociate, sindroamele geriatrice, polipragmazia, durata lungă de evoluție a diabetului și prevalența crescută a disfuncției hepatice și renale cresc riscul de hipoglicemie. Regimurile de insulinoterapie trebuie simplificate (**Cadranul 23.29**). Mai mult, hipoglicemia poate fi recunoscută mai puțin simplu și este deseori incorect diagnosticată din cauza reducerii simptomelor autonome.

Odată ce pacienții se apropie de sfârșitul vieții, scopul tratamentului se modifică, de la prevenția complicațiilor pe termen lung la evitarea hiper- și hipoglicemiilor simptomatice, a decompensărilor acute metabolice și a efectelor adverse ce însoțesc tratamentul farmacologic. Țintele glicemice trebuie relaxate, iar scopul devine păstrarea glicemiei între 6 mmol/L și 15 mmol/L (110–270 mg/dL) pentru a minimiza riscul de hipoglicemie și a altor efecte adverse legate de agenții farmacologici. Insulinoterapia ar trebui, în general, să fie continuată. Este importantă îngrijirea pacienților pentru evitarea ulcerațiilor la nivelul piciorului la persoanele care stau la pat.

Diabetul zaharat în cazul pacienților internați

În 2015, UK National Diabetes Inpatient Audit a arătat faptul că 4–35% dintre pacienții internați în spital aveau diabet zaharat. În majoritatea cazurilor, nu diabetul zaharat a fost cauza internării, dar un tratament inadecvat al diabetului prelungește durata spitalizării și crește riscul de a dezvolta complicații precum infecțiile nosocomiale sau chiar riscul de mortalitate. Aceasta se aplică în egală măsură pacienților internați în secțiile medicale și chirurgicale.

În timp ce stresul cauzat de afecțiunile acute poate agrava hiperglicemia, hipoglicemia este asociată cu creșterea morbidității și mortalității. Deoarece lipsesc dovezile robuste care să demonstreze rezultate mai bune după un control glicemic intensiv, consensul general este acela că evitarea hipoglicemiei reprezintă prioritatea tratamentului, iar tratamentul antihiperglicemiant trebuie să fie ajustat în consecință.

Din cauză că pacienții cu diabet zaharat pot fi mai puțin capabili să își gestioneze diabetul pe durata spitalizării, este important ca diagnosticul de diabet zaharat să fie identificat și menționat cât mai clar în fișele medicale și totodată să fie măsurate la internare glicemia și HbA1c. Erorile în prescrierea insulinoterapiei sunt frecvente și o treime din toate erorile medicale fatale din timpul spitalizărilor care cauzează decesul în 48 ore de la eroare implică administrarea de insulină. Este esențială în special siguranța administrării insulinei, mai ales atunci când este folosită administrarea intravenoasă. Există o tendință tot mai puternică de a încuraja pacienții insulinotratați să își autoadministreze tratamentul de

îndată ce sunt capabili să se autoîngrijească deoarece aceștia cunosc mult mai bine ce au de făcut față de majoritatea personalului medical.

Numeroase spitale au echipe specializate în diabet care preiau responsabilitatea tratamentului diabetului zaharat, dar tot personalul care îngrijește pacienți cu diabet trebuie să fie instruit corespunzător și să fie competent în tratamentul pacienților internați cu diabet zaharat (vezi **Cadranul 23.12**).

Administrarea intravenoasă de insulină este necesară în diverse afecțiuni deoarece această modalitate de administrare oferă cea mai mare flexibilitate care să răspundă necesităților insulinice care se modifică cu rapiditate (**Cadranul 23.30**). Insulina se administrează intravenos de obicei cu o rată de infuzie variabilă, dar această rată devine fixă în tratamentul cetoacidozei diabetice. Infuzia intravenoasă de insulină cu rată fixă sau variabilă este preferată metodei clasice, dar mai ambigue de titrare conform unui algoritm („sliding scale"). Pentru a menține siguranța pacienților, glicemia trebuie să fie monitorizată frecvent.

Tratamentul diabetului zaharat în timpul internării pentru o intervenție chirurgicală

Atât hiperglicemia, cât și hipoglicemia din perioada postoperatorie agravează rezultatele chirurgicale prin creșterea riscului de infecții, infarct miocardic sau chiar de deces și sunt asociate cu creșterea duratei de spitalizare în secția de terapie intensivă sau în alte secții.

Traseul pacientului începe la nivelul asistenței medicale primare și medicul de familie ar trebui să optimizeze controlul glicemic în perioada preoperatorie. Astfel se va reduce probabilitatea de a anula sau amâna intervenția chirurgicală din cauza unui control glicemic slab. Evaluarea preoperatorie oferă o oportunitate suplimentară pentru îmbunătățirea tratamentului diabetului zaharat și va permite pacientului să fie programat la începutul zilei, dacă este posibil, pentru a minimiza perioada de post și dezechilibrele metabolice consecutive.

În cazul pacienților insulinotratați, cu excepția situației în care perioada de post este mai scurtă decât cea în care se omite o masă, va fi necesară infuzia intravenoasă de insulină cu rată variabilă pentru a controla glicemia perioperator. Insulina cu acțiune lungă trebuie să fie continuată deoarece aceasta va preveni reapariția hiperglicemiei la oprirea administrării intravenoase de insulină. Administrarea agenților antihiperglicemianți pe cale orală care pot cauza hipoglicemie ar trebui, de asemenea, să fie oprită în cazul dozei imediat anterioare intervenției chirurgicale, dar poate fi reluată odată ce pacientul se alimentează și consumă normal lichide. Metforminul ar trebui să fie oprit dacă este utilizată substanță de contrast administrată intravenos.

Anterior externării, este necesară realizarea unui plan clar de recomandări și dispensarizare care trebuie să fie comunicat pacientului cu diabet și echipei medicale de asistență primară.

Diabetul zaharat în sarcină

Diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente patologii întâlnite în sarcină și afectează 2–5% din femeile gravide. Aproximativ 85% dintre femeile cu diabet zaharat în sarcină au diabet gestațional, iar restul diabet preexistent. Epidemiologia diabetului zaharat preexistent în sarcină se modifică odată cu amânarea sarcinilor către vârste mai înaintate și cu creșterea prevalenței obezității și a diabetului zaharat tip 2 la femeile aflate în perioada fertilă. Dacă acum 25 ani, diabetul zaharat tip 2 era rar la femeile gravide, ultimul audit național din Marea Britanie a indicat că există un număr egal de femei cu diabet zaharat tip 2 și tip 1.

Efectele adverse ale diabetului în sarcină

Înainte de descoperirea insulinei, sarcina era invariabil fatală atât pentru mamă cât și pentru făt. Chiar și în perioada de dinaintea anilor 1960, sarcina reprezenta o acțiune riscantă, cu o mortalitate perinatală de până la 40%. Totuși, prin înțelegerea faptului că hiperglicemia maternă era principala cauză a pierderii fătului, tratamentul s-a modificat în sensul asigurării unei normoglicemii, pe cât posibil, iar rezultatele au început să se îmbunătățească. Cu toate acestea, evoluțiile sarcinilor la pacientele cu diabet zaharat rămân în continuare mai nefavorabile față de cele la femeile fără diabet.

Diabetul zaharat în sarcină este asociat cu riscuri atât pentru pacientă, cât și pentru fătul în dezvoltare. Femeile cu diabet preexistent pot avea dificultăți în concepție, iar în primul trimestru prezintă un risc mai crescut de avort spontan sau de anomalii congenitale. Frecvența a numeroase anomalii de dezvoltare, inclusiv malformații cardiace și scheletice, este crescută. Deși rar, riscul sindromului de regresie caudală pare să fie crescut în mod specific în cazul femeilor cu diabet zaharat. Spre sfârșitul sarcinii, femeile cu diabet preexistent sau gestațional au un risc mai mare de naștere prematură, hipertensiune și preeclampsie.

Riscurile pentru făt includ creșterea frecvenței macrosomiei și a distociei de umăr asociate sau a altor traumatisme la naștere, a polihidramniosului, a decesului in utero, a mortalității perinatale și a unei afectări a adaptării metabolice postnatale care duce la o prevalență mai crescută a hipoglicemiei neonatale, a icterului și a tulburărilor respiratorii. După naștere, poate să apară hipoglicemia neonatală. Glucoza maternă traversează placenta, dar insulina nu; aceasta cauzează o hipersecreție de insulină de către celulele insulare fetale pentru a contracara hiperglicemia în continuă creștere, iar atunci când este secționat cordonul ombilical poate să apară hipoglicemia de rebound. Pe termen lung, copiii mamelor cu diabet au un risc mai crescut de obezitate și de a dezvolta diabet zaharat la vârsta adultă.

Obezitatea în sine afectează în sens negativ evoluția mamei și a fătului. Pentru mamă, obezitatea crește în mod independent riscul de hipertensiune și preeclampsie, infecții și trombembolism venos. Prin supraalimentația fătului, obezitatea poate duce la macrosomie și la traumatismele de la naștere asociate acesteia.

Tratamentul diabetului în timpul sarcinii

Deoarece efectele adverse ale diabetului sunt mediate în special de hiperglicemie, principalul scop al tratamentului diabetului zaharat în sarcină este menținerea normoglicemiei prin evitarea hiperglicemiilor pre- și postprandiale, fără a cauza hipoglicemii severe. Acesta este un proces solicitant și astfel femeia gravidă cu diabet trebuie să se afle în contact cu o echipă specializată multidisciplinară condusă de un diabetolog și un obstetrician, cel puțin o dată la 2 săptămâni.

Îngrijirea în perioada de preconcepție

Tratamentul sarcinii trebuie să înceapă cu mult timp înaintea concepției; deoarece sarcina poate fi diagnosticată la un minim de 2 săptămâni după concepție, este importantă obținerea unui control glicemic optim anterior concepției. Aceasta necesită planificare atât din partea pacientei cu diabet zaharat, cât și din partea echipei specializate în diabet. Încă din pubertate, fetele cu diabet zaharat trebuie să cunoască importanța planificării sarcinilor și a contracepției până în momentul în care sunt pregătite să înceapă o familie.

Odată ce o pacientă își exprimă dorința pentru o sarcină, adresarea către o clinică specializată în preconcepție și diabet zaharat ameliorează prognosticul sarcinii. Aceasta oferă oportunitatea de a revizui tratamentul diabetului zaharat, de a discuta necesitatea de administrare a unor doze crescute de acid folic (5 mg zilnic) pentru a reduce riscul defectelor de tub neural, de a verifica dacă screeningul microvascular este la zi și dacă pacienta a fost imunizată împotriva rubeolei.

Ținta optimă a HbA_{1c} în perioada de preconcepție este sub 48 mmol/mol (6,5%) atunci când aceasta se poate atinge în siguranță, dar pacientele ar trebui sfătuite să nu înceapă o sarcină dacă HbA_{1c} este peste 86 mmol/mol (10%). Atingerea țintelor glicemiei à jeun de 5–7 mmol/L (90–126 mg/dL) și de 4–7 mmol/L (70–126 mg/dL) pentru glicemiile

Cadranul 23.31 Comparație între criteriile de diagnostic NICE și IADPSG pentru diabetul gestațional

Asociație	Încărcare cu glucoză	Numărul necesar de valori crescute	Glicemia à jeun	Glicemia la 1 oră	Glicemia la 2 ore
IADPSG	75g	≥1	5,1 mmol/L 90 mg/dL	10,0 mmol/L 180 mg/dL	8,5 mmol/L 153 mg/dL
NICE	75g	≥1	5,6 mmol/L 100 mg/dL		7,8 mmol/L 140 mg/dL

IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

preprandiale din alte momente ale zilei este necesară pentru a obține acest nivel al controlului glicemic. Acest deziderat reprezintă o provocare pentru paciente și astfel trebuie să li se ofere oportunitatea de a participa la programe de educație structurată dacă nu au făcut acest lucru până în acel moment. Atunci când este necesar, analogii de insulină ar trebui să fie utilizați deoarece aceștia par să aducă avantaje suplimentare față de insulina umană. Metforminul poate fi utilizat în perioada de preconcepție, dar alți agenți antihiperglicemianți orali și agoniștii receptorilor de GLP-1 ar trebui să fie opriți. Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a blocanților receptorilor de angiotensină II și a statinelor ar trebui de asemenea să fie oprită înaintea concepției.

Tratamentul antenatal

Necesitatea unui control glicemic strict continuă odată ce pacienta devine gravidă; țintele glicemice sunt de sub 5,3 mmol/L (95 mg/dL) à jeun, sub 7,8 mmol/L (140 mg/dL) la o oră postprandial și sub 6,4 mmol/L (115 mg/dL) la 2 ore postprandial. Pacientele trebuie să își monitorizeze nivelul glicemiei prin testarea din sângele capilar; atunci când este disponibilă, este preferată monitorizarea glicemică continuă deoarece aceasta crește durata de timp pe care pacienta o petrece în intervalul glicemic țintă și este asociată cu o evoluție fetală mai bună.

Aceste ținte glicemice stricte sunt cu atât mai dificil de atins cu cât sarcina modifică necesarul de insulină; acesta tinde să scadă în primul trimestru, parțial din cauza modificărilor hormonale din sarcină, dar și din cauza grețurilor și a vărsăturilor asociate sarcinii care reduc apetitul. Acestea cresc riscul și severitatea hipoglicemiilor; din motive care nu sunt încă pe deplin înțelese, perioada inițială a sarcinii este asociată cu scăderea nivelului de percepție al hipoglicemiilor, cu creșterea consecutivă a probabilității apariției acestora. Pacientele și partenerii acestora trebuie să cunoască acest risc și modul în care să îl gestioneze. Interesant este faptul că fătul tolerează hipoglicemia maternă relativ bine.

În timpul celui de-al doilea și treilea trimestru, sarcina induce o stare de insulinorezistență care în mod obișnuit crește necesarul de insulină cu 50–100% în a doua jumătate a sarcinii. Spre sfârșitul sarcinii, absorbția de insulină este întârziată și astfel pacientele pot fi nevoite să crească intervalul de timp dintre injecția insulinei cu acțiune scurtă și masă în al treilea trimestru.

Cetoacidoza în sarcină este însoțită de un risc de 50% de mortalitate fetală și astfel, dacă apare, trebuie să fie diagnosticată și tratată cu rapiditate. Pentru a grăbi diagnosticul, pacientele trebuie să fie învățate să își monitorizeze cetonemia la începutul sarcinii.

Deoarece sarcina poate accelera progresia retinopatiei, pacientele gravide trebuie să participe într-un screening în primul și al treilea trimestru și de asemenea în al doilea trimestru dacă retinopatia este prezentă încă de la începutul sarcinii.

Administrarea de aspirină în doze mici (150 mg zilnic) din a 12-a săptămână de sarcină scade riscul de hipertensiune și preeclampsie.

Este necesară observarea mai intensă a evoluției fătului, iar în săptămânile 18–20 trebuie realizată o evaluare ecografică pentru anomalii fetale care să includă imaginea în 4 camere a cordului fetal și a tracturilor de ejecție. Monitorizarea creșterii și alte teste utile evaluării stării de sănătate a fătului trebuie efectuate în timpul celui de-al treilea trimestru.

Cadranul 23.32 Factorii de risc pentru diabetul gestațional: recomandările NICE pentru testul de toleranță la glucoză pe cale orală cu 75 g glucoză

NICE recomandă efectuarea unui test de toleranță la glucoză pe cale orală cu 75 g glucoză în 24–28 săptămâni de gestație la femeile cu următorii factori de risc:

- IMC >30 kg/m^2
- Sarcină anterioară cu macrosom ≥4,5 kg
- Diabet gestațional anterior[a]
- Rudă de gradul I cu diabet zaharat
- Origine familială cu o prevalență crescută a diabetului zaharat:
  - din sudul Asiei, Afro-Caraibieni și din Orientul Mijlociu

[a]Femeile cu un istoric de diabet gestațional trebuie să efectueze un test de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) cu 75 g glucoză de 2 ore cât de curând posibil (indiferent dacă se află în primul sau al doilea trimestru) și un TTGO de 2 ore cu 75 glucoză la 24–28 săptămâni dacă rezultatul primului TTGO este normal.
NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Nașterea

Majoritatea copiilor pacientelor cu diabet zaharat se nasc înainte de termen în urma inducerii travaliului sau a unei operații cezariene elective pentru a reduce riscul de deces in utero. Controlul glicemic din timpul travaliului este deseori menținut cu ajutorul unei infuzii intravenoase de insulină cu rată variabilă, dar pompele sunt tot mai mult utilizate ca alternativă în anumite centre.

Îngrijirea postnatală

După naștere, necesarul insulinic matern scade brusc la nivelul din perioada de preconcepție în câteva ore de la naștere și poate să fie chiar și mai scăzut dacă pacienta alege să alăpteze. Deoarece nou-născutul se află la un risc crescut de hipoglicemie, trebuie încurajată alimentația precoce, cu o preferință pentru alimentația la sân, iar glicemia trebuie să fie testată în mod regulat până devine evident faptul că glicemia preprandială este menținută în intervalul normal.

Diabetul gestațional

Diabetul gestațional este definit ca acel diabet care apare pentru prima dată în sarcină și care în mod evident nu este un diabet manifestat anterior sarcinii. Este diagnosticat de obicei în al doilea și al treilea trimestru de sarcină în urma unui test de toleranță la glucoză pe cale orală efectuat cu 75 g glucoză. Diabetul gestațional apare la femeile ale căror celule β pancreatice nu sunt capabile să secrete o cantitate suficientă de insulină pentru a contracara insulinorezistența indusă de sarcină. Factorii de risc pentru diabetul gestațional sunt aceiași ca și cei pentru diabetul zaharat tip 2 și astfel diabetul gestațional poate fi privit ca o evidențiere precoce a unei anomalii metabolice revelate de necesitățile sarcinii. Nu toate cazurile de diabet diagnosticate în sarcină reprezintă diabet gestațional. Screeningul ar

putea identifica femei cu diabet zaharat tip 2 nediagnosticat anterior și, în unele cazuri, diabetul gestațional poate evidenția diabetul zaharat tip 1 în etapa preclinică.

Diagnosticul diabetului gestațional

Nu există un consens internațional cu privire la diagnostic, cu prezența a multiple variante de valori limită și de numere de valori anormale necesare, diferite între recomandări diferite (**Cadranul 23.31**). Screeningul general pentru diabetul zaharat este recomandat în mai multe țări, dar în Marea Britanie, NICE recomandă screeningul doar al femeilor cu factori de risc pentru diabetul gestațional; avantajul acestei abordări constă în faptul că femeile cu risc scăzut nu trebuie să fie evaluate, iar acest lucru costă mai puțin, dar astfel apare riscul de a omite diabetul gestațional într-o proporție semnificativă de femei (**Cadranul 23.32**).

Tratamentul diabetului gestațional

Țintele glicemice sunt aceleași ca și pentru diabetul preexistent, dar tratamentul începe cu modificarea stilului de viață, asemănător tratamentului diabetului zaharat tip 2 (vezi p. 712–713). Dacă optimizarea stilului de viață nu duce la obținerea unei glicemii materne adecvate în 1–2 săptămâni, este indicată inițierea farmacoterapiei. Deși insulina este în continuare utilizată pe scară largă, studiile au sugerat faptul că metforminul și glibenclamidul (un derivat de sulfoniluree) reprezintă alternative acceptabile.

Pacientele cu diabet gestațional au un risc de 50% de a dezvolta diabet zaharat în decurs de 10 ani de la naștere. Echipa antenatală specializată în diabet trebuie să discute acest risc și măsurile necesare reducerii posibilității de a dezvolta diabet anterior externării de după naștere. Este recomandată testarea anuală a HbA_{1c} sau a glicemiei pentru a diagnostica un diabet zaharat asimptomatic. În prezent, asimilarea acestor intervenții postnatale și a screeningului este scăzută și sunt necesare studii suplimentare pentru a afla modul în care acest risc poate fi gestionat mai eficient.

Lecturi suplimentare

International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676–682.
International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Global guideline; https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html.
Joint British Diabetes Societies. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards; https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-09/Use%20of%20variable%20rate%20intravenous%20insulin%20infusion%20in%20medical%20inpatients_0.pdf.
Joint British Diabetes Societies. The use of variable rate intravenous insulin infusion (VRIII) in medical inpatients; https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-09/Use%20of%20variable%20rate%20intravenous%20insulin%20infusion%20in%20medical%20inpatients_0.pdf

ORGANIZAREA ÎNGRIJIRII DIABETULUI ZAHARAT

Echipa specializată în îngrijirea diabetului zaharat este formată dintr-un grup multidisciplinar de profesioniști din domeniul sănătății care sunt pregătiți să sprijine pacienții cu diabet zaharat (vezi **Fig. 23.10**). Deoarece intervalul de timp pe care fiecare pacient cu diabet zaharat îl petrece cu un profesionist din domeniul sănătății este redus, în medie mai puțin de 6 ore pe an, este important ca fiecare întâlnire să conteze și să ofere sprijin medical și psihosocial adecvat. Pentru ca pacientul cu diabet zaharat să obțină maximul de beneficii din timpul petrecut cu echipa specializată în diabet, indiferent dacă în cadrul unui spital sau al unui context comunitar, consultația trebuie să reprezinte o colaborare și să fie centrată pe pacient, focusată pe țintele stabilite și cu obiective clare. Alături de vizitele tradiționale în cadrul unei clinici, pacienții cu diabet pot accesa servicii de îngrijire ale diabetului zaharat și de la distanță, prin intermediul telefonului, al emailului sau al internetului și al sesiunilor educaționale.

Cadranul 23.33 Cele 15 elemente esențiale ale îngrijirii diabetului zaharat conform Diabetes UK

1. Testarea glicemiei (testarea HbA_{1c})
2. Verificarea tensiunii arteriale
3. Verificarea colesterolului și a profilului lipidic
4. Screeningul ochiului
5. Examinarea piciorului și a membrului inferior
6. Teste pentru funcția renală
7. Recomandări despre dietă
8. Sprijin emoțional și psihologic
9. Curs de educare în diabetul zaharat
10. Îngrijire din partea medicilor specialiști diabetologi
11. Vaccin antigripal gratuit
12. Îngrijire adecvată dacă pacientul este internat
13. Sprijin pentru orice probleme sexuale
14. Ajutor în renunțarea la fumat
15. Îngrijire din partea unui specialist în planificarea unei sarcini

Marea parte a îngrijirii se concentrează asupra minimizării complicațiilor pe termen lung, cu evitarea concomitentă a efectelor adverse ale tratamentului. Diabetes UK a descris cele 15 elemente esențiale ale îngrijirii diabetului zaharat (**Cadranul 23.33**) care trebuie evaluate, implementate sau discutate anual.

Majoritatea îngrijirii diabetului zaharat are loc în cadrul asistenței medicale primare, dar pacienții cu diabet și nevoi medicale sau psihologice complexe vor necesita tratament și sprijin într-un context specializat pentru o anumită perioadă sau pentru întreaga lor îngrijire. O colaborare strânsă între medicii de familie și medicii diabetologi este esențială pentru a asigura integrarea și coordonarea îngrijirii din întregul spectru de specialități implicate.

Pacienții cu diabet zaharat trebuie să fie implicați în deciziile referitoare la propria lor îngrijire deoarece aceasta duce la îmbunătățirea rezultatelor și la creșterea probabilității ca planul de tratament să fie respectat. Reprezintă un exemplu de bună practică realizarea, pentru pacient, a unor copii ale scrisorilor medicale redactate în legătură cu acesta pentru ca toate deciziile să fie clare și totodată astfel este mai simplă revizuirea planului de tratament la vizite ulterioare.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Site-uri semnificative

http://www.diabetes.ca. *Canadian Diabetes Association site – well-designed, practical site with many links to other diabetes-related sites; a good starting point.*
http://www.diabetes.org. *American Diabetes Association – heavyweight and authoritative, with an American flavour.*
http://www.diabetes.org.uk. *Diabetes UK charity – information for patients, researchers and health professionals.*
http://www.diapedia.org. The Living Textbook of Diabetes, *sponsored by the European Association for the Study of Diabetes (EASD).*
http://www.dtu.ox.ac.uk. *Diabetes Trials Unit (University of Oxford) – research information, particularly the UK Prospective Diabetes Study results.*
http://www.idf.org. *International Diabetes Federation.*
http://www.sign.ac.uk. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – guidelines on a range of subjects including diabetes.*

24 Dislipidemiile și bolile metabolice ereditare

Anthony S. Wierzbicki și Radha Ramachandran

Introducere	743
Tulburările metabolismului lipidic	744
Hiperlipidemia	746
Alte tulburări lipidice	751
Boli metabolice ereditare (BME)	751
Formele acute ale BME	752
Boli ereditare ale metabolismului proteic	754
Boli ereditare de stocare lizozomală	754
Boli ereditare ale metabolismului carbohidraților	755
Boli ereditare induse de deficitul oxidării acizilor grași	755
Porfiriile	755
Bolile peroxizomale	755

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Dislipidemiile sunt tulburări lipidice cu o frecvență mare și o importanță deosebită pentru sănătatea publică. Toți medicii trebuie să fie implicați în tratamentul acestor pacienți, în contextul riscului cardiovascular global asociat dislipidemiilor. Bolile metabolice ereditare (BME) sunt rare, ca entități individuale, totuși, ca și grup, sunt destul de frecvente.

Frecvent, pacienții cu BME, inclusiv cei cu fenotipuri severe ale bolilor ereditare ale lipidelor, sunt diagnosticați în copilărie iar la vârstă adultă sunt transferați în centre terțiare de expertiză, în îngrijirea medicilor specialiști în boli metabolice, susținuți de dieteticieni și alți profesioniști din domeniul sănătății. Dat fiind că prezentarea inițială a pacienților cu BME, în centrele de medicină generală, se poate face la vârstă adultă, sau că aceștia pot necesita un tratament general sau de urgență în centre medicale nespecializate, toți medicii trebuie să dețină cunoștințe de bază privind aceste afecțiuni.

Competențele cheie în acest domeniu includ:

- familiarizarea cu diferitele medicamente hipolipemiante și rolul acestora în reducerea riscului cardiovascular
- cunoașterea momentului în care se poate suspecta o boală metabolică ereditară și înțelegerea principiilor terapiei personalizate pentru bolile rare
- recunoașterea manifestărilor acute ale acestor boli și cunoașterea etapelor principale în tratamentul acestor situații de urgență.

Pregătirea în această specialitate include participarea la consultațiile din centrele specializate în medicina metabolică și asistarea unui dietetician care oferă consiliere pacienților cu privire la reducerea riscului cardiovascular.

INTRODUCERE

Tulburările lipidice sunt frecvente în populația occidentală comparativ cu populația aborigenă/din țări în curs de dezvoltare, 95% din populația occidentală având hipercolesterolemie. Hipercolesterolemia este un factor de risc cardiovascular important, atribuindu-se până la 50% din riscul cardiovascular la nivel mondial. O singură tulburare genetică a metabolismului colesterolului – hipercolesterolemia familială – este una dintre cele mai frecvente tulburări autosomal dominante la nivel global. Alte tulburări sunt mai puțin frecvente, dar deficitul de lipoproteinlipază constituie o urgență medicală, deoarece se poate prezenta sub formă de hipertrigliceridemie severă asociată cu pancreatită.

Bolile metabolice ereditare se caracterizează prin modalități variate de manifestare, frecvent fiind diagnosticate in copilărie dar uneori și la adulți, așa cum este descris în a doua jumătate a acestui capitol. Adesea, bola implică afectare multisistemică, sau apare ca răspuns la trigeri metabolici specifici cum ar fi înfometarea sau deshidratarea. Poate exista un istoric familial pozitiv pentru simptome similare sau de deces prematur sau consanguinuitate. Este important să nu ratăm diagnosticul de BME, deoarece instituirea precoce a terapiei sau modificarea dietei adesea îmbunătățesc semnificativ prognosticul.

Abordarea pacientului

Anamneză

Factorii de risc majori pentru tulburările lipidice includ:

- factori demografici, inclusiv etnie.
- istoricul personal de factori de risc cardiovasculari, incluzând fumatul curent sau în antecedente, diabetul sau prediabetul, istoric familial de boli cardiovasculare înainte de vârsta de 60 de ani (până la a doua generație, dacă este disponibil) și istoric familial de hiperlipidemie.
- istoricul personal de pancreatită fără o cauză evidentă.

BME trebuie să fie luată în considerare:

- la pacienții care prezintă sindroame specifice asociate unei BME, inclusiv encefalită, rabdomioliză, acidoză, hipoglicemie sau accident vascular cerebral (vezi p. 752).
- în cazul în care există afectare multisistemică.
- în cazul în care există un istoric de trigeri metabolici specifici (vezi p. 752).
- când există istoric familial pozitiv pentru simptome similare sau de deces prematur sau consanguinuitate.
- în cazul în care nu există un diagnostic alternativ mai comun.

Este important să nu se omită diagnosticul, deoarece prognosticul este adesea bun după instituirea precoce a terapiei sau a adaptării dietei. Un diagnostic confirmat are, de asemenea, implicații pentru familia extinsă care poate beneficia de intervenții precoce și consiliere în materie de reproducere.

Examenul clinic

Examenul clinic al pacienților cu tulburări lipidice include:

- evidențierea semnelor induse de acumularea tisulară a lipidelor, cum ar fi noduli la nivelul tendoanelor (xantoame), xantelasma palpebrală și xantoame eruptive sau plane.
- măsurarea circumferinței taliei și calcularea indicelui de masă corporală (IMC).

- măsurarea tensiunii arteriale.

Pacienții cu BME se pot prezenta cu simptomatologia asociată, de exemplu, accident vascular cerebral sau encefalită. În unele dintre tezaurismoze, hepatosplenomegalia (uneori masivă) poate fi decelată.

Investigații

Pacienții cu tulburări ale metabolismului lipidic necesită un profil lipidic a jeun sau în orice moment al zilei („random"), (vezi p. 745) și (la prima vizită clinică) excluderea cauzelor secundare, cum ar fi sindromul nefrotic (prin dozarea proteinuriei).

În BME poate fi necesară măsurarea metaboliților incluzând amoniacul, lactatul, glucoza, acizii organici și aminoacizii din ser, urină și lichid cefalorahidian. Testele specifice de bază și testele suplimentare, inclusiv rolul testelor genetice, sunt descrise în **Cadranul 24.6**.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

Fiziologie

Lipidele sunt esențiale ca surse de energie, componente structurale ale membranelor celulare și ca precursori ai mediatorilor paracrini. Componentele lipidice pot fi sintetizate din acetil CoA derivată în cadrul ciclului acizilor tricarboxilici (Krebs). Astfel, acetil CoA poate fi precursorul catenelor liniare ale acizilor grași, folosiți mai ales ca substrat energetic, sau a structurilor inelare ale colesterolului, constituent de bază al membranei celulare. Sinteza colesterolului este reglată de produsul final prin intermediul enzimei inițiale limitantă de viteză, hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductază (HMG-CoAR), enzimă care este inhibată de „statine", explicând importanța acestora în controlul dislipidemiilor.

Lipidele sun insolubile în apă și sunt transportate în sânge sub formă de complexe macromoleculare. Aceste complexe cuprind un nucleu de trigliceride hidrofobe, colesterol și esteri de colesterol înconjurați de un strat de fosfolipide. Proteinele (numite apolipoproteine (apos)) de pe suprafața acestor particule „lipoproteice" acționează ca modulatori ai metabolismului (ex. cofactori enzimatici) și liganzi pentru receptorii din ficat și țesuturile periferice. Structura unui chilomicron (un tip de particulă lipoproteică) este ilustrată în **Fig. 24.1**.

În sânge există cinci tipuri principale de particule lipoproteice (**Fig. 24.2**). Acestea sunt diferite din punct de vedere structural și pot fi separate în laborator pe baza compoziției, densității și mobilității electroforetice. Particulele mai mari conferă plasmei postprandiale aspectul său tulbure (lipemie). Apolipoproteinele majore și majoritatea receptorilor au fost izolate și secvențiate, dar funcțiile unora rămân încă neclare. Nivelurile plasmatice ale lipidelor sunt dependente de factorii nutriționali și de mediu, precum și de factori genetici și contribuie la 55% din riscul atribuibil în populație pentru boala aterosclerotică. Tulburările genetice ale metabolismului lipidic sunt relativ frecvente și contribuie la riscul cardiovascular crescut la unii indivizi. Căile implicate în metabolismul particulelor lipidice sunt reprezentate de captarea și transportul lipidelor exogene (chilomicroni), sinteza și transportul lipidelor endogene (particule care conțin apo B100) și transportul invers al lipidelor la ficat (particule care conțin apo A1)

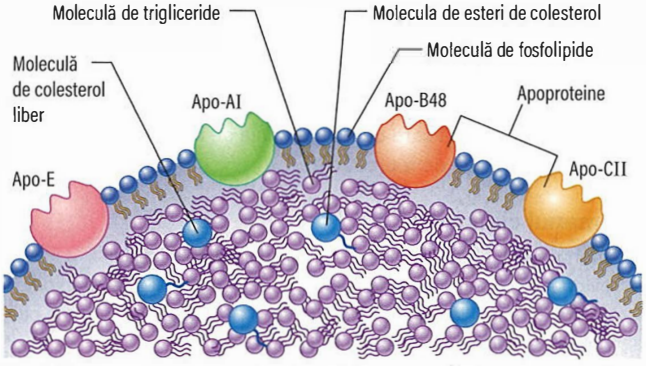


Fig. 24.1 O particulă de chilomicroni (75–1.200 nm) care prezintă apoproteine situate pe suprafața membranară.

Chilomicronii

Chilomicronii (vezi **Fig. 24.1**) sunt sintetizați postprandial in intestinul subțire, ca urmare a prezenței grăsimilor în intestin (trigliceride) și a colesterolului. Aceștia sunt secretați în circulația limfatică intestinală şi, pe calea canalului toracic, ajung în circulația sistemică pentru a fi înlăturați în cele din urmă la nivel hepatic. Chilomicronii conțin cantități mari de trigliceride, puțin colesterol și esteri de colesterol. Ei reprezintă principala modalitate de transport a grăsimilor, colesterolului și a vitaminelor liposolubile derivate din alimentație. Chilomicronii conțin o proteină ligand – Apo B48 (o moleculă), componente ale unor viitoare particule de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL, high-density lipoprotein) (Apo A1 și Apo A2) și dobândesc apoproteinele C1-3 și E prin transfer de la alte particule din fluxul sanguin. Apo C2 se leagă de receptorii specifici din peretele vascular (endoteliu) din țesutul adipos, mușchiul scheletic și ficat, unde enzima endotelială, lipoproteinlipaza (LPL), hidrolizează trigliceridele din chilomicroni în acizi grași care sunt captați la nivel local. Particulele reziduale de chilomicroni (remnanți) care conțin cea mai mare parte a colesterolului, sunt preluate de ficat prin intermediul unui receptor specific și, de asemenea, a receptorului Apo-E/B-100. Clearance-ul este determinat de echilibrul Apo-E, care promovează clearance-ul și Apo C3 care îl întârzie.

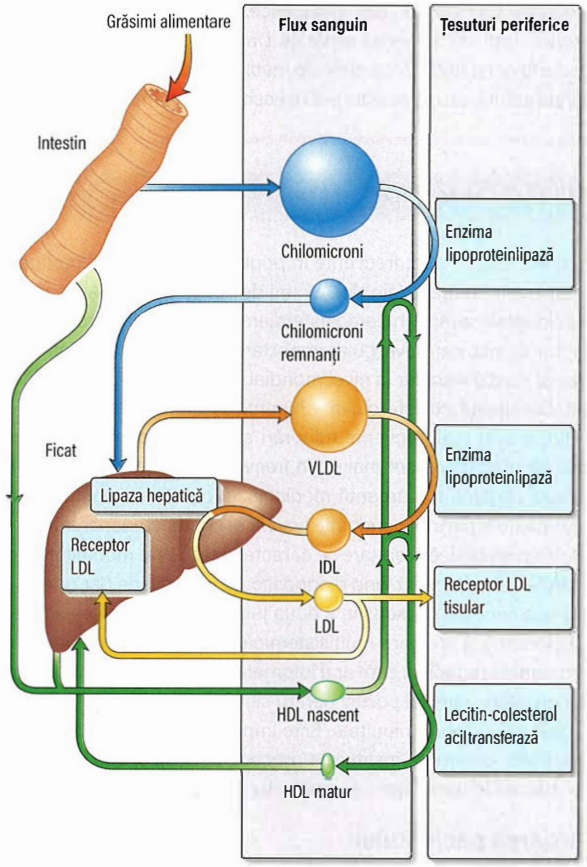


Fig. 24.2 Originea principalelor particule lipoproteice, indicând interacțiunea și evoluția acestora. Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL); lipoproteine cu densitate intermediară (IDL); lipoproteine cu densitate joasă (LDL); lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL).

Lipoproteinele cu densitate foarte joasă

Lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL, very-low-density lipoprotein) sunt sintetizate continuu în ficat. Ele transportă trigliceridele și colesterolul sintetizate endogen. Apo B-100 este componenta proteică caracteristică a VLDL și a derivaților săi metabolici și este prezentă câte o Apo B-100 pentru fiecare particulă lipoproteică. O proporție mică de VLDL poate conține Apo (a) sintetizată hepatic. Ca și în cazul chilomicronilor, Apo C1-3 și -E sunt încorporate ulterior în VLDL prin transfer de la particulele HDL, iar trigliceridele sunt înlăturate prin LPL. Astfel, prin înlăturarea parțială a trigliceridelor din particulele VLDL, sub acțiunea LPL, se generează o particulă mai densă, numită lipoproteină cu densitate intermediară (IDL, intermediate-density lipoprotein).

Lipoproteinele cu densitate intermediară

Particulele IDL conțin molecule Apo B-100, Apo C1-3 și Apo-E pe suprafața particulelor. Majoritatea particulelor IDL se leagă de receptorii lipoproteinei cu densitate joasă (LDL, low-density lipoprotein) (Apo-E/B-100) de la nivelul ficatului, prin intermediul moleculei Apo-E, și sunt catabolizate. Înlăturarea ulterioară a trigliceridelor din IDL generează o particulă mai densă numită LDL.

Lipoproteinele cu densitate joasă

Particulele LDL sunt principalele lipoproteine de transport al colesterolului în plasmă, și furnizează colesterol atât ficatului, cât și celulelor periferice. Suprafața particulei LDL conține Apo B-100 și cantități variabile de Apo C-3 și Apo-E. Apo B-100 este principalul ligand pentru receptorul LDL (Apo-E/B-100) (LDLR). LDL se cuplează LDLR, formează depresiuni acoperite pe suprafața hepatocitului, care se invaginează și fuzionează cu lizozomii și proteazomii, care distrug particulele LDL, eliberând componentele sale (**Fig. 24.3**). Acest proces este, în parte, reglat de o protează serinică, proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9). PCSK9 se leagă de complexele LDL-LDLR crescând rata de degradare a complexelor. Dacă PCSK9 nu se leagă de LDLR, atunci LDLR poate fi reciclat pe suprafața celulară. Numărul de LDLR de la nivel hepatic reglează numărul particulelor circulante de LDL și nivelul colesterolului LDL. Particulele LDL pot depozita lipidele în pereții vaselor de sânge periferice prin legarea de elastină și de alte componente hialine, inducând intrarea macrofagelor și ateroscleroză.

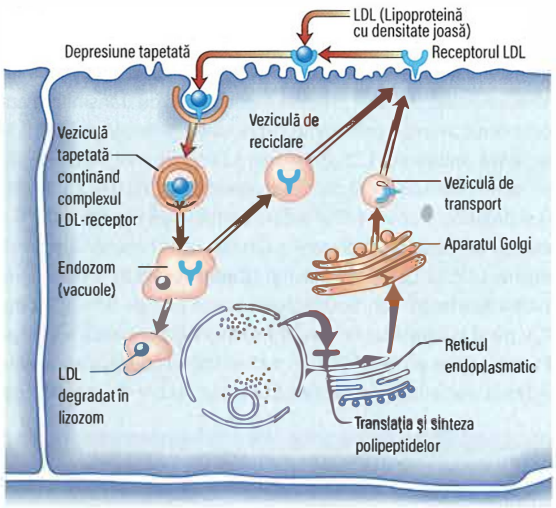


Fig. 24.3 Endocitoza mediată de receptor. Receptorii lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) sunt formați în reticulul endoplasmatic și transportați via aparatului Golgi la suprafața hepatocitului. Particulele LDL se leagă de acești receptori și sunt internalizate și preluate de endozomi. Receptorul este reciclat înapoi pe suprafața celulară, în timp ce LDL este descompus de lizozomi, eliberând colesterolul necesar pentru sinteza membranei.

Lipoproteina(a)

Particulele care conțin lipoproteina(a) sunt derivate din VLDL prin adiția și legarea covalentă a apo(a). Această proteină conține multiple domenii repetitive (care controlează concentrația plasmatică a acesteia) și un domeniu inactiv a cărui secvență de aminoacizi coincide cu cea a plasminogenului. Apo (a) se leagă astfel încât să împiedice eliminarea Lp(a) de către receptorii LDL. Nivelurile ridicate de Lp(a) sunt transmise genetic codominant. Majoritatea caucazienilor au niveluri mai mici ale Lp(a) comparativ cu populațiile din Africa de Vest. Lp(a) se leagă avid de glicanii arteriali și acționează promovând ateroscleroza. Pacienții cu niveluri ridicate ale Lp(a) prezintă risc crescut de boală cardiovasculară (BCV), chiar dacă au doar niveluri moderate de LDL-C.

Lipoproteinele cu densitate înaltă

Particulele nascente de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) sunt produse atât în ficat cât și în intestin. Inițial au formă discoidală și conțin o proteină caracteristică, apoproteina A1 (4 molecule), alte apoproteine și unele fosfolipide. Moleculele apoA1 sunt aranjate în straturi concentrice suprapuse și pot fi înlocuite de proteina serică asociată inflamației amiloid A. Particulele HDL preiau colesterolul din celule prin intermediul transportorului „ATP-binding cassette" -A1 (ABC-A1, ATP-binding cassette transporter-A1). Un gradient de concentrație care să promoveze efluxul de colesterol din celule este menținut prin esterificarea colesterolului prin acțiunea lecitin-colesterol aciltransferazei (LCAT). Particulele acumulează colesterol suplimentar prin intermediul ABC-G1, fosfolipide, apo C1-3 și apo-E prin transfer de la chilomicroni și particulele VLDL. HDL preia colesterolul în exces de la țesuturile din periferie și îl poate transfera către alte particule, cum ar fi VLDL, prin acțiunea proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP, cholesterol ester transfer protein), sau transferă colesterolul direct la ficat (transport invers al colesterolului) sau la țesuturile implicate în steroidogeneză (ovare, testicule, cortexul suprarenal). Particulele HDL sunt preluate de receptorul scavenger B1 (SRB1, scavenger-receptor B1) din ficat. Spre deosebire de particulele apo B-100, apo A1 este reciclată și secretată din nou. Particulele HDL epuizate sau modificate sunt în cele din urmă eliminate de rinichi prin intermediul receptorilor megalin și cubilin. Colesterolul din ficat este convertit prin oxidare în acizi biliari, care sunt secretați în bilă pentru a promova absorbția intestinală a colesterolului și trigliceridelor. Sărurile biliare în exces sunt resorbite în ileonul terminal și recirculate în circulația enterohepatică (vezi p. 1266). Particulele HDL au de asemenea multe alte acțiuni ce includ reducerea inflamației, efect antiparazitar, modularea activității factorului de coagulare, influențarea funcției măduvei osoase și promovarea integrității endoteliale.

Dozarea lipidelor serice

Într-un profil lipidic seric a jeun, concentrația colesterolului total este prezentă majoritar în particulele LDL și aproximativ 20–30% în particulele HDL. Nivelul seric a jeun al trigliceridelor reflectă în mare parte nivelul particulelor de VLDL, deoarece, în mod normal, chilomicronii au fost înlăturați complet după 8–12 ore de post alimentar. În eșantioanele postprandiale, concentrația totală a trigliceridelor va fi crescută, datorită prezenței chilomicronilor bogați în trigliceride. De obicei, laboratorul furnizează concentrația non-HDL-colesterolului (diferența dintre concentrația colesterolului total și HDL-colesterolului), deoarece acesta este cel mai puternic indicator al riscului cardiovascular. La pacienții cu concentrația a jeun a trigliceridelor sub 4,5 mmol/L, laboratorul poate calcula LDL-colesterolul (LDL-C) folosind formula Friedewald: LDL-C = Colesterol total - HDL-colesterol – (Trigliceride/2,2). Unele laboratoare măsoară direct concentrația LDL-C, și, de asemenea, concentrația lipoproteinei(a), Apo B-100 și Apo A1.

Nivelul plasmatic al lipidelor și riscul cardiovascular

Studiile populaționale au demonstrat în mod repetat o asociere puternică între nivelul colesterolului total, non-HDL-colesterolului (diferența dintre colesterolul total și HDL-colesterol; un marker surogat pentru particulele care conțin apo B-100) și, de asemenea, LDL-colesterolului și riscul de BCV; cea mai puternică asociere fiind cu boala coronariană. Riscul de BCV crește progresiv cu creșterea nivelului colesterolului total și a raportului colesterol total: HDL-colesterol (**Fig. 24.4**). Concentrații mai mari ale HDL-colesterolului (până la 1,8 mmol/L) conferă protecție împotriva BCV. Trigliceridele se asociază invers cu nivelurile HDL-colesterolului. Există un risc cardiovascular adițional mic asociat cu particulele VLDL și IDL, bogate în trigliceride. Chilomicronii nu conferă un risc cardiovascular crescut, dar determină creșterea concentrației plasmatice totale a trigliceridelor. Nivelurile crescute ale trigliceridelor (>10 mmol/L), în special a celor induse de persistența plasmatică continuă a chilomicronilor, se asociază cu un risc crescut de pancreatită.

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia este rezultatul interacțiunii dintre factori genetici predispozanți și factori de mediu, inclusiv cei nutriționali.

Hiperlipidemia secundară

Nivelul glicemiei și metabolismul hepatic influențează nivelul lipidelor. Pentru identificarea cauzelor secundare de hiperlipidemie sunt necesare anamneza, examenul clinic și investigațiile uzuale (**Cadranul 24.1**), aceste cauze necesitând tratament specific. Hipotiroidismul, diabetul netratat, boala renală (în special sindromul nefrotic) și funcția hepatică anormală pot determina creșterea nivelului lipidelor plasmatice.

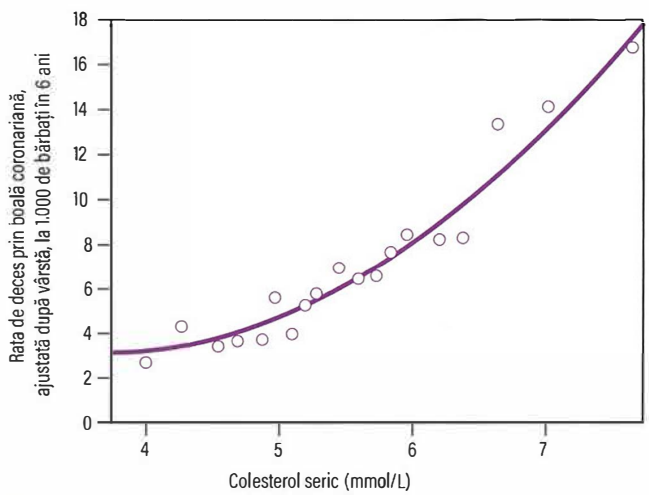


Fig. 24.4 Studiul intervenției multifactoriale. Relația dintre nivelul colesterolului seric și riscul de boală coronariană fatală într-un studiu longitudinal ce a inclus peste 361.000 de bărbați. (*Date din Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256:2823.*)

Hiperlipidemia primară

Tulburările lipidice pot fi grupate după cum urmează:

- tulburări ale VLDL și chilomicronilor – hipertrigliceridemie
- tulburări ale LDL – hipercolesterolemie izolată
- tulburări ale HDL (rare)
- hiperlipidemie combinată.

Tulburări ale VLDL și chilomicronilor: hipertrigliceridemie moderată și severă

Majoritatea cazurilor sunt determinate de multiple variante genice care acționează împreună, producând o creștere moderată a concentrației particulelor VLDL circulante, astfel de cazuri fiind denumite hipertrigliceridemie poligenică.

Deficiențe ale căii lipoproteinlipazei

Reprezintă boli orfane rare, care se caracterizează prin concentrații foarte mari ale trigliceridelor (>20 mmol/L), cauzate de persistența chilomicronilor (nu a particulelor VLDL), deoarece trigliceridele din componența acestora nu pot fi metabolizate. Acest lucru poate apărea dacă există un deficit al enzimei lipoproteinlipază (LPL) (95% din cazuri) sau, uneori, deoarece enzima LPL, deși în concentrații normale, nu poate funcționa, din cauza deficitului apoproteinei C2 (1%) ce reprezintă cofactor al LPL, deficitului proteinei de control implicată în secreția LPL (Apo A5) (1%), deficitului proteinei implicată în maturizarea particulelor (factorul de maturizare lipidică-1; LMF-1) sau deficitului receptorului celular de suprafață pentru LPL (glycerophosphoinositol-HDL-like binding-protein-1(GPI-HBP1). Pacienții homozigoți sau cei cu deficiență enzimatică dublă prezintă din copilărie xantoame eruptive, lipemia retinalis (particule galbene de lipide vizibile în arterele retiniene), pancreatită și hepatosplenomegalie. Heterozigoții se pot prezenta la vârstă adultă cu hipertrigliceridemie severă. Unele cazuri prezintă hipertrigliceridemie poligenică severă. Prezența chilomicronilor care plutesc ca smântâna deasupra plasmei lipemice recoltată a jeun sugerează acest diagnostic. Etiologia poate fi sugerată prin măsurarea raportului trigliceride: ApoB-100 sau prin ultracentrifugare, dar diagnosticul este confirmat prin secvențiere ADN.

Tulburări ale LDL: hipercolesterolemia izolată

Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Hipercolesterolemia familială heterozigotă (HFHe, heterozygous familial hypercholesterolaemia) este o boală monogenică cu transmitere autozomal dominantă, având o prevalență în populația generală de 1/350. Mutațiile afectează receptorul LDL (90%; sunt descrise mai mult de 1.500 de mutații), domeniul Apo-B100 care este ligandul LDLR (5%; 1 mutație principală) și proteine precum PCSK9 care controlează expresia LDLR (2%). Defectul are ca rezultat o reducere a funcției LDLR cauzând acumularea de particule LDL și LDL-C în plasmă (**Cadranul 24.2**). Există o variație fenotipică importantă, dar cazurile severe au o rată de 50% a mortalității prin BCV până la vârsta de 65 de ani. Predispoziția genetică crește prevalența în unele grupuri (ex. afrikaneri sud-africani, libanezi, canadieni-francezi). Adesea, pacienții nu au semne fizice, caz în care diagnosticul se face

? Cadranul 24.1 Cauzele hiperlipidemiei secundare

- Hipotiroidism
- Diabet zaharat (când este slab controlat)
- Obezitate
- Boala cronică de rinichi
- Sindrom nefrotic
- Disglobulinemia
- Insuficiență hepatică și colestază
- Consumul de alcool
- Anorexia nervoasă
- Medicamente:
  - Contraceptive orale la persoanele susceptibile
  - Retinoizi, diuretice tiazidice, corticosteroizi, beta-blocante, sirolimus (și alte imunosupresoare), medicamente anti-retrovirale

pe baza concentrațiilor plasmatice foarte mari ale colesterolului care nu răspund la modificarea dietei și care se asociază de obicei cu antecedente familiale de BCV precoce înainte de vârsta de 60 de ani. Diagnosticul este mai ușor dacă sunt prezente caracteristici clinice patognomonice, dar acestea apar doar în 10%. Aceste semne includ depunerea colesterolului în tendoanele extensoare, cum ar fi tendonul lui Achile sau tendoanele degetelor. Depunerea lipidelor la nivel palpebral (xantelasma) poate fi prezentă, dar nu este tipică pentru hipercolesterolemia familială, fiind caracteristică pentru bolile cu hipertrigliceridemie asociată cu nivel scăzut al HDL. Diagnosticul de hipercolesterolemie familială este confirmat prin secvențiere ADN. Având în vedere transmiterea autosomal dominantă, screeningul mutației este simplu de efectuat, iar copiii persoanelor afectate au o șansă de 50% de a moșteni defectul.

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo) este o afecțiune rară (care afectează 1 din 250.000 persoane). Copiii afectați au o funcție minimă a LDLR în ficat. Aceștia au un nivel foarte crescut al LDL-C (mai mare de 13 mmol/L) și o depunere masivă de lipide în pereții arteriali, aorta proximală și în tegumentul de pe suprafețele extensoare (xantoame tuberoase). Majoritatea pacienților decedează prin boală cardiacă ischemică, până la vârsta de 35 de ani, dacă nu sunt tratați. Au un răspuns limitat la medicamente precum statine, dar inhibitorii PCSK9 au fost utilizați cu un oarecare succes, în special la pacienții cu mutații punctuale. Îndepărtarea selectivă, repetitivă, bilunară, a lipidelor din plasmă (aferează) poate fi utilizată pentru a elimina LDL-C la pacienții cu mutații nule. Funcția LDLR poate fi restabilită prin transplant hepatic parțial lobar care normalizează nivelurile de LDL-C și determină regresia xantomelor. Unele terapii medicamentoase orfane sunt autorizate pentru utilizare în HFHo (**Cadranul 24.3**).

i **Cadranul 24.2** Defecte genetice care stau la baza unor tulburări lipoproteice

Boala	Gena afectată	Cromozom	Frecvență
Boli frecvente			
Hipercolesterolemie familială heterozigotă	*LDLR, PCSK9* (activare)	19, 1	1:350
Deficiența familială a apolipoproteinei B	*Apo-B100* (în special exon 26)	2	1:5000
Hipobetalipoproteinemia	*Apo-B100* (diferiți exoni), MTP	2, 4	1:10000
Hiperlipidemie combinată familială	Complexă	Multipli	1:250
Hipertrigliceridemie familială	Frecvent poligenică	Multipli	1:1000
Unele boli mai rare			
Hipercolesterolemie familială „Homozigotă"	*LDLR>PCSK9, Apo-B* (exon 26)	19	1:350 000
Deficiențe ale căii lipoproteinlipazei	*LPL, >apoC2, apoA5, LMF-1, GPIHBP-1*	8, 19,11, 16, 8	1:1 000000 (homozigotă)
Boala Tangier	*ABC-A1*	9	Foarte rară
Deficit de Lecitin-colesterol aciltransferază	*LCAT*	16	Foarte rară
Deficit de Apolipoproteină A1	*Apo-A1*	1	Foarte rară

Mutații ale genelor *ApoB* și *PCSK9*

Mutațiile la nivelul capătului terminal al *ApoB* afectează legarea la LDLR și provoacă o altă boală monogenică relativ comună, asemănătoare cu hipercolesterolemia familială. Tabloul clinic este asemănător cu tabloul clinic clasic al HFHe, dar este mai puțin sever, cu niveluri mai mici ale LDL-C, deoarece unele funcții ale LDLR sunt păstrate. Activarea mutațiilor în gena *PCSK9* provoacă reducerea receptorilor LDL. În schimb, inactivarea mutațiilor genei *PCSK9* este asociată cu ameliorarea funcției LDLR și niveluri mai mici ale colesterolului. Cele două tulburări pot fi distinse clar doar prin teste genetice. Abordarea terapeutică este aceeași.

Hipercolesterolemia poligenică

Acesta este un termen utilizat pentru a reuni grupul mare de pacienți la care nu se identifică dovezi ale bolilor monogenice ce implică colesterolul, menționate anterior, dar au nivelul colesterolului în partea superioară a distribuției normale. Au fost concepute diagrame pentru diagnosticul variantelor poligenice ce includ gene cunoscute care afectează semnificativ nivelul colesterolului și riscul de BCV, cum ar fi LDLR, Apo5, apo(a), Apo E și PCSK9.

Tulburări ale HDL

Bolile ereditare ale metabolismului HDL sunt rare și transmise recesiv. Acestea includ boli ce provoacă niveluri scăzute de HDL-colesterol, cum ar fi mutații în Apo A1, ABC-A1 și LCAT. Mutațiile Apo A1 determină nivel scăzut al HDL- colesterolului, care se asociază cu depunere de amiloid și fie ateroscleroză, fie protecție împotriva aterosclerozei, în funcție de locusul afectat. Nivelurile foarte ridicate ale HDL-colesterolului sunt cauzate de mutații ale proteinei de transfer al esterilor de colesterol (CETP) sau ale lipazei endoteliale, care afectează metabolismul particulelor HDL.

Boala Tangier

Macrofagele sunt implicate în preluarea excesului de colesterol din pereții arteriali și transferul acestuia către particulele de HDL. Dacă apare un defect în transportul colesterolului, ex. transportorul ABC-A1, macrofagele vor acumula colesterol (vezi **Cadranul 24.2**). În boala Tangier, colesterolul se acumulează în țesutul reticuloendotelial și artere, provocând amigdalele mărite, de culoare portocalie și hepatosplenomegalie, opacități corneene și polineuropatie, precum și BCV.

Hiperlipidemia combinată (hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie)

Cel mai frecvent pacienții cu anomalii ale concentrațiilor lipidelor serice au hiperlipidemie combinată poligenică. Pacienții prezintă un risc crescut de BCV datorită concentrațiilor mari ale non-HDL-colesterolului, abundenței particulelor pro-aterogene bogate în trigliceride, nivelului crescut al LDL-C și a nivelului scăzut al HDL asociat hipertrigliceridemiei (activitate scăzută a LPL, activitate crescută a CETP).

Hiperlipidemia combinată familială (HLCF)

Această boală este relativ frecventă (1/200 în populația generală). Fenotipul său lipidic include hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie sau ambele, asociate cu BCV prematură. Substratul genetic al afecțiunii nu este clar, deși studiile actuale sugerează că defectul primar constă în eliberarea excesivă de acizi grași din țesutul adipos. Este diagnosticat prin decelarea concentrațiilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor în asociere cu un istoric familial tipic. Nu există modificări caracteristice ale examenului fizic.

Hiperlipidemia remnantă

Aceasta este o cauză rară (1/5.000) de hiperlipidemie combinată. Se datorează acumulării de particule remnante de IDL și se asociază cu un risc

Cadranul 24.3 Medicamente utilizate în tratamentul hiperlipidemiei

Medicament/ exemple[a]	Mecanism de acțiune	Contraindicații	Efecte adverse	Efect terapeutic	Siguranță
Statine					
Pravastatin Atorvastatin Rosuvastatin (Simvastatin (Fluvastatin)	Inhibă etapa limitantă de viteză în sinteza colesterolului (HMG-CoA reductază)	Boală hepatică activă, sarcină, alăptare	Dureri constante/rigiditate musculară, miopatie, rabdomioliză; modificarea biochimiei hepatice Tulburări gastrointestinale Unele statine au interacțiuni CYP3A4 (ex. simvastatin)	Reducerea LDL- colesterolului (LDL-C) cu 30–60% Au un efect modest de scădere a trigliceridelor Efect redus asupra HDL-colesterolului (HDL-C) Atorvastatina și rosuvastatina sunt cele mai potente	Atorvastatina și rosuvastatina au o bună siguranță pe termen lung și dovezi extensive din studii A se evita, dacă este posibil, la femeile de vârstă fertilă
Inhibitori ai absorbției colesterolului					
Ezetimib	Inhibă absorbția intestinală a colesterolului din alimente și bilă; inhibă activitatea NPC1L1, un transportor de lipide existent în duoden	Alăptare	Disconfort abdominal ocazional, erupții cutanate	Reduc LDL-C cu 20% Reduc concentrația trigliceridelor cu <10% Efect minim asupra HDL-C	Acționează mai ales în intestin și sunt recirculate în circulația enterohepatică Există unele dovezi de siguranță și unele dovezi din studii
Sechestranții de acizi biliari					
Colesevelam (Colestiramina) (Colestipol)	Leagă acizii biliari în intestin, împiedicând circulația enterohepatică; ficatul sintetizează mai mulți acizi biliari din colesterol, epuizând colesterolul disponibil	Obstrucție biliară	Reacțiile adverse gastrointestinale sunt foarte frecvente, de ex. constipație, diaree, balonare, flatulență; poate reduce absorbția vitaminelor liposolubile și a medicamentelor Alte medicamente se leagă de rășini și trebuie luate cu 1 oră înainte sau 4 ore după administrarea rășinilor	Reduc LDL-C cu 15–25% Cresc concentrația trigliceridelor cu 5–15% Nu au niciun efect asupra HDL-C	Nu se absorb sistemic Profilul de siguranță este bun Par sigure la femeile de vârstă fertilă Suplimentele de vitamine liposolubile pot fi necesare la copii și la femei însărcinate și la cele care alăptează
Derivații de acid fibric					
Bezafibrat Fenofibrat (Ciprofibrat) (Gemfibrozil)	Activează receptorul alfa activator al proliferării peroxizomale (PPAR-α), producând efecte variabile asupra metabolismului lipidelor	Insuficiență hepatică sau renală severă, afecțiuni ale vezicii biliare, sarcină	Miozita reversibilă, greață, predispoziție pentru formarea calculilor biliari, stare de rău nespecifică, impotență Creșterea reversibilă a creatininei cu 15% Interacțiuni medicamentoase (ex. cu statine) în cazul gemfibrozilului	Reduc LDL-C cu 0–15% Reduc trigliceridele cu 25–70% în funcție de valoarea inițială Cresc HDL-C cu 10–30% în funcție de valoarea inițială	Nu se cunoaște efectul asupra dezvoltării fătului, cu toate acestea, se va evita de femeile în vârstă fertilă Rezultate bune pentru siguranța pe termen lung și efecete cardiovasculare benefice moderate
Derivați de acid nicotinic (AN)/niacin					
Niacin cu eliberare modificată (Acipimox)	Neclar: inhibă probabil sinteza lipidelor în ficat prin efectul asupra DGAT-2	Sarcina, alăptarea	Utilizare limitată de reacțiile adverse frecvente: înroșire indusă de prostaglandină D2 și E2, greață, stare de rău, mâncărime, biochimie hepatică anormală Intoleranță la glucoză, hiperuricemie, dispepsie; poate apărea hiperpigmentare	Reduc LDL-C cu 15–20% Reduc trigliceridele cu 20–40% Cresc HDL-C cu 10–20%	Siguranță pe termen mediu bună, dar marcată de efecte adverse Câteva studii despre monoterapie Preparatele cu eliberare modificată sunt mai bune, dar necesită în continuare doze mari de aspirină pentru a reduce înroșirea
Compuși cu acizi grași					
Acizi grași omega-3 Esteri etilici ai acizilor grași Omega-3	Reduc secreția hepatică VLDL și inflamația prin FFAR-4	Se evită asocierea cu anticoagulante, deoarece timpul de sângerare este prelungit	Ocazional greață și eructare	Reduc trigliceridele în hipertrigliceridemia severă Fără efect asupra altor lipide	Siguranța pe termen lung este bună. Dovezi referitoare la rezultatele cardiovasculare ale dozelor mari
Inhibitori ai proteinei de transfer microsomal al trigliceridelor (MTP, microsomal triglyceride transfer protein)					
Lomitapide	Inhibă MTP, care este necesară pentru asamblarea VLDL și secreția hepatică	Neclar	Biochimie anormală a ficatului	Scade LDL-C cu 50% Medicament orfan autorizat numai pentru hipercolesterolemie familială homozigotă	Datele de siguranță pe termen lung sunt foarte limitate

Cadranul 24.3 Medicamente utilizate în tratamentul hiperlipidemiei—continuare

Medicament/ exemple[a]	Mecanism de acțiune	Contraindicații	Efecte adverse	Efect terapeutic	Siguranță
Inhibitori ai Proprotein convertazei subtilisin kexin-9 (PCSK-9, proprotein convertase subtilisin kexin-9)					
Alirocumab Evolocumab	Inhibă acțiunea PCSK-9 pentru a crește expresia receptorului LDL hepatic	Fobia de ace (agenți injectabili)	Mialgie (boală asemănătoare gripei), reacții la locul injecției	Reduc LDL-C cu 45–60% Au un efect de scădere modestă a trigliceridelor Efect redus asupra HDL-C	Dovezi privind siguranța bună și rezultatele cardiovasculare

[a]Medicamentele utilizate rar sunt menționate între paranteze.

HMG-CoA, hidroxi-metil-glutaril coenzima A; BCV, boli cardiovasculare; LDL (low-density lipoprotein), lipoproteină cu densitate joasă; MTP (microsomal triglyceride transfer protein), proteină de transfer microsomal al trigliceridelor; VLDL (very-low-density lipoprotein), lipoproteină cu densitate foarte joasă.

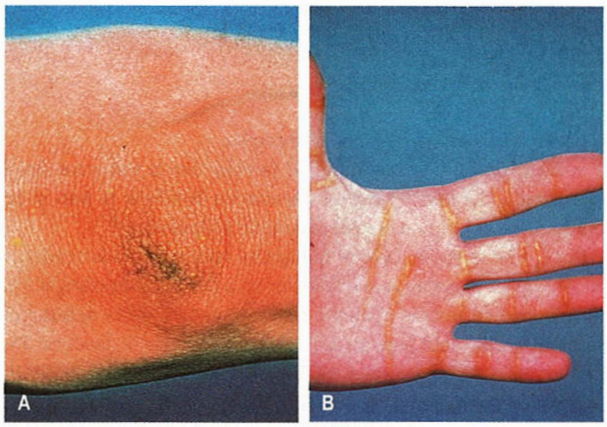


Fig. 24.5 Hiperlipidemia remnantă. (A) Xantoame tuberoase la nivelul cotului. (B) depozite lipidice în pliurile palmare.

extrem de ridicat de BCV. Poate fi suspectată la un pacient cu concentrații de colesterol și trigliceride aproape egale și prin decelarea depunerii de lipide în dermul vizibil la nivelul pliurilor palmare (xantomatoză plană, care este patognomonică) și la nivelul pielii de la nivelul genunchilor și coatelor (xantoame tuberoase) (**Fig. 24.5**). Hiperlipidemia remnantă apare, cel mai frecvent, ca urmare a asocierii unei mutații a alelelor Apo-E (ex. homozigozit pentru apoproteina E2 care determină scăderea legării de LDLR), cu un factor agravant, cum ar fi o altă hiperlipidemie primară. Diagnosticul poate fi confirmat determinând raportul trigliceride: ApoB-100, prin genotiparea Apo-E sau prin ultracentrifugare.

Tratamentul hiperlipidemiei

Dieta hipolipidică

Elementele principale ale unei diete hipolipidice sunt similare cu cele pentru diabet sau hipertensiune (vezi **Cadranul 23.10**). Măsurile specifice suplimentare sunt următoarele:

- reducerea consumului de alcool, deoarece alcoolul poate agrava tulburările lipidice primare la doze care nu ar afecta indivizii normali
- includerea alimentelor care pot reduce absorbția colesterolului, precum tărâțe sau proteine de soia.

Societățile aborigene sau cele nedezvoltate au, de obicei, un nivel al colesterolului total de 3,5–4,0 mmol/L și al LDL-C de 1,5–2,0 mmol/L. O dietă vegană poate reduce colesterolul și LDL-C cu 2 mmol/L, iar o dietă vegetariană cu 1 mmol/L, în comparație cu dieta obișnuită occidentală. Sunt disponibile mai multe „nutraceutice" sau produse sănătoase alternative care pot reduce nivelul LDL-colesterolului. Stanolii din plante sunt analogi ai colesterolului care se leagă de transportorii colesterolului intestinal și reduc absorbția colesterolului. Produsele care conțin sitostanol sau sitosterol reduc colesterolul cu aproximativ 0,35–0,5 mmol/L, dar cu variații mari interindividuale. Drojdia de orez roșu este un medicament chinezesc care conține un omolog al unei statine (monacolină A) capabilă să reducă LDL-C cu 10–20%.

Cadranul 24.4 Terapia medicamentoasă a hiperlipidemiei

Hipertrigliceridemie (predominant)	Hiperlipidemie combinată	Hipercolesterolemie (predominant)
Terapie de primă linie		
Fibrați	Fibrați	Statine: atorvastatin 20 mg inițial; atorvastatină 80 mg pentru o scădere mai mare a colesterolului sau la pacienții cu BCV
Medicamente suplimentare/alternative		
Capsule cu ulei de pește (Derivați de niacină)	Statina poate fi necesară suplimetar pentru a reduce colesterolul în mod adecvat (monitorizare atentă a durerilor musculare, creșterii creatin-kinazei sau agravarii funcției hepatice). A se evita gemfibrozilul în terapia combinată Ezetimibe (pentru a scădea suplimentar colesterolul) (Derivat de niacină pentru a scădea suplimentar colesterolul și trigliceridele)	Ezetimib dacă statina nu este tolerată sau este necesară scăderea mai importantă a LDL-C Inhibitor PCSK-9 (Rășină care leagă colesterolul) (Derivat al acidului nicotinic)

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol - lipoproteină cu densitate joasă.

Exercițiul fizic, scăderea în greutate și fumatul

Exercițiul fizic regulat, scăderea ponderală și renunțarea la fumat, reduc toate riscul de BCV, indiferent de nivelul lipidelor.

Farmacoterapie

Vezi **Cadranul 24.3** pentru clasele de medicamente utilizate pentru tratarea hiperlipidemiei și **Cadranul 24.4** pentru principiile de utilizare.

Statinele

Statinele blochează HMG-CoA reductaza, etapă limitantă de viteză în sinteza colesterolului, determinând efecte compensatorii de creștere a expresiei receptorilor LDL și, astfel, o reducere a nivelului plasmatic al colesterolului cu 20–50%. Statinele reduc evenimentele cardiovasculare cu 21% per 1 mmol/L reducere a LDL-C. Efectele lor adverse sunt rare, reversibile și apar la 1–2% dintre indivizi, în general în primele săptămâni de la începerea tratamentului. Durerile musculare generalizate (mialgia) sunt cele mai frecvente, ocazional indicând miozita dacă creatinkinaza (CK) este crescută și rar indică rabdomioliză în cazuri severe (CK >5.000 UI/L). Există un efect farmacogenetic pentru unele statine datorită unor mutații ale transportorului *SLCO1B1*, care determină creșterea absorbției intestinale a statinei, ceea ce duce la un nivel plasmatic mai ridicat și o toxicitate crescută.

Cadranul 24.5 Clasele de medicamente potențiale pentru terapia hiperlipidemiei în studiile clinice

Clasa de medicamente	Mecanism de acțiune
Inhibitori ai adenozin trifosfat (ATP)-citrat liazei ex. acidul bempedoic	Inhibă activitatea ATP-citrat lizei, o enzimă hepatică care precede HMG-CoA reductaza în calea de sinteză a colesterolului. În prezent, studii de fază 2b/3
Inhibitori ai Proprotein convertazei subtilisin kexin-9 (PCSK-9) ex. inclisiran	Molecule de ARN mic de interferență (siRNA, small interfering RNA) care blochează PCSK-9 și reduc LDL-C cu 50%. Administrare la interval de 3–6 luni. Studii clinice de fază 3 privind rezultatele cardiovasculare (ORION-4) în desfășurare.
Terapie antisens anti-lipoproteina(a) ex. Apo(a)Lrx	Inhibă formarea lipoproteinei(a) în ficat. Reduce Lp(a) cu 80%. Studii clinice de fază 3 în curs

HDL (high-density lipoprotein), lipoproteină cu densitate înaltă; LDL (low-density lipoprotein), lipoproteină cu densitate joasă; Lp(a), lipoproteina(a); ARN (RNA, ribonucleic acid), acid ribonucleic.

Medicamente hipocolesterolemiante cu acțiune la nivel intestinal

Ezetimib este un medicament cu acțiune intestinală care se leagă de proteina Niemann–Pick C1-Like 1 (NPC1L1) care este transportor de colesterol la nivel duodenal. Această moleculă este, de asemenea, situsul de legare pentru sitosterol. Ezetimib reduce colesterolul plasmatic cu 20% și s-a demonstrat că reduce evenimentele cardiovasculare atunci când este adăugat la terapia cu statină.

Sechestranții de acizi biliari (ex. colesevelam) sunt medicamente care leagă acizii biliari prevenind formarea micelelor și reducând astfel absorbția intestinală a colesterolului. Acestea reduc colesterolul cu 15–20% și există unele dovezi ale rezultatelor cardiovasculare din studiile anterioare cu monoterapie, dar nu au date privind rezultatele cardiovasculare în epoca statinelor. Sunt asociate frecvent cu reacții adverse gastrointestinale importante și în prezent sunt rareori folosite în afara bolilor hepatice asociate cu hipercolesterolemie.

Inhibitorii de PCSK9

PCSK9 este implicat în reducerea expresiei LDLR. Anticorpii antiPCSK9 (ex. alirocumab) reduc LDL-C cu 40–60% și s-a demonstrat că reduc evenimentele cardiovasculare. Aceste medicamente sunt utilizate ca terapie de linia a treia în hipercolesterolemia familială, BCV severă progresivă sau la pacienții intoleranți la multiple statine.

Fibrații

Fibrații sunt regulatori ai genei receptorului alfa activator al proliferării peroxizomale (PPAR-α). Acestea reduc trigliceridele prin creșterea sintezei de LPL, reducerea sintezei de Apo C3, promovând clearance-ul particulelor bogate în trigliceride (ex. VLDL), și pot crește Apo-A1. Acestea au un efect moderat în reducerea evenimentelor cardiovasculare.

Acizii grași Omega-3

Aceste preparate (adesea denumite uleiuri de pește) includ acizii grași esențiali, acidul docosahexaenoic (DHA) și acidul eicosapentaenoic (EPA). Acestea se leagă de receptorii specifici ai acizilor grași liberi (FFAR-4) pentru a influența căile lipidelor și inflamației. Acestea exercită efecte proporționale cu doza în reducerea trigliceridelor cu 20–50%. Efectele lor în prevenirea BCV sunt controversate cu rezultate conflictuale. Dozele mici la pacienții cu risc scăzut par să nu fie eficiente, dar doze mari de EPA la pacienții cu risc crescut par să reducă evenimentele cardiovasculare.

Noile clase de medicamente hipolipemiantee sunt enumerate în **Cadranul 28.5**.

Screening

Boala cardiovasculară (BCV) secundară aterosclerozei este frecventă. Majoritatea pacienților cu hiperlipidemie sunt asimptomatici și nu prezintă semne clinice. Practicile de screening pentru BCV variază de la o țară la alta, de la screening țintit, la programe sistematice care vizează persoane cu vârsta mai mare de 40 de ani. Screeningul țintit al tulburărilor lipidice este justificat la persoanele cu:

- istoric familial de boli coronariene (în special înainte de vârsta de 60 de ani)
- istoric familial de tulburări lipidice
- prezența semnelor fizice, ex. xantoame sau xantelasme la orice vârstă; sau arc cornean înainte de vârsta de 40 de ani
- diabetul zaharat
- hipertensiune
- obezitate
- pancreatita acută
- pacienți în terapie de substituție renală.

În cazul în care un membru al familiei are o tulburare lipidică monogenică, cum ar fi hipercolesterolemia familială, la frați și copii trebuie să se determine nivelul plasmatic al lipidelor.

Bolile severe acute, cum ar fi infarctul miocardic, induc reducerea concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pe o perioadă de până la 3 luni. Profilele lipidice trebuie evaluate fie în 48 de ore de la debutul unui infarct miocardic acut (înainte ca modificările să apară), fie după 3 luni. Concentrațiile de colesterol și HDL-colesterol nu se schimbă în mod semnificativ postprandial, astfel încât screeningul se efectuează folosind probe de sânge recoltate în orice moment al zilei pentru colesterol, trigliceride și HDL-colesterol. La pacienții cu hipertrigliceridemie moderată trebuie repetat profilul lipidic în condiții de post (a jeun).

Tratamentul hipertrigliceridemiei

O concentrație serică a trigliceridelor sub 2,0 mmol/L este considerată normală. În intervalul 2,0–6,0 mmol/L, nu este necesară o intervenție terapeutică specifică, cu excepția cazului în care există asociați factori de risc cardiovascular, în special antecedente familiale semnificative de BCV precoce sau un risc cardiovascular calculat crescut. Pacienții trebuie informați că au o modificare minoră a lipidelor; și trebuie oferită consiliere cu privire la optimizarea stilului de viață și scăderea ponderală în cazul persoanelor cu obezitate. Cele mai frecvente cauze sunt asociate cu steatoză hepatică (transaminaze crescute moderat, gama-glutamil transferază (GGT) crescută și raport trigliceride: HDL-colesterol crescut). La unele persoane consumul de alcool chiar și moderat poate induce creșterea producției de VLDL la nivel hepatic, astfel încât se recomandă abstinență. Unele medicamente, inclusiv tiazidele în doze mari, estrogenii și glucocorticoizii, pot avea efecte similare la pacienții susceptibili.

Dacă concentrația trigliceridelor rămâne peste 6,0 mmol/L în condițiile optimizării stilului de viață, terapia farmacologică se impune (vezi **Cadranele 28.3** și **28.4**). Hipertrigliceridemia severă asociată cu tulburări ale căii LPL poate necesita restricționarea grăsimilor alimentare la 10–20% din necesarul caloric total, administrarea medicamentelor din categoria celor „orfane" și utilizarea la gătit a preparatelor speciale de trigliceride cu lanț mediu, în locul uleiului sau grăsimii, deoarece acestea nu sunt absorbite prin chilomicroni (vezi p. 744).

Tratamentul hipercolesterolemiei (fără hipertrigliceridemie)

Hipercolesterolemia familială

Pacienții necesită adesea consiliere nutrițională și tratament cu mai mult de un medicament care scade colesterolul încă din adolescență. Ezetimibul este adesea adăugat la terapia cu statine **Cadranele 28.3** și **28.4**) iar inhibitorii PCSK9 sunt folosiți în cazuri refractare severe.

Prevenția primară la persoanele cu diabet zaharat tip 2

Terapia hipolipemiantă cu statine în doze moderate, sau alternative terapeutice menționate mai sus, sunt utilizate în mod obișnuit la persoanele asimptomatice cu diabet zaharat tip 2, cu vârstă mai mare de 40 ani, cu excepția cazului în care LDL-C este deosebit de scăzut (<1,8 mmol/L). La acești pacienți riscul cardiovascular calculat depășește de obicei 10% pe 10 ani.

Prevenția primară la persoanele fără diabet

Terapia hipolipemiantă cu o doză moderată de statină, în prima instanță, este recomandată persoanelor la care optimizarea stilului de viață nu a fost eficientă și al căror risc cardiovascular calculat depășește 10% în următoarea decadă.

Prevenția secundară

Tratamentul cu statine cu potență crescută în doză mare este recomandat pentru orice pacient cu boală macrovasculară cunoscută (boală coronariană, atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral, boală arterială periferică), indiferent de nivelul colesterolului total sau LDL-C. Ținta terapeutică recomandată este colesterol total sub 4,0 mmol/L și LDL-C sub 2 mmol/L; sau alternativ, se poate utiliza doza maximă de statină tolerată. Dacă o statină nu este tolerată, se încearcă combinații de alți agenți (vezi **Cadranul 28.4**).

Tabele de predicție a riscului

Riscul de BCV este de obicei multifactorial. Un nivel crescut izolat al unui factor de risc poate să nu justifice tratamentul decât dacă valorile sunt extreme (ex. percentila 95). Studiile epidemiologice identifică în mod constant vârsta, sexul, fumatul, prezența diabetului zaharat tip 2, hipertensiunea arterială și raportul colesterolul total : colesterolul HDL ca factori de risc primari. Factorii de risc auxiliari, cum ar fi istoricul familial de BCV prematură, pot adăuga eficiență predictivă în unele cazuri. Diagramele de calcul al riscului cardiovascular se bazează pe studii populaționale pentru a prezice riscul individual (vezi p. 1080). Acesta este întotdeauna o metodă estimativă. Cele mai comune diagrame estimează fie mortalitatea cardiovasculară (Europa), fie evenimentele cardiovasculare (USA ASCVD, UK NICE), pe o perioadă de 10 ani, 30 de ani sau pe toată durata de viață. Acestea nu sunt aplicabile în populațiile cu vârsta sub 40 de ani sau mai mari de 75 de ani, deoarece riscul de BCV este determinat în principal de vârstă. În general, un risc de 20% este considerat indicație pentru tratamentul medicamentos, în timp ce la pacienții cu un risc mai mare de 10% ar trebui consiliere cu privire la optimizarea stilului de viață și apoi stabilite riscurile și beneficiile tratamentului medicamentos dacă nu se observă nicio îmbunătățire semnificativă. La persoanele tinere, deciziile terapeutice se bazează adesea pe risc relativ crescut determinat de antecedentele heredocolaterale, în timp ce la pacienții mai în vârstă, co-morbiditățile și speranța de viață sunt factori importanți de luat în considerare. În unele țări, tehnicile de imagistică, cum ar fi scorul de calciu coronarian, sunt utilizate pentru a sabili riscul de BCV în cazurile borderline.

Tratamentul hiperlipidemiei combinate

Hipertrigliceridemia crește riscul de BCV indiferent de concentrația colesterolului. Terapia este reprezentată de dietă în primă instanță și apoi terapie farmacologică, dacă este necesar. Statinele sunt de primă linie la pacienții cu trigliceride mai mici de 8 mmol/L, în timp ce fibrații sunt folosiți ca prima opțiune pentru niveluri mai mari ale trigliceridelor. Terapia combinată este deseori necesară (vezi **Cadranul 28.4**).

Alte tulburări lipidice

Hipolipidemia

Niveluri scăzute ale lipidelor pot fi întâlnite în malnutriția protein-calorică severă. De asemenea, sunt întâlnite ocazional în sindromul de malabsorbție severă și în limfangiectazia intestinală.

Hipobetalipoproteinemia (vezi **Cadranul 28.2**) este o afecțiune familială benignă, nivelul colesterolului fiind în intervalul 1–3,5 mmol/L. Cauze rare includ mutații ale Apo-B, PCSK9 și Apo3.

Abetalipoproteinemia

Este descrisă la pagina 1196.

Lecturi suplimentare

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397–1405.
Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17093.
Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302:1993–2000.
Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018:139:e1046-e1081.
Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41:111–188.
Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g4356.
Van Horn L, Carson JA, Appel LJ et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e505–e529.

BOLILE METABOLICE EREDITARE (BME)

BME, cunoscute anterior ca erori înnăscute de metabolismului, sunt un grup eterogen de boli monogenice complexe care apar ca urmare a unei afectări a activității unei enzime implicate în una sau mai multe căi metabolice. Există sute de boli, numărul bolilor cunoscute crescând anual. Deși sunt rare ca entități individuale, acestea sunt frecvente din punct de vedere colectiv, cu prevalență raportată variind de la 1 la 800 la 1/2.500 de nașteri. BME sunt mai frecvente în populațiile în care există consanguinitate. Mutații specifice se găsesc în societățile provenite din populații ancestrale mici, unde căsătoria între persoane care provin din aceeași familie și fluctuația genetică ulterioară cresc prevalența BME specifice, în special în populațiile izolate geografic sau cultural.

Semnele și simptomele clinice apar din cauza acumulării precursorilor substratului sau din cauza deficitelor enzimatice. Majoritatea BME sunt diagnosticate în copilărie, dar există o frecvență din ce în ce mai mare a diagnosticării la vârstă adultă, tabloul clinic putând diferi de cel observat în cazurile pediatrice. Pacienții se pot prezenta la secția de urgență cu o decompensare metabolică acută sau la orice ambulatoriu de specialitate cu probleme legate fie de o BME diagnosticată anterior, fie de o BME încă nediagnosticată.

Pacienții adulți din departamentele pentru BME sunt reprezentați de:

- pacienții diagnosticați cu BME în copilărie care sunt transferați în departamentele pentru adulți (screeningul nou-născuților, diagnosticul precoce și terapiile specifice au ameliorat prognosticul și supraviețuirea, însă cu sechele care necesită asistență medicală continuă; riscul de apariție a majorității bolilor legate de vârstă este cel puțin la fel de mare la acești pacienți ca în populația generală)
- pacienții diagnosticați cu BME la vârsta adultă (reprezintă până la 40% din pacienții evaluați în centrele dedicate BME pentru adulți, conform sondajului din 2006).

În această secțiune vor fi abordate manifestările clinice acute al căror diagnostic diferențial implică o BME. De asemenea, vor fi prezentate detaliat câteva BME frecvente, majoritatea tratabile. Incidența

estimată a BME s-a menționat de fiecare dată când a fost disponibilă (pe măsură ce speranța de viață se îmbunătățește, prevalența acestor afecțiuni va fi semnificativ mai mare decât incidența).

Considerații speciale

Pacienții cu BME pot avea riscuri specifice legate de sarcină, intervenții chirurgicale sau anestezie. Prin urmare, orice sarcină sau intervenție chirurgicală trebuie discutată în avans cu un medic specialist în boli metabolice, pentru a permite elaborarea unui plan personalizat de naștere/tratament chirurgical.

Testele genetice, incluzând paneluri multigenice de testare, secvențierea întregului exom și a întregului genom, devin instrumente de diagnosticare aproape de primă linie și pot extinde spectrul BME atât în ceea ce privește prezentările fenotipice ale BME existente cât și în ceea ce privește identificarea unor noi boli.

Formele acute ale BME

Pacienții cu BME preexistentă sau cu BME nediagnosticată se pot prezenta cu manifestări acute în serviciul de urgență, ca urmare a decompensării metabolice precipitate de anumiți factori metabolici declanșatori, incluzând:

- stări hipercatabolice, cum ar fi boli intercurente sau intoleranță digestivă pentru alimente și lichide
- travaliu și perioada postpartum
- lipsa complianței la terapia pentru BME
- droguri (terapeutice sau recreative), inclusiv alcool
- schimbarea regimului alimentar.

Tratamentul formelor acute ale erorilor înnăscute de metabolism

BME preexistentă

Pacienții cu risc de decompensare vor avea adesea cu ei un plan de tratament de urgență oferit de centrul metabolic de specialitate. Pacienții ar trebui să aibă prescris un regim de urgență (RU), potrivit pentru afecțiunea lor, pe care să-l folosească atunci când starea generală este alterată. RU presupune, de obicei, ingestia a 200 mL băutură ce conține polimeri de glucoză 25%, consumată la interval de 2 ore, pacienții fiind instruiți să se prezinte la spital pentru tratament intravenos și tratament ulterior dacă nu pot tolera RU oral, dacă starea se agravează în ciuda administrării RU oral sau dacă starea generală nu se îmbunătățește. RU intravenos presupune de obicei perfuzia i.v. a unei soluții de glucoză 10%, cu un ritm de 2 mL/Kg pe oră.

Departamentele de urgență ar trebui să se asigure că acești pacienți sunt considerați „urgență prioritară" și tratamentul și investigațiile trebuie instituite fără întârziere conform planului. În timp ce tratamentul prompt se asociază adesea cu un prognostic bun, o întârziere poate duce la deteriorarea neurologică permanentă sau la deces. De asemenea, trebuie investigați și tratați factorii metabolici declanșatori ai decompensării acute. RU pentru afecțiuni metabolice obișnuite sunt disponibile online, de exemplu, pe site-ul Grupului Britanic pentru boli metabolice ereditare (BBMEG, British Inherited Metabolic Disease Group) (consultați secțiunile Lecturi suplimentare și Site-uri web importante). Ar trebui depuse toate eforturile pentru a contacta centrul metabolic al pacientului pentru consiliere cât mai curând posibil, în mod ideal în prima oră (multe centre metabolice, inclusiv în Marea Britanie, oferă consultanță 24/7).

BME suspectată

În cazul pacienților care prezintă encefalopatie, manifestări psihiatrice, tulburări acido-bazice, rabdomioliză, convulsie atipică sau accident vascular cerebral, trebuie să se ia în considerare un diagnostic de BME dacă nu există un diagnostic alternativ mai comun. Un istoric personal și/sau familial sugestiv, prezența unuia sau mai multor factori metabolici declanșatori, un istoric de aversiune la anumite grupe alimentare, cum ar fi proteinele sau istoricul recent de diete de excludere (dietele cu conținut scăzut de carbohidrați/ conținut crescut de grăsimi și proteine) ar trebui să avertizeze medicii cu privire la o BME ca etiologie. Trebuie efectuat un screening metabolic uzual. Modificările biochimice pot fi evidente doar în timpul unui episod acut. Prin urmare, la prezentare trebuie prelevate probe pentru un screening metabolic acut, uzual (**Cadranul 24.6**) Se impune solicitarea consilierii de specialitate și inițierea tratamentului cât mai curând posibil, dacă se suspectează o BME.

Manifestările clinice care trebuie să sugereze o BME includ tulburările descrise mai jos.

Encefalopatia

BME trebuie luată în considerare la toți adulții care se prezintă cu encefalopatie.

Atât pacienții cu BME cunoscută, cât și cei cu o BME încă nediagnosticată se pot prezenta pentru prima dată la vârsta adultă cu encefalopatie. Encefalopatia metabolică apare cel mai frecvent secundar hiperamoniemiei. Prin urmare, această afecțiune trebuie exclusă de urgență.

Tulburări ale metabolismului amoniacului

Amoniacul este un produs al catabolismului proteic. Este detoxifiat în ficat prin conversie în uree prin intermediul ciclului ureei și, ulterior, excretat la nivelul rinichilor. Trebuie să se suspecteze un diagnostic de BME, cel mai adesea un defect al ciclului ureei, la pacienții la care au fost excluse alte cauze mai frecvente de hiperamoniemie, cum ar fi bolile hepatice decompensate și medicamente. Hiperamoniemia prelungită este asociată cu deficit neurologic permanent și deces. Deoarece diagnosticul și tratamentul prompt pot stopa progresia, amoniacul trebuie inclus în investigațiile de screening de primă linie pentru orice pacient care prezintă simptome de encefalopatie. Probele de amoniac sunt instabile și trebuie colectate pe gheață și expediate imediat în laborator. Dacă hiperamoniemia este confirmată, tratamentul poate și trebuie început înainte de a se stabili BME care determină hiperamoniemia.

Principalele principii de tratament sunt:

- prevenirea catabolismului administrând RU i.v. (acest lucru se poate face înainte ca nivelurile de amoniac să fie cunoscute dacă indicele de suspiciune este ridicat)
- reducerea nivelului plasmatic al amoniacului cât mai repede posibil – cel mai eficient se realizează prin hemofiltrare/hemodializă la pacienții simptomatici
- dreducerea încărcării proteice prin oprirea temporară a aportului exogen de proteine (acest lucru se poate face înainte de a cunoaște nivelul amoniacului dacă indicele de suspiciune este ridicat); restricția proteică totală nu trebuie menținută mai mult de 48 de ore
- uutilizați chelatori de amoniac precum benzoatul de sodiu/fenilbutiratul imediat ce sunt disponibili.

Ghidurile publicate „Tulburări ale ciclului ureei – tratamentul situațiilor de urgență" sunt disponibile pe site-ul BBMEG (consultați secțiunea Site-uri web importante). Trebuie să se solicite consiliere de la un centru specializat în BME pentru a stabili tratamentul și investigațiile ulterioare.

Rabdomioliza

Deși traumele și medicamentele sunt cauzele cele mai frecvente ale rabdomiolizei, BME, cum ar fi boala de stocare a glicogenului tip 5 (vezi **Cadranul 24.11**) sau tulburările metabolismului acizilor grași (vezi **Cadranul 24.12**) ar trebui luate în considerare la pacienții cu episoade

Cadranul 24.6 Teste uzuale și suplimentare în bolile metabolice ereditare preexistente sau suspectate

Investigații	Momentul investigației și semnificația clinică
Screening metabolic uzual	
HLG, profiluri renale, hepatice și osoase, PCR, amoniac, lactat, glicemie, cetone (beta-hidroxibutirat și acizi grași liberi), gaze din sângele venos, CK, acid uric	La prezentare Laboratoarele care deservesc departamentele de urgență ar trebui să transmită rezultatele acestor teste într-o oră, la orice oră din zi sau din noapte, pentru a permite un tratament prompt
Evaluarea metabolismului vitaminei B_{12} (de preferință incluzând vitamina B_{12} activă (transcobalamină și acid metilmalonic), homocisteină și folat)	La prezentare Valorile patologice pot fi sugestive pentru BME ale metabolismului cobalaminei și a folatilor, care sunt în întregime tratabile
2 vacutainere Litiu Heparină cu 5 mL sânge, pentru dozarea aminoacizilor plasmatici și acilcarnitinei	La prezentare
Urină colectată într-un recipient universal de 15 mL pentru acizi organici urinari (AO)	La prezentare
Teste suplimentare de luat în considerare	
Dacă se efectuează o puncție lombară și se suspectează BME trebuie trimise: - o parte din cantitatea de LCR in vacutainer Fluoride/Oxalate pentru dozarea lactatului și glucozei - o parte din cantitatea de LCR într-un tub simplu la laborator pentru a fi stocată pentru investigații suplimentare, dacă sunt necesare Probele de plasmă recoltate în vacutainere Litiu Heparină și Fluoride/Oxalate trebuie trimise la laborator împreună cu probele de LCR Rezultatele LCR pot fi interpretate numai prin comparație cu nivelurile de ser/plasmă	De preferință se discută cu un centru de boli metabolice înainte de a preleva probele. Dacă nu se poate contacta un centru, probele se pot preleva și trimite la laborator pentru a fi stocate. Consimțământul informat trebuie luat în prealabil, conform ghidurilor locale.
Trebuie luată în considerare trimiterea a două probe de 5 mL sânge integral, recoltat în vacutainer EDTA, pentru analiza ADN-ului și separarea celulelor albe	De preferință se discută cu un centru de boli metabolice înainte de a preleva probele. Dacă nu se poate contacta un centru, probele se pot preleva și trimite la laborator pentru a fi stocate. Consimțământul informat trebuie luat în prealabil, conform ghidurilor locale.
Biopsia cutanată – ADN-ul poate fi extras din fibroblastele cultivate dintr-o biopsie cutanată (chiar și până la 24 ore postmortem dacă este sterilă). Diagnosticul postmortem al persoanelor care decedează din cauză unei BME suspectă poate permite screeningul altor membri ai familiei, precum și confirmarea cauzei de deces.	De preferință se discută cu un centru de boli metabolice înainte de a preleva probele. Dacă nu se poate contacta un centru, probele se pot preleva și trimite la laborator pentru a fi stocate. Consimțământul informat trebuie luat în prealabil, conform ghidurilor locale.
Biopsie tisulară – musculară/hepatică/renală și cardiacă – dacă este indicată	De preferință se discută cu un centru de boli metabolice înainte de a preleva probele. Dacă nu se poate contacta un centru, probele se pot preleva și trimite la laborator pentru a fi stocate. Consimțământul informat trebuie luat în prealabil, conform ghidurilor locale.

CK, creatinkinază; PCR, proteina C reactivă; LCR, lichid cefalorahidian; EDTA, ethylene-diamine-tetra-acetic acid; HLG, hemoleucogramă.

recurente sau un istoric sugestiv. Trebuie prelevate probe pentru screening metabolic acut, inclusiv creatinkinază. Pe lângă tratamentul standard pentru rabdomioliză, pacienții cu rabdomioliză indusă de BME vor beneficia de RU i.v.

Accidentul vascular cerebral

Accidentele vasculare trombotice la adulții tineri sau tromboza sinusului cerebral impun măsurarea nivelului plasmatic al homocisteinei pentru a exclude tulburările de metabolism ale homocisteinei/folatului, în special deoarece acestea pot fi tratate.

BME, cum ar fi tulburările mitocondriale și boala Fabry ar trebui să fie luate în considerare, de asemenea, la pacienții cu accident vascular cerebral la care simptomele sau imagistica nu indică un teritoriu vascular definit.

Hipoglicemia

Deși hipoglicemia este o modalitate frecventă de prezentare în perioada neonatală/a copilăriei în cazul bolilor de stocare a glicogenului (BSG) (vezi **Cadranul 24.11**) și al tulburărilor de oxidare a acizilor grași (FAOD, fatty acid oxidation disorders) (vezi **Cadranul 24.12**), la adulți hipoglicemia este o modalitate rară de prezentare. Cu toate acestea, s-au raportat câteva cazuri de pacienți cu BME, cum ar fi mutațiile activatoare ale glucokinazei, care se prezintă pentru prima dată la vârsta adultă cu hipoglicemie. Întrucât este eminamente tratabil, diagnosticul trebuie luat în considerare și exclus. Dozarea insulinei/peptidului C și un screening metabolic în momentul hipoglicemiei vor oferi indicii importante de diagnostic.

Acidoza

Acidoza cu o creștere inexplicabilă a găurii anionice poate fi sugestivă pentru o BME. Hiperlactatemia, hiperamoniemia sau cetoza fără hiperglicemie pot fi toate indicii diagnostice. Dacă se suspectează o BME, la prezentarea pacientului, clinicienii trebuie să preleveze probe pentru un screening metabolic acut, inclusiv gaze sanguine, bicarbonat, glicemie și lactat.

Bolile mitocondriale

Funcția mitocondrială este reglată de interacțiunea dintre genele nucleare care codifică aproape 1500 de proteine mitocondriale și cele 37 de gene mitocondriale (vezi p. 19). Astfel, bolile mitocondriale (BM) pot fi cauzate de defecte în genomul mitocondrial, transmise pe linie maternă sau de defecte în genomul nuclear cu transmitere Mendeliană. De asemenea, pot să apară mutații *de novo*.

Fiecare celulă nucleată din corp conține între 100 și 10.000 de mitocondrii care sunt responsabile pentru generarea de ATP prin fosforilarea oxidativă. Prin urmare, disfuncția mitocondrială duce la manifestări clinice secundare disfuncției celulare și moartea prematură a celulelor ca urmare a deficitului de energie. BM nu sunt atât de rare, cu o incidență raportată de 1 la 4.300 în Marea Britanie. S-a considerat că BM

Cadranul 24.7 Caracteristici clinice care ar trebui să sugereze o boală mitocondrială[a]

Sistem	Caracteristici clinice
Neurologic	Ataxie/episoade stroke-like (predominant occipital)/convulsii/mioclonie/neuropatie/miopatie/migrene/encefalopatie/modificări RMN sugestive pentru boala mitocondrială
Manifestări cardiace	Cardiomiopatie/tulburări de conducere/sindromul Wolff-Parkinson-White
Endocrine	Diabet, în special la pacienții cu antecedente materne de diabet, hipoacuzie neurosenzorială sau o asociere fenotip/modificări biochimice care nu este tipică insulinorezistenței
Oculare	Ptoză palpebrală/oftalmoplegie/retinopatie pigmentară/cataractă/atrofie optică
Hipoacuzie neurosenzorială	Debut precoce, bilateral, cu istoric familial matern semnificativ
Gastrointestinale	Dismotilitate manifestată prin vărsături/constipație
Alte modificări biochimice	Poate să fie crescut lactatul plasmatic/creatinkinaza

[a]Dacă nu există o altă cauză.

Cadranul 24.8 Principalele sindroame caracteristice bolii mitocondriale

Sindrom	Transmitere	Caracteristici importante	Alte caracteristici
Paraplegia spastică tip 7 (SPG7) (6/100.000)	AR	Paraparezăspastică	Dizartrie/disfagie/nistagmus
Oftalmoplegie externă progresivă (PEO)	AD/AR Mitocondrial Sporadic	Oftalmoplegie/ptoză	Disfagie/miopatie/intoleranță la efort
Atrofie optică tip 1 (OPA1)	AD	Atrofie optică/oftalmoplegie	Hipoacuzie neurosenzorială/ataxie/neuropatie
Encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade stroke-like (MELAS)	Mitocondrial	Diabet Hipoacuzie neurosenzorială Acidoză lactică Encefalopatie	
Neuropatia optică ereditară Leber (LHON)	Mitocondrial	Atrofie optică la vârsta adultă precoce	Tulburări de kinetică, tremor, tulburări de conducere cardiacă

AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv.

care se diagnostichează la vârsta adultă, sunt cauzate de mutații ale genomului mitocondrial; în prezent, este din ce în ce mai evident că aproximativ 25% din bolile mitocondriale care se diagnostichează la vârsta adultă pot fi secundare mutațiilor ale genomului nuclear.

Pacienții se pot prezenta cu un fenotip variabil, cu una sau mai multe manifestări clinice asociate cu boala mitocondrială, care variază în severitate și cronologie (**Cadranul 24.7**). Pacienții pot prezenta uneori sindroame clinice bine definite care sunt asociate cu o anumită mutație nucleară sau mitocondrială (**Cadranul 24.8**). Medicii generaliști ar trebui să ia în considerare boala mitocondrială la pacienții cu antecedente familiale sugestive și boală multisistemică, la cazurile la care au fost excluse cauze mai frecvente. Investigațiile trebuie să includă glicemia, lactatul, acilcarnitina și creatinkinaza.

Diagnostic

Deși explorările biochimice pot fi sugestive, diagnosticul pozitiv necesită investigații de specialitate, inclusiv biopsie tisulară (cel mai adesea musculară) și testare genetică.

Tratament

În prezent nu sunt disponibile terapii specifice pentru boala mitocondrială, deși există studii clinice în desfășurare. Tratamentul este în mare măsură suportiv, incluzând supravegherea și tratamentul comorbilităților asociate cu BM, precum diabetul și bolile cardiace. Pacienților trebuie să li se ofere consiliere genetică și ar trebui să existe un istoric genealogic detaliat pentru a asigura testarea corespunzătoare a rudelor cu risc. Datorită existenței opțiunii donării mitocondriale, ar trebui să se abordeze opțiunile de reproducere.

Boli ereditare ale metabolismului proteic

Fenilcetonuria

Fenilcetonuria (FCU; incidență 1:20.000 la nivel mondial) este o tulburare autozomal recesivă a metabolismului aminoacizilor cauzată de o mutație bi-alelică a genei fenilalanin-hidroxilazei. Este cea mai frecventă BME întâlnită în centrele metabolice de specialitate din Europa, unde incidența este cea mai mare (de la 1/5.000 la 1/15.000 la copiii albi de origine europeană). Se caracterizează prin niveluri ridicate ale fenilalaninei în sânge, iar dacă tratamentul se instituie tardiv, pot apare dizabilități intelectuale severe. Tratamentul precoce în primele zile de viață are ca rezultat o dezvoltare normală. Multe țări, inclusiv Marea Britanie, oferă screeningul nou-născutului pentru FCU, cu scopul de a începe terapia în primele 2 săptămâni de viață. Obiectivul terapeutic este de a menține nivelul fenilalaninei sub țintele terapeutice, care pot varia ușor între țări. Țintele terapeutice din Marea Britanie sunt aliniate la recomandările ghidurilor europene, care pledează, pentru restricția aportului fenilalaninei tot restul vieții. Strategia terapeutică este reprezentată de o dietă cu conținut redus de proteine naturale, combinată cu suplimente (proteine fără fenilalanină, vitamine și minerale) și alimente cu conținut scăzut de proteine, disponibile pe bază de prescripție. Nivelurile crescute ale fenilalaninei în timpul sarcinii pot determina microcefalie, dizabilitate intelectuală semnificativă, defecte cardiace și retard de creștere la copil. Prin urmare, femeile sunt consiliate să evite o sarcină neplanificată. Țintele terapeutice pentru preconcepție și sarcină sunt semnificativ mai mici decât țintele pentru adulți și necesită o monitorizare atentă/tratament de către centrele de specialitate. Sarcina neplanificată la o femeie cu FCU este o situație de urgență medicală și aceasta fiind îndrumată la un centru de boli metabolice pentru a permite începerea tratamentului/discutate opțiunile în 24 de ore. Medicii generaliști din Marea Britanie se pot aștepta să aibă în evidență unul sau mai mulți pacienți cu FCU. Cei mai vârstnici pacienți diagnosticați prin screeningul nou-născutului în Marea Britanie au vârsta de aproape 50 de ani. Prin urmare, clinicienii se pot aștepta să-i întâlnească ocazional în practica lor de rutină, prezentând alte boli comune, care nu sunt legate direct de FCU.

Alte BME comune ale metabolismului proteic sunt enumerate în **Cadranul 24.9**.

Boli ereditare de stocare lizozomală

Lizozomii au un rol important în turnoverul celular. Funcția lor principală este de a degrada macromoleculele complexe în monomeri simpli și de a transporta acești monomeri din lizozom în citosol pentru reciclare.

Orice perturbare a acestui proces determină boala de stocare lizozomală (BSL). BSL ereditare sunt unele dintre cele mai frecvente BME întâlnite în centrele de boli metabolice care tratează pacienți adulți, boala Gaucher și Fabry fiind cel mai des întâlnite. Unele dintre aceste afecțiuni se pot manifesta pentru prima dată la vârsta adultă. Prognosticul este variabil, depinzând de activitatea reziduală a enzimelor. Terapii specifice sunt acum disponibile pentru o serie de BSL, și, prin urmare, este important ca medicii clinicieni să ia în considerare BSL la pacienții care prezintă simptome sugestive. Câteva BSL frecvente și terapiile specifice sunt enumerate în **Cadranul 24.10.**

Boli ereditare ale metabolismului carbohidraților

Bolile de stocare a glicogenului (glicogenoze)

Bolile de stocare a glicogenului (BSG) se referă la un grup de BME în care este afectată fie utilizarea glucozei (glicoliza), fie mobilizarea glicogenului (glicogenoliza sau transportul glicogenului). Glicogenul este un polimer al glucozei stocat predominant în mușchi și ficat. Pacienții prezintă simptome determinate de disponibilitatea scăzută a glucozei pentru generarea de ATP și/sau acumularea anormală a glicogenului și afectarea altor căi metabolice interconectate. Există tratamente eficiente pentru o serie de BSG, iar tratamentul precoce ameliorează semnificativ prognosticul. BSG pot fi clasificate în general pe baza organelor afectate predominant. Unele dintre principalele BSG sunt enumerate în **Cadranul 24.11.** Câteva alte BME ale metabolismului carbohidraților pentru care există opțiuni terapeutice sunt enumerate în **Cadranul 24.12**.

Boli ereditare induse de deficitul oxidării acizilor grași

Calea oxidării acizilor grași oferă o sursă alternativă importantă de energie, prin utilizarea lipidelor în situații precum perioada interprandială, exercițiul fizic sau afecțiuni intercurente în care aportul de glucoză poate fi inadecvat. Descrierea detaliată a procesului nu reprezintă obiectivul acestei cărți. Succint, acesta implică:

- conversia acizilor grași în acil-CoA înaintea traversării membranei plasmatice
- intrarea acil-CoA în mitocondrii prin intermediul carnitinei ca și transportor
- beta-oxidarea acil-CoA la acetil CoA sub acțiunea dehidrogenazelor mitocondriale
- transferul electronilor prin dehidrogenaze în lanțul respirator prin intermediul trasportorilor de electroni.

Acetil-CoA este utilizată fie pentru a genera corpi cetonici (un substrat energetic alternativ pentru creier), fie pentru producerea directă de ATP prin ciclul Krebs (ex. în mușchiul scheletic). Defecte apărute în orice etapă a acestei căi determină tulburări de oxidare a acizilor grași. Caracteristicile tipice ale FAOD includ hipoglicemie hipocetogenă, cardiomiopatie și miopatie cu/fără rabdomioliză. Deși sunt diagnosticați în copilărie, unii pacienți se pot prezenta pentru prima dată la vârstă adultă (**Cadranul 24.13**) cu miopatie și/sau rabdomioliză. Spre deosebire de BSG tip 5, simptomele apar de obicei după un exercițiu prelungit, un post prelungit sau în timpul unei boli intercurente, care duce la o stare hipercatabolică. Odată ce diagnosticul este cunoscut, tratamentul pentru a evita apariția crizelor este relativ simplu (vezi **Cadranul 24.13**). Ca și în cazul tuturor celorlalte BME, simptomele pot fi declanșate (cu consecințe catastrofale) printr-o modificare recentă a dietei, de exemplu o dietă cetogenă, pe lângă toți celelalți factori metabolici declanșatori descriși mai sus. Se impune efectuarea investigațiilor uzuale pentru a exclude aceste afecțiuni și monitorizarea atentă a inițierii unei diete cetogenice terapeutice pentru afecțiuni precum epilepsia.

Porfiriile

Porfiriile sunt un grup de tulburări cauzate de defecte în calea de sinteză a hemului. Descrierea detaliată a diferitelor porfirii nu este obiectivul acestei cărți. Pe scurt, simptomele apar din cauza acumulării de metaboliți toxici. Deficitul enzimatic apărut în stadiile incipiente ale sintezei hemului determină acumularea de precursori ai porfirinei incluzând porfobilinogenul (PBG) și acid α-aminolevulinic (ALA), în timp ce deficitul enzimatic apărut în stadiile tardive ale sintezei hemului are ca rezultat în principal acumularea de porfirine. Precursorii porfirinei sunt neurotoxici, în timp ce porfirinele în sine provoacă o erupție veziculară fotosensibilă. Astfel, manifestările pot fi acute neuroviscerale (deficit enzimatic în stadiile incipiente ale sintezei hemului - porfirie acută intermitentă) sau nonacute cutanate (deficit enzimatic în stadiile tardive – porfiria cutanea tarda; cea mai frecventă, incidența 1:5.000 la 1:70.000, protoporfirie eritropoietică și porfirie eritropoietică congenitală). Un deficit enzimatic în stadiile intermediare ale sintezei hemului determină simptome cutanate și neuroviscerale (porfirie variegată și coproporfie ereditară).

Porfirile acute au o transmitere autozomală dominantă și sunt aproape întotdeauna diagnosticate în copilăria târzie/vârstă adultă. Prevalența este de 5:1.000.000 în Europa, cu o prevalență mult mai mare în Africa de Sud (3:1.000). Caracteristicile clinice includ dureri abdominale, vărsături, simptome neuropsihiatrice, hipertensiune arterială, convulsii, hiponatremie și febră. În plus față de factorii declanșatorii obișnuiți pentru decompensarea metabolică a BME, anestezia și medicamentele (inclusiv inductorii enzimei citocromului P450), pot precipita un atac acut. Porfiria apare mai frecvent la femei, în special în faza luteală a ciclului menstrual și a sarcinii. Simptomele pot imita un abdomen acut, iar anestezia în timpul unui atac acut poate fi catastrofală. Există opțiuni terapeutice și, prin urmare, un diagnostic de porfirie ar trebui luat în considerare și depistat precoce în departamentul de urgențe, dacă simptomele sunt sugestive. Diagnosticul se stabilește prin dozarea ALA și PBG într-un eșantion de urină proaspătă (flacon simplu, fără conservanți și protejat întotdeauna de lumină). Nivelurile normale exclud porfiria acută și trebuie căutat un diagnostic alternativ pentru simptome.

Dacă porfiria este confirmată/probabilă, tratamentul acesteia trebuie inițiat imediat.

- Eliminarea tuturor cauzelor precipitante, inclusiv a oricăror medicamente declanșatoare (www.drugs-porphyria.org).
- Asigurarea terapiei suportive simptomatice și inițierea perfuzării i.v. pentru hidratare și corectarea dezechilibrului electrolitic terapie de susținere a simptomelor și un i.v. perfuzie.
- Asigurarea un aport crescut de carbohidrați de cel puțin 600 mg pe zi.
- Administrare de hemarginat (i.v.).
- Contactarea unui centru de referință pentru porfirie pentru consiliere suplimentară. Ghidurile de tratament al situațiilor de urgență sunt disponibile pe site-ul BBMEG. Atacurile severe recurente pot impune luarea în considerare a transplantului hepatic.

Pentru detalii referitoare la teste de confirmare a diagnosticului, fiziopatologie și manifestări ale altor porfirii, consultați secțiunea „Bibliografie".

Bolile peroxizomale

Adrenoleucodistrofia X-linkată

Fiind X-linkată, boala se manifestă mai sever la bărbați, care se prezintă cu afectare cerebrală. Simptomele debutează de obicei între 4 și 10 ani cu tulburări comportamentale/neuropsihiatrice, declin cognitiv și declin neurologic progresiv variabil, care este fatal. Diagnosticarea

poate fi întârziată la vârsta adultă și chiar în a treia sau a patra decadă de viață. De asemenea, pacienții dezvoltă adesea insuficiență suprarenală, care poate precede dezvoltarea simptomelor neurologice. Deși nu există tratament pentru pacienții simptomatici, pacienții pre-simptomatici pot fi responsivi la transplantul de măduvă osoasă sau terapia genică aflată în studiu clinic. Prin urmare, adrenoleucodistrofia (ALD) X-linkată ar trebui exclusă la toți pacienții cu insuficiență suprarenală, unde nu se identifică o altă cauză. Femeile purtătoare și bărbații adulți pot, de asemenea, prezenta adrenomieloneuropatie, care determină parapareză spastică a membrelor inferioare și tulburări ale vezicii urinare. ALD cu afectare cerebrală și insuficiență adrenală nu apare aproape niciodată la purtătorii de sex feminin. Medicii ar trebui să excludă ALD la pacienții cu simptome sugestive, deoarece un diagnostic pozitiv va iniția testarea în cascadă pentru a găsi rude pre-simptomatice, care pot fi eligibile pentru transplantul de măduvă osoasă, și purtători de sex feminin care pot beneficia de consiliere prenatală.

Boala Refsum de tip adult

Boala Refsum de tip adult (BRA) este o boală recesivă care are ca rezultat acumularea acidului fitanic în țesuturi și plasmă secundar mutațiilor din genele *PHYH* sau *PEX7*. Diagnosticul trebuie exclus la pacienții cu retinită pigmentară, care împreună cu anosmia este prezentă la aproape toți pacienții cu BRA. Aceste două caracteristici preced adesea cu câțiva ani dezvoltarea altor manifestări precum ataxia, neuropatia periferică și cataracta. O treime dintre pacienți pot avea anomalii osoase, cum ar fi al patrulea metatars scurtat. Aritmiile cardiace pot apărea, în special atunci când nivelul acidului fitanic este mare. Tratamentul include o dietă cu restricționarea acidului fitanic și evitarea postului alimentar sau scăderea rapidă în greutate. Plasmafereza poate fi necesară. Fără tratament există o deteriorare progresivă treptată. Nivelurile plasmatice ridicate ale acidului fitanic asociate cu niveluri scăzute de acid pristanic sunt diagnostice.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Bellettato CM, Hubert L, Scarpa M et al. Inborn errors of metabolism involving complex molecules: lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65:353–373.
Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16080.
Häberle J, Boddaert N, Alberto Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:32.
Hollack CEM, Lachmann RH. Inherited Metabolic Dsease in Adults: A Clinical Guide. Oxford: Oxford University Press; 2016.
Lee B, Scaglia F. *Inborn Errors of Metabolism – From Neonatal Screening to Metabolic Pathways.* (Oxford Monographs on Medical Genetics). Oxford: Oxford University Press; 2014.
Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL et al. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:27.
Prietsch V, Lindner EM, Zschocke J et al. Emergency management of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:531–546.
Sadubray JM, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 6th ed. Cham: Springer; 2016.
van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:162.

Site-uri web importante

www.bimdg.org.uk *British Inherited Metabolic Diseases Group.*
www.ssiem.org *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.*

Cadranul 24.9 Principalele boli metabolice ereditare ale metabolismului proteinelor

Boală	Defect enzimatic	Transmitere	Incidența raportată	Decompensare acută/diagnosticare la vârsta adultă	Caracteristici clinice principale	Caracteristici biochimice	Tratament	Prognostic
Defecte în ciclul ureei	Mutații ale uneia din cele șase enzime ale ciclului ureei, cel mai frecvent deficiența OTC	AR OTC este X-linkat	1:8000–1:45000	Da, inclusiv ca primă prezentare la vârsta adultă Poate fi declașat la vârsta adultă de schimbarea dietei, de ex. diete cu conținut scăzut de proteine și carbohidrați	Encefalopatie progresivă Vărsături ciclice/simptome neuropsihiatrice nespecifice	În caz de decompensare: hiperamoniemie, anomalii caracteristice ale AA/AO Alte manifestări: Alcaloză Ureea în mod constant foarte scăzută	În ceea ce privește hiperamoniemia în context acut Restricție proteică toată viața, chelatori de amoniac, arginină, citrulină	Bun dacă tratamentul se instituie precoce Fatal daca diagnosticul/tratamentul întârzie
Tirozinemia Tip 1	Deficit de Fumaril-acetoacetate hidroxilază	AR	1:100.000 mai frecventă în Quebec, Canada, datorită mutației inițiale	Da, a fost raportată diagnosticarea la vârsta adultă	Insuficiență hepatică Hemoragie gastrointestinală Sindrom Fanconi, tubulopatie, rahitism renal, porfirie acută episoade acute neurologice asemănătoare sindromului Guillain–Barré Carcinom hepatocelular	Creșterea tirozinei (AA) în ser și creșterea succinilacetonei (OA) în urina	Nitisinone (NTBC) Restricția tirozinei Suplimente de aminoacizi fără tirozină Transplantul hepatic poate fi luat în considerare	Bun dacă tratamentul se instituie precoce Dacă pacientul nu respectă medicația sau nu este tratat, poate prezenta la vârsta adultă oricare dintre caracteristicile clinice descrise
Alcaptonuria	Deficit de 1,2–dioxigenaza acidului homogentizic	AR	1 : 250.000 AR	Se diagnostichează mai des la vârsta adultă (decadele 3–5)	Artrită a articulațiilor mari Pigmentare ocronotică (sclere/urechi) Boli cardiace valvulare Urina devine permanent neagră Scutece negre la copii	Creșterea acidului homogentizic (OA) în urină	Nitisinone (NTBC) ameliorează profilul biochimic	Boală cronică progresivă cu prognostic variabil
Homocistinuria clasică	Deficit de Cistationin β sintetază	AR	1:40.000 la 250.000	Da, inclusiv la prima prezentare la vârsta adultă	Evenimente tromboembolice (accident vascular cerebral/arterial sau boala ocluzivă venoasă sau arterială) Dislocarea acută a cristalinului/cecitate Simptome neuropsihiatrice Întârziere în dezvoltare Convulsii Deteriorare neurologică acută/subacută/cronică Habitus marfanoid Osteoporoza	Creșterea homocisteinei plasmatice (în special dacă >50 μmol/L) Creșterea metioninei plasmatice Scăderea cisteinei plasmatice Analiza genetică poate fi utilă pentru confirmarea diagnosticului și pentru predicția răspunsului la piridoxină Notă: deficitele de folat/vitamina B12 și defecte ale metabolismului pot provoca, de asemenea, o creștere ușoară până la moderată a nivelurilor de homocisteină – acestea trebuie excluse	Piridoxină Betaină Vitamina B12 folat Dieta cu evitarea metioninei în homocistinuria nonresponsivă la administrarea piridoxinei, cu suplimente de vitamine asociate	Variabil, în funcție de gravitate Tratamentul precoce (la nou-născuți/copilărie precoce) are ca rezultat un IQ normal și un risc scăzut de morbiditate pe termen lung
Defecte în metabolismul aminoacizilor cu lanț ramificat **Boala urinilor cu miros de sirop de arțar (MSUD)** **Aciduria propionică (PA)** **Aciduria metilmalonică (MMA)**	MSUD – deficit de dehidrogenaza α-ceto-acizilor cu lanț ra-mificat, PA – deficit de propionil coA carboxilază MMA – boală genetică heterogenă	AR	MSUD 1:185.000. 1:380 în populația menoniților Vechiului Ordin (PA) 1:100.000, mai frecventă la Arabii Saudiți 1:10 0.000	Da, prima prezentare la adulți foarte rară	Decompensare acută: encefalopatie, acidoză, hiperamonemie Întârziere în dezvoltare Afectare neurologică Cardiomiopatie (PA) Pancreatită (MMA/PA) Insuficiență renală (ocazional, adulții cu forme mai ușoare de MMA pot prezenta doar insuficiență renală)	Acidoză metabolică cu hiatus anionic crescut Hiperamoniemie în timpul decompensării acute Anomalii caracteristice profilurilor AA/AO și AC	Restricție proteică Evitarea hipercatabolismului Transplant hepatic (MSUD, PA) Transplant renal/combinat hepatic și renal (MMA) Suplimentarea carnitinei (PA/MMA) Suplimete fără BCAA (MSUD)	Variabilă în funcție de gravitate Decompensările acute pot fi fatale

AA aminoacizi; AC, profil acilcarnitină; AR, autozomal recesiv; AO acizi organici; OTC, ornitină transcarbamilaza; BCAA (branched chain amino acids), aminoacizi cu lanț ramificat.

Cadranul 24.10 Boli ereditare de stocare lizozomală

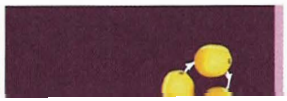
Boală	Defectul enzimatic	Transmitere	Incidență raportată	Caracteristici clinice principale	Teste paraclinice/diagnostice	Tratament
Gaucher	Deficit de beta-glucocerebrozidază (GBA)	AR	Panetnic, 1:75.000, 1:850 în populația EA	94% dintre pacienți prezintă boală non-neuronală (tip 1) caracterizată prin hepatosplenomegalie, afectarea măduvei osoase, citopenie și simptome scheletice, cum ar fi dureri osoase severe și necroză avasculară Diagnosticarea se poate face la vârsta adultă Forma neuronopatică este mult mai rară (6% din pacienți) Acut (1%) (tip 2) – prezentare aproape întotdeauna la vârsta <1 an – deficit neurologic progresiv sever care duce la deces precoce Cronic (5%) (tip 3) – simptome neurologice și scheletice ușoare până la severe și organomegalie Există forme intermediare, precum și prezentări neurologice tardive la vârsta adultă cu simptome neurologice, inclusiv paralizie supranucleară a privirii orizontale Complicații acute: necroză avasculară cu infarcte osoase și splenice Mutațiile heterozigote pot crește riscul de sindrom Parkinson	Activitate redusă a GBA în leucocite sau fibroblaste „Celule Gaucher" pe biopsie Genetice	Suportiv Tratament substitutiv enzimatic (TSE) folosind GBA recombinantă
Fabry	Deficit de alfa-galactozidază A (α-GLA)	X-linkată	1:40.000. Formele cu debut tardiv și mai ușoare sunt mult mai frecvente	Acroparestezie, corneea verticillata, angiokeratoamele Simptome gastrointestinale (fenotip clasic, cel mai frecvent simptome prezente la populația pediatrică) Adulții prezintă mai frecvent insuficiență de organ Aritmie, fibroză cardiacă, cardiomiopatie hipertrofică Proteinurie, insuficiență renală Accident vascular cerebral Scăderea toleranței la efort, oboseală, depresie Femeile pot fi, de asemenea, simptomatice datorită lionizării (inactivării) cromozomului X. Simptomele insuficienței de organ apar de obicei cu un deceniu mai târziu decât la bărbați. Spectru fenotipic variat atât la bărbați, cât și la femei, în funcție de nivelul rezidual de activitate al enzimei	Activitate redusă a α-GLA în celulele albe. Activitatea poate fi normală la 60% dintre femeile afectate – de aceea este necesară confirmarea genetică	Suportiv TSE Testarea în cascadă pentru membrii familiei la risc
Niemann-Pick B	Deficit de sfingomielinaza acidă	AR	1 : 250.000, 1:40.000 în EA	Vârsta la diagnosticare și severitatea sunt variabile. Poate fi diagnosticată la vârstă adultă. Splenomegalie, hipersplenism Hepatomegalie, fibroză hepatică, ciroză Dislipidemie (LDL-C și trigliceride crescute) Osteoporoza Facies grosier Pată maculară roșie-cireșie (25%) Fibroza pulmonară care determină boli pulmonare restrictive	Activitate enzimatică redusă în leucocite Confirmare genetică	Suportiv Trialuri clinice pentru TSE, sunt în desfășurare
Tay-Sachs	Deficit de beta-hexosaminidază (izoforma A)	AR	1 : 250.000. Cu toate acestea, 1:25 (versus 1: 250 în populația generală) frecvența purtătorilor EA Incidența actuală în populațiile evreiești a scăzut semnificativ în multe țări datorită consilierii eficiente	Boala în copilărie este fatală, cu manifestări rapid progresive neurologice, viscero-megalie, dismorfie Boala la vârstă adultă cu debut tardiv – vârsta de debut și severitatea variază Disfuncție a neuronilor cerebeloși și motorii care provoacă tremor, disartrie, coree, distonie	Activitate enzimatică redusă în leucocite Confirmare genetică	Suportiv
Boala Pompe (BSG tip 2)	Deficit de alpha-glucozidaza acidă (maltaza acidă)	AR	1 :40 000	Adultul cu Boală Pompe este de obicei simptomatic în decadele 3 – 4 de vârstă cu: hipotonie musculară a centurii membrelor, insuficiență respiratorie secundară hipotoniei diafragmei, care este adesea o cauză majoră de deces decompensare acută legată de insuficiență respiratorie Forma infantilă clasică – prezentare mai severă în primele luni de viață	Activitate enzimatică redusă în leucocite Confirmare genetică Limfocite vacuolate Miopatie vacuolară pe biopsie musculară Teste functionale respiratorii (>20% diferență între CV în poziție șezândă și culcată)	Suportiv TSE

EA, populația de evrei ashkenazi; AR, autozomal recesiv; CV, capacitate vitală.

Cadranul 24.11 Boli frecvente de stocare a glicogenului (BSG)

Grupul BSG	Subtipuri frecvente și deficitul enzimatic specific	Incidență	Transmitere	Caracteristici clinice principale	Teste paraclinice/diagnostice	Principii de tratament
BSG cu afectare musculară predominantă	BSG 2 (boala Pompe) vezi **Cadranul 24.10**	Vezi **Cadranul 24.10**	Vezi **Cadranul 24.10**	Vezi **Cadranul 24.10**	Vezi **Cadranul 24.10**	Vezi **Cadranul 24.10**
	BSG 5 (boala McArdle) secundară deficitului de miofosforilază	1: 100000	AR	Diagnosticarea la vârstă adultă nu este neobișnuită Intoleranță la efort. Durere apărută în termen de 5–10 minute de la începerea efortului; Fenomenul „al doilea vânt", simptomele se îmbunătățesc în câteva minute, dacă pot continua efortul Rabdomioliză	Creșterea creatinkinazei Curbă plată a lactatului cu o creștere exagerată a amoniacului la testul de efort non-ischemic Testare genetică Miopatie vacuolară pe colorație PAS (deși biopsia musculară nu ar trebui în mod normal să fie necesară pentru diagnostic)	Vezi Cadranul 24.10 Diagnosticul și tratamentul previne rabdomioliza Programe de exerciții de condiționare aerobă pentru îmbunătățirea toleranței la efort Glucoză orală (ex. băutură cu polimer de glucoză 25%) cu 5 min înainte de efortul fizic Evitarea efortului fizic intens
BSG cu afectare hepatică predominantă	BSG1 (deficit de glucozo-6-fosfatază)	1:100000	AR	Hipoglicemie, cetoză și acidoză lactică în copilărie Deficiență de creștere Hepatomegalie masivă Insuficiență renală Adenoame hepatice și carcinom hepatocelular (un subtip BSG1b poate prezenta neutropenie) Fără afectare cognitivă dacă se evită hipoglicemia. Cu tratament, majoritatea ajung la vârsta adultă. S-au raportat cazuri izolate diagnosticate la vârstă adultă.	Enzimologie și teste genetice pentru diagnostic Anomalii secundare Hiperuricemia Cetoză, acidoză lactică, hipertrigliceridemie	Principiile de tratament pentru acest grup de boli includ: terapie dietetică cu doze regulate de amidon de porumb cu eliberare lentă pentru menținerea normoglicemiei RU Cele mai grave cazuri pot avea nevoie de o alimentare continuă prin gastrostomă Supraveghere pentru comorbidități ca mai sus
	BSG III (deficit de enzimă debranșantă)	1:100000, 1:5.400 la strămoșii evrei nord-africani	AR	Adulții sunt mai predispuși să prezinte complicații legate de afectarea cardiacă/hepatică, mai degrabă decât de hipoglicemie Mai puțin severă decât BSG1 Hipoglicemie a jeun mai puțin severă Cetoză, dar fără acidoză lactică Hiperlipidemie ușoară Diagnosticare în copilărie, cu hipoglicemie și hepatomegalie Rinichii neafectați Adenoame hepatice mai puțin frecvente Poate să apară slăbiciune musculară cu CK crescută Complicații cardiace, inclusiv hipertrofie ventriculară		

AR, autozomal recesiv; CK, creatinkinază; RU, regim de urgență; PAS, colorație Periodic acid schiff.



Cadranul 24.12 Alte boli metabolice ereditare ale metabolismului carbohidraților

Boală	Defectul enzimatic	Incidență	Transmitere	Caracteristici clinice principale	Teste paraclinice/diagnostice	Principii de tratament
Galactozemia	Cel mai frecvent deficit de galactozo-1-fosfat uridiltransferază	1:40000	AR	Diagnosticare neonatală corelată cu ingestia de galactoză (lapte/formule de lapte) cu deficit de creștere, boli hepatice, cataractă și disfuncție tubulară renală Adulții tratați pot avea: întârziere de dezvoltare, deficite neurologice, insuficiență ovariana prematură diagnosticarea la vârstă adultă este rară, cu toate acestea, trebuie exclus diagnosticul la pacienții cu insuficiență ovariană prematură ± cataractă ± boală neurologică	Niveluri ridicate de galactoză-1-fosfat în eritrocite	Restricția imediată a aportului de galactoză din dietă, imediat ce este suspectată, fără a aștepta confirmarea diagnosticului Restricția aportului de galactoză pentru toată viață Terapie suportivă, inclusiv opțiuni de crioprezervare a ovocitelor înainte de debutul insuficienței ovariene premature
Transportorul de glucoză 1(GLUT1)	Deficit de GLUT1	1:90 000	AD	Simptomele secundare scăderii transportul glucozei în creier prin GLUT1 Printre simptome se numără convulsii, întârzierea dezvoltării, tulburări de mișcare complexă Simptomele se agravează la câteva ore postprandial	Puncția lombară după un post alimentar de 4–6 ore Raportul glucoză din LCR/glucoză din sânge <0,45 este sugestiv Confirmare cu teste genetice/studii de captare a glucozei în eritrocite	Dieta cetogenă imită statusul metabolic din postul alimentar, astfel încât creierul folosește cetonele ca și sursă alternativă de energie Dieta cetogenă menținută toată viață
Intoleranță ereditară la fructoză	Deficit de Aldolază B	1:20000	AR	Ingestia fructozei/zaharozei/sorbitolului provoacă manifestări acute (în câteva minute) reprezentate de dureri abdominale, vărsături, diaree Pot apărea simptome mai severe, inclusiv hipoglicemie/convulsii/comă Expunerea persistentă duce la steatoză hepatică/fibroză/insuficiență și boală tubulară renală/sindrom Fanconi Pacienții pot să nu fie diagnosticați sau să fie diagnosticați tardiv, la vârsta adultă, din cauza aportului de fructoză autorestricționat și, prin urmare, prevenirea apariției simptomelor	Enzimologia a fost înlocuită de testarea genetică	Restricționarea tuturor surselor enterale și parenterale de fructoză Medicamentele, perfuziile, suplimentele trebuie verificate în ceea ce privește conținutul de fructoză Suplimentare de vitamina C și alte vitamine Prognostic bun dacă se evitată complet fructoza

AD, autozomal dominant; AR, autosomal recesiv.

Cadranul 24.13 Boli ereditare ale oxidării acizilor grași (FAOD)

Boală	Defectul enzimatic	Incidență	Transmitere	Caracteristici clinice principale	Teste paraclinice/diagnostice	Principii de tratament
Deficitul de Acil CoA dehidrogenază cu lanț mediu (MCADD)	Deficit de Acil CoA dehidrogenază cu lanț mediu	1:17.000, mai frecvent la persoanele de origine nord-europeană Screeningul nou-născuților în Marea Britanie și în alte țări	AR	La adulți prima prezentare este cu rabdomioliză, cel mai adesea declanșată de excesul de alcool Prezentare pediatrică: hipoglicemie hipocetogenă, encefalopatie, disfuncție hepatică, deces în pătuț	Profil AC/AO caracteristic Testare genetică	Evitarea postului alimentar Mese regulate Nu sunt necesare modificări specifice ale dietei RU
Deficit de carnitin palmitoil transferaza 2 (CPT2)	Deficitul enzimei CPT2	Frecvența exactă necunoscută >300 de cazuri raportate în literatura de specialitate	AR	Ca mai sus + miopatie în cazul prezentarii pediatrice	Profil AC/AO caracteristic Testare genetică	Ca mai sus
Deficitul de Acil CoA dehidrogenază cu lanț foarte lung (VL-CAD)	Deficitul enzimei Acil CoA dehidrogenază cu lanț foarte lung	1:40000	AR	La fel ca în CPT2 + slăbiciune neuromusculară, cardiomiopatie în cazul prezentarii pediatrice	Profil AC/AO caracteristic Testare genetică	Ca mai sus Poate avea nevoie de supraveghere cardiacă și restricționarea acizilor grași cu lanț lung, în funcție de gravitate

AC, profil acilcarnitină; AR, autozomal recesiv; RU, regim de urgență; AO, profil acizi organici.

25 Psihiatrie de legătură

Julius Bourke

Introducere	763
Abordarea clinică a pacientului cu tulburare psihiatrică	764
Istoricul psihiatric	764
Examinarea stării mintale	765
Clasificarea tulburărilor psihiatrice	768
Etiologia tulburărilor psihiatrice	768
Aspecte psihiatrice în bolile somatice	768
Rolul de bolnav şi comportamentul faţă de boală	769
Sindroamele somatice funcţionale	769
Tulburările somatoforme	772
Tulburările disociative/de conversie	773
Tulburările de somn	775
Tulburările de dispoziţie (afective)	776
Tulburările depresive	776
Mania, hipomania şi tulburarea bipolară	782
Suicidul şi auto-vătămarea	784
Tulburările anxioase	785
Abuzul de alcool şi dependenţa	790
Abuzul de droguri şi dependenţa	792
Schizofrenia	794
Tulburările mintale organice	796
Tulburările de alimentaţie	797
Tulburările sexuale	798
Tulburările de personalitate	799
Internarea nevoluntară	800
Discernământul	800

COMPETENŢE ŞI NOŢIUNI DE BAZĂ

Psihiatria de legătură este o subspecialitate în cadrul psihiatriei care se ocupă de interferența dintre psihiatrie și alte specialități medicale. Este o componentă vitală în medicina de spital, sprijinind într-o anumită măsură fiecare specialitate medicală, de la problemele acute până la cele cronice.

Echipele medicale pot solicita consultul unui psihiatru de legătură atunci când un pacient cu o comorbiditate psihiatrică cunoscută este internat în spital; atunci când pacienții prezintă un debut al unei psihopatologii, în absența unui istoric de boală; sau acolo unde psihopatologia apare ca simptom în cadrul unui alt diagnostic medical – de exemplu în afecțiunile neurologice sau unele boli endocrine.

Competențele cheie în medicina psihologică (psihiatrie de legătură) includ:

- examinarea stării mintale și a cogniției și identificarea aspectelor psihiatrice obișnuite din medicina generală
- evaluarea riscului la un pacient cu potențial suicidar
- înțelegerea sindroamelor funcționale somatice prezente în diferite specialități medicale
- evaluarea capacității mintale: o cerință esențială pentru consimțământul informat
- înțelegerea rolului medicamentelor psihoactive, inclusiv antidepresive, antipsihotice și sedative, în îngrijirea pacientului; înțelegerea mecanismelor de toxicitate a medicamentelor.

Sub îndrumarea unui psihiatru de legătură sau a unui asistent medical de psihiatrie de legătură pot fi învățate aspecte importante ale medicinei psihologice prin evaluarea morbidității psihiatrice și a riscului constant la pacienții care se prezintă în serviciul de urgență, inclusiv după episoade de auto-vătămare sau tentative de suicid. În ambulatoriu se va câștiga o experiență importantă prin evaluarea pacienților cu tulburări funcționale. Dezvoltarea abilităților în obținerea istoricului bolii și evaluarea stării mentale va permite înțelegerea complexului biopsihosocial al oricărei boli.

INTRODUCERE

Psihiatria se ocupă cu studiul și tratamentul tulburărilor funcțiilor (proceselor) mintale: gânduri, percepții, emoții și comportamente orientate către un scop. Psihiatria de legătură, numită și medicină psihologică, se ocupă cu sindroamele psihiatrice la pacienții cu acuze sau suferinţe somatice. Acest capitol va aborda în principal această ramură a psihiatriei.

Mult timp s-a considerat că bolile sunt fie somatice, fie psihice, însă această idee a fost înlocuită pe baza dovezilor acumulate care arată că, în tulburările psihiatrice, creierul este anormal din punct de vedere funcțional sau anatomic. Pentru a înţelege tulburările psihiatrice, trebuie evaluaţi factorii fizici, psihologici şi sociali, precum şi interacţiunea dintre aceştia, înlocuind ***modelul biomedical*** minte/corp cu cel ***biopsihosocial*** integrat.

Îngrijirile psihiatrice în spitalul general

Structura serviciilor psihiatrice diferă de la țară la țară, dar în linii mari acestea tind să fie organizate în trei tipuri de structuri: comunitare, spitale de psihiatrie și spitale generale. Psihiatria din spitalul general este denumită psihiatrie de legătură. Aceasta subspecialitate este recunoscută din ce în ce mai mult ca o componentă esențială a unei îngrijiri eficiente a pacienţilor din spitalele de acuți, reducând durata internării și îmbunătățind rezultatele la externare. În Marea Britanie, 79% dintre spitale au acum servicii de psihiatrie de legătură; furnizarea serviciilor poate fi limitată la secția de urgențe, iar în alte locuri se poate extinde la secțiile generale sau chiar departamentul de ambulatoriu.

Epidemiologie și grupuri vulnerabile de pacienți

În Marea Britanie, prevalența punctuală a tulburărilor psihiatrice la adulți este de aproximativ 20%, reprezentată în cea mai mare parte de

tulburări depresive, anxioase și abuz de substanțe (în principal alcool) (**Cadranul 25.1**). Prevalența este de aproximativ două ori mai mare la pacienții care ajung în spitalul general, cu cele mai mari valori în departamentul de urgențe și secțiile medicale. Cele mai răspândite tulburări la pacienții internați în spitalul general sunt tulburările mintale organice (ex. delirium), tulburările depresive şi dependența sau consumul abuziv de alcool. La mai mult de jumătate din aceste cazuri este necesară o intervenție psihiatrică. Grupurile deosebit de vulnerabile includ pacienții internați cu tulburări neurologice, inclusiv leziuni cerebrale dobândite, pacienții din secțiile de terapie intensivă (unde cea mai frecventă este tulburarea de stres postraumatic - PTSD, post-traumatic stress disorder) şi pacienții vârstnici, care au un risc mai mare pentru tulburări mintale organice, cum ar fi delirium. Pacienții cu diagnostic preexistent de boală psihiatrică reprezintă un alt grup semnificativ.

Cultura și etnia

Acestea pot afecta manifestările și prevalența tulburărilor psihiatrice. Factorii biologici din bolile mintale sunt similari între diferitele culturi, dar pot varia între etnii, în timp ce factorii psihologici și sociali pot varia între culturi. De exemplu, prevalența și manifestarea schizofreniei variază puțin între țări, ceea ce sugerează că factorii biologici acționează independent de cei culturali. În schimb, tulburările în care factorii sociali joacă un rol mai mare, variază între culturi, astfel că anorexia nervoasă este mai frecventă în culturile occidentale. De asemenea, cultura poate influența manifestarea bolii, simptomele fizice fiind mai frecvente în tulburările depresive din Asia decât din Europa. Cultura influențează și tipul de asistență medicală cerută şi oferită pentru aceeași afecțiune.

Cadranul 25.1 Prevalența aproximativă a tulburărilor psihiatrice în diferite populații din Marea Britanie

Populația/tulburarea	Procent aproximativ
Populația generală	20[a]
Nevroze	16
Psihoze	0.5
Abuz de alcool	5
Abuz de droguri	2[b]
Asistența medicală primară	25
Pacienți ambulatori	30
Pacienți internați	40

[a] Totalul în comunitate (populația generală) este de 20% din cauza comorbidităților.
[b] O subestimare.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU O TULBURARE PSIHIATRICĂ

Istoricul psihiatric

Istoricul bolii este esențial în susținerea unui diagnostic și este similar cu cel utilizat în toate specialitățile, dar este adaptat pentru a ajuta la formularea unui diagnostic, determinarea etiologiei posibile și estimarea prognosticului. De asemenea, interviul permite medicului stabilirea unei relații terapeutice cu pacientul. În **Cadranul 25.2** sunt prezentate indicații esențiale despre cum se desfășoară un astfel de interviu în condiții de siguranță, deși sunt rare cazurile în care un pacient poate face rău unui medic.

Structura istoricului este rezumată în **Cadranul 25.3**.

Cadranul 25.2 Instrucțiuni esențiale pentru conducerea interviului psihiatric în siguranță

- *Înainte:* Întrebați pe cineva cu experiență care cunoaşte pacientul dacă acesta poate fi consultat singur în condiții de siguranță.
- *Accesul la ceilalți:* Dacă aveți îndoieli, realizați interviul în prezența altor persoane sau însoțiți de un alt membru al personalului.
- *Cadrul:* Dacă este în siguranță, efectuați interviul într-o cameră liniștită pentru confidențialitate, nu lângă patul pacientului.
- *Așezarea:* Poziționați-vă între ușă și pacient.
- *Alarma:* Dacă există o alarmă în unitate, aflați unde se află și cum se folosește.

Cadranul 25.3 Structura istoricului psihiatric

Componentă	Descriere
Motivul consultului	De ce și cum a ajuns pacientul la medic
Afecțiunea prezentă	Cum a evoluat afecțiunea, de la primul moment când s-a remarcat o modificare până când pacientul a ajuns la medic
Antecedente psihiatrice	Episoade anterioare de boală, unde și cum au fost tratate. Episoade de auto-vătămare
Antecedente medicale	Includ reacțiile emoționale la boală și proceduri efectuate
Antecedente familiale	Istoricul de boli psihiatrice și relațiile din cadrul familiei
Antecedente personale	*Copilărie*: sarcina mamei și naşterea pacientului (complicații, tipul naşterii), dezvoltarea timpurie și atingerea reperelor în dezvoltare (ex. târât, mers, vorbit). Istoric școlar: vârsta începerii și finalizării; chiul, hărțuire, mustrări; calificări *Maturitate*: loc de muncă (vârsta la primul serviciu, numărul de locuri de muncă, motive de plecare, probleme la serviciu), relațiile (orientare sexuală, vârsta la prima relație, numărul total de relații, motivele pentru care s-au încheiat), copii și persoane aflate în grijă
Antecedente personale fiziologice	*Femei*: probleme menstruale, sarcini, avorturi, pierderi de sarcină, contracepție, menopauză
Condiții de viață și muncă	Locul de muncă actual, beneficii, locuință, factori de stres actuali
Personalitate	Acest lucru poate ajuta la stabilirea prognosticului. Cum fac față stresului? Au încredere în alții și își fac prieteni cu ușurință? Sunt iritabili? Sunt capricioși? Sunt singuratici? Lista poate continua
Medicație utilizată	Medicamente cu și fără rețetă, cantitate și tip de alcool/săptămână, fumat, cofeină, droguri ilicite
Istoric medico-legal	Explicați de ce trebuie să întrebați despre acest lucru, deoarece starea de sănătate precară poate duce uneori la probleme cu legea. Notați orice infracțiuni violente sau sexuale. Aceste lucruri fac parte din *evaluarea riscului*. Care este cel mai rău lucru făcut vreodată cuiva? În ce circumstanțe? Ar face din nou același lucru dacă situația s-ar repeta?
Evaluare sistemică	Tulburările psihiatrice nu exclud afecțiunile somatice! Cele două pot nu numai să coexiste, ci și să aibă o etiologie comună

Examinarea stării mintale

Deşi istoricul lămureşte deja unele aspecte ale examinării stării mentale (ESM), o parte dintre acestea trebuie detaliate, iar altele mai specifice, vor trebui testate, precum cogniția. ESM este urmată de examenul somatic și încheiată cu evaluarea conştiinţei bolii și a riscului, precum şi formularea diagnosticului pe baza diagnosticului diferențial și a etiologiei. Fiecare domeniu al ESM este redat mai jos; caracteristicile patologice care pot fi întâlnite sunt rezumate în **Cadranul 25.4**.

Domenii ale examinării stării mentale

Aspectul și comportamentul general

Îmbrăcămintea (starea hainelor, culoare, stil), mimica, contactul vizual, postura și gestica oferă informații despre starea afectivă a pacientului. Agitația și anxietatea pot provoca un răspuns de tresărire, transpirație, tremor, neliniște, nervozitate și hipervigilență (pentru un pericol perceput).

Discursul

Fluxul, ritmul, volumul și conținutul discursului pacientului trebuie evaluate pentru identificarea eventualelor elemente patologice. Discursul este singura modalitate prin care se poate examina procesul de gândire, fiind evaluat la acest moment al examenului psihiatric. Conținutul gândirii este tratat separat (vezi mai jos). Tulburările neurologice (ex. disartria sau disfazia) trebuie, de asemenea, evaluate.

Dispoziția și afectivitatea

În psihiatrie se folosește o terminologie precisă: pacientul are ***o emoție*** sau ***o trăire***, vorbește despre ***dispoziția*** sa, iar ceea ce observă medicul reprezintă ***afectivitatea***. Dispoziția poate manifesta schimbări persistente, fluctuații și incongruență.

Gândirea

În această secţiune sunt evaluate tulburările de conținut ale gândirii şi posesia gândurilor. În funcție de modul de apariție, ideile delirante (vezi **Cadranul 25.4**) pot fi clasificate ca fiind primare, dacă apar de novo, sau secundare, dacă apar secundar altor tulburări ale stării mintale.

Percepțiile anormale

Evaluarea percepției presupune observarea și interogarea pacientului. Pacienții cu halucinații auditive pot fi speriați de voci pe care medicul nu le poate auzi sau pot interacționa cu ele, de exemplu, începo conversație când nu mai este nimeni în cameră. Halucinațiile pot afecta oricare modalitate senzorială, tipurile specifice de halucinații și tulburările în care pot fi întâlnite urmând să fie abordate ulterior în capitol.

Starea cognitivă

Examinarea cognitivă este necesară pentru diagnosticarea tulburărilor cerebrale organice, cum sunt delirium-ul și demența. Cele mai frecvente acuze subiective ale pacienților sunt capacitatea slabă de concentrare, confuzia şi problemele de memorie. Screening-ul funcțiilor cognitive poate impune o evaluare psihometrică mai amplă. Simpla interogare detectează aproximativ 90% din pacienții cu tulburări cognitive, cu până la 10% rezultate fals pozitive. Testele evaluează funcțiile cerebrale generale şi specifice şi sunt prezentate în **Cadranul 25.5**.

Conștiința bolii convingerile față de boală

Conștiința bolii reprezintă gradul în care o persoană recunoaște că are o afecțiune, fiind minimă la persoanele cu psihoză. ***Convingerile față de boală*** se referă la explicațiile proprii ale pacientului cu privire la afecțiunea sa, inclusiv diagnosticul şi cauzele. Ele pot fi importante în stabilirea prognosticului și aderența la tratament.

Mecanismele de apărare

Mecanismele de apărare sunt procese psihice inconștiente. Deși nu fac parte din ESM, ele ajută la înțelegerea unor aspecte legate de comportament. În **Cadranul 25.6** sunt descrise mecanismele de apărare obișnuite.

Evaluarea riscului

Evaluarea riscului poate părea descurajantă, dar este comună tuturor practicilor clinice: de exemplu, dacă un pacient cu dureri toracice trebuie examinat mai degrabă în camera de resuscitare din urgență decât într-un salon obișnuit. Riscul trebuie evaluat la pacienții cu diagnostic psihiatric, deși natura „riscului" este diferită şi include atât riscul pentru sine, cât şi pentru alții (**Cadranul 25.7**). Evaluarea riscului începe cu pregătirile inițiale în vederea consultării pacientului (vezi **Cadranul 25.2**) și cercetarea „istoricului medico-legal" (vezi **Cadranul 25.3**). Informațiile suplimentare de la familie ori prietenii sau specialiștii care cunosc pacientul pot fi valoroase.

Tulburările comportamentale severe

Pacienții agresivi sau violenți provoacă o neliniște de înțeles în rândul întregului personal și sunt consultaţi cel mai frecvent în departamentul de urgențe. Sunt foarte utile informațiile de la oricare persoană care însoțește pacientul, inclusiv poliție sau îngrijitor. În **Cadranul 25.8** sunt prezentate principalele cauze ale tulburărilor comportamentale.

Tratamentul pacientului cu tulburări comportamentale severe

Obiectivele principale ale tratamentului sunt controlul comportamentului periculos și stabilirea unui diagnostic provizoriu. Există patru strategii specifice care sunt utilizate în abordarea unui pacient violent (**Cadranul 25.9**):

- liniștirea pacientului și explicarea intențiilor
- medicația
- contenționarea fizică
- monitorizarea.

Trebuie avut în vedere faptul că manifestarea comportamentală este, de obicei, rezultatul unei tulburări pre-existente şi exprimă suferinţă şi, deseori, frică. Abordarea pacientului agitat sau violent trebuie să țină cont de acest aspect, strategiile prezentate anterior având scopul de a reduce această suferinţă cu păstrarea siguranței individului, a altor pacienți și a personalului.

Examenul somatic

Trebuie orientat în funcţie de istoric şi de examinarea stării mintale. O atenție deosebită va fi acordată examinării neurologice și endocrinologice dacă sunt suspectate sindroame cerebrale organice sau tulburări afective.

Rezumatul sau prezentarea cazului

După efectuarea anamnezei şi a examinării stării mintale, se va formula un rezumat sau o „prezentare" a cazului. Aceasta va include un rezumat al caracteristicilor esențiale ale istoricului și examinării, diagnosticul diferențial, factori etiologici posibili și orice alte investigații sau

Cadranul 25.4 Examenul psihiatric și psihopatologia astfel evidențiată

Tipul tulburării	Trăsătura patologică	Descriere	Tulburarea psihiatrică în care apare
Aspect și comportament			
	–	Culoarea și starea hainelor, mimica, contactul vizual, postura, gestica, agitația. Răspunsul la stimul, transpirația, tremorul, neliniștea, hipervigilența (la pericol), distractibilitatea	–
Discurs			
Tulburări ale fluxului gândirii	Discurs „sub presiune"	Viteză rapidă, volum crescut, greu de întrerupt	Manie
	Discurs sărăcit	Pauze lungi între afirmații scurte	Depresie Schizofrenie
	Blocaj ideativ	Propoziția este oprită brusc, fără un motiv evident	Schizofrenie
Tulburări ale formei gândirii	Fugă de idei	Gândurile sar rapid de la un subiect la altul	Manie
	Salată de cuvinte sau schizofazie	Se pierde legătura dintre teme, propoziții și chiar cuvinte, rezultând un discurs neinteligibil, deși cuvintele sunt încă identificabile	Schizofrenie Afazie senzitivă (Wernicke)
	Perseverare	Repetarea persistentă, necorespunzătoare a aceluiași gând sau a aceleiași acțiuni	Schizofrenie, Tulburare obsesiv-compulsivă Leziunile lobului frontal
Dispoziție			
Schimbare persistentă	Depresie	Dispoziție tristă, plâns facil, labilitate psiho-emoțională	Depresie
	Anxietate	Îngrijorare constantă, inadecvată sau excesivă, frică, încordare, tensiune sau neliniște interioară	Tulburări anxioase (±tulburări depresive) Intoxicații sau întrerupere de substanțe
	Euforie	Un sentiment de vervă, fericire exuberantă, vitalitate	Manie, intoxicație cu substanțe
	Iritabilitate	Fie exteriorizată (furie, nerăbdare), fie un sentiment interior de exasperare sau mânie	Depresie (în special la bărbați) Manie
	Aplatizare afectivă	Absența totală a emoțiilor	Schizofrenie (în forma cronică)
Schimbare fluctuantă		Trecerea rapidă de o emoție la alta sau exagerarea emoțiilor în legătură cu un eveniment	Stări afective mixte Sindrom pseudobulbar
Incongruență		Starea afectivă nu este în concordanță cu contextul (ex. râde în timp ce descrie moartea unei persoane dragi)	Schizofrenie Manie
Gândire			
Tulburări de conținut	Idei delirante	O credință falsă susținută cu absolută convingere, neconcordantă cu convingerile culturale, sociale și religioase ale pacientului	Psihoză
	Idei prevalente	Convingeri personale puternic susținute, dar care sunt de înțeles atunci când se cunoaște istoricul pacientului	–
	Idei obsesive	Idei, impulsuri, teme vizuale sau muzicale recurente și persistente care apar în ciuda efortului pacientului de a le opune rezistență. Pot fi acompaniate de compulsii (acțiuni repetitive, efectuate stereotip, aparent cu scop)	Tulburare obsesiv-compulsivă
Tulburări ale posesiei gândurilor	Sonorizarea gândirii	Pacientul își experimentează gândurile ca fiind înțelese de ceilalți fără să vorbească	Schizofrenie
	Inserția gândurilor	Pacientul consideră că gândurile au fost puse în mintea lui de către altcineva	Schizofrenie
	Furtul gândurilor	Pacientul crede că gândurile au fost furate fără controlul său	Schizofrenie
Percepții			
	Halucinații	Percepție în absența unui stimul, ca si cum ar avea origine în spațiul extern, având caracteristicile percepțiilor normale	Psihoze Tulburări mentale organice, ex. delirium
	Pseudo-halucinații	De obicei auditive: halucinații adevărate, ca si cum ar avea origine în spațiul extern, pacientul conștientizând natura lor imaginară, sau percepute „în interior" (ex. „Am auzit o voce în capul meu care îmi vorbește")	Tulburări depresive Tulburări de personalitate Nu indică tulburări psihotice
	Iluzii	Percepții greșite ale stimulilor externi, cel mai probabil atunci când nivelul general de stimulare senzorială este redus	Experiențe normale Unele tulburări neurologice
	Depersonalizare	O schimbare a conștiinței în care pacientul se simte ireal sau detașat de propriul corp. Pacientul este însă conștient de natura subiectivă a acestei modificări	Tulburări anxioase Schizofrenie Epilepsie de lob temporal, la persoanele sănătoase când sunt obosite
	Derealizare	Sentimentul neplăcut că mediul extern a devenit ireal și/sau îndepărtat; pacientul se descrie ca și când ar fi într-o stare de visare	La fel ca în depersonalizare
	Hiperestezie	Fotosensibilitate și fonosensibilitate	Tulburări anxioase Intoxicație și întrerupere de substanțe Migrenă Epilepsie

Cadranul 25.5 Examinarea cognitivă[a]

Domeniu cognitiv	Mod de evaluare
Funcţii generale	
Inteligență premorbidă	Estimarea este utilă în evaluarea modificărilor cognitive: întrebați pacientul despre desfășurarea ultimului an, nivelul educației, cele mai înalte calificări sau abilități pe care le-a obținut
Orientare	Evaluaţi orientarea în timp, loc și persoană. Conștiința poate fi definită drept conștientizarea propriei persoane și a mediului. Îngustarea câmpului conștiinței este un nivel fluctuant de conștientizare și este frecvent întâlnită în delirium
Atenție	Rugați pacientul să spună lunile anului sau zilele săptămânii de la sfârșit la început
Memorie	*Memoria imediată:* cereți pacientului să repete un nume sau o adresă cu cel puțin zece elemente, observând de câte ori este nevoie sa repete, pana la precizia de 100% (normal este 1 sau 2). *Memoria de scurtă durată:* cereți pacientului să încerce să țină minte o adresă și apoi întrebați-l din nou despre aceasta peste 5 minute (normală este o eroare de 0 sau 1)
Memorie de lungă durată	Cereți pacientului să-si reamintească evenimentele petrecute în cursul dimineţii sau recent. Dacă nu sunt interesați de știri, identificați interesele lor (echipa de fotbal, serial preferat) și puneți întrebări relevante. *Amnezia* este literalmente absența memoriei; *dismnezia* indică o disfuncţie a memoriei.
Funcţii specifice	
Funcţia lobilor frontal, temporal și parietal	Sunt prezentate în detaliu la paginile 806-808
Comportament	Un comportament dezinhibat care nu poate fi explicat de o afecțiune psihiatrică este sugestiv pentru leziuni la nivelul lobului frontal
Sarcini secvențiale	Rugați pacientul să strângă pumnul la o mână, să deschidă pumnul la cealaltă mână și să alterneze mișcarea. Rugați pacientul să lovească în masă o dată atunci când loviți de două ori, și invers Rețineți orice perseverare motorie în care pacientul nu poate modifica algoritmul stabilit Rețineți orice perseverare verbală în care pacientul repetă același răspuns la întrebări diferite
Gândirea abstractă	Întrebați pacientul despre semnificația unor proverbe: o semnificație literală poate sugera o disfuncție a lobului frontal, în cazul unei inteligențe premorbide rezonabile

[a]aAceastă evaluare se colerează bine cu testele de inteligență lungi, dar nu va detecta la fel de ușor problemele cognitive cauzate de leziuni focale ale creierului.

Cadranul 25.6 Principalele mecanisme de apărare

Mecanismul de apărare	Descriere
Reprimare	Evitarea gândurilor despre amintiri, emoții și/sau impulsuri care ar provoca anxietate sau suferință daca li s-ar permite să intre în câmpul conștiinței
Negare	Similară cu reprimarea, apare atunci când pacienții se comportă ca și când nu sunt conștienți de ceva ce ar putea fi de așteptat să știe, de exemplu atunci când o rudă apropiată a murit, pacientul continuă să se comporte ca și când ruda ar fi încă în viață
Deplasare	Transferul emoției de la o situație sau un obiect cu care este asociat corespunzător la o alta/altul care produce mai puţin disconfort
Identificare	Proces inconștient de asumare a unor caracteristici sau comportamente ale unei alte persoane, adesea pentru a diminua durerea de separare sau pierderea
Proiectare	Atribuirea unei alte persoane gândurile sau sentimentele proprii
Regresie	Adoptarea unor tipare primitive de comportament adecvate unei etape anterioare de dezvoltare. Poate fi observat la persoanele bolnave care devin asemănătoare copiilor și extrem de dependente
Sublimare	Devierea inconștientă a comportamentelor inacceptabile în cele acceptabile

Cadranul 25.7 Evaluarea riscului

	Risc pentru sine	Risc pentru alții
Activ	Fapte de auto-vătămare sau tentative de suicid Întrebați de episoade anterioare de auto-vătămare și ce le-ar fi putut precipita sau preveni	Heteroagresivitate – acte violente sau comportament amenințător Heteroagresivitatea în antecedente este un bun predictor pentru recurență. Evaluați severitatea, calitatea, sentimentele de remușcare, precum și factorii precipitanți care ar putea fi evitați în viitor (ex. alcool)
Pasiv	Auto-neglijare Manipularea de către ceilalți	Neglijarea celorlalți – identificați întotdeauna dacă există acasă copii sau alte persoane aflate în grijă

Cadranul 25.8 Principalele cauze ale tulburărilor comportamentale

- Intoxicația cu substanțe (în special alcool)
- Delirium (stare confuzională acută)
- Episodul psihotic acut
- Tulburări de personalitate

consulturi necesare. Se va încheia cu elaborarea unui plan concis de tratament și estimarea prognosticului probabil.

Lecturi suplimentare

Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:218–226.
McAllister-Williams RH, Cousins D, Lunn B. Clinical assessment and investigation in psychiatry. *Medicine* 2012; 40:568–573.

Cadranul 25.9 Tratamentul pacientului cu tulburări comportamentale severe

Metodă	Descriere
„De-escaladare verbală"	Primul pas – încercați să relaxați situația vorbind cu pacientul. Comportamentul poate fi simplu de corectat dacă personalul explică, de exemplu, intențiile sale cu privire la abordarea pacientului
Medicație	Dacă este posibil, utilizați inițial medicație orală. Începeți cu o benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, cu excepția cazurilor în care pacientul este vârstnic sau este delirant (poate agrava confuzia și agitația). Administrați medicamentele de preferință succesiv și nu asociat, alocând 30 de minute până la o oră pentru a-și face efectul: Lorazepam (oral/i.m.) 0,5–1 mg Haloperidol (oral) 2,5–5 mg Prometazină (i.m.) 50 mg Haloperidol (i.m.) 5–10 mg Olanzapină (i.m.) 10 mg
Contenționare fizică	Se folosește numai pentru a menține siguranța și pentru a administra medicamentele i.m. Trebuie să fie efectuată de către asistenți medicali de psihiatrie și personal de securitate instruiți adecvat. În Marea Britanie medicii nu sunt niciodată implicați în contenționarea pacientului. Contenționarea este o intervenție potențial periculoasă, mai ales când este complementară administrării medicației psihotrope fiind înregistrate decese ca o consecință directă
Monitorizare	În cazul utilizării medicației, monitorizați des tensiunea arterială, pulsul, frecvența respiratorie și saturația oxigenului, în funcție de nivelul agitației și starea conștiinței

i.m., intramuscular.

CLASIFICAREA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Deoarece există puține teste pentru afecțiunile psihiatrice, clasificarea acestora se bazează în principal pe simptome și comportamente. În sistemele de clasificare există o separare dualistă neavantajoasă între tulburările psihiatrice și cele neurologice. Deoarece creierul sau sistemul nervos este un organ afectat atât în tulburările psihiatrice cât și în cele neurologice, unii specialiști susțin simplicarea clasificării în tulburări ale sistemului nervos.

Tulburările psihiatrice au fost clasificate în mod tradițional în nevroze și psihoze:

- ***Nevrozele*** sunt boli în care simptomele diferă doar din punct de vedere al severității față de experiențele normale, așa cum sunt tulburările depresive.
- ***Psihozele*** sunt boli în care simptomele diferă calitativ față de normal, iar critica bolii este redusă, așa cum se întâmplă în cazul schizofreniei.

Există o serie de probleme legate de această dihotomie. În primul rând, în privința consecințelor, nevrozele pot fi la fel de severe ca psihozele. În al doilea rând, nevrozele pot avea trăsături clinice care să corespundă definiției simptomelor psihotice. De exemplu, o persoană cu anorexie nervoasă poate avea convingerea că este supraponderală când, de fapt, este subponderală, dar, deși sunt îndeplinite toate criteriile pentru o idee delirantă, în mod tradițional, această afecțiune este clasificată ca nevroză.

Cadranul 25.10 Clasificarea internațională a tulburărilor psihiatrice (ICD-10)

- Tulburări organice
- Tulburări mintale și de comportament cauzate de utilizarea de substanțe psihoactive
- Schizofrenie și tulburări delirante
- Tulburări de dispoziție (afective)
- Tulburări nevrotice, legate de stres și tulburări somatoforme
- Sindroame comportamentale
- Tulburări ale personalității și comportamentului la adult
- Retardare mentală

Clasificarea internațională a tulburărilor mentale și de comportament – ICD-10, publicată de Organizația Mondială a Sănătății, a abandonat în mare parte separarea tradițională între nevroze și psihoze, deși termenii sunt încă folosiți. Tulburările sunt acum grupate în funcție de temele majore comune (ex. tulburări ale dispoziției și tulburări delirante). În **Cadranul 25.10** este prezentată o clasificare a tulburărilor psihiatrice preluată din ICD-10, aceasta fiind utilizată în principal în acest capitol (ICD-11 va intra în vigoare în 2022).

Un sistem de clasificare alternativ este Manualul de Diagnostic și Statistică, editia a 5-a (DSM-5), elaborat de Asociația Americană de Psihiatrie.

Lecturi suplimentare

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Text revision (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013.
Jacob KS, Patel V. Classification of mental disorders: a global mental health perspective. *Lancet* 2014; 383:1433–1435.
White PD, Rickards H, Zeman AZJ. Time to end the distinction between mental and neurological illnesses. *BMJ* 2012; 344:e3454.
World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.

ETIOLOGIA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

O tulburare psihiatrică poate fi rezultatul mai multor cauze care pot interacționa. Este utilă gruparea factorilor cauzali în cei trei „P" – predispozanți, precipitanți și perpetuanți:

- ***Factorii predispozanți*** provin adesea dintr-un stadiu timpuriu de viață și includ factori genetici, factori legați de sarcină și naștere, traume emoționale anterioare și factori de personalitate.
- ***Factorii precipitanți*** sunt „declanșatori" și pot fi fizici, psihologici sau sociali. Dacă aceștia vor induce sau nu o tulburare depinde de natura și severitatea lor, precum și de prezența factorilor predispozanți.
- ***Factorii perpetuanți*** întrețin tulburarea odată ce a fost declanșată și sunt, de asemenea, fizici, psihologici sau sociali. Pot fi mai mulți și pot interacționa.

ASPECTE PSIHIATRICE ALE AFECȚIUNILOR SOMATICE

Persoanele cu afecțiuni somatice non-psihiatrice sunt mai susceptibile să sufere de tulburări psihiatrice comparativ cu persoanele sănătoase. Cele mai întâlnite exemple sunt tulburările afective și tulburările cerebrale organice acute (delirium). Relația dintre afecțiunile psihiatrice și cele somatice poate fi înțeleasă prin una din cele patru modalități:

- Disconfortul și tulburările psihologice pot precipita afecțiunile somatice (ex. riscul cardiac asociat cu tulburările depresive sau hipopotasemia care provoacă aritmii în anorexia nervoasă).
- Bolile somatice și tratamentele lor pot cauza simptome mintale sau sănătate precară (**Cadranul 25.11**).

Cadranul 25.11 Afecțiuni psihiatrice cauzate uneori de afecțiuni somatice

Tulburare depresivă
- Hipotiroidism
- Sindrom Cushing
- Tratament cu steroizi
- Tumori cerebrale

Tulburare anxioasă
- Tireotoxicoză
- Hipoglicemie (tranzitorie)
- Feocromocitom
- Crize (epileptice) parțiale complexe (tranzitorii)
- Sevraj la alcool

Iritabilitate
- Sindrom post-traumatic
- Sindrom de lob frontal
- Hipoglicemia (tranzitorie)

Tulburări de memorie
- Tumori cerebrale
- Hipotiroidism

Comportament alterat
- Intoxicație acută cu substanțe
- Stare post-ictală
- Delirium
- Demență
- Tumori cerebrale

Cadranul 25.12 Factori care cresc riscul unei tulburări psihiatrice în spitalul general

Factori ce țin de pacient
- Istoric de boală psihiatrică
- Stres social sau interpersonal actual
- Lipsa adăpostului
- Consumul recent și abuziv de alcool

Secția
- Departamentul de urgențe
- Secțiile de neurologie, oncologie și endocrinologie
- Secția de terapie intensivă
- Centrul de dializă

Afecțiuni somatice
- Condiții medicale cronice
- Durere cronică
- Afecțiuni cu risc vital
- Prognostic prost recent comunicat
- Afecțiuni invalidante
- Afecțiuni cerebrale
- Naștere cu făt viu sau mort ori avort recent
- Boli funcționale

Tratament
- Anumite medicamente (ex. agoniști dopaminergici)
- A doua zi postoperator
- Intervenții chirurgicale care afectează imaginea corpului (ex. stomă de urgență)

- Atât simptomele mintale, cât și cele somatice sunt cauzate de un proces fiziopatologic comun (ex. coreea Huntington, boala Parkinson).
- Simptomele și tulburările mintale și somatice pot fi comorbide în mod independent, în special la vârstnici.

În **Cadranul 25.12** sunt prezentați factorii care cresc riscul unei tulburări psihiatrice la o persoană cu o boală somatică.

Particularități în tratament

Deși principiile de bază sunt identice cu cele aplicate în tratarea bolilor psihiatrice la pacienții fizic sănătoși, există unele diferențe:

- ***O afecțiune somatică sau un tratament*** poate agrava afecțiunea psihiatrică și poate fi identificată prin anamneză (vezi **Cadranul 25.11**); de exemplu, agoniștii dopaminergici pot precipita o psihoză.
- ***Tulburările care afectează farmacocinetica*** impun o reducere a dozei atunci când sunt prescrise medicamente psihotrope, ex. fluoxetina în afectarea renală acută sau insuficiența hepatică.
- ***Interacțiunile medicamentoase*** ar trebui să impună o preocupare particulară, de exemplu litiul și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).
- ***Femeile de vârstă fertil***ă trebuie să evite anumite medicamente, cum ar fi valproatul de sodiu, deoarece pot provoca malformații fetale.
- Un tratament somatic poate exacerba uneori condiția psihiatrică. Un exemplu sunt dozele mari de steroizi ca parte a chimioterapiei la un pacient cu leucemie și tulburare depresivă.

Cadranul 25.13 Sindroame somatice „funcționale"

- Cefalee „în tensiune"
- Durere facială atipică
- Durere precordială atipică
- Fibromialgia (dureri cronice extinse)
- Alte sindroame dureroase cronice delimitate
- Sindrom de oboseală cronică
- Sensibilitatea chimică multiplă
- Sindromul premenstrual
- Sindrom de intestin iritabil
- Vezică iritativă

- ***Riscul de suicid*** trebuie luat întotdeauna în calcul la un pacient internat cu tulburare de dispoziție și trebuie luate măsuri pentru a reduce acest risc, cum ar fi supravegherea de către un asistent medical cu competență în sănătatea mintală.

Lecturi suplimentare

Becker AE, Kleinman A. Mental health and the global agenda. *N Engl J Med* 2013; 369:66–73.

ROLUL DE BOLNAV ȘI COMPORTAMENTUL FAȚĂ DE BOALĂ

Rolul de bolnav descrie comportamentul adoptat, de obicei, de bolnavi. Acești oameni nu pot să își îndeplinească îndatoririle sociale normale. Ei sunt tratați cu simpatie de către ceilalți, singura obligație fiind vizitarea medicului și acceptarea sfaturilor medicale și a tratamentelor.

Comportamentul față de boală reprezintă modul particular în care pacientul percepe, evaluează și răspunde (sau nu) la simptomele prezente. Solicitarea consultului medical este mai probabilă în cazul unor simptome severe, dizabilitante și numeroase, precum și în cazul persoanelor preocupate de sănătatea lor.

Comportamentul anormal față de boală apare atunci când există o discrepanță între patologia obiectivă prezentă și răspunsul pacientului la aceasta, în ciuda investigațiilor și a explicațiilor medicale adecvate.

SINDROAMELE SOMATICE FUNCȚIONALE

Așa-numitele sindroame somatice ***funcționale*** (spre deosebire de cele „organice") sunt afecțiuni în care nu este identificată o patologie evidentă, dar există o presupusă disfuncție a unui organ sau sistem. Exemple de astfel de sindroame sunt prezentate în **Cadranul 25.13**. Aceste afecțiuni s-ar putea clasifica din punct de vedere psihiatric drept ***tulburări somatoforme***, dar din moment ce ocupă un loc de graniță, nu pot fi incluse nici în sistemele medicale de clasificare, nici în cele psihiatrice. Această clasificare implică și o dihotomie „minte sau corp" de tip dualist, care nu este susținută de dovezi. Deoarece clasificările actuale încă susțin această idee depășită, capitolul va aborda aceste afecțiuni în acest mod.

Cuvântul ***psihosomatic*** a avut mai multe semnificații informale, inclusiv expresia „în toate mințile", dar conceptul modern susține că tulburările psihosomatice sunt sindroame în care factorii cauzali pot fi atât fizici, cât și psihologici. Așa-numitele simptome și sindroame neexplicate din punct de vedere medical sunt foarte frecvente atât în asistența primară, cât și în cadrul spitalizărilor. Deoarece medicina clasică nu a fost suficient de eficientă în tratarea sau înțelegerea acestor tulburări, mulți pacienți își percep medicii ca fiind nepăsători și caută tratamente complementare sau chiar alternative, cu eficacitate incertă.

Deoarece studiile epidemiologice sugerează că prezența unuia dintre aceste sindroame crește semnificativ riscul de a avea și altul, unii medici consideră că aceste afecțiuni reprezintă manifestări diferite ale unui singur „sindrom funcțional", indicând un proces global de somatizare, mai ales că sunt asociate cu tulburările depresive și anxioase. Cu toate acestea, majoritatea pacienților din asistența primară care prezintă una dintre aceste tulburări nu au și o tulburare de dispoziție sau altă tulburare funcțională. De asemenea, se pare că este necesară prezența unui stres major sau dezvoltarea unei tulburări psihiatrice comorbide pentru ca pacienții să facă o vizită la medic, ceea ce ar putea explica de ce medicii sunt extrem de impresionați de asocierea stresului cu tulburările psihiatrice. Încă din cele mai vechi timpuri, medicii au avut tendința de a diagnostica „stresul" sau „tulburările psihosomatice" la persoanele care prezentau simptome pe care aceștia nu le puteau explica. Istoria este plină de astfel de tulburări care au fost reclasificate pe măsură ce cercetările au clarificat patologia. Un exemplu ar fi crampa scriitorului (vezi p. 863), o afecțiune despre care majoritatea neurologilor au căzut de acord că este o distonie și nu o nevroză.

Cel mai probabil aceste sindroame funcționale vor fi reclasificate pe măsură ce se vor descoperi etiologia și fiziopatologia lor. Imagistica funcțională cerebrală și testele senzoriale periferice sugerează că sensibilizarea sistemului nervos central se regăsește într-o serie de astfel de tulburări, ceea ce ar putea explica gruparea lor împreună.

Sindromul de oboseală cronică

Probabil că în ultimele decenii au existat mai multe controverse cu privire la existența și cauzele sindromului de oboseală cronică (CFS, chronic fatigue syndrome) decât la orice alt sindrom funcțional somatic. Există dovezi clare pentru existența acestui sindrom ca entitate independentă, deși diagnosticul se face clinic și prin excluderea altor tulburări de oboseală. Prevalența afecțiunii este de 0,5–2,5% la nivel mondial, în funcție de modul în care este definită. Apare cel mai frecvent la femeile cu vârste cuprinse între 20 și 50 de ani.

Tablou clinic

Simptomul cardinal este oboseala cronică agravată de un efort minim. De obicei oboseala este atât mentală cât și fizică și se asociază cel mai frecvent cu:

- capacitate slabă de concentrare
- tulburări de memorie
- alterarea somnului (fie insomnie, fie hipersomnie)
- dureri musculare.

Tulburările de dispoziție sunt prezente la o minoritate semnificativă de pacienți și pot pune probleme de diagnostic din cauza suprapunerii simptomelor. Aceste tulburări de dispoziție pot fi secundare, independente (comorbide) sau primare (diagnosticate greșit cu CFS).

Etiologie

Tulburările funcționale au adesea factori etiologici comuni (**Cadranul 25.14**), precum și etiologii mai specifice. De exemplu, CFS poate fi declanșat de anumite infecții, cum ar fi mononucleoza infecțioasă sau hepatita virală. Aproximativ 12% din pacienții care au mononucleoză infecțioasă au și CFS la 6 luni de la debutul infecției, cu toate acestea nu există dovezi de infecție persistentă la acești pacienți. Aceste stări de oboseală care în mod clar urmează după o infecție virală pot fi, de asemenea, clasificate ca ***sindroame de oboseală postvirală***.

Alți factori etiologici sunt incerți. Anomaliile imune și cele endocrine apărute în CFS pot fi secundare sedentarismului sau tulburărilor de somn întâlnite frecvent. Rolul stresului este incert, există unele dovezi care arată că influența stresului este mediată prin tulburările psihiatrice secundare care accentuează oboseala și nu prin acțiune directă.

? Cadranul 25.14 Factori etiologici identificați frecvent în sindroamele „funcționale"

Predispozanți
- Trăsături de personalitate perfecționiste și introspective
- Traume din copilărie (abuz fizic și sexual)
- Afecțiuni similare la rudele de gradul întâi

Precipitanți (declanșatori)
- Infecții (sindrom de oboseală cronică, sindrom de colon iritabil)
- Evenimente traumatice (în special accidente)
- Sindroame dureroase („fibromialgia" și alte sindroame dureroase cronice)
- Evenimente care precipită schimbarea comportamentului (ex. concediu medical)
- Incidente petrecute în care pacientul consideră că alții sunt responsabili

Perpetuanți (de întreținere)
- Sedentarism ca urmare a unei adaptări fiziologice (sindrom de oboseală cronică, „fibromialgia")
- Comportamente evitante (sensibilitatea chimică multiplă, sindrom de oboseală cronică)
- Percepții eronate asupra bolii (sindrom de oboseală cronică, sensibilitate chimică multiplă)
- Restricții dietetice excesive („alergii alimentare")
- Medicamente stimulante (ex. cofeina)
- Tulburări de somn
- Tulburări afective
- Tulburare de somatizare
- Furie sau vinovăție nerezolvată
- Solicitări de compensații contestate

i Cadranul 25.15 Tratamentul sindroamelor somatice funcționale

- Primul principiu este identificarea și tratamentul factorilor de întreținere (ex. credințe și comportamente bizare, tulburări de dispoziție și somn)

Comunicarea
- Explicarea stării de boală, inclusiv diagnosticul și cauzele
- Educația despre tratamentul bolii (inclusiv broșuri pentru ajutor)

Întreruperea substanțelor
- Ex. cofeina care provoacă insomnie, analgezicele care provoacă dependență

Terapii de reabilitare
- Terapia cognitiv-comportamentală (pentru corectarea convingerilor inutile și modificarea strategiilor de adaptare)
- Terapie prin exerciții, supravegheată și progresivă, cu durată de aproximativ 3 luni (pentru a reduce inactivitatea și a ameliora forma fizică)

Terapii farmacologice
- Antidepresive specifice pentru tulburări de dispoziție, analgezie și tulburări de somn (ex. 10–50 mg de amitriptilină seara pentru somn și durere)
- Medicamente simptomatice (ex. analgezie adecvată, doar la nevoie)

Tratament

Principiile generale ale tratamentului tulburărilor funcționale sunt prezentate în **Cadranul 25.15**. Tratamentul specific al CFS trebuie să includă un program mutual acceptat și supravegheat de creștere progresivă a activității. Cu toate acestea, doar un sfert dintre pacienți se recuperează după tratament. Uneori este dificil de convins un pacient să accepte o abordare greșit percepută ca „terapie psihologică" pentru o afecțiune care se manifestă somatic. Antidepresivele sunt ineficiente dacă nu există tulburare de dispoziție, durere sau insomnie.

Prognostic

Prognosticul este nefavorabil în lipsa tratamentului, mai puțin de 10% dintre pacienți recuperându-se după 1 an. Rezultatele sunt mai proaste în cazul simptomelor mai severe, vârstei înaintate, tulburărilor de dispoziție asociate și convingerii pacientului că boala este doar somatică. Un studiu realizat pe un lot mare de subiecți a arătat că aproximativ 60% dintre pacienți s-au ameliorat după tratamente de reabilitare active care au inclus exerciții progresive și terapie cognitiv-comportamentală complementare tratamentului de specialitate.

Fibromialgia (durerea cronică generalizată)

Fibromialgia se caracterizează prin dureri musculare și articulare generalizate, dar este asociată și cu oboseala cronică și tulburări de somn. Utilizate istoric pentru diagnosticul afecțiunii, „punctele dureroase" (vezi p. 430) nu mai sunt de actualitate, deși unii specialiști încă le susțin importanța. Boala afectează mai frecvent femeile cu vârste cuprinse între 40–65 de ani și prevalența este de 1–11% în funcție de definiție. Există asocieri cu tulburări depresive și anxioase, alte tulburări funcționale, scăderea condiției fizice și posibil cu tulburări de somn caracteristice (vezi **Cadranul 25.14**). Imagistica funcțională cerebrală și testarea senzorială periferică susțin ipoteza unei procesări senzoriale subiacente anormale care poate fi legată de reglarea anormală a mecanismelor opioide centrale.

Tratament

În afară de principiile generale prezentate în **Cadranul 25.15**, tratamentul constă în:

- analgezie cu acțiune centrală
- tratarea tulburărilor de somn
- un program de recuperare fizică.

O metaanaliză a sugerat că antidepresivele triciclice, de tipul amitriptilinei sau dosulepinei, care inhibă recaptarea serotoninei (5-hidroxitriptamina, 5-HT) și noradrenalinei (norepinefrinei) au cel mai bun efect asupra somnului și durerii. Dozele utilizate sunt prea mici pentru a produce un efect antidepresiv, așadar medicamentele pot fi folosite pentru efectele lor hipnotice. Alte substanțe cu acțiune nociceptivă centrală care sunt și antidepresive includ duloxetina și milnacipranul (indisponibil în Marea Britanie), utilizate în doze terapeutice, precum și gabapentinoizii – pregabalin și gabapentin.

Alte sindroame dureroase cronice

Un sindrom dureros cronic este o afecțiune care prezintă durere invalidantă cronică pentru care nu se poate identifica o cauză medicală. Clasificarea sa psihiatrică ar fi drept o ***tulburare dureroasă somatoformă*** persistentă, dar acest lucru nu este însă satisfăcător, deoarece criteriile specifică faptul că factorii emoționali trebuie să fie principala cauză, fapt dificil de dovedit clinic.

Cele mai frecvente arii afectate sunt: zona lombară joasă, abdomenul, organele genitale, capul, fața, gâtul sau întregul corp (fibromialgia). Durerea lombară „funcțională" joasă este cel mai frecvent motiv „somatic" de suferință pe termen lung în Marea Britanie (vezi p. 421). Se constată destul de des modificări minore la examenele paraclinice, dar nu sunt atât de severe încât să explice intensitatea mare a durerii și invaliditatea rezultată. Aceste dureri nu se remit în mod frecvent și au un răspuns slab la analgezice. Tulburările de somn sunt aproape universale și tulburările psihiatrice sunt frecvent întâlnite.

Etiologie

Percepția durerii implică procesare cerebrală senzorială (nociceptivă), emoțională și cognitivă. Imagistica funțională cerebrală sugerează că, în aceste afecțiuni, creierul are un răspuns anormal la durere, cu creșterea activării ca răspuns la durerea cronică. Pe lângă aceasta, este afectată abilitatea creierul de a inhiba durerea prin căile descendente ale măduvei spinării. Creierul se poate adapta la stimularea prelungită produsă de durere prin schimbarea procesării centrale. Insula, corpii striați, talamusul și girusul cingulat par a fi afectați în mod special, toate aceste structuri fiind implicate în general în fiziopatologia durerii. Astfel, putem încerca să înțelegem modul în care interacțiunile dintre fiziologie, cogniție, emoție și comportament pot influența percepția durerii cronice.

Tratament

Tratamentul implică aceleași principii ca și în celelalte sindroame funcționale (vezi **Cadranul 25.15**). Deoarece analgezicele sunt rareori eficiente și pot produce complicații pe termen lung, pacienții trebuie încurajați să le reducă treptat. Adesea este utilă implicarea familiei apropiate sau a partenerului de viață pentru a ne asigura că acesta este, de asemenea, susținut și nu descurajează progresul în mod inconștient.

Tratamentul medicamentos specific este restrâns:

- ***Blocantele centrale*** nu sunt, de obicei, eficiente.
- ***Gabapentinoizii:*** gabapentin și pregabalin (vezi p. 825)
- ***Antidepresivele duale*** (inhibitorii de recaptare a serotoninei și noradrenalinei, SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; ex. duloxetina) au cea mai mare eficacitate. Antidepresivele triciclice în doze mici care influențează ambii neurotransmițători (ex. amitriptilina, dosulepina) sunt, de asemenea, eficiente, deși acest rezultat se bazează, în primul rând, pe ameliorarea somnului. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei, ISRS, sunt mai puțin eficienți, cu excepția anxietății și depresiei comorbide.

Sindromul de intestin iritabil

Este unul dintre cele mai frecvente sindroame somatice funcționale și afectează aproximativ 10–30% din populație la nivel mondial. Caracteristicile clinice și tratamentul sindromului de intestin iritabil (SII) și tulburările intestinale funcționale asociate sunt descrise în detaliu la pagina 1187. Deși majoritatea pacienților cu SII nu au o tulburare psihiatrică, tulburarea depresivă trebuie exclusă la cei cu constipație și inapetență. Tulburările anxioase trebuie excluse la pacienții care prezintă greață și diaree. Durerea abdominală persistentă sau senzația de gol pot fi ocazional simptomele unei tulburări depresive severe, în special la pacienții vârstnici, cu ***idei delirante*** „de negație", de corp gol sau mort pe dinăuntru (vezi p. 776).

Tratament

Acest aspect este descris mai în detaliu în **Cadranul 25.15**. Vizita la un medic care poate da explicații și recomandări privind preocupările și convingerile pacientului față de boală poate aduce beneficii durabile.

Antidepresivele sunt frecvent indicate în cazurile moderate și severe, iar alegerea medicamentului depinde de prezența durerii, a tulburărilor de somn și comorbidităților psihiatrice, dar și de efectul claselor de medicamente asupra periodicității activității tranzitului intestinal (ex. intervalul se scurtează la administrarea de ISRS). Cazurile mai ușoare răspund, de obicei, favorabil la doze mici de amitriptilină, deși aceasta poate fi slab tolerată. De asemenea, tratamentele non-farmacologice sunt importante, mai ales terapia cognitiv-comportamentală.

Sensibilitatea chimică multiplă, hipersensibilitatea la *Candida* și alergiile alimentare

Unii practicieni de medicină complementară, medici sau chiar pacienții înșiși diagnostichează sensibilitatea chimică multiplă (SCM) (ex. la alimente, fum de țigară, parfumuri, benzine), hipersensibilitatea la *Candida* și alergiile (la alimente, apă de la robinet sau chiar electricitate). Simptomele şi sindroamele atribuite acestor presupuse tulburări sunt numeroase și variabile și includ toate tulburările funcționale, ***tulburările de dispoziție*** și ***artrita***. Suportul științific pentru existența acestor tulburări este slab, în special dacă se folosesc metodologii dublu orb.

Hipersensibilitatea de tip I la alimente, cum sunt nucile, există cu siguranță, dar, din fericire, este mai rară (aproximativ 3/1.000) (vezi p. 62). Poate să apară și ***intoleranță directă la alimente specifice*** (ex. ciocolata cu migrena, cafeina cu SII).

Candidoza poate apărea în tractul gastro-intestinal la pacienții imunocompromiși, cum este cazul sindromului imunodeficienței umane dobândite (SIDA). La femeile sănătoase, candidoza vaginală poate apărea în urma tratamentului cu antibiotice. Un studiu dublu orb, controlat asupra nistatinei la femeile diagnosticate cu sindrom de hipersensibilitate la candidoză a arătat că vaginita a fost singura afecțiune ameliorată mai mult de nistatină decât de placebo. *Candida* nu s-a dovedit a avea un rol sistemic în alte simptome. În ciuda acestor dovezi, pacientul este deseori convins de veridicitatea şi utilitatea acestor diagnostice și tratamente.

Etiologie

Studiile pe pacienți diagnosticați cu SCM sau alergii alimentare au arătat rate mari de tulburări de dispoziție și anxioase actuale şi în antecedente (vezi **Cadranul 25.14**). Tulburările de alimentație (vezi p. 797) ar trebui excluse la persoanele cu intoleranțe alimentare. Unii pacienți care țin diete cu aport foarte scăzut de carbohidrați pot dezvolta o hipoglicemie reactivă după o masă bogată în carbohidrați, pe care o pot interpreta ca fiind o alergie alimentară.

Condiționarea clasică poate produce intoleranță la alimente și mirosuri la persoane sănătoase, iar acest lucru poate fi un mecanism cauzal la unii indivizi cu intoleranțe. Această constatare susține existența intoleranțelor, dar sugerează că pot fi răspunsuri condiționate cu consecințe fiziologice asociate. Acest lucru ar putea explica de ce în studiile dublu orb dispare uneori reacția la stimul.

Tratament

Se aplică principiile generale prezentate în **Cadranul 25.15**. Dacă se consideră că un răspuns fobic sau condiționat este responsabil pentru intoleranță, expunerea graduală (desensibilizare sistematică) la stimul poate fi utilă. Studiile preliminare sugerează că această abordare poate trata cu succes astfel de intoleranțe, în contextul terapiei cognitiv-comportamentale.

Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual (PMS, premenstrual syndrome) include atât simptome fizice, cât și psihologice care apar constant în faza premenstruală și scad semnificativ în intensitate sau dispar la scurt timp după instalarea menstruației.

- ***Simptome fizice:*** cefalee, oboseală, sensibilitate la nivelul sânilor, distensie abdominală şi retenție de lichide.
- ***Simptome psihologice:*** iritabilitate, labilitate psiho-emoțională sau dispoziție scăzută şi încordare.

Tulburarea disforică premenstruală (luteală tardivă) (PMDD, premenstrual dysphoric disorder) este o formă severă de PMS, cu schimbări marcate de dispoziție, iritabilitate, depresie și anxietate care însoțesc simptomele fizice. Femeile care suferă de tulburări de dispoziție sunt mai predispuse la această afecțiune. Prevalența PMS nu variază între culturi și este raportată de majoritatea femeilor (75%) ca apărând la un moment dat în viață. PMDD apare la 3–8% dintre femei.

Cauza PMS rămâne neclară, deşi par a exista o serie de factori exacerbanți din care o parte sunt enumerați în **Cadranul 25.14**. Pot avea un rol și anomaliile receptorilor hormonilor sexuali.

Tratament

Se aplică principiile generale din **Cadranul 25.15**. Tratamentele cu vitamina B6 (vezi p. 1241), diuretice, progesteron, contraceptive orale, ulei de primulă, implanturi sau plasturi cu estrogen (tamponați cu noretisteron ciclic) rămân empirice. Psihoterapiile care vizează ameliorarea abilităților de adaptare a pacientei pot reduce dizabilitatea. Două studii au sugerat că terapia prin exerciții fizice graduale poate ameliora simptomele. Mai multe studii au demonstrat că ISRS (vezi p. 780) sunt medicamente eficiente pentru PMDD.

Menopauza

Caracteristicile clinice şi tratamentul menopauzei sunt descrise la pagina 1468. Un studiu prospectiv a arătat că nu se asociază o creștere a incidenței tulburărilor depresive în acest caz. Simptomele vasomotorii caracteristice menopauzei se asociază cu tulburări de somn care pot da naștere la tulburări de dispoziție. O astfel de schimbare majoră la nivelul corpului care apare, uneori, în același timp cu momentul în care copiii pleacă de acasă, este însoțită în mod natural de o ajustare emoțională care nu atinge, de obicei, pragul patologic.

Lecturi suplimentare

Bass C, Hallingan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet* 2014; 383:1422–1432.
Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosomatic Research* 2015; 78:228–236
Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58:367–378.
White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377:823–836.
Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200–1210.

TULBURĂRILE SOMATOFORME

Așa cum s-a explicat în secțiunea privind tulburările funcționale (vezi p. 769), clasificarea tulburărilor somatoforme nu este satisfăcătoare din cauza naturii și etiologiei lor incerte. Cu toate acestea, există anumite tulburări, în afară de cele descrise mai sus, care se prezintă destul de frecvent și coerent pentru a fi recunoscute ca atare.

Tulburarea de somatizare

Unul din zece pacienți care prezintă o tulburare funcțională va îndeplini criteriile unei tulburări de somatizare cronice. Afecțiunea este compusă din multiple simptome fizice, recurente, inexplicabile din punct de vedere medical, care debutează, de obicei, la începutul vieții adulte. Simptomele se pot manifesta la aproape orice parte sau sistem al corpului. Pacientul are în istoric multiple opinii medicale și investigații negative repetate. Garanția medicilor privind absența unei boli nu reușește să liniștească pacientul, care va continua „să meargă din doctor în doctor", fiind, de obicei, reticent în a accepta că factorii psihologici şi/sau sociali pot avea un rol. Comportamentul anormal față de boală este evident, iar pacienții pot deveni tot mai dependenți de medici.

Etiologia este necunoscută, dar atât tulburările de dispoziție, cât și cele de personalitate sunt frecvent prezente. Tulburarea de

somatizare se asociază frecvent cu dependența sau consumul excesiv de medicamente, de obicei sedative și analgezice. Există deseori un istoric de traume semnificative în copilărie sau de boală cronică la copil ori părinte, care pot juca un rol etiologic sau ajută la explicarea relațiilor terapeutice dificile. Afecțiunea este probabil reprezentarea somatică a suferinței psihologice, deși deteriorările induse iatrogen (cauzate de probleme postoperatorii și de consumul de droguri) complică la scurt timp tabloul clinic. Este o tulburare cronică și invalidantă, cu probleme familiale, de relaționare și /sau ocupaționale de lungă durată.

Hipocondria

Caracteristica principală este o preocupare pentru o presupusă boală gravă și consecințele acesteia. Pacienții consideră de cele mai multe ori că suferă de cancer sau de o altă boală gravă. În mod tipic, astfel de pacienți solicită în mod repetat investigații, fie pentru a demonstra că sunt bolnavi, fie pentru a se asigura că sunt bine. O astfel de asigurare este periodic întreruptă de un alt ciclu de griji și solicitări. Hipocondria poate fi secundară sau asociată cu o varietate de tulburări psihice, în special tulburări depresive și de anxietate. Ocazional, hipocondria are intensitate delirantă, secundară schizofreniei sau unei psihoze depresive. Afecțiunea poate coexista cu boala fizică, dar diagnosticul se bazează pe faptul că îngrijorarea pacientului este disproporționată și nejustificată.

Tratamentul tulburărilor somatoforme

Principiile enunțate în **Cadranul 25.15** se aplică acestor tulburări. Având în vedere prognosticul prost, obiectivul este de a minimiza dizabilitatea. Este vital ca toți membrii personalului medical și cei ai familiei să adopte aceeași abordare a problemelor pacientului, deoarece pacientul va împărți adesea, în mod conștient sau inconștient, atât personalul medical cât și membrii familiei în oameni „buni" și „răi" (sau iubitori și nepăsători) ca un mod de a-și proiecta suferința.

Pacienții apreciază discuțiile și explicațiile privind simptomele lor. Ar trebui explorate delicat eventualele dificultăți psihologice și sociale, întrebând, dacă este posibil, despre sau demonstrând legături între simptome și îngrijorări. O astfel de discuție oferă, de obicei, informații care pot fi utilizate pentru a formula un plan agreat de tratament. Un contract de îngrijire convenit reciproc, care implică profesioniștii corespunzători (medicul de familie și, la alegere, psihoterapeut, alt medic sau psihiatru), cu vizite regulate și o dată de revizuire agreate poate fi de ajutor în gestionarea afecțiunii. Tratamentul include, de asemenea, încetarea asigurării că nu a fost descoperită nicio boală gravă, deoarece aceasta întărește pur și simplu dependența de medic. Investigațiile repetate ar trebui descurajate. S-a demonstrat că terapia cognitiv-comportamentală oferă o reabilitare eficientă pentru un număr semnificativ de pacienți care suferă de o tulburare somatoformă.

TULBURĂRILE DISOCIATIVE/DE CONVERSIE

Din ce în ce mai mult, aceste tulburări sunt denumite „tulburări neurologice funcționale".

O tulburare disociativă este o afecțiune în care există o perturbare profundă în planul conștiinței sau al abilităților cognitive fără o explicație medicală. Termenul disociativ indică scindarea diferitelor activități mentale și include fenomene ca amnezia, fuga disociativă și convulsiile non-epileptice.

Tulburarea de conversie apare atunci când un conflict nerezolvat este convertit în simptome fizice, de obicei simbolice, ca un mecanism de apărare împotriva acestuia. Astfel de simptome includ de cele mai multe ori paralizia, mișcările anormale, deficitele senzoriale, afonia, tulburările de mers și pseudocieza (sarcină falsă). Prevalența de-a lungul vieții a fost estimată la 3–6 din 1.000 la femei, cu o prevalență mai mică la bărbați. Majoritatea cazurilor debutează înainte de vârsta de 35 de ani și sunt neobișnuite la vârstnici.

Tablou clinic

Diferitele simptome sunt, de obicei, împărțite în categorii disociative și de conversie (**Cadranul 25.16**). Tulburările disociative au următoarele trei caracteristici care sunt necesare pentru a stabili diagnosticul:

- Apar în absența unei patologii fizice care ar explica pe deplin simptomele.
- Sunt produse inconștient.
- Simptomele nu sunt cauzate de hiperactivitatea sistemului nervos simpatic.

Alte caracteristici includ:

- Simptomele și semnele reflectă adesea ideile unui pacient despre boală.
- De obicei există un comportament anormal față de boală, cu exagerarea dizabilității.
- Este posibil să fi existat traume importante ale copilăriei.
- ***Beneficiul primar*** este eliberarea imediată de conflictul emoțional.
- ***Beneficiul secundar*** se referă la avantajul social obținut de pacient prin faptul că este bolnav și invalid (simpatia familiei și a prietenilor, concediu de odihnă, pensie de invaliditate).
- Boala fizică apare destul de frecvent (ex. pseudoconvulsiile sunt mai frecvente la o persoană cu epilepsie).

Amnezia disociativă debutează brusc. Pacienții nu sunt capabili să-și amintească perioade lungi din viața lor și pot chiar nega orice cunoștințe despre viața lor anterioară sau identitatea personală. În ***fuga disociativă***, pacienții nu numai că își pierd memoria, dar se și îndepărtează de împrejurimile lor obișnuite; atunci când sunt găsiți, nu au nicio amintire despre locurile unde au fost în timpul acestei rătăciri. Diagnosticul diferențial al unei stări de ***fugă disociativă*** include automatismul post-epileptic, boala depresivă și abuzul de alcool.

Tulburarea de personalitate multiplă este rară, dar dramatică și poate fi declanșată prin sugestie din partea unui psihoterapeut. Există modificări rapide între două sau mai multe „personalități" la aceeași persoană, fiecare dintre ele fiind reprimată și disociată de celelalte „personalități". Un diagnostic diferențial este tulburarea

Cadranul 25.16 Simptome disociative/de conversie frecvente

Disociative (mintale)
- Amnezia
- Fuga disociativă
- Pseudodemența
- Tulburarea de identitate disociativă

Conversive (fizice)
- Paralizie
- Tulburări ale mersului
- Tremor
- Afonie
- Mutism
- Simptome senzoriale
- Globus
- Pseudoconvulsii
- Orbire (cecitate)

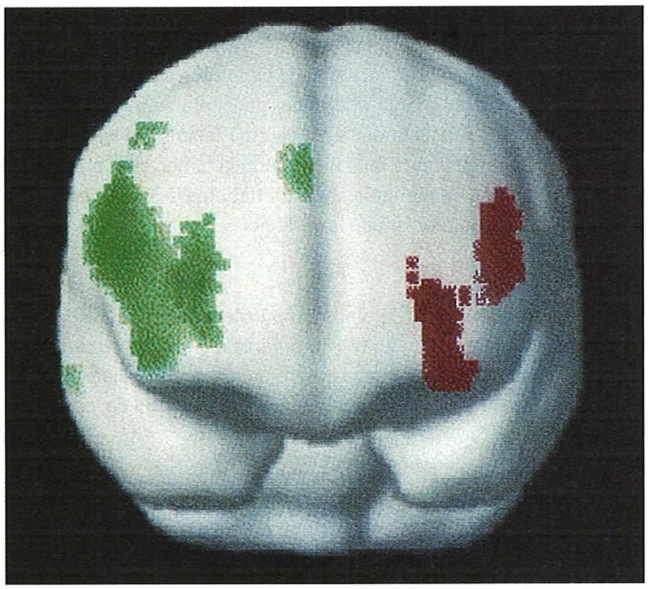


Fig. 25.1 Hartă parametrică statistică suprapusă unei imagini de rezonanţă magnetică a suprafeţei anterioare a creierului, privită din faţă. Regiunea roşie arată hipofuncţie la persoanele cu simptome conversive motorii. Regiunea verde arată hipofuncţie la martorii sănătoşi care simulează aceeaşi anormalitate motorie. (*După Spence SA, Crimlisk HL, Cope H et al. Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorders of movement. Lancet 2000; 355:1243–1244, cu permisiune.*)

afectivă bipolară cu ciclare rapidă ceea ce ar explica schimbări subite ale personalităţii.

Diagnosticul diferenţial

Disocierea este, de obicei, un diagnostic stabil şi fiabil de-a lungul timpului, deşi la pacienţii cronici apar rate mari de tulburări comorbide de personalitate şi de dispoziţie. O atenţie deosebită trebuie acordată faptului ca diagnosticul să fie bazat pe criterii pozitive şi doar pe motivul absenţei unui diagnostic de boală somatică De asemenea, este necesară excluderea sau tratarea tulburărilor psihiatrice comorbide.

Etiologie

Imagistica funcţională cerebrală este diferită la persoanele care simulează o anomalie motorie faţă de cea a persoanelor care prezintă simptome similare motorii, dar de natură conversivă, ceea ce sugerează că disocierea implică zone diferite ale creierului faţă de simulare (**Fig. 25.1**). Neuroimagistica unui pacient cu paralizie de conversie a arătat că reamintirea unei traume din trecut nu numai că a activat zonele emoţionale, cum ar fi amigdala, dar a redus şi activitatea cortexului motor. Acest lucru ar sugera că procesul conversiv implică o dezinhibare voliţională la un nivel inconştient, astfel încât pacientul nu mai poate să *își dorească* ca ceva să se întâmple.

Teoria psihanalitică susţine că disocierea este rezultatul amintirilor cu încărcătură emoţională care au fost reprimate în inconştient la un moment dat în trecut. Simptomele sunt explicate ca fiind efectele combinate ale reprimării lor şi conversiei simbolice a acestei

Cadranul 25.17 Exemplu de explicaţie care ar putea fi dată pentru o tulburare disociativă

„Mi-ai povestit despre şocul extraordinar pe care l-ai simţit când mama ta a murit brusc. Acesta a fost în special din cauza faptului că nu mai vorbiseşi cu ea de mult timp, după ce ai avut acea mare ceartă în legătură cu căsătoria ta cu John. Nu ai putut să-ţi iei rămas bun înainte de a muri. Creierul tău a fost supraîncărcat de durere, vinovăţie şi furie, toate dintr-o dată. Mă întreb dacă de aceea nu eşti capabilă să vorbeşti acum. Mă întreb dacă e dificil să te gândeşti la ceva care ar putea fi spus şi care ar rezolva lucrurile, mai ales că nu mai poţi vorbi acum cu mama ta."

energii emoţionale în simptome fizice. Această ipoteză este greu de testat, deşi există unele dovezi că persoanele cu tulburări disociative sunt mai susceptibile să fi suferit abuzuri în copilărie. Sunt necesare măsuri de precauţie atunci când un astfel de istoric este obţinut prin terapii care recuperează amintirile din copilărie complet necunoscute de pacient până la acel moment.

Tratament

Tratamentul disocierii este similar cu tratamentul tulburărilor somatoforme (vezi **Cadranul 25.15**). Prima sarcină constă în oferirea pacientului şi familiei a unei explicaţii acceptabile a bolii care să aibă sens pentru aceştia şi să permită un tratament adecvat (**Cadranul 25.17**). O astfel de explicaţie va fi modificată printr-o discuţie reciprocă până la obţinerea unui consens care ar servi drept model de lucru pentru boală. Ulterior poate fi planificat un program de reabilitare care se va adresa atât nevoilor fizice, cât şi psihologice ale pacientului.

- ***Un plan gradual şi convenit reciproc pentru revenirea la funcţia normală*** poate fi, de obicei, condus de terapeutul potrivit (ex. logoped pentru disfonie, fizioterapeut pentru paralizie).
- ***O evaluare psihoterapeutică*** trebuie făcută în acelaşi timp, pentru a determina tipul cel mai potrivit de psihoterapie. De exemplu, terapia de cuplu va aborda o dificultate semnificativă în relaţie; psihoterapia individuală ar putea uşura un conflict nerezolvat din copilărie (vezi p. 788).

Abreacţia indusă prin hipnoză sau prin injecţii intravenoase de cantităţi mici de midazolam poate produce o recuperare dramatică, chiar dacă uneori de scurtă durată. În starea abreactivă, pacientul este încurajat să retrăiască evenimentele stresante care au provocat tulburarea şi să îşi exprime emoţiile care le însoţesc: adică să nu mai reacţioneze la fel. Se realizează doar în prezenţa unui anestezist cu echipament adecvat de reanimare la îndemână.

Hipnoterapia este o formă de psihoterapie aplicată în timp ce pacientul este în transă hipnotică, considerându-se că procesul terapeutic se va desfăşura astfel cu mai multă uşurinţă, deoarece pacientul este relaxat şi nu foloseşte reprimarea. Acest lucru permite terapeutului accesul la conflicte emoţionale sau amintiri inconştiente. Nu există studii publicate ale acestei tehnici în disociere. Este indicată prudenţa pentru a se evita o reacţie emoţională catastrofală atunci când pacientul se confruntă brusc cu amintirile reprimate.

Prognostic

Majoritatea cazurilor cu debut recent se recuperează rapid cu tratament, în timp ce cronicizarea are un prognostic negativ (cu excepţia convulsiilor non-epileptice, unde nu are impact), subliniind importanţa diagnosticului precoce. Un studiu a constatat că starea a 83% dintr-un grup de pacienţi nu s-a ameliorat după 12 ani de monitorizare.

TULBURĂRILE DE SOMN

Somnul este compus din somn cu mișcări oculare rapide (REM) și somn non-REM:

- Pe măsură ce progresează somnolența, ritmul alfa pe electroencefalogramă (EEG) dispare, fiind înlocuit de activitatea profundă a ***undelor lente (non-REM)***.
- După 60–90 minute, acest model de unde lente este înlocuit de unde cu amplitudine mică pe care se suprapun ***mișcările oculare rapide*** cu durată de câteva minute.
- Acest ciclu se repetă pe durata somnului, perioadele REM devenind mai lungi, iar perioadele cu undă lentă mai scurte și mai puțin profunde (**Fig. 25.2**).

Somnul REM este însoțit de visare și excitare fiziologică. Somnul cu unde lente este asociat cu eliberarea hormonilor anabolici și a citokinelor, cu o rată mitotică celulară crescută. Ajută la menținerea apărării gazdei, a metabolismului și reparației celulelor. Din acest motiv, somnul cu unde lente este crescut în acele condiții în care este necesară creștere sau conservare (ex. adolescența, sarcina, tireotoxicoza).

Insomnia

Insomnia presupune existența unei dificultăți în a dormi; o treime dintre adulți se plâng de insomnie, iar la o treime dintre aceștia poate fi severă. Tulburările de somn secundare unui alt diagnostic medical nu vor fi discutate aici.

Tulburările de somn primare

Acestea includ apneea în somn (vezi p. 960), narcolepsia (p. 858), ***sindromul picioarelor neliniștite*** (sindromul Wittmaack-Ekbom, cunoscut și sub denumirea de boala Willis-Ekbom; vezi p. 858), precum și înrudita ***tulburare de mișcare periodică a picioarelor***, în care picioarele (și uneori brațele) tresar în timpul somnului.

Sindromul fazei de somn întârziat

Acesta apare atunci când ritmul circadian al somnului este întârziat, astfel încât pacientul doarme de la primele ore până la amiază sau mai târziu; este cel mai frecvent la tineri.

Parasomniile

Pavorul nocturn, somnambulismul și ***vorbitul în somn*** sunt fenomene non-REM, numite parasomnii; ele se găsesc cel mai frecvent la copii, dar pot reapărea la adulți în situații de stres sau prezența unei tulburări de dispoziție.

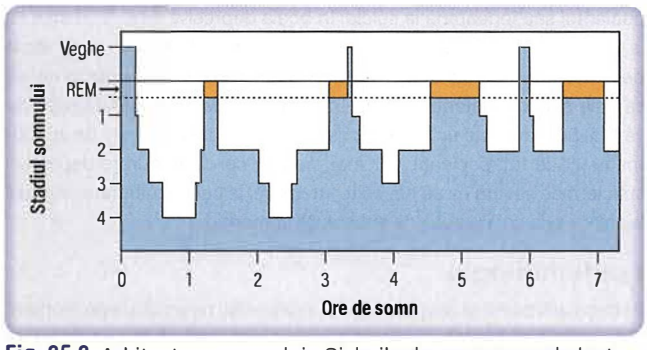


Fig. 25.2 Arhitectura somnului. Ciclurile de somn cu unde lente se intrică cu somnul cu mișcări oculare rapide (REM). Somnul este stadializat pe baza electroencefalogramei (EEG). Somnul profund (stadiile 3 și 4) este evidențiat prin unde lente pe EEG. Somnul evoluează în cicluri, de la somn superficial (însoțit de somn REM și vise) la somn profund și înapoi, ciclurile durând aproximativ 90 minute.

Insomnia psihofiziologică

Aceasta este adesea secundară tulburărilor funcționale, de dispoziție și de utilizare necorespunzătoare a substanțelor psihoactive și este frecvent prezentă la indivizii stresați. Adesea poate fi declanșată de unul dintre acești factori înainte de a deveni un obicei de sine stătător, determinat de anticiparea insomniei și de episoade de somn diurn.

Tablou clinic

Insomnia determină somnolență diurnă și oboseală, cu consecințe precum accidentele rutiere. Evaluarea ar trebui să se axeze pe starea de spirit, dificultățile de viață și aportul de substanțe psihoactive (în special alcoolul, nicotina și cofeina). Momentul insomniei ar trebui să fie identificat:

- ***Insomnia inițială*** (probleme în a adormi) este frecventă în manie, anxietate, tulburări depresive și utilizarea necorespunzătoare a substanțelor.
- ***Insomnie mediană*** (trezire în miez de noapte) apare în afecțiuni medicale precum apneea de somn și prostatism.
- ***Insomnia tardivă*** (trezirea devreme dimineața) este cauzată de boli depresive și malnutriție (anorexie nervoasă).

Consumul uzual de **alcool** ar trebui evaluat, deoarece chiar și un mic exces sau întreruperea recentă a consumului pot fi cauze semnificative de insomnie. Efectele **cafeinei** sunt subestimate cu ușurință. Șase cești de cafea pe zi sunt susceptibile de a provoca insomnie la adultul sănătos. Cafeina se găsește nu numai în ceai și cafea, dar și în ciocolată, băuturi cu cola și unele analgezice. Medicamentele pe bază de prescripție care pot perturba somnul sau pot provoca vise intense includ suprimante ale apetitului, glucocorticoizi, agoniști ai dopaminei, beta-blocante liposolubile (ex. propranolol) și unele medicamente psihotrope (în special la inițiere, ex. fluoxetină, risperidonă).

Hipersomnia

Acest lucru este obișnuit la adolescenții cu boli depresive. Apare în narcolepsie și poate fi secundară infecțiilor ca mononucleoza infecțioasă.

Tratamentul insomniei

Este determinat de diagnostic. În cazul în care acesta nu este evident, merită să educați pacientul despre igiena somnului. În plus:

- ***Măsuri simple***, cum ar fi scăderea consumului de alcool, cina mai devreme, exerciții fizice zilnice, o baie caldă înainte de culcare și stabilirea unei rutine de culcare la aceeași oră în fiecare zi, ar trebui încercate.
- ***Tehnicile de relaxare și terapia cognitiv-comportamentală*** pot fi benefice la cei cu insomnie greu de tratat.

? Cadranul 25.18 Cauze frecvente ale insomniei

Tulburări primare de somn
- Mișcări periodice ale picioarelor
- Sindromul picioarelor neliniștite

Tulburări secundare ale somnului
- Tulburări psihiatrice:
  - Tulburări de dispoziție (manie, tulburări depresive și anxioase)
  - Delirium și demență
- Consumul de substanțe sau utilizarea lor necorespunzătoare:
  - Întreruperea substanței adictive (alcool, benzodiazepine)
  - Substanțe stimulante (cafeină, amfetamine)
  - Substanțe prescrise (steroizi, agoniști dopaminici)
- Afecțiuni medicale:
  - Durere (clasic cu sindrom de tunel carpian)
  - Nicturie (ex. din prostatism)
  - Malnutriție

- ***Benzodiazepinele cu timp de înjumătățire scurt*** pot fi utile pentru insomnia acută, dar nu trebuie utilizate mai mult de 2 săptămâni pentru a evita dependența.
- ***Hipnoticele non-benzodiazepinice*** (zaleplon, zopiclone, zolpidem) acționează asupra receptorilor γ-aminobutirici de tip A (GABA-A – γ-aminobutyric acid type A), ocazional fiind raportată dependență
- ***Anumite antihistaminice*** (ex. difenhidramina și prometazină) și ***antidepresive*** (ex. amitriptilina, trazodona, mirtazapina) nu provoacă dependență și pot fi utilizate ca hipnotice în doză mică, având avantajul suplimentar de a îmbunătăți somnul cu unde lente. Cele mai frecvente efecte adverse sunt sedarea matinală și creșterea în greutate.

Lecturi suplimentare

Falloon K, Arroll B, Elley CR et al. The assessment and management of insomnia in primary care. *BMJ* 2011; 342:d2899.
Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012; 379:1129–1141.
van Straten A et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38:3–1.

TULBURĂRILE DE DISPOZIȚIE (AFECTIVE)

Elementul central al acestor tulburări este dispoziția anormală. Dispoziția este cel mai bine descrisă ca un continuum de la depresia severă la o extremă până la mania severă la cealaltă extremă, la mijloc fiind dispoziția normală, stabilă. Tulburările de dispoziție se clasifică în tulburări afective unipolare și bipolare.

Tulburările afective unipolare

Includ pacienții care suferă doar de episoade depresive care sunt, de obicei, recurente.

Tulburările afective bipolare

Pacienții au accese atât de depresie, cât și de manie. Chiar dacă mania poate apărea singură, fără episoade depresive, de cele mai multe ori se asociază cu acestea, deși pot trece mai mulți ani până la apariția primului episod depresiv.

- ***Tulburarea bipolară tipul I*** este definită ca prezența unuia sau mai multor episoade maniacale sau mixte (semne simultane de manie și depresie).
- ***Tulburarea bipolară tipul II*** este definită ca prezența unui episod depresiv însoțit de cel puțin un episod hipomaniacal (acesta are o durată mai scurtă decât mania și nu se asociază cu simptome psihotice). Hipomania este o stare anormală, dar nu determină afectare funcțională sau spitalizare.
- ***Tulburarea bipolară tipul III*** este mai puțin acceptată și include episoade depresive asociate cu hipomanie care apar doar la administrarea unui antidepresiv.

Aproximativ 10% din pacienții cu tulburare depresivă sunt diagnosticați în final cu tulburare bipolară.

Tulburările depresive

Tulburările sau „episoadele" depresive sunt clasificate în sistemul ICD-10 ca ușoare, moderate sau severe, cu sau fără simptome psihotice. Episoadele depresive severe sunt clasificate în funcție de prezența sau absența simptomelor psihotice.

Tabloul clinic în tulburările depresive

Cu toate că oricine se va simți la un moment dat „sătul" sau „căzut", tulburarea depresivă apare atunci când asemenea simptome devin cantitativ diferite și intense sau afectează funcționarea normală.

Cadranul 25.19 Trăsături caracteristice ale tulburării depresive

Caracteristica	Trăsături clinice
Dispoziție	Deprimată, mizerabilă sau iritabilă
Vorbire	Greoaie, înceată, monotonă
Energie	Redusă, letargie, lipsă de motivație
Idei	Sentimente de inutilitate, vină, auto-reproș, devalorizare, preocupări hipocondriace, îngrijorare, gânduri suicidare, idei delirante de vinovăție, negare și persecuție
Cogniție	Afectarea învățării, pseudodemență la pacienții vârstnici
Somatic	Insomnie (mai ales trezire matinală), apetit scăzut și pierdere în greutate, constipație, pierderea libido-ului, disfuncție erectilă, dureri
Comportament	Lentoare sau agitație, greutate în mișcări și expresie
Halucinații	Auditive – frecvent ostile, critice

Cadranul 25.20 Întrebări de screening pentru boala depresivă

- În cursul ultimei luni, v-ați simțit frecvent căzut, deprimat sau fără speranță?
- În cursul ultimei luni, ați manifestat o pierdere a interesului sau plăcerii pentru diverse activități?
- Dacă răspunsul la cel puțin una din aceste întrebări este „DA", evaluați în continuare tulburarea depresivă

Tulburarea depresivă, depresia clinică sau „majoră", se caracterizează prin tulburări ale dispoziției, discursului, energiei și ideației (**Cadranul 25.19**). Pacienții descriu frecvent simptomele în termeni somatici. Oboseala accentuată și cefaleea sunt două dintre cele mai comune simptome ale tulburării depresive și pot fi primele care apar. Pacienții descriu lumea ca fiind cenușie, iar pe ei înșiși ca lipsindu-le cheful, plăcerea și interesul pentru viață (anhedonia). Anxietatea și atacurile de panică sunt obișnuite; pot apărea, de asemenea, simptome obsesionale și fobice secundare. Simptomele trebuie să dureze cel puțin 2 săptămâni și să determine incapacitate semnificativă (ex. probleme de muncă sau de relaționare cu ceilalți) pentru a putea fi definite ca boală.

În formele mai severe, pot apărea variații diurne ale dispoziției, pacienții simțindu-se mai rău dimineața, după ce se trezesc prea devreme cu o stare de neliniște. Ideile suicidare sunt mai frecvente, intruzive și prelungite. Ideația delirantă de vinovăție, persecuție sau suferință somatică apare destul de des, însoțită de halucinații auditive care insultă pacientul sau îndeamnă la suicid. În boala depresivă severă, în special la vârstnici, concentrarea și memoria pot fi afectate atât de sever încât pacienții par să aibă demență (pseudodemența). Ideile delirante de sărăcie și non-existență (negare) apar în special la această grupă de vârstă. Suicidul este un risc real; riscul de-a lungul vieții este de aproximativ 6% la toți pacienții, dar mai mare la cei cu tulburare depresivă suficient de severă ca să necesite internare, la cei cu tulburare afectivă bipolară și la cei cu abuz de substanțe comorbid.

Epidemiologie

Aproximativ o treime din populație se poate simți nefericită la un moment dat pe parcursul vieții, dar acest lucru nu este echivalent cu tulburarea depresivă; grupa de vârstă mijlocie se simte cel mai puțin fericită comparativ cu tinerii și vârstnicii. Prevalența tulburării depresive în comunitate este de 5%, cu încă 3% pacienți cu distimie (vezi mai jos). Este mai frecventă la femei, dar nu crește cu vârsta și nu există diferențe între grupurile etnice sau socio-economice (cu excepția unei asocieri clare cu

şomajul). Persoanele căsătorite şi cele care nu s-au căsătorit niciodată au rate similare de prevalenţă, în timp ce pacienţii separaţi şi divorţaţi au o prevalenţă de 2–3 ori mai mare. Tulburarea depresivă devine mai obişnuită şi apare mai frecvent dacă este prezentă simultan:

- boala somatică, în special dacă aceasta este cronică, stigmatizantă sau dureroasă
- consumul excesiv şi cronic de alcool
- stresul social, în special evenimente asociate cu pierdere, cum sunt separarea, inutilitatea şi doliul
- dificultăţi interpersonale cu cei apropiaţi, mai ales în situaţii de umilire socială
- lipsa suportului social şi a relaţiilor de confidenţă

Pacienţii cu depresie şi altă boală somatică se percep ca fiind mai bolnavi şi incapacitaţi, solicită doctorul de cel puţin patru ori mai des, rămân internaţi mai mult timp, aderă mai slab la recomandările medicale şi tratament şi utilizează mai multe proceduri medicale şi chirurgicale. Tulburarea depresivă se poate asocia cu mortalitate crescută (fără a include suicidul) la pacienţii cu boală somatică, cum este infarctul miocardic.

Distimia

Distimia este o tulburare depresivă uşoară sau moderată care persistă intermitent cel puţin 2 ani şi se caracterizează prin oboseală şi dispoziţie depresivă, lipsa plăcerii şi stimă de sine scăzută. Starea de dispoziţie se manifestă cu recăderi şi remisiuni, cu mai multe săptămâni de stare de bine, urmate la scurt timp de perioade mai lungi de stare proastă. Pe parcursul evoluţiei pot apărea episoade depresive de severitate mai mare, numite şi „depresie dublă".

Tulburarea afectivă sezonieră

Tulburarea afectivă sezonieră se caracterizează prin episoade recurente de boală depresivă care apar în cursul lunilor de iarnă în emisfera nordică. Simptomele sunt similare cu cele din depresia atipică şi anume hipersomnie, apetit crescut (cu poftă de carbohidraţi) cu creştere în greutate şi oboseală profundă. Aceşti pacienţi au o prevalenţă mai mare a tulburării afective bipolare, unii doctori neputând afirma cu certitudine dacă această condiţie este diferită de boala depresivă obişnuită, dar cu modificarea dispoziţiei influenţate în mod natural de sezon. Totuşi, există dovezi că tulburarea depresivă sezonieră poate fi tratată cu succes prin terapie cu lumină administrată dimineaţa devreme care determină modificarea ritmului circadian al melatoninei. În contrast, acelaşi tratament administrat seara are un efect antidepresiv mai slab. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sunt o alternativă de tratament.

Tulburarea afectivă puerperală

Boala afectivă şi suferinţa sunt obişnuite la femeile care au născut recent.

„Perioada albastră" („Baby blues") descrie episoadele scurte de labilitate emoţională, iritabilitate şi plâns care apar la aproximativ 50% dintre femei la 2–3 zile postpartum şi care se remit spontan în câteva zile.

Psihoza postpartum apare o dată la fiecare 500–1.000 naşteri. La peste 80% din cazuri este o psihoză afectivă care se instalează, de obicei, în primele două săptămâni după naştere. Dezorientarea şi confuzia apar frecvent. Cazurile severe pot asocia idei delirante cum ar fi că nou-născutul este diform, rău sau afectat într-un anumit fel, aceste idei putând conduce la tentative de ucidere a copilului sau suicid. Răspunsul la tratamentul instaurat prompt este, în general, bun. Rata de recurenţă pentru psihoză la o naştere ulterioară este de 20–30%.

Tulburările depresive postnatale non-psihotice apar în primul an postpartum la 10% dintre mame, în special în primele 3 luni, cu o prevalenţă mai mare în ţările în curs de dezvoltare. Factorii de risc sunt primiparitatea, relaţia proastă cu partenerul, ambivalenţa faţă de sarcină şi trăsăturile emoţionale de personalitate. Lipsa unei legături emoţionale cu sugarul este o consecinţă frecventă. Scala de Depresie Postnatală Edinburgh (EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale) este un chestionar cu zece itemi şi poate fi utilizată ca un instrument eficient de screening.

Diagnosticul diferenţial al tulburărilor depresive

Vezi **Cadranul 25.21**. Cele mai frecvente erori diagnostice sunt cu alte tulburări psihiatrice. Aproximativ 90% din pacienţii cu tulburare depresivă şi consum nociv de alcool nu vor mai avea simptome depresive la două săptămâni după ultima băutură.

Doliul patologic (anormal) şi cel normal sunt descrise la pagina 788. Doliul patologic se asociază strâns cu boala depresivă.

Evaluarea paraclinică a tulburărilor depresive

Un istoric de confirmare poate fi valoros în excluderea unor diagnostice diferenţiale cum ar fi consumul nociv de alcool, precum şi în identificarea factorilor de întreţinere cum ar fi o relaţie proastă cu partenerul. Evaluările paraclinice trebuie alese în funcţie de istoric şi examinare, cele uzuale fiind:

- hemoleucograma completă, ureea şi electroliţii, creatinina serică, rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG)
- testele hepatice (inclusiv glutamil transpeptidaza)
- calciul seric
- viteza de sedimentare a hematiilor/proteina C reactivă (VSH/PCR)
- funcţia tiroidiană (fT_4, hormonul de stimulare a tiroidei – TSH)

Alte teste includ:

- cortisolul seric (dimineaţa şi seara)
- anticorpii antinucleari
- radiografia pulmonară
- EEG sau imagistică cerebrală, în funcţie de indicaţie.

Etiologia tulburărilor depresive unipolare

Etiologia tulburărilor depresive unipolare este multifactorială, fiind o combinaţie de factori genetici şi de mediu.

Factori genetici

Depresia unipolară este probabil poligenică, dar nu s-a identificat până în prezent nicio legătură certă. Riscul pentru depresie unipolară la rudele de gradul I ale unui pacient este de aproximativ trei ori mai mare faţă de cei neafectaţi. Concordanţa depresiei unipolare la gemenii monozigoţi este de 30–60% şi creşte în cazul depresiei recurente. Polimorfismele care cresc riscul de depresie includ monoaminele şi

? Cadranul 25.21 Diagnostice diferenţiale obişnuite pentru tulburarea depresivă

Alte tulburări psihiatrice

- Utilizarea nocivă de alcool
- Utilizarea nocivă şi discontinuarea amfetaminelor (şi derivaţilor)
- Tulburarea de personalitate borderline
- Demenţă
- Delirium
- Schizofrenie
- Doliu normal şi patologic

Tulburări afective organice (secundare)

Boli somatice necesare şi suficiente pentru a fi cauzale

- Sindromul Cushing
- Boala tiroidiană (deşi depresia persistă uneori după tratament)
- Hiperparatiroidismul
- Tratamentul cu corticosteroizi
- Tumorile cerebrale (rar fără alte simptome neurologice)

receptorii acestora, dar studiile sunt neconcludente. Cercetările recente sugerează un rol posibil al modificărilor epigenetice. Această ipoteză devine şi mai complicată prin influenţa genetică asupra somnului, personalităţii emoţionale şi chiar a evenimentelor de viaţă, toate fiind implicate în apariţia tulburării depresive.

Modificări biochimice

Monoaminele

Teoria deficitului monoaminic în tulburarea depresivă este susţinută de eficienţa inhibitorilor de recaptare ai monoaminelor şi de efectul depresiv al depleţiei de triptofan în dietă. Există, totuşi, o discrepanţă între momentul modificărilor metabolice ale neurotransmiţătorilor şi ameliorarea clinică.

Studiile neuroimagistice au evidenţiat o densitate crescută a receptorilor pentru monoaminooxidază A (MAO-A). Se presupune că depresia ar fi legată de o depleţie cronică activă a acestor neurotransmiţători ca rezultat al activităţii crescute a MAO-A şi interacţiunii acesteia cu populaţia de transportori de monoamină în funcţie de regiunea cerebrală. Se consideră că aceste mecanisme acţionează conjugat şi determină manifestarea specifică a tulburării depresive şi a simptomelor sale.

Testele neuroendocrine sugerează că sistemul de neurotransmitere serotonergic este subreglat („down-regulated"). Se consideră că subtipurile de receptori 5-HT_{1a} şi 5-HT_2 sunt cel mai probabil implicate în depresie. Testele imagistice funcţionale cu receptori marcaţi sugerează că activitatea redusă a dopaminei se corelează cu anhedonia şi lentoarea psihomotorie.

Axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană

Steroizii exogeni se asociază cu debutul simptomelor depresive, pacienţii cu boală Cushing având frecvent episoade depresive. Stresul acut, fizic sau psihologic, se asociază cu creşterea glucocorticoizilor serici. Episoadele depresive severe au fost corelate cu hipercortizolemie (deşi cortizolul este scăzut în depresia „atipică"), dar nu se ştie dacă este un factor etiologic sau secundar tulburărilor de somn şi scăderii în greutate. Această modificare de reglare a cortizolemiei s-a asociat cu un alterarea feed-back-ului negativ al glucocorticoizilor, creşterea răspunsului suprarenalian la hormonul adrenocorticotrofic (ACTH, adrenocorticotrophic hormone) şi hipersecreţia hormonului de eliberare a cortizolului (CRH, cortisol-releasing hormone).

Se consideră că expunerea la nivele crescute de cortizol ar avea un efect direct asupra plasticităţii neuronale şi scade rezistenţa la alterarea neuronală. Hipocampul pare a fi cel mai sensibil, rezultatul fiind modificările atrofice. La rândul lor, acestea determină efecte distructive la un nivel mai larg al funcţionării neuroendocrine, conducând la o disregulare auto-întreţinută răspunzătoare de persistenţa sau agravarea bolii.

Interacţiunea la acest nivel devine mai complicată, cu reducerea sensibilităţii centrale şi periferice a receptorilor glucocorticoizi, supra-reglarea („upregulation") axei hipotalamo-hipofizo-corticosupralenaliană (HHC) şi eliberarea citokinelor pro-inflamatorii care explică modificările de dispoziţie, oboseala, lipsa apetitului, sensibilitatea la durere şi libido-ul scăzut (de notat că depresia este un efect secundar al tratamentului cu interferon). La nivel celular, acestea afectează transportul monoaminelor şi generează apoptoză neuronală şi disfuncţie a celulelor gliale care, în mod normal, răspund de menţinerea homeostaziei neuronale.

Factorul neurotrofic derivat din creier

Interacţiunile sănătoase dintre neuroni şi celulele gliale sunt menţinute de factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) care se găseşte în concentraţia maximă în hipocamp şi cortexul cerebral. El stimulează creşterea celulară şi „potenţialitatea" pe termen lung (augmentarea semnalizării sincronizate între doi neuroni). Precursorul său, pro-BDNF stimulează reducerea spinelor dendritice şi a apoptozei. De asemenea, BDNF este implicat în dezvoltarea şi activitatea reţelelor neuronale.

- Studiile pe animale sugerează că BDNF este redus în stres.
- Adulţii cu tulburare depresivă netratată au concentraţii serice de BDNF mai mici faţă de martorii sănătoşi şi pacienţii care primesc tratament antidepresiv.
- Nivelurile scăzute se normalizează la administrarea tratamentului antidepresiv.

Astfel, BDNF poate fi un potenţial marker obiectiv pentru depresie şi răspunsul la tratament, dar şi un obiectiv farmacologic de dezvoltare a unui medicament.

Modificările neuroimagistice

Utilizarea imagisticii funcţionale cu rezonanţă magnetică (fRMN) şi a tomografiei cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography) a evidenţiat o serie de alterări în creierul pacienţilor cu depresie majoră. Acestea nu sunt specifice, dar includ regiuni cerebrale asociate cu tulburările emoţionale şi cognitive din depresie. S-au identificat creşterea volumului ventriculilor cerebrali şi alterarea activării cortexului orbito-frontal, dorsolateral frontal şi cingulat anterior. Hipocampul are dimensiuni mai reduse într-o serie de tulburări neuropsihiatrice legate de stres, inclusiv depresia recurentă.

Somnul

În tulburarea depresivă apar reducerea intervalului dintre instalarea somnului şi somnul REM (scurtarea latenţei REM) şi reducerea somnului cu unde lente. La unii pacienţi, aceste alterări persistă şi interepisodic. În familiile cu mai mulţi membri cu depresie acestia pot prezenta această caracteristică, ceea ce sugerează faptul că modelul somnului poate fi moştenit şi poate predispune la depresie.

Traumele din copilărie şi personalitatea

Abuzul fizic, sexual şi emotional precum şi neglijenţa în copilărie predispun adultul la tulburare depresivă, dar efectul nu este specific. Trăsăturile „nevrotice" (emoţionale) şi perfecţioniste de personalitate sunt factori de risc pentru boala depresivă, fiind determinate în aceeaşi măsură de factori genetici şi de mediul din copilărie.

Factorii sociali

Aproximativ 30% din femei vor dezvolta o tulburare depresivă după un eveniment de viaţă sau dificultate severă, cum ar fi divorţul, şi care poate fi agravată de stima de sine scăzută şi lipsa unei relaţii de încredere. Şomajul este un factor de risc semnificativ pentru bărbaţi.

Un model etiologic integrat

Stresul poate induce o tulburare depresivă mai degrabă la o persoană predispusă ca urmare a lipsei suportului social şi/sau prezenţei anumitor trăsături de personalitate. Stresul antrenează modificări variate la nivelul neurohormonilor (ex. CRH) şi neurotransmiţătorilor (ex. serotonina), cunoscute a fi alterate în depresie. Acest aspect sugerează existenţa unui model integrat biopsihosocial al tulburării depresive care contestă ideile dualiste potrivit cărora depresia este fie psihologică, fie fizică.

Tratamentul tulburării depresive

Pacientul trebuie să cunoască diagnosticul pentru a putea înţelege şi acccepta disconfortul copleşitor inerent tulburării depresive, fapt care are în sine efect „antidepresiv". Tratamentul tulburării depresive include intervenţii fizice, psihologice şi sociale (**Cadranul 25.22**).

Pacienţii suicidari sau cei cu depresie severă (cu sau fără simptome psihotice) trebuie internaţi în spital. Acest lucru permite oferirea de

Cadranul 25.22 Tratamentul tulburării depresive

Fizic
- Întreruperea substanţelor deprimante (alcool, steroizi)
- Exerciţii regulate (utile în depresia uşoară şi moderată)
- Antidepresive (alegerea este influenţată de efectele adverse, bolile comorbide şi interacţiunile medicamentoase)
- Agenţi adjuvanţi (ex. litiu; dacă nu există răspuns la două antidepresive diferite)
- Terapie electroconvulsivantă (TEC; dacă depresia pune în pericol viaţa sau nu are răspuns la tratament)

Psihologic
- Educaţie şi monitorizarea regulată de către acelaşi profesionist
- Terapie cognitiv-comportamentală (TCC)
- Alte psihoterapii indicate (de cuplu, de familie, interpersonală)

Social
- Financiare: beneficii (castiguri) posibile, consiliere privind datorii
- Profesional: obţinerea sau schimbarea locului de muncă sau carierei
- Locuinţă: adecvată, sigură, vecini sociabili
- Copii mici: suport de îngrijire a copilului

Tratamente combinate
- Cel mai eficient tratament este combinaţia între TCC şi un antidepresiv

suport, ascultarea, observarea, monitorizarea atentă a tratamentului şi prevenirea suicidului. Trebuie evitată tendinţa de a nu trata o tulburare depresivă doar pentru că pare o reacţie „de înţeles" la o boală serioasă sau la circumstanţe dificile. Acest lucru se poate întâmpla frecvent la pacienţii vârstnici sau cu boli grave ori terminale.

Intervenţii psihologice

Există dovezi certe că episoadele depresive uşoare până la moderate răspund bine la „terapia prin vorbire".

Terapia cognitiv-comportamentală

Beck a dezvoltat terapia cognitiv-comportamentală (TCC) pentru a inversa triada cognitivă negativă prin care pacienţii se văd pe ei înşişi, precum şi situaţia în care se află şi viitorul. Aceasta presupune identificarea gândurilor automate negative care întreţin percepţiile negative care alimentează depresia. Acestea includ în mod obişnuit anticiparea catastrofică (ex. „fac din ţânţar armăsar"), supra-generalizarea (ex. „Am picat examenul; prin urmare sunt ratat ca persoană") şi gândirea categorică – „totul sau nimic" (ex. "Lucrarea mea este ori perfectă, ori nulă"). Mai departe, TCC presupune identificarea legăturilor dintre gânduri, comportamentul rezultat şi senzaţia de "căzut", cu testarea logicii acestora. Acest lucru se realizează prin analiza dovezilor în timpul şedinţelor de terapie (ex. Întrebare: „Ai trecut celelalte examene pe care le-ai susţinut?", Răspuns: „Presupun că da") sau prin „experimente" comportamentale (ex. arătarea lucrării considerate „nulă" unui coleg şi solicitarea opiniei acestuia).

Există dovezi certe că TCC individuală este la fel de eficientă ca medicamentele antidepresive în cazul depresiilor uşoare şi moderate şi ar trebui să fie oferită ca primă linie de tratament. Este, de asemenea, eficientă în prevenirea recăderilor depresiei clinice după întreruperea tratamentului. TCC individuală este mai eficientă decât terapia de grup, iar programele TCC pe calculator sunt, de asemenea, de ajutor în completarea implicării terapeutului. Terapiile TCC din al treilea val, cum este TCC bazat pe conştientizare, centrată pe meditaţie, pot preveni recurenţele. Terapia de acceptare şi responsabilizare (acceptarea faptului că lucrurile nu pot fi schimbate şi aderarea la cele care pot fi schimbate) pare a fi promiţătoare.

Psihoterapia interpersonală

Acest tip de psihoterapie este probabil cel puţin la fel de eficient ca TCC în cazul depresiei uşoare şi moderate. Terapeutul se concentrează pe acele relaţii interpersonale implicate sau afectate de boala pacientului, folosind tehnici de rezolvare a problemelor pentru a ajuta individul să găsească soluţii.

Alte psihoterapii

Terapia de cuplu este eficientă atunci când pacientul se află într-o relaţie dificilă care poate întreţine tulburarea depresivă; atât pacientul, cât şi partenerul participă la terapie.

Terapia familială este eficientă nu doar pentru a trata o familie cu probleme, dar şi în susţinerea familiei care ajută pacientul să se simtă mai bine. Poate include perceperea „depresiei" unui membru al familiei ca o „soluţie" sistemică pentru o problemă mai amplă din cadrul familiei.

Tratamente fizice

Exerciţiile şi alte metode de auto-ajutorare

Există dovezi certe că exerciţiile regulate, mai ales cele care includ şi alte persoane, pot contribui la ameliorarea simptomelor depresive de severitate uşoară. Beneficiul este independent de efectul antrenamentului fizic. Rolul exerciţiilor este neclar, dar dovezile recente sugerează că trecerea kinureninei prin bariera hemato-encefalică este blocată, reducând astfel cantitatea metaboliţilor neuroactivi. Alte metode de auto-ajutor şi sfatul psiho-educaţional (ex. reducerea consumului de alcool, ordonarea meselor şi a ciclului somn-veghe) pot fi utile, mai ales dacă sunt întreţinute de biblioterapie (terapie prin lectură şi scris).

Utilizarea medicamentelor în tratamentul depresiei clinice

Episoadele depresive moderate şi severe pot fi tratate eficient cu medicaţie. Antidepresivele au rolul să crească rapid activitatea monoaminică fie prin prevenirea recaptării sau prin degradare enzimatică. Acest lucru se întâmplă rapid şi, cu toate că o ***pierdere*** acută de monoamine are un efect acut de scădere a dispoziţiei, creşterea nivelului de dispoziţie oferită de aceste medicamente necesită săptămâni de administrare continuă. De aceea, beneficiile nu sunt obţinute probabil doar prin acest mecanism.

Efectele administrării cronice a inhibitorilor de recaptare a monoaminelor sunt variate. Exemplele includ creşterea sintezei proteinelor de legare necesare pentru activitatea receptorilor de serotonină, precum şi stimularea activării adenin monofosfatului ciclic care determină creşterea sintezei BDNF, stimularea sensibilităţii receptorilor glucocorticoizi şi inhibarea semnalizării citokinelor. Aceste efecte pot fi secundare refacerii acute (rapide) a nivelelor de monoamine, dar se bazează pe modificările de transcripţie şi translaţie care influenţează plasticitatea neuronală. Se consideră că acest proces dependent de sinteza proteinelor este calea finală prin care aceste medicamente produc efecte clinice.

Pe măsură ce neurobiologia tulburării depresive devine mai clară, la fel se dezvoltă şi abordările terapeutice moderne; o parte din compuşii noi aflaţi în investigare activă sunt enumeraţi în **Cadranul 25.23**. Abordarea generală privind prescrierea antidepresivelor este prezentată în **Cadranul 25.24**.

Alegeri medicamentoase în circumstanţe specifice

- ***Episoadele recurente.*** Tratamentul de menţinere cu un antidepresiv în doza la care s-a obţinut remisiunea trebuie continuat cel puţin 2 ani. După acest interval, continuarea tratamentului trebuie evaluată pe baza vârstei, comorbidităţilor şi factorilor de risc.
- ***Tulburarea depresivă refractară.*** În timp ce 50% din pacienţi au răspuns la tratament, doar 30% dintre indivizi (în regim ambulatoriu) prezintă remisiune completă la primul medicament ales. Strategia în asemenea cazuri este schimbarea clasei de medicamente sau augmentarea cu alte substanţe. Aceasta se realizează sub supravegherea unui specialist.

Cadranul 25.23 Ţinte potenţiale pentru agenţii antidepresivi

- Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF)
- Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α)
- Interleukina 1 beta (IL-1β)
- Receptorii glucocorticoizi
- Hormonul de eliberare a corticotrofinei
- Hormonul de concentrare a melatoninei
- Hormonul de stimulare a alfa-melanocitelor
- Grelina
- Leptina
- Orexinele
- Neuropeptidul Y
- Nesfatina-1

Cadranul 25.24 Abordarea generală în prescrierea antidepresivelor

- Orice substanţă care poate exacerba depresia, cum ar fi corticosteroizii, trebuie întreruptă
- Trebuie efectuat un ECG înainte de iniţierea unui antidepresiv
- Pacienţii trebuie educaţi (ex. 80% din publicul din Marea Britanie consideră în mod greşit că antidepresivele determină dependenţă)
- Pentru creşterea aderenţei, tratamentul antidepresiv trebuie monitorizat regulat (mai ales în săptămânile 1–6)
- Toate antidepresivele au eficienţă şi timp de instalare a efectului similare
- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sunt consideraţi prima linie de tratament
- Alegerea medicamentului depinde de siguranţă şi profilul efectelor adverse care pot fi utilizate ca efecte pozitive (substanţele sedative administrate seara ameliorează somnul)
- Rata de ameliorare este maximă în săptămânile 1–2
- Un agent alternativ trebuie luat în considerare în săptămâna 4 dacă nu există nici un răspuns
- După remiterea simptomelor, administrarea antidepresivului trebuie continuată 6–9 luni după primul episod şi cel puţin 2 ani după mai multe episoade anterioare
- Aproximativ 50% din pacienţii care întrerup antidepresivul imediat după recuperare prezintă recădere în următoarele 6 luni

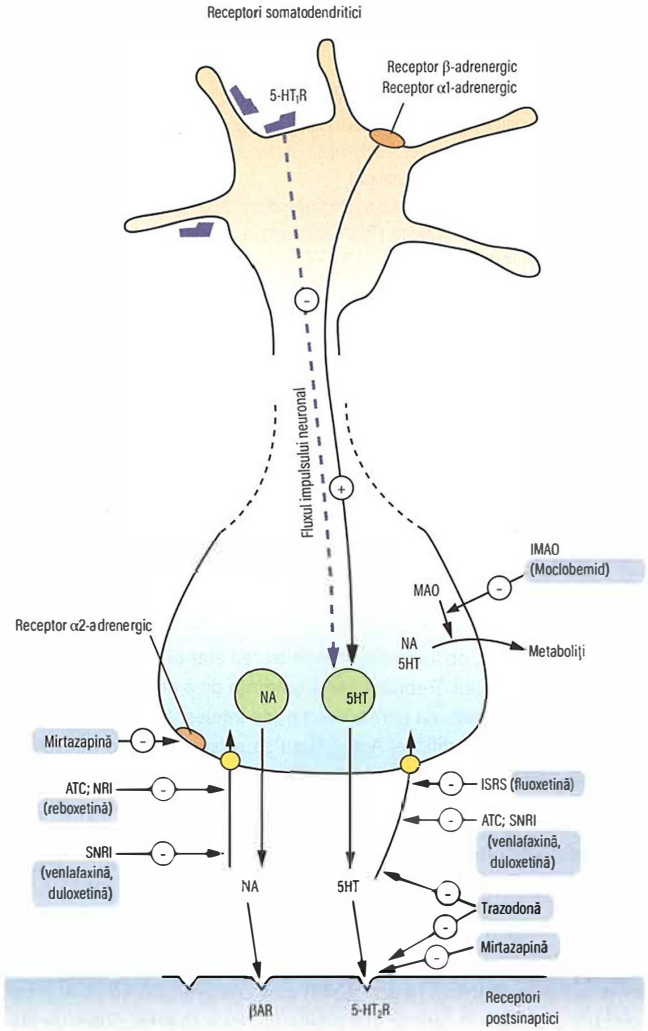


Fig. 25.3 Efectele medicamentelor utilizate în tratamentul depresiei asupra funcţionării serotoninergice şi adrenergice la nivelul sistemului nervos central. (a) Cea mai mare parte a serotoninei 5-HT şi noradrenalinei (NA; norepinefrină) eliberate este eliminată rapid de la nivelul sinapsei prin recaptare în neuron (cercurile galbene). (b) Există o gamă de antidepresive care diferă în funcţie de capacitatea de inhibiţie a recaptării serotoninei sau noradrenalinei, crescând astfel concentraţia sinaptică a acestor neurotransmiţători. (c) Stimularea receptorilor presinaptici α2-adrenergici scade eliberarea monoaminelor; mirtazapina blochează aceşti autoreceptori presinaptici şi creşte eliberarea şi transmisia noradrenalinei şi serotoninei. (d) Alte medicamente acţionează prin blocarea semnificativă a receptorilor postsinaptici care sunt suprareglaţi în depresie. βAR, receptor β-adrenergic; MAO, monoaminoxidază; IMAO, inhibitor de monoaminoxidază; NA, noradrenalină; NRI, inhibitor (selectiv) de recaptare a noradrenalinei; SNRI, inhibitor de recaptare a serotoninei şi noradrenalinei; ISRS, inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei; ATC, antidepresive triciclice „clasice". *(După Waller DG, Sampson AP. Medical Pharmacoland Therapeutics, 5th edn. Elsevier; 2017, cu permisiune.)*

- ***Depresia psihotică.*** Necesită fie o combinaţie între un antidepresiv şi un antipsihotic, fie terapie electroconvulsivantă.
- ***Episoadele depresive din tulburarea afectivă bipolară.*** Monoterapia cu quetiapină a fost propusă ca tratament de elecţie. Alte medicamente includ stabilizatorii de dispoziţie sau olanzapina, fie singure, fie în combinaţie cu un antidepresiv ISRS (vezi p. 783).

Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei

Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) inhibă în mod selectiv recaptarea monoaminei serotonină (5-HT) la nivelul sinapsei (**Fig. 25.3**). Citalopramul şi levo-izomerul său, escitalopram, dar şi fluoxetina, paroxetina şi sertralina au avantajul de a produce mai puţine efecte adverse serioase faţă de antidepresivele triciclice şi nu determină, de obicei, o creştere semnificativă în greutate. Datorită timpului lung de înjumătăţire, pot fi administrate o dată pe zi, de obicei, dimineaţa după micul dejun. Din aceste motive, pacienţii aderă mai bine la tratament şi, de aceea, ISRS sunt prima linie de tratament pentru tulburarea depresivă.

Cele mai frecvente efecte adverse ale ISRS se aseamănă cu „mahmureala" şi includ greaţă, vărsături, cefalee, diaree şi uscăciunea gurii. La începutul tratamentului pot apărea insomnia şi agitaţia paradoxală. Adolescenţii, în particular, pot prezenta idei suicidare la tratamentul cu ISRS, doar fluoxetina fiind aprobată în Marea Britanie pentru administrare la adolescenţi. Alte studii sugerează că acest risc este mic sau absent şi nici un studiu nu a demonstrat un risc semnificativ crescut pentru suicid ca atare. Unul din cinci pacienţi poate avea efecte adverse de ordin sexual, cum ar fi disfuncţie erectilă şi libido scăzut. Efectele adverse rare includ sindromul picioarelor neliniştite (vezi p. 858) şi hiponatriemia.

Există un risc de sângerare asociat cu ISRS, probabil ca urmare a inhibiţiei recaptării serotoninei de către trombocite ca parte a agregării fiziologice în răspunsul la leziunea vasculară. Până în

prezent, incidenţa cea mai mare a fost raportată la nivel gastrointestinal şi orice pacient cu cel puţin un factor de risc pentru hemoragie digestivă superioară, cum ar fi administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie să aibă protecţie gastrică prin administrarea unui inhibitor de pompă de protoni sau să întrerupă AINS. S-a raportat, de asemenea, un risc de sângerare intra- şi postoperatorie. Desi antidepresivele nu sunt deloc un motiv pentru amânarea intervenţiei chirurgicale, ele sunt cu certitudine un risc adăugat de care chirurgul şi anestezistul trebuie să fie conştienţi.

„Sindromul serotoninic" este o condiţie toxică hiperserotoninergică, apărută ca urmare a administrării a două sau mai multe medicamente care cresc nivelele de serotonină, de exemplu un ISRS combinat cu un inhibitor de monoaminoxidază, un agent dopaminergic (ex. selegilina) sau cu un antidepresiv triciclic. Simptomele includ hipertermie, agitaţie, confuzie, tremor, diaree, tahicardie şi hipertensiune. Această condiţie este o urgenţă medicală şi trebuie tratată în spital.

Sindromul de discontinuare este un sindrom specific care a fost raportat la unele ISRS, dar poate apărea în cazul oricărui antidepresiv care a fost întrerupt brusc. Sindromul se caracterizează prin tremurături, anxietate, ameţeală, senzaţie de „şocuri electrice", cefalee şi greaţă. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu omită dozele şi să reducă progresiv administrarea de ISRS până la întrerupere.

A fost raportată ***prelungirea intervalului QTc***, mai ales în cazul dozelor mari de citalopram şi escitalopram.

Antidepresivele triciclice

Antidepresivele triciclice (ATC) potenţează acţiunea monoaminelor noradrenalină (norepinefrină) şi serotonină prin inhibiţia recaptării acestora la nivelul terminaţiilor nervoase (**Fig. 25.3**). Dosulepina, imipramina, nortriptilina şi amitriptilina sunt cele mai utilizate triciclice în Marea Britanie, dar, cu excepţia compuşilor moderni care sunt mai siguri în cazul supradozării (ex. lofepramina), folosirea lor ca antidepresive este rară, fiind prescrise mai frecvent, în doze mici, ca hipnotice sau pentru managementul durerii cronice. Aceste medicamente sunt toxice în cazul supradozării şi trebuie evitate la pacientul suicidar (**Cadranul 25.25**).

Antidepresivele serotoninergice şi noradrenergice

Aceste antidepresive blochează o serie de receptori, atât la nivelul sinapsei, cât şi la alte niveluri. Profilul receptoral diferit determină diferite efecte adverse.

- ***Agenţi duali (inhibitori de recaptare a serotoninei şi noradrenalinei - SNRI).*** Duloxetina este cel mai puternic blocant al recaptării serotoninei şi noradrenalinei (norepinefrinei), având la doze mai mari potenţă egală pentru ambii neurotransmiţători. Venlafaxina este un SNRI mai slab, dar la doză mai mari augmentează şi transmisie dopaminergică, desi efectul maxim rămâne la nivelul serotoninei. Greaţa este cel mai frecvent efect secundar al ambelor substanţe. La pacienţii trataţi cu venlafaxină trebuie monitorizată tensiunea arterială, tratamentul fiind contraindicat la cei cu hipertensiune necontrolată sau cu aritmie cardiacă.
- ***Tetraciclice.*** Trazodona este un agent tetraciclic care acţionează ca un antagonist de serotonină (cu excepţia receptorilor 5-HT_{1A}, unde acţionează ca agonist parţial) şi inhibitor de recaptare. Este utilizat pentru tratamentul anxietăţii şi tulburării depresive. Este un sedativ nocturn eficient datorită antagonismului α1-postsinaptic, dar acest aspect poate determina hipotensiune şi priapism, ca efect secundar rar.
- ***Mirtazapina*** este un antagonist al receptorilor 5-HT_{2a} şi 5-HT_3 şi un blocant α2-adrenergic puternic: un antagonist al noradrenalinei şi selectiv al serotoninei sau NSSA. Poate fi administrat seara ca adjuvant pentru somn şi determină rar efecte adverse sexuale. Sedarea şi creşterea în greutate sunt efecte adverse comune, în timp ce agranulocitoza este rară.
- ***Inhibitorii de recaptare a noradrenalinei (norepinefrinei) - NRI*** (noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitors). Reboxetina este un NRI care acţionează eficient ca antidepresiv, dar a fost utilizat cu succes şi în tratamentul tulburării de panică şi al tulburării de deficit de atenţie. Poate determina insomnie la unii pacienţi, alături de efectele adverse antimuscarinice.

Cadranul 25.25 Efectele adverse ale antidepresivelor triciclice

Efecte antimuscarinice
- Uscăciunea gurii
- Constipaţie
- Tremor
- Vedere înceţoşată
- Retenţie urinară

Efecte cardiovasculare
- Alungire QT
- Aritmii
- Hipotensiune ortostatică

Activitatea convulsivantă
- Prag scăzut de convulsii

Alte efecte
- Creştere în greutate
- Sedare
- Manie (rar)

Inhibitorii de monoaminoxidază

Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) acţionează prin inhibiţia ireversibilă a enzimelor intracelulare monoaminoxidază A şi B, determinând creşterea noradrenalinei (norepinefrinei), dopaminei şi 5-HT în creier (**Fig. 25.3**). IMAO determină o reacţie hipertensivă periculoasă în asociere cu alimente care conţin tiramină sau dopamina, fiind necesară impunerea unor restricţii dietare. Tiramina se găseşte în brînzeturi, hering murat, extract de drojdie, unele vinuri roşii şi orice alt aliment, cum ar fi vânatul, care s-a descompus parţial. Dopamina se găseşte în fasole. IMAO interacţionează cu substanţe cum este petidina şi uneori produce afectare hepatică. Din cauza acestor restricţii, sunt folosite mai rar.

Inhibitorii reversibili ai monoaminoxidazei A

Un exemplu de inhibitor reversibil al monoaminoxidazei A (RIMA, reversible inhibitor of monoamine oxidase A) este moclobemidul. Aceste substanţe par să aibă mai puţine efecte adverse faţă de IMAO (insomnia şi cefalee, mai puţine probleme sexuale) şi au un risc mic în cazul supradozării. Pacienţii cărora li se administrează acest tratament pot avea o dietă normală, dar trebuie să evite totuşi cantităţi excesive de alimente bogate în tiramină (vezi mai sus).

Inhibitorii selectivi ireversibili ai monoaminoxidazei B

Selegilina este un inhibitor selectiv ireversibil al MAO-B. La doze mai mari pierde specificitatea şi inhibă şi MAO-A. Se utilizează mai frecvent în tratamentul bolii Parkinson (vezi p. 861) decât în depresie, deoarece prelungeşte activitatea levodopa, dat fiind faptul că dopamina este un substrat al MAO-B.

Agonist al receptorului de melatonină şi antagonist al receptorului de serotonină

Agomelatina este singurul membru al acestei clase. Este un agonist al receptorilor melatoninei MT_1 şi MT_2 şi un antagonist slab al receptorilor 5-HT_{2C}, dar nu afectează recaptarea serotoninei,

noradrenalinei (norepinefrinei) sau dopaminei. Agomelatina are aceeaşi eficienţă antidepresivă ca ISRS. Este contraindicată în afectarea hepatică.

Augmentarea antidepresivelor

Dacă două cure de antidepresive nu au avut rezultat, poate fi utilă adăugarea unui al doilea antidepresiv sau a altor medicamente cum ar fi litiul sau un antipsihotic atipic.

Utilizarea antidepresivelor în medicina generală

- ***Boala cardiacă.*** La pacienţii cu boală cardiacă, ISRS, lofepramina şi trazodona sunt preferate faţă de agenţi cu comportament chinidinic care pot avea efecte aritmogene.
- ***Epilepsia.*** ISRS sunt în mod tipic de primă alegere. Trebuie evaluate interacţiunile cu anticonvulsivantele.
- ***Interacţiuni medicamentoase.*** Majoritatea antidepresivelor sunt metabolizate de citocromul P450, dar relativ puţine inhibă enzimele citocromilor, cu excepţia paroxetinei şi antidepresivelor triciclice.
- ***Medicina homeopată.*** Antidepresivele trebuie evitate la pacienţii care iau antidepresivul de plante St. John wort care interacţionează în special cu medicamentele serotonergice.
- ***Vârstnici.*** Dozele iniţiale de antidepresive trebuie înjumătăţite la vârstnici şi la pacienţii cu afectare hepatică sau renală.
- ***Sarcină.*** Dacă este posibil, antidepresivele trebuie evitate în cursul sarcinii şi alăptării. Dacă alte tratamente sunt ineficiente, riscul administrării trebuie evaluat în raport cu cel al neadministrării, deoarece depresia poate afecta evoluţia fetală şi relaţia ulterioară mamă-copil. ATC sunt considerate în general sigure în sarcină, fără o creştere semnificativă a malformaţiilor congenitale la fetuşii expuşi. Totuşi, ocazional, efectele adverse antimuscarinice produc nelinişte, probleme de supt şi hiperexcitabilitate la nou-născut. Nivelele plasmatice postpartum la copii alăptaţi de mame sub tratament sunt neglijabile. ISRS nu par a fi teratogene, dar producătorii nu recomandă administrarea lor în sarcină până vor fi disponibile date suplimentare. Hipertensiunea pulmonară la nou-născut este o complicaţie rară. IMAO trebuie evitate în cursul sarcinii.

Asocierea antidepresivelor cu psihoterapia

S-a considerat mult timp că asocierea psihoterapiei cu antidepresivele nu aduce un beneficiu suplimentar. Recent, însă, un studiu controlat randomizat şi bine conceput a sugerat că această abordare poate conduce la un efect suplimentar (în mod specific, cu TCC). Totuşi, este un efect atât modest, cât şi specific. Pacienţii cu episoade acute mai severe obţin acest beneficiu, în timp ce persoanele cu forme mai uşoare de boală, depresie cronică şi tulburări de personalitate comorbide nu obţin acest rezultat comparativ cu administrarea singulară de antidepresive. Indivizii care au răspuns la tratamentul combinat au avut mai puţine efecte secundare legate de tratamentul antidepresiv.

Terapia electroconvulsivantă

Terapia electroconvulsivantă (TEC) este tratamentul de elecţie în tulburarea depresivă severă care ameninţă viaţa, în special dacă există simptome psihotice. Uneori este un tratament esenţial la pacientul suicidar sau care refuză hrana şi apa sau atunci când un răspuns rapid este necesar, cum ar fi depresia postpartum când înapoierea copilului mamei, imediat ce acest lucru este sigur, face parte din tratament.

TEC este realizată în general sub anestezie şi implică trecerea unui curent electric prin doi electrozi amplasaţi în regiunile temporale anterioare ale scalpului, cu inducerea unei convulsii. Convulsia motorie este mai puţin importantă în raport cu evidenţa ei electrofiziologică (activitate vârf-undă pe traseul EEG). Tratamentul se administrează, de obicei, de două ori pe săptămână, timp de 3–6 săptămâni.

TEC este un tratament controversat, deşi nu este asociat cu efecte adverse serioase. Cele mai frecvente efecte adverse sunt legate de anestezia generală. Confuzia post-ictală şi cefaleea nu sunt rare, în timp ce amnezia retrogradă tranzitorie pe termen scurt şi un defect temporar de învăţare pot apărea în cursul tratamentului, dar se remit relativ rapid. Pierderea memoriei autobiografice este un efect advers mai frecvent decât s-a crezut. Acesta este deseori discret şi, în cele mai multe cazuri, nu este recunoscut de pacient decât dacă accesează acest tip de memorie în mod activ. Pacienţii trebuie avertizaţi asupra acestui aspect în cursul procesului de obţinere a consimţământului.

Tratamente fizice cu utilizare rară

Stimularea magnetică transcranială (SMT) are o eficienţă moderată, dar nu este utilizată frecvent. ***Psihochirurgia*** este luată foarte rar în calcul la pacienţii cu depresie severă rezistentă, când toate celelalte tratamente au eşuat (vezi p. 789). O treime se ameliorează remarcabil, în timp ce altă treime doar parţial.

Stimularea cerebrală profundă poate reprezenta un progres major în tratamentul depresiei cronice şi refractare la tratament, dar nu sunt încă disponibile studii clare.

Tratamente sociale

Numeroşi pacienţi cu depresie clinică prezintă şi probleme sociale (**Cadranul 25.2**2). Sprijinul oferit în legătură cu acestea poate avea o contribuţie semnificativă în recuperarea clinică. Intervenţiile includ suportul de grup, cluburi sociale, terapie ocupaţională şi interacţiunea cu un lucrător social. Programele educaţionale, grupurile de auto-ajutor şi aparţinătorii informaţi şi empatici pot ameliora rezultatul.

Prognostic

Depresia este una din cauzele principale pentru povara bolii la nivel mondial. Pacienţii cu depresie majoră au un risc de 1,5–2 ori mai mare de deces în următorii 16 ani comparativ cu persoanele fără depresie, riscul incluzând nu doar suicidul, dar şi bolile cardio-vasculare. Depresia determină o dizabilitate mai mare decât angina pectorală, artrita, astmul şi diabetul, ceea ce impune administrarea unui tratament eficient şi luarea de măsuri preventive.

Majoritatea pacienţilor s-au recuperat în decurs de 6 luni în serviciile de asistenţă primară şi 12 luni în cele de asistenţă secundară. Aproximativ un sfert din pacienţii internaţi pentru tulburare depresivă au prezentat recurenţă în primul an, iar restul vor avea o recurenţă în următorii 10 ani. Pacienţii cu tulburare depresivă recurentă trebuie să beneficieze de măsuri de prevenţie. Acestea pot include TCC care se concentrează pe prevenirea recăderilor, alte forme de psihoterapie, tratament antidepresiv pe termen lung şi consiliere privind activităţile recreative, cum sunt exerciţiile fizice regulate. Antidepresivele în doză terapeutică reprezintă cea mai bună formă de profilaxie pentru tulburarea depresivă recurentă.

Mania, hipomania şi tulburarea bipolară

Mania şi hipomania apar aproape întotdeauna ca parte a tulburării bipolare. Manifestările clinice ale maniei includ o creştere marcată a nivelului dispoziţiei, caracterizată prin euforie, hiperactivitate şi dezinhibiţie (**Cadranul 25.26**). Hipomania durează mai puţin şi este mai puţin severă, nu are elemente psihotice, iar dizabilitatea este mai redusă. Hipomania se deosebeşte de bucuria normală prin persistenţă, non-reactivitate (nu este determinată de veşti bune şi nu este influenţată de cele rele) şi dizabilitate socială.

Dizabilitatea socială în manie poate fi severă, cu comportament dezinhibat care antrenează datorii (prin cheltuieli exagerate), pierderea

Cadranul 25.26 Trăsăturile clinice ale maniei

Caracteristica	Trăsătura clinică
Dispoziţie	Ridicată sau iritabilă
Discurs	Rapid, sub presiune, fugă de idei
Energie	Excesivă
Ideaţie	Grandios, încrezător, idei delirante de bogăţie, putere, influenţă sau semnificaţie religioasă, uneori persecutorii
Cogniţie	Alterarea memorării
Somatic	Insomnie, pierdere în greutate uşoară până la moderată, libido crescut
Comportament	Dezinhibiţie, activitate sexuală crescută, consum de alcool sau cheltuieli în exces
Halucinaţii	Auditive flotante

relaţiilor (prin promiscuitate sau iritabilitate), respingere socială şi pierderea locului de muncă (prin comportament nesăbuit sau dezinhibat).

Unii pacienţi au tulburare cu ***ciclare rapidă*** care presupune treceri frecvente de la o stare de dispoziţie la alta. ***Starea afectivă mixtă*** apare atunci când un episod manifestă atât trăsături de manie, cât şi de depresie. ***Ciclotimia*** este o trăsătură de personalitate cu variaţii spontane de dispoziţiei care nu sunt suficient de severe sau persistente încât să fie încadrate în alt diagnostic.

Diagnostic diferenţial

Intoxicaţia acută cu droguri recreaţionale cum sunt amfetaminele, derivaţii lor (MDMA: Ecstasy) şi cocaina pot mima mania. Aproape un sfert din pacienţii cu sindrom Cushing dezvoltă manie. Similar, corticosteroizii pot induce mania mai puţin frecvent decât depresie. Agoniştii dopaminergici (ex. bromocriptina) pot, de asemenea, induce manie în unele cazuri.

Epidemiologie

Prevalenţa de-a lungul vieţii a tulburării afective bipolare este de 1% la nivel mondial. Spre deosebire de depresia unipolară, are o incidenţă egală la bărbaţi şi femei, ceea ce susţine etiologia diferită. Nu există variaţii în funcţie de statusul socio-economic sau rasă. Vârsta medie de debut este 21 ani, mai mică decât depresia unipolară. Prevalenţa mai mare la pacienţii divorţaţi este probabil o consecinţă a acestei boli.

Etiologie

Factori genetici

Există dovezi puternice pentru o etiologie genetică a acestei tulburări, cu o concordanţă de 60–80% la gemenii monozigoţi, comparativ cu 15% la cei dizigoţi, ceea ce sugerează o rată ridicată de moştenire. Studiile pe gemeni adoptaţi au raportat rate similare, ceea ce arată că rata ridicată este probabil genetică şi nu din cauza mediului familial. Studiile de linkage s-au dovedit neconcludente, identificând mai multe polimorfisme asociate, similare cu cele din schizofrenie.

Modificări biochimice

Monoaminele din creier, cum este serotonina, sunt crescute în manie. Dexametazona pare să nu supreseze nivelele de cortisol în manie, fapt ce sugerează un model similar de non-supresie ca cel observat în boala depresivă severă.

Factori psihologici

Impactul evenimentelor de viaţă este mai slab în tulburarea bipolară comparativ cu cea unipolară, cele mai multe efecte apărând la debut. În mod similar, personalitatea nu pare a avea o influenţă majoră, spre deosebire de depresia unipolară, deşi există unele dovezi în legătură cu creativitatea şi gândirea divergentă care pot fi un avantaj într-o ocupaţie potrivită.

Cadranul 25.27 Opţiuni terapeutice în mania acută sau hipomanie

Alegerea medicamentului este determinată în principal de judecata clinică, contraindicaţii şi răspunsul anterior la tratament

- Se opreşte medicaţia antidepresivă

Dacă pacientul NU primeşte tratament antimaniacal, atunci se iniţiază

- Antipsihotic, ex. aripiprazol 15 mg/zi
- *Sau* Valproat 750 mg/zi
- *Sau* litiu 0,4 mg/zi până la litemie de 0,4-1 mmol/L

Dacă răspunsul nu este adecvat:

- Antipsihotic + valproat sau litiu

Dacă pacientul primeşte DEJA medicaţie antimaniacală

- Dacă se administrează un antipsihotic: se verifică dozele şi complianţa; se cresc dozele, dacă este posibil, sau se augmentează cu valproat sau litiu
- Dacă se administrează valproat: se verifică nivelele plasmatice şi se cresc dozele, pentru o ţintă a concentraţiei serice de 125 mg/L în funcţie de toleranţă şi/sau se adaugă un antipsihotic (dacă mania este severă)
- Dacă se administrează litiu: se verifică nivelele plasmatice şi se creşte doza pentru o litemie ţintă de 1–1,2 mmol/L dacă este necesar (Notă: valoarea este mai mare faţă de intervalul de referinţă) sau se adaugă un antipsihotic (dacă mania este severă)
- Dacă se administrează carbamazepină: se adaugă un antipsihotic dacă este indicat

O bezodiazepină cu timp scurt de acţiune poate fi adăugată la toţi pacienţii pentru controlul agitaţiei

Tratament

Mania acută sau hipomania

Tratamentul este prezentat în **Cadranul 25.27**. Mania acută se tratează cu antipsihotice atipice, valproat de sodiu sau litiu.

- Antipsihoticele atipice olanzapină, risperidonă şi aripiprazol sunt recomandate, mai ales în cazul tulburărilor comportamentale. Excitaţia comportamentală şi hiperactivitatea sunt frecvent reduse în decurs de câteva zile, dar dispoziţia elevată, grandiozitatea şi delirul asociat necesită o perioadă mai lungă de timp pentru ameliorare.
- Litiul poate fi utilizat în situaţiile în care complianţa este bună; totuşi, necesitatea screening-ului înaintea instituirii tratamentului (vezi mai jos) poate să împiedice folosirea lui ca agent de primă intenţie.
- Acidul valproic este, de asemenea, util în hipomanie sau în boala cu ciclare rapidă (vezi mai jos).

Prevenirea recăderilor

Având în vederea că tulburarea bipolară evoluează cu recăderi şi remisiuni, prevenirea recurenţelor este un obiectiv terapeutic major. Un pacient care a avut mai mult de două episoade de tulburare afectivă într-o perioadă de 5 ani poate beneficia de tratament preventiv. Recomandările includ litiu, olanzapină şi acid valproic (de evitat la femeile de vârstă fertilă).

Litiul

Litiul (carbonat sau citrat) este unul din cei doi agenţi principali utilizaţi profilactic la pacienţii cu episoade repetate de tulburare bipolară (celălalt fiind acidul valproic). Este absorbit rapid la nivelul tractului gastrointestinal şi excretat prin rinichi în proporţie mai mare de 95%; cantităţi mici se regăsesc în salivă, transpiraţie şi lapte matern. Clearence-ul renal al litiului se corelează cu clearence-ul renal al creatininei. Litiul este un stabilizator de dispoziţie care previne mania şi depresia. El reduce la jumătate frecvenţa şi severitatea recăderilor şi scade semnificativ riscul de suicid. Modul său de acţiune nu este cunoscut, dar s-a demonstrat că

Cadranul 25.28 Litiul

Efecte adverse

- Greață
- Diaree
- Tremor fin
- Creștere în greutate, în principal prin apetit crescut
- Poliurie, Polidipsie } secundar diabetului insipid nefrogen

Toxicitate (>1,5 mmol/L, mai probabilă în asociere cu deshidratarea și interacțiuni de substanțe)

- Somnolență
- Greață
- Vomă
- Vedere încețoșată
- Tremor major
- Ataxie
- Dizartrie
- Delirium
- Convulsii
- Comă
- Deces

acționează asupra sistemului serotoninergic. Răspunsul slab la litiu se asociază cu istoric negativ familial, o personalitate premorbidă instabilă și boala cu ciclare rapidă. Cercetările farmacogenetice sugerează că anumite polimorfisme au valoare predictivă asupra răspunsului.

Nivelurile plasmatice

Trebuie monitorizate săptămânal, cu recoltare la 12 ore după ultima doză (nivel „bazal") până la atingerea nivelului de stabilitate și, ulterior, la un interval de 3 luni. Nivelul minim pentru profilaxie este de 0,4 mmol/L (1 mmol = 1 mEq), cu un interval optim între 0,6 și 0,75 mmol/L. Valorile mai mari permit o protecție suplimentară față de recurențele episoadelor maniacale, dar relația cu depresia nu este clară. Din acest motiv, intervalul terapeutic acceptat este de 0,5–1 mmol/L. Fluctuațiile nivelelor plasmatice de litiu cresc riscul de recădere.

Screening-ul preliminar inițierii tratamentului cu litiu și ulterior la interval de 6 luni include:

- ***Funcția tiroidiană*** (fT_4, TSH și autoanticorpii tiroidieni). Litiul interferă cu funcția tiroidiană și poate determina hipotiroidism. Prezența autoanticorpilor tiroidieni crește riscul.
- ***Funcția paratiroidiană.*** Calciul seric și parathormonul au valori crescute la 10% din pacienți.
- ***Funcția renală*** (ureea și creatinina serică, eRFG și volumul urinar pe 24 ore). Tratamentul pe termen lung cu litiu poate genera două probleme renale: diabet insipid nefrogen (p. 643) și scăderea funcției glomerulare. Cea mai bună evaluare a diabetului insipid este prezența poliuriei și polidipsiei.

Toxicitate

Pacienții trebuie să poarte asupra lor cardul de tratament cu litiu, să evite deshidratarea și să fie avizați despre interacțiunile medicamentoase, cum sunt cele cu AINS și diuretice. Ca la orice medicament, este vital să fie discutate efectele adverse și semnele de toxicitate (**Cadranul 25.28**).

Sarcina

Ca regulă generală, litiul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, din cauza riscului crescut de malformații fetale (anomalia Ebstein). Aproximativ 25% din femeile cu istoric de tulburare bipolară prezintă recăderi în următoarele 2 săptămâni după naștere. Reluarea tratamentului cu litiu în primele 24 ore după naștere (dacă mama este pregătită să renunțe la alăptare) reduce semnificativ riscul de recădere.

Alți stabilizatori de dispoziție

Acidul valproic (sub formă de sare demisodică) este recomandat atât în profilaxia, cât și tratamentul stărilor maniacale. Tratamentele de linia a doua includ ***lamotrigina. Carbamazepina*** este utilizată mai rar, dar este mai eficientă în manie decât în depresie. Unii pacienți care nu răspund la litiu pot răspunde la aceste anticonvulsivante sau la o combinație între ele. Pacienții cu boală cu ciclare rapidă au un răspuns mai bun la anticonvulsivante decât la litiu.

Alte substanțe care par să aibă un efect timostabilizator profilactic sunt ***olanzapina*** și ***risperidona***.

Atât valproatul, cât și carbamazepina sunt asociate cu defectele de tub neural și trebuie evitate la toate femeile de vârstă fertilă. La pagina 857 sunt prezentate și alte efecte adverse ale acestor medicamente.

Prognostic

Durata medie a unui episod maniacal este de 2 luni, 95% din pacienți având remisiune completă în timp. Recurența este regula în tulburarea bipolară, aproape 90% din pacienți având un nou episod în decurs de 10 ani.

Lecturi suplimentare

BALANCE Investigators. Lithium plus valproate combination versus monotherapy for relapse prevention in bipolar disorders (BALANCE). *Lancet* 2010; 375:365–375.
Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania. *Lancet* 2011; 378:1306–1315.
Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381:1654–1662.
Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381:1672–1682.
Grande I, Berk M, Birmaher B et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2016; 387:1561–1572.
Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455:894–902.
Malhi G, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392:2299–2312.
McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:721–728.
Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013; 381:1663–1671.
Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017; 376: 2245–2254.
Stewart DE. Depression during pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365:1605–1611.

SUICIDUL ȘI AUTO-VĂTĂMAREA

(Vezi, de asemenea, p. 260.) 800.000 de decese prin suicid sunt înregistrate anual pe plan mondial. Suicidul reprezintă 2% din totalul deceselor pe an la bărbați și 1% la femei în Anglia și Țara Galilor, echivalentul unei rate de 10 la 100.000. Rata crește odată cu vârsta, atingând un nivel maxim pentru femei în decada a șasea și pentru bărbați în decada a șaptea. Suicidul este a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate în intervalul de vârstă de la 15 până la 34 de ani. Meta-analize ale unor studii relevante sugerează că riscul pe durata întregii vieții al suicidului este de 7% în dependența de alcool, 6% în tulburările afective și 4% în schizofrenie.

Cele mai mari rate de suicid au fost raportate în Guyana, Lesotho și Rusia, în timp ce cele mai mici se întâlnesc în Caraibe. Astfel de variații pot reflecta diferențele de raportare, care pot fi datorate atât diferențelor reale, cât și diferențelor legate de religie. Furnizarea de servicii de sănătate mintală persoanelor cu ideație sau comportament suicidar variază mult la nivel global; un studiu al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) sugerează că majoritatea nu primesc niciun tratament. Factorii care cresc riscul de suicid sunt enumerați în **Cadranul 25.29**.

Trebuie să se facă o distincție între cei care prezintă o tentativă de suicid (auto-vătămare) și cei care reușesc (suicid):

Cadranul 25.29 Factori agravanți ai riscului de suicid

- Genul masculin
- Vârsta înaintată
- Locuiește singur(ă)
- Statutul de imigrant
- Doliu, separare sau divorț recent
- Șomaj sau pensionare
- Traiul într-o zonă cu grad ridicat de dezorganizare socială
- Istoric familial de tulburări afective, suicid sau uz nociv de alcool
- Istoric personal de tulburări afective, tulburări de uz nociv de alcool sau droguri
- Antecedente de tentativă de suicid
- Dependență de alcool sau droguri
- Depresie severă sau demență precoce
- Afecțiuni somatice dureroase debilitante

Cadranul 25.30 Instrucțiuni de evaluare a pacienților care prezintă acte de auto-vătămare

Întrebări de adresat: răspunsul pozitiv la oricare dintre acestea va constitui motiv de îngrijorare în raport cu riscul de auto-vătămare

- A existat o cauză clară/un factor precipitant clar al tentativei?
- Pacientul a pregătit un bilet de adio?
- Pacientul a făcut eforturi deosebite pentru a nu fi descoperit?
- Pacientul a pus în aplicare tentativa în condiții de mediu neobișnuite (ex. departe de casă)?
- Pacientul dorește să repete actul suicidar?

Alți factori relevanți

- S-a obținut rezolvarea factorului precipitant sau al crizei?
- Actul a fost premeditat sau impulsiv?
- Persistă în prezent ideația suicidară?
- Pacientul prezintă simptome psihiatrice asociate?
- Din cine este format sistemul de sprijin social al pacientului?
- Au mai existat acte de auto-vătămare în istoricul personal al pacientului?
- A existat vreodată un sucid reușit in cadrul istoricului familial?
- Pacientul suferă de vreo patologie somatică asociată?

Indicații de îndrumare către un psihiatru

Indicații absolute

- Depresie manifestă clinic
- Patologie psihotică de orice fel
- Tentativă de suicid în mod evident premeditată ce nu era intenționată a fi descoperită
- Intenție suicidară persistentă (cu cât planurile sunt mai detaliate, cu atât riscul este mai ridicat)
- Metodă violentă utilizată

Alte indicații frecvente

- Tulburări de uz de alcool și droguri
- Pacienți cu vârsta peste 45 de ani, în special de sex masculin, precum și adolescenți tineri
- Istoric familial de suicid în rândul rudelor de gradul întâi
- Patologii somatice severe asociate (în special incurabile)
- Pacienți care locuiesc singuri sau sunt lipsiți de sprijin extern în general
- Pacienți care traversează o criză majoră nerezolvată încă
- Tentative de suicid persistente
- Orice pacient care oferă motive de îngrijorare în raport cu riscul de auto-vătămare

- Majoritatea cazurilor de auto-vătămare au loc la persoane sub vârsta de 35 de ani.
- Majoritatea cazurilor de sucid au loc la persoane peste vârsta de 60 de ani.
- Suicidul este mai frecvent în rândul bărbaților, pe când auto-vătămarea este mai frecventă în rîndul femeilor.
- Suicidul este mai frecvent întâlnit în rândul bărbaților de vârstă mai înaintată, deși ratele sunt în scădere. Ratele în rândul bărbaților tineri sunt în creștere rapidă în Marea Britanie și în Europa.
- Cazurile de suicid în rândul femeilor sunt în ușoară scădere în Marea Britanie.
- Aproximativ 90% din cazurile de auto-vătămare implică auto-otrăvire intenționată.
- Un diagnostic psihiatric formal poate fi stabilit retrospectiv în 90% din cazurile de suicid realizat, dar reprezintă rareori practica de lucru în cazul auto-vătămării.

Există, totuși, o suprapunere între auto-vătămare și sinucidere. Între 1% și 2% dintre persoanele care prezintă o tentativă de suicid vor evolua către suicid realizat în anul următor auto-vătămării. Riscul de suicid rămâne crescut la cei ce prezintă un episod de auto-vătămare, 0,5% pe an evoluând către suicid realizat în următorii 20 de ani. Respectarea instrucțiunilor de evaluare a unor astfel de pacienți (**Cadranul 25.30**) servește la identificarea factorilor de risc și a necesității îndrumării către un specialist.

În general, este utilă încercarea de a intervieva un membru al familiei sau un prieten apropiat și de a verifica punctele anterioare cu aceștia. Solicitările pentru eliberarea imediată a unei noi rețete la externare trebuie refuzate, se va furniza medicația esențială numai pentru 3 zile, iar pacientul va fi îndrumat să se prezinte la medicul de familie sau la medicul psihiatru din ambulator în evidența cărora se află pentru furnizarea în continuare a medicației. Ocazional, poate fi necesară internarea nevoluntară în spital (vezi p. 800).

Lecturi suplimentare

Brooks SE et al. Suicide in the elderly: a multidisciplinary approach to prevention. *Clin Geriatr Med* 2019; 35:133–145.
Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I et al. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry* 2011; 199:64–70.
Moran P, Coffey C, Romaniuk H et al. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood. *Lancet* 2012; 379:236–243.
Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Neurosci Rev* 2014; 15:802–816.
van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry* 2014; 1:63–72.
https://www.who.int/gho/mental_health/suicide_rates_crude/en/. *World Health Organization suicide rates*.

TULBURĂRILE ANXIOASE

Reprezintă tulburări în care anxietatea domină tabloul clinic. Acestea sunt clasificate în funcție de caracterul persistent (anxietate generală) sau episodic al anxietății, tulburările episodice fiind clasificate în funcție de existența unui factor care declanșează în mod regulat episoadele

Cadranul 25.31 Tulburări anxioase: diagnostic diferențial

Tulburări psihiatrice

- Patologie depresivă
- Tulburare obsesiv-compulsivă
- Demență presenilă
- Dependență de etanol
- Dependență de substanțe
- Sevraj la benzodiazepine

Tulburări endocrine

- Hipertiroidie
- Hipoglicemie
- Feocromocitom

(fobie) sau nu (tulburare de panică). Diagnosticul diferențial al tulburărilor anxioase este detaliat în **Cadranul 25.31**. Un pacient cu o tulburare anxioasă de un anume tip poate dezvolta alte forme în timp.

Tulburarea de anxietate generalizată

Tulburarea de anxietate generalizată (TAG) apare la 4–6% din populația generală și este mai frecvent întâlnită la sexul feminin. Simptomele sunt persistente și adesea cronice. TAG și tulburarea de panică înrudită reprezintă variante de diagnostic diferențial al sindroamelor funcționale somatice, având în vedere faptul că numeroase simptome fizice sunt cauzate de aceste tulburări.

Tablou clinic

Vezi **Cadranul 25.32** pentru simptomele fizice și psihologice. Pacientul pare îngrijorat și are o postură tensionată, comportament neliniștit, tegumente palide și transpirate sau hiperemie facială intermitentă. Acesta are dificultăți în a adormi și se trezește intermitent din cauza viselor încărcate de griji. Afecțiunile asociate includ hiperventilarea, care

Cadranul 25.32 Simptome fizice şi psihologice ale anxietăţii

Simptome fizice

Gastrointestinale
- Xerostomie
- Dificultăţi la deglutiţie
- Disconfort epigastric
- Aerofagie (înghiţirea de aer)
- Diaree (în general efecte asupra frecvenţei acesteia)

Respiratorii
- Senzaţie de constricţie toracică
- Dificultate la inhalare
- Respiraţie exagerată
- Senzaţie de înecare

Cardiovasculare
- Palpitaţii
- Extrasistole atriale resimţite subiectiv
- Angină pectorală

Genitourinare
- Frecvenţă crescută
- Disfuncţie erectilă
- Libidou scăzut

La nivelul sistemului nervos
- Fatigabilitate
- Diplopie
- Vertij
- Sensibilitate la lumină şi/sau zgomote
- Cefalee
- Tulburări de somn
- Tremor

Simptome psihologice
- Preocupare şi frică
- Iritabilitate
- Dificultăţi de concentrare
- Distractibilitate
- Nelinişte
- Depersonalizare
- Derealizare

este chiar mai frecvent întâlnită în tulburările de panică (**Cadranul 25.33**). Pacientul fie respiră rapid şi superficial, fie oftează adânc, în special atunci când vorbeşte despre evenimente stresante din viaţa sa.

Tulburarea mixtă de anxietate şi depresie

Aceasta reprezintă cea mai frecvent întâlnită tulburare de dispoziţie în îngrijirea primară (prevalenţă punctuală de 7%). Există o pondere egală a elementelor de anxietate şi depresie, demonstrând cât de strâns sunt asociate aceste două perturbări ale dispoziţiei.

Tulburarea de panică

Tulburarea de panică este diagnosticată atunci când pacientul prezintă atacuri repetate, bruşte de anxietate copleşitoare, însoţite de simptome somatice severe, de obicei legate atât de hiperventilaţie (vezi **Cadranul 25.33**), cât şi de hiperactivitatea sistemului nervos simpatic (palpitaţii, tremor, nelinişte şi transpiraţii). Prevalenţa pe durata întregii vieţi este de 5%. Persoanele cu tulburare de panică au adesea în timpul atacului de panică convingeri catastrofice legate de boală, cum ar fi convingerea că urmează să moară în urma unui accident vascular cerebral sau a unui infarct miocardic. Teama de un accident vascular cerebral este datorată vertijului şi cefaleei. Teama de un infarct miocardic însoţeşte durerea toracică (durere toracică atipică). Există rarele situaţii în care un pacient care prezintă atacuri de panică de perioade îndelungate de timp poate să nu se mai simtă neliniştit, ci observă doar simptomele fizice.

Cadranul 25.33 Sindromul de hiperventilaţie

Tablou clinic
- Atacuri de panică – frică, teroare şi senzaţie iminentă de moarte – asociate cu unul sau mai multe dintre următoarele:
  - Dispnee (dificultate inspiratorie)
  - Palpitaţii
  - Angină pectorală sau discomfort toracic
  - Senzaţie de sufocare
  - Vertij
  - Parestezii la nivelul extremităţilor membrelor
  - Parestezii periorale
  - Diaforeză
  - Tetanie

Etiologie
- Respiraţie exagerată ce conduce la scăderea P_aCO_2 şi creşterea pH-ului arterial, determinând hipocalcemie relativă

Diagnostic
- Test de provocare – exagerarea voluntară a respiraţiei timp de 1 minut – provoacă simptome similare; respirarea într-o pungă de hârtie de dimensiuni mari poate ameliora simptomele

Tratament
- Se oferă explicaţii şi reasigurări
- Pacientul este instruit cu privire la tehnici de relaxare şi respiraţie lentă, controlată
- Pacientul este incurajat să respire într-o pungă de hârtie închisă

Cadranul 25.34 Fobii

- Fobia reprezintă frica anormală în raport cu şi evitarea unui obiect sau a unei situaţii
- Fobiile sunt frecvent întâlnite (incidenţa variază de la 3,5% la 12,8% la nivel global), rezultând în deficit funcţional şi răspunzând la terapie comportamentală

Etiologie

Anxietatea generalizată şi tulburările de panică apar de patru ori mai frecvent la rudele de gradul întâi ale pacienţilor afectaţi. Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, tensiunea musculară crescută şi hiperventilaţia sunt asocierile fiziopatologice comun întâlnite. Anxietatea reprezintă răspunsul emoţional la ameninţarea unei pierderi, în timp ce depresia este răspunsul la pierderea propriu zisă. Există unele dovezi ce indică faptul că hărţuirea în mediul şcolar (bullying) determină tulburări anxioase la adolescenţi.

Tulburările (anxioase) fobice

Fobiile sunt tulburări comun întâlnite în care frica intensă este declanşată de un stimul sau un grup de stimuli, care sunt previzibili şi, în mod normal, nu provoacă nicio preocupare deosebită pentru alţii (ex. agorafobia, claustrofobia, fobia socială). Acest lucru conduce la evitarea stimulului (**Cadranul 25.34**). Pacientul ştie că frica sa este iraţională, dar nu o poate controla. Prevalenţa tuturor fobiilor este de 8%, mulţi pacienţi prezentând fobii multiple. Există de asemenea fobii legate de stimuli „medicali" (ex. de medici, stomatologi, spitale, sânge şi injecţii), care afectează capacitatea pacientului de a primi asistenţă medicală adecvată.

Etiologie

Fobiile pot fi determinate prin condiţionarea clasică, în care un răspuns (frică şi evitare) devine condiţionat de un stimul anterior considerat benign (ex. un ascensor), adesea după un şoc emoţional iniţial (ex. a fi blocat într-un ascensor). La copii, fobiile pot apărea ca urmare a unor ameninţări imaginate (ex. poveşti cu fantome). Femeile prezintă o prevalenţă a fobiilor de două ori mai crescută decât cea înregistrată în rândul bărbaţilor. Fobiile apar agregate în familii, indicând importanţa factorilor genetici.

Agorafobia

Tradusă ca „frică de spații deschise" (N.B. – gr. *agora* = piață publică), această fobie comun întâlnită (prevalență de 4%) se prezintă ca o frică de a fi departe de casă, de a călători, mersul pe drum și mersul la supermarket reprezentând stimuli frecvenți. În stadiul cel mai debilitant, pacientul evită să plece de acasă, în special atunci când nu este însoțit. Este frecvent asociată cu ***claustrofobia***, frica de spații închise.

Fobia socială

Constă în frica față de și evitarea situațiilor sociale: mulțimi, străini, petreceri și întâlniri. Vorbitul în public reprezintă cel mai rău coșmar al unei persoane care suferă de această tulburare. Afectează 2% din populația generală.

Fobia simplă

Fobia de păianjeni (arahnofobia) este cea mai frecvent întâlnită, în special în rândul femeilor. Prevalența fobiilor simple este de 7% în populația generală. Alte fobii comun întâlnite includ frica de insecte, lilieci, câini, șerpi, înălțimi, furtuni și întuneric. Copiii sunt în mod special temători în ceea ce privește întunericul, fantomele și hoții, dar majoritatea își depășesc aceste temeri odată cu creșterea în vârstă.

Tratamentul tulburărilor anxioase

Intervenții psihologice

Pentru multe persoane cu episoade scurte este suficientă discuția cu un medic cu privire la natura anxietății și a precipitanților acesteia.

- ***Tehnicile de relaxare*** pot fi eficiente în anxietatea ușoară/moderată. Relaxarea poate fi dobândită în multe moduri, inclusiv prin tehnici complementare precum meditația și yoga. Tehnicile convenționale de relaxare presupun încetinirea ritmului respirației, relaxare musculară și formarea de imagini mentale.
- Instruirea privind ***tratamentul anxietății*** implică două etape. În prima etapă, indiciile verbale și imaginile mentale sunt folosite pentru a declanșa anxietate în vederea demonstrării legăturii cu simptomele. În cea de-a doua etapă, pacientul este instruit să reducă această anxietate prin relaxare, distragere și autoafirmații de liniștire.
- ***Biofeedback***-ul este util pentru a le arăta pacienților că nu sunt relaxați, chiar și atunci când nu reușesc să recunoască acest lucru, fiind atât de obișnuiți cu anxietatea. Biofeedback-ul presupune informarea pacientului în raport cu o măsură fiziologică anormală în anxietate. Aceste măsuri pot include rezistența electrică a pielii palmei, ritmul cardiac, electromiografia musculară sau modalitatea de respirație. Efectul tinde să nu se generalizeze în viața de zi cu zi dincolo de feedback.
- ***Terapiile comportamentale*** sunt tratamente al căror scop este de a schimba comportamentul și, prin urmare, simptomele. Cea mai frecvent utilizată și de succes terapie comportamentală (cu o rată de succes de 80% în unele fobii) este expunerea graduală sau „desensibilizarea sistematică". În primul rând, pacientul evaluează fobia prin stabilirea unei ierarhii a temerilor care se agravează (ex. în agorafobie: mersul până la ușa casei îmbrăcat cu un palton; ieșirea în grădină; parcurgerea drumului până la ieșirea în stradă). În al doilea rând, pacientul exersează expunerea la stimulul cel mai puțin înfricosător până nu mai resimte frică. Apoi, în ordine crescătoare a fricii generate de fiecare stimul în parte, aceștia sunt abordați în aceeași manieră.
- ***Terapia cognitiv-comportamentală*** (TCC; vezi p. 779) este tratamentul de elecție pentru tulburarea de panică și tulburarea de anxietate generalizată, deoarece terapeutul și pacientul trebuie să identifice stimulii mentali (gânduri și amintiri) care pot provoca subtil exacerbări ale anxietății sau atacuri de panică. TCC permite de asemenea identificarea și modificarea „schemei individuale" a pacientului sau a modului de a se privi pe sine și situația sa, mod care alimentează anxietatea.

Cadranul 25.35 Sindromul de sevraj la benzodiazepine

- Insomnie
- Anxietate
- Tremor
- Spasme musculare
- Distorsiuni perceptuale
- Halucinații (pot fi vizuale)
- Hipersensibilitate (la lumină, sunete, atingere)
- Convulsii

Terapiile farmaceutice

Tratamentul „farmaceutic" inițial ar trebui să includă recomandări privind încetarea treptată a consumului de substanțe anxiogene precum cofeina și alcoolul (care pot provoca anxietate de discontinuare). Medicamentele prescrise utilizate în tratamentul anxietății pot fi împărțite în două grupuri: cele care acționează în primul rând asupra sistemului nervos central și cele care blochează receptorii autonomi periferici.

- ***Benzodiazepinele*** sunt medicamente anxiolitice cu acțiune centrală. Acestea sunt agoniști ai neurotransmițătorului inhibitor – acidul γ-aminobutiric (GABA). Diazepamul și clordiazepoxidul au un timp de înjumătățire relativ lung (20–40 ore) și sunt utilizate ca anxiolitice pe termen scurt. Efectele adverse includ sedarea și tulburările mnezice, iar pacienții trebuie instruiți să nu conducă pe durata tratamentului. Ele pot determina dependență și toleranță în 4–6 săptămâni, în special la persoanele cu personalități dependente. Un sindrom de sevraj (**Cadranul 25.35**) poate apărea după numai 3 săptămâni de utilizare continuă și este deosebit de sever atunci când s-au administrat doze mari pentru o perioadă mai lungă de timp. Astfel, dacă un agent benzodiazepinic este prescris pentru anxietate, acesta trebuie administrat în doză cât mai mică posibil și nu mai mult de 2 - 4 săptămâni.
- ***Majoritatea agenților ISRS*** (ex. fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, citalopram) sunt tratamente simptomatice utile pentru anxietatea generalizată și tulburările de panică, precum și pentru unele fobii (fobia socială), deși sunt deseori necesare doze mai mari decât cele utilizate în depresie. Duloxetina, mirtazapina, venlafaxina și pregabalina sunt tratamente alternative pentru TAG, cu posibilul beneficiu suplimentar de a preveni dezvoltarea ulterioară a depresiei. Răspunsul la tratament este deseori întârziat cu câteva săptămâni; un agent ISRS ar trebui administrat pe o durată de 3 luni înainte de a decide necesitatea schimbării acestuia.
- ***Antipsihoticele***, cum ar fi quetiapina sau olanzapina, pot fi eficiente în cazurile mai severe sau rezistente la tratament.
- ***Beta-blocantele*** sunt eficiente în reducerea simptomelor periferice, multe dintre simptomele anxietății datorându-se unei eliberări crescute sau susținute de adrenalină (epinefrină) și noradrenalină (norepinefrină) din medulosuprarenală și nervii simpatici. Beta-blocantele, precum propranololul (20–40 mg de două sau trei ori pe zi), pot reduce simptomele periferice de tipul palpitațiilor, tremorului și tahicardiei, dar nu ameliorează simptomele centrale, cum ar fi anxietatea.

Reacția acută la stres și tulburările de adaptare

Reacția acută la stres

Aceasta apare ca răspuns la un stres fizic și/sau psihologic excepțional. Deși severă, o astfel de reacție se remite de obicei în câteva zile. Stresul poate fi reprezentat de o experiență traumatică copleșitoare (ex. accident, luptă armată, agresiune fizică, viol) sau o schimbare bruscă a circumstanțelor sociale, precum pierderea unei persoane apropiate.

Vulnerabilitatea individuală și capacitatea de adaptare la stres (de coping) joacă fiecare un rol în apariția și severitatea unei reacții acute de stres, după cum s-a evidențiat prin faptul că nu toate persoanele expuse unui stres excepțional dezvoltă simptome. De obicei, simptomele includ o stare inițială de „năucire" sau indiferență, cu incapacitatea de a înțelege situația. Această stare poate fi urmată fie de retragerea din cadrul situației, fie de anxietate și hiperactivitate. În mod normal, nu sunt necesare intervenții terapeutice suplimentare dincolo de reasigurare și sprijin.

Tulburarea de adaptare

Această tulburare poate urma unei reacții acute la stres și este frecvent întâlnită în cadrul spitalizărilor. Este o reacție emoțională prelungită (până la 6 luni) la un eveniment de viață semnificativ, cu hiperexcitabilitate șocului inițial și anxietate consecutivă, dar al cărei severitate sau persistență nu ating un grad suficient de înalt pentru a îndeplini criteriile diagnostice ale unei tulburări depresive sau anxioase. Consilierea suportivă este de obicei un tratament de succes, care permite comunicarea sentimentelor și temerilor neexprimate și educarea cu privire la viitorul probabil.

Doliul normal

Doliul normal urmează imediat după pierderea unei persoane apropiate, este exprimat în mod deschis și permite unei persoane să parcurgă ceremoniile sociale și procesele personale de pierdere a unei ființe dragi. Cele trei etape ale doliului sunt, în primul rând, șocul și dificultatea acceptării; în al doilea rând, faza emoțională (furie, vinovăție și tristețe); iar în al treilea rând, acceptarea și revenirea la normalitate. Acest proces normal de adaptare poate dura până la un an, succesiunea celor trei etape având loc uneori într-un mod întâmplător.

Doliul patologic (anormal)

Reprezintă un tip particular de tulburare de adaptare. Poate fi caracterizat ca doliu excesiv și/sau prelungit, sau chiar absență a doliului cu negarea anormală a pierderii persoanei dragi. De obicei, o rudă va fi blocată în suferință, asociind insomnie și vise repetate cu privire la persoana decedată, furie față de medici sau chiar față de persoana în cauză pentru faptul că a murit, vinovăție consecutivă în egală măsură și incapacitatea de a „spune adio" persoanei iubite prin gestionarea bunurilor rămase ale acesteia. Intervențiile psihologice în această situație constau în tehnici cognitive și comportamentale pentru a permite rudei să scadă suferința și să își continue mai departe viața.

Tulburarea de stres post-traumatic

Tulburarea de stres post-traumatic (PTSD, post-traumatic stress disorder) este un răspuns prelungit la un eveniment sau o situație stresantă de o natură amenințătoare excepțională, care poate provoca suferință pervazivă la aproape oricine. Cauzele includ dezastre naturale sau umane, război, accidente grave, condiția de martor la moartea violentă a altora sau de victimă a abuzurilor sexuale, violului, torturii sau terorismului. Factorii predispozanți, cum ar fi personalitatea, traumele anterioare nesoluționate sau antecedentele de boli psihiatrice pot prelungi cursul sindromului. Acești factori nu sunt nici necesari și nici suficienți pentru a explica apariția tulburării, care este în cea mai mare parte legată de intensitatea traumei, proximitatea față de evenimentul traumatic și natura sa prelungită sau repetată.

Tablou clinic

Simptomele tipice ale PTSD includ:

- ***„flashback-uri" („imagini retrospective")***, retrăirea vie în mod repetat a traumei sub formă de amintiri intruzive, adesea declanșate de un stimul evocator al traumei;
- ***insomnie***, de obicei însoțită de coșmaruri, echivalentul nocturn al flashback-urilor;
- ***aplatizare afectivă***, senzație de vid interior sau „indiferență", alternând cu anxietate intensă la expunere la evenimente care seamănă printr-un anumit aspect despre evenimentul traumatic, inclusiv aniversări ale traumei;
- ***evitare*** a activităților și situațiilor care evocă trauma;
- ***detașare emoțională*** de ceilalți oameni;
- ***hipervigilență***, cu hiperexcitabilitate autonomă și reacție de tresărire exagerată.

Aceast tablou clinic reprezintă extremitatea severă a unui spectru de reacții emoționale la traumă, care ar putea lua în mod alternativ forma unei tulburări de adaptare sau de dispoziție. Evoluția este adesea fluctuantă, însă remisiunea poate fi anticipată în două treimi din cazuri la sfârșitul primului an. Printre complicații se numără patologia depresivă și tulburările de consum de alcool. Într-o proporție mică a cazurilor, afecțiunea poate urma un curs cronic pe parcursul mai multor ani și o tranziție la o schimbare durabilă a personalității.

Tratament și prevenție

Obligativitatea aplicării tehnicii de ***debriefing psihologic*** (dezvăluirea evenimentului traumatizant) imediat după o traumă nu previne dezvoltarea PTSD și ar putea fi dăunătoare. Prevenția este mai degrabă realizată prin sprijinul reciproc oferit de alte persoane de asemenea implicate. TCC axată pe traumă și ***desensibilizarea și reprocesarea mișcării oculare (EMDR, eye movement desensitization and reprocessing)*** reprezintă tratamentele de elecție conform concepției medicinei bazate pe dovezi. Agenții ISRS joacă un rol în tratamentul PTSD cronice, dar abandonul farmacoterapiei este frecvent întâlnit.

Consecințele abuzului în copilărie la adult

Estimările privind prevalența abuzurilor sexuale în copilărie variază în funcție de definiție, dar există dovezi rezonabile conform cărora 20% dintre femei și 10% dintre bărbați au suferit în urma unor abuzuri sexuale semnificative, coercitive și inadecvate în copilărie. Agresorul este de obicei un membru al familiei sau un cunoscut al copilului în cadrul centrelor de îngrijire socială.

Experiențele traumatice ale copilăriei (ACEs, adverse childhood experiences) prezintă o relație doză-răspuns cu o varietate de probleme de sănătate, sociale și de comportament de-a lungul vieții. Tulburările psihiatrice consecutive ale adulților includ patologia depresivă, tulburări de uz de substanțe, tulburări de comportamente alimentare, tulburarea de personalitate borderline și auto-vătămarea. Efectele adverse asupra dezvoltării emoționale și a personalității predispun și la dezvoltarea de tulburări psihiatrice.

Există din ce în ce mai multe dovezi care susțin impactul unor astfel de experiențe timpurii asupra dezvoltării structurale și fiziologice a sistemului nervos, cu atrofie a hipocampului și reglarea descendentă (downregulation) a axei neuroendocrine. Aceasta este o arie de interes crescând a cercetării neurobiologice longitudinale, dar descoperirile timpurii sugerează că efectele pe termen lung ale ACEs pot fi de afectare negativă a sistemul imunitar, cu o varietate de consecințe asociate.

Tratament

Psihoterapia psihodinamică

Psihoterapia psihodinamică este derivată din psihanaliză și se bazează pe mai multe concepte analitice cheie. Acestea includ ideile lui Freud despre dezvoltarea psihosexuală, mecanismele de apărare, asocierea liberă ca metodă de reevocare și tehnicile terapeutice de interpretare, inclusiv a transferului, mecanismelor de apărare și viselor. O astfel de terapie implică de obicei ședințe săptămânale, durata tratamentului variind între 3 luni și 2 ani. Scopul pe termen lung este ameliorarea simptomelor și modificarea personalității. Psihoterapia psihodinamică este indicată în mod clasic în tratamentul conflictelor nerezolvate în viața timpurie, așa cum putem întâlni în tulburările non-psihotice și de personalitate. Nu există dovezi convingătoare cu privire la superioritatea sa în raport cu alte forme alternative de tratament.

Terapia analitică cognitivă

Terapia analitică cognitivă reprezintă integrarea TCC și a terapiei psihodinamice. Este o terapie de scurtă durată ce implică recunoașterea de către pacient și terapeut a originilor unei probleme recurente, reformulând modul în care continuă să apară și revizuind alte modalități de coping și de internalizare a acesteia, utilizând atât transferul din cadrul relației pacient-terapeut, cât și experimente comportamentale.

Tulburarea obsesiv-compulsivă

Tulburarea obsesiv-compulsivă (OCD, obsessive compulsive disorder) este caracterizată de idei obsesionale și obiceiuri compulsive. Aceasta este asociată, în special, atât cu tulburarea depresivă, cât și cu ***sindromul Tourette*** (vezi p. 863). Prevalența este cuprinsă între 1% și 2% în populația generală, iar pacienții solicită în mod excepțional ajutor. Există o distribuție egală pe sexe, iar vârsta medie de debut variază între 20 și 40 de ani.

Tablou clinic

Obsesiile și compulsiile sunt consumatoare de timp, intruzive, astfel încât afectează funcționalitatea și provoacă o suferință semnificativă. Obsesiile sunt adesea gânduri repetitive, neplăcute, nepotrivite, cum ar fi cele de violență sau senzația continuă de murdărie. Aceste gânduri pot conduce la o nevoie compulsivă de a verifica dacă totul este în ordine și dacă acțiunile s-au desfășurat corect, iar reasigurarea nu poate înlătura îndoiala, care persistă. Unele ritualuri sunt derivate din superstiții, cum ar fi acțiuni repetate de un număr fix de ori, cu nevoia de a relua activitatea de la început, dacă aceasta este întreruptă. Când este severă și primară, OCD poate avea o evoluție de lungă durată, pe parcursul a mulți ani și poate fi rezistentă la tratament. Cu toate acestea, simptomele obsesionale apar în mod obișnuit și în alte tulburări, în special în tulburarea depresivă și se remit odată cu ameliorarea tulburării primare.

Simptomele obsesionale, ritualurile și superstițiile de intensitate ușoară se întâlnesc frecvent în populația sănătoasă și nu necesită tratament, în special în perioadele de stres și la copii, la care frecvent se remit spontan. Cea mai ușoară formă este cea a trăsăturilor obsesionale de personalitate, cum ar fi hiperconștiinciozitatea, curățenia, punctualitatea și alți indicatori ai unei tendințe puternice spre conformitate și inflexibilitate. Astfel de indivizi sunt perfecționiști, intoleranți la defectele personale ale celorlalți, simțindu-se mândri cu standardele lor înalte. Când astfel de trăsături sunt atât de intense încât domină alte aspecte ale personalității, în absența OCD cert, diagnosticul este de tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă (anancastă) (vezi p. 799).

Etiologie

Factori genetici

OCD apare într-un procent de 5–7% la rudele de gradul întâi. Studiile pe gemeni au arătat o concordanță de 80–90% la gemenii monozigoți și de aproximativ 50% la gemenii dizigoți. Factorii genetici sunt atribuibili mai curând cazurilor cu debut în copilărie comparativ cu debutul la vârstă adultă.

Modelul biologic

Studiile de neuroimagistică sugerează disfuncții în zona orbito-striată (inclusiv nucleul caudat) și a cortexului prefrontal dorso-lateral, combinate cu anomalii ale neurotransmisiei serotoninergice (hipoactivă) și glutamatergice (hiperactivă). Acest model este susținut suplimentar de asocierea cu tulburările neurologice care implică disfuncția striatului, cum ar fi: boala Parkinson, boala Huntington, sindromul Tourette și coreea Sydenham. Aceasta din urmă a fost asociată cu OCD și tulburarea neuropsihiatrică autoimună pediatrică asociată cu infecții streptococice (PANDAS, paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection). Aceasta este o afecțiune rară ce apare la copii, secundară infecției streptococice hemolitică de grup A. De asemenea, OCD poate apărea și secundar unor leziuni cerebrale.

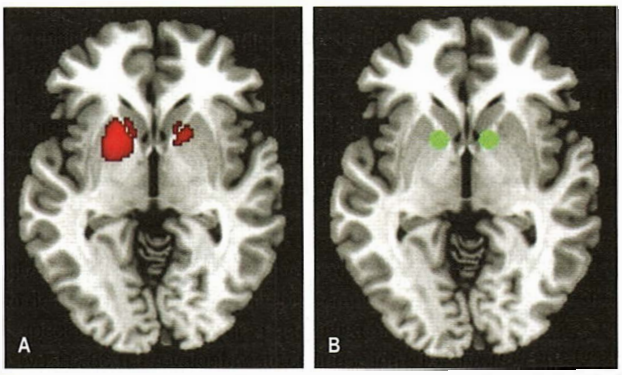


Fig. 25.4 Intensificarea substanței cenușii și țintele stimulării cerebrale profunde în tulburarea obsesiv-compulsivă. (A) Principalele zone de intensificare a substanței cenușii (nucleii lenticular și caudat) la persoanele cu tulburare obsesiv-compulsivă (roșu). (B) Țintele uzuale ale stimulării cerebrale profunde în tulburare obsesiv-compulsivă (verde). (*După Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive compulsive disorder. Br J Psychiatr 2009; 195:393–402, cu persmisiune.*)

Modelul cognitiv comportamental

Majoritatea oamenilor au gânduri intruzive ocazionale, dar, în mod normal, le resping ca fiind lipsite de sens și nu se concentrează mai departe asupra lor. Acestea se transformă în gânduri obsesionale atunci când capătă o semnificație importantă pentru individ, provocând anxietate marcată. Această anxietate motivează suprimarea acestor gânduri și se dezvoltă comportamente ritualice cu scopul de a reduce, în continuare, anxietatea.

Tratament

Tratamentul non-farmacologic

Terapia cognitiv-comportamentală (TCC), care se focusează pe expunere și prevenirea răspunsului, are o eficiență rezonabilă. Aceasta implică confruntarea cu stimulul care determină anxietatea, într-un mediu controlat și neexecutarea ritualului asociat. Scopul este ca individul să se obișnuiască cu stimulul, reducând astfel anxietatea. Deoarece provoacă anxietate, rata de abandon este frecvent crescută.

Tratamentul farmacologic

Antidepresivele triciclice (ATC) și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Clomipramină (ATC) și ISRS-urile reprezintă elementele principale ale tratamentului farmacologic. Eficacitatea lor este independentă de acțiunea lor antidepresivă, dar dozele necesare sunt de obicei cu 50–100% mai mari decât cele eficiente în depresie. Deși numeroși pacienți răspund la tratamentul farmacologic, ratele de recădere sunt crescute la întreruperea acestuia. Tratamentul pe o durată de trei luni, cu doze maxim tolerate, poate fi necesar pentru un răspuns pozitiv; la cei neresponsivi, augumentarea cu un antipsihotic îmbunătățește semnificativ rezultatul, mai ales la pacienții care manifestă ticuri. Mai multe studii au demonstrat o corelație pozitivă între o severitate redusă a OCD și scăderea metabolismului orbito-frontal și caudat în urma tratamentelor comportamentale și a tratamentelor cu ISRS.

Stimularea cerebrală profundă

Reprezintă o tehnică chirurgicală neablativă și, prin urmare, potențial reversibilă, care implică stimularea electrică a ganglionilor bazali de către electrozi implantați, determinând o „leziune funcțională" (**Fig. 25.4**). Deși această metodă a avut succes, frecvent impresionant în cazuri intractabile ale tulburării, pot persista dificultăți în ceea ce privește selectarea subiecților și a țintelor anatomice optime.

Psihochirurgia

Această procedură este recomandată ocazional în cazurile de OCD cronice și severe, rezistente la alte tratamente. Dezvoltarea tehnicilor stereotactice a condus la înlocuirea lobotomiilor brutale, anterioare, cu intervenții chirurgicale mai precise, cum ar fi tractotomia subcaudată și cingulotomia, cu implanturi radioactive mici cu ytriu, care induc leziuni în zona cingulată sau în cadranul frontomedial al lobului frontal.

Prognostic

Două treimi dintre cazuri se ameliorează pe parcursul unui an; restul au o evoluție fluctuantă sau persistentă. Prognosticul este mai sever la persoanele diagnosticate cu OCD primar și sever sau la cei cu o personalitate pre-morbidă anancastă.

Lecturi suplimentare

Craske, MG, Stein, MB. Anxiety. *Lancet* 2016; 388:3048–3059.
Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 2012; 106:29–39.
Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ et al. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Neurosci Rev* 2018; 19:535–551.
Grant JE. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2014; 371:646–653.
National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE Guideline 116:Post-traumatic Stress Disorder.* NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/chapter/Recommendations#management-of-ptsd-in-children-young-people-and-adults.
National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE Clinical Guideline 113: Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder (with or without Agoraphobia) in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care.* NICE 2011; http://www.nice.org.uk/CG113/.
Shear MK. Complicated grief. *N Engl J Med* 2015; 372:153–160.

UZUL NOCIV ȘI DEPENDENȚA DE ALCOOL

O varietate largă de complicații somatice, sociale și psihiatrice sunt asociate consumului excesiv de alcool. Utilizarea nocivă de alcool apare în momentul în care consumul determină în mod constant probleme pentru pacient sau pentru cei din jur.

- ***Consumatorul problematic*** este cel care provoacă sau suferă daune fizice, psihologice și/sau sociale ca urmare a consumului de alcool. Mulți consumatori problematici, chiar dacă sunt mari băutori, nu au o dependență fizică la alcool.
- ***Marii consumatori*** sunt cei care beau semnificativ mai mult din punct de vedere al cantității și/sau frecvenței decât este sigur să bea pe termen lung.
- ***Consumatorii episodici, compusivi (binge drinkers)*** sunt cei care beau excesiv într-o perioadă scurtă de timp, despărțită de perioade, deseori lungi, de abstinență. Aportul total lunar sau săptămânal de alcool poate fi relativ modest.
- ***Dependența de alcool*** este definită printr-o dependență fizică sau adicție la alcool. Termenul „alcoolism" este unul neclar și are conotații negative, fiind asociat cu comportamente precum huliganismul, consumul de alcool metilic și dezinserția socială. Astfel, acesta a fost înlocuit cu noțiunea de „sindromul dependenței de alcool".

Epidemiologie

Un total de 20% dintre bărbați și 10% dintre femei beau mai mult decât dublul limitei recomandate, de 14 unități pe săptămână în Marea Britanie. Cantitatea de alcool consumată în Marea Britanie s-a dublat în ultimii 50 de ani. Aproximativ 4% dintre bărbați și 2% dintre femei raportează simptome de sevraj la alcool, ceea ce sugerează dependența. Aproximativ 1 din 5 internări ale pacienților de sex masculin în unitățile de urgență se datorează direct sau indirect consumului de alcool. Persoanele cu probleme serioase de consum de alcool au un risc de 2–3 ori mai mare de mortalitate, comparativ cu populația generală de aceeași vârstă și sex.

Cadranul 25.36 oferă o estimare a tulburărilor de comportament care pot fi anticipate la un individ normal, în funcție de nivelul de alcool din sânge. Convențional, cantitatea de alcool este măsurată în unități care conțin aproximativ 8g de alcool pur și cresc concentrația de alcool în sânge cu 15–20 mg/dL, cantitate care este metabolizată în decurs de o oră. O unitate de alcool se găsește într-o jumătate de halbă de bere obișnuită (3,5% alcool în funcție de volum – ABV, alcohol by volume) și în 125 mL de vin 9% ABV. De reținut este faptul că majoritatea berilor lager sunt de 5% ABV (3 unități pe halbă), iar vinul este adesea 13% ABV și se vinde în pahare de 175 mL (2–3 unități pe pahar).

Cadranul 25.36 Consecințe comportamentale asociate consumului de alcool

Concentrația de alcool în sânge (mg/dL)	Efect așteptat
20–99	Afectarea coordonării, euforie
100–199	Ataxie, afectarea raționamentului, labilitate afectivă
200–299	Ataxie marcată și dizartrie; afectarea raționamentului, labilitate afectivă, greață și vărsături
300–399	Stadiul 1 de anestezie, amnezie lacunară, labilitate afectivă
400+	Insuficiență respiratorie, comă, deces

Cadranul 25.37 Probleme psihologice și sociale frecvent asociate consumului de alcool

Psihologice
- Depresie
- Anxietate
- Tulburări mnezice
- Delirium tremens
- Tentativă de suicid
- Suicid
- Gelozie patologică

Sociale
- Violență domestică
- Conflicte maritale și dificultăți în sfera sexuală
- Abuz asupra minorilor
- Probleme la locul de muncă
- Dificultăți financiare
- Accidente casnice, rutiere, de muncă
- Delicvență și crimă
- Vagabondaj

Diagnostic

Trebuie suspectat consumul nociv de alcool la orice pacient care prezintă unul sau mai multe dintre simptomele fizice asociate în mod obișnuit consumului excesiv de alcool (vezi p. 1258). Utilizarea nocivă a alcoolului poate fi, de asemenea, asociată cu o serie de simptome/tulburări psihiatrice și disfuncționalitate socială (**Cadranul 25.37**).

Ghiduri

Trebuie stabilită frecvența și cantitatea de alcool consumată de pacient în cursul unei săptămâni obișnuite. Deși ghidurile anterioare au propus limite cantitative, săptămânale, diferite pentru bărbați și femei definind un consum „lipsit de risc", acestea au fost în prezent abandonate.

- 14 unități pe săptămână este, în prezent, limita stabilită, pentru ambele sexe, reprezentând un consum cu „risc scăzut", mai degrabă decât unul „lipsit de risc", cu mențiunea că nu există un nivel „lipsit de risc" al consumului de alcool.
- 10–20 de ani de consum de alcool regulat, cel puțin 14 unități pe săptămână, se asociază cu consecințe asupra sănătății, inclusiv tumori maligne și boli ale diferitor sisteme: cardiovascular, gastrointestinal, nervos.

Markeri de diagnostic ai consumului nociv de alcool

Analizele de laborator care indică o utilizare nocivă de alcool, pe parcursul ultimelor săptămâni, includ creșterea γ-glutamil transpeptidazei (γ-GT) și a volumului eritrocitar mediu (MCV, mean corpuscular volume). Testele pentru măsurarea concentrației de alcool în sânge sau în aerul

Cadranul 25.38 Simptomele dependenței de alcool

- Incapacitatea de a limita consumul de alcool
- Dificultatea de a evita starea de ebrietate
- Pierderea unui perioade considerabile de timp consumând alcool
- Sărirea meselor
- Amnezie lacunară, blackout-uri
- Neliniște în absența consumului
- Organizarea zilei în funcție de consum
- Tremor a doua zi după consum
- Eructații matinale și vărsături
- Transpirații profuze nocturne
- Crize de sevraj
- Consum matinal
- Toleranță crescută
- Halucinații, delirium tremens franc

Cadranul 25.39 Criterii de diagnostic pentru sindromul de sevraj la alcool

Oricare trei dintre următoarele trei:

- Tremor al mâinilor în extensie, limbii sau pleoapelor
- Transpirații
- Greață, eructații sau vărsături
- Tahicardie sau hipertensiune arterială
- Anxietate
- Agitație psihomotorie
- Cefalee
- Insomnie
- Disconfort sau slăbiciune
- Halucinații sau iluzii tranzitorii (vizuale, tactile sau auditive)
- Crize convulsive de grand mal

expirat este utilă pentru evaluarea oricărei persoane suspecte de un consum recent.

Sindromul de dependență la alcool

Dependența reprezintă un tipar de autoadministrare repetată care provoacă toleranță, sevraj și consum compulsiv a substanței, al cărui element esențial este consumul continuu a substanței în ciuda prezenței unor probleme semnificative corelate cu consumul. Simptomele dependenței de alcool, în ordinea tipică a apariției, sunt prezentate în **Cadranul 25.38**. Criteriile de diagnostic pentru sindromul de sevraj la alcool sunt prezentate în **Cadranul 25.39**.

Evoluție

Aproximativ 25% din totalul cazurilor de uz nociv de alcool vor evolua spre dependență cronică de alcool. Aceasta din urmă conduce, cel mai frecvent, la incapacitate socială, deces sau abstinență. De obicei, dependența de alcool se dezvoltă după 10 ani de consum intens (3–4 ani în cazul femeilor). În acele cazuri în care utilizarea alcoolului are ca scop alterarea stării conștiinței, obnubilarea și sfidarea regulilor sociale, dependența și pierderea controlului pot apărea în luni sau ani.

Delirium tremens

Delirium tremens (DT) reprezintă cea mai gravă complicație a sevrajului la alcool și apare la 1–3 zile după încetarea consumului, astfel încât cel mai frecvent este întâlnit în primele două zile de la internare. Pacienții sunt dezorientați, agitați psihomotor, prezintă un tremor marcat și halucinații vizuale (ex. insecte sau animale mici). Tabloul clinic poate include transpirații, tahicardie, tahipnee și febră. Printre complicații se mai numără deshidratarea, riscul infecțios, boala hepatică sau sindromul Wernicke-Korsakoff (vezi p. 891).

Etiologia dependenței de alcool

Factori genetici

Descendenții ai căror părinți au fost dependenți de alcool, adoptați de alte familii, au un risc de patru ori mai mare de a dezvolta tulburări asociate consumului de alcool comparativ cu cei adoptați ai căror părinți biologici nu sunt consumatori de alcool. Markerii genetici includ gena transportoare a serotoninei, alela A1 a receptorului dopaminergic-2, subtipuri ale alcool-dehidrogenazei și activitatea monoaminoxidazei B, dar acestea nu sunt specifice.

Factori de mediu

Experiența traumatică în copilărie crește riscul dependenței ulterioare de alcool. Acest risc crește, de asemenea, dacă există un istoric parental de dependență de alcool sau dependențe de alte substanțe.

Factori neurobiologici

Similar numeroaselor substanțe care crează dependențe, există dovezi științifice substanțiale pentru implicarea circuitelor neuronale dopaminergice și opioidergice din striatum și tegmentum ventral în cazul consumului de alcool. Ariile în care converg aceste „hotspot-uri hedonice", stau la baza „particularității motivaționale": la ce este cel mai probabil să reacționăm din mediul înconjurător și probabilitatea ca același răspuns să se repete în aceleași circumstanțe, în viitor. Hormonul eliberator de corticotropină poate influența ceea ce este potențial adictiv pentru un individ dar nu pentru altul, prin alterarea valenței stimulului primit (bine versus rău), și care corelează uzul nociv, continuu, de disfuncția axei stresului. Acest mecanism nu este specific doar alcoolului și poate indica faptul că comportamentul adictiv reprezintă atât o consecință cât și o cauză a stresului. Factorii predispozanți neurobiologici specifici nu au fost identificați cu certitudine.

Patologia psihiatrică

Pacienții psihotici, depresivi, anxioși și fobici folosesc frecvent alcoolul ca auto-medicație, dar aceasta este o cauză rară a dependenței.

Consumul excesiv în societate

Prevalența dependenței de alcool într-o societate se corelează cu nivelul general al consumului de alcool în respectiva societate. La rândul său, acest lucru este determinat de preț, de legislație de disponibilitate și de normele sociale privind consumul de alcool.

Tratament

Gestionarea psihologică a tulburărilor legate de consumul de alcool

O intervenție eficace poate fi reprezentată de identificarea corectă și precoce. Aceasta ar trebui să aibă ca scop:

- furnizarea de informații cu privire la consumul cu risc scăzut
- recomandarea opririi consumului, acolo unde este indicat
- simpla consiliere și susținere cu privire la problemele asociate.

Acestea, singure, se pot dovedi eficiente. Tratarea cu succes a consumului nociv de alcool implică creșterea motivației (terapia motivațională), feedback-ul, educația privind efectele nocive ale alcoolului și obiectivele convenite în ceea ce privește consumul. O abordare motivațională se bazează pe cinci etape de schimbare: contemplare prealabilă, contemplare, determinare, acțiune și întreținere. Terapeutul folosește interviuri motivaționale și ascultare reflectivă pentru a permite pacientului să se convingă, de-a lungul celor cinci etape, pentru a se schimba.

Această tehnică, TCC și terapia prin facilitare în 12 pași (așa cum sunt utilizate în cadrul ședințelor de grup ale alcoolicilor anonimi, AA) s-au dovedit a reduce consumul nociv de alcool. În cazul dependenței de alcool, grupurile de self-help, care implică sprijin pe termen lung din partea celorlalți membri (ex. AA), sunt utile în menținerea abstinenței. Terapiile de familie și de cuplu, care includ atât consumatorul, cât și partenerul de cuplu, pot fi de ajutor. Familiile consumatorilor consideră că întâlnirea cu persoane aflate într-o situație similară, poate reprezenta un ajutor (Al-Anon).

Tratamentul farmacologic al consumului nociv de alcool

Sevrajul la alcool și delirium tremens

Persoanele cu dependență la alcool întâmpină adeseori dificultăți considerabile atunci când încearcă să reducă sau să oprească consumul. Simptomele de sevraj reprezintă o problemă particulară, delirium tremens (DTs) necesitând tratament de urgent (**Cadranul 25.40**). În absența

Cadranul 25.40 Tratamentul în delirium-ului tremens (DT)

Indicații generale
- Internarea pacientului în regim de spitalizare continuă
- Corectarea dezechelibrelor hidro-electrolitice
- Tratarea oricărei comorbidități (ex. infecții)
- Administrarea lentă, parenterală, de tiamină (250 mg/zi, timp de 3–5 zile), în absența sindromului Wernicke-Korsakoff
- Administrarea lentă, parenterală, de tiamină (500 mg/zi, timp de 3–5 zile) în cazul existenței encefalopatiei Wernicke-Korsakoff. Notă: atenție la anafilaxie
- Administrarea profilactică de fenitoină sau carbamazepină, în caz de prezența în istoric a crizelor convulsive secundare sevrajului

Tratament farmacologic specific
- Administrarea orală a uneia din următoarele:
  - Diazepam 10–20 mg
  - Clordiazepoxid 30–60 mg
- Cu repetare la o oră de la ultima administrare, în funcție de răspunsul la tratament

Scheme fixe de tratament
- Diazepam 10 mg la fiecare 6 ore, primele 4 doze, apoi 5 mg la fiecare 6 ore, următoarele 8 doze *SAU*
- Clordiazepoxid 30 mg la fiecare 6 ore, primele 4 doze, apoi 15 mg la fiecare 6 ore, următoarele 8 doze
- Suplimentarea medicației benzodiazepinice, dacă semnele și simptomele nu sunt bine controlate

deliriumului tremens, sevrajul la alcool poate fi tratat și în regim ambulatoriu (vezi **Cadranul 25.40**), atât timp cât pacientul se prezintă zilnic pentru medicație și monitorizare și are un suport social bun. Uneori, aceste scheme terapeutice sunt eliberate pentru o perioadă de cinci zile. Tratamentul de lungă durată cu benzodiazepine nu trebuie prescris la acei pacienți care continuă să consume alcool.

Tratamentul medicamentos pentru prevenția consumului de alcool

Naltrexona, antagonist opioid (50 mg/zi), ce reduce riscul de recădere al consumului nociv de alcool și frecvența consumului de băuturi alcoolice. Acamprosatul (1–2 g/zi) acționează pe o serie de receptori, inclusiv pe receptorii GABA-ergici, noradrenergici (norepinefrinici) și serotoninergici și reduce frecvența consumului. Niciunul din cele două medicamente nu pare să fie particular eficient în menținerea abstinenței. Efectele ambelor sunt augumentate prin combinarea lor cu consilierea, dar eficiența lor moderată limitează utilizarea regulată.

Disulfiram-ul interacționează cu consumul de alcool determinând intoxicație acetaldehidică și eliberare de histamină. Există dovezi controversate cu privire la eficacitatea acestuia.

Tiamina cu administrare orală (300 mg/zi) poate preveni sindromul Wernicke-Korsakoff la marii consumatori și trebuie întotdeauna prescrisă.

Prognostic

Studiile sugerează că 30–50% din cosumatorii dependenți de alcool reușesc să mențină abstinența sau consumă considerabil mai puțin, la un interval de 2 ani, ulterior intervențiilor specifice. Rezultatele pe termen lung ale pacienților tratați cu cele mai recente terapii farmacologice si psihologice rămân incerte.

Lecturi suplimentare

Friedmann PD. Alcohol use in adults. *N Engl J Med* 2013; 368:365–373.
Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 2014; 371:2100–2113.

UZUL NOCIV ȘI DEPENDENȚA DE SUBSTANȚE PSIHOACTIVE

În plus față de alcool și nicotină, mai există o serie de substanțe psihoactive utilizate pentru efectul lor asupra dispoziției sau celorlalte funcții mintale (**Cadranul 25.41**).

Cadranul 25.41 Droguri ce determină în mod obișnuit uzul nociv sau dependeță

Stimulente
- Metilfenidat
- Fenmetrazină
- Fenciclidină („angel dust")
- Cocaină
- Derivate de amphetamine
- Ecstasy (MDMA)

Halucinogene
- Preparate de canabis
- Solvenți
- Dietilamida acidului lysergic (LSD)
- Mescalina

Narcotice
- Morfină
- Heroină
- Codeină
- Pethidină
- Metadonă
- Tranchilizante
- Barabiturice
- Benzodiazepine

Etiologia uzului nociv

Nu există nicio cauză unică a uzului nociv sau/și dependenței de substanțe. Trei factori par să fie mai frecvent asociați, similar problemelor legate de consumul de alcool:
- Disponibilitatea drogurilor
- Personalitatea vulnerabilă
- Presiunea socială, în special din partea apropiaților.

În momentul în care consumul regulat este instalat, factorii farmacologici determină dependența.

Efectele consumului nociv de droguri

Substanțe inhalante

În jur de 1% din adolescenții din Marea Britanie prizează solvenți cum ar fi lipiciul, pentru efectele intoxicante ale acestora. Toleranța se dezvoltă în cursul saptămânilor sau lunilor. Intoxicația este caracterizată de euforie, excitație, senzație de plutire, amețeală, dizartie, ataxie. Intoxicația acută poate cauza amnezie și halucinații vizuale.

Oxidul nitric (gaz ilariant) este din ce în ce mai popular în Marea Britanie și este asociat cu inactivarea funcțională a vitaminei B_{12} și cu potențiale sechele neurologice dizabilitante.

Amfetaminele și substanțele asociate

Acestea au un efect temporar stimulant și euforizant, urmate de fatigabilitate si depresie, cea din urmă putând fi uneori prelungită pe parcursul mai multor săptămani. Dependența psihologică survine mai degrabă decât cea fizică în cazul dependenței la amfetamină sulfat (speed). Metil-amfetamina, cunoscută și sub denumirea de „crystal meth", este un alt psihostimulant amfetaminic. Potențialul crescut al uzului nociv este asociat cu activarea mecanismelor neurale de recompensă, care implică eliberarea de dopamină la nivelul nucleului acumbens.

În plus unei prezentări clinice similare unui episod maniacal, amfetaminele pot produce fenomene psihotice paranoide, similare schizofreniei.

„Ecstasy" este numele de jargon pentru 3,4-metilendioxymetamfetamină (MDMA), o fenilizopoliamină psihoactivă sintetizată ca un derivat amfetaminic. Are durată scurtă de acțiune (4–6 ore). Au fost raportate decese secundare hiperpirexiei maligne și deshidratării. Se poate instala insuficiența renală și hepatică acută.

Cocaina

Cocaina (vezi p. 267) este un stimulant al sistemului nervos central (cu efecte similare amfetaminelor), derivată din copacii de *Erythroxylon* coca crescuți în munții Anzi. În forma sa purificată, poate fi administrată oral, prizată sau injectată. Dacă hidroclorura de cocaină este convertită

în baza sa conjugată (crack), poate fi fumată. Consumatorii dependenți își administrează doze mari și alternează între fenomene de sevraj manifestate prin depresie, tremor și mialgii și hiperexcitabilitate asociată consumului de doze din ce în ce mai mari. Utilizarea prelungită de cantități mari produce iritabilitate, neliniște, ideație paranoidă și ocazional, convulsii. Prizarea persistentă a drogului poate cauza perforație de sept nazal. Supradozele pot conduce la deces prin infarct miocardic, boli cerebrovasculare, hipertermie sau aritmii (vezi p. 268).

Droguri halucinogene

Drogurile halucinogene cum ar fi dietilamina acidului lysergic (LSD) și mescalina, produc distorsiuni și intensificări senzorialității percepțiilor, dar și halucinații adevărate în intoxicația acută. Psihoza este o complicație pe termen lung.

Canabis-ul

Canabis-ul este un drog folosit la scală largă în anumite contexte culturale. Este derivat din frunzele și florile uscate ale plantei *Canabis sativa*. Poate cauza toleranță și dependență. Hașiș-ul este rășina uscată a florilor, în timp ce marijuana se referă la orice componentă a plantei. Atunci când este fumat pare să inducă o exacerbare a stării de dispoziție preexistente, fie că aceasta este depresie, euforie sau anxietate. Are proprietați specifice analgezice. Utilizarea canabis-ului, în special tipurile mai potente „skunk", a crescut ca frecvență, în Regatul Unit. Apariția sindromului amotivațional, ce implică apatie și tulburări mnezice, pare să fie asociat cu consumul zilnic. De unul singur, în anumite circumstanțe, canabis-ul poate produce o cauză de psihoză (vezi mai departe).

Tranchilizantele

Drogurile din această clasă care pot cauza dependență sunt benzodiazepinele și barbituricele. Dependența de benzodiazepine este comună și poate fi iatrogenă, în momentul în care medicația este prescrisă și nediscontinuată la timp. Discontinuarea tratamentului cu benzodiazepine poate cauza simptome de sevraj (vezi **Cadranul 25.3**5). Din acestă cauză, sevrajul trebuie făcut gradual și sub supraveghere.

Opioidele

Dependența fizică are loc atât în contextul consumului de morfină, heroină și codeină, cât și secundar opiaceelor sintetice și semisintetice de tipul metadonei, petidinei și fentanilului. Aceste substanțe prezintă toleranță încrucișată – efectele sevrajului uneia din ele fiind redus de administrarea celeilalte. Efectele psihoactive ale opioidelor constau într-o senzație de calm, o dispoziție ușor euforică asociată cu o eliberare de discomfort fizic și aplatizarea răspunsurilor emoționale. Aceste efecte se consideră a fi o consecință a legării morfinei și analogilor săi de receptorii endorfinici de la nivelul sistemului nervos central. Toleranța la acest grup de droguri se dezvoltă rapid și marcat, dar se și remite rapid, ulterior abstinenței. ***Sindromul de sevraj la opioide*** constă într-o constelație de semne și simptome (**Cadranul 25.42**), ce ating un vârf de intensitate în a doua sau a treia zi după administrarea ultimei doze. Acestea cedează rapid în următoarele 7 zile. Sevrajul este periculos la persoanele cu boli cardiace sau alte boli debilitante, cronice.

Dependenții de opioide au o rată de mortalitate relativ crescută, consecință a ușurinței supradozării accidentale dar și a infecțiilor secundare utilizării comune a acelor. Bolile cardiace (inclusiv endocardita infecțioasă), tuberculoza si SIDA sunt cauze comune de deces, în timp de complicațiile hepatitei virale B și C sunt de asemenea frecvente. În mod particular în SUA, anumite doze ilegale de heroină, folosite de dependenți, conțin fentanyl, care crește toxicitatea, conducând la o rată crescută a mortalității.

Tratamentul consumului cronic

Screening-ul sangvin și cel urinar este necesar în cazul suspectării uzului nociv de substanțe. În situația în care un pacient cu dependență la opioide este internat pentru o altă problemă de sănătate, ar trebui solicitat un consult psihiatric în vederea gestionării terapeutice a adicției, pe parcursul internării.

Cadranul 25.42 Sindomul de sevraj la opioide

În 12-16 ore de la administrarea ultimei doze

- Căscatul
- Rinoree
- Lacrimație
- Dilatare pupilară
- Transpirații
- Piloerecție
- Neliniște

În 24-72 ore de la administrarea ultimei doze

- Fasciculații musculare
- Dureri de diverse tipuri
- Crampe abdominale
- Vărsături
- Diaree
- Hipertensiune
- Insomnie
- Anorexie
- Agitație
- Transpirații profuze

Tratamentul dependenței cronice are ca scop fie să ajută pacientul să trăiască fără droguri, fie în reglarea și controlul consumului și prevenția complicațiilor medicale secundare consumului de substanțe. Pacienții au nevoie de sprijin și recomandări în vederea evitării instalării sindromului de sevraj. Supradoza ar trebui tratată imediat cu antagonist-ul opioid, naloxonă.

Psihoza indusă de droguri

Psihoza indusă de consumul de droguri a fost raportată în cazul amfetaminelor și a derivaților săi, dar și a cocainei și substanțelor halucinogene. Aceasta poate surveni acut, ulterior consumului, dar este mai frecvent asociată cu abuzul cronic. Psihoza este caracterizată de halucinații vivide (de obicei auditive, dar frecvent survin prin mai multe modalități senzoriale), false recunoașteri, deliruri sau idei de referință (adesea de natură persecutorie), tulburări psihomotorii (hiperexcitabilitate sau stupor) și afect anormal. Pentru diagnosticul ICD-10 este necesară apariția acestor simptome în cadrul intervalului de 48 de ore și 2 săptămâni de la ultimul consum și persistența lor pentru mai mult de 48 de ore, dar nu mai mult de 6 luni.

Utilizarea de canabis poate conduce la anxietate, depresie sau halucinații. Psihozele de tip maniacal, ce survin după consumul pe termen lung de canabis, au fost descrise, dar mai curând, acestea par a fi secundare efectului toxic al hiperingestiei. Datele actuale sugerează că riscul de psihoză este semnificativ mai crescut la cei care utilizează canabis de la o vârstă tânără (înainte de vârsta de 15 ani) și cu frecvență zilnică. Canabisul cu potență crescută („skunk") este asociat de asemenea unui risc mai mare de a dezvolta psihoză. O meta-analiză sugerează că un consum zilnic de canabis dublează riscul de psihoză și că aproximativ 14% dintre cazurile de schizofrenie, din Regatul Unit, ar puteaa fi prevenite în contextul întreruperii consumului.

Lecturi suplimentare

Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012; 379:55–70.
Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10-year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342:d738.
Room R, Reuter P. How well do international drug conventions protect public health? *Lancet* 2012; 379:84–91.
Strang J, Babor T, Caulkins J et al. Drug policy and the public good: evidence for effective interventions. *Lancet* 2012; 379:71–83.
Strang J, Metrebian N, Lintzeris N et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet* 2010; 375:1885–1895.
Volkow ND, Baler RD, Compton WM et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370:2219–2227.
Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016; 374:363–371.

SCHIZOFRENIA

Grupul de tulburări numit în mod conventional schizofrenie are o natură diversă și acoperă un spectru larg de simptome perceptuale, cognitive și comportamentale. Prevalența schizofreniei, la un moment dat, este 0,5% la nivel mondial, fiind distribuită în mod egal pe sexe. Un medic de altă specialitate decât psihiatrie, are nevoie să știe în principal cum să recunoască schizofrenia, motivele pentru prezentare în cadrul unui spital general și cum se tratează.

Etiologie

Nu a fost identificată o cauză unică. Schizofrenia este cel mai probabil o boală a deconectării neurodezvoltării cerebrale, determinată de o interacțiune între factori genetici și de mediu, care afectează dezvoltarea cerebrală. Etiologia genetică este cel mai probabil poligenică și nonmendeliană. Un studiu recent, pe o populație semnificativă, sugerează că există aproximativ 100 de polimorfisme nucleotidice asociate. Schizofrenia are o ereditate de aproximativ 60%. Studii de neuroimagistica funcțională și histologie indică alterări ale funcției lobului prefrontal și, cu mai puține date, ale lobului temporal, cu lărgirea ventriculilor laterali și dezorganizarea citoarhitecturii neuronale de la nivelul hipocampului, susținând teoriile neurodezvoltării. Excesul de dopamină (D2) reprezintă cea mai veche și cea mai frecvent acceptată ipoteză neurobiologică, deși aceasta explică un singur cluster de simptome (cele pozitive). Deteriorarea cognitivă din schizofrenie poate fi asociată cu anormalități dopaminergice de tip D_1. Interacțiunea sistemelor serotoninergic și dopaminergic pare de asemenea să joace un rol important. Glutamatul și glicina reprezintă ținte farmacologice mai recente, cu date preclinice promițătoare, care încă nu au fost supuse studiilor clinice.

Tablou clinic

Vârful vârstei de debut este la începutul celei de-a doua decade, dar tulburarea poate debuta în orice moment. Simptomele caracteristice bolii au fost denumite ***simptome de prim rang***, acestea constând în:

- ***halucinații auditive*** la persoana a III-a și/sau voci comentative la adresa comportamentului pacientului
- ***furt, inserție sau transmisie de gânduri***
- ***delir primar*** (care survine spontan)
- ***percepții delirante***
- ***pasivitate somatică sau afectivă*** – pacienții au credința că gândurile, sentimentele sau acțiunile lor sunt controlate de altcineva.

Cu cât pacientul are mai multe din aceste simptome, cu atât este mai probabil ca diagnosticul să fie cel de schizofrenie, deși ele pot surveni și în cadrul altor psihoze.

Alte simptome ale ***fazei acute în schizofrenie*** includ tulburări de comportament, alte tipuri de halucinații, deliruri secundare (de obicei persecutorii) și aplatizarea afectivă. Schizofrenia este uneori împărțită în clustere de simptome „pozitive" și „negative":

- ***Schizofrenia cu simptome pozitive*** este caracterizată de debut brusc, halucinații și deliruri marcate, structură cerebrală normală, alterări biochimice ce implică transmiterea dopaminergică, răspuns bun la medicația neuroleptică și un prognostic mai bun.
- ***Schizofrenia cu simptome negative*** este caracterizată de un debut lent, insidios, absența relativă a simptomelor pozitive, prezența apatiei, a izolării sociale, lipsa motivației, anormalități ale structurii substratului cerebral si răspunsul prost la tratamentul cu antipsihotice.

Schizofrenia cronică este caracterizată prin evoluția lungă și prin simptomele negative caracterizate de randament scăzut, lipsa motivației, retragerea socială și tocirea afectivă.

Diagnostic diferențial

Schizofrenia ar trebui diferențiată de:

- tulburările psihiatrice de cauză organică (ex. crize epileptice parțiale complexe)
- tulburările de dispoziție (afective) (ex. mania)
- psihoze secundare consumului de droguri (ex. psihoza cauzată de consumul de amfetamine)
- tulburările de personalitate (schizotipală).

La pacienții vârstnici, orice sindrom cerebral acut sau cronic se poate prezenta clinic într-o manieră similară schizofreniei. Un element important de diagnostic diferențial este faptul că în schizofrenie nu survin alterări ale stării de conștiență sau tulburări mnezice, iar halucinațiile vizuale nu sunt caracteristice.

O ***psihoză schizoafectivă*** este descrisă de o prezentare clinică în care simptome afective și schizofrenice coexistă în cadrul aceluiași episod.

Cadranul 25.43 Efecte adverse ale medicației antipsihotice[a]

Motor
- Distonie acută
- Parkinsonism
- Akatisie (senzație motorie de neliniște)
- Diskinezie tardivă

Vegetative
- Hipotensiune
- Tulburări de ejaculare

Antimuscarinice
- Xerostomie (gură uscată)
- Retenție urinară
- Constipație
- Vedere încețoșată

Metabolice
- Creștere ponderală

Altele
- Precipitări ale glaucomului
- Galactoree (secundară hiperprolactinemiei)
- Amenoree
- Aritmii cardiace
- Prelungiri de interval QTc
- Crize convulsive
- Leucopenie
- Icter colestatic
- Reactii dermatologice
- Hipersenzitivitate

[a]Frecvența și tipul efectelor secundare va depinde de alegerea antipsihoticului și de doza acestuia.

Tratament

Cele mai bune rezultate sunt obținute combinând intervențiile de tip farmacologic și cele de tip social.

Antipsihoticele

Acționează prin blocarea grupurilor de receptori dopaminergici D_1 și D_2 și sunt cel mai eficiente împotriva simptomelor acute, pozitive, și cel mai puțin eficiente în tratamentul simptomelor cronice, negative. Controlul complet al simptomelor pozitive poate dura până la 3 luni, iar discontinuarea prematură a tratamentului poate cauza recăderi.

Având în vedere faptul că antipsihoticele blochează atât receptorii dopaminergici D_1 cât și D_2, acestea produc efecte adverse extrapiramidale. Aceasta limitează utilizarea lor în terapia de întreținere a numeroși pacienți. De asemenea, antipsihoticele blochează receptorii adrenergici și muscarinici determinând o multitudine de efecte secundare nedorite (**Cadranul 25.43**).

Sindromul neuroleptic malign

Este un efect advers rar, dar potential periculos al medicației antipsihotice. Sindromul neuroleptic malign reprezintă o urgență medicală și necesită spitalizare. Apare la 0,2% din pacienții tratați cu antipsihotice, în special cu antagoniști dopaminergici potenți, cum ar fi haloperidolul.

Simptomele apar la câteva zile până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului și constau în hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă (tahicardie, tensiune arterială oscilantă, paloare), fluctuații ale conștiinței. Investigațiile arată creșterea creatinkinazei, leucocitoză, enzime hepatice modificate. Consecințele cele mai severe sunt reprezentate de injurie renală acută, embolie pulmonară și deces. Tratamentul constă în discontinuarea antipsihoticului și măsuri generale de resuscitare, precum reducerea temperaturii. Bromocriptina crește activitatea dopaminergică și dantrolenul reduce tonusul muscular, însă niciun medicament nu s-a dovedit eficace.

Efectele antipsihoticelor în sarcină

Datele despre potențialul teratogen al antipsihoticelor sunt încă limitate. Dezavantajele lipsei tratamentului pe parcursul sarcinii trebuie să fie apreciat comparativ cu posibilele riscuri asupra dezvoltării fătului. Butirofenonele (ex. haloperidol) par să fie mai sigure în sarcină decât fenotiazinele, cum este clorpromazina. Decizii de gestionare ulterioare, referitoare la dozaj, vor depinde în principal de abilitatea de evitare a efectelor adverse, întrucât încă se consideră că agenții antiparkinsonieni sunt teratogeni și trebuie evitați.

Antipsihoticele tipice sau de primă generație

Fenotiazinele sunt primul grup de antipsihotice elaborat, dar sunt utilizate cu o frecvență redusă în prezent. Clorpromazina (100–1.000 mg/zi) reprezintă tratamentul de elecție, în cazul în care este necesar un medicament cu efect sedativ mai puternic. Trifluoperazina se folosește în cazul în care sedarea nu este dorită. Flufenazina decanoat este utilizată, ca terapie profilactică pe termen lung, pentru prevenirea recăderilor, sub formă de injecție depot (25–100 mg i.m. la 1–4 săptămâni). ***Butirofenonele*** (ex. haloperidol 2–15 mg/zi) sunt antipsihotice potente, folosite în tratamentul acut al schizofreniei și al episoadelor maniacale. Pot cauza distonie și/sau reacții adverse extrapiramidale, însă sunt mult mai puțin sedative comparativ cu fenotiazinele.

Antipsihoticele atipice sau antagoniști de serotonină și dopamină

Antipsihotice atipice, de a doua generație sau antagoniști de serotonină și dopamină (SDA, serotonin dopamine antagonists) sunt considerați atipici pentru că blochează receptorii D_2 mai puțin, comparativ cu receptorii D_1, determinând astfel mai puține reacții adverse extrapiramidale și diskinezie tardivă. Sunt recomandați în prezent ca tratament de primă linie în schizofrenia recent diagnosticată.

Risperidona este un derivat benzisoxazolic cu proprietăți combinate de blocare, atât a receptorilor D_2, cât și a receptorilor 5-HT_{2A}. Antipsihoticul nu are efect sedativ puternic, iar incidența și severitatea efectelor adverse extrapiramidale sunt reduse comparativ cu antipsihoticele convenționale. Hiperprolactinemia poate fi problematică, iar nivelul prolactinei necesită monitorizare. Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei. Ambele medicamente sunt disponibile ca preparate orale sau depot.

Olanzapina are afinitate pentru site-urile receptorilor 5-HT_2, D_1, D_2, D_4 și muscarinici. Studii clinice au arătat că are o incidență redusă a efectelor adverse extrapiramidale. Complianța, aparent mai bună la acest medicament, poate fi asociată cu profilul de efecte secundare reduse și administrarea zilnică, în doză unică. Creșterea în greutate este o problemă în cazul tratamentului pe termen lung și există un risc crescut de diabet mellitus de tip 2, asociat olanzapinei și altor antipsihotice atipice.

Alte antipsihotice atipice includ amisulprid, lurasidonă, sulpirid, zotepină, ziprasidonă, quetiapină, cea din urmă producând mai rar hiperprolactinemie. Pentru pacienții în tratament cu antipsihotice atipice este indicată monitorizarea regulată a indicelui de masă corporală, colesterolului, glicemiei și intervalului QTc pe ECG. De regulă, nu este indicată utilizarea concomitentă a mai multor antipsihotice.

Clozapina este utilizată pentru pacienții cu schizofrenie refractară, rezistentă la tratamentul cu cel puțin două antipsihotice convenționale; alternativ, ea poate fi folosită că terapie de primă linie. Acest agent antipsihotic este o dibenzodiazepină, cu o afinitate relativ crescută pentru receptorii D_4, comparativ cu D_1, D_2, D_3, D_5, având și afinitate pentru receptorii muscarinici și α-adrenergici. Adițional, acționează ca agonist parțial pe receptorii 5-HT_{1A}, ceea ce aduce un beneficiu suplimentar în tratamentul simptomelor negative din psihoze. Neuroimagistica funcțională a arătat că acest medicament blochează selectiv receptorii dopaminergici de la nivelul limbic, mai curând decât pe cei de la nivel striatal, acesta fiind probabil motivul pentru care determină considerabil mai puține efecte secundare extrapiramidale. Clozapina exercită un efect terapeutic important, atât asupra simptomelor pozitive intractabile, cât și asupra celor negative. Cu toate acestea, este un medicament costisitor și produce agranulocitoză severă la 1–2% dintre pacienți. Așadar, în Marea Britanie, de exemplu, poate fi prescris numai pacienților înrolați de către medici și farmaciști acreditați, într-un serviciu specializat de monitorizare. Leucocitele necesită monitorizare săptămânală timp de 18 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni, pe toată durata tratamentului. Pe lângă efectele antipsihotice, clozapina poate reduce și comportamentul agresiv și ostil, precum și apariția riscului suicidar. Poate determina creștere ponderală semnificativă și sialoree. Există un risc crescut de diabet zaharat și au fost raportate cazuri de hipomotilitate gastrointestinală care a condus la obstrucție funcțională.

Tratament psihologic

Constă în reasigurare, suport și o bună relație medic-pacient. Psihoterapia de tip intensiv sau explorator este contraindicată. Dimpotrivă, TCC individuală poate avea o anumită eficiență, în special pentru pacienții care refuză terapia medicamentoasă.

Tratament social

Tratamentul social include concentrarea atenției către mediul înconjurător al pacientului și funcționării sale sociale. Educația familială poate ajuta rudele și partenerii de viață să ofere un nivel optim de stimulare emoțională și socială, astfel încât să nu fie exprimate emoții foarte puternice (un risc de recădere). Mai mult de 90% dintre pacienți nu au un loc de muncă, iar locurile de muncă protejate pot reprezenta un ajutor. Pacienții cu aderență redusă la tratament trebuie monitorizați periodic cu ajutorul echipelor de sănătate mintală de asistență comunitară.

Efectele adverse ale tratamentului antipsihotic

Efectele adverse, motorii ale antipsihoticelor sunt cele mai frecvente cauze pentru care pacienții cu schizofrenie se prezintă la clinician, pe locul doi fiind actele de auto-vătămare. ***Distonia acută*** apare de obicei la pacienții la care s-a inițiat recent tratament antipsihotic, cauzând torticolis. ***Efectele adverse extrapiramidale*** sunt comune și se prezintă în același mod ca în boala Parkinson. Se remit odată cu întreruperea anti-psihoticului și cu utilizarea medicamentelor antimuscarinice, precum prociclidina. ***Akatisia*** se caracterizează prin neliniște motorie, cel mai frecvent fiind afectate membrele inferioare. Este similară sindromului picioarelor neliniștite, dar apare pe parcursul zilei. ***Amenoreea*** și ***galactoreea*** pot fi cauzate de antagoniștii dopaminergici. Hipotensiunea ortostatică poate afecta vârstnicii, iar, pentru această categorie de vârstă, neurolepticele cu efecte antimuscarinice potente pot cauza delirium.

Pe termen lung, beneficiile depășesc riscurile reacțiilor adverse în majoritatea cazurilor, iar terapia pe termen lung cu antipsihotice este asociată cu o rată mai scăzută de mortalitate, comparativ cu absența tratamentului. Antipsihoticele atipice sunt de preferat celor tipice, iar clozapina este leaderul acestei clase de medicamente.

Prognostic

Prognosticul schizofreniei este variabil: 15–25% dintre pacienți au o recuperare completă, aproximativ 70% vor suferi recăderi și pot dezvolta simptome negative ușor-moderate, iar aproximativ 20% vor rămâne sever dizabilitați. Există anumite dovezi care susțin că tratamentul farmacologic precoce îmbunătățește prognosticul.

Lecturi suplimentare

Birnbaum R, Weinberger DR. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18:727–740.
Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014; 383:1677–1687.
Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951–962.

TULBURĂRILE PSIHICE ORGANICE

Tulburările psihice organice rezultă din patologii structurale, precum demența (vezi p. 880) sau prin perturbarea funcțională a sistemului nervos central, precum delirium-ul indus de febra.

Delirium

Delirium-ul, numit și ***status confuzional toxic*** sau ***psihoză acută organică*** este o insuficiență cerebrală acută sau subacută, în care deteriorarea atenției este însoțită de anormalități de percepție și de dispoziție. Este cea mai comună psihoză întâlnită în cadrul spitalizărilor, unde apare la 14–24% dintre pacienți. Acest procent crește în rândul populațiilor speciale, cum ar fi pacienții internați în secțiile de terapie intensivă. Starea de agitație este de regulă accentuată pe parcursul nopții, având drept consecință inversarea ritmului nictemeral (pacienții dorm ziua și stau treji pe timpul nopții). În plus față de prezentarea agitată, „hiperactivă", este recunoscută și o variantă „hipoactivă", având un prognostic mai puțin favorabil pentru vârstnici. Cele mai multe cazuri vor prezenta fluctuații între aceste două stări psihomotorii. În timpul fazei acute, gândirea și discursul sunt incoerente, memoria este deteriorată și apar tulburări de percepție. Apar halucinații vizuale episodice (sau iluzii), precum și idei delirante persecutorii. În consecință, pacientul poate simți frică, suspiciozitate, neliniște, devenind astfel necooperant.

O structură cerebrală în dezvoltare, cu proces deteriorativ sau lezată predispune pacientul la dezvoltarea delirium-ului (**Cadranul 25.44**). Multiple boli pot cauza delirium, în special în rândul pacienților vârstnici, așadar este indicată evaluarea unui posibil delirium pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani, internați în spital. Câteva cauze de delirium sunt enumerate în **Cadranul 25.45**. Delirium tremens trebuie să fie considerat ca diagnostic diferențial (p. 791), precum și demența cu corpi Lewy (vezi p. 883). Criteriile de diagnostic sunt descrise în **Cadranul 25.46**.

Tratament

Isoricul ar trebui obținut cu ajutorul unui martor. Examinarea clinică poate evidenția cauza. Sunt necesare investigații ulterioare și administrarea unui tratament adecvat afecțiunii subiacente (vezi **Cadranul 25.45**). Pacientul trebuie să fie îngrijit cu atenție și rehidratat corespunzător, într-o rezervă liniștită, cu fereastră care sa nu permită ieșirea. Dacă pacientul prezintă febră crescută, sunt necesare măsuri de reducere a temperaturii. Orice tratament actual trebuie reevaluat și, acolo unde este posibil, sistat. În cazul în care este necesar, pacientul trebuie să primească aparatul auditiv, ochelarii de vedere sau protezele dentare. Medicamentele psihoactive sunt de evitat (din cauza riscului de a exacerba delirium-ul). În delirium sever, haloperidolul este o medicație eficientă, doză uzuală fiind între 1,5 mg/zi (la vârstnici) și 20 mg/zi. Benzodiazepinele nu ar trebui utilizate ca medicație de primă linie, întrucât pot prelungi starea confuzională. La nevoie, prima doză a medicației poate fi administrată intramuscular. Olanzapina reprezintă o alternativă eficientă, în special dacă este administrată noaptea, pentru insomnie.

i Cadranul 25.44 Factorii predispozanți pentru delirium

- Extreme de vârstă (funcție cerebrală fie încă în dezvoltare, fie cu proces deteriorativ)
- Leziuni cerebrale:
  - Demență (cea mai comună predispoziție)
  - Traumatisme cranio-cerebrale în antecedente
  - Afectare cerebrală cauzată de consumul de alcool
  - Accident vascular cerebral în antecedente
- Mutarea într-un mediu nefamiliar (ex. internare în spital)
- Deprivarea de somn
- Extreme senzoriale (supraîncărcare sau deprivare)
- Imobilizare
- Tulburări de auz sau de vedere

Prognostic

Delirium-ul se remite, de regulă, în una sau două săptămâni, însă recuperarea cerebrală se prelungește recuperării condiției medicale determinante. Prognosticul depinde nu numai de tratamentul optim al cauzei medicale determinante, ci și de starea anterioară a substratului cerebral. Aproximativ 25% dintre vârstnicii cu delirium vor avea o demență subiacentă; 15% nu supraviețuiesc bolii somatice, iar 40% vor fi într-un serviciu de instituționalizare la 6 luni. Ratele mortalității sunt crescute, la pacienții cu delirium, în primele 18 luni după internare și sunt cele mai crescute pentru pacienții care ajung în departamente de primiri urgențe cu acest diagnostic.

Lecturi suplimentare

? Cadranul 25.45 Unele cauze comune de delirium

- Infecții sistemice:
  - Orice infecție, în special cele cu febră înaltă (ex. malarie, septicemie)
- Disfuncții metabolice:
  - Insuficiență hepatică
  - Boală renală cronică
  - Tulburări ale echilibrului electrolitic, deshidratare
  - Hipoxie
- Deficiențe vitaminice:
  - Tiamina (sindromul Wernicke-Korsakoff, beriberi)
  - Acid nicotinic (pelagră)
  - Vitamina B_{12}
- Boli endocrine:
  - Hipotiroidism
  - Sindrom Cushing
- Cauze intracraniene:
  - Traumatisme
  - Tumori
  - Abcese
  - Hemoragie subarahnoidiana
  - Epilepsie
- Intoxicații medicamentoase:
  - Anticonvulsivante
  - Antimuscarinice
  - Anxiolitice/hipnotice
  - Antidepresive triciclice
  - Agoniști dopaminergici
  - Digoxină
- Sevraj la alcool/alte substanțe
- Stări postoperatorii

i Cadranul 25.46 Criterii de diagnostic pentru delirium

- Tulburări ale stării de conștiență:
  - ↓ Clarității percepției mediului înconjurător
  - ↓ Abilității de concentrare, menținere sau comutare a atenției
- Modificări cognitive:
  - Deficite de memorie, dezorientare, tulburări de limbaj, tulburări perceptuale
- Tulburarea se manifestă pe parcursul unei perioade scurte de timp (ore sau zile)
- Fluctuația simptomatologiei pe parcursul zilei

(*Extras după Asociația Americană de Psihiatrie.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *5th edn. Text revision (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013.*)

Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383:911–922.
Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* 2017; 377:1456–1466.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 103: Delirium: Prevention, Diagnosis and Management.* NICE 2019; https://www.nice.org.uk/guidance/cg103.
van Munster BC, de Rooij S. Delirium: a synthesis of current knowledge. *Clin Med* 2014; 14:192–195.
Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:443–451.

TULBURĂRILE DE COMPORTAMENT ALIMENTAR

Obezitatea

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de comportament alimentar (vezi p. 1247), și a devenit o epidemie în numeroase țări dezvoltate. De obicei, este determinată de o combinație între factori de risc constituționali și sociali, însă o afecțiune de tipul episoadelor de mâncat compulsiv („binge-eating") și determinanții psihologici ai alimentării cu scopul obținerii confortului emoțional („comfort eating") trebuie să fie excluse.

Anorexia nervoasă

Registrele clinice sugerează o incidență de 19/100.000 la femei cu vârste cuprinse între 15 și 34 de ani. Chestionarele au sugerat o rată de prevalență de aproximativ 1% în rândul fetelor de vârstă școlară și studentelor. Totuși, multe alte femei tinere prezintă amenoree însoțită de o scădere ponderală de până la 15%, necesar pentru îndeplinirea criteriilor diagnostice de anorexie nervoasă. Afecțiunea este mult mai rar întâlnită la bărbați (raport bărbați:femei – 1:10).

Tablou clinic

Principalele criterii clinice de diagnostic sunt prezentate în **Cadranul 25.47**. Tabloul clinic include următoarele:

- Debutul este, de obicei, în adolescență
- Există un istoric de alimentație „mofturoasă"
- Pacientul mănâncă, de regulă, foarte puțin, deși este obsedat de mâncare
- Exercițiile fizice sunt excesive.

Consecințele fizice ale anorexiei includ sensibilitate la frig, constipație, hipotensiune și bradicardie. În cele mai multe cazuri, amenoreea este secundară scăderii ponderale. Pentru cei care mănâncă compulsiv și își provoacă vărsături sau care abuzează de purgative, pot apărea hipokaliemie și alcaloză.

Etiologie

Factori biologici

Genetici

Aproximativ 6–10% dintre rudele de sex feminin ale femeilor afectate, suferă de anorexie nervoasă. Există o concordanță crescută între gemenii monozigoți, ceea ce sugerează o predispoziție genetică.

Cadranul 25.47 Criterii clinice pentru anorexia nervoasă

- Greutate corporală >15% sub greutatea standard sau un indice de masă corporală <17.5 kg/m² (ICD-10)
- Scădere ponderală auto-provocată: evitarea alimentelor calorigene, vărsături, purgative, exerciții fizice exagerate, inhibitori ai apetitului
- Distorsiuni ale imaginii corporale, ex. pacienții se văd supraponderali, deși sunt slabi
- Frică morbidă de îngrășare
- Amenoree la femei

(Conform Organizației Mondiale a Sănătății. Clasificarea ICD-10 a tulburărilor mintale și de comportament, *ed. a 10-a. Geneva: OMS; 2016.)*

Hormonali

Reducerea nivelului hormonilor sexuali și procesul de tip „downregulation" de la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-adrenală sunt secundare malnutriției și sunt de regulă reversibile prin realimentare.

Factori psihologici

Individuali

Anorexia nervoasă a fost văzută adesea ca o metodă de evadare din problemele emoționale ale adolescenței și ca o regresie în copilărie. Pacienții au prezentat, de regulă, probleme de alimentație în copilăria precoce. Perfecționismul și stima de sine scăzută reprezintă antecedente comune. Studiile sugerează că supraviețuitorii abuzurilor au un risc crescut de a dezvolta tulburări de alimentație în adolescență, de obicei anorexia nervoasă.

Familia

Problemele familiale sunt cel mai frecvent secundare stresului cauzat de îngrijirea unui membru al familiei care suferă de această afecțiune.

Factori sociali și culturali

Există o prevalență crescută în clasele sociale înalte, familii occidentalizate, anumite categorii ocupaționale (ex. balerine, asistente medicale) și în societăți în care valoarea culturală este centrată asupra unui standard de „suplețe" ponderală.

Tratament

Tratamentul poate fi realizat în regim ambulator, cu excepția situației în care scăderea ponderală este severă și însoțită de semne cardiovasculare și/sau dezechilibre electrolitice și vitaminice importante. În această situație, spitalizarea poate fi de neevitat și s-ar putea să fie necesară, inițial, internarea pe o secție medicală. Mai rar, scăderea ponderală poate fi atât de severă încât să devină un pericol vital. Dacă aceasta nu poate fi convinsă să se interneze, atunci se poate recurge la măsura internării nevoluntare. Obiectivele tratamentului pe parcursul spitalizării includ:

- Stabilirea unei relații terapeutice atât cu pacientul, cât și cu familia acestuia
- Restabilirea greutății la un nivel între greutatea corporală ideală și greutatea ideală a pacientului
- Furnizarea unei diete echilibrate, cu scopul de a câștiga 0,5–1 kg pe săptămâna
- Eliminarea medicamentelor purgative și/sau laxative și a vărsăturilor provocate.

Tratamentul ambulator ar trebui să includă terapie cognitiv-comportamentală sau psihoterapii interpersonale. Terapia familială este mai eficientă decât cea individuală în rândul adolescenților și a celor care locuiesc în continuare cu familia, fiind mai puțin eficientă pentru cei care s-au mutat deja de acasă. Tehnicile de stimulare motivațională sunt folosite cu o oarecare rată de succes.

Tratamentul medicamentos are un succes limitat fiind importantă evitarea medicamentelor care prelungesc intervalul QTc. Poate fi necesară suplimentarea de vitamine și minerale.

Prognostic

Această afecțiune are o evoluție fluctuantă, cu perioade de exacerbări și de remisii parțiale. Urmărirea pe termen lung a constatat că aproximativ două treimi dintre pacienți mențin o greutate corporală normală, comparativ cu o treime care se împarte în cei moderat subponderali și cei sever subponderali. Indicatorii unui prognostic negativ sunt:

- O lungă perioadă inițială de boală
- Scădere ponderală severă
- Vârstă mai înaintată la debut
- Mâncatul episodic, compulsiv (bingeing) și vărsături induse sau administrare de purgative (purging)
- Tulburări de personalitate
- Dificultăți în relațiile interpersonale

Suicidul a fost raportat la 2–5% dintre persoanele cu anorexie nervoasă cronică. Rata de mortalitate pe an este de 0,5% determinată toate cauzele. Boala poate determina rapid osteopenie, și mai târziu osteoporoză. Mai mult de o treime prezintă tulburare afectivă recurentă, și variate studii familiale, genetice și endocrine au identificat asocieri între tulburările de comportament alimentar și depresie.

Bulimia nervoasă

Aceasta se referă la episoade incontrolabile de alimentare excesivă, care sunt denumite de asemenea episoade recurente de alimentație compulsivă („binges"), acompaniate de modalități de scădere în greutate. Există o preocupare față de alimente și față de comportamentele habituale, compensatorii, de prevenire a creșterii în greutate consecutiv episoadelor de „binges". Aceste comportamente inlcud:

- auto-provocarea vărsăturilor
- abuzul medicamentos – laxative, diuretice, extracte tiroidiene sau medicamente anorexigene.

Alte elemente clinice sunt descrise în **Cadranul 25.48**.

Prevalența de-a lungul vieții a bulimiei variază între 3% și 7% pentru femei. Bulimia este uneori asociată cu anorexia nervoasă. Un istoric pre-morbid de diete este frecvent. Prognosticul bulimiei nervoase este mai bun decât cel al anorexiei nervoase.

Tratamentul

Terapia cognitiv comportamentală individuală este mai eficientă atât față de psihoterapia interpersonală cât și tratamentul medicamentos. ISRS reprezintă, de asemenea, un tratament eficient, chiar și în absența tulburării depresive, dar pot fi necesare doze crescute.

Tulburări de comportament alimentar atipice

Acestea includ tulburări de de comportament alimentar care nu întrunesc criteriile de diagnostic pentru anorexia nervoasă sau pentru bulimia nervoasă. Tulburarea de comportament alimentar compulsivă (BED, binge-eating disorder) constă în bulimie fără vărsături și fără alte strategii compensatorii de scădere în greutate. Noul DSM-5 consideră tulburarea de comportament alimentar compulsivă ca diagnostic separat, caracterizat de episoade discrete de supra-alimentare combinate cu senzația lipsei de control asupra aportului alimentar pe perioada acestor episoade. Perioadele de alimentare compulsivă (bingeing) trebuie să fie prezente cel puțin o dată pe săptămână pentru o perioadă de cel puțin 3 luni sau mai mult. ICD-10 continuă să considere diagnosticul ca o tulburare de comportament alimentar, nespecificată. Strategiile de tratament includ programe de auto-întrajutorare (self-help) și terapia cognitiv-comportamentală, care sunt frecvent asociate cu un ISRS.

Lecturi suplimentare

Bulik CM. The challenges of treating anorexia nervosa. *Lancet* 2014; 383:105–106.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 69: Eating Disorders: Recognition and Treatment*. NICE 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ng69.
Royal College of Psychiatrists. *Anorexia and Bulimia*. Royal College of Psychiatrists 2015; https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/problems-disorders/anorexia-and-bulimia.
Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet* 2010; 375:583–593.

i Cadranul 25.48 Elementele clinice ale bulimiei nervoase

- Complicații fizice ale vărsăturilor:
  - Aritmii cardiace
  - Deteriorarea funcției renale
  - Paralizie musculară
  - Tetanie – secundară alcalozei hipokaliemice
  - Inflamația glandelor salivare – secundar vărsăturilor
  - Erodarea smaltului dentar
- Tulburări psihiatrice asociate:
  - Tulburare depresivă
  - Uzul nociv de alcool
  - Fluctuații ale greutății corporale între limitele normale
  - Funcția menstruală – menstre neregulate, amenorea este rară
  - Personalitate – perfecționism sau/și stimă de sine scăzută, prezentă premorbid

TULBURĂRILE SEXUALE

Tulburările sexuale pot fi împărțite în disfuncții sexuale, devianțe sexuale și tulburări ale identității de gen (**Cadranul 25.49**).

Disfuncția sexuală

Disfuncția sexuală la bărbați se referă la inabilitatea recurentă de a obține performanțe sexuale optime în timpul actului sexual, iar la femei se referă la recurența nesatisfăcătoare a calității gratificării sexuale. Problemele disfuncției sexuale pot fi clasificate în cele care afectează dorința sexuală, excitația și orgasmul.

Printre bărbații care se prezintă pentru tratamentul disfuncției sexuale, disfuncția erectilă este cea mai frecventă acuză. Prevalența ejaculării premature (precoce) este scăzută, excepție făcând bărbații tineri, în timp ce absența ejaculării este rară. Probleme comune la femei includ libido-ul (dorința sexuală) scăzut, vaginismul și anorgasmia.

Dorința (drive-ul) sexuală este afectată de factori de risc constituționali, ignoranța față de tehnicile sexuale, anxietatea în ceea ce privește performanța sexuală, condițiile medicale și psihiatrice, și anumite medicamente (**Cadranele 25.50** și **25.51**).

Tratamentul disfuncției sexuale implică evaluarea cu atenție, atât a factorilor fizici, cât și a celor psihosociali, participarea (unde este adecvat) a partenerului pacientului, educația sexuală, și tehnici terapeutice specifice, incluzând relaxarea, terapie comportamentală și terapie de cuplu. Introducerea de inhibitori de fosfodiesterază de tip 5 (ex. sildenafil) s-a dovedit o terapie eficientă pentru tratamentul disfuncției erectile (vezi p. 1485).

Devianța comportamentului sexual

Devianțele sexuale sunt privite mai degrabă ca forme anormale de comportament decât ca o boală. Doctorii sunt implicați numai atunci când comportamentul implică încălcarea legii (ex. pedofilie) și când se pune problema asocierii unei tulburări mintale sau fizice. Bărbații sunt mai predispuși decât femeile la devianțe sexuale.

i Cadranul 25.49 Clasificarea tulburărilor sexuale

Disfuncțiile sexuale

Care afectează dorința sexuală
- Scăderea libidoului

Detriorarea exicitației sexuale
- Disfuncție erectilă
- Eșecul excitației sexuale la femei

Afectarea orgasmului
- Ejaculare prematură (precoce)
- Ejaculare întârziată
- Tulburarea orgasmului la femei

Devianțe sexuale

Variații ale „obiectului" sexual
- Fetișism
- Transvestitism
- Pedofilie
- Zoofilie
- Necrofilie

Variații ale actului sexual
- Exibiționism
- Voieurism
- Sadism
- Masochism
- Frotteurism

Tulburări ale identității de gen
- Transsexualism

Cadranul 25.50 Condiții medicale care afectează performanța sexuală

Endocrine
- Diabetul zaharat
- Hipertiroidismul
- Hipotiroidismul

Cardiovasculare
- Angina pectorală
- Infarct miocardic în antecedente
- Tulburări ale circulației periferice

Hepatice
- Ciroză hepatică, în mod particular secundară consumului de alcool

Renale
- Insuficiență renală cronică

Neurologice
- Neuropatie
- Leziuni ale măduvei spinării

Respiratorii
- Astm bronșic
- Bronhopneumopatia cronică obstructivă

Psihiatrice
- Tulburare depresivă
- Uzul nociv al consumului de substanțe

Cadranul 25.51 Medicamente care afectează excitația sexuală

Excitația sexuală la bărbați
- Alcool
- Benzodiazepine
- Neuroleptice (antipsihotice)
- Cimetidina
- Analgezice opioide
- Metildopa
- Clonidina
- Spironolactona
- Antihistaminice
- Metroclopramid
- Diuretice
- Beta-blocante
- Canabis

Excitația sexuală la femei
- Alcool[a]
- Depresogene ale sistemului nervos central
- Antidepresive (ISRS)[b]
- Anticoncepționale orale
- Metildopamina
- Clonidina

[a]Alcoolul crește dorința dar scade performanța.
[b]ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Tulburări ale identității de gen

Transsexualismul implică tulburări ale identității de gen în cadrul căreia individul este convins de faptul că corpul lui aparține sexului biologic greșit. Identitatea de gen a unei persoane se referă la senzația de masculinitate sau de feminitate proprie individului, și nu la sexul biologic propriu-zis. Există din ce în ce mai multe dovezi că transsexualismul este determinat biologic, probabil prin influențe endocrine prenatale, iar imagistica cerebrală funcțională arată diferențe specifice comparativ cu grupul normal de control.

Pentru barbați, tratamentul include adiminstrarea de estrogeni și, dacă intervenția chirurgicală va fi indicată, se recomandă o perioadă de probă în care individul să trăiască viața ca o femeie. În cazurile femeilor transsexuale, tratamentul implică intervenții chirugicale și utilizarea de metiltestosteron.

Cadranul 25.52 Categoriile principale ale tulburărilor de personalitate

Categorie	Descriere
Borderline (emoțional instabil)	Acțiuni impulsive Atașamente emoționale intense, de scurtă durată Senzație cronică de gol interior Acte frecvente de auto-vătămare Trăsături tranzitorii „pseudo"-psihotice Istoric familial important de tulburări afective
Paranoidă	Senzitivitate extremă Suspiciozitate Caracter litigios Atribuirea unui statut propriu important Preocupare cu teorii ale conspirației
Schizoidă	Răcire emoțională și detașare Capacitate limitată de exprimare a emoțiilor Indiferență față de laude și critici Preferința activităților solitare Lipsa prietenilor apropiați Lipsa marcată de senzitivitate față de normele sociale
Antisocială	Lipsa totală de interes față de sentimentele celorlalți Lipsa capacității de a menține relații stabile Toleranță foarte scăzută la frustrare Incapacitatea de a resimți vină sau de a învăța din experiențele anterioare Tendința de a atribui vina celorlalți
Histrionică	Dramatizarea, teatralitate, sugestibilitate Emoții superficiale și labilitate emoțională Căutarea continuă de entuziasm și apreciere Aspect și comportament seductiv, inadecvat
Narcisică	Sentimente exagerate de importanță de sine Nevoia de a fi admirat Abordare auto-referențială Aroganță
Anancastă (obsesional)	Sentimente excesive de îndoială și grijă Preocuparea cu detaliile, cu regulile și cu ordinea Perfecționism Hiperconștiinciozitate, scrupulozitate, pedanterie și rigiditate
Dependentă	Nevoia de a fi încurajați de ceilalți în luarea deciziilor personale Subordonarea proprilor nevoi celorlalți Imposibilitatea de a revendica lucruri de la ceilalți Sentimente de incapacitate în a își purta singuri de grijă Preocuparea cu frica de abandon

TULBURĂRILE DE PERSONALITATE

Aceste tulburări cuprind tipare durabile ale comportamentului, care se manifestă ca răspunsuri inflexibile față de o gamă largă de situații personale și sociale. Tulburările de personalitate sunt pattern-uri de dezvoltare care apar în perioada copilăriei sau adolescenței și continuă pe parcursul vieții de adult. Prevalența lor este de aproximativ 15% în populația generală. Nu sunt secundare unei alte boli psihiatrice sau boli cerebrale, deși pot preceda sau coexista cu alte tulburări. În contrast, modificările de personalitate dobândite la vârsta de adult apar, de cele mai multe ori, urmare a stresului sever sau prelungit, deprivare extremă, tulburare psihiatrică gravă, leziuni sau boli cerebrale.

Tulburările de personalitate sunt de obicei împărțite în funcție de clustere de trăsături specifice, care corespund celor mai frecvente sau evidente manifestări comportamentale, dar multe vor exprima caracteristici din mai mult decât dintr-o singură categorie. Principalele categorii ale tulburărilor de personalitate sunt descrise în **Cadranul 25.52**.

Lecturi suplimentare

Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet* 2015; 385:735–743.
Gunderson JG. Borderline personality disorder. *N Engl J Med* 2011; 364:2037–2042.
Leichsenring F, Leibing E, Kruse J et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2011; 377:74–84.
Newton-Howes G, Clark LA, Chanen A. Personality disorder across the life course. *Lancet* 2015; 385:727–734.
Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet* 2015; 385:717–726.

INTERNAREA NON-VOLUNTARĂ

(Vezi de asemenea **Capitolul 5**). Internarea non-voluntară este utilizată în general ca o ultimă alternativă, iar tratamentul în regim ambulator este de preferat în majoritatea cazurilor. Termenul descrie procedura de ***internare sau menținere a unui pacient în spital împotriva voinței sale.*** Acest lucru este posibil în concordanță cu legea sănătății mintale, relevantă pentru fiecare țară în parte. Solicitarea acestei proceduri poate fi inițiată de un medic (tipic, dar nu în întotdeauna, de un psihiatru), un asistent social, un psiholog sau, în anumite cazuri, de un agent de poliție.

Legile sănătății mentale diferă între țări și, în cazul SUA, de asemenea între state. Cu toate acestea, în termeni generali, principiile rămân aceleași și sunt rezumate în **Cadranul 25.53**.

Potențialul abuz al acestei „puteri" reprezintă un obiectiv constant pentru reviziurea acestui tip de legislație. Chiar dacă este, din fericire, puțin frecventă, detenția indivizilor ca modalitate de suprimare a disidențelor împotriva regimurilor politice, este foarte bine cunoscută.

LEGEA CAPACITĂȚII PSIHICE

Capacitatea psihică este abilitatea de a lua decizii asupra tuturor aspectelor vieții personale, inclusiv, dar nu exclusiv, asupra starii de sănătate.

i **Cadranul 25.53** Elementele de bază ale legislației de sănătate mintală privind internarea non-voluntară

1. Individul care va fi reținut trebuie să sufere de o tulburare psihiatrică definită
2. Internarea non-voluntară are scopul de a observa și rafina diagnosticul și/sau pentru a trata activ boala (ex. internarea non-voluntară reprezintă un mijloc către un scop finit).
3. Încercările de a trata individul în ambulator au eșuat
4. Recomandarea unei internări voluntare a fost refuzată sau este impracticabilă.
5. Tratamentul în spital este necesar:
   - pentru că va aduce un beneficiu la evoluția bolii
   - pentru a proteja pacientul, acesta reprezentând un pericol pentru sine (în ceea ce privește sănătatea fizică, sănătate mintală, și abuzul sau manipularea de către terți)
   - Pentru a îi proteja pe ceilalți de pericolul pe care pacientul îl poate reprezenta, fie pasiv (neglijență), fie activ

Orice doctor trebuie să fie capabili să evalueze capacitatea psihică. În Anglia și în Țara Galilor, o nouă lege a fost promulgată în anul 2005, care, pentru prima dată, protejează formal pacienții cărora le lipsește această capacitate. Aproximativ 3% din populația Regatului Unit se consideră că nu are capacitatea psihică secundar unor boli care afectează funcțiile cerebrale, precum demența. Cu toate acestea, evaluarea capacității psihice este specifică, în mod individual, fiecărei decizii. Deci, este posbil ca persoana să aibă capacitatea de a lua o decizie, dar nu și alta. Evaluarea capacității psihice este rezumată în **Cadranul 25.54**. Capacitatea psihică este implicită, cu excepția cazului în care există dovezi contrare. În absența acestei capacități, este cel mai bine să se acționeze pentru cele mai bune interese ale pacientului și să se acorde un ajutor cât mai puțin restrictiv, ulterior consultării cu cea mai apropiată rudă sau cu un avocat din oficiu.

i **Cadranul 25.54** Evaluarea capacității psihice pentru luarea unei decizii

Pacientului îi lipsește capacitatea de a lua decizii dacă este demonstrată o deteriorare sau o tulburare la nivel psihic/cerebral, împreună cu o inabilitate demonstrabilă de a efectua una dintre următoarele:

- Înțelegerea informațiilor relevante
- Reținerea informațiilor pentru un interval suficient de timp în vederea luării deciziei
- Folosirea și evaluarea acelei informații
- Comunicarea deciziei luate

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Department for Constitutional Affairs. *Mental Capacity* Act 2005. *Code of Practice.* The Stationery Office 2007; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/497253/Mental-capacity-act-code-of-practice.pdf.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 108: Decision-making and Mental Capacity.* NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/NG108.
Nicholson TR, Cutter W, Hotopf M. Assessing mental capacity: the Mental Capacity Act. *BMJ* 2008; 336:322–325.

Site-uri web importante

http://psych.org *American Psychiatric Association.*
http://www.b-eat.co.uk *Beating Eating Disorders (formerly the Eating Disorders Association).*
http://www.cebmh.com *Centre for Evidence-Based Mental Health.*
http://www.mentalhealth.org.uk *Mental Health Foundation – charity.*
http://www.rcpsych.ac.uk *UK Royal College of Psychiatrists.*
http://www.sleepfoundation.org *National Sleep Foundation.*

26 Neurologie

Paul Jarman, Umesh Vivekananda

Aptitudini clinice necesare în neurologie 802
Introducere 804
Abordarea clinică a pacientului cu patologie neurologică 804
Neuroanatomie funcțională 806
Nervii cranieni 809
Sistemele controlului motor 818
Leziunile neuronului motor periferic 821
Căile senzitive și durerea 822
Controlul vezicii urinare și tulburările de dinamică sexuală 827
Evaluarea bolilor neurologice 827
Coma și alte tulburări ale conștienței 832
Accidentul vascular cerebral 836
Hemoragia intracraniană 845
Cefaleea, migrena și durerea facială 848
Epilepsia și pierderea stării de conștiență 852
Tulburările de comportament motor 859
Tulburările parkinsoniene 859
Alte sindroame akinetic-rigide 861
Tulburările motorii hiperkinetice 862
Bolile neuro-inflamatorii 864
Scleroza multiplă 864
Infecțiile sistemului nervos 868
Meningita 868
Encefalita 871
Tumorile cerebrale 874
Hidrocefalia 876
Leziunile traumatice cerebrale 877
Bolile măduvei spinării 878
Bolile neurodegenerative 880
Bolile congenitale 886
Bolile genetice neurologice 886
Sindroamele paraneoplazice 887
Bolile nervilor periferici 887
Bolile musculare 893

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Neurologia este un subiect amplu și divers, care cuprinde multiple afecțiuni care necesită o îngrijire coordonată pe termen lung, și care pot avea efecte importante asupra activităților cotidiene ale pacienților și familiilor acestora. Neurologia cuprinde afecțiuni diverse, de la tulburări neuro-cognitive care afectează funcțiile mintale de nivel înalt, până la afecțiuni ale nervilor periferici și ale musculaturii scheletale.

În ultimii ani, atenția sporită oferită „neurologiei acute" a determinat multe spitale să angajeze neurologi care să poată susține unitățile medicale generale de internare intra-spitalicească, pentru a face față urgențelor neurologice care se prezintă prin departamentul de urgență al spitalului (de exemplu, meningo-encefalita sau sindromul Guillain-Barré). Alte afecțiuni neurologice sunt gestionate în principal în serviciile de ambulatoriu (cum ar fi epilepsia și migrena), iar patologiile care provoacă dizabilități semnificative necesită o cooperare strânsă între profesioniștii din domeniul sănătății, cum sunt cei care aparțin asistenței primare și serviciilor comunitare. Subspecialitățile neurologice cuprind anumite patologii, cum sunt: accidentul vascular cerebral, tulburările de comportament motor, bolile musculare și epilepsia.

Aptitudinile de bază în neurologie constau în:

- analizarea informațiilor primite pe parcursul unei anamneze amănunțite și examinării fizice și încadrarea acestora într-un sindrom clinic bine definit, care să sugereze diagnosticul cel mai probabil și să îndrume alegerea rațională a investigațiilor
- tratamentul urgențelor neurologice, precum: accidentul vascular cerebral, coma, infecțiile sistemului nervos central, compresiile măduvei spinării și criza miastenică
- îngrijirea pacienților cu dizabilități și colaborarea interdisciplinară pentru a ajuta pacienții să ajungă la un nivel maxim de independență funcțională în ciuda bolii avansate sau progresive.

Oportunitățile de a învața neurologie includ participarea în gărzi, în spitale care sunt dotate cu unități destinate tratamentului accidentului vascular cerebral acut, sau cu echipe medicale specializate pentru tratamentul patologiilor acute, prin exersarea examenului neurologic la pacienții care aprobă acest lucru, vizitarea mai multor clinici de neurologie generală sau specializate, și prin urmărirea investigațiilor neurologice specializate, cum sunt studiile electrofiziologice sau puncția lombară.

APTITUDINI CLINICE ÎN NEUROLOGIE

Anamneza

Există mai multe forme de prezentare ale bolilor neurologice, iar modalitățile specifice de diagnostic ale acestora sunt prezentate în detaliu în cadrul unor secțiuni adecvate, în capitolul de față. Cu toate acestea, există anumite modele clasice, care pot fi deduse printr-o anamneză și o examinare clinică atentă și care pot sugera cea mai probabilă cauză și gradul de afectare a unei boli; această secțiune din capitol se concentrează asupra dezvoltării unui mod de abordare clinică a pacienților care să fie relevant în toate domeniile acestei specialități. Un mod de abordare al anamnezei în neurologie poate fi observat în **Cadranul 26.1**.

Cadranul 26.1 Efectuarea anamnezei în neurologie

Simptomele la momentul prezentării la spital

- Durata simptomelor și prezența unor episoade anterioare
- Modelul de afectare – constant, intermitent, progresiv
- Debut – secvența evenimentelor de la debutul simptomelor, sau de fiecare dată când ele reapar
- Stimuli declanșatori – băile calde pot agrava simptomele cauzate de demielinizare; stimuli senzoriali pot cauza o criză epileptică; factori alimentari, fatigabilitatea sau stresul pot declanșa o migrenă

Întrebări de screening pentru evaluarea altor caracteristici relevante

- Simptome sistemice – febra (poate sugera infecție), scăderea ponderală și anorexia (poate sugera o neoplazie cu manifestări neurologice paraneoplazice)
- Simptomele hipertensiunii intracraniene – cefalee care se agravează în timpul mersului sau în timpul decubitului ventral, vărsături, diplopie
- Simptome vizuale – vedere încețoșată, diplopie, fosfene
- Simptome bulbare – dizartrie, disfagie
- Simptome motorii – scădere a forței musculare, rigiditate, mers anormal
- Simptome senzitive – pierderi ale sensibilității, durere neuropatică („parestezii" sau „senzație de curent electric")
- Pierderea coordonării – amețeală, mers ataxic/ezitant, pierderea controlului activităților motorii fine, tulburare de pronunție a cuvintelor
- Simptome vegetative – amețeală la schimbarea posturală, incontinență pentru materii fecale, retenție urinară
- Pierderea stării de conștiență – semnele care sugerează o cauză neurologică cuprind prezența unei aure, contracții musculare, mușcarea limbii, incontinență și o perioadă de confuzie post-ictală
- Tulburări ale funcțiilor nervoase superioare – tulburări de personalitate, declin cognitiv, pierderi ale funcției executive, dezinhibiție, simptome psihiatrice

Antecedente personale patologice

- Factori de risc pentru ateroscleroză – hipertensiune arterială, diabet zaharat, alte boli cardio-vasculare
- Factori de risc pentru boli embolice – fibrilație atrială, foramen ovale patent
- Diabet zaharat– durata bolii de la diagnostic, gradul controlului glicemic, prezența altor complicații
- Neoplaziile, bolile inflamatorii sistemice, bolile imunodeprimante, ex. HIV

Istoric farmacologic

- Folosirea medicamentelor neuro-active, cum sunt antipsihoticele

Antecedente familiale

- Istoric de boli neurologice ereditare, cum ar fi coreea Huntington, distrofia miotonică și boala Charcot–Marie–Tooth la rude apropiate

Factori de risc pentru boli funcționale

- Statutul locului de muncă, siguranța locului de muncă, relațiile cu colegii
- Circumstanțe familiale, starea vieții personale, conflicte, doliu

Dizabilitatea și efectul ei asupra stilului de viață

- Mobilitate
- Capacitatea de a efectua activități cotidiene
- Disponibilitatea persoanelor de îngrijire

Factorii care țin de stilul de viață

- Tabagism, consum de etanol, folosirea drogurilor interzise

Siguranță

- Pacientul șofează?
- Ce loc de muncă au pacienții? Pot reprezenta un risc pentru ei sau ceilalți?
- Fac baie sau înoată singuri? Există alte posibile activități de relaxare care ar putea reprezenta un risc?

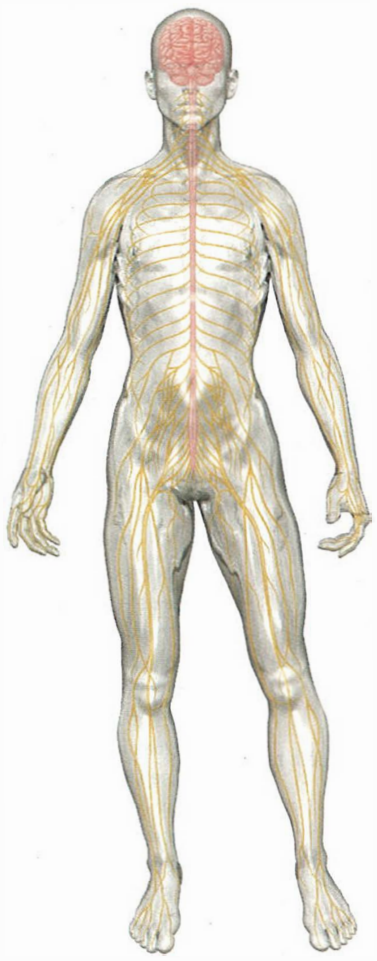
1. Examinarea generală
Gradul de conștiență
Orientarea în timp, spațiu și asupra propriei persoane
Mersul
Limbajul
Funcția cognitivă
Poziții anormale ale membrelor
Expresia facială
Tensiunea arterială
Temperatura

2. Fața (extremitatea cefalică)
Ochii
- acuitate vizuală
- câmp vizual
- oculomotricitate
- pupile
- fundul de ochi

Controlul musculaturii faciale
- asimetrie
- ridicarea sprâncenelor, arătarea dinților

Sensibilitatea la nivelul feței
- pierderea sensibilității cu respectarea anumitor dermatoame

Pronunția cuvintelor
Testarea deglutiției
Rigiditatea cefei



3. Examinarea funcției motorii a membrelor
Atrofii musculare
Fasciculații
Posturi anormale
Tonus muscular
Forță musculară
Reflexe
Reflexe plantare
Coordonare

4. Evaluarea sensibilității la nivelul membrelor
Întrebați despre parestezii
Sensibilitatea tactilă superficială – tampon de vată
Durere – vârf ascuțit
Sensibilitatea mioartrokinetică
Sensibilitatea vibratorie
Discriminarea între două puncte
Sensibilitatea termică

Examinarea clinică

Dacă anamneza este orientată în principal pe *cauza* probabilă a bolii neurologice, examinarea clinică se concentrează în principal pe depistarea *localizării anatomice* probabile a leziunii. Diagrama de mai sus ilustrează abordarea elementară a examinării țintite a sistemului nervos și semnele cheie care pot confirma sau exclude un diagnostic.

Corelarea informațiilor

Informațiile primite în timpul anamnezei și al examenului clinic trebuie folosite împreună, pentru a putea răspunde la întrebările expuse în **Cadranul 26.2**, care vor îndruma către diagnosticul cel mai probabil și către investigațiile care sunt cel mai probabil utile.

? Cadranul 26.2 Formularea diagnosticelor în neurologie

Este o leziune globală sau focală?
- Leziunile globale afectează toate (sau majoritatea) funcțiilor cerebrale și afectează în mod tipic cogniția și starea de conștiență
- Leziunile focale afectează o regiune a corpului, iar semnele care rezultă pot fi asimetrice

Care este evoluția temporală?
- Simptomele cu debut acut au de obicei etiologie vasculară (ischemie sau hemoragie), sau electrică (epilepsie)
- Simptomele rapid progresive (pe parcursul mai multor zile) pot fi boli infecțioase (ex. meningita) sau inflamatorii (ex. demielinizante)
- Simptomele lent progresive tind să fie cauzate de boli degenerative

Leziunile motorii sunt situate la nivelul neuronului motor central sau periferic?
- Semnele de neuron motor central (NMC) includ hipertonie (spasticitate), scăderea forței musculare, reflexe osteo-tendinoase vii, reflex cutanat plantar în extensie – modelul clasic „piramidal" al deficitului motor, în care musculatura mai puternică (flexorii membrelor superioare și extensorii membrelor inferioare) imprimă o poziție caracteristică prin depășirea forței musculaturii mai slabe.
- Semnele de neuron motor periferic (NMP) cuprind: deficit motor flasc, reflexe osteo-tendinoase diminuate sau absente, atrofii musculare și fasciculații

Unde este leziunea?
- Cortex cerebral/capsulă internă: semne de NMC controlaterale
- Cerebel: nistagmus, tulburare de echilibru/coordonare
- Trunchi cerebral: alterarea stării de conștiență, semne globale, semne de afectare a nervilor cranieni
- Măduva spinării: paraplegie cu semne de afectare a NMC/tetraplegie cu nivel de sensibilitate
- Rădăcină nervoasă: semne de NMP în cadrul musculaturii inervate de rădăcina afectată; tulburare de sensibilitate cu distribuție dermatomerică
- Un singur nerv periferic: semne de NMP și tulburări de sensibilitate în teritoriul de distribuție al nervului
- Toți nervii periferici: semne de NMP „dependente de lungime" (mai severe la nivelul mâinilor și a picioarelor), tulburări de sensibilitate cu distribuție în „șosete și mănuși"
- Joncțiune neuro-musculară: sunt prezente doar semne motorii. Sunt frecvente fatigabilitatea, atrofia musculară și fasciculațiile

Există o componentă funcțională?
- Există elemente care nu se încadrează cu modelul de boală standard neuro-anatomic?
- Există factori de risc pentru o boală funcțională? (vezi secțiunea de istoric)
- Elementele funcționale coexistă frecvent cu boala

INTRODUCERE

Neurologia este o specialitate amplă, care necesită abilități clinice bune și o abordare rațională a diagnosticului, pentru a putea corela procesele fiziopatologice subiacente bolii cu diferite sindroame clinice care pot afecta viața pacienților. Aptitudinile clinice nu pot fi înlocuite cu investigații, sau cu evaluări imagistice.

Aproximativ 17% dintre consultațiile medicale generale și 10% dintre consultațiile din departamentul de urgență sunt pentru simptome neurologice; 19% dintre toate internările în spitale sunt pentru afecțiuni neurologice, iar 25% dintre dizabilitățile cronice la adulții sub vârsta de 64 de ani sunt cauzate de boli neurologice (**Cadranul 26.3**).

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU BOALĂ NEUROLOGICĂ

Caracteristicile clinice ale bolilor neurologice

Recunoașterea tiparelor în neurologie – interpretarea anamnezei, a simptomelor și a examenului clinic – este foarte fiabilă. Experiența practică este esențială. Există trei întrebări fundamentale pentru a formula un diagnostic clinic:

- Unde este/sunt sediul (sediile) leziunii (leziunilor)?
- Care este cea mai probabilă patologie?
- Există vreo boală cunoscută care să se încadreze în acest tipar?

Tulburările de mers și căderile

Tulburările de mers sunt o problemă comună (**Cadranul 26.4**). Artrita și durerile musculare pot determina un mers lent și dureros (mers antalgic). ***Modelul*** mersului are un rol important în stabilirea diagnosticului.

Spasticitatea și hemipareza

Spasticitatea (vezi p. 819), mai accentuată la nivelul mușchilor extensori, însoțită sau nu de deficit motor, determină un mers spastic, dificil și lent. Vârfurile de la încălțăminte devin tocite, deoarece sunt târșâite pe suprafața de mers. Distanța dintre pași se micșorează; pacientul menține o bază îngustă de susținere. Poate apărea clonusul – contracții involuntare, ritmice ale mușchilor extensori.

În cazul pacienților cu hemipareză, dacă spasticitatea este unilaterală și deficitul motor este sever, membrul inferior spastic și cu deficit este târât și realizează mișcări descriind un arc de cerc în plan orizontal (mersul cosit).

Boala Parkinson: mersul târșâit

Lungimea pașilor scade și, în cazuri avansate, mersul este încetinit, până ajunge să fie târșâit. Postura este aplecată în față și se diminuează balansul brațelor (inițial unilateral). Mersul devine festinat (grăbit) cu pași mici, rapizi. Apare o dificultate la întoarcerea pe loc rapidă, (numărați pașii efectuați în timpul întoarcerii pe loc). Pe parcursul evoluției bolii, poate apărea dificultate la inițierea mersului și episoade de blocaj – „freezing" (opriri bruște, involuntare, cum ar fi la trecerea prin dreptul unei uși). Căderile sunt neobișnuite, cu excepția cazurilor de boală în stadii avansate și pot indica prezența unui sindrom de tip „Parkinson-plus".

Ataxia cerebeloasă: mersul cu baza largă de susținere

În bolile care afectează un emisfer cerebelos (vezi p. 820), ortostatismul se realizează menținând o bază largă de susținere, este instabil și tremolant. Conceptul de ataxie descrie această lipsă de coordonare. În timpul mersului, persoana tinde să devieze de partea emisferului cerebelos afectat.

În bolile care afectează structurile de linie mediană (vermisul cerebelos), apare o instabilitate a trunchiului, fără ataxie a membrelor și există o tendință de cădere pe spate sau pe una dintre părți – ataxie tronculară.

Ataxia senzitivă: mersul talonat

Pierderea sensibilității periferice (ex. polineuropatia; vezi p. 889) cauzează ataxie prin pierderea ***propriocepției*** (sensibilitatea mioartrokinetică, pozițională). Pacientul va dezvolta un mers ataxic, cu baza largă de susținere, cu pași înalți, cu aparția mersului talonat cu plasarea picioarelor neîndemânatic și care se bazează parțial pe stimuli vizuali, astfel încât pe întuneric tulburarea de echilibru este mai severă. Proba Romberg, descrisă pentru prima dată la pacienții cu ataxie senzitivă secundară tabesului dorsal (vezi p. 872), devine pozitivă.

Deficitul motor al membrelor inferioare: mersul stepat și mersul legănat

Atunci când deficitul motor este distal, afectând musculatura care efectuează dorsiflexia piciorului, cum apare în cazul paraliziei de nerv peronier comun (vezi p. 889), mersul devine stepat, pentru a evita împiedicarea. La întoarcerea către sol, planta lovește zgomotos podeaua.

Scăderea forței musculaturii proximale a membrului inferior (ex. polimiozită, distrofie musculară) determină dificultate la adoptarea poziției ortostatice din poziția șezând. Mersul devine ***leganat***, pelvisul fiind slab susținut de către membrele inferioare.

Cadranul 26.3 Incidența bolilor neurologice comune în Marea Britanie

Adecțiuni	Nr. de evenimente per 100.000/an
Migrenă	400
Accident vascular cerebral	240
Demență la pacienți cu vârstă >85 ani	68
Epilepsie	50
Boala Parkinson	19
Traumatismul cerebral sever și hematomul subdural	13
Toate tumorile sistemului nervos central	9
Nevralgia trigeminală	8
Meningita	7
Scleroza multiplă	7
Miastenia, toate bolile musculare și de neuron motor	5

Cadranul 26.4 Tulburările comune de mers

Cauze	Tulburarea de mers
Accidentul vascular cerebral	Spastic/hemiparetic
Boala Parkinson	Mers târșâit/festinant
Ataxia cerebeloasă	Cu baza largă de susținere
Neuropatie senzitivă	Mers tabetic
Pierderea sensibilității poziționale	Cu pași înalți
Deficit motor distal/picior căzut	Mers stepat
Deficit motor proximal, ex. miopatie	Mers legănat
Apraxia mersului, ex. boală vasculară cerebrală difuză	Mers necoordonat/ incapacitate de inițiere a mersului; *marche à petits pas*
Hidrocefalia cu presiune normală	Ezitant
Artrita și durerile musculare	Antalgic

Apraxia mersului

În cazul bolilor care afectează lobul frontal (ex. boala vasculară cerebrală difuză, hidrocefalia cu presiune normală), ***capacitatea de mers*** devine afectată, în ciuda unor funcții motorii și senzitive normale la examenul clinic efectuat în decubit. Mersul este târșâit, cu pași mici (***marche à petits pas***), cu dificultati de initiere, ezitant și cu frică de cădere. Spre deosebire de mersul din boala Parkinson, balansul brațelor și postura pacientului sunt normale. Frecvent, pacientul prezintă și incontinență urinară și demență.

Căderile

Căderile reprezintă o problemă majoră de sănătate în rândul persoanelor cu varsta inaintata, ducând frecvent la spitalizare; reprezintă frecvent un motiv pentru solicitarea instituționalizării pacienților. O treime dintre pacienții cu vârstă peste 65 de ani vor cădea în fiecare an, iar 10% dintre ei vor avea leziuni severe, cum sunt fracturile de șold sau traumatisme craniene. Căderile reprezintă principala cauză de deces asociat traumatismelor la persoanele vârstnice.

Cauzele căderilor sunt de obicei plurifactoriale, iar o abordare multidisciplinară pentru evaluarea și prevenția acestora este esențială, având în vedere atât factorii de risc medicali intrinseci, cât și factorii de risc de mediu externi, cum sunt covoarele, scările, încălțămintea, iluminatul nepotrivit și altele. Factorii de risc medicali pentru căderi (**Cadranul 26.5**) sunt cumulativi, riscul de cădere crescând semnificativ în cazul prezenței mai multor factori de risc. O prezentare mai amplă privind prevenția căderilor și modificarea factorilor de risc pentru cădere se găsește în Capitolul 15.

Amețeala, vertijul și fenomenul de „negru în fata ochilor"/„blackout"

Amețeala este un termen folosit pentru descrierea mai multor manifestări, de la o senzație vagă de instabilitate, până la vertijul acut, sever. Este frecvent folosit pentru descrierea senzației de dezechilibru (ex. secundară hipotensiunii), pentru descrierea panicii, anxietății, palpitațiilor și a sănătății precare cronice. Etiologia reală a acestui simptom trebuie determinată.

Vertijul (vezi p. 816) reprezintă iluzia mișcării, o senzație de rotație sau de înclinare. Pacientul simte că obiectele din jurul său se rotesc sau se mișcă. Acest fenomen este greu tolerat și este frecvent însoțit de greață sau vărsături.

Fenomenul de „negru în fața ochilor", ca și amețeala, este un termen strict descriptiv, care implică fie alterarea stării de conștiență (vezi epilepsia, p. 852, și sincopa, p. 857), tulburările vizuale tranzitorii asociate cu pre-sincopa sau căderea, fie hipoglicemia la un pacient diabetic. O anamneză corectă este esențială în astfel de cazuri.

Colapsul este un termen vag, dar folosit frecvent. Se recomandă evitarea acestuia.

Fatigabilitatea este frecventă. Atunci când ea este un simptom izolat, fatigabilitatea este rar indiciul unei boli neurologice, cu toate că poate fi un simptom al multor tulburări neurologice. Trebuie excluse cauzele medicale generale, cum sunt anemia și bolile endocrinologice. În multe cazuri (>20%) în care pacienții sunt trimiși pentru simptome sugestive pentru condiții posibil neurologice, nu se găsește nicio cauză.

Cadranul 26.5 Factorii de risc medicali pentru căderi în cazul pacienților vârstnici

- Tulburare neuro-cognitivă (demență și delirium)
- Artrită, forță musculară scăzută
- Tulburări de echilibru și de mers, ex. parkinsonism, ataxie, accident vascular cerebral
- Tulburări de vedere
- Hipotensiune ortostatică și sincopă
- Tulburari vestibulare
- Pacienți care urmează tratament cu multiple medicamente, mai ales cu medicamente sedative, neuroleptice, antihipertensive și antiepileptice
- Alcool în exces
- Neuropatie periferică
- Efecte naturale ale vârstei asupra forței musculare (sarcopenie), stabilității posturale și asupra timpului de reacție
- Folosirea unor dispozitive ajutatoare pentru mers

Examinarea pacientului și formularea examenului clinic

După o examinare scurtă sau detaliată, semnele relevante sunt rezumate printr-o formulare scurtă, care devine baza necesară pentru continuarea investigațiilor, transferurilor de informații și a îngrijirii pacientului (**Cadranele 26.6–26.8**).

Cadranul 26.6 Examinarea neurologică scurtă, divizată în 5 părți

1. Priviți pacientul
   - Atitudine generala
   - Vorbire
   - Mers
   - Balansul brațelor
2. Extremitatea cefalică
   - Fundul de ochi
   - Pupilele
   - Mișcările globilor oculari
   - Mișcările faciale
   - Limba
3. Membrele superioare
   - Postura brațelor extinse
   - Amiotrofii, fasciculații
   - Forță musculară, tonus
   - Coordonare
   - Reflexe
4. Membre inferioare
   - Amiotrofii, fasciculații
   - Forță musculară, tonus
   - Reflexe
   - Reflex cutanat plantar
5. Sensibilitate
   - Întrebați pacientul

Cadranul 26.7 Examinarea neurologică divizată în 10 părți

1. *Stare de conștiență, reacție de trezire, aspect general*
2. *Status mintal, atitudine, capacitate de înțelegere*
3. *Funcțiile cognitive – orientare, evocare, nivelul de inteligență, limbaj, alte disfuncții corticale, ex. apraxia*
4. *Tulburările de mers și de echilibru,* inclusiv mersul în tandem și proba Romberg
5. *Gâtul* – rigiditate a cefei, palparea și auscultarea carotidelor
6. *Nervii cranieni (*vezi **Cadranul 26.10***)*
7. *Sistemul motor*

   Membrele superioare:
   - Amiotrofii și fasciculații
   - Postura membrelor: denivelare, revenire în poziția inițială, tremor
   - Tonus: spasticitate, clonus, rigiditate extrapiramidală
   - Forță musculară: scală de la 0–5 (vezi **Cadranul 26.8**)
   - Reflexele osteo-tendinoase: + sau ++ normale; +++ patologice; 0 = absente chiar și în timpul manevrelor de facilitare

   Torace și abdomen:
   - Respirația
   - Musculatura toracică și abdominală
   - Reflexele cutanate abdominale

   Membrele inferioare:
   - Amiotrofii și fasciculații
   - Tonus muscular, forță musculară și reflexele osteo-tendinoase
   - Reflexul cutanat plantar
8. *Coordonarea și mișcările fine*
9. *Sistemul senzitiv*
   - Localizarea zonelor de pierdere a sensibilității; începeți cu zonele în care sensibilitatea este anormală și deplasați stimulul către zona sănătoasă pentru a demarca limitele dintre cele două zone

   Cordoanele posterioare:
   - Sensibilitatea vibratorie (diapazon cu frecvență de 128 Hz)
   - Sensibilitatea mioartrokinetică – mișcări în unghiuri mici ale articulațiilor inter-falangiene la nivelul degetelor membrelor superioare și inferioare
   - Sensibilitatea tactilă – folosiți o bucățică de vată
   - Discriminarea tactilă (normal: 2–4 mm la nivelul vârfurilor degetelor, 2 cm la nivelul plantar)

   Tracturile spinotalamice:
   - Durere: folosiți un bețișor de lemn despicat sau un vârf ascuțit steril (niciodată un ac hipodermic)

   Temperatură: folosiți obiecte calde și reci

   Tulburarea de sensibilitate corticală – disgrafestezie și astereognozie
10. *Teste specializate* în funcție de situație ex. Hallpike pentru vertij, testul Phalen și altele

Cadranul 26.8 Forța musculară: scala Medical Research Council (MRC)

Grad	Definiție
5	Forță musculară normală
4	Poate efectua mișcări active împotriva gravitației și a rezistentei examinatorului
3	Poate efectua mișcări doar împotriva gravitației
2	Poate efectua mișcări active doar când forța gravitațională a fost eliminată
1	Schita de contracție musculară
0	Nicio contracție musculară nu este posibilă

Lecturi suplimentare

Clarke C. The language of neurology – symptoms, signs and basic investigations. In: Clarke C, Howard R, Rossor M et al (eds). *Neurology: A Queen Square Textbook*. Oxford: Blackwell; 2009.
Dykes PC, Carroll DL, Hurley A et al. Fall prevention in acute care hospitals. *JAMA* 2010; 304:1912–1918.
Keall MD, Pierse N, Howeden-Chapman P et al. Home modifications to reduce injuries from falls in the home injury prevention (HIPI) study: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:231–238.

NEUROANATOMIE FUNCȚIONALĂ

Neuronul și sinapsa

Neuronul reprezintă unitatea funcțională a întregului sistem nervos (**Fig. 26.1**). Corpul celular și axonul se termină într-o sinapsă. Dimensiunea și felul fiecărui grup de neuroni variază. Un neuron α -motor de la nivelul măduvei spinării toracale are o lungime a axonului mai mare de 1 m și inervează de la câteva sute, până la 2.000 de fibre musculare de la un singur membru inferior – o unitate motorie. Prin contrast, unii interneuroni spinali sau intracerebrali au axoni mai scurți de 100 μm, terminându-se la nivelul unui corp celular neuronal.

Neurotransmițătorii

Neurotransmițătorii pot fi excitatori (acetilcolina, noradrenalina (norepinefrina), adrenalina (epinefrina), 5-hydroxytryptamina (5-HT, serotonina), dopamina, glutamatul și aspartatul) sau inhibitori (acidul γ-aminobutiric (GABA, gamma-Aminobutyric acid), histamina și glicina). Neuropeptidele, cum sunt vasopresina, hormonul adreno-corticotrop (ACTH), substanța P și peptidele opioide, ca de altfel și purinele adenozin-trifosfat (ATP) și adenozin-monofosfat (AMP) sunt în același timp excitatori și inhibitori.

Transmiterea sinaptică este mediată de neurotransmițători eliberați datorită potențialului de acțiune care străbate un axon. Neurotransmițătorii activează receptorii post-sinaptici și sunt eliberați ulterior de către proteinele transportoare. Interacțiunea neurotransmițător-receptor crește permeabilitatea ionică și propagă un nou potențial de acțiune. Activitatea electrică axonală și eliberarea chimică de la nivel sinaptic reprezintă baza funcțiilor neurologice.

Caracteristici clinice ale leziunilor cerebrale focale: mecanisme generale

Simptomele și semnele sunt cele care sugerează zona creierului care nu funcționează corect (ex. afazia – lobul frontal dominant, hemipareză – capsula internă sau paralizia Bell – al VII-lea nerv cranian (facial).

Leziunile focale ale cortexului cerebral și leziunile de la nivelul întregului sistemului nervos determină simptome și semne prin două mecanisme:

- ***Suprimarea sau distrugerea neuronilor*** și a structurilor adiacente (**Fig. 26.2**). Acesta este cel mai frecvent mecanism întâlnit: o parte a sistemului nervos nu mai funcționează.

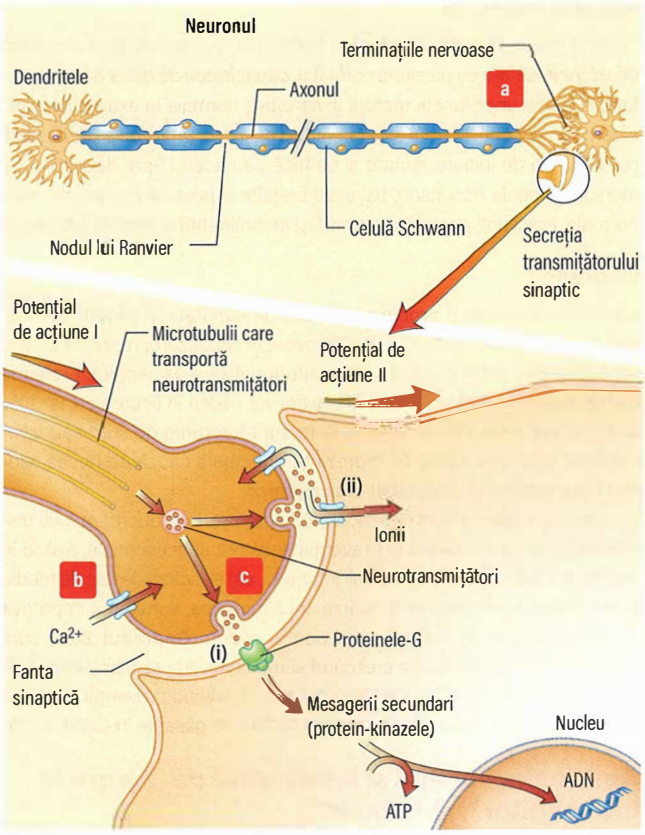


Fig. 26.1 Unitatea funcțională: neuronul și neurotransmițătorii. (a) *Potențialul de acțiune* – reprezintă impulsul nervos – care are un traseu descendent de-a lungul axonului. Microtubulii transportă neurotransmițătorii către terminațiile nervoase. (b) *Potențialul de acțiune I* depolarizează membrana sinaptică, deschizând canalele de calciu voltaj-dependente. (c) Influxul de ioni de calciu determină fuzionarea veziculelor cu membrana, permițând astfel fixarea neurotransmițătorilor la nivelul receptorilor (i) și activarea mesagerilor secunzi care modulează gena de transcripție, dar și deschiderea canalelor dependente de liganzi (ii). Acest fenomen permite pătrunderea ionilor, depolarizarea membranei și inițierea potențialului de acțiune II.

- ***Descărcări sincrone ale neuronilor*** prin prezența unor leziuni iritative (**Fig. 26.3**), ex. leziunile corticale cauzează epilepsie, focală sau generalizată.

Localizarea leziunilor la nivelul cortexului cerebral

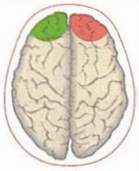
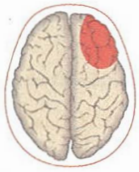
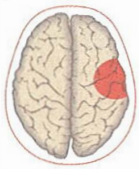
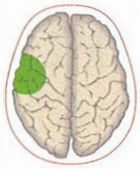
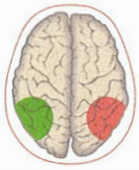
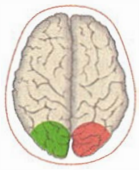
Studiile privind rețelele neuronale, imagistica funcțională și neuro-plasticitatea pun sub semnul întrebării abordarea tradițională a localizării înalt specializate a funcțiilor corticale. În următoarele paragrafe sunt descrise domeniile relevante clinic.

Emisferul dominant (de obicei cel stâng)

Conceptul de dominanță cerebrală a apărut printr-o simplă observație: pacienții dreptaci care suferiseră un accident vascular cerebral și aveau tulburare de limbaj aveau leziuni la nivelul emisferului stâng. Persoanele dreptace (și 70% dintre cele stângace) au funcția limbajului la nivelul emisferului stâng.

Mai exact, leziunile distructive ale zonelor fronto-temporo-parietale stângi determină tulburări în comunicare:

- limbajul vorbit – ***afazie***, denumită și ***disfazie***
- scrisul – ***agrafie***
- cititul – ***alexie*** dobândită.

Sediul leziunii	Manifestări	D	S
Frontal, indiferent de emisferul afectat	Deficit intelectual Tulburare de personalitate Incontinență urinară Monoparezăsau hemipareză		
Frontal, emisfer stâng	Afazie Broca		
Temporo-parietal stâng	Acalculie Alexie Agrafie Afazie Wernicke Dezorientare dreapta-stânga Hemianopsie omonimă laterală (controlaterală leziunii)		
Temporal drept	Stare confuzională Dificultate/imposibilitatea de a recunoaște fețe Hemianopsie omonimă laterală (controlaterală leziunii)		
Parietal, indiferent de emisferul afectat	Tulburare de sensibilitate controlaterală sau hemineglijență Agrafestezie Hemianopsie omonimă controlaterală leziunii		
Parietal drept	Apraxie de îmbrăcare Imposibilitatea de a recunoaște fețe		
Parietal stâng	Apraxie a membrelor		
Occipital/ occipito-parietal	Deficite de câmp vizual Tulburări vizuo-spațiale Dificultăți în recunoașterea vizuală		

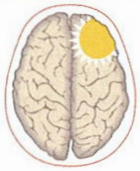
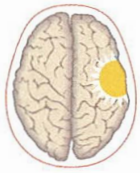
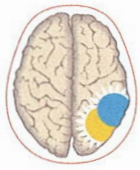
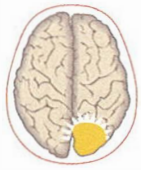
Sediul leziunii	Efecte	D	S
Frontal	Crize epileptice parțiale - crize motorii focale la nivelul membrelor controlaterale. Devierea conjugată a extremității cefalice și a globilor oculari, spre partea controlaterală leziunii		
Temporal	Halucinații vizuale complexe definite Crize epileptice parțiale complexe Tulburări de memorie (ex. *déjà* vu)		
Parietal	Crize epileptice parțiale - crize focale senzitive la nivelul membrelor controlaterale		
Parieto-occipital	Halucinații vizuale simple (ex. diferite forme percepute într-o parte a unui câmp vizual)		
Occipital	Tulburări vizuale (ex. fosfene)		

Fig. 26.3 Efectele leziunilor corticale iritative.

Fig. 26.2 Principalele caracteristici ale leziunilor distructive corticale la un individ dreptaci.

Dislexia secundară tulburării de dezvoltare se caracterizează printr-o capacitate întârziată și dezorganizată de a citi și a scrie la copii, dar de obicei cu o inteligență normală.

Afazia

Afazia reprezintă pierderea sau tulburarea limbajului, apărută prin prezența unor leziuni ale centrilor limbajului de la nivelul emisferului stâng. Au fost descrise mai multe tipuri de afazie.

Afazia Broca (expresivă, anterioară)

Leziunea lobului frontal stâng duce la scăderea fluenței verbale, dar cu păstrarea relativă a înțelegerii. Pacientul face eforturi considerabile pentru a iniția discursul, care poate fi redus până la câteva cuvinte incoerente și asociază imposibilitatea de a construi propoziții (denumită uneori ***telegrafică***). Pacienții care recuperează complet, afirmă că știau ceea ce voiau sa comunice dar nu puteau gasi cuvintele.

Afazia Wernicke (receptivă, posterioară)

Leziunile temporo-parietale stângi nu afectează fluența verbală, în schimb cuvintele sunt folosite în mod eronat. Acest fenomen variază de la inserarea câtorva cuvinte incorecte sau inutile în discurs, până la folosirea excesivă a jargonului (cuvinte inexistente). Jargon-afazia severă are un aspect bizar și este frecvent confundată cu un comportament psihotic.

Pacienții care recuperează complet după ce au avut afazie Wernicke, afirmă că percepeau atât limbajul propriu cât și al celorlalți ca pe o limbă străină neinteligibilă - de neînțeles - dar nu se puteau opri din vorbit și nici nu puteau înțelege discursul vorbit.

Afazia nominală (anomică)

Reprezintă dificultatea de a denumi obiecte. Dificultatea de a denumi obiecte este o caracteristică precoce în toate tipurile de afazie. Aceasta este frecvent testată în practica clinică prin rugarea pacientului să denumească diferite componente ale unui ceas; o metodă mai sensibilă a testului presupune folosirea unor imagini pentru a testa cuvinte rar folosite, cum sunt: rinocer, vioară, tricicletă sau buburuză.

Afazia globală (centrală)

Reprezintă combinarea problemelor de exprimare caracteristice afaziei Broca cu pierderea înțelegerii limbajului din afazia Wernicke, cu pierderea atât a producției cât și a înțelegerii limbajului. Este cauzată de leziuni întinse ale ariilor limbajului și este cea mai frecventă formă de afazie care apare după un infarct cerebral sever la nivelul emisferului cerebral stâng. Scrisul și cititul sunt de asemenea afectate.

Dizartria

Dizartria reprezintă o tulburare a articulării cuvintelor - vorbire neinteligibilă. Limbajul este intact. Paralizia, lentoarea sau lipsa de coordonare a mușchilor implicați în articularea cuvintelor, determină diverse tipuri de dizartrie. Exemplele constau în vorbirea fără inflexiuni în cazul paraliziei pseudobulbare (vezi p. 817), vorbirea ***scandată***,

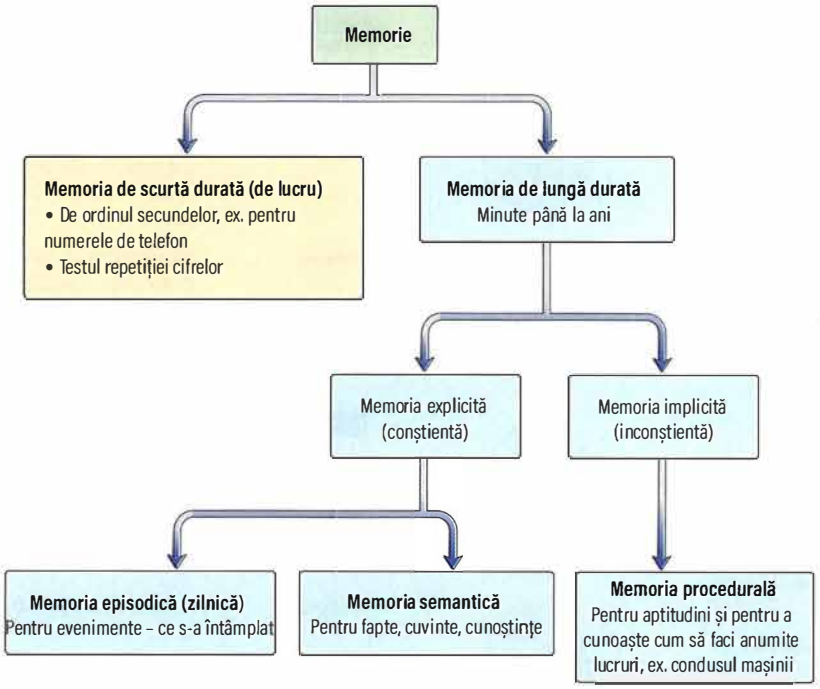


Fig. 26.4 Tipurile de memorie.

ataxică în cazul leziunilor cerebeloase, vorbirea monotonă hipofonă din boala Parkinson și pronunția din miastenie care este ***progresiv mai dificilă*** până când pacientul nu mai poate articula. Mulți pacienți cu afazie prezintă, de asemenea, dizartrie.

Emisferul non-dominant

În cazul pacienților dreptaci cu leziuni la nivelul emisferului drept, tulburările sunt adesea greu de recunoscut. Există anomalii ale percepției spațiului intern și extern. Exemplele constau în dezorientarea într-un spațiu familiar, imposibilitatea de a îmbrăca corect hainele (apraxia de îmbrăcare) sau incapacitatea de a desena forme simple – apraxia constructivă.

Memoria și tulburările acesteia

Similar majorității funcțiilor cerebrale, memoria are o organizare modulară, diferite aspecte ale memoriei fiind dependente de rețelele cerebrale diferite din punct de vedere funcțional și anatomic. Sunt necesare trei procese diferite: învățarea, stocarea și evocarea ulterioară a informațiilor învățate. Există o diferență fundamentală între memoria ***explicită***, care poate fi accesată în mod conștient, cum ar fi memoria de lungă durată pentru evenimente (memorie ***episodică***) și cunoașterea sensului cuvintelor (memorie ***semantică***), pe de o parte, și memoria ***implicită***, care nu este conștientă: de exemplu, mersul pe bicicletă (**Fig. 26.4**). Memoria de scurtă durată este adesea înțeleasă greșit și se referă la memoria ***de lucru*** care durează doar câteva secunde: de exemplu, memorarea numerelor de telefon.

Tulburările de memorie pot apărea ca urmare a unor leziuni situate la nivelul structurilor mediale ale lobilor temporali și a conexiunilor acestora cu trunchiul cerebral – hipocampul bilateral, fornixurile și corpii mamilari, precum și prin afectarea talamusului și a lobului frontal. Baza anatomică, dispersată, a memoriei presupune necesitatea existenței unor leziuni bilaterale pentru apariția ***amneziei***. Tulburările memoriei episodice determină, de obicei, o variație temporală a memoriei: sunt afectate în principal amintirile recente și noi, cu păstrarea relativă a amintirilor îndepărtate.

Pierderea memoriei (sindromul amnestic) este frecvent un simptom sugestiv pentru demență în special pentru boala Alzheimer (vezi p. 881), dar apare și ca o entitate izolată (**Cadranul 26.9**).

? Cadranul 26.9 Cauze de sindrom amnestic[a]

- Demența (notă: sunt afectate multiple domenii cognitive, nu doar izolat memoria)
- Tulburarea neurocognitivă ușoară de tip amnestic
- Alcoolismul – deficitul de tiamină (sindromul Wernicke Korsakoff)
- Traumatismul cranian (sever)
- Leziuni cerebrale anoxice și cele care apar în urma intoxicației cu monoxid de carbon
- Accidentul vascular cerebral, inclusiv infarctul talamic bilateral, hemoragia subarahnoidiană, boala de vase mici difuză, și post-chirurgie cardiacă
- Encefalita virală, paraneoplazică sau autoimună
- Medicamente – abuzul de psihotrope, anticolinergice și solvenți
- Tumori invazive bilaterale
- Epilepsia de lob temporal și lobectomia temporală
- Secundar hipoglicemiei
- Amnezie temporară: amnezie globală tranzitorie, amnezie epileptică tranzitorie, amnezie post-traumatică
- Disociativă (funcțională/psihogenă)

[a]Amnezia trebuie diferentiata de delirium.

Elemente esențiale de neuroanatomie

În scopuri clinice, complexitatea neuroanatomiei trebuie redusă la elementele sale de bază:

- nervii cranieni
- cele trei sisteme de control motor:
  - sistemul corticospinal sau piramidal
  - sistemul extrapiramidal
  - cerebelul
- unitatea motorie
- arcul reflex
- căile senzoriale și ale durerii
- controlul funcțiilor vezicii urinare și sexuale.

NERVII CRANIENI

Vezi **Cadranul 26.10**.

I: Nervul olfactiv

Acest nerv senzitiv se formează pornind de la receptorii olfactivi (ai mirosului) din mucoasa nazală. Ramurile străbat lama cribriforma și fac sinapsă în bulbul olfactiv. Tractul olfactiv merge către cortexul olfactiv.

Anosmia (pierderea mirosului) este determinată de traumatisme craniene (lezarea neuronilor olfactivi la trecerea prin lama cribriforma la baza cutiei craniene) sau tumori ale șanțului olfactiv (ex. meningiom). Olfacția este temporar (sau uneori permanent) abolită sau diminuată după infecții ale tractului respirator superior sau în cazul unor afecțiuni locale nazale. Mulți pacienți, care prezintă anosmie cu instalare graduală pe o perioadă de mai mulți ani, pot să nu fie conștienți de deficit: ex. în boala Parkinson, în care anosmia precedă cu mulți ani simptomele motorii, dar frecvent nu este observată de către pacient.

Testarea detaliată a mirosului este dificilă în practica clinică de rutină și este rareori efectuată. Testarea adecvată necesită kituri speciale disponibile în comerț, precum cartonașe care pot fi mirosite după zgâriere sau stilouri umplute cu parfum pentru identificarea unui miros dintre variantele multiple oferite de către examinator.

II: Nervul optic și sistemul vizual

Lumina ajustată de orificiul pupilar este convertită în potențiale de acțiune de către celulele retiniene cu conuri, bastonașe și ganglionare (vezi p. 912). Cristalinul, sub controlul mușchiului ciliar, produce imaginea (inversată) pe retină. Axonii din nervul optic (1 în **Fig. 26.5**) decusează la nivelul chiasmei optice (2), iar fibrele de la nivelul retinei nazale se încrucișează și se alătură fibrelor neîncrucișate de la nivelul retinei temporale pentru a forma tractul optic (3). Astfel, fiecare tract optic transmite informația din hemicâmpul vizual contralateral.

De la nivelul corpului geniculat lateral, fibrele formează radiațiile optice, care trec prin lobii parietal și temporal (4 și 5), care ajung la cortexul vizual de la nivelul lobului occipital (6 și 7), acesta fiind organizat somatotopic, vederea maculară fiind localizată la nivelul polului occipital.

Dincolo de cortexul vizual, informația vizuală este procesată mai departe de ariile vizuale de asociație vecine pentru a detecta liniile, orientarea, formele, mișcarea, culoarea și adâncimea; există chiar și o zonă distinctă responsabilă cu recunoașterea fețelor.

Acuitatea vizuală

Acuitatea vizuală (vezi p. 914) este evaluată pentru fiecare ochi în parte cu ajutorul optotipului Snellen și/sau a testelor pentru citit de aproape, realizându-se corecția pentru viciile de refracție cu ajutorul unor lentile sau a unui punct stenopeic. Pacientul trebuie să stea la 6 metri de diagrama bine luminată. Acuitatea este înregistrată ca distanța în metri de la diagramă raportata la distanța de la care linia ar trebui să fie lizibilă, ex. 6/6 indică acuitatea „normală", iar 6/60 o acuitate foarte scăzută.

Cadranul 26.10 Nervii cranieni

Număr	Nume	Principala acțiune clinică
I	Olfactiv	Mirosul
II	Optic	Acuitatea vizuală, câmpurile vizuale, componenta aferentă a reflexului pupilar fotomotor
III	Oculomotor	Ridicarea pleoapei, ridicarea, adducția, coborârea în abducție a globului ocular, componenta eferentă a reflexului pupilar fotomotor
IV	Trohlear	Intorsiunea, coborârea în adducție a globului ocular
V	Trigemen	Sensibilitatea facială (și corneană), mușchii masticatori
VI	Abducens	Abducția globului ocular
VII	Facial	Mișcările feței, fibrele gustative
VIII	Vestibulocohlear	Echilibrul și auzul
IX	Glosofaringian	Sensibilitatea la nivelul palatului moale, fibrele gustative
X	Vag	Tușitul, mișcările palatului și ale corzilor vocale
XI	Accesor	Întoarcerea capului, ridicarea umerilor
XII	Hipoglos	Mișcarea limbii

Defectele de câmp vizual

Câmpul vizual este examinat la patul pacientului prin confruntare – comparând câmpul vizual al examinatorului cu cel al pacientului, pentru fiecare ochi în parte, cadran cu cadran. Este nevoie de răbdare și de o tehnică bună pentru a obține rezultate de încredere. Pentru a evalua câmpurile vizuale periferice și centrale sunt utilizate ținte de culoare albă și roșie (în mod tradițional, bețișoare asemănătoare acelor de pălărie), deși în practica clinică este frecvent folosit vârful degetului ca un test de screening mai simplu. O cuantificare mult mai detaliată a câmpurilor vizuale poate fi obținută la testarea prin perimetrie Goldmann (manuală) sau Humphrey (automată).

Defectele de câmp vizual sunt descrise ca hemianopsie atunci când jumătate din câmpul vizual este afectat și cvadranopsie atunci când este afectat un cadran. Leziunile localizate posterior de chiasma optică determină defecte de câmp vizual ***homonime***, indicând afectarea aceleiași părți a câmpului vizual la ambii ochi, întrucât informația de la cele două hemicâmpuri vizuale este separată începând de la acest nivel. Leziunile care afectează fibrele nazale care decusează la nivelul chiasmei optice determină defecte de câmp vizual bitemporale.

Leziuni retiniene și oculare

Vezi paginile 923–924.

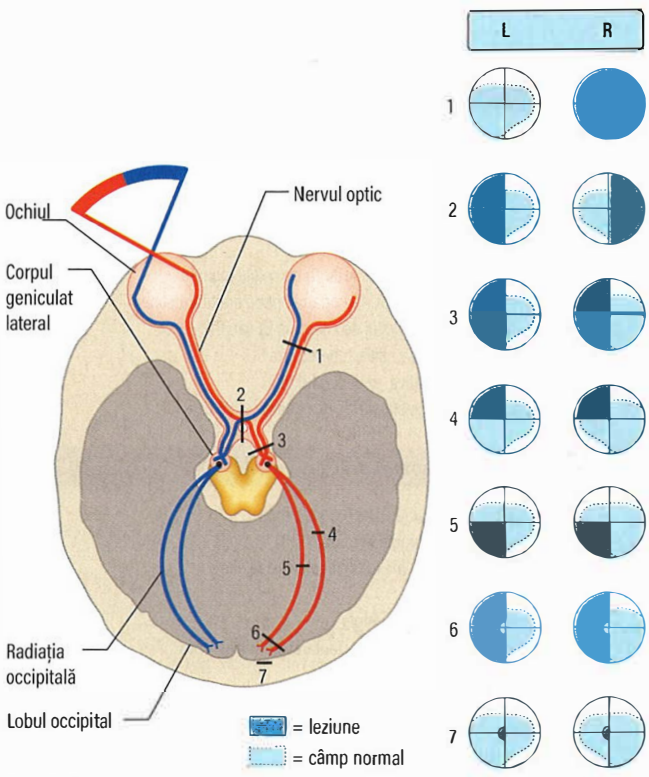


Fig. 26.5 Calea vizuală. (1) Pierdere mononucleară de câmp vizual – leziune completă de nerv optic. (2) Hemianopsie bitemporală – leziune chiasmatică. (3) Hemianopsie homonimă – leziune de tract optic. (4) Cvadranopsie homonimă – leziune temporală. (5) Cvadranopsie homonimă – leziune parietală. (6) Hemianopsie homonimă cu cruțarea maculei – cortex occipital sau radiație optică. (7) Hemianopsie homonimă (hemiscotom) – leziune de pol occipital.

Leziunile nervului optic

Pierderea de vedere unilaterală, care debutează cu scotom central sau paracentral (excentric), este reprezentativă pentru o leziune de nerv optic. Deoarece cele mai multe dintre fibrele nervului optic contribuie la vederea maculară, leziunile nervului afectează în mod disproporționat vederea centrală și pe cea colorată. O leziune completă a nervului optic determină cecitate unilaterală cu pierderea reflexului pupilar fotomotor. Examinarea pacientului cu neuropatie optică evidențiază:

- acuitate vizuală redusă la nivelul ochiului afectat
- scotom (de obicei central)
- tulburare a vederii pentru culori (examinată cu planșele Ishihara)
- defect pupilar aferent (vezi mai jos)
- atrofie optică – paloarea discului optic (apare mai târziu).

Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 26.11**.

Edemul papilar

Edemul papilar reprezintă edematierea discului optic. Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 26.12**. Semnele precoce de edem sunt: disc optic cu aspect hiperemic, ștergerea conturului și margine mai elevată a discului optic, inițial în regiunea nazală. Dispar pulsațiile spontane ale venelor retiniene de la nivelul discului. Excavatia fiziologică nu se mai observă, iar papila este angorjată cu vase dilatate. Frecvent, mici hemoragii înconjoară discul.

Există mai multe patologii care pot simula un aspect de edem papilar. În cazul viciilor de refracție hipermetropice (ale vederii la apropiere) semnificative discul optic are culoare roz, pare detașat și imprecis definit. Fibrele nervoase mielinizate care se găsesc la marginile discului optic precum și corpii hialini (drusen; vezi p. 923) pot fi confundate cu edemul papilar.

Infiltrarea papilei poate determina, de asemenea, un aspect de edem al discului optic cu margini mai elevate (ex. în leucemie).

Atunci când există dubii în legătură cu edemul papilar, diagnosticul se stabilește cu ajutorul angiografiei cu fluoresceină administrată intravenos; în caz de edem papilar se observă extravazarea substanței de contrast la nivel retinian.

Cu excepția unei scăderi tranzitorii a acuității vizuale la modificarea posturii, edemul papilar determină simptome vizuale minime, sau este asimptomatic. Boala care a condus la apariția edemului papilar reprezintă sursa simptomatologiei pacientului. Pata oarbă are dimensiuni crescute, însă acest fapt nu este observat de către pacient. Totuși, în timp, apare amputare progresivă și permanentă a câmpurilor vizuale, culminând, în final, cu apariția atrofiei optice.

? Cadranul 26.11 Cauze de neuropatie optică

- Inflamatorii (nevrită optică), ex. demielinizare, sarcoidoză, vasculită
- Compresia sau traumatismul nervului optic, ex. gliom, meningiom, anevrism, afecțiuni osoase la nivelul orbitei
- Toxice, ex. tutun/alcool, etambutol, alcool metilic, chinina, hidroxiclorochina, iradiere
- Neuropatia optică ischemică, ex. arterita cu celule gigante
- Neuropatii optice ereditare, ex. neuropatia optică ereditară Leber
- Deficite nutritionale, ex. deficitul de vitamina B1 sau B12
- Infecții, ex. celulita orbitală, sifilis, tuberculoza
- Afecțiuni neurodegenerative, ex. leucodistrofii
- Edemul papilar și cauzele acestuia (vezi Cadranul 26.12)

? Cadranul 26.12 Cauze de edem papilar

- Presiunea intracraniană crescută (edem papilar)
- Tumoră, abces sau hemoragie cerebrală
- Hipertensiunea intracraniană idiopatică, hidrocefalie
- Afecțiunile nervului optic
- Nevrita optică, ex. scleroza multiplă
- Neuropatia optică ischemică, ex. arterita cu celule gigante
- Neuropatia optică toxică, ex. metanolul
- Ocluzia venoasă
- Tromboza de sinus venos
- Tromboza venei centrale a retinei
- Tumorile orbitale
- Boala vasculară retiniană
- Hipertensiunea malignă
- Vasculita, ex. lupusul eritematos sistemic
- Cauze metabolice
- Hipercapnie, hipoxie cronică, hipocalcemie
- Infiltrarea discului optic
- Leucemia, sarcoidoza, gliomul nervului optic

Neuropatia optică inflamatorie (nevrita optică)

Nevrita optică este una dintre cele mai frecvente cauze care determină pierdere subacută a vederii. Simptomatologia poate varia de la o ușoară senzație de încețoșare a vederii centrale cu desaturare a culorilor până la apariția unui scotom central dens, dar foarte rar apare cecitatea. Durerea la mișcările globilor oculari este un simptom care apare aproape întotdeauna. Papila, de obicei, are un aspect normal, în ciuda unei scăderi severe a acuității vizuale (în afara cazului în care procesul inflamator este localizat la nivelul porțiunii anterioare a nervului optic, caz în care papila are un aspect edematiat în faza acută).

Existența unei plăci de demielinizare la nivelul nervului optic reprezintă cauza cea mai frecventă la populația vestică. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) centrată pe nervul optic poate evidenția placa inflamatorie, iar imagistica cerebrală poate evidenția leziuni inflamatorii cerebrale suplimentare, care cresc riscul de a dezvolta scleroză multiplă (SM). Aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă SM după o urmărire prelungită (vezi p. 864). Recăpătarea acuității vizuale la 6/9 sau mai mult are loc la 95% dintre cazuri în decurs de câteva luni; durata recuperării este îmbunătățită de administrarea de doze mari de corticosteroizi, intravenos sau oral, în perioada acută.

Nevrita optică ar putea fi determinată și de boli infecțioase sau alte boli inflamatorii, precum sarcoidoza sau vasculitele (vezi **Cadranul 26.11**).

Neuropatia optică ischemică anterioară

Porțiunea anterioară a nervului optic este vascularizată de către arterele ciliare posterioare, iar ocluzia sau hipoperfuzia apărută la nivelul acestora duce la infarctul parțial sau complet al porțiunii anterioare a nervului optic. Apare pierdere de vedere, cu instalare bruscă sau insidioasă, cu dispoziție altitudinală (tipic în jumătatea inferioară a câmpului vizual) cu edem papilar, ulterior înlocuit de către atrofie optică. Celălalt ochi este afectat ulterior într-o treime dintre cazuri.

Sunt predispuși pacienții cu papila mică, hipermetropă, și frecvent există doar câțiva factori de risc vasculari asociați. Mai rar cauza este reprezentată de arterită (vezi p. 985).

Atrofia optică

Atrofia optică se caracterizează prin paloare a papilei, datorată pierderii axonale, proliferării gliale și scăderii vascularizației. Acest aspect poate să apară în urma oricărui tip de neuropatie optică cu un grad de severitate suficient de mare încât să determine distrucția extensivă a axonilor de la nivelul nervului optic, inclusiv în cazul edemului papilar cronic.

Chiasma optică

Hemianopsia sau cvadranopsia bitemporală apare din cauza compresiei chiasmei optice dinspre superior sau inferior de aceasta. Cauze frecvente sunt reprezentate de:

- tumori pituitare (vezi p. 591)
- meningioame
- craniofaringioame.

Tractul optic și radiațiile optice

Leziunile tractului optic (rar) determină hemianopsie homonimă (pierderea vederii în câmpul contralateral în cazul ambilor ochi). Leziunile radiațiilor optice determină cvadranopsii homonime. Leziunile lobilor temporali (ex. tumori, infarcte) determină cvadranopsii superioare, iar leziunile lobilor parietali determină cvadranopsii inferioare.

Cortexul occipital

Hemianopsiile homonime sunt determinate de infarctele unilaterale în teritoriul arterei cerebrale posterioare (vezi p. 840). Cortexul macular (situat la nivelul fiecărui pol occipital) vascularizat de către artera cerebrală medie ar putea fi neafectat.

Infarctul bilateral întins al lobului occipital (sindromul de ***top de bazilară***, ocluzia arterei bazilare rostrale), traumatismul sau compresia pot determina ***cecitate corticală*** (sindrom Anton). Pacientul nu poate vedea, dar în mod caracteristic nu realizează sau chiar neagă acest fapt. Reflexul pupilar fotomotor rămâne normal (vezi p. 840).

Pupilele

Există în mod frecvent o mică diferență între dimensiunile fiecărei pupile (până la 1 mm) (***anizocorie fiziologică***), iar acesta nu variază în funcție de nivelul de luminozitate. Pupilele au tendința să devină mai mici și mai neregulate la vârstnici (mioză senilă); anizocoria este mai pronunțată. ***Convergența*** devine mai dificilă odată cu înaintarea în vârstă.

Reactivitatea pupilară la lumină și în cazul fenomenului de acomodație pot fi testate (**Fig. 26.6**). Pentru a testa reflexul pupilar fotomotor ar trebui utilizat un dispozitiv cu lumina puternică (nu lumina de la oftalmoscop!).

Defectul pupilar aferent (DPA). O leziune completă a nervului optic determină apariția unei pupile dilatate și un DPA. În cazul unui DPA stâng:

- Pupila este areactivă la lumină (reflexul direct este absent).
- Reflexul consensual (contricția pupilei drepte atunci când pupila stângă este iluminată) este absent. Totodată, pupila stângă face constricție atunci când lumina este aplicată la nivelul ochiului drept intact, adică reflexul pupilar fotomotor consensual al ochiului drept rămâne intact.

Defectul aferent pupilar relativ (DAPR). Acesta apare în cazul unei afectări incomplete a unui nerv optic comparativ cu celălalt. Un DAPR reprezintă un semn sensibil pentru patologia nervului optic și poate aduce argumente în favoarea unei leziuni a nervului optic, chiar și după recăpătarea vederii. În cazul unui DAPR stâng:

- Reflexele directe și consensuale sunt intacte la nivelul fiecărui ochi însă sunt diferite între ele în ceea ce privește capacitatea de a reacționa.
- Atunci când lumina este mutată intermitent de la un ochi la celălalt, pupila stângă se dilată ușor când este iluminată și apare o constricție ușoară atunci când ochiul drept este iluminat (reflexul consensual este mai bine reprezentat decât cel direct).

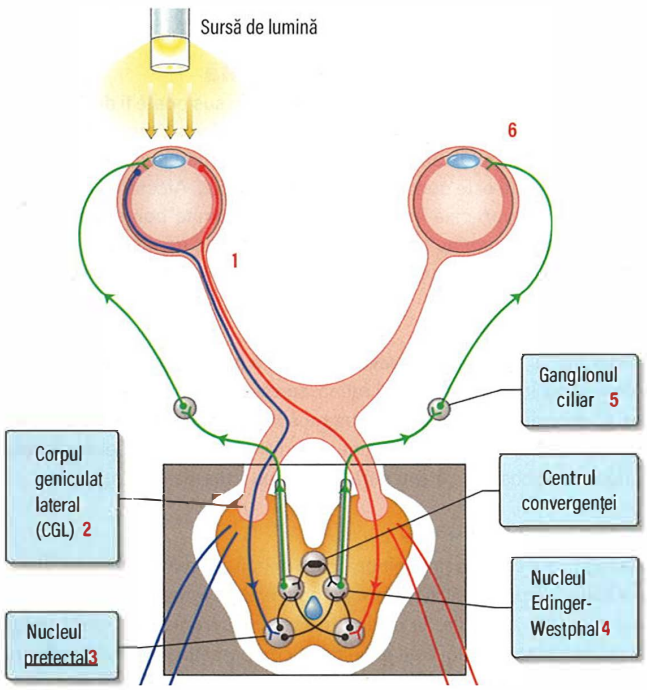


Fig. 26.6 Reflexul pupilar fotomotor. *Calea aferentă*: (1) Lumina activează axonii nervului optic. (2) Axonii (unii dintre ei care au decusat la nivelul chiasmei optice) trec prin fiecare corp geniculat lateral și (3) fac sinapsă la nivelul nucleilor pretectali. *Calea eferentă:* (4) Potențialele de acțiune ajung la nucleii Edinger-Westphal ai nervului III, apoi (5) prin intermediul neuronilor parasimpatici ai nervului III determină (6) constricție pupilară.

Sindromul Horner

Sistemul nervos simpatic inervează ochiul printr-o cale formată din trei neuroni, care își are originea în hipotalamus și coboară prin trunchiul cerebral și de-a lungul măduvei cervicale către rădăcina nervoasă T1, lanțul simpatic paravertebral și, mai departe, prin intermediul peretelui arterei carotide ajunge la nivelul ochiului. O leziune localizată la orice nivel al acestei căi determină sindrom Horner (**Cadranul 26.13**). Acest sindrom este important nu doar din cauza faptului că afectează vederea, ci și deoarece poate indica o patologie gravă subiacentă.

Caracteristicile clinice ale sindromului Horner sunt:

- mioză unilaterală (constricție pupilară)
- îngustarea fantei palpebrale
- scăderea sudorației ipsilateral (care depinde de nivelul leziunii)
- posibilă hiperemie conjunctivală subtilă și enoftalmie.

Mioza este cel mai ușor observată în lumină slabă, deoarece pupila nu se poate dilata și este posibil să fie mai puțin evidentă în lumină puternică.

Pupila miotonică (pupila Holmes-Adie)

Este o pupilă dilatată, frecvent neregulată, mai des întâlnită în cazul femeilor; este frecventă și de obicei unilaterală. Prezintă un răspuns absent (sau foarte lent) la stimularea cu lumină puternică și, de asemenea, o constricție incompletă în cazul convergenței. Acest fapt se datorează denervării de la nivelul ganglionului ciliar, de cauză necunoscută, și nu are o altă semnificație patologică. O pupilă miotonică este uneori asociată cu reflexe osteotendinoase diminuate sau absente.

Pupila Argyll Robertson

Este rar întâlnită la acest moment în practica clinică. Pupila Argyll Robertson este de dimensiuni mici și este neregulată; este fixă la stimularea luminoasă, însă în cazul convergenței apare constricția acesteia. Leziunea este localizată la nivelul trunchiului cerebral în porțiunea care înconjoară apeductul lui Sylvius. Deși anterior era considerată diagnostică pentru neurosifilis, la acest moment este întâlnită doar ocazional la pacienții cu diabet sau scleroză multiplă.

III, IV, VI: Nervii oculomotor comun, trohlear și abducens

Aceștia inervează musculatura extraoculară și afecțiunile care implică acești nervi determină de obicei mișcări oculare anormale și diplopie

? Cadranul 26.13 Cauze ale sindromului Horner

Leziuni hipotalamice, emisferice sau la nivelul trunchiului cerebral
- Infarct cerebral masiv
- Demielinizare la nivelul trunchiului cerebral sau infarct lateral bulbar

Segmentul cervical al măduvei spinării
- Siringomielie și tumori medulare

Rădăcina T1
- Tumoră pulmonară sau tuberculoză apicală
- Coastă cervicală
- Traumatism al plexului brahial

Lanțul simpatic cervical și peretele arterei carotide
- Post intervenție chirurgicală tiroidiană/laringiană/carotidiană
- Disecție de arteră carotidă
- Infiltrare neoplazică
- Simpatectomie cervicală

Altele
- Congenitale
- Cefaleea în ciorchine (cluster), de obicei tranzitorie
- Idiopatice

(vedere dublă), din cauza afectării mișcărilor oculare conjugate. Diplopia poate să apară și în cazul leziunilor locale, de la nivelul orbitei, sau miasteniei gravis.

Examinarea mișcărilor oculare

Mișcările oculare de urmărire (lente) și sacadice (rapide) sunt examinate separat. Examinatorul evaluează capacitatea de a efectua mișcări oculare complete în toate direcțiile și roagă pacientul să indice, dacă este cazul, apariția vederii duble. Mișcările de urmărire bruște, cu intruziuni sacadice (sacade rapide, scurte, intercalate cu mișcări mai lente, de urmărire), mișcările sacadice hipermetrice și nistagmusul pot indica o patologie cerebeloasă sau de trunchi cerebral.

Controlul mișcărilor oculare

Mișcările oculare voluntare, rapide își au originea la nivelul lobilor frontali. Fibrele coboară și se încrucișează în punte, ajungând în final la nivelul centrului pentru privirea pe orizontală (formațiunea reticulată pontină paramediană, PPRF – paramedian pontine reticular formation), în apropierea nucleului nervului VI. Fiecare PPRF primește, de asemenea, aferențe de la:

- cortexul occipital ipsilateral – cale răspunzătoare de urmărirea obiectelor
- nucleii vestibulari – căi care ajustează mișcările oculare în funcție de poziția capului și a gâtului (reflex vestibulo-ocular).

Mișcările oculare laterale conjugate sunt coordonate de fiecare PPRF prin intermediul fasciculului longitudinal medial (FLM; **Fig. 26.7**). Fibrele de la nivelul PPRF au traiect atât către nucleul nervului VI ipsilateral (pentru mușchiul drept lateral) cât și către nucleul nervului III contralateral (pentru mușchiul drept medial și alți mușchi) după încrucișare pe linia mediană, prin intermediul FLM, coordonând ambii ochi pentru mișcările pe orizontală.

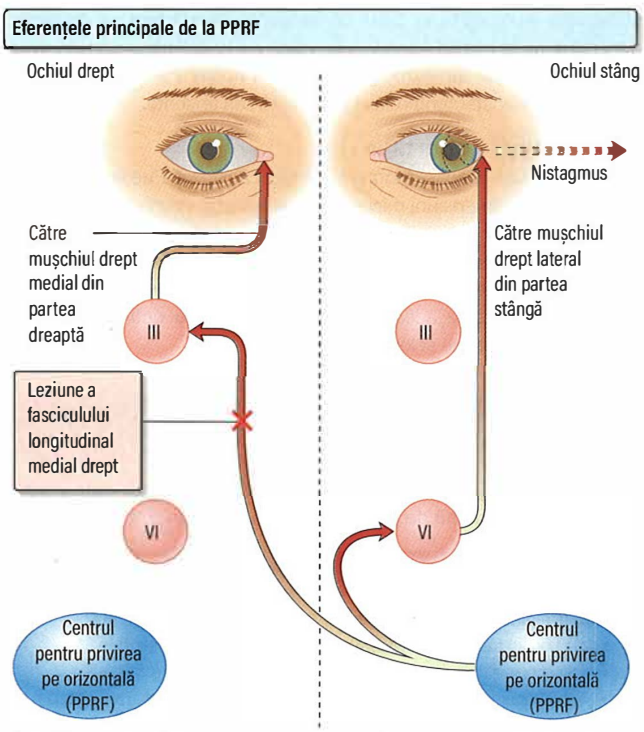


Fig. 26.7 Formatiunea reticulată pontină paramediană (PPRF) și oftalmoplegia internucleară. Impulsuri de la PPRF trec prin intermediul nucleului nervului VI ipsilateral către mușchiul drept lateral (abducție) și, prin intermediul fasciculului longitudinal medial, către nucleul nervului III contralateral și astfel către mușchiul drept medial (adducție). O leziune la nivelul fasciculului longitudinal medial (X) determină lipsa adducției sau o adducție lentă a ochiului drept și nistagmus la nivelul ochiului stâng la privirea laterală către stânga.

Anomalii ale privirii conjugate pe orizontală

O leziune distructivă unilaterală permite ochilor să fie direcționați de către calea contralaterală neafectată. O leziune frontală stângă (ex. un infarct) determină afectarea privirii conjugate pe orizontală, spre dreapta. Într-o leziune acută, ochii sunt adesea deviați de aceeași parte cu leziunea, depășesc linia mediană, astfel că pacientul privește către membrele stângi (neafectate); de obicei, există o hemipareză (dreaptă) contralaterală.

O leziune distructiva unilaterală, localizată la nivelul trunchiului cerebral care afectează PPRF, determină imposibilitatea mișcărilor conjugate pe orizontală, *către* acea parte. Există, de obicei, hemipareză contralaterală, iar privirea pe orizontală este deviată către membrele paralizate.

Oftalmoplegia internucleară

Leziunea la nivelul unui FLM determină oftalmoplegie internucleară (OIN), o tulburare complexă, uzuală a mișcărilor oculare controlate de trunchiul cerebral întâlnită frecvent în scleroza multiplă (SM). Într-o OIN dreaptă există o leziune la nivelul FLM drept (vezi **Fig. 26.7**). La încercarea de a efectua mișcările conjugate pe orizontală către stânga, ochiul drept nu poate face **ad**ducția sau o face lent în comparație cu ochiul care face **ab**ducția. La ochiul stâng se va observa nistagmus în cazul **ab**ducției. Leziunea este localizată de aceeași parte cu ochiul în cazul căruia nu se poate efectua **ad**ducția, nu pe partea ochiului care prezintă nistagmus (evident, unilateral). OIN bilaterală este în majoritatea cazurilor patognomonică pentru SM.

Sindromul unul și jumătate

Infarctul pontin care afectează PPRF, nucleul nervului VI și FLM unilateral determină paralizie ipsilaterală a privirii pe orizontală și OIN, astfel încât abducția ochiului contralateral (cu nistagmus) este singura mișcare oculară pe orizontală posibilă. Mișcările conjugate pe verticală și convergența sunt păstrate deoarece acestea au mecanisme de control nervos diferite.

Reflexele vestibulo-oculare (ale ochilor de păpușă)

Examinarea are o valoare diagnostică în cazul comei (vezi p. 236) și în evaluarea vertijului (vezi p. 816).

Anomalii ale privirii pe verticală

Afectarea mișcărilor conjugate pe verticală în sus poate fi determinată de leziuni localizate la nivelul mezencefalului dorsal, precum ar fi pinealomul sau infarctul. Când reflexul pupilar fotomotor este și el afectat, această entitate este denumită sindrom Parinaud. Afectarea mișcărilor conjugate pe verticală în sus apare și în anumite boli degenerative (ex. paralizia supranucleară progresivă). Un grad de afectare a privirii pe verticală în sus apare și ca urmare a procesului normal de îmbătrânire.

Nistagmusul

Nistagmusul reprezintă o oscilație ritmică a mișcărilor oculare; este un semn al bolilor care afectează retina, cerebelul şi/sau sistemul vestibular și conexiunile acestora. Nistagmusul este ***sacadic*** sau ***pendular***. Nistagmusul trebuie să fie susținut la privirea binoculara pentru a avea valoare diagnostică; câteva bătăi la privirea extremă sunt normale.

Nistagmusul sacadic

Nistagmusul sacadic (întâlnit de obicei în boli neurologice) reprezintă o oscilație rapidă/lentă. Acesta este observat în leziuni vestibulare, ale nervului VIII, localizate la nivelul trunchiului cerebral sau cerebelului. Direcția nistagmusului este definită de componenta rapidă, o încercare reflexă de a corecta mișcarea primară, lentă.

- ***Nistagmusul sacadic orizontal sau rotator*** poate fi de origine fie periferică (vestibulară), fie centrală (nervul VIII, trunchi cerebral, cerebel și conexiuni ale acestora).
  - În leziunile periferice, nistagmusul este de obicei acut și tranzitoriu (minute sau ore) și este asociat cu vertij sever, pozițional.

- În leziunile centrale, nistagmusul tinde să fie de durată lungă (săptămâni, luni sau mai mult). Vertijul determinat de leziunile centrale tinde să dispară după zile sau săptămâni, durata nistagmusului depășind acest timp.
- ***Nistagmusul sacadic vertical*** este în mod tipic determinat de leziuni centrale.
- ***Nistagmus sacadic cu bătaie în jos*** reprezintă o raritate și este determinat de leziuni localizate în jurul foramen magnum (ex. meningiom, ectopie cerebeloasă).

Nistagmusul pendular

Mișcările pendulare sunt mișcări de „du-te-vino", similare ca viteză și amplitudine. Nistagmusul pendular este de obicei vertical și este prezent la privirea în toate direcțiile. Cauzele sunt în general oculare (ex. fixare vizuală deficitară din cauza tulburării de vedere de lungă durată, severă) sau congenitale.

III: Leziunile nervului oculomotor comun

Nucleul nervului oculomotor comun este localizat ventral de apeductul de la nivelul mezencefalului. Inervează patru mușchi extraoculari (drept superior, drept inferior, drept medial și oblic inferior) și ridicătorul pleoapei superioare (care ridică pleoapa), și determină constricția parasimpatică a pupilei. Cauzele care determină o leziune de nerv III sunt enumerate în **Cadranul 26.14.**

Semnele unei paralizii complete de nerv III includ:

- ptoză completă unilaterală (scădere de forță musculară a mușchiului ridicător)
- devierea infero-externă a globului ocular (datorită acțiunii mușchilor drept lateral și oblic superior)
- pupilă fixă și dilatată.

Pacienții nu acuză diplopie deoarece pleoapa ptozată acoperă efectiv ochiul. Cruțarea pupilei indică faptul că fibrele parasimpatice nu sunt lezate; acestea sunt distribuite într-un mănunchi subțire la suprafața nervului, așadar pupila este de dimensiune și cu reactivitate normale. Infarctul de nerv III datorat diabetului zaharat este, de obicei, nedureros și nu afectează pupila, spre deosebire de compresia determinată de un anevrism de arteră comunicantă posterioară.

IV: Leziunile nervului trohlear

Nervul trohlear inervează mușchiul oblic superior. Pacientul afirmă diplopie torsională (două obiecte la un anumit unghi) la încercarea de a privi în jos (ex. la coborât scări); capul este înclinat în partea opusă. Cea mai frecventă cauză este reprezentată de traumatismul cranian, adesea fiind prezentă pareza bilaterală de nerv trohlear.

Leziunile nervului abducens

Nervul abducens inervează mușchiul drept lateral (abducție). Leziunile determină diplopie orizontală la privirea la distanță, care este maximală când privește de aceeași parte cu leziunea. Globul ocular nu poate face abducția completă și poate fi vizibilă esotropia (devierea globului ocular spre interior) în poziție primară.

Nervul VI are un traiect intracranian lung. Poate fi lezat la nivelul trunchiului cerebral (ex. SM sau infarct). În caz de presiune intracraniană crescută, acesta este comprimat pe vârful porțiunii pietroase a osului temporal (poate fi bilateral). Teaca nervului poate fi infiltrată de către procese tumorale, în mod particular de către carcinomul nazofaringian. În cazul diabetului poate să apară ischemia microvasculară a nervului, cu debut acut, urmată de recuperare pe parcursul a 3 luni în cele mai multe dintre cazuri.

? Cadranul 26.14 Câteva cauze pentru o leziune de nerv III

- Anevrism al arterei comunicante posterioare
- Infarct al nervului III, ex. diabet, aterom
- Herniere de lob temporal
- Infarct mezencefalic
- Tumoră mezencefalică (primară sau secundară)

Oftalmoplegia externă completă

Oftalmoplegia externă completă descrie prezența unui glob ocular imobil determinat de paralizia nervilor III, IV și VI secundară afectării apexului orbitei (ex. de către metastaze) sau sinusului cavernos (ex. de către meningiom sau tromboză de sinus).

Encefalopatia Wernicke datorată deficienței de tiamină (vezi p. 891) poate determina o tulburare complexă de mișcare a globului ocular sau oftalmoplegie completă, ceea ce s-ar putea întâmpla și în cazul bolilor care afectează joncțiunea neuro-musculară, precum miastenia gravis, botulismul și în cazul unor miopatii sau tulburări metabolice.

V: Nervul trigemen

Nervul trigemen este nervul cranian cu cele mai mari dimensiuni; este în principal un nerv senzitiv, având o componentă motorie care inervează mușchii masticatori.

Fibrele senzitive (**Fig. 26.8**; vezi, de asemenea, **Figurile 26.13** și **26.14**) ale celor 3 ramuri – oftalmică (V_1), maxilară (V_2) și mandibulară (V_3) – au traiect către ganglionul trigeminal (Gasserian) de la nivelul apexului porțiunii pietroase a osului temporal. Fibrele ascendente care transmit sensibilitatea tactilă fină ajung la nivelul nucleul nervului V din punte. Fibrele descendente centrale care conduc sensibilitatea dureroasă și termică formează tractul spinal al nervului V, care se termină la nivelul nucleului spinal al nervului V care se extinde de la nivelul bulbului până la nivelul măduvei cervicale.

Caracteristicile clinice ale unei leziuni a nervului V

O leziune completă a nervului V determină tulburare de sensibilitate la nivelul feței, scalpului anterior de vertex, două treimi anterioare ale limbii și mucoasei bucale; mandibula deviază către partea leziunii când gura este deschisă (fibrele motorii). Diminuarea reflexului cornean este un semn precoce și câteodată izolat al unei leziuni a nervului V.

Etiologie

- ***Patologiile care afectează trunchiul cerebral*** (infarct, demielinizare sau tumoră) pot afecta nucleul, căile care deservesc sensibilitatea tactilă fină și căile spinotalamice fiind uneori afectate diferit.

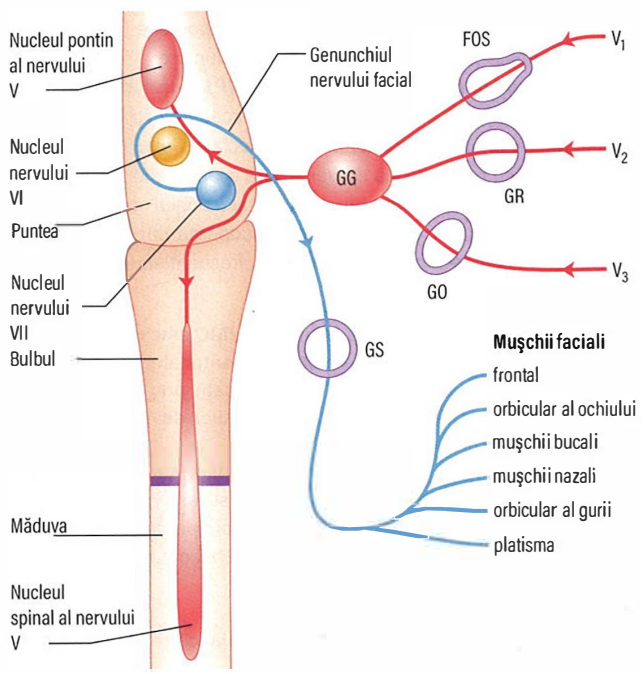


Fig. 26.8 Fibrele aferente senzitive ale nervului V (roșu) și fibrele eferente motorii ale nervului VII (albastru). GO, gaura ovală; GR, gaura rotundă; GG, ganglionul gasserian; GS, gaura stilomastoidiană; FOS, fisura orbitală superioară.

- ***Tumorile de unghi pontocerebelos*** (neurinom de acustic sau meningiom) pot comprima nervul şi, de asemenea, pot afecta nervii VII şi VIII, determinând paralizie facială şi surditate.
- Patologia de sinus cavernos şi de bază de craniu (tumoră sau infecţie) poate afecta ganglionul şi ramurile proximale
- Ramurile periferice pot fi afectate individual, ex. sindromul „bărbiei amorţite" observat la pacienţii cu cancer de sân şi determinări secundare la nivelul mandibulei.

Nevralgia trigeminală

Nevralgia trigeminală este discutată împreună cu durerea facială (vezi p. 852).

Neuropatia senzitivă trigeminală

Aceasta determină pierdere de sensibilitate la nivel facial, unilaterală, gradual progresivă şi parestezii cu caracter de furnicătură, cu imagistică normală. Această afecţiune este probabil heterogenă din punct de vedere etiologic dar poate avea o bază autoimună, inflamaţia ganglionului trigeminal apărând mai ales în asociere cu boala mixtă şi nediferenţiată de ţesut conjunctiv şi sindromul Sjögren primar.

VII: Nervul facial

Nervul VII este un nerv motor de dimensiuni crescute, inervând muşchii răspunzători de expresia facială. Acesta asigură fibre pentru sensibilitatea gustativă din cele două treimi anterioare ale limbii prin intermediul nervului coarda timpanului şi inervează muşchiul scăriţei. Nervul VII (vezi **Fig. 26.8**) îşi are originea la nivelul nucleului său din punte şi iese din cutia craniană prin gaura stilomastoidiană. Neuronii din fiecare nucleu al nervului VII care inervează porţiunea superioară a feţei (în principal frontală) primesc inervaţie supranucleară bilaterală.

Paralizia facială unilaterală

Leziunile de neuron motor central (NMC). Acestea determină paralizia porţiunii inferioare a feţei pe partea opusă. Porţiunea frontală este cruţată: ridurile de expresie de la nivelul frunţii sunt păstrate; închiderea ochilor şi clipitul sunt neafectate. Cel mai precoce semn este reprezentat de efectuarea cu dificultate a unor mişcări pe o parte a feţei: de exemplu arătarea dinţilor. Uneori, mişcările emoţionale spontane (ex. zâmbetul) sunt relativ păstrate comparativ cu mişcările voluntare.

Leziunile de neuron motor periferic (NMP). O leziune de nerv VII, periferică, unilaterală, completă determină scăderea forţei musculare (ipsilaterale) a tuturor muşchilor expresiei faciale. Colţul gurii coboară; apare scurgerea unilaterală a salivei. Apare scăderea forţei musculare la încruntarea frunţii şi închiderea ochilor. Dacă ochiul nu se închide pe parcursul somnului, corneea rămâne neacoperită şi apar ulceraţiile. Sensibilitatea gustativă este, de asemenea, frecvent afectată.

Cauze de paralizie facială

Cea mai frecventă cauză a unei leziuni de NMC este accidentul vascular cerebral emisferic cu hemipareză contralaterală. Topografia leziunilor localizate inferior poate fi identificată prin asocierea între scăderea de forţă musculară cu caracteristici de paralizie facială periferică şi alte semne suplimentare.

Puntea. La acest nivel nervul VII înconjoară nucleul nervului VI (abducens) (vezi Fig. 26.8), determinând paralizie a muşchiului drept lateral (vezi p. 813) asociată cu paralizie facială periferică unilaterală. Când sunt afectate PPRF şi tractul corticospinal din apropiere, există o combinaţie de:

- paralizie facială periferică
- paralizia mişcărilor conjugate pe orizontală (către leziune)
- hemipareză contralaterală.

Cauzele includ tumorile pontine (ex. gliom), SM şi infarctul.

Unghiul pontocerebelos (UPC). Nervii V, VI şi VIII localizaţi în proximitate sunt comprimaţi alături de nervul VII în UPC; de exemplu, de către neurinomul acustic, meningiom sau metastaze.

Stânca osului temporal. Nervul poate fi afectat la nivelul canalului osos al facialului, unde este poziţionat ganglionul geniculat senzitiv (primeşte fibre pentru gust din două treimi anterioare ale limbii prin intermediul nervului coarda timpanului). Pe lângă paralizie facială periferică, leziunile în această regiune produc:

- pierderea gustului în doua treimi anterioare ale limbii
- hiperacuzie (distorsiunea zgomotelor puternice – paralizia muşchiului scăriţei.

Cauzele includ:

- paralizia Bell
- traumatismul
- infecţia urechii medii
- Herpes zoster (sindromul Ramsay Hunt; vezi p. 815).

Baza craniului, glanda parotidă şi la nivel facial. Nervul facial poate fi comprimat de tumorile de bază de craniu şi în boala Paget a osului. Ramurile nervului VII pot fi afectate de tumorile de glandă parotidă în traiectul acestora la nivelul glandei parotide, şi de sarcoidoză (vezi p. 985) sau traumatisme.

Paralizia Bell

Această paralizie facială acută comună (incidenţa de 37 la 100.000) este considerată a fi datorată infecţiei/reactivării virale (de obicei cu herpes simplex) determinând edematierea nervului în canalul îngust al facialului de la nivelul stâncii osului temporal. Paralizia facială periferică unilaterală se instalează într-un interval de 24–48 ore, uneori cu pierderea sau alterarea gustului, şi hiperacuzie. Durerea retroauriculară este frecventă la debut. Pacienţii, de obicei, suspectează un accident vascular cerebral şi pot fi foarte neliniştiţi. Este de obicei raportată alterarea vagă a sensibilităţii faciale, cu toate că examinarea sensibilităţii este normală.

Diagnosticul este realizat pe baza examenului clinic şi, de obicei, nu sunt recomandate investigaţii. Urechea (şi pavilionul) ar trebui examinată pentru vezicule (vezi sindromul Ramsay Hunt mai jos), pentru scăderea acuităţii auditive sau pentru a evidenţia prezenţa unei patologii locale precum colesteatomul sau otita malignă externă; tumorile parotidiene ar trebui să fie excluse. Afectarea altor nervi cranieni indică faptul că paralizia facială nu este datorată paraliziei Bell. Boala Lyme poate fi cauza unui sfert dintre cazurile de paralizie facială în zonele endemice iar seroconversia HIV este cea mai frecventă cauză în unele părţi ale Africii.

Fenomenul Bell reprezintă mişcarea conjugată în sus a globilor oculari, care este prezentă în mod fiziologic când ochii se închid. Aceasta este accentuată şi vizibilă odată cu pareza de orbicular al ochiului.

Tratamentul şi prognosticul

Recuperarea completă sau aproape completă, pe parcursul a 4–12 săptămâni, are loc la aproximativ 85% dintre pacienţi, chiar fără un tratament specific. Pacienţii ar trebui reasiguraţi că prognosticul este bun şi că această afecţiune este puţin probabil sa reapară.

Incapacitatea de a clipi în paralizia facială severă poate conduce la apariţia keratitei de expunere. Folosirea unguentelor lubrifiante oftalmice este deseori necesară, iar pacienţii ar trebui sfătuiţi să panseze cu atenţie ochiul închis pe parcursul nopţii. În cazul unei paralizii faciale severe cu inabilitate completă de a închide ochiul, evaluarea oftalmologică precoce este necesară şi tarsorafia laterală şi/sau inserţia unei greutăţi din aur în pleoapa superioară pot fi necesare până la momentul în care are loc recuperarea.

Tratamentul cu corticosteroizi iniţiat precoce (prednisolon 50 mg pentru 10 zile) îmbunătăţeşte rezultatul dacă este început în primele 72 ore de la debut. Ultimele dovezi nu susţin folosirea agenţilor antivirali.

Recuperarea durează uneori până la un an dacă axonii trebuie sa se regenereze mai degrabă decât doar să se remielinizeze, caz în care reinervarea aberantă a musculaturii faciale (ex. mişcări involuntare orale asociate cu clipitul) reprezintă o complicaţie tardivă frecventă. Chirurgia plastică poate fi folositoare când recuperarea nu este

completă. Paralizia Bell reapare rar; dar dacă se întâmplă, acest fapt trebuie să îndemne la căutarea unei cauze alternative.

Sindromul Ramsay Hunt

Reprezintă infecția cu herpes zoster („zona") a ganglionului geniculat. Apare o pareză facială periferică (identică cu pareza facială Bell) cu vezicule în jurul meatului auditiv extern și/sau palatului moale (ramuri senzitive ale nervului facial). Este posibilă apariția surdității și a vertijului/instabilității posturale. Recuperarea completă este mai puțin probabilă decât în pareza facială periferică Bell. Se administrează de obicei tratament antiviral (aciclovir/valaciclovir) asociat cu tratament cortizonic.

Pareza facial periferică bilaterală

Pareza facială periferică bilaterală este rară, reprezentând mai puțin de 1% dintre cazurile de pareză facială, dar spre deosebire de pareza facială unilaterală, are mai frecvent o cauză subiacentă identificabilă. În mod paradoxal, adeseori pareza facială bilaterală este mai puțin evidentă clinic în comparație cu pareza unilaterală, deoarece nu există asimetrie facială.

Cauzele includ:

- infecții:
  - boala Lyme (pareză facială bilaterală în 25% dintre cazuri – sindrom Bannwarth)
  - virale: seroconversia în infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul Epstein–Barr
  - mastoidită (bilaterală)
  - difteria și botulismul (rare)
- sarcoidoza
- traumatisme și tumori ale bazei de craniu
- leziuni pontine (ex. glioame)
- boli neuromusculare (pareza facială este parte a slăbiciunii musculare mai generalizate:
  - sindromul Guillan–Barré
  - miastenia gravis
  - distrofia miotonică și distrofia facioscapulohumerală
- cauze congenitale și genetice (mutațiile genei gelsolinei).

Hemispasmul facial

Hemispasmul facial (HSF) este un spasm unilateral neregulat, nedureros al mușchilor faciali, ce survine de obicei după vârsta mijlocie. Afectează inițial mușchiul orbicular al ochiului și de obicei progresează treptat pe parcursul anilor, implicând alți mușchi faciali de aceeași parte. Variază ca severitate, de la o formă ușoară la o formă severă, desfigurantă.

HSF este de obicei cauzat de compresia zonei de intrare a rădăcinii nervului facial, în general de structuri vasculare precum arterele vertebrale sau artera bazilară sau ramurile lor (mecanism similar cu al nevralgiei de trigemen; vezi p. 852). În aproximativ 1% din cazuri, HSF este cauzat de procese expansive, inclusiv tumori, localizate în unghiul pontocerebelos.

Ocazional HSF poate surveni împreună cu nevralgia unilaterală de trigemen, un simptom precedându-l de obicei pe celălalt: combinație denumită *„tic convulsiv"*. Paroxismele de durere și spasm survin independent. Se identifică de obicei o cauză compresivă, cum ar fi o buclă vasculară sau altă leziune structurală.

Tratament

Cazurile ușoare nu necesită tratament. La ora actuală tratamentul standard este reprezentat de injectarea de toxină botulinică la nivelul mușchilor afectați, o dată la 3–4 luni. Medicamentele (ex. carbamazepina) au o utilitate restrânsă. Decompresia nervului facial în unghiul pontocerebelos este uneori utilă. Decompresia chirurgicală a nervului facial în fosa posterioară presupune interpunerea unui burete neresorbabil între nerv și orice buclă vasculară adiacentă identificată în timpul intervenției chirurgicale. Procedura duce la remisiunea completă a simptomelor în până la 90% din cazuri dar există riscul apariției unei pareze faciale sau a surdității.

Alte mișcări faciale involuntare

Miokimia orbicularului ochiului este o tresărire iritativă supărătoare ce implică de obicei pleoapa inferioară. Este un fenomen normal dar uneori poate cauza anxietate. Miokimia facială mai extinsă poate fi cauzată de leziuni intrinseci ale trunchiului cerebral.

Ticurile și diskinezia tardivă implică frecvent mușchii faciali și periorali (vezi p. 863).

Blefarospasmul este o formă de distonie focală ce afectează mușchiul orbicular al ochiului (vezi p. 863).

VIII: Nervul vestibulocohlear

Fibrele auditive provenite de la ganglionul spiral Corti localizat în interiorul cohleei fac sinapsă la nivelul nucleilor cohleari din punte. Fibrele de la acești nuclei se încrucișează și au traseu ascendent în cadrul lemniscului lateral către corpii geniculați mediali și ulterior către cortexul temporal.

Simptomele unei leziuni a nervului cohlear constau în surditate și tinnitus (vezi p. 907). Surditatea neurosenzorială poate fi deosebită de cea de transmisie prin teste bazate pe utilizarea diapazonului, ex. proba Rinné și proba Weber (utilizând un diapazon de 256 Hz și nu unul de 128 Hz; vezi p. 903).

Investigații esențiale pentru leziunile cohleare

- Audiograma tonală și determinarea pragului auditiv la sunete pure.
- Potențialele evocate auditive (înregistrarea răspunsurilor generate de zgomote asemănătoare unor clicuri transmise prin intermediul unor electrozi plasați pe scalp; localizarea leziunilor se stabilește pe baza aspectului răspunsurilor).

Cauze de surditate

Acestea sunt listate în **Cadranul 26.15** și **Cadranul 27.2**.

Vertijul și sistemul vestibular

Sistemul vestibular al urechii interne detectează mișcările capului și are trei funcții principale:

- să stabilizeze privirea în timpul mișcărilor capului, ex: privirea înainte în timpul alergării (reflexul vestibulo-ocular)
- să controleze postura și echilibrul
- să faciliteze percepția orientării și mișcării.

? Cadranul 26.15 Câteva cauze de vertij și hipoacuzie

Afecțiuni	Simptomatologie
Vertij pozițional paroxistic benign	V
Neuronită vestibulară	V
Boală Ménière	V, H
Intoxicație cu alcool sau medicamente antiepileptice	V
Leziuni cerebeloase	V
Crize epileptice parțiale (lob temporal)	V
Migrenă	V+ fonofobie
Ischemie la nivelul trunchiului cerebral	V, ocazional H
Scleroză multiplă	V, ocazional H
Oreion, rubeolă în perioada intrauterină și sifilis congenital	H
Vârstă avansată (presbiacuzie) și otoscleroză	H
Traume sonore	H
Afecțiuni congenitale, ex: sindrom Pendred	H
Gentamicină, Furosemid	V, H
Afecțiunii ale urechii medii și externe	V, H
Leziuni de unghi pontocerebelos, ex: neurinom de acustic	V, H
Meningita carcinomatoasă, sarcoidoza și meningita tuberculoasă	V, H

H, hipoacuzie; V, vertij.

Impulsurile nervoase generate de mișcarea celulelor ciliare din cele trei canale semicirculare detectează mișcarea capului în cele trei planuri (rotire în jurul axelor proprii: de viraj/de înclinare/de rostogolire). Echilibrul este menținut prin integrarea informațiilor provenite de la:

- sistemul vestibular
- sistemul vizual
- sistemul somatosenzorial – informații proprioceptive provenite de la membre, trunchi și gât.

Principalele simptome ale leziunilor vestibulare sunt vertijul și pierderea echilibrului.

Vertijul

Vertijul reprezintă iluzia mișcării unei persoane sau a mediului înconjurător, în mod caracteristic tipul mișcării fiind de rotație, și trebuie diferențiat de alte cauze de amețeală nespecifică. Vertijul poate fi descris pacienților ca fiind similar senzației pe care cineva o resimte atunci când se dă jos dintr-un carusel sau atunci când se învârte pe loc și apoi brusc se oprește.

Vărsăturile însoțesc frecvent vertijul de orice cauză. Vertijul este întotdeauna accentuat de mișcările capului iar pacienții preferă să rămână nemișcați și să mențină privirea fixă. Mersul este nesigur. Nistagmusul este principalul semn clinic (vezi p. 812).

Pacientul amețit

Atunci când un pacient acuză „amețeală" se impune o anamneză atentă, simptomatologia putând fi cauzată de:

- vertij
- senzație pre-sincopală generată de hipoperfuzie cerebrală tranzitorie, ex. senzația de cap ușor în ortostatism
- nesiguranță în mers sau dezechilibru, ex. afecțiuni cerebeloase sau ale stabilității posturale
- „amețeală" nespecifică, ex. indusă de medicamente sau de anxietate și hiperventilație.

Cauze de vertij

Vertijul indică o disfuncție a aparatului vestibular sau a trunchiului cerebral și a căilor nervoase asociate (vezi Cadranul 26.15). Cauze:

- ***Cauzele periferice*** (sistemul vestibular) sunt comune. Surditatea și tinitusul asociate vertijului indică afectarea urechii sau a nervului cohlear (vezi p. 903).
- ***Cauzele centrale*** (trunchiul cerebral și conexiunile sale) sunt mai rare. Alte manifestări clinice, precum diplopia, deficitul motor, semnele cerebeloase sau parezele de nervi cranieni, pot fi de ajutor pentru stabilirea localizării leziunii.

Afecțiuni (vestibulare) periferice

Afecțiunile vestibulare sunt prezentate pe larg într-un alt capitol (vezi p. 907). Atât durata și frecvența atacurilor, cât și factorii declanșatori ajută medicul să selecteze pe baza anamnezei diferite etiopatogenii. Abilitatea de a efectua o manevră Hallpike, un test de mișcare rapidă a capului („head impulse test") și o manevră Epley de repoziționare a particulelor sunt abilități indispensabile pentru toți clinicienii (vezi p. 906; **Fig. 26. 9** și vezi **Fig. 27. 9**).

Cel mai frecvent întâlnite afecțiuni vestibulare care se manifestă prin vertij sunt:

- ***vertijul pozițional paroxistic benign (VPPB)*** – atacuri frecvente ce durează numai câteva secunde (vezi p. 906)
- ***neuronita vestibulară*** – debut acut, durată de zile sau săptămâni; fără recurențe
- ***boala Ménière*** – atacuri recurente ce durează minute sau ore, de obicei însoțite de hipoacuzie, tinitus și o senzație de ureche „înfundată"
- ***traumatisme*** – disfuncție vestibulară după un traumatism cranian.

Cauze centrale de vertij

Vertijul poate fi o manifestare a unor afecțiuni ale trunchiului cerebral, incluzând:

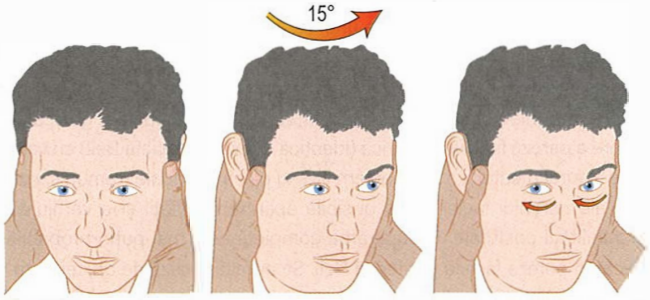


Fig. 26.9 Testul de mișcare rapidă a capului („Head impulse test"). Atunci când este examinată partea sănătoasă, un pacient poate menține privirea fixă pe un obiect amplasat la distanță în timp ce examinatorul efectuează o mișcare de rotație rapidă de aproximativ 15° a capului pacientului. Dacă există o disfuncție vestibulară unilaterală, pacientul nu poate menține privirea fixă asupra țintei și poate fi observată apariția unei mișcări oculare voluntare (o sacadă) către țintă după efectuarea mișcării de rotație (partea dreaptă a figurii). Este esențial ca mișcarea de rotație să fie efectuată cât mai rapid posibil; în caz contrar, mișcările oculare lente de urmărire vor compensa mișcarea de rotație.

- ***infarctele ce interesează nucleii vestibulari*** din bulbul rahidian (ex. sindromul lateral bulbar)
- ***demielinizarea*** ce implică trunchiul cerebral
- ***procesele expansive de fosă posterioară*** – ex. tumori, hemoragii sau malformații vasculare
- ***migrena vestibulară*** (vezi p. 850) – durează ore, survine o dată la câteva săptămâni sau luni
- ***procese expansive de unghi ponto-cerebelos*** și tumorile ce comprimă nervul vestibular (tehnic, acestea ar trebui clasificate drept afecțiuni „periferice", dar sunt diferite de afecțiunile aparatului vestibular)
- ***medicamente*** – ex. toxicitatea anticonvulsivantelor și alcoolul.

Deși ocazional vertijul poate să survină ca simptom unic în afecțiunile trunchiului cerebral, de obicei este doar o componentă a unui tablou clinic mai complex, fiind asociat cu alte simptome sau semne clinice. Nucleii și tracturile trunchiului cerebral sunt împachetate strâns într-un spațiu mic și majoritatea proceselor patologice afectează multiple căi neurale contigue, ducând spre exemplu la apariția diplopiei, a tulburărilor de oculomotricitate, a prezelor de nervi cranieni, a semnelor cerebeloase sau a hemiparezei.

Tumorile de unghi ponto-cerebelos cu creștere lentă, cum ar fi schwanoamele de nerv vestibular, pot cauza vertij dar această eventualitate este rară în absența surdității și a tinitusului unilaterale.

Investigații uzuale pentru probleme vestibulare

Examinarea clinică la patul pacientului este de obicei suficientă pentru a stabili un diagnostic în majoritatea cazurilor:

- examinarea mișcărilor oculare pentru nistagmus (vezi p. 812)
- evaluarea auzului și examinarea otoscopică a urechii (vezi p. 815)
- testul de mișcare rapidă a capului – pentru evaluarea reflexului vestibulo-ocular (VOR, vestibulo-ocular reflex) și identificarea unei disfuncții vestibulare unilaterale
- manevra Hallpike – un test de poziționare pentru a stimula canalul semicircular posterior și a declanșa un atac de VPPB (vezi **Fig. 27.9**).

Evaluarea de specialitate este uneori necesară pentru a evalua funcția vestibulară și auzul. Aceasta include:

- testul caloric – irigarea meatului acustic extern cu apă rece și ulterior caldă pentru a stimula canalul semicircular orizontal și a induce nistagmus; funcția labirintică este testată pentru fiecare ureche separat
- electro-nistagmografia – pentru a cuantifica și caracteriza nistagmusul în diferite condiții, ex. într-un scaun care se rotește
- posturografia – evaluarea balansului corpului pe o platformă în mișcare

- audiograme tonale
- IRM de înaltă performanță – oferă cea mai bună imagistică structurală a trunchiului cerebral și unghiului pontocerebelos și este utilă atunci când se suspectează o cauză centrală a vertijului.

Neuronita vestibulară

Neuronita vestibulară este o problemă frecventă dar puțin înțeleasă. Reprezintă un atac acut de vertij izolat și nistagmus, frecvent însoțite de vărsături, fiind considerat secundar unor infecții virale. Manifestările clinice durează câteva zile sau săptămâni, sunt auto-limitate și rareori reapar. Neuronita vestibulară este uneori urmată de VPPB (vezi p. 906). Surditatea este absentă. Tratamentul de fază acută constă în sedative vestibulare. Simptome similare pot fi cauzate de SM sau leziuni vasculare ale trunchiului cerebral. Survin de obicei și alte semne.

Nervii cranieni inferiori IX, X, XI, XII

Nervii glosofaringian (perechea a IX-a), vag (perechea a X-a) și accesor (perechea a XI-a) au originea la nivelul bulbului rahidian și părăsesc cutia craniană prin gaura jugulară. Nervul hipoglos (perechea a XII-a) are originea la nivelul bulbului rahidian și părăsește baza de craniu prin gaura hipoglosului. În afara cutiei craniene, cei patru nervi cranieni sunt localizați unul lângă celălalt, în proximitatea arterei carotide și a trunchiului simpatic.

Nervul glosofaringian (perechea a IX-a)

Acest nerv este în principal senzitiv, conducând informații senzitive și gustative de la nivelul treimii posterioare a limbii și faringelui (calea aferentă a reflexului faringian). Fibrele motorii inervează câțiva mușchi faringieni iar fibrele parasimpatice inervează glanda parotidă.

Nervul vag (perechea a X-a)

Nervul vag este un nerv mixt, în principal motor, care inervează mușchii striați ai faringelui (calea eferentă a reflexului faringian), laringele (inclusiv corzile vocale prin intermediul nervului laringeu recurent) și esofagul superior. Include fibre senzitive ce conduc informații de la nivelul laringelui. Fibrele parasimpatice inervează cordul și viscerele abdominale.

Nervul accesor (perechea a XI-a)

Nervul accesor, un nerv motor complex, inervează mușchii trapez și sternocleidomastoidian.

Nervul hipoglos (perechea a XII-a)

Nervul hipoglos este un nerv motor ce inervează mușchii limbii.

Leziunile perechilor IX și X de nervi cranieni

Principalele cauze ale leziunilor perechilor IX, X, XI, XII de nervi cranieni sunt listate în **Cadranul 26.16**.

Leziunile izolate ale nervilor IX și X sunt rare deoarece afecțiunile găurii jugulare afectează ambii nervi și uneori și nervul XI.

O leziune unilaterală a nervului IX produce tulburare de sensibilitate pe aceeași parte a faringelui și este greu de recunoscut atunci când este izolată. O pareză de nerv X duce la imposibilitatea ridicării voluntare sau reflexe a palatului moale (care este tracționat de partea opusă) și a corzilor vocale ipsilaterale.

Leziunile bilaterale ale nervilor IX și X determină slăbiciune musculară la nivelul palatului, tulburare de sensibilitate la nivelul palatului, abolirea reflexului faringian, disfonie și senzație de sufocare cu refluare nazală a lichidelor. ***Paralizia bulbară (sindromul bulbar)*** este un termen general ce descrie slăbiciunea musculaturii palatului, faringelui și limbii cauzată de afecțiuni ale NMP sau ale musculaturii.

Leziunile nervului laringeu recurent. Paralizia acestei ramuri a fiecărui nerv vag determină răgușeală (disfonie) și imposibilitatea de a tuși cu putere, exploziv („tuse bovină"). Nu există slăbiciune musculară vizibilă a palatului. Paralizia corzilor vocale se decelează endoscopic. Leziunile acute bilaterale (ex. postoperator) determină obstrucție respiratorie – o urgență.

Nervul laringeu recurent stâng (efectuează o buclă sub artera aortă) este lezat mai frecvent decât nervul laringeu recurent drept.

Cauzele leziunilor nervului laringeu recurent includ:

- tumorile primare mediastinale (ex. timomul)
- extensia secundară a carcinomului bronșic
- anevrismul de aortă
- traumatismele asociate intervențiilor chirurgicale în regiunea gâtului sau toracelui.

Cadranul 26.16 Principalele cauze ale leziunilor perechilor de nervi cranieni IX, X, XI, XII

La nivelul trunchiului cerebral
- Infarct
- Siringobulbie
- Boala neuronului motor (fibre motorii)

În zona bazei craniului
- Carcinom nazofaringian
- Tumori de glomus
- Neurofibrom
- Tromboză de venă jugulară
- Traumatisme

La nivelul gâtului și nazofaringelui
- Carcinom nazofaringian
- Metastaze
- Disecție de arteră carotidă (XII)
- Biopsie ganglionară în triunghiul posterior

Leziunile perechii XI de nervi cranieni

Leziunile nervului XI determină paralizia mușchilor sternocleidomastoidian (rotația capului și a gâtului către partea opusă) și trapez (ridicarea umărului). Secționarea nervului (ex. după biopsia ganglionară în triunghiul posterior al gâtului) este urmată de durere nevralgică persistentă.

Leziunile perechii XII de nervi cranieni

Leziunile de NMP ale nervului XII duc la paralizie unilaterală a limbii asociată cu atrofie și fasciculații. În protruzie limba deviază către partea paralizată. Leziunile bilaterale supranucleare (NMC) determină mișcări lente, limitate ale limbii și rigiditatea limbii care nu mai poate efectua mișcări de protruzie. Fasciculațiile sunt absente.

Sindromul bulbar și pseudobulbar

Sindromul bulbar

Reprezintă paralizia de cauză periferică (leziuni de NMP) a mușchilor inervați de nervii cranieni cu nuclei localizați la nivelul bulbului rahidian. Paralizia mușchilor bulbari este cauzată de afecțiuni ale nucleilor nervilor cranieni inferiori, de leziuni ale perechilor IX, X și XII de nervi cranieni (vezi **Cadranul 26.16**), de disfuncția joncțiunilor neuromusculare ale acestor mușchi (ex. miastenia gravis, botulismul) sau de afecțiuni intrinseci ale mușchilor (ex: distrofii).

Sindromul pseudobulbar

Descrie leziunile bilaterale supranucleare (NMC) ale nervilor cranieni inferiori ce determină slăbiciunea musculaturii limbii și a mușchilor faringieni. Întrucât acest tablou clinic seamănă la o primă vedere cu cel al sindromului bulbar, sindromul a fost denumit pseudobulbar. Semnele clinice constau în rigiditate, mișcări lente și spasticitate la nivelul limbii (fără atrofii), dizartrie și disfagie. Reflexele faringiene și palatine sunt păstrate iar reflexul maseterin este exagerat. Labilitatea emoțională (râs sau plâns inadecvate) însoțește de obicei sindromul pseudobulbar. Principalele cauze sunt:

- boala neuronului motor, de obicei atât leziuni de NMC cât și de NMP (atât sindrom bulbar cât și pseudobulbar)
- boli cerebrovasculare, tipic urmare a infarctelor multiple
- boli neurodegenerative cum ar fi paralizia supranucleară progresivă (vezi p. 861)
- traumatismele cerebrale severe

- SM, în principal în stadiile avansate ale bolii.

Tulburările de deglutiție, dizartria și fenomenul de „drooling" (prelingerea salivei din cavitatea bucală din cauza tulburării de deglutiție) apar de asemenea în stadiile avansate ale bolii Parkinson.

Sindromul capului căzut

Așa cum sugerează denumirea acestui sindrom, slăbiciunea mușchilor extensori ai gâtului determină flexia gâtului și imposibilitatea menținerii capului în poziție verticală. Întâlnit în principal la vârstnici, este cauzat de cele mai multe ori de o miopatie izolată a extensorilor gâtului, cu etiologie incertă, dar poate fi și o manifestare de debut a bolii neuronului motor, miasteniei gravis sau a unor miopatii.

Lecturi suplimentare

Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. *N Engl J Med* 2015; 372:2428–2436.

SISTEMELE DE CONTROL MOTOR

Există trei sisteme, fiecare dintre ele interacționând prin bucle de feedback cu celelalte două, cu aferențe senzoriale de la formațiunea reticulată:

- ***Sistemul corticospinal*** (sau ***piramidal***) face posibile mișcările voluntare, complexe, intricate, puternice și organizate. Funcția deficitară a acestui sistem este recunoscută printr-o constelație particulară de semne – imposibilitatea efectuării mișcărilor voluntare complexe, spasticitate, modificarea reflexelor – observate, spre exemplu, în cazul unei hemipareze, a unei hemiplegii sau a unei parapareze.
- Sistemul extrapiramidal facilitează mișcările rapide, fluente, generate de sistemul corticospinal. Disfuncția acestui sistem duce la lentoare (bradikinezie), rigiditate și/sau tulburări de mișcare (tremor de repaos, coree și alte diskinezii). Frecvent, una dintre manifestările clinice (ex. rigiditate, tremor sau coree) va predomina.
- Cerebelul și conexiunile sale au rolul de a coordona mișcările fine și învățate, inițiate de sistemul piramidal și de a controla postura și echilibrul. Afecțiunile cerebeloase determină apariția mișcărilor nesigure și bruște (ataxie), cu semne clinice caracteristice la nivelul membrelor ce constau în dismetrie, tremor de acțiune și tulburare de coordonare, ataxie a mersului și/sau ataxie tronculară.

Sistemul corticospinal (piramidal)

Tractul corticospinal are originea la nivelul neuronilor din cortex și se termină la nivelul nucleilor nervilor cranieni și celulelor din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Căile cu o semnificație clinică specială (**Fig 26. 10**) se grupează la nivelul capsulei interne și se încrucișează în bulbul rahidian (decusația piramidală), trecând în partea contralaterală a măduvei spinării unde formează tracturile corticospinale laterale. Acesta este sistemul piramidal iar afecțiunile sale determină apariția leziunilor NMC. „Piramidal" este un termen doar descriptiv, ce reunește detaliile anatomice și semnele fizice caracteristice; este utilizat interschimbabil cu termenul NMC.

O parte a fibrelor corticospinale nu se încrucișează (tracturile corticospinale anterioare). Acest fapt nu are relevanță în practică.

Caracteristicile leziunilor piramidale

Semnele unei leziuni piramidale incipiente pot fi minime (**Cadranul 26.17**). Deficitul motor, spasticitatea sau modificarea reflexelor pot predomina sau pot fi prezente izolat.

Poziția membrului superior în sindromul piramidal

În mod normal, membrele superioare întinse pot fi menținute simetric, în poziția inițială, când ochii sunt închiși. În cazul unei leziuni piramidale, atunci când ambele membre superioare sunt menținute întinse, cu palmele în sus, membrul afectat se deplasează puțin în jos și pronează. Acest semn, însoțit de încetinirea mișcărilor rapide ale degetelor, este un semn precoce, ce apare uneori înainte ca slăbiciunea musculară și/sau modificările reflexelor să devină evidente.

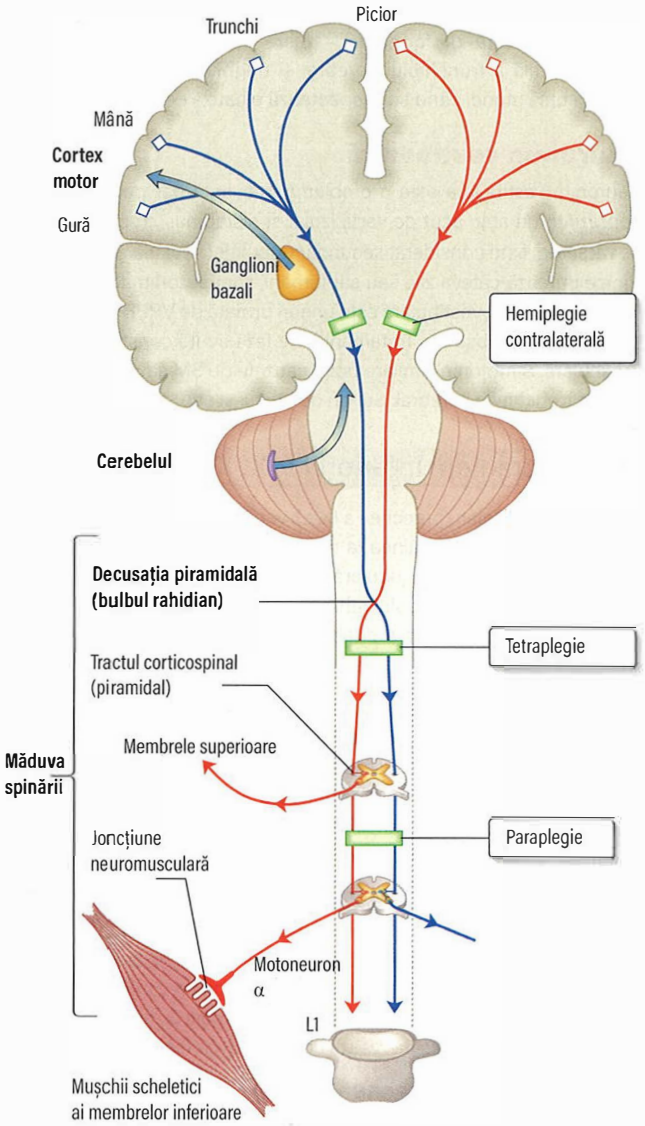


Fig. 26.10 Sistemul motor (corticospinal, piramidal).

Cadranul 26.17 Manifestări clinice ale leziunilor de neuron motor central

- Deplasarea în jos și în pronație a membrului superior
- Deficit motor cu distribuție caracteristică
- Modificări ale tonusului muscular: flasc – spastic
- Reflexe osteotendinoase vii
- Reflex cutanat plantar în extensie
- Imposibilitatea efectuării mișcărilor complexe cu degetele de la membrul superior/ inferior
- Abolirea reflexelor cutanate abdominale
- Fără atrofii musculare
- Excitabilitate electrică normală a mușchilor

Deficitul motor și imposibilitatea efectuării mișcărilor complexe

O leziune piramidală unilaterală deasupra decusației din bulbul rahidian determină deficit motor la nivelul membrelor contralaterale. Atunci când leziunea este acută și completă, deficitul motor se va instala brusc și va fi total: hemiplegie – de exemplu, după un infarct în capsula internă. Atunci când leziunile sunt lent progresive (ex. gliom emisferic) apare deficitul motor cu un aspect caracteristic: hemipareza.

La membrul superior, flexorii sunt mai puternici decât extensorii, în timp ce la membrul inferior, extensorii sunt mai puternici decât flexorii. Astfel, la nivelul brațului, mișcările care sunt mai afectate sunt abducția umărului și extensia cotului. La nivelul antebrațului și mâinii, extensorii pumnului și degetelor și abductorii sunt mai slabi în comparație cu

antagoniștii lor. La membrul inferior, mișcările care sunt mai afectate sunt flexia coapsei, flexia genunchiului, dorsiflexia gleznei și eversia. Apare de asemenea o dificultate de a efectua mișcări complexe. Se diminuează controlul fin al degetelor de la mână și de la picior. Atrofia musculară (cu excepția atrofiei generate de neutilizarea membrului cu deficit motor) nu este o trăsătură clinică caracteristică. Atunci când o leziune este localizată sub nivelul decusației piramidale – de exemplu, la nivelul regiunii cervicale a măduvei spinării – hemipareza afectează membrele de aceeași parte cu leziunea; această situație este rară.

Modificări ale tonusului și reflexelor osteotendinoase

O leziune acută a tractului piramidal (ex. accident vascular cerebral la nivelul capsulei interne) va determina inițial o paralizie flască cu abolirea reflexelor osteotendinoase. Ulterior va apărea o creștere a tonusului muscular, de obicei în decurs de câteva zile, din cauza dispariției efectului inhibitor al căilor corticospinale și amplificării activității spinale reflexe. Creșterea tonusului muscular (spasticitate) este cel mai ușor pusă în evidență la nivelul mușchilor mai puternici. Spasticitatea este caracterizată prin ***schimbarea bruscă a rezistenței*** la mobilizare pasivă rapidă – efectul „lamei de briceag". Reflexele osteotendinoase din teritoriul afectat devin exacerbate; poate apărea clonusul.

Modificări ale reflexelor superficiale

Răspunsul normal plantar flexor devine extensor. În cazul unei leziuni severe acute, acest răspuns extensor poate fi declanșat după stimularea unei arii mai largi a piciorului. Odată cu progresia recuperării, aria receptivă se micșorează până în punctul în care doar stimularea în treimea laterală posterioară a plantei cu un bețișor ascuțit din lemn (instrumentul adecvat) mai poate declanșa reflexul. Un răspuns cutanat plantar în extensie este cert atunci când dorsiflexia halucelui este însoțită de abducția degetelor adiacente. Reflexele cutanate abdominale sunt abolite pe partea afectată.

Tipuri de afecțiuni ale NMC

Există 3 tipuri principale:

- ***Hemipareza*** înseamnă slăbiciune musculară a membrelor de o singură parte; este de obicei cauzată de o leziune localizată la nivel cerebral sau mai rar la nivelul măduvei spinării.
- ***Paraparеza*** înseamnă slăbiciune musculară la nivelul ambelor membre inferioare și este de obicei caracteristică unei leziuni spinale; leziunile cerebrale bilaterale mediale (ex. meningiom parasagital) pot determina ocazional apariția paraparezei.
- ***Tetraparеză*** (denumită și ***cvadriparеză***) înseamnă slăbiciune musculară la nivelul celor patru membre.

Hemiplegia, paraplegia și tetraplegia indică (strict) paralizie totală, dar sunt termeni deseori utilizați pentru a descrie slăbiciunea musculară severă.

Hemipareza

Nivelul leziunii în cadrul sistemului corticospinal este recunoscut printr-o serie de caracteristici particulare.

Cortexul motor. Slăbiciunea musculară și/sau pierderea capacității de a efectua mișcări complexe la nivelul unui membru contralateral (un membru superior sau un membru inferior – monopareză) sau la nivelul unui segment al unui membru (ex. mână inabilă) este tipic pentru o leziune izolată a cortexului motor (ex. un accident vascular cerebral sau neoplasm secundar). O alterare a funcției cognitive (ex. afazie) și epilepsia focală pot fi de asemenea prezente.

Capsula internă. Fibrele corticospinale sunt grupate strâns la nivelul capsulei interne (aproximativ 1 cm^2), așadar, o leziune mică poate determina un deficit major. Un infarct cerebral în teritoriul arterei cerebrale medii (vezi p. 840) determină o hemiplegie contralaterală brusc instalată.

Puntea. O leziune pontină (ex. o placă de SM) este rareori limitată doar la nivelul tractului corticospinal. Structuri adiacente, precum nucleii nervilor cranieni VI și VII, FLM și PPRF (vezi p. 812) sunt de asemenea implicate. Diplopia, pareza facială, oftalmoplegia internucleară (OIN) și/sau paralizia privirii pe orizontală însoțesc hemipareza contralaterală.

Măduva spinării. O leziune izolată a unuia dintre tracturile corticospinale laterale (ex. o leziune a măduvei spinării în regiunea cervicală) determină o leziune ipsilaterală de NMC, nivelul acesteia fiind indicat de modificări ale reflexelor (ex. reflex bicipital absent, C5/C6), manifestări clinice ale sindromului Brown-Séquard (vezi p. 865) și atrofie musculară la nivelul leziunii (vezi p. 824).

Paraparеza spastică

Paraparеza indică o leziune bilaterală a tracturilor corticospinale care determină slăbiciune musculară și spasticitate (sau pareză flască în faza inițială de șoc spinal după o leziune medulară acută). Compresiunea medulară (vezi p. 878) sau afecțiunile măduvei spinării sunt cauzele cele mai obișnuite; leziunile cerebrale pot determina ocazional paraparеză. Paraparеza este o manifestare clinică a multor boli neurologice; identificarea cauzei este crucială (vezi p. 879).

Sistemul extrapiramidal

Sistemul extrapiramidal este un termen general folosit pentru sistemul motor al ganglionilor bazali, reprezentat de: corpul striat (nucleul caudat + globus pallidus + putamen), nucleul subtalamic, substanța neagră și anumite părți din talamus. În afecțiunile ganglionilor bazali/extrapiramiale, două elemente (unul sau ambele) sunt decelate la nivelul membrelor și al mușchilor axiali:

- reducerea vitezei mișcărilor ***(bradikinezie)*** sau akinezie (nicio mișcare), asociată cu rigiditate musculară
- mișcări involuntare ***hiperkinetice*** (tremor, coree, distonie, ticuri, mioclonii).

Afecțiunile sistemului extrapiramidal sunt clasificate în mare în ***sindroame akinetic-rigide*** (vezi p. 861) în care predomină sărăcirea mișcărilor și ***sindroame hiperkinetice*** în care sunt prezente mișcări involuntare anormale (vezi p. 862).

Cea mai frecventă afecțiune extrapiramidală este boala Parkinson.

Anatomie de bază

Corpul striat este situat în vecinătatea substanței negre, talamusului și nucleilor subtalamici, lateral de capsula internă (**Fig. 26.11**; vezi **Fig. 26.10**).

Funcții și disfuncții

Rolul general al acestui sistem este acela de a modula activitatea motorie corticală printr-o serie de bucle de legătură între cortex și ganglionii bazali (vezi **Fig. 26.11**). În bolile care determină mișcări involuntare, există mai degrabă anumite modificări specifice la nivelul neurotransmițătorilor (**Cadranul 26.18**) decât leziuni focale observate imagistic sau postmortem.

Modelul propus de funcționare al principalelor căi

1. Calea directă de la striat către globus pallidus medial (GPm) și substanța neagră pars reticulata (SNr). ***Sinapsă F*** inhibitorie, GABA și substanță **P**.
2. Calea indirectă de la striat către globus pallidus, prin intermediul globus pallidus lateral (GPl; **sinapsă** inhibitorie **C**, GABA, enkefalină) și nucleului subtalamic (**sinapsă** inhibitorie **D**, GABA). Se termină la nivelul GP*m*-SN*r* (***sinapsă E*** excitatorie, glutamat).
3. Căi directe, atât excitatorie cât și inhibitorie, de la nivelul substanței negre pars compacta (SNc) către striatum. ***Sinapsă A***, dopaminergică, D_1, excitatorie; și ***sinapsă B***, D_2, inhibitorie.
4. GP*m* și SN*r* către talamus. ***Sinapsă G***, GABA.
5. Talamus către cortex. **Sinapsă H**.
6. Cortex către striat. Sinapsă excitatorie, glutamat.

Acest model ajută la explicarea modului în care afecțiunile ganglionilor bazali pot fie să reducă activitatea excitatorie talamo-corticală la nivelul sinapsei H – ceea ce înseamnă mișcare – cauzând bradikinezie, fie să faciliteze această activitate, determinând afecțiuni hiperkinetice.

Boala Parkinson (BP). Este caracterizată prin lentoare în mișcări, rigiditate și tremor de repaus (vezi p. 859). Degenerarea la nivelul SNc

determină o pierdere a activității dopaminergice a striatului. Dopamina este excitatorie pe sinapsa A și inhibitorie pe sinapsa B. Prin intermediul căii directe, există o reducere a activității la nivelul sinapsei F, ceea ce duce la o amplificare a efectului inhibitor (G) și la o diminuare a activității corticale (H).

De asemenea, în boala Parkinson, la nivelul căii indirecte, deficiența de dopamină duce la dezinhibiția neuronilor ce fac sinapse de tip C. Aceasta duce la reducerea activității la nivelul sinapsei D și la creșterea activității neuronilor nucleului subtalamic. Există o stimulare excesivă la nivelul sinapsei E, sporind astfel răspunsul inhibitor al GP*m*-SN*r*.

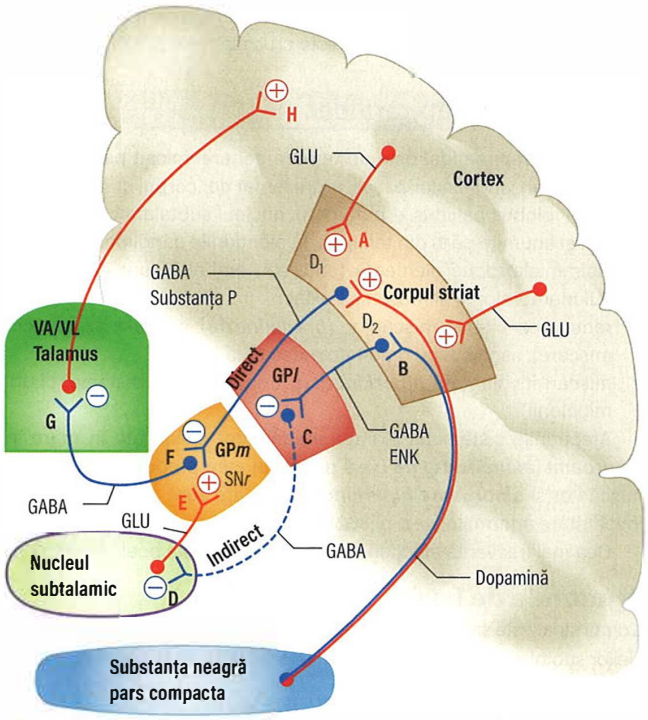


Fig. 26.11 Sistemul extrapiramidal: conexiuni și neurotransmițători. *Căile inhibitorii* sunt reprezentate cu albastru (B, C, D, F, G), iar cele *excitatorii* cu roșu (A, E, H). ENK, enkefalină; GABA, acid γ-aminobutiric; GLU, glutamat; GP*l*, globus pallidus lateral; GP*m*, globus pallidus medial; SN*r*, substanța neagră pars reticulata; VA/VL, nucleii talamici ventral anterior și ventrolateral.

i **Cadranul 26.18** Modificări ale neurotransmițătorilor în boala Parkinson și boala Huntington

Localizare	Neurotransmițător
Boala Parkinson	
Putamen	Dopamina ↓ 90% Noradrenalina (norepinefrina) ↓ 60% 5-HT ↓ 60%
Substanța neagră	Dopamina ↓ 90% GAD + GABA ↓↓
Cortexul cerebral	GAD + GABA ↓↓
Boala Huntington	
Corpul striat	Acetilcolina ↓↓ GABA ↓↓ Dopamina: normal GAD + GABA ↓↓

5-HT, 5-hidroxitriptamina; GABA, acid γ-aminobutiric; GAD, decarboxilaza acidului glutamic, enzima responsabilă pentru sintetizarea GABA.

Efectul net prin intermediul celor două căi este de a inhiba nucleii ventral anterior (VA) și ventrolateral (VL) ai talamusului la nivelul sinapsei G. Activitatea (motorie) corticală la nivelul sinapsei H este astfel redusă.

Levodopa ameliorează lentoarea mișcărilor și tremorul în Boala Parkinson (vezi p. 860), dar induce diskinezii nedorite prin creșterea activității dopaminergice la nivelul sinapselor A și B; se consideră că acest efect se datorează inversării activității secvențiale din ambele căi, directă și indirectă.

Hemibalismul (vezi p. 862). Mișcările membrelor cu amplitudine mare, cu aspect de „aruncare" (mișcări balice) sunt cauzate de o leziune la nivelul nucleului subtalamic, de obicei un infarct cerebral. Acest lucru reduce activitatea excitatorie la nivelul sinapsei E, reduce inhibiția la nivelul sinapsei G, cu creșterea activității neuronale talamo-corticale și creșterea activității la nivelul sinapsei H.

Cerebelul

Al treilea sistem de control motor modulează mai degrabă coordonarea și tipurile de mișcări învățate, decât viteza de efectuare a mișcărilor. Ataxia (nesiguranța în efectuarea unei mișcări) este caracteristică.

Cerebelul primește aferențe de la:
- receptorii proprioceptivi (articulații și mușchi)
- nucleii vestibulari
- ganglionii bazali
- sistemul corticospinal
- nucleii olivari

Cerebelul trimite eferențe către:
- fiecare nucleu roșu
- nucleii vestibulari
- ganglionii bazali
- sistemul corticospinal.

Fiecare emisfer cerebelos coordonează mișcările membrelor ipsilaterale. Vermisul (structura mediană) este implicat în menținerea posturii axiale (de linie mediană) și a echilibrului.

Leziunile cerebeloase

Cadranul 26.19 sumarizează principalele cauze ale afecțiunilor cerebeloase. Leziunile expansive obstruează apeductul, cauzând hidrocefalie cu cefalee severă secundară hipertensiunii intracraniene, vărsături și edem papilar. Herniera amigdalelor cerebeloase (vezi p. 875) prin foramen magnum duce la stop respirator, uneori în decurs de minute/ore. Rareori apar crize epileptice tonice (crize de rigiditate a membrelor).

Leziunile emisferelor cerebeloase

O leziune la nivelul unui singur lob cerebelos (ex. tumoră sau infarct) duce la întreruperea secvenței normale a mișcărilor (dissinergie) de aceeași parte.

Postura și mersul. Membrul superior întins este menținut ferm în poziția inițială în primele faze ale unei leziuni emisferice cerebeloase (aceasta nu denivelează în pronație precum în leziunile tractului piramidal), dar există o mișcare de recul în sus atunci când membrul superior este împins în jos și apoi eliberat. Mersul devine cu bază largă de susținere și ataxic, cu tendință de cădere către partea leziunii.

Tremorul și ataxia. Mișcările sunt imprecise din punct de vedere al direcției, forței și distanței (dismetrie). Mișcările rapide alternante (dactilografierea/„tapping", aplaudatul sau mișcările de rotație ale mâinii) devin dezorganizate (disdiadocokinezia). Apare tremorul intențional (tremor de acțiune cu depășirea țintei), dar viteza mișcărilor fine este păstrată (spre deosebire de leziunile extrapiramidale sau piramidale).

Nistagmusul. Nistagmusul orizontal (vezi p. 812) apare atunci când există o leziune cerebeloasă emisferică. Direcția componentei rapide este mereu către partea leziunii.

Dizartria. Pronunția cuvintelor este ezitantă, bruscată (vorbirea scandată).

Alte semne. Titubația – tremorul ritmic al capului cu mișcări fie înainte și înapoi (aspect „da-da"), fie rotatorii (aspect „nu-nu"), poate să apară în principal atunci când sunt afectate conexiunile cerebeloase (ex. în tremorul esențial și în SM). Alte semne care pot fi uneori observate sunt hipotonia (membrele flasce) și diminuarea reflexelor (reflexe lente, pendulare).

Leziunile cerebeloase de linie mediană

Leziunile vermisului cerebelos au efecte dramatice asupra musculaturii axiale și a trunchiului. Apare o dificultate în menținerea ortostatismului și în mișcarea de așezare fără sprijin (ataxie tronculară), precum și un mers cu bază largă de susținere, ataxic. Leziunile regiunii floculonodulare duc la apariția vertijului și vărsăturilor cu ataxie a mersului dacă se extind până la plafonul ventriculului IV.

Tremorul

Tremorul reprezintă o oscilație regulată și sinusoidală a membrelor, capului sau trunchiului.

Tremorul postural

Fiecare persoană prezintă un tremor fiziologic (de obicei foarte puțin perceptibil) al mâinilor întinse, cu frecvență de 8–12 Hz. Acesta este accentuat de anxietate, consum de cafeină, hipertiroidism și administrarea unor anumite medicamente (ex. simpatomimetice, valproat de sodiu, lamotrigină, litiu) și apare de asemenea în intoxicația cu mercur. Un tremor postural de amplitudine mai mare este observat la pacienții cu tremor esențial benign (de obicei destul de rapid, în jur de 5–12 Hz).

Tremorul intențional

Este tremorul exacerbat de acțiune, cu dismetrie, ce însoțește dificultatea de coordonare a mișcărilor rapide alternante (disdiadocokinezia) și apare în afecțiunile emisferelor cerebeloase sau leziunile conexiunilor cerebeloase. Titubația (tremorul capului) și nistagmusul pot fi prezente.

Tremorul de repaus

Întâlnit de obicei în boala Parkinson, acest tremor este vizibil mai sever în repaus, de obicei având o frecvență de 4–7 Hz (aspect de „numărat al bancnotelor" între police și degetul arătător). Spre deosebire de tremorul esențial, tremorul din boala Parkinson este de obicei unilateral în primii ani de boală.

Alte tipuri de tremor

Tremorul distonic apare după vârsta de 50 de ani și este o manifestare a distoniei, fiind des întâlnit în lipsa unei posturi distonice. Este în general unilateral (sau asimetric), afectând mâna/brațul sau capul și se agravează cu postura sau cu anumite gesturi precum băutul, turnatul unor lichide în pahar, utilizarea tacâmurilor sau a unui pix. Este deseori confundat cu tremorul parkinsonian. Tremorul Holmes (prezent în repaus și acțiune și postural) apare în cazul leziunilor nucleului roșu (ex. infarct, SM).

? Cadranul 26.19 Principalele cauze ale sindroamelor cerebeloase

Tumori
- Hemangioblastom
- Meduloblastom
- Neoplasm secundar
- Compresie de către un neurinom de acustic

Boli vasculare
- Hemoragie
- Infarct
- Malformație arterio-venoasă

Boli infecțioase
- Abces
- HIV
- Boli prionice
- Encefalită

Tulburări de dezvoltare
- Malformație Arnold-Chiari
- Paralizie cerebrală

Afecțiuni toxice și metabolice
- Medicamente antiepileptice
- Consum cronic de alcool
- Intoxicație cu monoxid de carbon
- Intoxicație cu plumb
- Folosire inadecvată de solvent

Boli ereditare
- Ataxia Friedreich și alte ataxii spinocerebeloase
- Sindrom ataxie-teleangiectazie

Diverse
- Scleroza multiplă (frecvent în SM)
- Hidrocefalie
- Hipotiroidism
- Sindroame paraneoplazice (rapid progresive)
- Atrofia multisistem
- Sideroza superficială

LEZIUNILE NEURONULUI MOTOR PERIFERIC

Neuronul motor periferic (NMP) reprezintă calea de la celulele din cornul anterior (sau nucleii nervilor cranieni), prin nervii periferici, către placa motorie. Unitatea motorie constă într-un neuron din cornul anterior, axonul său cu conducere rapidă care părăsește măduva prin rădăcina anterioară, și fibrele musculare (100-2.000) deservite de nervul respectiv. Activitatea neuronilor din cornul anterior este modulată de impulsuri primite de la:
- tracturile corticospinale
- sistemul extrapiramidal
- cerebel
- rădăcinile anterioare și posterioare.

Tabloul clinic în leziunile de neuron motor periferic

Musculatura voluntară este dependentă de o inervație intactă, atât pentru realizarea contracției musculare, cât și pentru integritatea metabolică. În cazul întreruperii căii NMP, tabloul clinic se manifestă rapid la nivelul musculaturii voluntare (**Cadranul 26.20**).

Etiologie

Exemple de leziuni ale NMP la diferite nivele includ:
- nucleii nervilor cranieni (paralizia Bell) și a neuronilor din cornul anterior (boală de neuron motor)
- rădăcina spinală – ***radiculopatie***, ex. protruzie discală la nivel cervical și lombar (vezi p. 892)
- nervii periferici (sau cranieni) – traumă, compresiune (vezi p. 888) și polineuropatie (vezi p. 889).

Arcul reflex

Componentele arcului reflex sunt ilustrate în **Fig. 26.12**. Reflexul de întindere reprezintă baza fiziologică pentru toate reflexele osteotendinoase. În reflexul rotulian, percutarea tendonului patelar activează receptorii de întindere din mușchiul cvadriceps. Impulsul este transmis inițial prin neuronul senzitiv la NMP (L3–L4), care contractă mușchiul cvadriceps. Abolirea reflexelor osteotendinoase este cauzată de leziuni

i Cadranul 26.20 Caracteristicile leziunilor de neuron motor periferic

- Scăderea forței musculare
- Atrofie musculară
- Hipotonie
- Reflexe osteotendinoase diminuate/abolite
- Fasciculații
- Potențiale de fibrilație (electromiografie)
- Contracturi musculare
- Modificări trofice (piele, unghii)

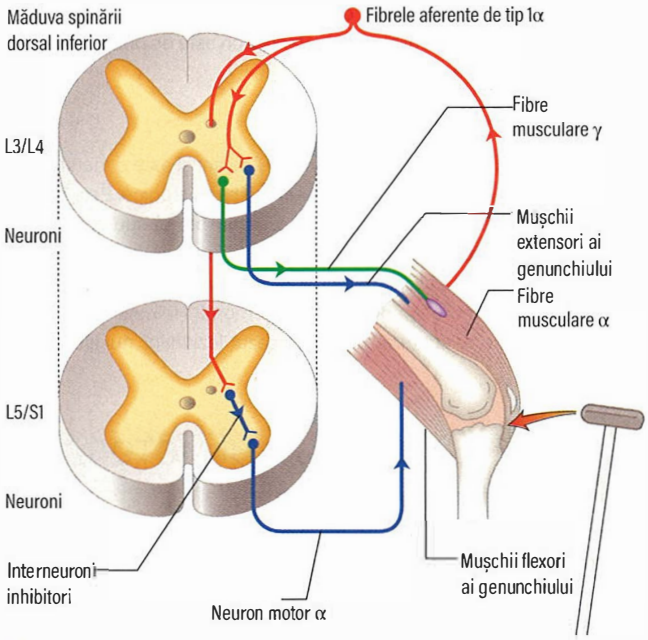


Fig. 26.12 Reflexul rotulian: arcul reflex spinal. Întinderea bruscă a tendonului patelar generează potențiale de acțiune senzitive în fibrele musculare de tip 1α ce fac sinapsă cu fibrele motorii γ la nivelul fusurilor și fibrele α motorii. Potențialele motorii de acțiune determină contracția musculaturii extensoare; de asemenea apare și inhibiția celei flexoare.

Cadranul 26.21 Locul de închidere a reflexelor spinale: interpretarea reflexelor osteotendinoase

Nivel	Reflex	Simbol	Interpretare
C5-6	Supinator	0	Absent
C5-6	Bicipital	±	Prezent cu manevrele de facilitare
C7	Tricipital	+	Normal
L3-4	Rotulian	++	Normal sau Accentuat
S1	Achilian	+++	Exagerat (patologic)
		CL	Clonus

care pot fi localizate oriunde pe traiectul arcului reflex. Nivelul la care este abolit reflexul indică nivelul leziunii (**Cadranul 26.21**).

Manevrele de facilitare. Distragerea pacientului, încleștarea dinților sau tracțiunea degetelor încleștate augumentează activitatea reflexă (manevra Jendrassik). Astfel de manevre de facilitare trebuie executate înainte de a nota absența reflexului.

CĂILE SENZITIVE ȘI DUREREA

Nervii periferici și rădăcinile nervoase

Nervii periferici transmit toate tipurile de sensibilitate de la terminațiile nervoase libere sau de la anumiți receptori specializați, prin rădăcina posterioară, până la măduva spinării. Distribuția senzitivă a rădăcinilor spinale (dermatomere) este ilustrată în **Fig. 26.13**.

Măduva spinării

Cordoanele posterioare

Axonii din cordoanele posterioare, ai căror corpi neuronali se află în nucleii gracilis și cuneat ipsilateral, transmit senzațiile vibratorie,

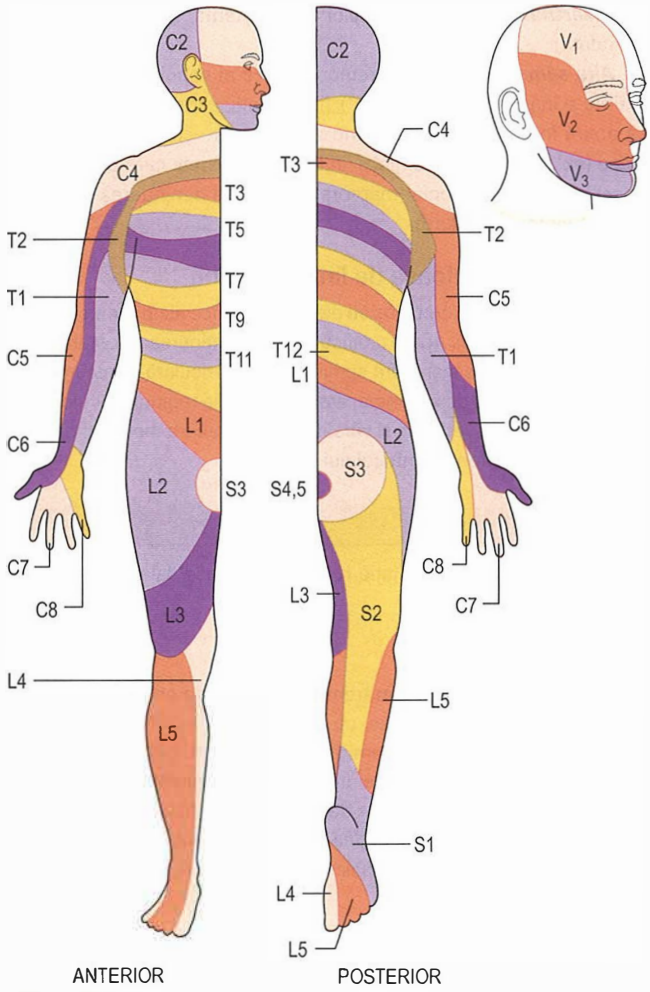


Fig. 26.13 Dermatomerele rădăcinilor spinale și nervul cranian V.

propioceptivă, tactilă fină și discriminatorie. Axonii celui de-al doilea neuron trec prin trunchiul cerebral și formează lemniscul medial, ulterior acesta ajungând în talamus (**Fig 26.14**).

Tractul spintotalamic

Axonii ce conduc sensibilitatea dureroasă și termică fac sinapsă în cornul posterior al măduvei spinării, se încrucișează la nivelul măduvei și trec în tracul spintotalamic lateral către talamus și formațiunea reticulată.

Cortexul senzitiv

Fibrele de la talamus se proiectează la nivelul cortexului senzitiv din lobul parietal (vezi **Fig. 26.14**). Există multiple conexiuni între talamus, cortexul senzitiv și cortexul motor.

Leziunile căilor senzitive

Modificarea sensibilității, furnicăturile (parestezиile), amorțeala, neîndemânarea și durerea sunt principalele simptome ale leziunilor senzitive. Modul și distribuția acestor simptome indică localizarea patologiei (**Fig 26.15**).

Leziunile nervilor periferici

Simptomele sunt localizate în aria de distribuție a nervului periferic. Secționarea nervului duce la pierderea completă a sensibilității. Comprimarea nervului (vezi p. 888) determină amorțeală, durere și furnicături. Atingerea zonei de compresie poate cauza o durere

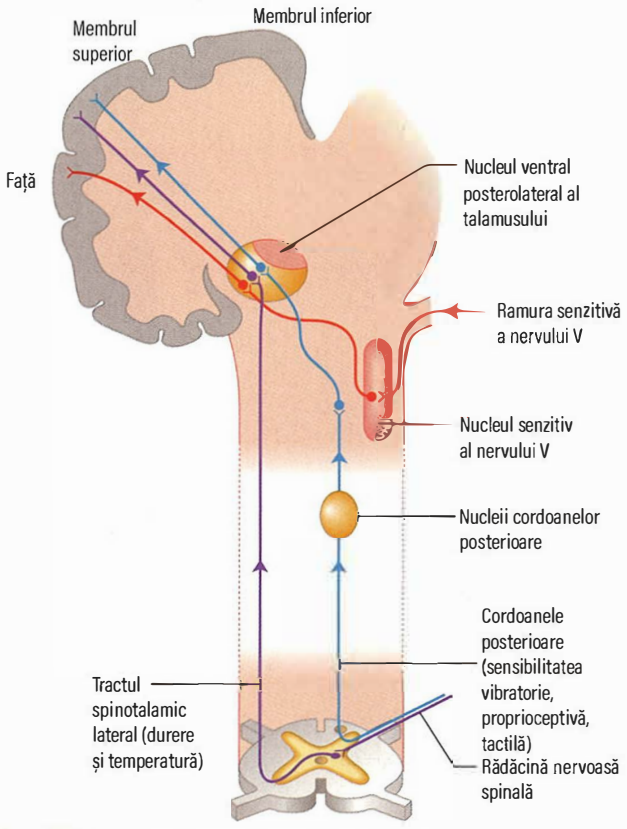


Fig. 26.14 Principalele căi senzitive. Fibrele din cordoanele posterioare rămân neîncrucișate până la nivelul bulbului. Tracturile spinotalamice se încrucișează aproape de intrarea lor în măduva spinării.

ascuțită având caracterul unui curent electric în zona de distribuție a nervului, fenomen cunoscut sub numele de semnul Tinel, prezent în sindromul de tunel carpian (vezi p. 888).

Nevralgia

Nevralgia este definită ca o durere, de obicei de intensitate mare, în teritoriul de distribuție a unui nerv afectat. Exemple:

- nevralgia trigeminală (vezi p. 852)
- nevralgia postherpetică (vezi p. 872)
- cauzalgia – sindrom de durere complexă regională tip II: durere cronică cu caracter de arsură ce ocazional urmează traiectul unui nerv periferic afectat.

Leziunile rădăcinilor spinale

Radiculopatia

Durerea cauzată de compresia unei rădăcini este resimțită la nivelul miotomului deservit de rădăcina respectivă. De asemenea, există și o senzație de disconfort sau parestezii în dermatomerul corespunzător. Durerea se accentuează prin manevre care elongheză nervul (manevra Lassegue în prolapsul discului lombar) sau manevre prin care se crește presiunea în spațiul subarahnoidian (tuse, încordare, tensiune). Protruziile discale cervicale și lombare (vezi p. 892) sunt cele mai frecvente cauze ale radiculopatiilor.

Leziunile rădăcinii nervoase posterioare

Secționarea unei rădăcini nervoase posterioare determină pierderea oricărui tip de sensibilitate în dermatomerul corespondent (vezi **Fig. 26.13**). Totuși, suprapunerea dintre dermatomerele adiacente face dificilă detecția anesteziei când este afectată o singură rădăcină nervoasă.

Leziunile măduvei spinării

Leziunile cordoanelor posterioare

Acestea determină:

- parestezii
- senzații de tip „șoc electric"
- neîndemânare
- senzație de amorțeală
- bandă de anestezie.

Aceste simptome, cu toate că sunt lateralizate, se simt adesea vag, fără delimitare senzorială definită. Simțurile propioceptiv, vibrator, tactil epicritic și discriminator sunt diminuate inferior nivelului leziunii. Pierderea simțului propioceptiv produce mersul ataxic (ataxie senzitivă; vezi p. 804).

Fenomenul Lhermitte

Fenomenul Lhermitte reprezintă senzația electrică ce se propagă spre trunchi și membrele inferioare odată cu flexia gâtului. Acesta ajută la localizarea unei leziuni la nivelul măduvei cervicale. Semnul Lhermitte este frecvent întâlnit în puseele de scleroză multiplă (vezi p. 865), și de asemenenea în mielopatiile cervicale (p. 892), degenerescența combinată subacută a măduvei spinării (p. 891), mielopatiei post-iradiere (p. 893) și în compresiunile medulare.

Leziunile tractului spinotalamic

Leziunile pure ale tractului spintoalamic determină pierderea completă, contralaterală a simțurilor dureros si termic, cu o demarcație netă sub nivelul leziunii. Acest fenomen poartă denumirea de pierdere senzorială ***disociativă - disociație siringomielică*** – și reprezintă disocierea simțurilor dureros și termic de cel tactil epicritic, care rămâne intact. Este observat tipic în siringomielie, unde centrul măduvei spinării este înlocuit de o cavitate (vezi p. 879).

În leziunile tractului spinotalamic nivelul spinal este modificat prin laminarea fibrelor nervoase. În cazul unei leziuni compresive externe, fibrele din rădăcinile nervoase inferioare, care sunt distribuite superficial, sunt primele afectate. Pe măsură ce o leziune compresivă externă (ex. meningiom dorsal; **Fig 26.16**) crește în dimensiune, afectarea senzitivă crește, implicând și fibrele din profunzime. Contrar, o leziune centrală în măduva spinării (ex. siringomielie; vezi p. 879) afectează inițial fibrele profunde. Leziunile tractului spinotalamic cauzează pierderea simțurilor dureros și termic (ex. arsuri nedureroase), ceea ce va duce la dezvoltarea ulcerelor perforante și a artrozei neuropatică (Charcot).

Compresia măduvei spinării

Compresia măduvei spinării (vezi **Fig 26.16**) determină parapareză spastică progresivă (sau tetrapareză), cu anestezie sub nivelul de compresie. Tulburările sfincteriene sunt frecvente. Radiculopatia este frecventă, dar nu obligatorie, ea fiind resimțită de obicei la nivelul zonei de compresie. În compresia măduvei dorsale (ex. meningiom extradural), durerea iradiază până la nivelul toracelui anterior și este exacerbată de tuse sau încordare, pe măsură ce tecile durale periradiculare care învelesc rădăcinile sunt întinse.

Leziunea unui singur tract spinotalamic (cu pierderea simțului dureros și termic contralateral) și afectarea tractul corticospinal ipsilateral, sunt cunoscue sub denumirea de ***sindrom Brown-Sequard*** (cunoscut original ca sindrom de hemisecțiune medulară). Pacientul prezintă scăderea forței musculare ipsilateral și a sensibilității contralateral. Parapareza/leziunile măduvei spinării sunt discutate la pagina 865.

Leziunile pontine

Deoarece leziunile pontine (ex. în scleroză multiplă) sunt situate de obicei deasupra decusației, iar lemniscul medial și tractul spinotalamic sunt adiacente, va apărea pierderea completă a sensibilității contralateral

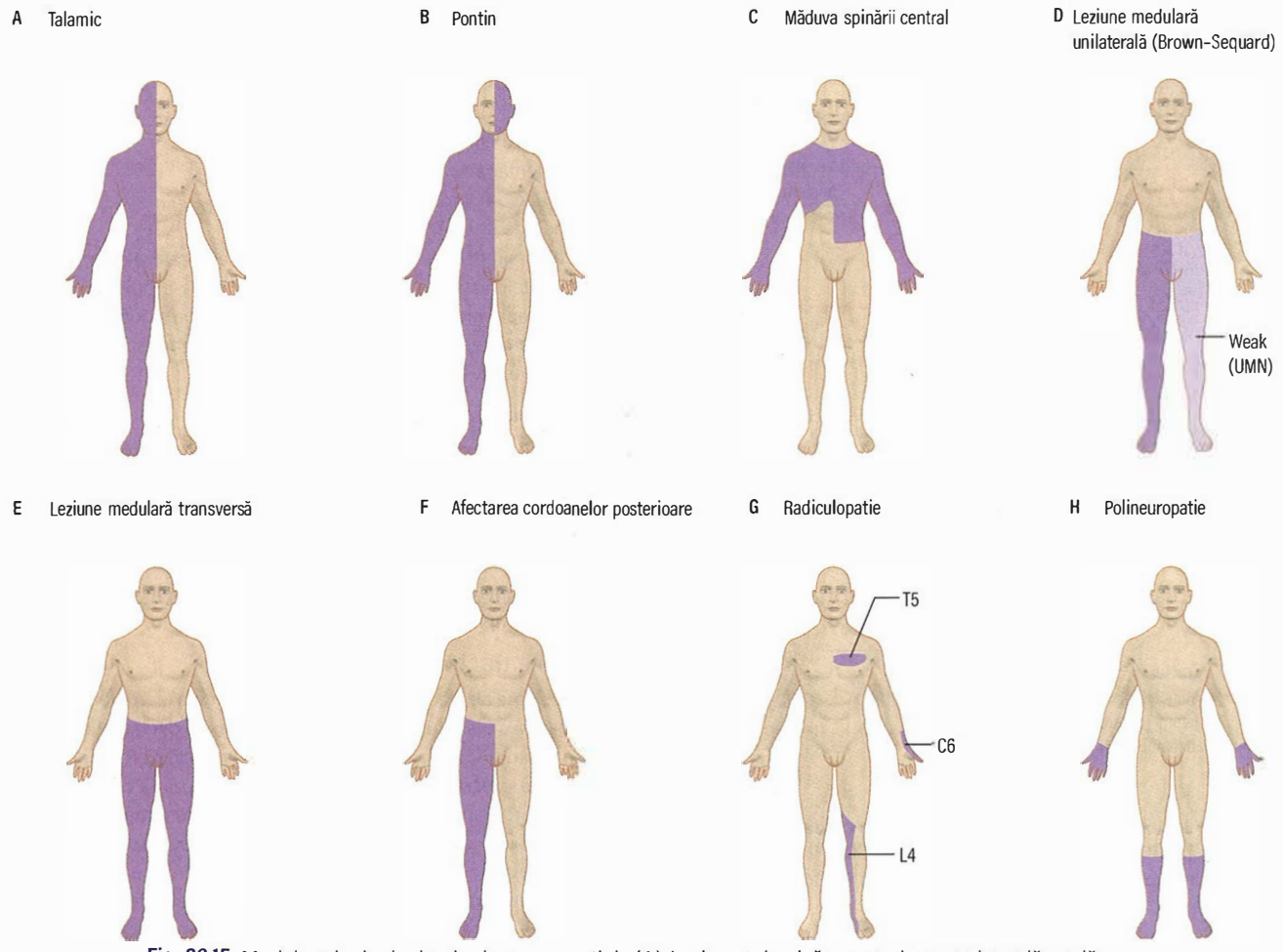


Fig. 26.15 Modele principale de pierdere a senzației. (A) *Leziune talamică:* anestezie contralaterală totală (rar). (B) *Leziune la nivelul trunchiului cerebral:* hipoestezie contralaterală sub nivelul feței și hipoestezie ipsilaterală la nivelul feței. (C) *Leziune medulară centrală (ex. siringomielie)* – „zone suspendate" de pierdere a sensibilității, frecvent asimetrice și disociate: ex. pierderea simțului dureros și termic, iar simțul tactil epicritic rămâne intact. (D) *Hemisecțiunea medulară/leziune medulară unilaterală* – Sindromul Brown-Sequard: afectarea simțul dureros și termic contralateral, scăderea forței musculare ipsilateral și disociație tabetică ipsilaterală sub leziune. (F) *Leziunea cordoanelor posterioare* ex. scleroză multiplă, pierderea propriocepției, a simțului vibrator și a celui tactil epicritic. (G) *Leziuni la nivelul rădăcinilor nervoase*, ex. C6, T5, L4. (H) *Polineuropatie*: pierderea distală a sensibilității. UMN, Neuron motor central.

leziunii. Se pot observa lezări asociate ale nucleilor nervilor III, IV, V, VI și VII, acestea indicând nivelul leziunii (vezi **Fig 26.14**).

Leziunile talamice

Durerea talamică (cunoscută și ca ***durere centrală post-accident vascular cerebral*** sau ***sindrom talamic***) este secundară unor leziuni ischemice talamice mici. Pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice la acest nivel dezvoltă hemipareză și afectarea sensibilității contralateral leziunii. Forța musculară deși afectată se îmbunătățește, însă la nivelul membrului paretic există o durere profundă, constantă. Pot apărea frecvent mișcările coreo-atetozice, iar depresia secundară poate duce la autovătămare. Aceste leziuni talamice se pot manifesta și izolat, doar prin hipoestezie contralaterală, însă această situație este mai rar întâlnită.

Leziunile cortexului parietal

Leziunile cortexului parietal se manifestă prin hipoestezie/anestezie, neglijență unilaterală și apraxie (vezi p. 804). Durerea nu reprezintă o caracteristică a leziunilor corticale distructive. Fenomenele iritative (ex. crize focale senzitive în cadrul unui gliom parietal) determină parestezii la nivelul unui membru sau cu altă localizare.

Durerea

Durerea este o senzație complexă, neplacută și cu impact emoțional. Durerea de intensitate crescută apare în procese acut (ex. sevraj) și este autolimitată, încetând odată ce se finalizează procesul de vindecare. Unele forme de durere cronică (ex. cauzalgia) depășesc perioada de vindecare și pot deveni permanente.

Fiziologia durerii

Percepția durerii este mediată de fibre mielinice subțiri A-delta și nemielinice C. În urma unei leziuni se eliberează substanțe chimice ce cauzează durere fie prin stimulare directă, fie prin sensibilizarea unor terminații nervoase. Stimularea fibrelor A-delta dă naștere unei dureri ascuțite, acute, în timp ce durerea cu debut treptat, caracter difuz și durată prelungită este mediată de fibrele C cu conducere lentă.

Impulsurile nociceptive (durerea) pătrund la nivel medular prin rădăcina posterioară formând sinapse la nivelul cornului posterior (neurotransmițători: substanța P și glutamat). Axonii celui de-al doilea neuron se încrucișează și trec pe partea contralaterală, de unde se proiectează superior pe două căi principale: tractul spinotalamic

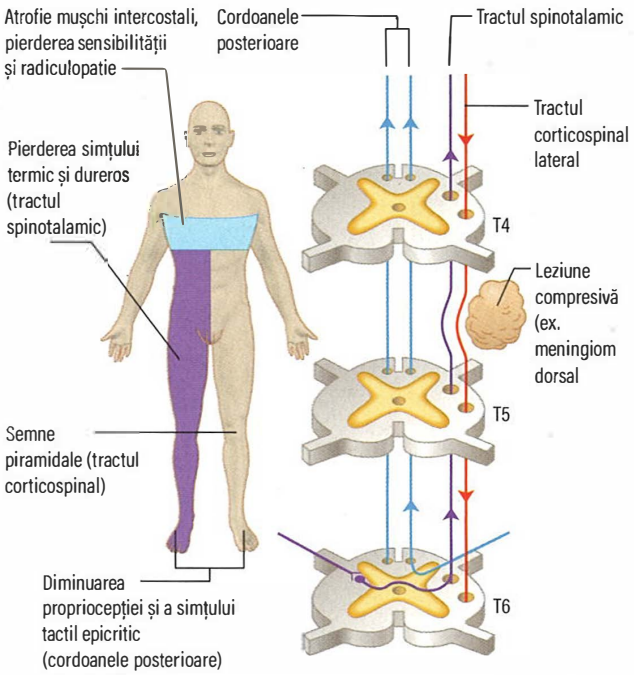


Fig. 26.16 Compresie medulară: caracteristici și anatomie.

(pentru localizarea durerii) și tractul spinoreticular (mediază componenta emoțională a durerii; **Fig 26.17**). Ambele căi ascensionează prin talamus la nivelul cortexului senzitiv și la nivelul sistemului limbic. Există legături și la nivelul structurilor trunchiului cerebral: formațiunea reticulară (tract spinoreticular) și substanța cenușie periapeductală (tract spinotalamic), care modulează transmiterea durerii pe căile descendente monoaminergice până la cornul posterior medular. Componentele afectivă și emoțională ale durerii sunt mediate cortical și de către sistemul limbic, aceste două structuri fiind cunoscute ca fiind fundamentale în percepția durerii.

Teoria porții de control a durerii

„Teoria porții" presupune că transmiterea impulsurilor aferente nociceptive (durerea) este reglată („gated") la nivel medular, în coarnele posterioare, de către impulsuri aferente provenite de la fibre cu diametru larg, non-nociceptive, și prin căile descendente de la nivelul substanței cenușii periapeductale (PAG, periaqueductal grey) și alte structuri de la nivelul trunchiului cerebral. Aceasta explică fenomenul conform căruia fricțiunea unei zone dureroase diminuează durerea și stă la baza terapiei de stimulare electrică transcutanată (TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation). Mecanisme asemănătoare de reglare și modulare ale impulsurilor aferente nociceptive sunt descrise la nivelul trunchiului cerebral sub influența talamusului și a sistemului limbic.

Senzația periferică și centrală

Senzația de durere apare datorită creșterii excitabilității nociceptorilor periferici și a căilor centrale de transmitere, ce determină ca impulsurile senzoriale normale, cum ar fi atingerea fină, să producă un răspuns anormal (allodinie). De exemplu, apa caldă în timpul dușului este percepută ca o senzație dureroasă la persoanele cu arsuri solare cutanate, iar atingerea scalpului este percepută ca dureroasă într-o migrenă. Acesta este răspunsul adaptativ protectiv, ce asigură contactul minim cu zona lezată. Totuși, anumite răspunsuri maladaptative la durere, prin intermediul mecanismelor central sau periferic, pot reprezenta baza durerii cronice, când aceasta devine permanentă și disproporționată față de stimulul nociceptiv inițial.

Modificări ale plasticității și ale receptorilor

Durerea produce modificări ale plasticității neuronale si reorganizarea căilor dureroase la nivel medular, cortical sau la nivelul trunchiului cerebral. Aceste modificări modulează durerea și pot fi în unele cazuri maladaptative, ceea ce conduce la durere cronică. Ca răspuns la stimulii dureroși, au loc modificări moleculare precum hiperexcitabilitata canalelor de sodiu și modificări la nivelul receptorilor.

Durerea neuropată

Durerea neuropată este rezultatul direct al unei injurii, sau al disfuncției căilor senzoriale/ale durerii, precum în leziunile nervilor periferici, radiculopatii, durerea post-AVC și nevralgia post-herpetică (**Cadranul 26.22**). Este frecventă și afectează aproximativ 6–8% din populația generală. Din punct de vedere clinic, durerea are caracter de arsură, ascuțit sau de tipul trecerii unui curent electric, allodinia fiind o caracteristică frecventă. Adesea, durerea devine cronică, prin intermediul mecanismelor central și periferic menționate anterior.

Receptorii și neurotransmițătorii implicați în durere

Multiplii neurotransmițători și receptori sunt implicați în procesarea durerii, ceea ce explică de ce există o gamă largă de medicamente în terapia durerii.

- ***Neurotransmițători excitatori*** – includ substanța P, glutamatul, peptida legată de gena calcitoninei (CGRP, glutamate and calcitonin gene-related peptide), localizați în cornul posterior al măduvei spinării și în periferie.
- ***Acidul gamma-aminobutiric*** (GABA, gamma-aminobutyric acid) este un neurotransmițător inhibitor cheie.
- ***Receptorii opioizi***, activați de endorfine endogene sau de medicația opioidă, sunt distribuiți larg la nivelul căilor durerii, inclusiv la nivel medular, substanța cenușie periapeductală și în alte structuri ale trunchiului cerebral.
- ***Noradrenalina (norepinefrina)*** și 5-HT (serotonina) sunt distribuite la nivelul căilor descendente inhibitorii.
- ***Receptorul vaniloid*** (TRPV1, transient receptor potential cation channel VI) de la nivelul nociceptorilor periferici este activat de capsaicină, componentul activ din ardei iuți.

Terapia durerii cronice

Durerea cronică este dizabilitantă și dificil de tratat (vezi p. 429). Clinicile multidisciplinare de terapie a durerii oferă cele mai bune condiții pentru tratamentul de lungă durată.

Planurile de tratament pentru durerea cronică au mai multe componente.

Diagnostic

Pentru stabilirea unui diagnostic corect este necesară atenție sporită, mai ales în revizuirea întregului istoric medical și investigațiilor efectuate. O abordare chirurgicală poate fi benefică (ex. în compresia rădăcinilor sau nervilor periferici sau în nevralgia trigeminală).

Impactul psihologic

Durerea cronică afectează calitatea vieții. Depresia (vezi p. 776) este asociată frecvent cu durerea, antidepresivele putând fi de ajutor. Terapia durerii prin programe psihologice și terapia cognitiv-comportamentală reprezintă metode importante folosite în terapia durerii cronice, fiind esențiale în controlul simptomelor și a reacției pacienților la durere.

Medicamente analgezice

Acestea includ aspirina, paracetamolul, antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS) și opioizii. Unii opiozi, precum tramadolul și tapentadolul, au de asemenea ca mecanism de acțiune și inhibarea recaptării de monoamine. Scala de analgezie a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (vezi p. 140) este utilă în stabilirea terapiei analgezice.

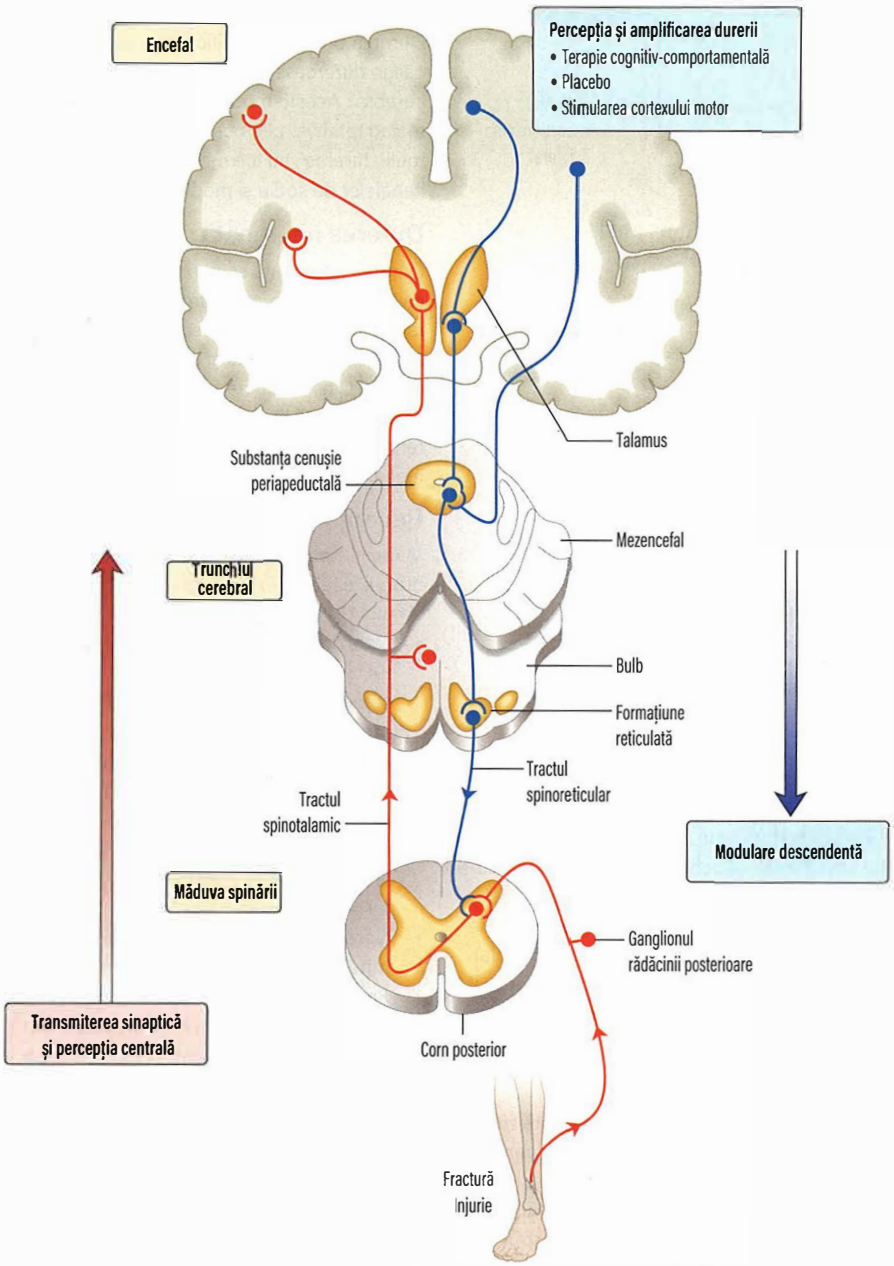


Fig. 26.17 Tractul spinotalamic și spinoreticular în percepția durerii.

Medicația co-analgezică

Co-analgezicele sunt medicamente cu alt rol principal decât terapia durerii, dar care sunt utile când sunt folosite singure sau în combinație cu alte analgezice, putând avea un efect sinergic. Exemple:

- antidepresivele triciclice, ex. amitriptilina
- duloxetina – inhibitor al receptorilor de serotonină (5-HT) și noradrenalină (norepinefrină) (SNRI, serotonin-noradrenaline reuptake blocker)
- antiepileptice, ex. carbmazepina, gabapentin, pregabalin, lamotrigina (vezi **Cadranul 7.9**)
- blocante ale canalelor de calciu, ex. zinconotid, utilizat intratecal
- relaxante musculare, ex. baclofen
- preparate topice cu ***capsaicină*** – extrase din plantele capsicum (ardei iute), ce se leagă de receptorii vaniloizi (vezi mai sus)
- ***antagoniștii N-metil-D-aspartat (NMDA)***, ex. ketamina
- ***canabinoizi*** – administrați prin spray oral în scleroza multiplă și durerea cronică neoplazică
- ***toxina botulinică*** – aprobată pentru migrena cronică, mai multe dovezi îi demonstrează rolul modulator la nivelul neurotransmițătorilor durerii.

Stimularea

Acupunctura, gheața, căldura, ultrasunetele, masajul, TENS și stimularea medulară scad pragul dureros prin efectul lor asupra fibrelor nervoase groase mielinizate.

Blocurile nervoase

Căile nervoase pot fi blocate, fie temporar prin injectarea sau aplicarea topică a unui anestezic local, fie permanent cu fenol sau prin radiofrecvență:

- blocuri somatice:
  - injecții la nivelul nervilor periferici sau la nivelul plexurilor nervoase
  - analgezie epidurală sau spinală
- blocuri simpatice:
  - injecții la nivelul ganglionilor simpatici
  - blocaj epidural și spinal al ganglionului simpatic.

Cadranul 26.22 Cauze de durere neuropată

Afectarea nervilor periferici
- Neuropatia periferică – în special dacă fibrele subțiri (ale durerii) sunt afectate, ex. diabet zaharat, amiloidoză, HIV, chimioterapie (ex. neuropatie datorată tratamentului cu carboplatină), deficite de vitamine, consum de etanol, boala Fabry
- Leziuni vasculitice nervoase – ex. neuropatia femurală (nevralgie amiotrofică) din diabet
- Compresiuni nervoase – sindrom de tunel carpian, meralgie parestezică
- Nevralgie postherpetică
- Secționarea sau traumatismul nervului – ex. durerea membrului fantomă
- Nevralgia trigeminală

Rădăcinile și plexurile nervoase
- Radiculopatie datorată prolapsului discal intervertebral
- Plexopatie – ex. inflamatorie (nevrită brahială) sau infiltrativ neoplazică (ex. cancer mamar)

Boli ale sistemului nervos central
- Scleroza multiplă (durerea este frecventă în formele progresive)
- Durerea post-accident vascular cerebral – ex. infarctul talamic
- Leziuni ale măduvei spinării – leziuni intrinseci ale măduvei, inflamatorii sau vasculare (infarcte)
- Boala Parkinson

Tratament neurochirurgical

Multiple tehnici înalt specializate precum rizotomia, simpatectomia, mielotomia și neurostimularea pot avea efecte benefice în terapia durerii, alături de terapia medicamentoasă.

Lecturi suplimentare

Caulley L, Caplan B, Ross E. Medical marijuana for chronic pain. *N Engl J Med* 2018; 379:1575–1577.
Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348:f7656.
Magrinelli R, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013; 13:292–307.
Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377:2226–2235.

CONTROLUL VEZICAL ȘI DISFUNCȚIA SEXUALĂ

Tulburări ale micțiunii și disfuncția activității sexuale datorate patologiei neurologice se regăsesc în leziunile sacrale, medulare și corticale.

Funcții esențiale și anatomie

Vezica are două funcții: depozit și evacuare. Căile aferente (T12–S4) răspund la presiunea din interiorul vezicii și sensibilității de la nivelul organelor genitale. Pe măsură ce vezica se destinde, continența se menține prin suprimarea descărcării parasimpatice și activarea reciprocă a descărcării simpatice. Ambele se află sub control voluntar. Evacuarea are loc prin activarea parasimpatică a detrusorului și relaxarea sfincterului intern (**Cadranul 26.23**).

Conștientizarea corticală a plenitudinii vezicii este localizată la nivelul girusului postcentral, parasagital, în timp ce inițierea micțiunii este localizată în girusul precentral. Controlul voluntar al micțiunii este localizat la nivelul cortexului frontal, parasagital.

Tulburări neurologice ale micțiunii

Tractul urogenital reprezintă subiectul principal de studiu al medicilor urologi. Incontinența urinară este frecventă și ușor de recunoscut, cauzele neurologice ale acesteia fiind uneori mai discrete. Acestea sunt:

Corticale:
- Leziunile post-centrale cauzează pierderea simțului de plenitudine vezicală.

Cadranul 26.23 Eferențe către vezica urinară și organe genitale

Teritoriu inervat	Funcție
Parasimpatic S2–4	Perete vezical: contracție Sfincter intern: relaxare Penis/clitoris: tumefiere
Simpatic T12–L2	Perete vezical: relaxare Sfincter intern: contracție Orgasm, ejaculare
Nervii pudendali	Sfincter extern (mușchii scheletici)

- Leziunile pre-centrale cauzează dificultate în inițierea micțiunii.
- Leziunile frontale cauzează micțiuni imperioase în contexte sociale inadecvate.

Măduva spinării. Leziunile bilaterale de NMC (ale fasciculelor piramidale) cauzează micțiuni frecvente și incontinență urinară. Vezica are dimensiuni mici și e hipertonă, fiind sensibilă la schimbări mici ale presiunii intravezicale. Leziunile frontale pot de asemenea determina o vezică hipertonă.

NMP. Leziunile sacrate (con medular, rădăcina sacrată și nervii pelvini – bilateral) cauzează o vezică flască, atonă, cu micțiuni neașteptate prin mecanismul de „supraplin" (cauda equina; vezi p. 893.

Tratament. Este necesară evaluarea atât a cauzelor urologice (ex. calculi, prostatită, patologie ginecologică), cât și a potențialelor cauze neurologice de incontinență. Auto-cateterizarea intermitentă este utilizată de mulți pacienți care prezintă, de exemplu, leziuni ale măduvei spinării.

Disfuncția erectilă

Incapacitatea de erecție peniană are adeseori cauze mixte, de natură organică și psihologică. Depresia este frecvent o cauză. Disfuncția erectilă este descrisă la pagina 1485.

INVESTIGAȚIILE ÎN BOLILE NEUROLOGICE

Investigațiile neurologice, cum ar fi imagistica cerebrală, nu trebuie să înlocuiască evaluarea clinică prin intermediul anamnezei și examenului obiectiv. Un clinician experimentat va fi capabil să formuleze un diagnostic precis la majoritatea pacienților fără a recurge la investigații: de exemplu, la majoritatea pacienților care se prezintă pentru cefalee. Totuși, imagistica cerebrală va confirma localizarea anatomică a leziunilor și poate descoperi prezența altor leziuni clinic „silențioase". Imagistica nu indică întotdeauna natura patologică a unei leziuni vizualizate (de aceea o anamneză minuțioasă este esențială), fiind necesară interpretarea în contextul clinic. Investigațiile neurofiziologice oferă informații cu privire la funcționarea sistemului nervos și sunt mai utile uneori pentru diagnostic decât imagistica: de exemplu, la pacienții cu epilepsie primară generalizată sau la cei cu afectarea nervilor periferici.

Investigațiile inutile și necorespunzătoare, în special imagistica cerebrală, expun pacienții la riscuri cum ar fi radiațiile. Aceste investigații reprezentă o utilizare ineficientă a resurselor și pot conduce la identificarea unor anomalii descoperite întâmplător ce pot cauza anxietate importantă (la examinarea RMN cerebrală există o rată incidentală de 3% a acestor anormalii). Clinicienii ar trebui să fie familiari cu anumite modificări ale testelor paraclinice în populație, de exemplu, prevalența crescută a ariilor de substanță cerebrală albă în hipersemnal pe examinarea RMN cerebrală la pacienții vârstnici și gama de modificări comune, nespecifice electroencefalografice (EEG).

Neuroimagistica

Radiografiile de craniu și coloană vertebrală

Radiografiile de craniu au fost în mare parte înlocuite de tomografie computerizată (CT) și RMN. Acestea evidențiază fracturi, metastaze

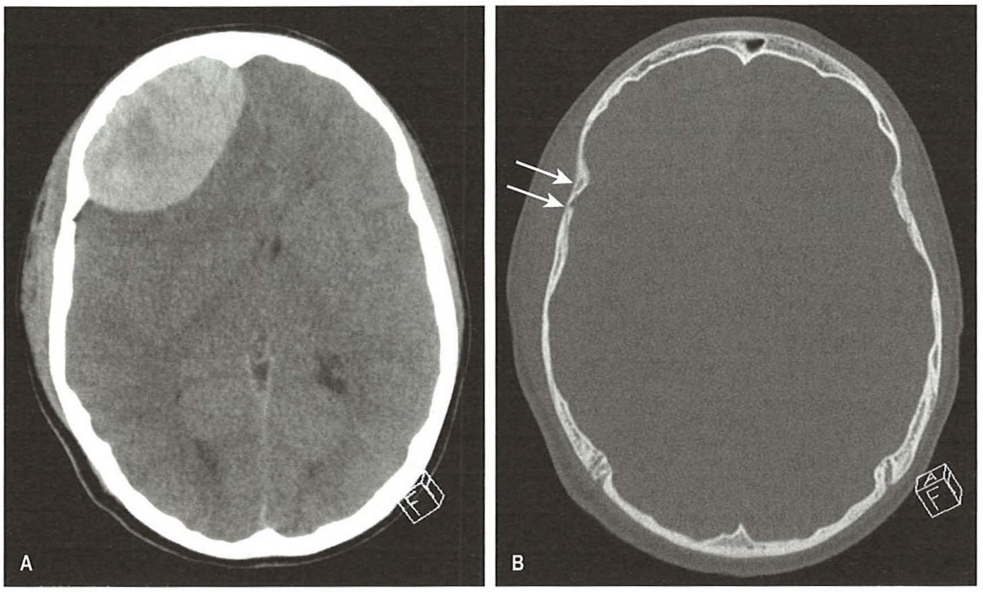


Fig. 26.18 Hematom extradural. (A) Hipersemnal la CT cerebral (fereastra de parenchim) (B) Fractură fină lineară fără înfundare la nivelul osului frontal drept (săgeți). Aceasta se extinde adiacent arterei meningeale mijlocie.

osoase, osteomielită, boala Paget, afectarea sinusurilor și calcifieri intracraniene.

Radiografiile de coloană vertebrală obiectivează fracturi, leziuni congenitale și distructive (chisturi osoase, infecții, metastaze) și spondiloza degenerativă.

Tomografia computerizată cerebrală

În cadrul unui CT cerebral, o undă de rază X împreună cu detectori se rotesc rapid în timp ce pacientul este mișcat încet de-a lungul scannerului, producând un set de „felii spirale". Datele digitale sunt convertite în imagini axiale.

Diferențele de atenuare (densitate, exprimată în unități Hounsfield) dintre diferite țesuturi permit recunoașterea cu acuratețe, de exemplu, a sângelui proaspăt, oaselor sau calcifierilor (**Fig. 26.18**). Priza de substanță de contrast iodată delimitează ariile vascularizate, de exemplu în cazul tumorilor sau inflamației (**Cadranul 26.24**).

Angiografia CT

La examinarea CT, după injectarea intravenoasă de contrast, se produc angiograme arteriale sau venograme de înaltă calitate, care actual sunt considerate standard-ul „de aur" pentru angiografia non-invazivă.

CT de coloană vertebrală și mielografia CT

CT de coloană vertebrală este util pentru evaluarea arhitecturii osoase a coloanei vertebrale, dar oferă informații limitate despre țesuturile moi, precum rădăcinile nervoase, pentru acest scop fiind necesară examinarea RMN a coloanei vertebrale. Mielografia CT (CT după injectare intratecală de substanță de contrast) este folosită pentru identificarea scurgerilor lichidului cefalorahidian sau a blocajelor acestora de la nivelul măduvei spinării în situații în care examinarea RMN este contraindicată.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Un nucleu de hidrogen este un proton a cărui încărcătură electrică creează un câmp magnetic electric. În RMN, protonii sunt rapid aliniați prin impulsuri magnetice puternice, iar apoi emit unde de radiofrecvență în unghi drept față de aliniamentul lor. Protonii rezonează și se rotesc, apoi revin la alinierea lor inițială. În timpul acestei reveniri, imaginile sunt formate în stadii diferite ale relaxării, cunoscute ca T_1, T_2, T_2 STIR, FLAIR, secvența de difuzie (DWI, diffusion-weighted imaging) și alte secvențe. Combinația acestor secvențe crește acuratețea specificității și sensibilității diagnostice a RMN-ului. Gadoliniumul este folosit ca și substanță intravenoasă de contrast pentru a evidenția ariile cu vascularizație crescută.

Rezoluția spațială superioară și contrastul țesuturilor moi oferite de RMN, comparativ cu CT-ul, face din RMN cerebrală și a coloanei vertebrale, o tehnică preferată în situațiile non-urgente. RMN-ul poate evidenția patologii care sunt dificil de observat pe CT, de exemplu leziuni de dimensiuni foarte mici, leziuni demielinizante ca plăcile din SM și leziuni sau compresiuni ale măduvei spinării, localizând cu precizie mai mare zona anatomică afectată.

Cadranul 26.24 Compararea imagisticii prin rezonanță magnetică cu tomografia computerizată

Avantajele CT față de RMN

- Viteză – imagistica cerebrală durează câteva secunde, fiind un avantaj la pacienții agitați sau cu patologie critică; CT este de asemenea mai puțin sensibil la artefactele de mișcare
- Accesul pacienților – pacienții instabili pot fi monitorizați mai ușor decât într-un scanner de RMN
- Metodă de elecție pentru detectarea hemoragiei acute
- Evaluare detaliată osoasă, ex. vertebre și fracturi
- Identificare rapidă a calcifierilor și corpilor metalici străini
- Tolerată în cazul pacienților claustrofobi
- Siguranță pentru dispozitive implantate, ex. pacemaker
- Disponibilitate mai mare decât RMN
- Tehnică de elecție la pacienții cu traumă sau accident vascular

Avantajele RMN față de CT

- Rezoluție spațială și contrast de părți moi superior pentru imagistica parenchimului cerebral, a măduvei spinării și a rădăcinilor nervoase, ex. boli ale substanței albe, ca scleroza multiplă și patologia măduvei spinării, ce nu se vizualizează pe CT
- Fără artefacte osoase, vizualizare superioară a fosei posterioare și a măduvei spinării
- Disponibilitatea numeroaselor secvențe speciale, ex. secvența de difuzie sensibilă în infarctul precoce, utilizare diagnostică în scleroza multiplă
- Fără radiații ionizante
- Angiografia RM poate fi efectuată fără contrast

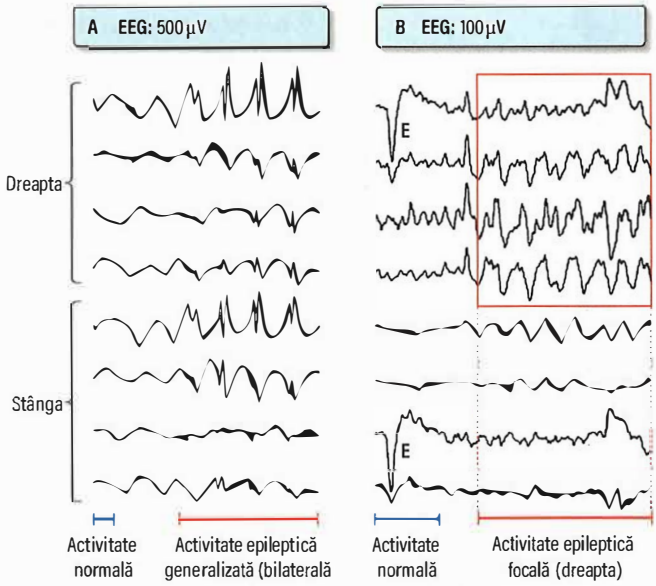


Fig. 26.19 Exemple de trasee EEG. (A) Activitate normală urmată de vârfuri epileptice generalizate în toate derivațiile. (B) Activitate normală urmată de vârfuri focale în derivațiile drepte. E, artefact de mișcare a ochilor.

Ecografia Doppler

Ultrasunetele sunt o metodă sigură, cost-eficientă și rapidă pentru detectarea și cuantificarea stenozei carotidiene și pentru a evalua efectul plăcilor aterosclerotice de la nivel carotidian. Este operator-dependentă și mai puțin reproductibilă ca alte metode imagistice.

Angiografia prin cateter

Substanța de contrast este injectată intraarterial în vasele selectate printr-un cateter inserat la nivelul arterei femurale. Angiografia prezintă risc de mortalitate și de infarct cerebral (<1%). Pe imagini ale aortei și ale arterelor carotide, vertebrale și cerebrale, se pot evidenția ocluzii, stenoze, anevrisme și malformații arteriovenoase (MAV). Angiografia spinală este complexă și este utilizată pentru identificarea MAV de la nivel spinal și a fistulelor durale. Anevrismele și MAV pot fi tratate prin metode endovasculare (embolizare cu lipici special sau bobine de platină) în timpul procedurii.

Tomografia cu emisie de pozitroni, tomografia cu emisie de fotoni individuali, imagistica transportorului de dopamina și RMN funcțională

Aceste tehnici de imagistică funcțională urmăresc asimilarea radio-izotopilor și/sau a metaboliților. Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoza (FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography) este folosită în principal pentru detectarea neoplasmelor oculte sau recidivei tumorale, în afara sistemului nervos central (SNC) sau pentru a identifica vasculitele de vase mari. Imagistica transportorului de dopamina (DAT, dopamine transporter imaging) este utilizată pentru a identifica o pierdere a celulelor nervoase care conțin dopamină de la nivelul corpului striat la pacienții cu parkinsonism, în special la cei cu tremor atipic unde diagnosticul clinic este incert. RMN funcțională (RMNf) reprezintă o unealtă de cercetare pentru cartografierea funcției cerebrale la indivizii sănătoși sau bolnavi. Tehnici noi care folosesc trasori radionuclizi pentru a detecta depozitele de amiloid la pacienții cu boala Alzheimer sunt disponibile în domeniul cercetării și în unele centre clinice.

Imagistica osoasă cu izotopi

Radioizotopul pertechnetat de sodiu [^{99m}Tc] este administrat intravenos. Tehnica este folosită în principal pentru detectarea metastazelor vertebrale, craniene și osoase.

Investigații neurofiziologice

Electroencefalografia

Activitatea electrică cerebrală (**Fig. 26.19**) este înregistrată de electrozi plasați la nivelul scalpului (20 de canale simultan). Este utilizată în principal pentru a caracteriza sindroamele epileptice. Înregistrările sunt efectuate de obicei între crize (interictal). EEG cu privare de somn și înregistrarea EEG ambulatorie pe 24 de ore, cresc sensibilitatea diagnostică. Videotelemetria (VT) combină înregistrarea EEG continuă cu înregistrarea video pe parcursul a mai multor zile pentru a înregistra semiologia și caracteristicile electrice ale crizelor. VT este o metodă diagnostică foarte utilă pentru identificarea tipul crizelor unde există dubiu din punct de vedere clinic și pentru a localiza focarului epileptic în epilepsiile cu crize parțiale.

Epilepsia

Modificările de tip vârf sau vârf-undă sunt semne distinctive ale epilepsiei, dar este important de accentuat faptul că deseori pacienții cu epilepsie pot prezenta aspect normal pe înregistarea EEG între crize (vezi p. 855).

Tulburările cerebrale difuze

Modificări patologice EEG de tip unde lente se observă în encefalopatii (ex. coma hepatică), encefalite și boli prionice (boala Creuzfeldt–Jakob).

Moartea cerebrală

Aspectul EEG este izoelectric (liniar). În multe țări, EEG nu este necesar pentru confirmarea morții cerebrale (vezi p. 833).

Electromiografia și studiul conducerii nervoase

Electromiografia (EMG) și studiul conducerii nervoase (SCN) sunt investigații specifice pentru aprecierea funcției nervoase, fiind esențiale pentru evaluarea nervilor periferici, coarnelor anterioare, joncțiunii neuromusculare (JNM) și, în mai mică măsură, a bolilor musculare. SCN este înalt sensibil pentru identificarea neuropatiei periferice, evaluarea nervilor afectați și tipul patologiei (pierdere axonală versus demielinizare). În mononeuropatii, localizarea anatomică a leziunii poate fi identificată cu o mare acuratețe și se pot obține informații despre prognostic.

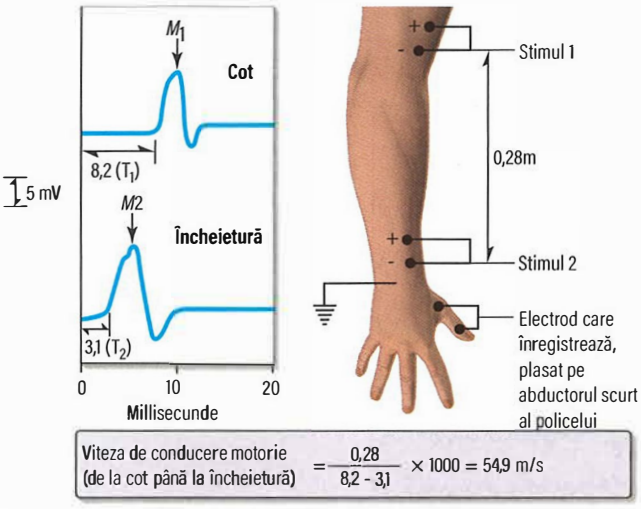


Fig. 26.20 Măsurarea vitezei de conducere motorie (VCM) a nervului ulnar. Electrodul care înregistrează este plasat pe abductorul scurt al policelui și înregistrează potențialul de acțiune muscular (M) prin stimularea nervului ulnar de la nivelul cotului (stimul 1) și încheietură (stimul 2). Calculul VCM:
M_1 = potențial de acțiune muscular (MAP) de la stimulul 1
M_2 = MAP de la stimulul 2
T_1 = timpul de la cot până la electrodul care înregistrează
T_2 = timpul de la încheietură până la electrodul care înregistrează

$$VCM = \frac{\text{distanță (metri)}}{T_1 - T_2} \times 1000 = m/s$$

Electromiografia

Un electrod concentric cu ac este inserat în mușchii striați. Înregistrări amplificate, printr-un osciloscop, se pot auzi printr-o boxă. Caracteristicile principale ale EMG-ului includ:

- tipar normal de interferență
- modificări de denervare și reinervare
- caracteristici miopatice și miotonice (vezi p. 893).

EMG de fibră unică este folosit pentru tulburări ale transmiterii la nivelul JNM.

Conducerea nervoasă periferică

Stimularea electrică a unui nerv periferic generează un impuls nervos care poate fi înregistrat (**Fig. 26.20**). Patru măsurători au o valoare importantă în neuropatii și în compresiunea nervoasă:

- viteza de conducere nervoasă
- latența distală motorie
- potențiale de acțiune senzitive (SAPs, sensory action potentials)
- potențiale de acțiune muscular compus (CMAPs, compound muscle action potentials).

Valorile reduse ale potențialelor de acțiune (SAP și CMAP) indică pierderea axonală. Blocurile de conducere și reducerea vitezei de conducere nervoasă indică o neuropatie demielinizantă, în care conducerea saltatorie dispare prin deteriorarea tecii de mielină. Stimularea nervoasă repetitivă este folosită pentru a identifica tulburările de conducere ale JNM (miastenie).

Potențialele evocate

Potențialele evocate vizuale (PEV) înregistrează intervalul în care stimulii vizuali ajung la cortexul occipital și amplitudinea răspunsului. PEV sunt utilizate pentru a confirma precoce nevrita optică (vezi p. 810), aceasta având o latentă crescută în ciuda recuperării clinice.

Se folosesc tehnici similare și pentru potențiale auditive și somatosenzoriale (de la un membru).

Box 26.25 Lichidul cefalorahidian fiziologic

Caracteristici macroscopice	Lichid clar, incolor
Presiune	60–150 mm of LCR, decliv
Celularitate	<5/mm³ Fără polimorfonucleare Doar celule mononucleare
Proteine	0,2–0,4 g/L
Glucoză	2/3–1/2 din glicemia serică
Imunoglobulina G	<15% din totalul de proteine din LCR
Benzi oligoclonale	Absente

LCR, lichid cefalorahidian.

Cadranul 26.26 Puncția lombară

Explicați pacientului procedura și obțineți consimțământul. Verificați lista de contraindicații și precauții mai jos.

Tehnica

- Se poziționează pacientul la marginea patului în decubit lateral stâng cu genunchii și bărbia cât mai apropiate posibil
- Se marchează vertebrele lombare 3 și 4. A 4-a vertebră lombară se află de obicei la mijlocul liniei ce unește cele două creste iliace
- După sterilizarea locală, se injectează intradermic soluție de Lidocaină 2% prin realizarea unui pliu cutanat în oricare dintre spațiile corespunzătoare L3 sau L4
- Se împinge acul de PL prin piele, pe linia mediană, înainte și apoi ușor spre extremitatea cefalică, în timp ce coloana vertebrală și capul sunt fixate orizontal cu perne
- Când se simte penetrarea durei, se retrage mandrenul și se lasă să se scurgă câteva picături de LCR
- Se poate măsura apoi presiunea LCR cu un manometru conectat la ac. Capul pacientului trebuie să fie la același nivel cu sacrul. Presiunea LCR normală este cuprinsă între 60–150 mm. Nivelul crește și scade o dată cu respirația și pulsul, și crește în timpul tusei
- Se recoltează specimenele de LCR în 3 recipiente sterile și se recoltează o probă pentru glicorahie simultan cu o probă de sânge pentru dozarea glicemiei serice
- Se observă aspectul macroscopic al LCR: clar, tulbure, galben (xantocrom) sau roșu
- Pacientul rămâne întins după procedură, pentru a evita cefaleea post-puncție; cu toate că acest lucru are o o semnificație destul de redusă
- Medicația analgezică poate fi necesară pentru tratamentul cefaleei post-puncție

Contraindicații

- Suspiciune de formațiune înlocuitoare de spațiu la nivel cerebral sau spinal. Herniere caudală a amigdalelor cerebeloase (conizație) se poate produce în cazul prezenței unei formațiuni, presiunea sub aceasta scăzând prin evacuarea LCR
- Orice cauză de hipertensiune intracraniană
- Infecții locale adiacente locului de puncție
- Leziuni congenitale ale regiunii lombo-sacrate (ex. meningomielocel)
- Trombocite <40 × 10^9/L și alte tulburări ale coagulării, inclusiv administrarea de medicație anticoagulantă
- Pacienții cu stare de conștiență alterată necesită efectuarea unui CT înaintea puncției lombare

Note

- Contraindicațiile sunt relative, sunt circumstanțe în care PL este efectuată în ciuda prezenței acestora, de exemplu pentru tratamentul hipertensiunii intracraniene idiopatice
- Caracteristicile LCR normal sunt regăsite în Cadranul 26.25

Puncția lombară și examinarea lichidului cefalorahidian

Vezi **Cadranele 26.25** și **26.26**. Indicațiile puncției lombare (PL) includ:

- diagnosticul meningitei și encefalitei
- diagnosticul hemoragiei subarahnoidiene (la pacientul cu CT normal)
- măsurarea presiunii LCR, ex. hipertensiune intracraniană idiopatică (vezi p. 851)

- puncție lombară evacuatorie, ca atitudine terapeutică, ex. hipertensiune intracraniană idiopatică
- diagnosticul unor patologii diverse, ex. SM, neurosifilis, sarcoidoză, boala Behcet, carcinomatoza leptomeningială, polineuropatii
- injectare intratecală/administrarea medicației intratecal.

În cazul suspiciunilor de infecții la nivelul SNC, este importantă legătura strânsă dintre clinician și microbiolog. Tehnicile specifice (ex. reacția polimerizării în lanț pentru identificarea unor patogeni specifici) sunt de un real folos. Examinarea repetată a LCR-ului este frecvent necesară în infecții cronice, de exemplu tuberculoză. Cefaleea post puncție, agravată în ortostatism, este o acuză frecvent aparută pentru următoarele câteva zile (sau chiar mai mult). Cefaleea prelungită poate fi tratată cu cafeină sau printr-un „patch sangvin intratecal autolog": injectarea de 20 de mL din sângele venos al pacientului în spațiul lombar epidural.

Biopsia

Interpretarea probelor histologice cerebrale din amigdalele cerebeloase, mușchi și din nervii periferici se va face de către specialiști în neuropatologie.

Creier și meninge

Biopsia cerebrală (ex. a lobului frontal non-dominant) este rar folosită în diagnosticul patologiilor cerebrale inflamatorii și degenerative. Biopsiile stereotactice sub ghidaj CT sau RMN sunt procedurile standard.

Mușchi

Biopsia musculară (de obicei cvadriceps), analizată prin microscopie electronică/lumină polarizată și analiză imunohistochimică este o procedură de rutină pentru diagnosticul patologiilor inflamatorii, metabolice și distrofice (vezi p. 894).

Nervii periferici

Biopsia de nerv, de obicei cea de nerv sural (senzitiv) sau a ramurii superficiale senzitive a nervului radial poate fi de folos în diagnosticul neuropatiilor periferice: de exemplu în vasculită, se suspicionează depunerea de amiloid sau de infiltrat malign. Deoarece există riscul apariției complicațiilor (cicatrizarea cheloidă, durere) se va lua în considerare doar în cazul în care alte investigații nu au fost de folos pentru stabilirea diagnosticului și unde persistă suspiciunea unei neuropatii progresive sau severe.

Analiza psihometrică

Testarea psihometrică, efectuată de neuropsihologi, evaluează funcția cognitivă mai detaliat decât testarea efectuată la patul pacientului în timpul evaluării clinice. Declinul cognitiv, prin compararea cu nivelul pre-morbid al IQ-ului, se observă, de exemplu, în urma unei leziuni cerebrale sau a demenței. Funcțiile cognitive, cum sunt memoria, limbajul, percepția vizual-spațială, funcția executivă frontală sunt testate separat, deoarece ele pot fi afectate diferit în diverse patologii, acest lucru având o importantă valoare diagnostică. Repetarea testării la intervale de 6–12 luni ar putea fi necesară pentru a evidenția evoluția progresivă a bolilor neurodegenerative, cum ar fi demența.

Teste de rutină

Testele serologice de rutină, cum ar fi hemoleucograma, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), biochimia, glicemie, hemoglobina glicozilată, proteina C reactivă, creatinkinaza, electroforeza proteinelor serice sunt utile pentru identificarea patologiilor cauzatoare, cum ar fi diabetul zaharat, tulburările metabolice și alte patologii sistemice care pot avea manifestări neurologice (ex. coma sau neuropatiile periferice). Testele relevante sunt discutate în subsecțiunile specifice fiecărei patologii.

Cadranul 26.27 Anticorpi specifici patologiilor neurologice

Patologie	Anticorp (Ac) testat
Sindroame paraneoplazice: ataxie cerebeloasă, encefalită limbică, opsoclonus-mioclonus, encefalomielită progresivă cu rigiditate si mioclonus	Ac. anti-Hu, Yo, Ma2/Ma1, CV2, Ri, Tr, amfifizină
Encefalită limbică asociată unui teratom	Ac. NMDA
Encefalită limbică (non-paraneoplazică)	Ac. anti canale de potasiu, glicină
Miastenia gravisa	Ac. anti-receptor de acetilcolină, MUSK
Sindrom miastenic Lambert-Eatona	Ac. anti canale de calciu voltaj-dependente
Neuromielită optică	Ac. anti aquaporina 4
Sindromul „omului rigid"	Ac. anti-GAD
Mielită transversă	Ac. anti-MOG
Neuropatie periferică	Ac. anti-gangliozide si MAG
Encefalopatie Hashimoto	Ac. anti-TPO
Dermatomiozită/polimiozită[a]	Ac. anti-Jo-1 și ARNt sintetaza, SRP, Mi-2 și alți Ac.

[a]Ar putea avea și o cauză paraneoplazică. *Ac*, anticorpi.

Teste specifice în funcție de patologie

Un număr din ce în ce mai mare de teste specifice sunt utilizate pentru diagnosticarea anumitor patologii (unele fiind rare) (**Cadranul 26.27**).

Testarea genetică

Câteva sute de boli neurogenetice sunt astăzi cunoscute și pentru multe dintre acestea există disponibile teste moleculare genetice care pot fi folosite în scop diagnostic sau predictiv (vezi p. 886). Cum testarea genetică este complexă și scumpă, ar trebui luată în considerare doar la recomandarea unui medic specialist. Testarea diferitelor grupuri de gene (ex. pentru demențe sau distrofii musculare) este acum disponibilă. Este nevoie de consimțământul informat al pacientului, deoarece un rezultat pozitiv ar putea avea implicații și pentru alți membrii ai familiei. Testarea în scop predictiv în cazul unui pacient la risc, dar fără simptome ar trebui luată în considerare doar după consiliere genetică.

Teste imunologice

Un număr mare de boli neurologice autoimune sunt cunoscute, multe dintre acestea fiind asociate cu teste pentru determinarea de anticorpi specifici (vezi **Cadranul 26.27**). Multe dintre acestea sunt sindroame paraneoplazice, dar un număr crescut de sindroame autoimune fără legătură cu cancerul au fost identificate, cum ar fi diverse forme de encefalită sau miastenia gravis. În plus, paraproteinemiile monoclonale asociate cu discrazie a celulelor plasmatice pot sta la baza unor neuropatii periferice mediate imun.

Lecturi suplimentare

Morris Z, Whiteley WM, Longstreth Jr WT et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3016.
Whittaker RG. SNAPs, CMAPs and F-waves: nerve conduction studies for the uninitiated. *Pract Neurol* 2012; 12:108–115.

Box 26.28 Scala de comă Glasgow (GCS)[a]

Parametru	Scor
Deschidere ochilor (E)	
Spontan	4
La stimul verbal	3
La stimul dureros	2
Fără răspuns	1
Răspuns motor (M)	
La comandă	6
Localizează	5
Retrage	4
Flexie	3
Extensie	2
Fără răspuns	1
Răspuns verbal (V)	
Orientat	5
Confuz	4
Cuvinte fără sens	3
Sunete	2
Fără răspuns	1

[a]Scorul GCS = E + M + V (minim = 3 puncte, maxim = 15 puncte).

Cadranul 26.29 Principalele cauze de comă: exemple ale mecanismelor

Tulburări cerebrale difuze
- Supradoza (voluntară sau involuntară), inclusiv cea de alcool
- Intoxicația cu CO
- Traumatismul cranio-cerebral
- Hipoglicemia, hiperglicemia
- Uremia severă (vezi p. 1390)
- Encefalopatia hepatică (vezi p. 1297)
- Insuficiența respiratorie cu retenție de CO2 (vezi p. 956)
- Hipercalcemia, hipocalcemia
- Hipoadrenia, hipopituitarismul sau hipotiroidia
- Hiposodemia, hipersodemia
- Acidoză metabolică
- Hipotermia, hiperpirexia
- Crizele convulsive – starea post-ictală sau statusul nonconvulsivant
- Bolile metabolice rare, ex. porfiria
- Leziuni corticale difuze
- Leziunile cerebrale hipoxic-ischemice, ex. stopul cardiac
- Encefalita, meningita, malaria cerebrală
- Hemoragia subarahnoidiană

Efect de masă direct din trunchiul cerebral
- Hemoragia, infarctul sau leziunile demielinizante de la nivelul trunchiului cerebral
- Neoplasmul cu localizare în trunchiul cerebral, ex. gliom
- Sindromul Wernicke-Korsakoff

Efect de masă asupra trunchiului cerebral
- Tumori, infarcte masive emisferice cu edem, hematoame, abcese
- Procese expansive cerebeloase

COMA ȘI ALTE TULBURĂRI ALE CONȘTIENȚEI

Conștiența este o funcție dependentă de două sisteme separate anatomice și fiziologice:
- Sistemul reticulat activator ascendent (SRAA), care trimite proiecții dinspre trunchiul cerebral spre talamus. Aceasta determină starea de alertă (nivelul de conștiență).
- Cortexul cerebral, care determină componentele conștienței.

Alterarea funcționării oricăruia dintre cele două sisteme anatomice induce coma.

Tulburări ale conștienței: definiții

- ***Coma***: stare în care pacientul este aresponsiv. Nivelul de conștiență reprezintă o continuă interconectare între a fi alert și a fi comatos. Acesta poate fi cuantificat cu ajutorul Scalei de comă Glasgow (GCS) cu un scor între 3 și 15 (**Cadranul 26.28**). Coma mai poate fi definită și ca un scor GCS ≤8. Termeni precum „stupor" și „obnubilare" au fost considerați depășiți după folosirea scalei GCS, motiv pentru care nu mai sunt folosiți.
- ***Delirium***: o stare de confuzie în care trăsătura principală este lipsa atenției, însoțită de obicei de tulburări de comportament, cogniție, orientare și fluctuații ale nivelului de conștiență (de la agitație psihomotorie până la un hipoactivitate, vezi p. 796).

Mecanisme și cauze ale comei

Alterarea stării de conștiență este produsă de patru mecanisme care implică SRAA din trunchiul cerebral sau talamus și/sau afectarea difuză a funcției corticale (**Cadranul 26.29** și **Fig. 26.21**).
- ***Leziuni ale trunchiului cerebral.*** O mică leziune la nivelul trunchiului cerebral sau a talamusului, ex. un accident vascular cerebral, poate produce leziuni ale SRAA.
- ***Compresiunea trunchiului cerebral.*** Un proces expansiv la nivel supratentorial ar putea avea un efect de compresiune asupra trunchiului cerebral, inhibând SRAA, ex. în cazul unei tumori sau al unei hemoragii. În special, leziunile cu efect de masă din fosa posterioară pot cauza compresiune asupra trunchiului cerebral și hidrocefalie.
- ***Leziuni cerebrale difuze.*** Tulburările de metabolism sau anumite toxice (ex. alcoolul, sedativele, uremia, hipercapnia) inhibă activitatea corticală și a SRAA.

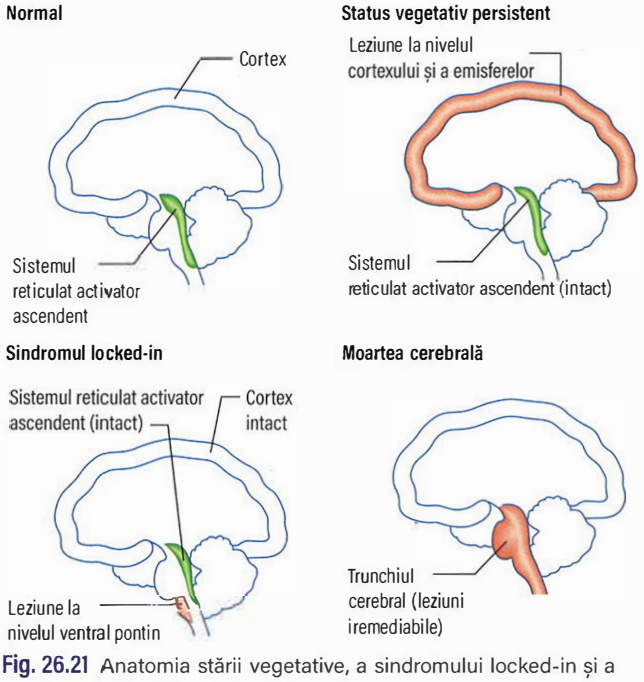


Fig. 26.21 Anatomia stării vegetative, a sindromului locked-in și a morții cerebrale. *(Adaptat după Bates D. Coma and brainstem death. Medicine 2004; 32.)*

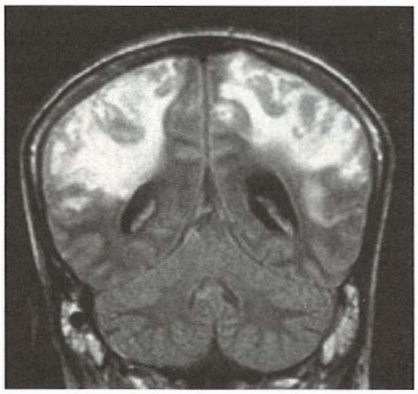


Fig. 26.22 Imagine RMN care arată leziuni extinse la nivel cortical post meningită, care s-au soldat cu un status vegetativ persistent.

- ***Leziunile difuze corticale.*** Spre deosebire de leziunile de la nivelul trunchiului cerebral, la nivelul cortexului și al conexiunilor corticale sunt necesare leziuni extinse pentru a induce coma, ex. meningita sau leziunile hipoxic-ischemice cauzate de un stop cardiac (**Fig. 26.22**).

O singură leziune focală emisferică (sau cerebeloasă) nu va produce comă decât dacă are un efect de compresiune asupra trunchiului cerebral. Edemul cerebral înconjoară frecvent leziunile cu efect de masă, crescând astfel presiunea intracraniană.

Cele mai comune cauze de comă sunt:

- tulburările metabolice – 35%
- drogurile și toxicele – 25%
- leziunile cu efect de masă – 20%
- altele – inclusiv trauma, accidentul vascular cerebral sau infecțiile de la nivelul SNC.

Pacientul inconștient

Evaluare imediată și tratament

- Verificarea căilor ***a***eriene, respirația (***b***reathing), ***c***irculația, ***d***izabilitatea și ***e***xpunerea la factori de mediu.
- Evaluarea glicemiei, dacă pacientul este hipoglicemic se va administra glucoză (25 mL 50%).
- Tratarea crizelor convulsive cu midazolam administrat per oral, iar dacă acestea persistă se va administra fenitoină intravenos.
- Dacă există febră și meningism se vor administra antibiotice intravenos.
- Se va administra naloxon intravenos sau flumazenil (pentru supradoze) și tiamină (în cazul encefalopatiei Wernicke) persoanelor care au consumat alcool în exces.

Se vor obține cât mai multe date de la pacient. Un istoric limitat al bolii este principala problemă în evaluarea unui pacient comatos. Care sunt circumstanțele producerii acestui eveniment? Întrebați paramedicii, poliția sau martorii. Luați legătura cu rudele pacientului, cu prietenii sau cu medicul de familie si completați istoricul bolii. Vedeți dacă pacientul are asupra lui medicamente/droguri sau documente de identificare.

Evaluare obiectivă generală și neurologică

Examenul obiectiv general

(Vezi **Fig. 26.23**.)

- Masoară temperatura pacientului (intrarectal, dacă acesta este hipotermic). Verifică dacă prezintă semne de iritație meningeală.
- Verifică dacă respirația acestuia prezintă urme de cetone, alcool sau fetor hepatic.

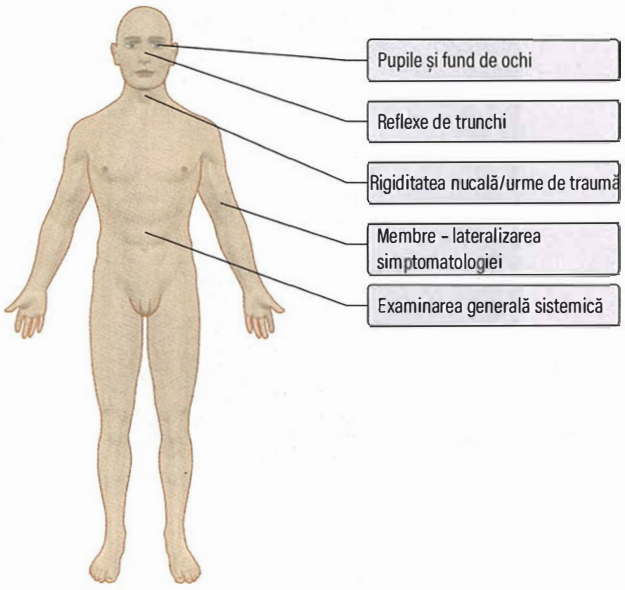


Fig. 26.23 Evaluarea pacientului inconștient.

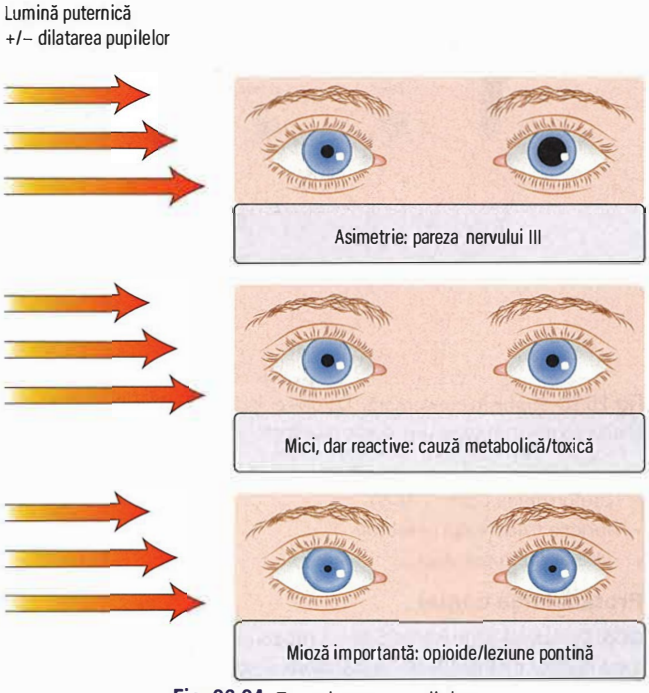


Fig. 26.24 Examinarea pupilelor.

- Verifică dacă prezintă semne de traumă/leziuni la nivelul coloanei, erupții cutanate (sepsis meningococic), icter sau alte semne ale unei afecțiuni cronice hepatice, cianoză, urme de injecții.
- Urmărește respirația pacientului, ex. dacă prezintă respirație de tip Cheyne–Stokes (perioade hiperpnee alternând cu perioade de apnee, ce indică disfuncție cerebrală bilaterală sau la nivelul superior al trunchiului cerebral) sau respirație acidotică (Kussmaul – hiperventilație profundă care se întâlnește în cetoacidoza diabetică sau în uremie).

Examenul obiectiv neurologic

Examenul obiectiv neurologic urmărește:

Fig. 26.25 Compresia nervului cranian III cauzată de hernierea lobului temporal medial (uncală).

Fig. 26.26 Strabism convergent. De obicei, indică o leziune la nivelul trunchiului cerebral (în cazul unei come metabolice ochii prezintă esotropie).

- profunzimea comei (GCS)
- funcția trunchiului cerebral
- lateralizarea patologiei.

Profunzimea comei

GCS. Evaluarea scorului GCS se va repeta regulat pentru a determina dacă nivelul de conștiență al pacientului scade. Se vor folosi stimuli dureroși (ex. presiunea la nivelul patului unghial) la nivelul fiecărui membru și a zonelor centrale (presiune pe stern, presiune la nivelul nervului supraorbital) și se vor nota cele mai bune răspunsuri. Se va evalua răspunsul la anumite comenzi.

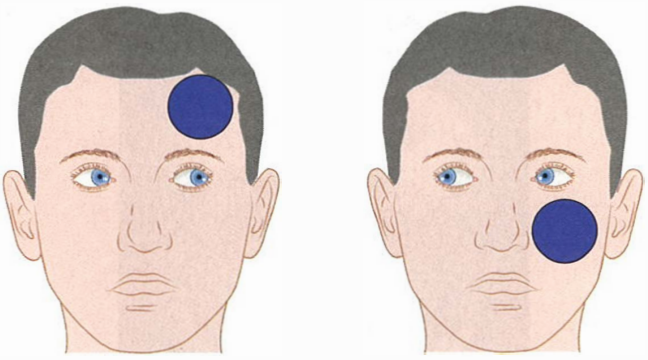
Examenul fundului de ochi. Se va evalua prezența edemului papilar și a hemoragiilor retiniene subhialoide (ce apar în cazul hemoragiei subarahnoidiene).

Funcția trunchiului cerebral

Pupilele

Se va nota mărimea lor și reacția la lumină (**Fig. 26.24**):

- ***Midriaza unilaterală fixă*** (pupila este areactivă la lumină) sugerează compresiunea nervului cranian III. Acest fapt poate indica o potențială urgență neurochirurgicală (**Fig. 26.25**).



A B

Fig. 26.27 Devierea conjugată a globilor oculari. (A) Leziune frontală. (B) Leziune la nivelul trunchiului cerebral.

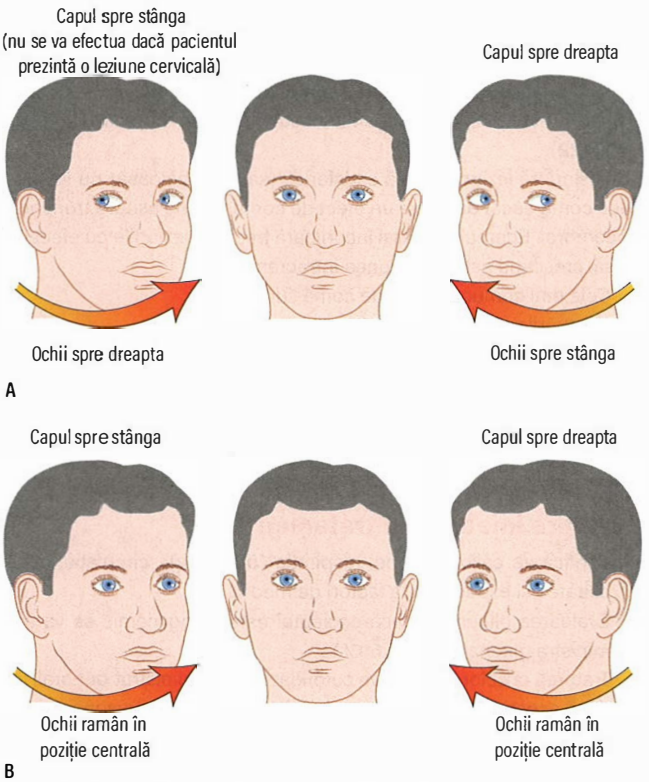


Fig. 26.28 Reflexul ochilor de păpușă. (A) Normal. (B) Anormal.

- ***Pupilele mici și reactive la lumină*** (pupile normale) pot apărea în comele metabolice și a celor datorate abuzului de sedative (cu excepția opioidelor).
- ***Midriaza bilaterală fixă, areactivă la lumină*** reprezintă un semn cardinal al morții cerebrale. Poate să apară și în coma profundă de orice cauză, dar, mai ales, în intoxicația cu barbiturice și hipotermie.
- ***Mioza importantă, bilaterală, areactivă la lumină*** apare în leziunile pontine (ex. hemoragie) și în cazul consumului de opioide.

Drogurile care produc midriază și operațiile anterioare la acest nivel pot face diagnosticul dificil.

Mișcările globilor oculari și poziția lor

- Poziția disjunctă a globilor oculari (axe oculare divergente) indică o leziune la nivelul trunchiului cerebral, ex. „skew deviation" (un ochi este deviat în sus, iar celălalt în jos, **Fig. 26.26**).

- Devierea conjugată a globilor oculari înseamnă devierea ochilor spre leziunea din lobul frontal și spre membrele sănătoase (datorită activității normale a lobului frontal care deviază globii oculari către partea opusă deficitului); sau devierea ochilor spre partea opusă leziunii din trunchiul cerebral și spre membrele afectate (PPRF din punte controlează privirea laterală către partea ipsilaterală; vezi p. 812) (**Fig. 26.27**).
- Reflexul vestibulo-ocular reprezintă devierea conjugată a globilor oculari în partea opusă la întoarcerea pasivă a capului într-o direcție (reflexul „ochilor de păpușă"). Acest reflex dispare în coma profundă, leziunile trunchiului cerebral și în moartea cerebrală.
- În coma ușoară, se pot observa mișcări oculare dintr-o parte în alta (ochii „ping pong"; **Fig. 26.29**). Acestea pot fi observate și în coma profundă datorată leziunilor corticale extinse.

Alte reflexe de trunchi cerebral

- Reflexul cornean.

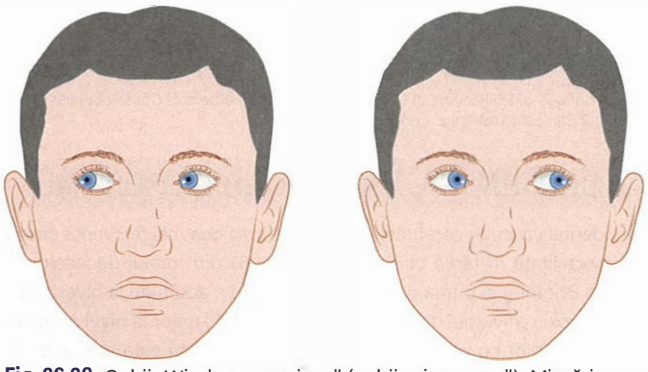


Fig. 26.29 Ochii „Windscreen wiper" (ochii „ping pong"). Mișcări lente, de la stânga la dreapta care demonstrează disfuncția corticală. Acest lucru se poate observa în coma ușoară și implică o funcționare normală a trunchiului cerebral. În coma profundă aceste mișcări indică leziuni corticale majore.

- Reflexul de vomă/tuse (prin intermediul tubului endotraheal dacă pacientul este intubat).
- Unitatea respiratorie (respiratory drive) (vezi p. 932).

Semne de lateralizare

Coma face dificilă recunoașterea semnelor de lateralizare. Următoarele semne sunt de ajutor:

- ***Răspunsul asimetric la amenințările vizuale*** la un pacient stuporos sugerează hemianopsia.
- ***Asimetria feței:*** curgerea salivei sau lacrimilor pe partea deficitară, respirația la colțul gurii deoarece obrazul paralizat nu se mișcă.
- ***Asimetria tonusului:*** hipotonie sau spasticitate unilaterală – ar putea fi singurele semne ale unei hemipareze.
- ***Asimetria posturilor de decerebrare sau decorticare.***
- ***Răspuns asimetric*** la stimuli dureroși.
- ***Asimetria reflexelor osteotendinoase și a reflexului cutanat plantar:*** de obicei în coma profundă reflexul cutanat plantar este în extensie bilateral.

Patologii care mimează coma

- Coma psihogenă
- Sindromul de „locked-in" – paralizie completă, cu excepția mișcărilor verticale ale globilor oculari/clipitului în infarctul pontin ventral. Pacienții au un cortex cerebral funcțional și sunt conștienți de ceea ce se întâmplă în jurul lor, dar nu pot comunica, cu excepția miscărilor oculare (**Cadranul 26.30**).
- Paralizia severă, ex. criza miastenică sau sindromul Guillain–Barre sever.

Diagnostic și investigații efectuate în comă

De cele mai multe ori cauza comei este una evidentă (ex. traumatism cranio-cerebral, tulburare de metabolism, supradoză). Atunci când există semne de lateralizare sau, la examinare este descoperită suferința trunchiului cerebral, cele mai probabile cauze sunt o leziune cu efect de masă sau prezența unui infarct sau a hemoragiei (de remarcat

Cadranul 26.30 Diagnosticul diferențial al afecțiunilor prelungite ale stării de conștiență

Patologie	SV	SMC	Sindromul „locked-in"	Coma	Moarte confirmată prin testarea trunchiului cerebral
Stare de alertă	Absentă	Prezentă	Prezentă	Absentă	Absentă
Ritm somn-veghe	Prezente	Prezente	Prezente	Absente	Absente
Răspuns la stimuli nocivi	±	Prezent	Prezent (doar la nivelul ochilor)	±	Absent
Scala de comă Glasgow	E4, M1–4, V1–2	E4, M1–5, V1–4	E4, M1, V1	E1–2, M1–4, V1–2	E1, M1–3, V1
Funcție motorie	Fără mișcări care să aibă un scop	Câteva mișcări voluntare sau cuvinte rostite	Mișcări verticale voluntare ale globilor oculari sau clipit relativ intact	Fără mișcări care să aibă un scop	Fără mișcări voluntare sau mișcări reflexe
Funcție respiratorie	De obicei păstrată	De obicei păstrată	De obicei păstrată	Variabilă	Absentă
Activitate EEG	De obicei se observă unde lente	Date insuficiente	De obicei, normal	De obicei se observă unde lente	De obicei absentă
Metabolism cerebral (PET)	Redus sever	Redus intermediar	Ușor redus	Redus moderat spre sever	Sever redus sau absent
Prognostic	Variabil: dacă este permanent, va continua ca SV sau va deceda	Variabil: (dacă este permanent, va continua ca MCS sau va deceda)	Depinde de cauză, dar de obicei nu există o recuperare completă	Recuperare, SV sau deces în săptămâni	Susținut în viață cu ajutorul aparatelor, doar temporar

EEG = electroencefalografie; SMC = starea de minimă de conștiență; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SV = stare vegetativă.
(Reprodus cu permisiunea din Royal College of Physicians. Prolonged Disorders of Consciousness: National Clinical Guidelines. *London: RCP, 2013)*

faptul că hipoglicemia poate cauza semne focale). Dacă nu există o cauză evidentă, se vor efectua investigații suplimentare.

Sânge și urină

- ***Teste toxicologice*** – din sânge se vor doza alcoolemia si salicilații, din urină se va efectua screening pentru benzodiazepine, narcotice, amfetamine.
- ***Biochimie*** – uree, electroliți, glucoză, calciu, probe hepatice.
- ***Probe endocrinologice și de metabolism*** – hormon de stimulare tiroidiană, cortizol.
- ***Evaluarea gazometriei arteriale*** – pentru acidoză sau valori crescute ale CO_2.
- ***Altele*** – ex. pentru malaria cerebrală (este necesară efectuarea unui frotiu de sânge; vezi p. 563) și porfirie (p. 755).

Imagistica cerebrală

CT-ul este cea mai răspândită și cea mai sigură investigație imagistică a pacientului inconștient (RMN este folositoare atunci când CT este normală, dar este dificil de folosit pentru monitorizarea pacienților). CT este rapid și eficient pentru demonstrarea tuturor tipurilor de hemoragie și a leziunilor cu efect de masă; în cazul infarctelor cerebrale în stadii incipiente sau a celor localizate doar la nivelul trunchiului cerebral, există riscul ca acestea să nu fie remarcate pe CT.

Examinarea LCR

Puncția lombară ar trebui efectuată în cazul unui pacient comatos doar după o evaluare detaliată. Aceasta este contraindicată atunci când se ridică suspiciunea unei leziuni cu efect de masă. CT având un rol esențial în acest scop. Examinarea LCR poate influența tratamentul în cazul unei meningoencefalite nediagnosticate sau a prezenței unei alte infecții, sau în cazul unei hemoragii subarahnoidiene unde CT poate da un rezultat fals-negativ, mai ales după 24 de ore.

Electroencefalografie

EEG servește la diagnosticul comei metabolice, encefalitei și statusului epileptic nonconvulsiv.

Tratamentul general

Pacienții comatoși necesită îngrijire atentă a căilor aeriene și monitorizare frecventă a funcțiilor vitale.

Pe termen lung trebuie urmărite:

- îngrijirea tegumentelor – schimbarea poziției (pentru a evita leziunile de decubit și paraliziile prin presiune)
- igiena orală – aspirarea cavității bucale, dezinfectare cu apă de gură
- îngrijirea ochilor – prevenirea afectării corneene (închiderea forțată a pleoapelor, lacrimi artificiale)
- hidratare – nazogastric sau intravenos
- nutriție – prin sondă nazogastrică sau PEG (gastrostomă percutană)
- sfinctere – cateterizare vezicală când e necesară (la bărbați se mai poate folosi și condomul urinar), evacuare rectală.

Prognosticul în comă și stările vegetative

Prognosticul depinde de cauza comei și de extensia injuriei cerebrale. Cauzele metabolice și toxice au cel mai bun pronostic atunci când problema cauzatoare poate fi corectată. După leziuni cerebrale hipoxic-ischemice, apărute după un stop cardiac, doar 11% dintre pacienți se recuperează; după accidentul vascular cerebral, prognosticul este și mai rău, doar 7% recuperându-se. Dintre pacienții care nu își recapătă starea de conștiență, o proporție substanțială vor rămâne în stare vegetativă sau într-o stare minim responsivă.

- ***Starea vegetativă (SV)*** este o consecință a afectării difuze corticale. Funcțiile trunchiului cerebral sunt intacte, deci respirația este normală, fără necesar de ventilație mecanică, iar pacientul pare treaz, cu ochii deschiși și ritm somn-veghe păstrat. Totuși, nu prezintă niciun semn de conștiență sau răspuns la stimuli din mediul înconjurător, cu excepția unor mișcări reflexe. Hrănirea se face prin gastrostomă. Pacienții pot rămâne în această stare câțiva ani. Se consideră stare vegetativă permanentă (SVP) dacă nu există recuperare după 12 luni în cazul traumei și după 6 luni pentru oricare altă cauză. Prelungirea suportului pacienților după acest interval de timp ridică numeroase chestiuni etice; familiile pot aplica în justiție pentru retragerea alimentației în cazul SVP.
- ***Starea de minimă de conștiență (SMC)*** descrie pacienții cu conștiență limitată, adesea fluctuantă, cu răspunsuri reproductibile, dar inconstante; ex. mișcări ca răspuns la o anumită voce; râs sau plâns ca răspuns la stimuli emoționali; vocalizare ca răspuns la întrebări. Un pacient poate ieși din SV pentru a intra în SMC. Distincția dintre aceste două stări necesită evaluare atentă specializată, pe o lungă perioadă de timp. Imagistica cerebrală funcțională a fost folosită recent în acest scop.
- ***Moartea cerebrală*** este prezentată la pagina 236.

Distincția între aceste stări este esențială înaintea discutării problemelor de prognostic și încetare a suportului de îngrijire.

Lecturi suplimentare

Royal College of Physicians of London. *Prolonged Disorders of Consciousness: National Clinical Guidelines*. London: RCP; 2013.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL

Accidentul vascular cerebral (AVC) este a treia cea mai frecventă cauză de mortalitate în țările cu venituri mari (11% din totalul deceselor în Marea Britanie) și prima cauză de dizabilitate a adultului la nivel mondial. Aproximativ două treimi din totalitatea AVC-urilor la nivel mondial aparține țărilor cu venituri mici și mijlocii. Incidența este mai mare la

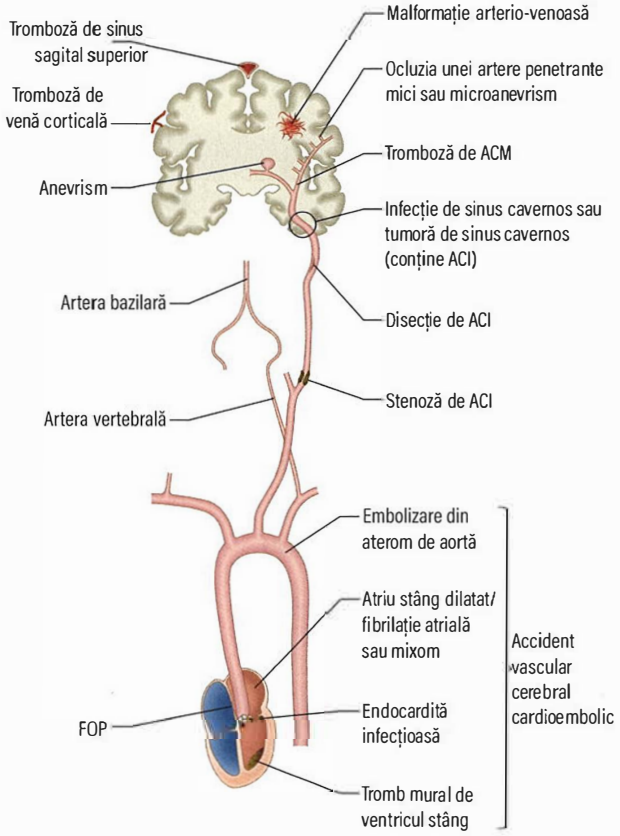


Fig. 26.30 Fiziopatologia AVC ischemic. ACI, artera carotidă internă; ACM, artera cerebrală medie; FOP, foramen ovale patent.

asiatici și afro-americani decât la caucazieni. Riscul de AVC crește cu vârsta, dar un sfert din totalitatea cazurilor apare înaintea vârstei de 65 de ani. Rata deceselor după AVC este de 20–25% și 40% din supraviețuitori sunt dependenți la 6 luni după eveniment.

Definiții

- ***AVC.*** Pentru public, **AVC** înseamnă slăbiciune, de obicei permanentă, a unui hemicorp, care se asociază frecvent cu tulburări de vorbire. AVC este definit ca un sindrom de deficit neurologic brusc instalat cauzat de infarct cerebral, spinal sau retinian focal sau hemoragie. Leziunea tisulară este confirmată cu ajutorul neuroimagisticii. Hemiplegia secundară tromboembolismului în teritoriul arterei cerebrale medii este un exemplu tipic.
- ***Atacul ischemic tranzitor (AIT)*** este un episod scurt de disfuncție neurologică din cauza ischemiei cerebrale sau retiniene temporare focale, fără infarct, ex. slăbiciunea unui membru, afazie sau pierderea vederii, care de obicei durează câteva secunde sau minute, cu recuperare completă. AIT poate prezice un AVC ischemic. Durata stabilită arbitrar de maxim 24 de ore nu mai este utilizată.

Fiziopatologie

Patologia de bază responsabilă pentru AVC este infarctul sau hemoragia. Mecanismul și fiziopatologia producerii unui AVC depinde de populația studiată, însă întotdeauna se regăsesc după cum urmează (**Fig. 26.30**):

- AVC ischemic/infarct cerebral (85%)
  - trombotic
  - stenoza unui vas de calibru mare
  - boală microvasculară
  - cardioembolic
  - hipoperfuzie
- AVC hemoragic (10%) (vezi p. 845)
  - hemoragia intraparenchimatoasă (vezi p. 846)
  - hemoragia subarahnoidiană (vezi p. 848)
- alte cauze (5%), ex. disecție arterială, tromboză de sinus venos, vasculite (vezi p. 464).

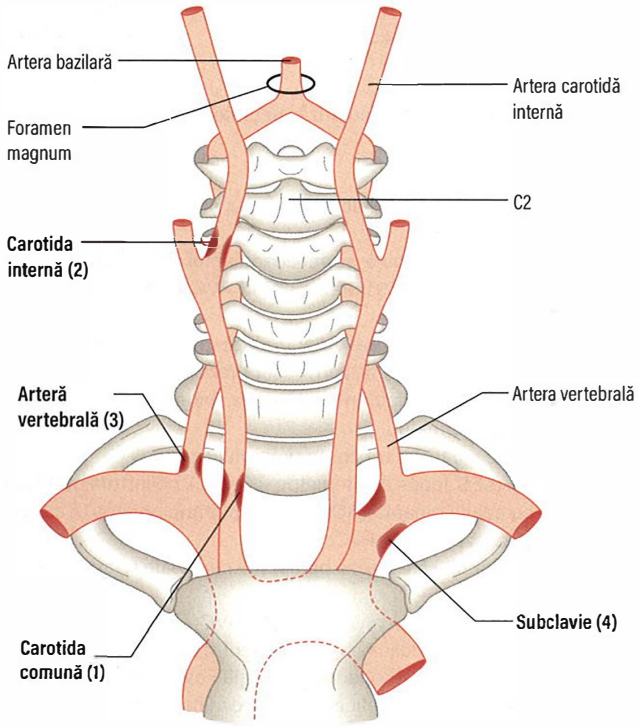


Fig. 26.31 Principalele regiuni de stenoză la arterele extracraniene. (Sunt prezentate cu bold, 1–4.)

Accidentul vascular cerebral ischemic

Boala arterială și ateroscleroza sunt procesele patologice principale care cauzează AVC. Sediul cel mai frecvent de formare a plăcilor de aterom este în regiunile de bifurcație arterială precum originea vaselor mari din aortă, porțiunea proximală a arterei carotide interne și ramurile distale, intracraniene (**Fig. 26.31**). Populația non-caucaziană tinde să aibă mai frecvent stenoze intracraniene, în timp ce populația albă prezintă mai frecvent afectare extracraniană (ceea ce se corelează cu co-morbiditățile coronariene și vasculare periferice).

Tromboza. Tromboza la nivelul ulcerației unei plăci aterosclerotice murale duce la embolie arterio-arterială sau ocluzie vasculară.

Stenoza arterelor mari. De obicei cauzează AVC mai mult prin mecanism embolic decât prin ocluzie vasculară (care nu cauzează neapărat AVC dacă se produce progresiv și circulația colaterală este adecvată).

Boala microvasculară. Ramuri arteriale mici, penetrante irigă parenchimul cerebral profund și pot fi afectate de procese patologice diferite: vasculopatie obstructivă-lipohialinoză-ceea ce este consecința hipertensiunii. Aceasta cauzează infarcte mici, denumite „lacune" și/sau acumulare progresivă de modificări ischemice difuze în substanța albă profundă.

AVC cardioembolic. Inima este o sursă importantă de material embolic. Tromboza într-un atriu dilatat secundar fibrilației atriale (și altor aritmii) este cauza cea mai frecventă. Valvulopatiile, afecțiunile valvulare congenitale, vegetațiile infecțioase, calcificările de cauză reumatică sau degenerativă pot cauza de asemenea embolie. Într-un segment ventricular afectat sau akinetic poate să apară tromboza murală. Un foramen ovale patent (FOP), care reprezintă o afecțiune frecventă, poate permite ocazional trecerea unui fragment de tromb (ex. de la o tromboză venoasă profundă) din atriul drept în atriul stâng când manevra Valsalva cauzează șuntarea circulației sângelui prin FOP. Fistulele arterio-venoase pulmonare pot de asemenea reprezenta o cauză pentru embolie paradoxală. Cauzele mai rare includ embolia grăsoasă după fractură de oase lungi, mixomul atrial, și cauzele iatrogene, ca by-passul aorto-coronarian și embolia gazoasă. Infarctele simultane în diferite teritorii vasculare sunt foarte sugestive pentru o sursă proximală de embolie la nivelul inimii sau aortei.

Hipoperfuzia. Hipotensiunea severă, de exemplu în cazul unui stop cardiac, duce la infarcte în zonele de graniță între diferite teritorii vasculare, în mod particular în caz de existență a unei stenoze severe în segmentul proximal al arterelor carotide. Regiunea parieto-occipitală, teritoriile irigate de artera cerebrală medie (ACM) și artera cerebrală posterioară (ACP) este în mod particular vulnerabilă.

Disecția arterelor carotide și vertebrale

Disecțiile sunt responsabile pentru 1 din 5 cazuri de AVC la pacienții sub 40 de ani și uneori sunt consecința unui traumatism cervical banal sau a unei mișcări de hiperextensie; de exemplu o mișcare de distorsiune bruscă a gâtului asociată cu extensia („whiplash"), manipulări osteopatice, spălarea părului într-un salon de coafură sau exercițiile fizice. Bolile mitigate ale țesutului conjunctiv, de exemplu forma parțială a sindromului Marfan poate să fie un factor predispozant.

Majoritatea disecțiilor afectează vasele extracraniene cervicale mari. Sângele intră în peretele arterial subintimal, formând un lumen fals și induce tromboză în lumenul real arterial din cauza eliberării tromboplastinei tisulare, ceea ce duce la embolizare de la nivelul disecției și AVC ischemic, uneori la câteva zile după evenimentul inițial.

Durerea la nivelul gâtului și feței este frecvent cheia diagnosticului. În disecția carotidiană pot să apară sindrom Horner sau pareze de nervi cranieni inferiori având în vedere faptul că aceste structuri se situează în vecinătatea arterei carotide la nivel cervical.

Cadranul 26.31 Controlul factorilor de risc pentru scăderea riscului de AVC

Factor de risc	Intervenție	Scăderea riscului de accident vascular cerebral		
		Infarct	Hemoragie	Scăderea riscului relativ cu prevenția secundară
Hipertensiune	Tratament și monitorizare	++	++	28%
Fumat	Întrerupere	++	+	33%
Stil de viață	Creșterea activității fizice	+	0	
Alcool	Consum moderat	+	+	
Colesterol crescut	Statine, dietă	+	0	24%
Fibrilație atrială	Anticoagulare	++	Crește ușor riscul	67%
Obezitate	Scădere ponderală	Probabil	Probabil	
Diabet	Control eficient	+	0	
Stenoză carotidiană severă	Chirurgie	++	0	44%
Apnee în somn	Tratament	+	0	

++, corelație majoră cu reducerea riscului; +, corelație moderată; HAS, hemoragie subarahnoidiană.

Accidentul vascular cerebral venos

Doar 1% dintre AVC sunt de etiologie venoasă. Tromboza în sinusurile venoase cerebrale, precum sinusul sagital superior și în venele corticale poate să apară în sarcină, stări de hipercoagulabilitate, boli trombotice sau în caz de deshidratare sau boli maligne. Rezultă infarcte corticale, crize convulsive și hipertensiune intracraniană.

Accidentul vascular cerebral hemoragic

Vezi pagina 846.

Atacul ischemic tranzitor

AIT-urile sunt de obicei rezultatul microemboliilor, dar pot fi produse de diferite mecanisme care produc evenimente clinice similare. De exemplu, AIT-ul poate fi cauzat de scăderea presiunii de perfuzie cerebrală (ex. aritmii cardiace, hipotensiune ortostatică sau scăderea fluxului sanguin prin arterele aterosclerotice). Infarctul este de obicei evitat datorită autoreglării cerebrale. În cazuri rare, tumorile sau hematoamele subdurale cauzează episoade care nu pot fi diferențiate de AIT tromboembolice. Principalele surse de embolie cerebrală sunt trombii cardiaci și plăcile aterosclerotice de la nivelul arcului aortic și la nivelul sistemului carotidian și vertebral. Trombii cardiaci apar frecvent la pacienții cu fibrilație atrială (care poate fi paroxistică) sau infarct miocardic. Valvulopatiile cardiace pot fi de asemenea surse de embolie: de exemplu, materialul calcificat sau vegetațiile în endocardita infecțioasă. Policitemia poate fi o altă cauză.

Factori de risc pentru accidentul vascular cerebral

Factorii de risc principali sunt cei pentru ateroscleroză: vârsta, fumatul, dislipidemia, diabetul, obezitatea, sedentarismul și factorii genetici/etnici.

Hipertensiunea este factorul de risc cel mai modificabil în populație; incidența AVC scade parțial în grupa de vârstă de 40–60 ani deoarece actualmente hipertensiunea este mult mai eficient depistată și tratată (**Cadranul 26.31**). Există o corelație lineară între valoarea tensiunii arteriale și riscul de AVC (vezi **Fig. 31.3**).

La nivel mai mult individual decât populațional, anticoagularea pentru fibrilația atrială este intervenția din care rezultă cea mai importantă reducere a riscului de AVC.

Alți factori de risc și cauze mai rare de accident vascular cerebral

- Trombocitemia, policitemia și alte stări de hipervâscozitate – trombofilia (ex. deficiența de proteina C, factorul V Leiden) prezintă asociere slabă cu AVC ischemic arterial, dar predispune la tromboză venoasă cerebrală.
- Anticorpii anticardiolipină și anticoagulantul lupic (sindrom antifosfolipidic; vezi p. 459) predispun la AVC ischemic arterial la pacienții tineri.
- Contraceptivele orale care conțin doză mică de estrogen nu cresc semnificativ riscul de AVC, doar probabil în cazurile în care se asociează cu alți factori de risc, ex. hipertensiune arterială necontrolată și fumatul.
- Migrena este o cauză rară pentru infarctul cerebral.
- Vasculitele (LES, lupusul eritematos sistemic), poliartrita nodoasă, arterita cu celule gigante (ACG), angeita granulomatoasă a SNC, reprezintă cauze rare de AVC.
- Amiloidoza poate să cauzeze hemoragii cerebrale recurente (vezi p. 1357).
- Hiperhomocisteinemia predispune la AVC ischemic trombotic. Tratamentul cu acid folic nu reduce riscul și incidența.
- HIV, neurosifilis, boli mitocondriale, boala Fabry (vezi p. 1367).
- Substanțele simpatomimetice precum cocaina și probabil medicamentele antigripale cu eliberare fără prescripție medicală, care conțin vasoconstrictoare; neurolepticele la pacienții vârstnici.

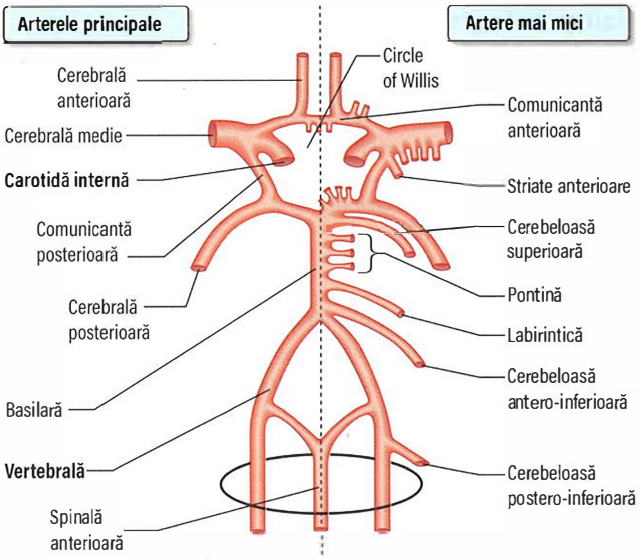


Fig. 26.32 Arterele care vascularizează creierul și măduva spinării.

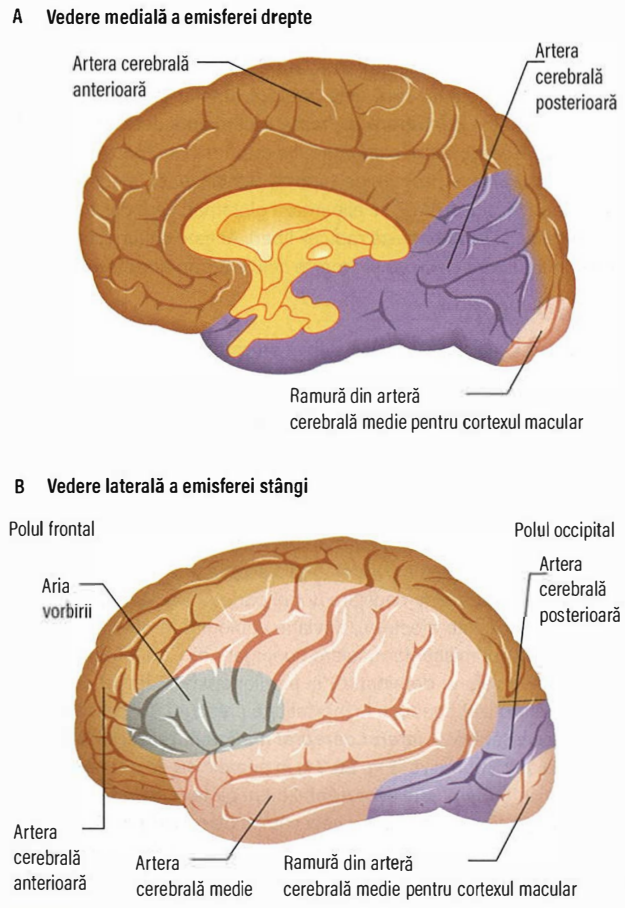


Fig. 26.33 Cele trei artere cerebrale majore. (A) Vedere medială a emisferei drepte. (B) Vedere laterală a emisferei stângi.

Cadranul 26.32 Caracteristici clinice ale atacului ischemic tranzitor

Circulația anterioară	Circulația posterioară
Sistemul carotidian	*Sistemul vertebro-bazilar*
• Amauroză fugace	• Diplopie, vertij, vărsături
• Afazie	• Tulburări de deglutiție și dizartrie
• Hemipareză	• Ataxie
• Sindrom senzitiv de hemicorp	• Sindrom senzitiv de hemicorp
• Tulburări de vedere de tip hemianoptic	• Tulburări de vedere tip hemianoptic
	• Pierdere de vedere bilaterală
	• Tetrapareză
	• Pierderea stării de conștiență (rar)
	• Amnezie globală tranzitorie (posibil)

Cadranul 26.33 Scorul ABCD² în stratificarea riscului de AVC

Parametru	Scor
Vârsta (Age) >60 ani	1
TA (BP) >140 mmHg sistolică și/sau >90 diastolică	1
Caracteristici clinice	
Deficit motor unilateral	2
Tulburare izolată de vorbire	1
Alte manifestări	0
Durata simptomatologiei (min)	
>60	2
10–59	1
<10	0
Diabet zaharat	1

Un scor de <4 este asociat cu risc mic, un scor >6 înseamnă risc mare pentru un AVC în următoarele 7 zile. Acest scor nu mai este utilizat pentru a ghida Tratamentul AIT-ului, dar poate să aibă valoare informativă din punct de vedere prognostic (vezi textul).

- CADASIL (cerebral dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie) este o cauză ereditară rară pentru AVC ischemic și demență.

Anatomie vasculară

Cunoașterea anatomiei arteriale normale și a regiunilor afectate cel mai frecvent de plăci aterosclerotice și stenoze ne ajută să înțelegem sindroamele principale cauzate de AVC.

Poligonul Willis este irigat de cele două artere carotide interne (circulația cerebrală anterioară) și de circulația posterioară, vertebro-bazilară. Distribuția arterelor cerebrale anterioare, mijlocii și posterioare, care irigă creierul sunt afișate în **Fig 26.32** și **26.33** (vezi și **Fig 26.30** și **26.31**).

Sindroame clinice

Atacul ischemic tranzitor (AIT)

Tablou clinic

AIT-ul cauzează pierderea bruscă a unei funcții, cu durată de obicei doar de câteva minute, cu revenire completă și fără zonă de infarct evidențiată imagistic. Definiția clasică anterioară în care AIT era cu durata de sub 24 de ore nu mai este folosită. Caracteristicile clinice ale formelor principale de AIT sunt prezentate în **Cadranul 26.32**. Hemipareza și afazia sunt manifestările cele mai frecvente.

Amauroza fugace

Este o pierdere tranzitorie, bruscă a vederii la un singur ochi. Când este cauzată de trecerea unui embol prin arterele retiniene, embolul câteodată este vizibil în timpul atacului tranzitor cu ajutorul oftalmoscopului (placa Hollenhorst). Un AIT ce cauzează un episod de amauroză fugacee este frecvent prima dovadă clinică a unei stenoze de arteră carotidă internă – un semn precoce de avertizare pentru un AVC ischemic incipient în teritoriul ACI.

Diagnostic

Diagnosticul AIT-ului este frecvent bazat doar pe anamneză. Este neobișnuit să avem un martor pentru un AIT datorită duratei scurte. Conștiența este de obicei păstrată în timpul AIT-ului. Putem să avem dovada clinică a unei surse de embolie, ca:

- suflu carotidian (stenoză)
- fibrilație atrială sau alte aritmii
- boală cardiacă valvulară/endocardită
- infact miocardic recent.

Cauza de bază poate să fie evidentă:

- aterom
- hipertensiunea arterială
- hipotensiunea ortostatică
- bradicardie sau debit cardiac scăzut
- diabet zaharat
- rar arterite, policitemie, neurosifilis, HIV
- sindrom antifosfolipidic (vezi p. 459).

Diagnostic diferențial

De obicei, AIT-ul poate fi diferențiat de alte episoade tranzitorii pe baza datelor clinice (vezi p. 857). Ocazional, manifestări asemănătoare unui AIT pot fi provocate de procese expansive. Epilepsia focală este de obicei recunoscută pe baza manifestărilor pozitive (ex. mișcările convulsive, pierdere de conștiență) și pe baza progresiei în câteva minute. În AIT pot să apară ocazional mișcări involuntare – ***AIT „limb-shaking"*** – și sunt patognomonice pentru stenoză carotidiană severă cauzând hipoperfuzie cerebrală focală tranzitorie. Angiopatia amiloidă cerebrală poate să provoace evenimente asemănătoare cu AIT; identificarea pe imagistica cerebrală este necesară deoarece tratamentul antiplachetar este contraindicat. Migrena cu aură cauzând tulburări de vedere și de vorbire, în mod particular când nu este urmată de cefalee la pacienții vârstnici, cauzează frecvent dificultăți de diagnostic. Cefaleea, care este frecventă dar nu obligatorie în migrenă, este rară în AIT. Fenomenele vizuale pozitive, ca imaginile sclipitoare, care sunt tipice în migrenă, sunt de asemenea rar întâlnite în AIT. Debutul și evoluția simptomatologiei în migrenă este mai lentă în migrena cu aură comparativ cu AIT (mai mult minute decât secunde). Slăbiciunea membrelor este rară în migrenă.

Prognostic

Studii prospective arată că la 5 ani după un AIT tromboembolic:

- 30% din pacienți prezintă un AVC ischemic, o treime din ei în primul an
- 15% suferă un infarct miocardic.

AIT-ul în teritoriul circulației anterioare are un prognostic mai grav comparativ cu AIT-urile în circulația posterioară (vezi **Cadranul 26.32**).

Scorul ABCD² (**Cadranul 26.33**) a fost utilizat pînă nu de mult pentru stratificarea riscului de producere a unui AVC în primele 2 zile. Acum toți pacienții cu suspiciune de AIT trebuie să fie îndrumați spre o clinică specializată pentru a fi examinați, investigați și tratați în primele 24 de ore.

Investigațiile trebuie să includă ultrasonografia Doppler a arterelor carotide interne, ecocardiografie, ECG și Holter ECG, RMN cerebrală sau angio-CT. Se tratează medicamentos (vezi p. 843) și chirurgical dacă este nevoie (p. 844). Tratamentul chirurgical sau stentarea unei stenoze severe simptomatice trebuie efectuate în prima săptămână după AIT (p. 838).

Infarctul cerebral

Infarctele cerebrale tromboembolice majore cauzează de obicei sindroame evidente de AVC. Simptomatologia clinică este foarte variabilă, în funcție de localizarea și extensia infarctului.

După ocluzia vasculară apare ischemia cerebrală, cu disfuncția bioelectrogenezei neuronale, cauzând simptome, urmate de infarct și moarte celulară. Regiunea infarctizată este înconjurată de o regiune ischemică edematiată, care este alterată funcțional dar nu și structural. Se numește ***penumbră ischemică***, care este detectată pe RMN și poate să își redobândească funcțiile după revascularizare.

În interiorul ariei ischemice hipoxia declanșează afectare neuronală. Scade nivelul de ATP, se eliberează glutamat, care deschide canalele de calciu și se eliberează radicali liberi. Aceste disfuncții conduc la leziuni inflamatorii, necroză și moarte celulară prin apoptoză.

Tablou clinic

Simptomatologia „negativă" cu debut brusc (câteva minute) indicând alterarea focală a funcției cerebrale, precum paralizia, hipoestezia, disfazia și tulburările de vedere sunt caracteristicile definitorii ale unui AVC ischemic. Tabloul clinic exact depinde de teritoriul vascular afectat.

Infarctele în teritoriul anterior de circulație

Includ infarctele în teritoriul ACI, ACM, arterei cerebrale anterioare (ACA) și arterei oftalmice. Ocluzia completă de ACM determină AVC devastator cu hemiplegie controlaterală și pareză facială, hemisindrom senzitiv și sindroame de neglijare (lobul parietal – sever dacă emisfera non-dominantă este afectată), deviație oculogiră în direcția emisferei afectate (centrul mișcărilor oculare conjugate din lobul frontal), afazie (leziuni ale emisferei dominante) și hemianopsie. Edemul cerebral în teritoriul infarctizat conduce la mortalitate crescută din cauza hernierii substanței cerebrale – ***infarct cerebral malign în teritoriul ACM***. Craniectomia decompresivă (**Fig. 26.34**) în primele 48 de ore reduce mortalitatea și îmbunătățește ușor dizabilitatea pe termen lung.

Un tablou clinic asemănător este cauzat de **ocluzia de ACI** cu toate că circulația colaterală poate să reducă mărimea infarctului (vezi **Fig. 26.31**). Infarctele în teritoriul ramurilor ACM determină un tablou clinic parțial comparativ cu cel descris anterior, cu hemipareză, monopareză și afazie. Ocluzia arterelor perforante lenticulostriate (sau ocluzie de ACM cu circulație colaterală bună care protejează cortexul) cauzează infarctizarea structurilor profunde subcorticale cum este capsula internă rezultând hemiplegie și deficite hemisenzitive. Infarctele în teritoriul ACA sunt mult mai rare comparativ cu infarctele ACM și produc în mod tipic hemipareză predominant crurală și simptomatologie de lob frontal ca apatia și apraxia.

Infarctele în teritoriul posterior de circulație

- ***Infarctele de trunchi cerebral*** cauzează simptomatologie complexă în funcție de relația între infarctul cerebral cu topografia

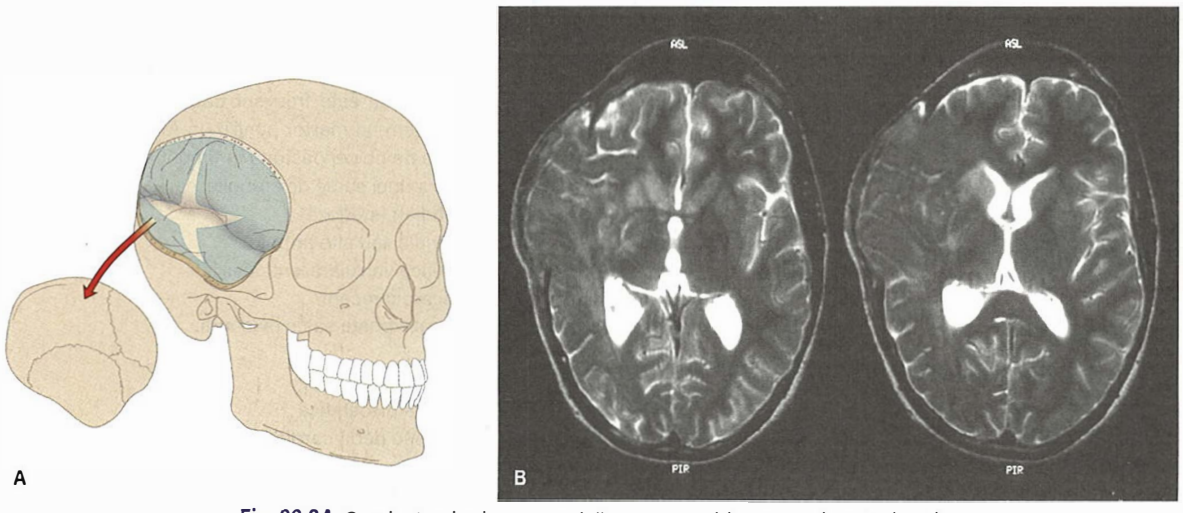


Fig. 26.34 Craniectomie decompresivă pentru accident vascular cerebreal.

Cadranul 26.34 Caracteristicile infarctului de trunchi cerebral

Caracteristici clinice	Structurile implicate
Hemipareza sau tetrapareza	Tractul corticospinal
Tulburări senzitive	Lemniscus medial și tractul spino-talamic
Diplopie	Sistemul oculomotor
Hipoestezie facială	Nucleul nervului V
Pareză facială	Nucleul nervului VII
Nistagmus, vertij	Conexiunile vestibulare
Disfagie, dizartrie	Nucleul nervului IX și X
Dizartrie, ataxie, sughiț, vărsături	Conexiunile trunchiului cerebral și cerebeloase
Sindrom Horner	Fibrele simpatice
Comă, alterarea stării de conștiență	Formațiunea reticulată

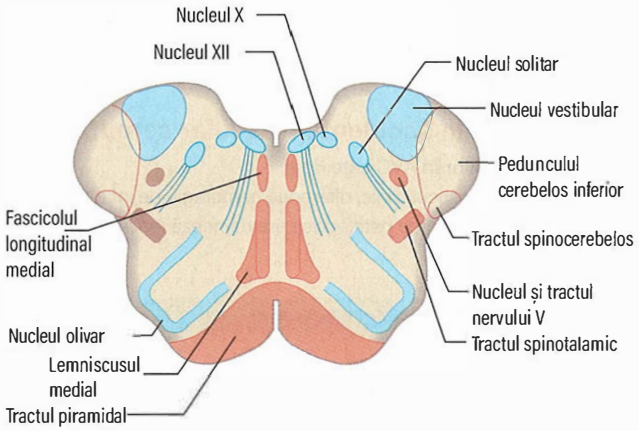


Fig. 26.35 Bulb (secțiune transversală). Structurile la risc după infarctul de trunchi cerebral.

Cadranul 26.35 Câteva sindroame clinice de AVC

Teritoriul vascular/regiunea afectată	Deficitele neurologice
Artera cerebrală medie stângă	Hemipareză dreaptă predominant facio-brahială Afazie
Artera cerebrală medie dreaptă	Hemipareză stângă predominant facio-brahială Neglijare vizuală și senzorială Negarea dizabilității
Bulb lateral (artera cerebeloasă postero-inferioară sau artera vertebrală)	Sindrom Horner ipsilateral Pareză de nerv X Hipoestezie hemifață Ataxia membrelor cu hipoestezie controlaterală spino-talamică Vertij Disfagie
Artera cerebrală posterioară	Hemianopsie homolaterală Deficite variabile din cauza afectării talamice, occipitoparietale și/sau de lob temporal
Capsula internă	Hemisindrom motor, senzitiv sau senzitivo-motor Față = membru superior = membru inferior Posibilă dizartrie severă din cauza afectării fibrelor cortico-bulbare Fără afazie sau alte semne corticale
Paramedian bilateral talamusul și mezencefalul	Comă sau alterarea stării de conștiență Oftalmoplegie Ataxie Tulburări de memorie Durere talamică
Disecția de arteră carotidă	Durere laterocervicală/durere facială Sindrom Horner ipsilateral din cauza compresiei plexului simpatic în jurul arterei carotide Afectarea nervilor cranieni inferiori (X, XII sunt cele mai evidente clinic) Infarct embolic în teritoriul circulației anterioare

nucleilor nervilor cranieni, căile lungi și conexiunile din trunchiul cerebral (**Cadranul 26.34**).

- ***Sindromul bulbar lateral*** (sindromul Wallenberg) este un sindrom vascular de trunchi cerebral frecvent întâlnit, care se manifestă cu vertij acut cu semne cerebeloase și alte semne, precum sindromul Horner (**Cadranul 26.35** și **Fig. 26.35**). Este cauzat de tromboembolism în artera cerebeloasă postero-inferioară (PICA) sau în ramurile sale, tromboembolism de arteră vertebrală sau disecție.
- ***Infarctele cerebeloase*** apar izolat sau ca o parte a unor sindroame complexe de trunchi cerebral. Edemul cerebelos poate să cauzeze compresia trunchiului cerebral și stare comatoasă sau hidrocefalie obstructivă, necesitând chirurgie decompresivă.
- ***Tromboza de arteră bazilară*** este mai frecventă decât embolia. Tabloul clinic depinde de nivelul ocluziei și de ramurile afectate. Leziunile înalte cauzează infarct mezencefalic, comă și ***sindrom „locked-in"*** (vezi p. 832) ***sau sindrom de top de bazilară***, când și ACP este afectată, cauzând infarcte severe la nivelul mezencefalului, regiunea lobului occipital și talamică.

Infarctele de ACP sunt în mod tipic embolice. Hemianopsia homonimă rezultă din leziunile unilaterale, cecitatea corticală ***(Sindromul Anton***) din leziuni bilaterale (vezi **Fig. 26.33** și p. 807). Sindroamele de neglijare și agnoziile vizuale sunt cauzate de afectarea teritoriilor vizuale de asociație, localizate mai anterior. ACP irigă talamusul și lobul temporal postero-medial și infarctizarea acestei structuri cauzează confuzie și tulburări de memorie.

Infarctul lacunar

Lacunele sunt infarcte mici (<1,5 cm^3) vizibile pe RMN sau postmortem. Hipertensiunea este factorul de risc cel mai important. AVC-urile fără afectare corticală, ca hemipareza pur motorie, hemisindromul senzitiv pur, ataxia unilaterală brusc instalată și dizartria brusc instalată cu mână inabilă sunt sindroamele lacunare tipice. Infarctele lacunare sunt frecvent asimptomatice.

Demența multi-infarct

Lacunele multiple sau infarctele mari cauzează un declin intelectual generalizat întâlnit în bolile cerebro-vasculare avansate. În stadiile avansate apare demența (vezi p. 883), sindromul pseudo-bulbar și ***mersul cu pași mici***, denumit uneori parkinsonism aterosclerotic. ***Boala Binswanger*** este un termen utilizat pentru hipoatenuarea difuză a substanței albe cerebrale, asociat cu demență, AIT-uri și episoade de AVC la pacienții hipertensivi (modificările fiind vizibile pe imagistică/autopsie).

Infarctele de graniță

Hipoperfuzia cerebrală severă precum hipotensiunea post-stop cardiac sau chirurgie cardiovasculară cauzează ischemie în regiuniile de graniță între teritoriile irigate de ACA, ACM și ACP (afectând cortexul occipito-parietal, hipocampul și căile motorii). Sunt tipice tablourile clinice complexe de tulburări de vedere ***(sindrom Balint)***, deteriorare cognitivă, declin intelectual și uneori deficit motor. Encefalopatia

ischemică/hipoxică severă după o hipoperfuzie cerebrală prelungită poate să conducă la stare vegetativă sau stare de conștiență minimă (vezi p. 836).

Investigațiile în accidentul vascular cerebral

Scopul investigațiilor în AVC este de a:

- Confirma diagnosticul clinic, diferența hemoragia de infarct trombo-embolic, și de a exclude patologiile care mimează AVC (ex. tumori)
- Identifica etiologia de bază în scopul prevenției secundare și identifica patologiile care mimează AVC.

Investigațiile în accidentul vascular tromboembolic și AIT sunt prezentate în **Cadranul 26.36**.

Cadranul 26.36 Investigațiile în AVC

Investigații imediate, de urgență

Ideal în termen de 1 oră de la prezentare

- CT cranian
- Hemoleucogramă și glicemie (și coagulogramă dacă pacientul este anticoagulat)

Investigații ulterioare

(În termen de 24 de ore)

- Analize de sânge de rutină – hemoleucogramă, viteza de sedimentare a hematiilor, glicemie, coagulogramă, lipidogramă
- Electrocardiografie (ECG) și ulterior Holter ECG de 24 ore pentru depistarea fibrilației arteriale
- Ultrasonografia Doppler carotidiană (la pacienții cu AVC în teritoriul anterior care sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală)

Investigații adiționale

În cazuri selecționate, ex. pacienții tineri sau fără cauză identificată

- Angio CT sau Angio RMN
- RMN cerebral cu protocol pentru disecție
- Ecocardiografie (trebuie luată în considerare ecocardiografia transesofagiană)
- Monitorizare cardiacă prelungită pentru depistare a fibrilației atriale paroxistice în AVC criptogen, ex. monitorizare electrocardiografica prin loop recorder implantabil
- Screening pentru vasculită
- Anticorpi antifosfolipidici
- Screening pentru trombofilie
- Alte investigații: evaluare genetică pentru CADASIL și boli mitocondriale; alfa galactozidază pentru boala Fabry; screening pentru droguri, ex. Cocaină

CADASIL, arteriopatie cerebrală dominantă cu infarcte subcorticale și leukoencefalopatie

Neuroimagistica

- ***CT***-ul detectează hemoragia cerebrală imediat, dar infarctul cerebral adesea nu este depistat în faza acută, sau sunt vizibile doar modificări subtile (**Fig. 26.36A**). Repetarea tomografiei la 24–48 de ore poate să fie utilă.
- ***RMN*** este mult mai sensibil decât CT pentru modificările precoce de infarct (secvența de difuzie ponderată, DWI; **Fig. 26.36B**) și pentru infarcte mici (**Fig. 26.37**). RMN de asemenea evidențiază extensia și localizarea infarctului și ilustrează infarctele simultane clinic silențioase care sugerează o sursă emboligenă. RMN poate să ajute la identificarea cauzei de bază, ex. disecția arterială cu ajutorul secvențelor speciale care arată lumenul fals ***(semnul semilunei)*** sau infarctele venoase corticale. Numeroase patologii care mimează AVC, precum leziunile demielinizante pot fi evidențiate pe RMN, care nu se văd pe CT. Din acest motiv RMN este utilizat tot mai mult în evaluarea de rutină a cazurilor de AVC și este esențial la pacienții tineri sau în cazurile unde cauza este neclară.
- ***Imagistica vasculară*** prin intermediul ultrasonografiei Doppler este esențială în primele 24 de ore pentru a identifica stenozele severe simptomatice, care necesită intervenție chirurgicală. Angio CT și angio RMN sunt utilizate pe scară largă pentru a corobora cu rezultatul Doppler, în vederea identificării stenozelor arteriale din circulația posterioară și din vasele intracraniene, care nu sunt vizibile la Doppler cât și pentru a identifica disecțiile arteriale și tromboza de sinusuri venoase cerebrale. Rareori este nevoie de efectuarea unei angiografii prin cateterism în AVC ischemic.

Investigații cardiologice

Identificarea sursei cardio-embolice, în primul rând fibrilația atrială, se poate face prin electrocardiografie (ECG) sau monitorizare ECG/24 de ore. Alte cauze, ca bolile valvulare, FOP sau existența unui tromb mural

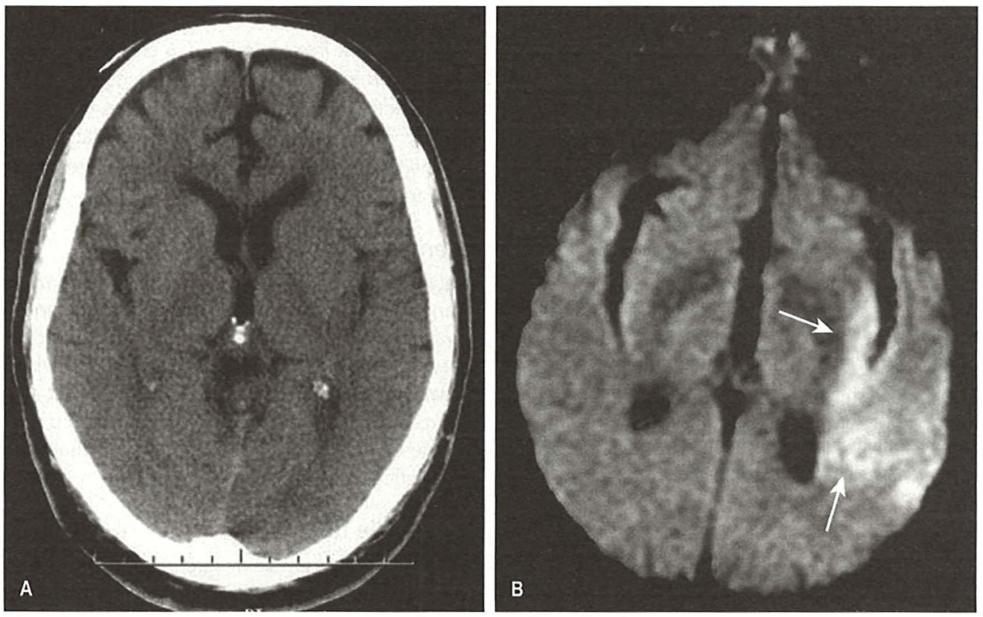


Fig. 26.36 AVC ischemic acut evidențiat pe tomografia computerizată (CT) cu imagine corespunzătoare pe imagistica de rezonanță magnetică (RMN). (A) CT poate să nu evidențieze modificările precoce de infarct. (B) Imagine corespunzătoare pe RMN cu secvențe de difuzie cu modificări de infarct în teritoriul arterei cerebrale medii (ACM) (săgeți). *(Reprodus după Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ et al. Davidson's Principles and Practice of Medicine, 23rd edn. Edinburgh: Elsevier; 2018. Fig. 26.4.)*

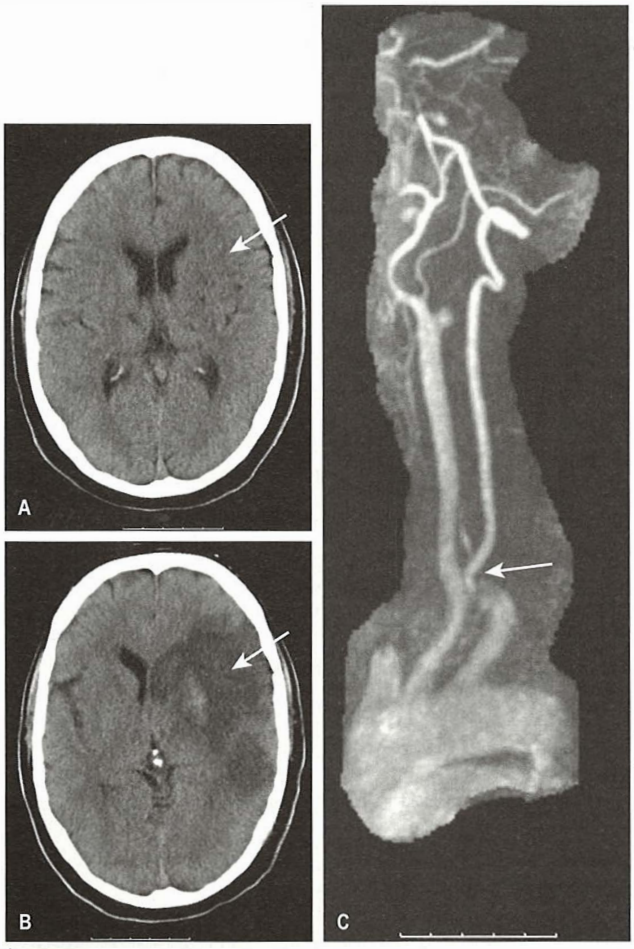


Fig. 26.37 Imagistică cerebrală prin CT a unui infarct cerebral și angiografie prin rezonanță magnetică efectuată la același pacient. (A) Modificări precoce (săgeată). (B) Modificări după 5 zile (săgeată). (C) Angiografia prin rezonanță magnetică evidențiază ocluzia arterei carotide (săgeată). *(Prin amabilitatea dr. Paul Jarman.)*

necesită ecocardiografie transtoracică sau transesofagiană la pacienții selectați. Studiile recente au arătat că monitorizarea electrocardiografică pe termen lung (ex. loop recorder implantabil) demonstrează prezența fibrilației atriale paroxistice la o minoritate semnificativă de pacienți cu AVC cu cauză necunoscută.

Alte investigații

La pacienții tineri sau la cei la care nu există evidența aterosclerozei sau a unei surse embolice sunt necesare investigații speciale pentru a evidenția un proces vasculitic, inflamator, infecțios, metabolic sau genetic (vezi **Cadranul 26.36**).

Accidentul vascular cerebral acut: tratament imediat și tromboliză

(Vezi **Cadranul 26.37.**) AVC-ul reprezintă o urgență medicală. Paramedicii și populația generală sunt încurajați să diagnosticheze AVC bazându-se pe un istoric și o examinare sumară – ***FAST***:

Față – asimetria feței apărută brusc

Amorțeala/Slăbiciunea – slăbiciunea sau amorțeala bruscă a unuia sau a două membre

Sacadarea vorbirii – dificultăți de vorbire, dizartrie, afazie

Timp – durata de la debutul simptomatologiei, deoarece cu cât se instituie tratamentul mai rapid, cu atât este mai bine.

Cadranul 26.37 Schema de tratament a AVC

1. Măsuri medicale generale imediate:
   - Căi aeriene: confirmarea permeabilității și monitorizarea lor
   - Îngrijirea continuă a pacientului inconștient sau stuporos
   - Administrarea de oxigen pe mască
   - Monitorizarea tensiunii arteriale
2. Este indicată tromboliza?
   - Dacă da (vezi Cadranul 26.38), imagistica cerebrală *imediată* este necesară
3. Imagistica cerebrală:
   - Examenul CT trebuie sa fie disponibil întotdeauna; acesta va indica hemoragia, alte patologii sau câteodată infarctul
4. Infarctul cerebral
   - Dacă examenul CT exclude hemoragia, administrează terapia cu trombolitic imediat
   - Administrarea de aspirină 300 mg/zi în cazul în care terapia trombolitică este contraindicată
5. Hemoragia cerebrală:
   - Dacă examenul CT arată hemoragie, nu administrați tratament care să interfereze cu coagularea; neurochirurgia poate fi ocazional necesară
6. Internarea într-o unitate multidisciplinară de AVC:
   - Evaluarea deglutiției
   - Inițierea profilaxiei trombembolismului
   - Tratarea complicațiilor medicale, ex: infecția, hiperglicemia, fibrilația atrială
   - Investigații privind cauza și factorii de risc (vezi Cadranul 26.36)
   - Accesul la terapia precoce (fizioterapie, terapie ocupațională, logopedie)
   - Inițierea măsurilor de prevenție secundară
   - Sfaturi în legătură cu stilul de viață – oprirea fumatului, reducerea în greutate
7. Reabilitarea – unitate specializată sau în comunitate

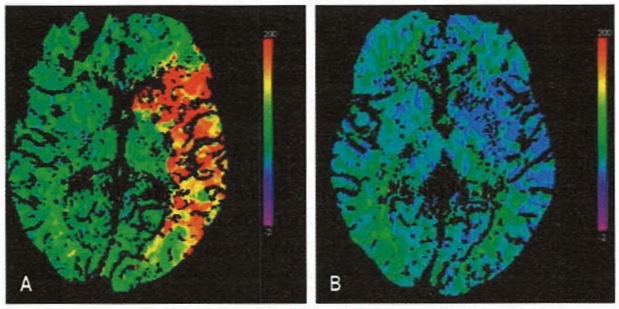


Fig. 26.38 Examinare CT de perfuzie. (A) Pre-tromboliză. (B) Post-tromboliză. Se evidențiază reperfuzia zonei ischemice. *(Prin amabilitatea profesorului Adrian Dixon, Departamentul de Radiologie Cambridge, UK)*

În cadrul examinării inițiale, imediate, urmărirea continuă a căilor aeriene, a tensiunii arteriale și a deglutiției sunt esențiale. Tratamentul unui pacient inconștient sau stuporos este amintit la pagina 832.

Tromboliza

Tromboliza crește semnificativ șansele de a avea o dizabilitate minima sau chiar inexistentă după un AVC ischemic, prin reducerea zonei infarctului cerebral (**Fig. 26.38** și **26.39**; **Cadranul 26.38**). Tratamentul precoce în fereastra de 4,5 ore crește semnificativ șansa de prognostic favorabil, *deci fiecare minut contează*. Aproximativ 10% dintre pacienți sunt candidați potențiali pentru tromboliză, cei mai mulți fiind excluși din cauza prezentării tardive, în afara ferestrei terapeutice de timp. Două studii recente au arătat beneficiile, cu o rată mică de complicații, pe care le-a avut tratamentul endovascular (de obicei efectuat cu un stent retriever) efectuat după terapia cu Alteplase. În ambele studii, pacienții cu ocluzie vasculară proximală și țesut cerebral viabil au fost selectați, cu îmbunătățirea funcțională și reducerea mortalității după tratament.

Într-o meta-analiză recentă a cinci studii, s-a arătat beneficiul trombectomiei endovasculare la pacienții cu un AVC ischemic acut cauzat

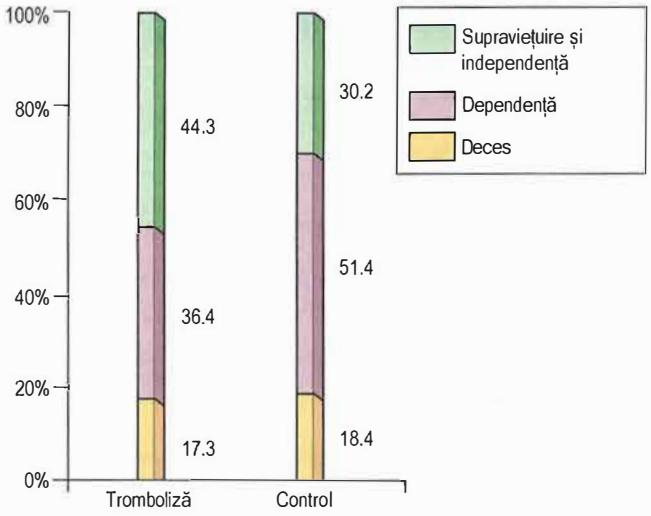


Fig. 26.39 Riscul de deces, dependență și prognostic funcțional bun în studii randomizate cu activator tisular al plasminogenului rt-PA, administrat în primele 3 ore de la debutul unui AVC ischemic. *(Date din Stroke Module, Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Collaboration issue 4, 1999.)*

de ocluzia proximală a circulației anterioare. În prezent, trombectomia este efectuată de rutină în cazuri selectate în mai multe centre.

Terapia antiplachetară și anticoagularea

Doze mari de aspirină (300 mg) sunt administrate după 24 de ore de la tromboliză, sau imediat ce o hemoragie este exclusă, dacă tromboliza este contraindicată și continuată pentru 2 săptămâni înaintea trecerii pe clopidogrel. Numărul necesar a fi tratat (NNT, number needed to treat) pentru a preveni un AVC ischemic este de 100.

Anticoagulantele sunt inițiate pentru AVC ischemic cardioembolic asociat cu fibrilația atrială de obicei după 2 săptămâni de la debutul AVC, pentru a reduce riscul unei transformări hemoragice acute a infarctelor cerebrale (NNT = 12). Pentru disecția arterială, riscul recurenței AVC ischemic embolic de la locul de origine al disecției este considerat a fi destul de înalt pentru a justifica anticoagularea imediată sau terapia antiplachetară, deși doveziile studiilor control sunt insuficiente. Tromboza venoasă cerebrală sau de sinus venos ce a cauzat un AVC ischemic este de asemenea tratată cu anticoagulante. Pe lângă warfarină pentru anticoagularea orală, anticoagulantele orale directe (DOAC, vezi p. 1061) care inhibă factorul Xa sau trombina sunt acum disponibile. Avantajul acestora comparativ cu warfarina este faptul că au un spectru terapeutic mai larg cu o rată mai mică de hemoragii, fără a fi necesară monitorizarea, precum și mai puține interacțiuni medicamentoase.

Craniectomia decompresivă

Aceasta trebuie efectuată în primele 48 de ore de la un AVC în teritoriul ACM care cauzează un infarct care cuprinde mai mult de 50% din teritoriul arterei, pentru a preveni hernierea cerebrală și pentru a îmbunătăți prognosticul pe termen lung (vezi p. 840).

Unitățile de accident vascular cerebral acut

Internarea directă într-o unitate de AVC acut a fost demonstrată ca fiind una din cele mai eficiente intervenții în AVC acut, salvând vieți și reducând dizabilitatea pe termen lung. Echipe specializate multidisciplinare și protocoale clare pentru îngrijire, cum ar fi evaluarea tulburărilor de deglutiție, prevenția trombembolismului, tratamentul infecțiilor, tratamentul hiperglicemiei și a altor complicații, îmbunătățirea calității și a consistenței îngrijirii și deci și a prognosticului. Mobilizarea precoce și accesul la fizioterapie, terapie ocupațională și logopedie,

Cadranul 26.38 Tromboliza în accidentul vascular cerebral ischemic acut

Eligibilitate
- Diagnostic clinic al AVC ischemic
- Evaluarea de către o echipă experimentată
- Persistența deficitului neurologic
- Imagistica exclude hemoragia
- Momentul debutului este bine stabilit
- Tromboliza trebuie să înceapă cât de curând posibil până la maxim 4,5 ore de la debutul AVC ischemic

Criterii de excludere

Istoric medical
- AVC sau trauma craniană în ultimele 3 luni
- Istoric de hemoragie intracraniană în antecedente
- Sângerare majoră în ultimele 14 zile
- Sângerare gastrointestinală sau genitourinară în ultimele 21 de zile
- Puncție arterială cu localizare necompresibilă în ultimele 7 zile
- Puncție lombară în ultimele 7 zile

Clinic
- Simptome de AVC cu ameliorare rapidă
- Semne neurologice minore sau izolate
- Criză epileptică la debutul AVC, dacă deficitul residual este datorat fenomenelor postictale
- Simptome sugestive de hemoragie subarahnoidiană, chiar dacă examenul CT este normal
- Tensiune arterială sistolica persistentă >185, diastolică >110 mmHg sau care necesită terapie agresivă de control a tensiunii arteriale
- Sarcină
- Sângerare activă sau trauma acută (fractură)

Laborator
- Trombocite <100.000/mm^3
- Glicemie <2,8 mmol/L sau >26,2 mmol/L
- INR >1,7 dacă pacientul este pe tratament cu warfarină
- Timp de tromboplastina parțială crescut dacă pacientul este pe tratament cu heparină

Doza i.v. de alteplase (activatorul tisular al plasminogenului)
- Doza totală 0,9 mg/kg (max. 90 mg)
- 10% din doza totală trebuie administrată initial i.v. bolus timp de 1 minut
- Restul trebuie administrat intravenos timp de 60 minute

[a]Vezi Figura 21.38.

precum și inițierea prevenției secundare și a educării pacientului, sunt de asemenea necesare. Externarea precoce și evaluarea nevoilor de reabilitare sunt de asemenea mult mai bine coordonate în unitatea de AVC față de saloanele generale.

Prevenția secundară

Terapia antihipertensivă

Recunoașterea și un bun control al hipertensiunii arteriale sunt factorii majori în prevenția primară sau secundară a AVC. Hipertensiunea tranzitorie, deseori observată după un AVC, de obicei nu necesită tratament, atâta timp cât tensiunea diastolică nu depășește 100 mmHg. Hipertensiunea severă susținută necesită tratament după 72 de ore (vezi p. 1114); tensiunea arterială trebuie scăzută încet pentru a evita scăderi bruște ale perfuziei cerebrale.

Terapia hipolipemiantă

Statinele, în general atorvastatina 40 mg, ar trebui administrate tuturor pacienților dacă nu prezintă o contraindicație, ținta pentru un colesterol total fiind sub 4 mmol/L (lipoproteinele cu densitate mică <2 mmol/L).

Modificările stilului de viață și a educației

Educația pacientului și a familiei reprezintă un aspect esențial al prevenției secundare. Abandonul fumatului și educația despre dietă, sport,

scăderea în greutate și consumul de alcool trebuie începute în unitatea de AVC și continuate după externare.

Chirurgia și stentarea stenozelor carotidiene

Stenozele carotidiene simptomatice de grad înalt sunt asociate cu un risc semnificativ de recurență a AVC ischemic în săptămânile imediat următoare după un AIT sau AVC. Endarterectomia carotidiană trebuie efectuată în primele 2 săptămâni la pacienții cu stenoze de 70–99% pe partea afectată, dacă AVC ischemic inițial nu a fost cu dezabilitate severă. O altă tehnică imagistică secundară, precum angio-CT, trebuie efectuată pentru a confirma rezultatele examinării Doppler. Pentru pacienții cu stenoze simptomatice moderate (50–69%), există un beneficiu modest în urma intervenției față de riscul de AVC asociat procedurii per se care reprezintă aproximativ 3% din cazuri. Stentarea carotidiană reprezintă o alternativă a chirurgiei în cazul anumitor pacienți (riscul major de AVC este la fel pentru chirurgie și pentru stentare, dar șansele unui AVC minor non-dizabilitant este mai mare pentru stentare).

Decizia de intervenție în cazul stenozelor asimptomatice este discutabilă. Pacienții cu stenoze de 70–99% au o reducere modestă a riscului de AVC ischemic la 5 ani, iar stenozele moderate ar trebui tratate conservativ. Screening-ul pacienților asimptomatici pentru stenozele carotidiene nu este folositor. Ocluzia carotidiană se tratează întotdeauna conservativ (nu există riscul embolizării distale).

AVC la vârstnici

Tromboliza nu este contraindicată. Vârsta nu este o barieră pentru recuperare; pacienții vârstnici beneficiază de reabilitare corespunzătoare. Trebuiesc avute în vedere izolarea socială, deficitul cognitiv preexistent, nutriția, îngrijirea corporală și sfincteriană și existența tulburărilor de deglutiție. Endarterectomia carotidiană la pacienții cu vârstă mai mare de 75 de ani conferă o reducere crescută a riscului față de pacienții mai tineri.

Reabilitarea: abordare multidisciplinară

Fizioterapia are o valoare particulară în primele săptămâni după AVC, pentru prevenirea spasticității, prevenirea contracturilor și învățarea pacienților să utilizeze dispozitivele ajutătoare de mers. Beneficiile fizioterapiei pentru prognosticul pe termen lung sunt încă insuficient cercetate. Baclofen-ul și/sau toxina botulinică sunt uneori folositoare în tratamentul spasticității severe.

Terapeuții specializați în vorbire și limbaj au o capacitate de înțelegere vitală a problemelor și frustrărilor pacienților afazici. În general, recuperarea vorbirii este accelerată prin conversație. Dacă înghițitul nu este sigur datorită riscului de aspirație, alimentarea pe sondă nazogastrică sau gastrostoma percutanată vor fi necesare. Fluoroscopia video asistata în timpul încercării de a înghiți este folositoare.

Fizioterapia, logopedia și terapia ocupațională au un rol vital în privința evaluării și facilitării posibilităților de îngrijire ulterioară. AVC-ul este frecvent devastator, în special în timpul perioadei active din viață, și alterează radical anii de muncă rămași ai pacientului. Mulți devin inapți de lucru, își pierd independența și au inconveniente din punct de vedere financiar. Pierderea respectului de sine face ca depresia să fie frecventă.

La domiciliu, vor fi necesare modificări: bare de suport la nivelul scărilor și a băii, lavoare portabile, dispozitive de ridicare, scânduri glisante, cărucioare, trepiede, lifturi la nivelul scărilor, jaluzele electrice și modificări la nivelul dormitorului, bucătăriei, scărilor, podelelor și ușilor. Legatura dintre spital și echipele de îngrijire comunitară, respectiv medicul curant este esențială.

Prognostic

Aproximativ 25% dintre pacienți decedează în primii 2 ani după AVC, 10% în prima lună (vezi **Fig. 26.39**). Această mortalitate precoce este mai mare după hemoragie intracraniană decât după AVC ischemic. Prognosticul nefavorabil este mai probabil atunci când apare coma, devieri oculocefalogire și hemiplegie. Multe complicații, precum aspirația sau ulcerele de decubit pot fi prevenite, în mod special la vârstnici. Îngrijirea coordonată reduce numărul deceselor.

AVC-urile recurente sunt totusi comune (10% în primul an) și mulți pacienți decedează ulterior unui infarct miocardic. Dintre supraviețuitorii inițiali ai unui AVC, aproximativ 30–40% rămân în viață la 3 ani.

După AVC urmează de obicei o îmbunătățire graduală, cu un platou de recuperare atins după 12 luni. O treime dintre supraviețuitori își recuperează mobilitatea independent și aproape o treime prezintă dizabilitate ce necesită îngrijire instituțională.

Lecturi suplimentare

Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; 385:529–538.
Campbell BCV. Endovascular therapy for ischaemic stroke with perfusion imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009–1018.
Furlan AJ. Endovascular therapy for stroke – it's about time. *N Engl J Med* 2015; 372:2347–2349.
Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomised assessment of rapid endovascular treatment of ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019–1030.
Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy of large vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387:1723–31.
IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2352–2363.
Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014; 370:1091–1100.
Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011; 377:1693–1702.
Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 2014; 383:984–998.
Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377:1681–1692.
Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2011; 364:2138–2146.

HEMORAGIA INTRACRANIANĂ

Aceasta cuprinde:

- Hemoragia intracerebrală și cerebeloasă
- Hemoragia subarahnoidiană
- Hemoragia/hematomul subdural și extradural.

Hemoragia intracerebrală

Etiologie

Hemoragia intracerebrală este responsabilă pentru aproximativ 10% din AVC-uri. Este asociată cu o mortalitate mai crescută decât AVC ischemic (până la 50%). Un hematom mare se poate comporta ca o leziune înlocuitoare de spațiu, cauzând hipertensiune intracraniană cu deplasarea țesutului cerebral și herniere. Etiologia include:

- ***Hipertensiunea.*** Cele mai importante complicații cu rol în patologia cerebrală sunt: ruptura de microanevrisme (anevrisme Charcot–Bouchard cu diametru între 0,8–1,0 mm) și degenerarea arterelor mici, penetrante. Hemoragiile de acest fel sunt de obicei masive, de multe ori fatale, și au loc la pacienții cu hipertensiune cronică și în locuri bine definite: ganglionii bazali, punte, cerebel și substanța albă subcorticală. Drogurile vasopresoare, precum cocaina, pot cauza hemoragie. Alcoolul este de asemenea un factor de risc (probabil datorită afectării coagulării și agregării plachetare.
- ***Angiopatia amilodă cerebrală (AAC).*** Depunerea de amiloid-β în pereții arterelor mici și medii la pacienții normotensivi, în special cu vârste de peste 60 de ani, cauzează hemoragie intracerebrală *lobară* (în special posterioară, lobi parietal/occipital), care este deseori recurentă. AAC este asociată cu genotipuri particulare de apolipoproteine E (E2) și este mai comună la pacienții cu boală Alzheimer.

Cadranul 26.39 Cauze de hemoragie subarahnoidiană

Cauza	(%)
Anevrism sacular	70%
Malformații arteriovenoase	10%
Nicio leziune arterială descoperită	15%
Asocieri rare	<5%
Tulburări de sângerare	
Anevrisme micotice – endocardită	
Meningită bacteriană acută	
Tumori, ex. melanom metastazat, oligodendrogliom	
Arterite (ex. lupus eritematos sistemic)	
Malformații arteriovenoase spinale →hemoragie subarahnoidiană spinală	
Coarctație de aortă	
Sindroamele Marfan sau Ehlers–Danlos	
Boala polichistică renală	

Microsângerările cerebrale sunt vizualizate de obicei la secvențele de RMN sensibile la depunerea de hemosiderină. AAC pot cauza ocazional simptome neurologice trazitorii, asemănătoare AIT.

- ***Cauze secundare***. Malformațiile arteriovenoase, cavernoamele, anevrismele și trombozele durale venoase cauzează aproximativ 20% dintre hemoragiile intracerebrale. Coagulopatiile, anticoagulantele și tromboliza pot cauza hemoragii. Transformarea hemoragică a unui infarct ischemic de dimensiuni mari se poate manifesta clinic deseori ca și hemoragie.

Caracteristici clinice și paraclinice

La examinarea clinică, nu există nicio metodă de încredere pentru a putea distinge între hemoragie și infarctul ischemic. Hemoragia intracerebrală este mai frecvent asociată cu cefalee severă și comă. Pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie considerați ca având hemoragie, dacă nu se dovedește contrariul.

Hemoragia intracerebrală este evidențiată imediat la imagistica prin CT (comparativ cu infarctul, vezi p. 843) ca fiind intraparenchimatoasă, intraventriculară sau hemoragie subarahnoidiană. RMN de rutină poate să nu identifice o sângerare acută minoră cu acuratețe în primele câteva ore. RMN sau angiografia RM sunt necesare pentru a identifica o malformație vasculară cum ar fi un MAV sau un anevrism. Angiografia prin cateterism poate fi necesară la anumiți pacienți care nu au factori de risc evidenți sau nu au o cauză identificată pe imagistică.

Tratamentul accidentului vascular cerebral hemoragic

Medical

Tratamentul trebuie să fie administrat în cadrul unei unități de AVC acut sau într-o unitate de terapie intensivă neurologică. Monitorizarea frecventă a scorului GCS (Glasgow Coma Score) și a semnelor neurologice este esențială, deoarece intervenția neurochirurgicală poate fi necesară. Tratamentul antiagregant plachetar este bineînțeles contraindincat. Anticoagularea trebuie rapid antagonizată când este posibil acest lucru (pentru pacienții tratați cu warfarină se va administra vitamina K intravenos și concentrate cu factori de coagulare). Controlul hipertensiunii este vital și trebuie realizat cu medicamente administrate intravenos într-o unitate de terapie intensivă în cazul tensiunii arteriale sistolice mai mari de 180 mmHg. Măsuri de reducere a presiunii intracraniene pot fi necesare, incluzând ventilația mecanică și manitolul. Administrarea de factor VII activat recombinant poate preveni creșterea în dimensiuni a hematomului, dar fără a se demonstra o îmbunătățire a prognosticului.

Chirurgical

Hematoamele cerebeloase pot cauza hidrocefalie obstructivă sau comă datorită compresiei la nivelul trunchiului cerebral; evacuarea neurochirurgicală de urgență a hematomului este salvatoare de viață (și este necesară atunci când hematomul este >3 cm sau dacă pacientul este somnolent sau prezintă deteriorare clinică). Rolul decompresiei chirurgicale pentru sângerările non-cerebeloase nu este atât de bine definit și de aceea colaborarea cu neurochirurgii este esențială. Utilizarea tehnicilor minim invazive chirurgical de evacuare a hematomului reprezintă o arie de cercetare activă. Plasarea unui dren ventricular extern este necesară dacă hidrocefalia obstructivă apare; de exemplu, odată cu extensia hemoragiei la nivelul sistemului ventricular.

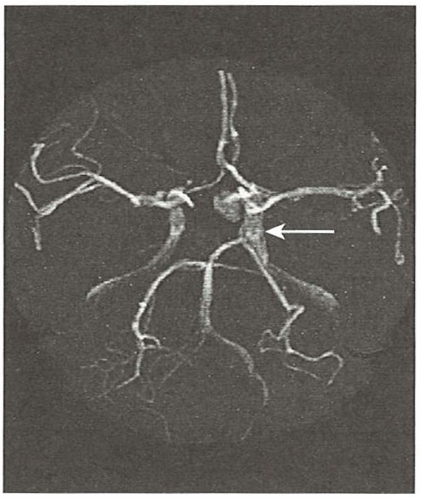


Fig. 26.40 Angiografie prin substracție digitală: anevrism de arteră comunicantă posterioară.

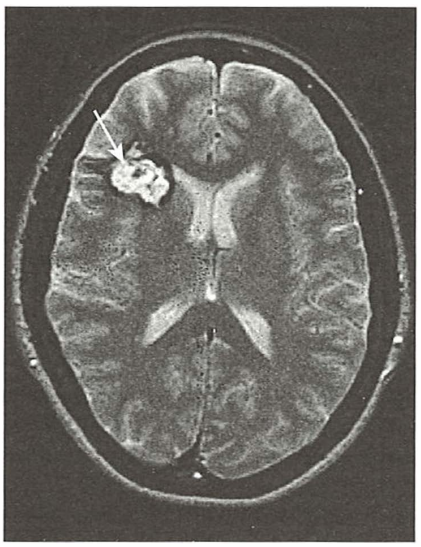


Fig. 26.41 Rezonanță magnetică, secvență T2: cavernom frontal asimptomatic (săgeată).

Hemoragia subarahnoidiană

Hemoragia subarahnoidiană reprezintă sângerarea arterială spontană în spațiul subarahnoidian și este de obicei ușor de recunoscut clinic datorită debutului dramatic. HSA reprezintă aproximativ 5% din totalul AVC și are o incidență anuală de 6 la 100.000.

Etiologie

Cauzele de HSA sunt prezentate în **Cadranul 26.39**; patologiile care predispun la apariția HSA sunt dificil de identificat.

Fig. 26.42 Hemoragie subarahnoidiană. Imagine axială, fără contrast, ce arată colecție hemoragică la nivelul cisternelor bazale în jurul trunchiului cerebral.

Anevrismele saculare

Anevrismele saculare (**Fig. 26.4**0) apar la nivelul poligonului Willis sau la nivelul arterelor adiacente. Locațiile frecvente se află la nivelul joncțiunilor arteriale:

- între ACP și ACI – anevrism de arteră comunicantă posterioară
- între artera comunicantă anterioară și ACA – anevrism de arteră comunicantă anterioară și de ACA
- la trifurcația sau bifurcația ACM – anevrism de ACM.

Alte localizări anervrismale sunt la nivelul arterei bazilare, ACPI, ACI în segmental intracavernos sau la nivelul arterelor oftalmice. Anevrismele saculare reprezintă o descoperire incidentală în 1% din autopsii și pot fi multiple.

Anevrismele pot cauza simptome fie prin ruptură spontană, când nu există istoric precedent, sau prin compresiunea directă a structurilor adiacente; spre exemplu, un anevrism mărit de arteră comunicantă posterioară reprezintă cauza cea mai comună pentru o pareză dureroasă de nerv III (vezi p. 813).

Malformațiile arteriovenoase

Malformațiile arteriovenoase (MAV) reprezintă malformații de dezvoltare vasculară, de obicei prezentând o fistulă între sistemul arterial și cel venos, cauzând flux crescut prin MAV și creșterea presiunii la nivelul venelor drenante. O MAV se diagnostichează de obicei după o hemoragie intracerebrală spontantă sau după o criză epileptică, de obicei cu debut focal. Riscul primei hemoragii la un MAV nerupt (20% sunt fatale și 30% rezultă cu dizabilitate permanentă) este de aproximativ 2–3% pe an. Odată ce un MAV a cauzat o hemoragie, riscul unei resângerări crește cu aproximativ 10% pe an. MAV pot fi tratate prin ablație, prin tratament endovascular (de obicei prin injectarea unui material asemănător unui lipici), microchirurgie sau radioterapie stereotaxică. O abordare multidisciplinară, de către un neurolog, un neuroradiolog intervenționist și un neurochirurg este necesară în luarea unei decizii terapeutice. Nu există un consens clar asupra celei mai bune modalități, sau dacă riscul intervenției este considerabil mai mic decât o abordare conservatoare.

Hemangioamele cavernoase (cavernoamele) sunt frecvente (prevalență de 0,1–0,5%) și reprezintă vase dilatate cu presiune scăzută, tortuoase, fără a avea o arteră de vascularizație majoră; sunt de obicei asimptomatice (**Fig. 26.41**) și sunt descoperite incidental imagistic. Cavernoamele multiple au de obicei o cauză genetică. Cavernoamele pot cauza crize epileptice. Hemoragii mici pot apărea, dar au de obicei o presiune scăzută a sângelui și rar cauzează deficit sever. Rezecția chirurgicală este rareori necesară, exceptând cavernoamele care cresc gradual în dimensiuni sau care cauzează simptome neurologice semnificative.

Caracteristici clinice ale hemoragiei subarahnoidiene

Apare de obicei ca o cefalee foarte severă, cu debut brusc, de obicei occipitală (timpul mediu până la atingerea amplitudinii maxime a cefaleei de aproximativ 3 minute). Cefaleea este de obicei urmată de vărsături și ulterior de comă sau poate surveni chiar și decesul. Supraviețuitorii unei HSA pot rămâne comatoși sau somnolenți timp de câteva ore, zile sau chiar mai mult. HSA reprezintă un *posibil* diagnostic al oricărei cefalei cu debut brusc.

După o HSA majoră, apare rigiditatea cefei și semnul Kernig pozitiv. Edemul papilar este câteodată prezent, însoțit de hemoragie retiniană și/sau subhialoidă (formată sub membrana hialoidă retiniană). Sângerările minore pot cauza puține semne, dar invariabil cauzează cefalee (aproximativ 17% dintre pacienți au „sângerări santinelă" în săptămânile anterioare prezentării cu HSA).

Investigații

Imagistica CT reprezintă prima investigație (**Fig. 26.42**). HSA și/sau intraventriculară este de obicei observată (sensibilitatea CT de a detecta o sângerare subarahnoidiană este de 95% în primele 24 de ore de la debut, dar mult mai mică de-a lungul zilelor următoare). Puncția lombară nu este necesară dacă HSA este confirmată de CT, dar trebuie efectuată dacă există dubii. Lichidul cefalo-rahidian (LCR) devine galben (xantocrom) în primele 12 ore de la HSA și rămâne modificat pentru încă 2 săptămâni. Inspecția vizuală a supernatantului LCR este de obicei suficient de sigură pentru diagnostic. Spectrofotometria pentru a estima bilirubina în LCR, ce a fost eliberată de liza celulară, este utilizată pentru a stabili HSA cu certitudine. Angiografia CT sau angiografia prin cateterism folosită pentru a identifica anevrismele sau alte cauze de sângerare este folosită la pacienții care au indicație pentru intervenția chirurgicală. În anumite cazuri, niciun anevrism sau nicio sursă de sângerare nu este descoperită în ciuda unui diagnostic clar de HSA.

Diagnostic diferențial

HSA trebuie diferențiată de migrenă. Acest lucru este uneori dificil, dar o durată scurtă de timp până la atingerea intensității maxime a cefaleei și prezența redorii de ceafă indică de obicei HSA. ***Cefaleea brusc instalată, violentă („thunderclap")*** este utilizată pentru a descrie fie HSA sau o cefalee bruscă (benignă) fără o etiologie clară. Sindromul vasoconstricției cerebrale reversibile (sindromul Call-Fleming) prezintă cefalee violentă, „thunderclap". Meningita bacteriană acută poate cauza ocazional o cefalee bruscă, atunci când apare ruptura microabceselor meningeale; HSA poate de asemenea apărea ocazional la debutul unei meningite acute bacteriene. Disecția arterială cervicală poate să debuteze cu o cefalee bruscă.

Complicații

Sângele din spațiul subarahnoidian poate duce la hidrocefalee obstructivă, vizibilă pe CT. Hidrocefaleea poate fi asimptomatică, dar poate evolua cu deteriorarea stării de conștiență după debutul HSA. Introducerea unui shunt poate fi necesară. Spasmul arterial (vizibil pe angiografie, este o cauză de comă sau hemipareză) este o complicație serioasă a HSA și indică un prognostic rezervat.

Tratament

Tratamentul imediat al HSA cuprinde repaus la pat și măsuri suportive. Hipertensiunea trebuie controlată. Nimodipina, un blocant de canale de calciu administrat timp de 3 săptămâni, reduce mortalitatea.

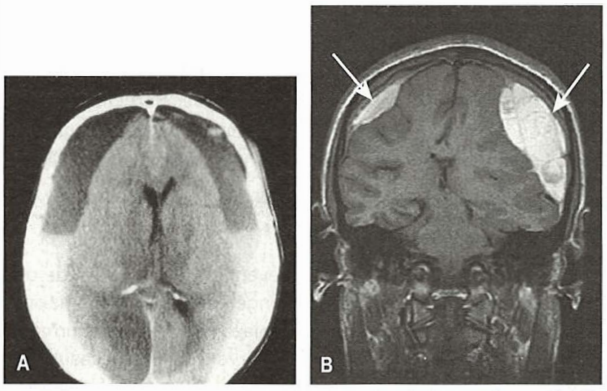


Fig. 26.43 Hematoame subdurale bilaterale. (A) Examinare CT. (B) Imagistică prin RMN secvență T1.

Toate cazurile de HSA trebuie discutate de urgență cu un centru de neurochirurgie. Aproape jumătate din cazurile de HSA sunt fie decedate sau muribunde înainte de a ajunge la spital. Din restul cazurilor, aproximativ încă 10–20% resângerează și mor în câteva săptămâni. Eșecul de a diagnostica HSA – de exemplu, confundarea HSA drept migrenă – contribuie la această mortalitate.

În cazul în care angiografia evidențiază un anevrism (cauza principală în majoritatea HSA) tratamentul endovascular prin plasarea de *bobine de platină* prin intermediul unui cateter în interiorul sacului anevrismal, pentru a produce tromboza și ablația anevrismului, este în acest moment prima linie de tratament. Tratamentul endovascular are o rată redusă de complicații comparativ cu chirurgia, dar cliparea anevrismală prin chirurgie directă a pediculului anevrismal este necesară în cazuri selecționate. În cazul anevrismelor asimptomatice (nerupte), mai mari de 8 mm în diametru, riscul tratamentului este mai mic decât riscul de hemoragie dacă rămâne netratat. Pacienții care rămân comatoși sau care prezintă deficite severe persistente după HSA au un prognostic rezervat.

Hemoragia subdurală și extraduralâ

Aceste afecțiuni pot cauza decesul în urma unui traumatism cranian, dacă nu sunt tratate corespunzător.

Hematomul subdural

Hematomul subdural (HSD) reprezintă acumularea de sânge în spațiul subdural în urma rupturii unei vene. Aceasta apare de obicei după un traumatism cranian, câteodată chiar și unul banal. Intervalul între traumatism și simptomatologie poate fi de câteva zile sau se poate extinde pe câteva săptămâni sau chiar luni. Cronic, aparent spontan, HSD este întâlnit în mod frecvent la vârstnici, dar poate apărea și în cazul pacienților anticoagulați.

Cefaleea, somnolența și confuzia sunt comune; simptomele pot fi minore și pot fluctua. Deficite focale, cum ar fi hemipareza sau deficitul senzorial, pot apărea. Epilepsia se poate produce ocazional. Stuporul, coma și hernierea cerebrală pot apărea ulterior.

Hemoragia extraduralâ

Hemoragia extradurală (HED) urmează de obicei o linie de fractură craniană ce produce ruperea unei ramuri a arterei meningeale mijlocii. Sângerarea extradurală se acumulează rapid în interval de minute sau ore. Un tablou caracteristic este acela al unui traumatism cranian urmat de o scurtă pierdere a stării de conștiență, urmat de ameliorare (intervalul de luciditate). Pacientul devine apoi stuporos; apare o dilatare pupilară ipsilaterală și hemipareză controlaterală și herniere transtentorială rapidă. Pupile dilatate, fixe bilateral, tetraplegia și stopul respirator apar ulterior. Un HSD acut progresiv poate avea un tablou clinic identic.

Tratament

Suspiciunea de sângerare extradurală sau subdurală necesită imagistică imediată. Examenul CT (**Fig. 26.43A**) este cea mai utilizată investigație datorită disponibilității imediate. RMN este mai sensibil pentru detectarea hematoamelor mici. Secvențele T1 la RMN (**Fig. 26.43B**) evidențiază un hipersemnal datorită prezenței methemoglobinei.

***HED** necesită intervenție neurochirurgicală de urgență*; dacă este efectuată timpuriu, prognosticul este excelent. Atunci când pacientul se află la depărtare de un neurochirurg, cum ar fi în situații de război sau pe mare, drenarea prin găuri de trepan poate fi salvatoare de vieți dacă HED a fost diagnosticat clinic.

Hemoragia subdurală necesită de obicei mai puțină atenție imediată, dar evaluarea neurochirurgicală este necesară. Chiar și colecțiile mari se pot rezolva spontan fără drenare. Imagistica seriată este necesară pentru a evalua progresia.

Tromboza venoasă corticală și tromboza sinusurilor venoase durale

Tromboza venoasă cerebrală este de obicei asociată (>50%) cu un factor de risc protrombotic, cum ar fi contraceptivele orale, sarcina sau stări protrombotice dobândite sau genetice și cu deshidratarea. Traumatismul cranian poate fi de asemenea o cauză. Infecția, cum ar fi dintr-un sinus paranazal, poate fi prezentă. Tromboza venoasă poate apărea de asemenea spontan.

Tromboza venoasă corticală

Infarctul venos conduce la cefalee, semne focale (ex. hemipareză) și/sau crize epileptice. Infarctul cortical transformat hemoragic este evidențiat la RMN.

Tromboza de sinusuri venoase durale

Tromboza de sinus cavernos cauzează durere oculară, febră, exoftalmie și chemosis. Oftalmoplegia internă sau externă cu edem papilar poate apărea.

Tromboza de sinusuri venoase durale, cum ar fi sinusul sagital cauzează hipertensiune intracraniană cu cefalee, edem papilar și frecvent, crize epileptice și poate progresa până la comă.

Tratament

RMN sau venografia RM arată ocluzia sinusurilor și/sau a venelor. Tratamentul inițial este cu heparină, urmată ulterior de warfarină sau alt anticoagulant oral timp de 6 luni. Anticonvulsivantele sunt administrate când este necesar.

Lecturi suplimentare

Knopman J, Stieg PE. Management of unruptured brain arteriovenous malformations. *Lancet* 2014; 383:581–583.
Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN et al; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382:397–408.
Molyneaux AJ, Birks J, Clarke A et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18-year follow-up. *Lancet* 2015; 385:691–697.
http://www.bestpractice.bmj.com. *BMJ best practice guidelines for haemorrhagic stroke.*

CEFALEEA, MIGRENA ȘI DUREREA FACIALĂ

Cefaleea este o experiență aproape universală și unul dintre cele mai frecvente simptome întâlnite în practica medicală. Aceasta variază de la o boală rară și banală la un indiciu al unei boli grave. Simptomele cefaleei sunt neplăcute, dizabilitante, frecvente la nivel mondial și au un impact economic substanțial din cauza timpului pierdut de la locul de muncă.

Cadranul 26.40 Cauze de cefalee secundară

- Presiune intracraniană crescută, ex. hipertensiunea intracraniană idiopatică
- Infecții, ex. meningita, sinuzita
- Arterita cu celule gigante
- Hemoragie intracraniană, în special hemoragia subarahnoidiană sau hematomul subdural
- Cefalee datorată volumului scăzut al lichidului cefalorahidian (presiune scăzută)
- Cefalee post-traumatică
- Cefalee cervicogenă
- Galucom acut

Mecanisme

Receptorii durerii sunt localizați la baza creierului în artere și vene, și pe toată suprafața meningelui, a vaselor extracraniene, scalpului, mușchilor gâtului și ai feței, sinusurilor paranazale, ochilor și dinților. În mod curios, substanța cerebrală este aproape complet lipsită de receptori pentru durere. Cefaleea este mediată de nervii cranieni V și IX și de rădăcinile senzitive cervicale superioare.

Abordare clinică a pacientului cu cefalee

În evaluarea pacienților cu cefalee, scopul ar trebui să fie stabilirea unui diagnostic cert pe baza istoricului. Examinarea este utilă pentru a exclude afecțiuni medicale subiacente ca și cauză a cefaleei, dar nu va face distincția între diferitele tipuri de cefalee primară.

Există o clasificare convenită la nivel internațional pentru cefalee care definește toate tipurile de cefalee. Cefaleea este împărțită în cefaleea primară, cum ar fi migrena, și cefaleea secundară datorată unei patologii subiacente, cum ar fi hipertensiunea intracraniană sau meningita (**Cadranul 26.40**). De asemenea, este util să distingem între cefaleea episodică (recurentă), primul episoad de cefalee și pacienții cu cefalee cronică.

În cazul pacienților din ambulatoriu, majoritatea durerilor de cap vor fi benigne. Mai puțin de 1% din pacienții din ambulatoriu cu cefalee non-acută au o cauză subiacenta serioasă, dar în departamentul de urgență prevalența patologiei subiacente grave care prezintă cefalee va fi mult mai mare. Cefaleea severă recent instalată în cazul pacienților fără antecedente de cefalee, mai ales în cazul pacienților vârstnici (>50), necesită excluderea patologiilor subiacente care pot cauza cefalee secundară.

Pe scară largă, există câteva „mituri ale cefaleei". Cefaleile nu sunt cauzate de hipertensiune arterială, cu excepția cazurilor de hipertensiune malignă (vezi p. 1138). Solicitarea oculară datorată erorii de refracție nu provoacă cefalee, iar cefaleea recurentă sau cronică este rareori explicată prin prezența unei sinuzite.

Anamneza pacienților cu cefalee

Întreabă despre:

- Localizarea durerii (ex. hemicranie), severitatea și caracterul (ex. pulsatilă versus non-pulsatilă).
- Simptome asociate, ex. greață, fotofobie, fonofobie și rău de mișcare.
- Prezența simptomelor autonome, ex. lăcrimare sau ptoză.
- Ce ameliorează sau exacerbează durerea, ex. efectul posturii.
- Tipul cefaleei: este episodică și face parte dintr-un tipar anterior similar? Vârsta la debut și frecvența cefaleei.
- Durata episoadelor de cefalee (utilă în distingerea între diferite tipuri de cefalee primară).
- Factori declanșatori.
- Tiparul de utilizare al analgezicelor.
- Istoric familial de cefalee.
- Simptome „alarmante": febră (meningită, sinuzită).

Cadranul 26.41 Migrena: criterii de diagnostic simplificate

Cefalee cu durată între 4 ore și 3 zile (fără tratament)

Cel puțin 2 din următoarele:

- Durere unilaterală (se poate extinde la nivelul întregului craniu în faze mai tardive ale atacului migrenos)
- Durere cu caracter pulsatil
- Intensitate moderată până la severă
- Sensibilitate la mișcare (mișcarea capului sau activitatea fizică agravează durerea de cap)

Cel puțin una din următoarele:

- Greață/vărsături
- Fotofobie/fonofobie
- Examinare normală și nicio altă cauză a cefaleei

- Debut brusc în mai puțin de 1 minut (HSA).
- Semne de hipertensiune intracraniană.
- Claudicația maxilarului (arterită cu celulare gigante).

Examinarea clinică

Examinarea ar trebui să includă examenul fundului de ochi pentru excluderea edemului papilar. La pacienții mai în vârstă, trebuie palpate arterele temporale pentru a identifica pierderea pulsatilității și indurarea acestora, care pot fi caracteristice pentru arterita cu celule gigante (ACG). Febra și redoarea cefei sugerează meningită. Examinarea este în general normală la pacienții cu cefalee primară.

Investigații

Investigațiile, inclusiv imagistica cerebrală, nu contribuie la diagnosticul de cefalee primară. Neuroimagistica este indicată numai în cazurile în care istoricul sau examinarea sugerează o cauză secundară a durerii. Pacienții mai în vârstă cu cefalee nou debutată și cei cu simptome care reprezintă „semnale de alarmă" ar trebui să efectueze examen CT cerebral. La pacienții cu vârstă peste 50 de ani cu cefalee cu debut recent, trebuie efectuată VSH pentru a exclude ACG.

Tipuri de cefalee primară

Migrena

Migrena este cea mai frecventă cauză de cefalee episodică (15–20% dintre femei și 5–10% dintre bărbați); în 90% din cazuri, debutul este înainte de vârsta de 40 de ani. Episoadele de cefalee sunt asociate cu sensibilitate senzorială, cum ar fi la lumină, sunete sau mișcare și, uneori cu greață și vărsături. Există variații în ceea ce privește severitatea între indivizi și de la un atac la altul. Migrena are de obicei cu impact mare, determină incapacitatea de a funcționa normal în timpul episoadelor. Frecvența episoadelor de durere în migrenă variază de la un inconvenient ocazional la episoade frecvente de cafelee cu impact sever asupra calității vieții și care se poate transforma în cefalee cronică zilnică.

Mecanisme

Factorii genetici joacă un rol în determinarea hiperexcitabilității neuronale care este probabil baza biologică a migrenei. Migrena este poligenică, dar o formă rară de migrenă familială este asociată cu mutații în subunitatea α-1 a canalelor de calciu voltaj-dependente de tip P/Q sau a canalelor neuronale de sodiu (SCN1A, neuronal sodium channel) și cu o mutație dominantă de pierderea funcției într-o genă care codifică canalele de potasiu (TRESK), care a fost identificată la unii pacienți cu migrenă cu aură.

Din punct de vedere fiziopatologic, momentan se consideră că la baza migrenei stă mai mult o cauză primar neurogenă decât vasculară. Expansiunea la nivel cortical a valului de depolarizare neuronală,

urmată de o diminuare a activității electrice, difuzează lent anterior de-a lungul cortextului cerebral, pornind din regiunea occipitală – unde se crede că este baza migrenei cu aură. Activarea neuronilor trigeminali nociceptori stă la baza cefaleei. Inervația vaselor mari intracraniene și a durei de către prima ramură a nervului trigemen este cunoscută sub numele de sistem trigeminovascular. Eliberarea de peptide legate de gena calcitoninei (CGRP calcitonin gene-related peptide), substanța P și alte peptide vasoactive, inclusiv 5-HT, de către neuronii trigeminovasculari activați provoacă inflamația și vasodilatația dureroasă a meningelui. Sensibilizarea periferică și centrală a neuronilor trigeminali și a căilor durerii de la nivelul trunchiului cerebral face ca, stimulii senzoriali de obicei inofensivi (cum ar fi pulsația LCR și mișcarea capului) să fie dureroși, iar lumina și sunetul sunt percepute ca inconfortabile.

Tablou clinic

Migrena fără aură

Migrena debutează de obicei în jurul pubertății, cu o prevalență crescută în cea de-a patra decadă. Chiar dacă există o mare variabilitate în ceea ce privește severitatea cefaleei și a simptomelor asociate, atacurile de migrenă au caracteristici de bază care pot fi recunoscute (**Cadranul 26.41**). Majoritatea atacurilor de migrenă sunt, de obicei, suficient de severe pentru a împiedica bolnavii să continue activitățile normale; somnul este benefic. O senzație de astenie marcată urmează atacului. Scalpul poate fi sensibil la atingere în timpul episoadelor de migrenă (alodinie), iar pacienții preferă de obicei un mediu întunecat și liniștit.

Unii pacienți recunosc ca și factori declanșatori modificări în rutină:

- Somn (prea puțin sau prea mult).
- Stresul (inclusiv relaxarea după o perioadă de stres).
- Factorii hormonali pentru femei – modificări ale nivelului de estrogen, ex. migrenă menstruală (de obicei chiar înainte de menstruație) și agravarea datorată consumului de anticoncepționale orale și menopauză.
- Alimentația – omiterea meselor și consumul de alcool. Contrar credinței populare, anumite tipuri de alimente reprezintă rareori un factor declanșator.
- Altele – stimuli senzoriali, precum lumina puternică sau sunetele puternice; efortul fizic; modificări meteorologice, ex. furtuni. Leziunile minore ale capului pot declanșa o înrăutățire a frecvenței și severității migrenei.

Migrena cu aură

Aproximativ 25% dintre bolnavi prezintă simptome neurologice focale care preced episodul de migrenă, în unele sau la majoritatea atacurilor de migrenă; aceasta este denumită aura migrenei. Majoritatea pacienților nu prezintă niciodată aură și, prin urmare, prezența aurei nu este necesară pentru diagnosticul migrenei. Aura evoluează de obicei în 5–20 de minute, simptomele schimbându-se pe măsură ce valul depresiei neuronale se răspândește pe suprafața cortexului. Rareori durează mai mult de 60 de minute și este urmată imediat de faza de cefalee.

Aura vizuală este tipul cel mai frecvent de aură, cu simptome vizuale pozitive, cum ar fi imagini scânteietoare, (linii în zig-zag, strălucitoare care se îndreaptă spre câmpul vizual temporal) și fragmentarea imaginii (cum ar fi privirea printr-un geam de sticlă spart), însoțită adesea de zone întunecate, care se pot deplasa pe câmpul vizual (scotoame) și chiar pot evolua spre hemianopsie sau vederea tubulară. Pot fi găsite și simptome senzoriale pozitive (în principal parestezii), afazie și, mai rar, deficit motor; acestea pot să apară succesiv în timpul aceluiași episod de aură, în urma simptomelor vizuale.

Aura nu pune, de obicei, nicio problemă de diagnostic, dar aceste probleme pot să apară în cazul pacienților de sex masculin cu vârsta de peste 50 de ani care dezvoltă aură pentru prima dată fără să fie urmată de cefalee (uneori denumite aură migrenoasă acefalalgică). Aceste episoade sunt adesea diagnosticate greșit ca și AIT (vezi p. 839). Diferențierea celor două afecțiuni este adesea dificilă și se bazează pe evoluția caracteristică a simptomelor în câteva minute și prezența simptomelor pozitive în aură, spre deosebire de AIT unde debutul simptomelor negative este acut (pierderea vederii, spre deosebire de vederea distorsionată și imaginiile sclipitoare). Pentru a diferenția cele două afecțiuni poate exista, de asemenea, un istoric de episoade tipice de migrenă cu aură în antecedente, la adultul tânăr.

Amețeli legate de migrenă

În momentul de față vertijul este recunoscut ca fiind un simptom de migrenă la unii indivizi, cu episoade care durează ore întregi în contextul atacurilor de migrenă. Există o suprapunere cu ceea ce este uneori descris ca migrenă bazilară, un subtip de migrenă slab definită, asociat cu aură cu simptome de trunchi cerebral, incluzând parestezii periorale, diplopie, instabilitate și mai rar, alterarea statusului de conștiență, care apar anterior sau în timpul atacurilor.

Migrena hemiplegică

Este o afecțiune rară cu transmitere autozomal dominantă care se manifestă cu hemipareză și/sau comă și cefalee, cu recuperare în 24 de ore. Unii pacienți au semne cerebeloase permanente, deoarece există alele comune cu ataxia episodică. Este diferită de formele comune de migrenă.

Tratament

Măsuri generale:

- anamneza
- evitarea factorilor declanșatori și modificarea stilului de viață, dacă este posibil.

Tratamentul acut al atacului de migrenă

Sunt adesea eficiente analgezicele, cum ar fi aspirina dispersabilă în doză mare (900 mg), paracetamolul 1 g sau AINS (ex. naproxen 250–500 mg), în asociere cu un antiemetic precum metoclopramidul, dacă este necesar. Tratamentul acut trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul cefaleei. Pacienții trebuie să fie conștienți că utilizarea repetată a analgezicelor duce la persistența episoadelor de cafalee (a se vedea cefaleea indusă de excesul de medicamente, p. 851).

Triptanii (agoniștii 5-$HT_{1B/1D}$) sunt specifici pentru tratamentul migrenei și pot fi eficienți în cazurile neresponsive la analgezicele uzuale. Sumatriptanul a fost primul comercializat; momentan sunt disponbili și almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan și zolmitriptan, cu diferite căi de administrare. Administrarea subcutanată de sumatriptan poate fi eficientă în cazul în care vărsăturile împiedică absorbția medicamentelor cu adiministrare orală (rețineți că sprayurile nazale cu triptani se bazează mai degrabă pe absorbția gastrointestinală, decât pe cea nazală). Triptanii trebuie evitați la pacienții cu afecțiuni vasculare asociate și, ca și analgezicele, nu trebuie utilizați în exces. Antagoniști CGRP, ex. telcagepant, reprezintă o terapie viitoare eficientă pentru migrenă.

Medicația profilactică pentru migrenă

Atunci când episoadele de migrenă sunt frecvente (>1–2 pe lună, de exemplu) și au impact asupra calității vieții, este necesară administrarea terapiei profilactice pentru prevenirea episoadelor de migrenă. Principiile cheie sunt că o perioadă de tratament de 3–6 luni este de obicei suficientă pentru a reduce frecvența și severitatea episoadelor de cefalee cu aproximativ 50%, cu efectul de „resetare" a frecvenței atacurilor de migrenă și dincolo de perioada de tratament. Totuși, aceste medicamente nu vor fi eficiente în situațiile în care analgezicele sunt utilizate în exces.. Opțiunile de tratament includ:

- ***Anticonvulsivante.*** Valproatul (800 mg) sau topiramatul (100–200 mg zilnic) sunt în general cele mai eficiente opțiuni.
- ***Beta-blocante***, ex. propranolol cu eliberare lentă de 80–160 mg pe zi.
- ***Triciclice***, ex. amitriptilina 10 mg, cu creștere progresivă a dozelor cu 10 mg/săptămână, până la doza de 50–60 mg/zi.
- ***Candesartan***. Până la 16 mg pe zi.
- Antidepresive, ex. venlafaxină până la 150 mg pe zi.
- ***Toxina botulinică***. A fost recomandată ca tratament pentru migrena cronică (vezi p. 851). Tehnica presupune 31 de injecții la nivelul

scalpului și gâtului repetate la interval de 3 luni. Efectul acestei terapii este inconstant.

- ***Pizotifen***. Acest preparat este rar utilizat. Flunarizina (un antagonist al calciului) și metisergida sunt utilizate la pacienții refractari.

Cefaleea de tensiune

Patogenia exactă a cefaleei de tensiune (TTH, tension-type headache) rămâne neclară. Există o suprapunere cu migrena, și multe alte cefalei incluse în mod tradițional în această categorie probabil, de fapt, reprezintă episoade ușoare de migrenă. Deoarece nu există teste de diagnostic pentru a separa TTH de migrena ușoară, nu este clar dacă aceste afecțiuni sunt distincte din punct de vedere biologic. Spre deosebire de migrenă, durerea este, de obicei, de severitate ușoară până la moderată, bilaterală și relativ lipsită de caracteristici tipice, descrisă ca o bandă strânsă în jurul capului, presiune retro-oculara și senzație de explozie.

Depresia este de asemenea o co-morbiditate frecvent asociată. TTH este adesea atribuită spondilozei cervicale, erorilor de refracție sau valorilor crescute ale tensiunii arteriale; dovezile pentru aceste tipuri de asocieri sunt slabe.

Analgezicele simple sunt adesea eficiente, dar trebuie evitată utilizarea excesivă a acestora. Sunt recomandate frecvent tratamentele fizicale, cum ar fi masajul, aplicarea de pachete cu gheață și relaxarea. TTH-ul frecventă sau cronică poate să răspundă la medicația utilizată în profilaxia migrenei, menționate mai sus, antidepresivele triciclice fiind adesea utilizate ca medicație de primă linie.

Cefalalgii autonome trigeminale

Cefalalgiile autonome trigeminale sunt un grup de afecțiuni din categoria cefaleei primare caracterizate prin dureri în teritoriile de distribuție ale nervului trigemen, unilaterale (de obicei teritoriul de inervație al ramurii oftalmice a nervului) și simptome și semne autonome ipsilaterale proeminente.

Cefaleea tip cluster

Cefaleea cluster este distinctă de migrenă și mult mai rară (1 la 1.000). Afectează adulții, în special bărbații cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani. Pacienții descriu atacuri recurente (ciorchine) de durere chinuitoare retro-orbitală unilaterală, cu activare autonomă parasimpatică la nivelul aceluiași ochi, provocând roșeață și lăcrimare, congestie nazală sau chiar sindrom Horner tranzitor. Durerea este descrisă ca fiind cea mai severă întâlnită la oameni, este atât de puternică încât pacienții adesea iau în considerare și uneori chiar se sinucid. Spre deosebire de atacurile de migrenă, pacienții cu TTH preferă să se miște în continuu dintr-un loc în altul decât să stea liniștiți.

Atacurile au o durată mai scurtă decât cele din migrenă, de obicei între 30 și 90 de minute și pot să apară de mai multe ori pe zi, în special în timpul somnului. Perioadele de „cluster", durează 1-2 luni, cu atacuri cel mai frecvent în cursul nopții, după care se opresc complet și de obicei recidivează după un an sau mai târziu, adesea în aceeași perioadă a anului. Deși nu se cunoaște cauza, în timpul atacului, la studiile de imagistică funcțională s-a observat activarea hipotalamusului.

Tratament. Analgezicele sunt inutile. Sumatriptanul cu administrare subcutanată este medicamentul de elecție pentru tratamentul acut, deoarece niciun alt medicament nu funcționează suficient de repede. De asemenea, se folosește oxigen hiperbar. Majoritatea medicamentelor utilizate pentru profilaxia migrenei sunt inutile. Verapamilul, litiul și/sau un tratament de scurtă durată cu steroizi ajută la încheierea unui atac de cefalee cluster.

Hemicrania paroxistică și sindromul SUNCT

Hemicrania paroxistică este o afecțiune rară, cu similitudini cu cefaleea „cluster", de care diferă în principal prin faptul că atacurile sunt mai scurte (10–30 min) și mai frecvente (>5 pe zi, în orice moment al zilei) și nu apar grupate. Femeile sunt mai frecvent afectate comparativ cu bărbații. Există un răspuns rapid și complet la indometacin.

Cefaleea unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată, cu hiperemie conjunctivală și lăcrimare (***SUNCT***, short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) este o afecțiune foarte rară. Atacurile sunt scurte, de la 5 secunde la 2 minute și apar foarte des în crize. Diferențierea SUNCT de nevralgia trigeminală poate fi dificilă.

Alte tipuri de cefalee primară

- ***Cefaleea primară „în lovitură de pumnal"*** implică durere localizată sub formă de lovituri bruște sau junghi care apar fie în același loc, fie își schimbă sediul în jurul capului. Simptomele cresc și descresc în intensitate, și sunt mai frecvente la pacienții cu alte tipuri de cefalee primară, în special migrenă. Tratamentul nu este necesar de obicei, dar acest tip de cefalee răspunde bine la indometacin.
- ***Cefaleea primară la tuse*** este o durere bruscă, ascuțită, declanșată de tuse. Nu se găsește nicio cauză subiacentă, dar trebuie exclusă o patologie intracraniană. Problema se rezolvă adesea spontan. Indometacinul este tratamentul de elecție; puncția lombară (PL) cu eliminarea LCR poate fi de ajutor.
- ***Cefaleea primară asociată activității sexuale*** se caracterizează prin dureri de cap explozive care apar în timpul sau înainte de orgasm. Adesea se rezolvă spontan după mai multe atacuri. După primul episode sunt necesare investigații pentru excluderea HSA.
- ***Alte variante*** de cefalee primară: hemicrania continuă, cefaleea primară de efort, cefaleea hipnică (cefalee declanșată de somn) și cefaleea primară în „lovitură de trăsnet".

Cefaleea cronică zilnică

Aceasta este definită ca cefalee care apare 15 zile/lună sau mai mult, cel puțin 3 luni. Până la 4% din populație este afectată de dureri de cap care apar zilnic sau aproape zilnic. Deși există numeroase cauze posibile, inclusiv tipurile de cefalee secundară, în practică, pentru majoritatea episoadelor de cefalee sunt responsabile cefaleile primare, în special migrena. Pentru cazurile în care cauza este reprezentată de migrenă, se preferă termenul de migrenă cronică.

Utilizarea excesivă a medicamentelor analgezice sau a triptanilor (denumită ***cefalee prin abuz medicamento***s) este adesea un factor major care conduce la menținerea cronicității, în special la cei cu migrenă. Utilizarea a zece sau mai multe doze pe lună de orice medicamente analgezice sau triptani, în special medicamente care conțin codeină sau opiacee, cum ar fi co-codamolul (fosfat de codeină și paracetamol) sau numeroase analgezice luate fără prescripție medicală, poate duce în cele din urmă la transformarea cefaleei episodice în cefalee cronică zilnică.

Pentru a ajuta pacienții să întrerupă sau să reducă substanțial aportul de analgezice, este esențial să i se explice pacientului faptul că un consum excesiv de medicamente poate fi o cauză a cefaleei. Acesta este un proces dificil pentru mulți pacienți, deoarece poate exista o perioadă de agravare a cefaleei după întreruperea medicației. Introducerea simultană a medicamentelor indicate pentru profilaxia migrenei (a se vedea mai sus) poate ajuta la renunțarea la consumul excesiv de medicamente, dar nu va fi eficientă dacă pacienții nu pot întrerupe utilizarea frecventă de analgezice. Ocazional, este necesară internarea în spital și administrarea parenterală de dihidroergotamină pentru oprirea analgezicelor.

Tipuri de cefalee secundară

Hipertensiunea intracraniană

Orice cefalee prezentă la trezire și agravată de tuse, încordare sau strănut se poate datora presiunii intracraniene crescute (PIC) cauzată de o leziune cu efect de masă. Cefaleea datorată creșterii presiunii intracraniene este însoțită frecvent de vărsături. Tulburările vizuale (pierderi tranzitorii ale vederii, bilateral, declanșate de aplecare sau tuse) sunt caracteristice și apar în prezența edemului papilar. Ocazional, în cazul în care PIC crește rapid, edemul papilar poate să nu fie prezent.

Dacă se suspectează PIC crescută, imagistica cerebrală este obligatorie. În cazul în care examenul imagistic nu pune în evidență o leziune cu efect de masă, tromboză venoasă cerebrală sau hidrocefalie dar este prezent edemul papilar, cauza poate fi hipertensiunea intracraniană idiopatică și este necesară efectuarea PL pentru a măsura presiunea LCR.

Hipertensiunea intracraniană idiopatică

Hipertensiunea intracraniană idiopatică (HII) este probabil datorată resorbției reduse a LCR. HII apare de obicei la pacientele tinere, supraponderale, dintre care multe au ovare polichistice. Caracteristicile clinice de debut sunt cefaleea și tulburările de vedere tranzitorii datorate edemului papilar florid. Se poate dezvolta o pareză de nerv cranian VI – un semn fals de localizare (vezi p. 813). Presiunea LCR este foarte ridicată, cu elemente constitutive normale. Imagistica cerebrală este normală, deși ventriculii cerebrali pot fi mici și cu aspect „asemănător unei fante".

Au fost implicate diverse medicamente, cum ar fi tetraciclina și suplimentele de vitamina A. Ar trebui excluse alte cauze de edem papilar. Tromboza de sinus sagital poate provoca o imagine similară și ar trebui să fie întotdeauna exclusă prin venografie RMN.

HII este de obicei autolimitată. Cu toate acestea, edemul papilar sever, de lungă durată poate cauza afectarea nervului optic cu pierderea progresivă a vederii periferice. Monitorizarea regulată a câmpului vizual prin perimetrie este esențială. PL repetate, acetazolamida și diureticele tiazidice sunt utilizate pentru a reduce producția de LCR. Poate fi utilă scăderea în greutate. Pentru a proteja vederea este necesară uneori inserția unui șunt ventriculoperitoneal sau fenestrarea tecii nervului optic.

Cefaleea atribuită presiunii scăzute a LCR (volum LCR scăzut)

Deși cel mai adesea observate în urma PL, scurgerea LCR poate să apară spontan, ceea ce duce la cefalee posturală, agravată în ortostatism sau în șezut ameliorată complet în clinostatism. Pacientul poate relata un istoric de manevră Valsalva viguroasă, încordare sau tuse chiar înainte de debut. Captarea de substanță de contrast la nivelul leptomeningelui poate fi observată la examenul RMN, dar nu este prezentă în mod constant. PL este în general evitată din motive evidente, dar poate pune în evidență o presiune scăzută la puncționare. Locul scurgerii se află de obicei la nivelul coloanei vertebrale; astfel, tratamentul constă în injectarea de sânge autolog în spațiul epidural spinal pentru a sigila scurgerea sau, ocazional, rezolvarea chirurgicală a defectului dural. Infuzia intravenoasă de cofeină și repausul la pat sunt uneori eficiente.

Cefaleea post-traumatică

Traumatismele craniene pot agrava o migrenă preexistentă. Un traumatism cranian minor poate cauza o cefalee *de novo*, dar cefaleea post-traumatică este o entitate definită greșit. De obicei se ameliorează pe parcursul a câtorva săptămâni, dar acolo unde litigiile sunt în curs, simptomele pot persista pentru perioade lungi. Ar trebui luate în considerare ca și posibile cauze hematomul subdural și cefaleea atribuită presiunii scăzute a LCR.

Durerea facială

Fața are multe structuri sensibile la durere: dinți, gingii, sinusuri, articulații temporomandibulare, maxilar și ochi. Cauzele dentare sunt frecvente și trebuie luate în considerare întotdeauna. Durerea facială este, de asemenea, cauzată de afecțiuni neurologice specifice.

Nevralgia trigeminală

Nevralgia trigeminală începe de obicei în decada a șasea și a șaptea de viață; hipertensiunea arterială este principalul factor de risc. Cauza cea mai frecventă este compresia nervului trigemen la nivelul punții sau lângă punte de către o buclă vasculară anormală. Într-o proporție mare de cazuri, studiile RMN de înaltă rezoluție pot demonstra bucla vasculară în contact cu nervul trigemen. La pacienții mai tineri, cele mai probabile cauze sunt scleroza multiplă sau o tumoră de unghi pontocerebelos (schwannomul de nerv acustic, meningioame, tumori epidermoide).

Tablou clinic

Paroxismele de durere sub formă de șoc electric sau înjunghiere, care durează câteva secunde și apar în teritoriul de inervație al nervului V. Durerea tinde să înceapă la nivelul ramurii mandibulare (V_3), dar se poate răspândi în timp pentru a implica ramura maxilară (V_2) și, ocazional, cea oftalmică (V_1). Nevralgia trigeminală bilaterală este rară (3%) și se datorează de obicei patologiei trunchiului cerebral, cum ar fi leziuni demielinizante la acest nivel. Episoadele apar de mai multe ori pe zi, și sunt urmate de o perioadă refractară. Pot fi determinate de stimularea uneia sau mai multor zone „trigger" de la nivelul feței. Spălatul, bărbieritul, curentul de aer și masticația sunt exemple de stimuli banali care provoacă durere. Fața poate fi desfigurată datorită durerii atroce. Remisiile spontane durează luni sau ani înainte de apariția recurenței (aproape invariabilă). La examinarea neurologică nu există semne obiective de afectare a nervului V.

Tratament

În majoritatea cazurilor, carbamazepina (600–1.200 mg zilnic) reduce severitatea. De asemenea, se utilizează oxcarbazepina, lamotrigina și gabapentina. Dacă tratamentul medicamentos eșuează sau nu este tolerat, sunt disponibile o serie de opțiuni chirurgicale care, în general, sunt mai eficiente decât tratamentele medicale. Ablația selectivă percutanată prin radiofrecvență a ganglionului trigeminal se realizează prin internare de zi; recurențele pot să apară după o medie de 2 ani. Decompresiunea microvasculară a nervului în fosa posterioară are o rată mare de succes pe termen lung (aproximativ 90%).

Durerea facială atipică

Durerea facială diferă de nevralgia trigeminală în ceea ce privește calitatea și distribuția, iar punctele „trigger" sunt absente. Această afecțiune este eterogenă în ceea ce privește etiologia, dar este considerată de către unii (cu puține dovezi) ca fiind o manifestare somatică a depresiei. Antidepresivele triciclice și medicamentele utilizate în durerea neuropată sunt uneori de ajutor.

Alte cauze ale durerii faciale

Durerea facială apare în cefaleile autonome trigeminale (vezi mai sus), ocazional în migrenă și în disecția de arteră carotidă.

Arterita cu celule gigante (arterită temporală)

O arterită granulomatoasă a vaselor mari, întâlnită aproape exclusiv la persoanele de peste 50 de ani (vezi p. 464).

Tablou clinic

- ***Cefaleea.*** Apare aproape invariabil în arterita cu celule gigante (ACG). Durerea se produce la nivelul arterelor temporale superficiale și/sau occipitale inflamate. Atingerea pielii aflate deasupra unui vas inflamat (ex. în timpul pieptănatului) provoacă durere. Pulsatilitatea arterială este rapid pierdută; artera devine indurată, tortuoasă și îngroșată. Deasupra vaselor inflamate scalpul, poate deveni roșu. Rareori apar pete gangrenoase.
- ***Durerea facială.*** Durerea la nivelul feței, maxilarului și gurii este cauzată de inflamația ramurilor faciale, maxilare și linguale ale arterei carotide externe în ACG. Durerea este agravată în mod caracteristic de alimentație (claudicația maxilarului). Deschiderea gurii și protruzia limbii devin dificile. Rar limba devine dureroasă, ischemică.
- ***Simptome vizuale.*** Pierderea acuității vizuale apare la 25% din cazurile netratate datorită inflamației și ocluziei arteriale. Ocluzia arterei ciliare posterioare determină neuropatie optică ischemică

Cadranul 26.42 Clasificarea crizelor epileptice

1. Crize generalizate
   A. Crize tonico-clonice (Grand Mal)
   B. Crize tip absență cu descărcări vârf-undă de 3 Hz (Petit Mal)
   C. Crize mioclonice
   D. Crize tonice, clonice și atone
2. Crize focale (originare de la nivelul unei emisfere). Caracterizate în funcție de una sau mai multe trăsături:
   A. Aură
   B. Motor (fără afectarea stării de conștiență, ex. crize Jacksoniene)
   C. Alterarea sau păstrarea stării de conștiență și de responsivitate (ex. cu afectarea stării de conștiență, în criza de lob temporal)
   D. O criză focală poate evolua spre crize convulsive bilaterale – generalizare secundară
3. Necunoscute (date insuficiente pentru a caracteriza criza ca focală, generalizată sau ambele

(Prescurtare din algoritmul Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005–2009. Epilepsia *2010; 51:676–685.)*

anterioară în trei sferturi dintre cazuri. Alte mecanisme sunt ocluzia arterei centrale a retinei, ocluzia arterei cilioretiniene și neuropatia optică ischemică posterioară. Există o pierdere monoculară bruscă a acuității vizuale (parțială sau completă), de obicei nedureroasă. Amaurozis fugax (vezi p. 838) poate preceda orbirea permanentă.

Când vasele ciliare posterioare sunt afectate, neuropatia optică ischemică face ca papila să fie balonată și palidă; ramurile retiniene ale vaselor rămân de obicei normale. În caz de ocluzie a arterei centrale a retinei, apare pierderea unilaterală, permanentă și bruscă a acuității vizuale, paloarea discului și ischemie retiniană vizibilă. Poate apărea amauroza bilaterală, cel de-al doilea ochi fiind afectat la 1–2 săptămâni după primul.

Diagnostic și tratament

Vezi p. 465.

Lecturi suplimentare

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edn (beta version). *Cephalgia* 2013; 33:629–808.
http://www.bash.org.uk *British Association for the Study of Headache guidelines on headache diagnosis and management.*

EPILEPSIA ȘI PIERDEREA STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Epilepsia

O criză epileptică poate fi definită ca o descărcare sincronă bruscă a unei populații de neuroni, care determină semne și simptome evidente fie pentru pacient, fie pentru un observator. De exemplu, o descărcare limitată care afectează doar o parte a cortexului poate determina o aura subiectivă resimțită doar de bolnav sau o criză epileptică generalizată care determină convulsii observate de un martor, dar de care pacientul să nu fie conștient. Această definiție exclude boli precum aura migrenoasă care are un debut gradual, fiind de obicei prelungită și descărcările EEG care nu au corespondență clinică. Epilepsia este o patologie cronică care determină crize epileptice recurente.

Epidemiologie

Epilepsia este frecventă. Prevalența în populație este de 0,7–0,8% (mai mare în țările dezvoltate). Aproximativ 440.000 de persoane în Marea Britanie au epilepsie. Incidența epilepsiei este dependentă de vârstă, fiind mai mare la extremele de vârstă ale vieții, majoritatea cazurilor debutează înaintea vârstei de 20 de ani sau după 60 de ani. Incidența

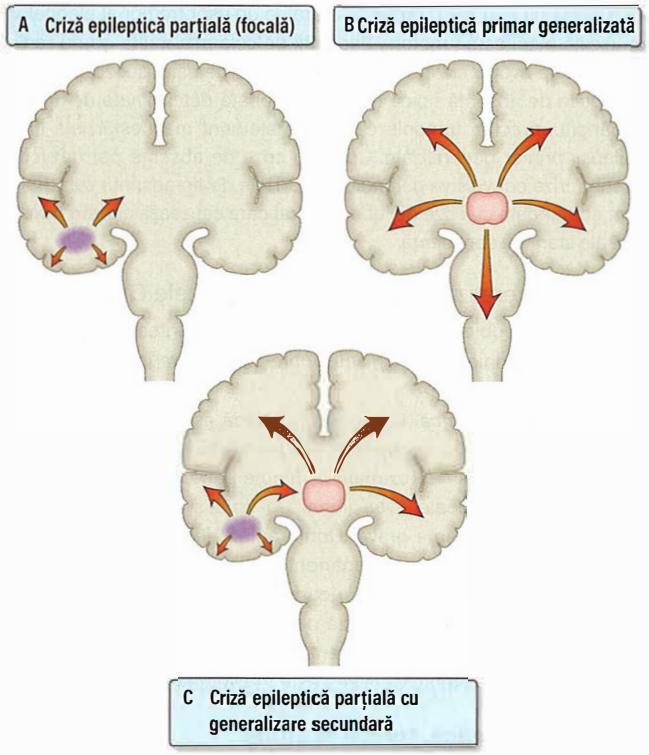


Fig. 26.44 Tipuri de crize epileptice.

cumulativă (riscul de-a lungul vieții) este peste 3% și riscul de-a lungul vieții de a avea o criză epileptică unică este de 5%. Faptul că prevalența este mult mai mică decât incidența cumulativă este determinată în parte de faptul că epilepsia adeseori intră în remisiune.

Clasificare

Crizele pot fi clasificate în funcție de manifestare în două clase principale (**Cadranul 26.42** și **Fig. 26.44**): crize ***focale*** și crize ***generalizate***.

- ***O criză focală*** este cauzată de o descărcare electrică limitată la o parte a cortexului unei singure emisfere. Crizele focale sunt mai departe caracterizate după existența următoarelor:
  - aură, ex. halucinații olfactive sau auditive, senzație de déjà vu, frică, distorsionări vizuale, simptome senzoriale ca furnicături, senzație de distensie abdominală
  - semne motorii, ex. cloniile unui membru (o criză Jacksoniană)
  - pierderea stării de conștiență sau a responsivității, ex. ca în multe crize epileptice de lob temporal.
- ***În criza epileptică generalizată,*** există o afectare simultană a ambelor emisfere, întotdeauna asociată cu pierderea stării de conștiență.

Crizele epileptice focale cu activitate electrică limitată la o parte a creierului se pot extinde după câteva secunde, datorită unui eșec al mecanismelor inhibitorii, și să afecteze întreaga suprafață a ambelor emisfere, determinând o *criză epileptică bilaterală tonico-clonică*. Pacientul își poate aminti criza focală inițială înainte de pierderea stării de conștiență, caz în care aceasta este denumită ca ***aură***; uneori, extinderea activității electrice este atât de rapidă încât pacientul nu prezintă nici un semn de avertizare înaintea *crizei bilaterale tonico-clonice*.

Crizele generalizate

Crizele de absență tipice (Petit Mal)

Această formă de epilepsie generalizată aproape invariabil debutează în copilărie. Fiecare criză este acompaniată de activitate de tip vârf-undă de 3 Hz pe EEG (vezi **Fig. 26.19**). Apare o pierdere a stării de conștiență și o expresie cu privirea fixă pentru mai puțin de 10 secunde, iar apoi o revenire bruscă la normal cu continuarea activităților ca și

cum nimic nu s-ar fi întâmplat. În afară de un ușor tremor al pleopelor, nu există manifestări motorii. Pacienții de cele mai multe ori nu realizează că au avut o criză deși pot avea multe pe parcusul zilei. Crizele epileptice de absență tipice nu sunt niciodată determinate de leziuni dobândite, precum tumorile cerebrale; ele sunt manifestări ale unei epilepsii primar generalizate. Copii cu crize de absență pot dezvolta ulterior crize convulsive generalizate. Crizele de tip absență sunt frecvent confundate cu crize de lob temporal care cauzează alterări tranzitorii ale stării de conștiență.

Crizele generalizate tonico-clonice (crizele Grand Mal)

Prodromul. De obicei nu există nicio avertizare înaintea crizei generalizate tonico-clonice (CGTC), sau poate exista aura înainte de criza bilaterală tonico-clonică.

Faza tonico-clonică. O contracție tonică este urmată de o fază clonică cu contracții sincrone la nivelul membrelor, care se reduc progresiv ca frecvență în aproximativ 2 minute până când convulsiile se opresc. Pacientul poate avea inițial un țipăt și apoi cade, uneori prezentând traumatisme grave. Ochii rămân deschiși și frecvent își mușcă limba. Poate apărea incontinența pentru urină și materii fecale.

Faza post-ictală. După o perioada de lipsă de responsivitate în care pacientul este flasc urmează o recăpătare graduală a stării de conștiență, cu confuzie și somnolență care durează de la 15 minute la o oră, sau chiar mai mult. Cefaleea este frecventă după CGTC.

Crizele mioclonice, tonice și atone

Crizele mioclonice sau „convulsiile" iau forma unor contracții de scurtă durată a unui mușchi sau a unui grup de mușchi: de exemplu, cauzând o contracție bruscă de scurtă durată la un deget sau mână. Acestea sunt frecvente în epilepsia primar generalizată. ***Crizele tonice*** constau în rigidizarea corpului, dar fără a fi urmate de convulsii. ***Crizele atone*** determină o prăbușire bruscă cu pierderea atât a tonusului muscular cât și a stării de conștiență.

Crizele de tip focal

Crizele focale cu aură

Tipul de manifestare al aurei ajută la localizarea focarului epileptic. Aura de lob temporal determină stări de déjà vu sau jamais vu; frica (care poate fi greșit interpretată ca atacuri de panică); halucinații olfactive, gustative sau auditive; alterarea percepției, cu macropsii sau micropsii; senzația de distensie abdominală, greață sau vertij. În unele crize frontale, privirea conjugată și capul (vezi p. 807) deviază de partea opusă focarului epileptic; acestea fiind cunoscute ca și crize adversive. Aura de lob occipital include fenomene vizuale, cum ar fi linii în zigzag sau scotoame colorate. Unele manifestări ale aurei sunt vagi și dificil de descris de către pacienți, dar de obicei sunt stereotipe, adică identice de fiecare dată.

Crizele focale motorii

Acestea își au originea în cortexul motor. Convulsiile tipic încep unilateral la nivel oral sau la o mână și uneori se extind la întreaga parte a corpului. Această extindere vizibilă a activității este numită ***extensia Jacksoniană*** a unei crize. Uneori după criză apare paralizia temporară locală a membrelor: numită pareză Todd.

Crizele focale cu alterarea conștienței sau a responsivității

Acestea de obicei apar de la nivelul lobului temporal (60%) sau a celui frontal. Există frecvent inițial aura care este urmată de o perioadă de pierdere completă sau parțială a stării de conștiență, care durează în medie 1–2 minute (în opoziție cu 10 secunde în crizele de tip absență), de care pacientul în general nu își amintește ulterior. Această fază este acompaniată de oprirea vorbirii și frecvent de ***automatisme***: mișcări stereotipe semi-intenționate, cum ar fi lovirea buzelor sau posturarea distonică a membrelor, sau comportamente motorii mai complexe, cum ar fi mersul în cerc sau dezbrăcatul. Aceste crize pot fi urmate de o perioadă scurtă de confuzie post-ictală sau se pot transforma în crize bilaterale tonico-clonice.

Etiologia epilepsiei și a sindroamelor epileptice

Gama de cauze de epilepsie (**Cadranul 26.43**) este diferită în funcție de vârstă și de țară.

- ***Copii și adolescenți:*** genetice, predomină suferința perinatală și cea congenitală.
- ***Adulți tineri:*** traumatismele, consumul de droguri și alcool.
- ***Vârste avansate (>60 ani)***: boala vasculară și leziuni înlocuitoare de spațiu, cum ar fi neoplasmele sunt importante.

Epilepsia primar generalizată

Epilepsia primar generalizată (EPG), care apare în copilărie sau la adultul tânăr, este responsabilă pentru aproximativ 20% din totalul cazurilor de epilepsie. Cauza pare să fie poligenică cu transmitere complexă. Creierul este din punct de vedere structural normal, dar cu anomalii ale canalelor neuronale influențând transmiterea neuronală, anomalii ale eliberării neurotransmițătorilor și ale conexiunilor sinaptice fiind probabil substratul molecular patologic care stă la baza bolii. Ea include:

- ***„Petit-mal cu absențe" a copilului:*** crize de tip absență. Remisia spontană până la vârsta de 18 ani este frecventă.
- ***Epilepsia mioclonică juvenilă*** (EMJ; **Cadranul 26.44**): este prezentă la 10% din totalul pacienților cu epilepsie. Tipic, convulsiile mioclonice debutează în anii adolescenței (și sunt de obicei ignorate de pacient; întrebați despre convulsii când luați anamneza legată de epilepsie – vezi **Cadranul 26.44**), urmate de crize generalizate tonico-clonice care aduc pacientul la consultul medical. O treime dintre pacienți au de asemenea și crize epileptice de tip absențe. Crizele convulsive de obicei apar dimineața după trezire.

? Cadranul 26.43 Cauze de epilepsie

- Epilepsie primar generalizată, ex. epilepsia mioclonică juvenilă
- Tulburări de dezvoltare, ex. anomalii de migrare neuronală, displazii corticale
- Scleroza hipocampică
- Traumatisme craniene și intervenții neurochirurgicale
- Leziuni expansive intracraniene, ex. tumori
- Vasculare, ex. infarct cerebral, malformații arteriovenoase, tromboză venoasă sinusală
- Infecțioase, ex. encefalită virală, meningită, tuberculoză cerebrală, HIV, toxoplasmoză cerebrală, neurocisticercoză
- Imune, ex. encefalita cu anticorpi anti-canale potasiu și anti-receptor NMDA ,
- Genetice, ex. canalopatii
- Anomalii metabolice, ex. hiponatremia, hipocalcemia
- Boli neurodegenerative, ex. boala Alzheimer
- Medicamente, ex. ciclosporina, lidocaina, quinolone, antidepresive triciclice, antipsihotice, litiu, droguri stimulante cum ar fi cocaina
- Sevraj la alcool

i Cadranul 26.44 Epilepsia mioclonică juvenilă

- 10% din toți pacienții cu epilepsie
- Debutează în adolescență
- Manifestări clinice:
- Contracții mioclonice
- Crize tonico-clonice generalizate
- Crize tip absența la o treime din pacienți
- Triggeri: deprivare de somn, alcool, stimulare luminoasă intermitentă
- EEG modificat
- Răspuns bun la tratament
- Necesită tratament pentru toată viața

Privarea de somn, consumul de alcool, stimularea luminoasă intermitentă pot fi triggeri pentru declanșarea crizelor în EMJ. EMJ de obicei răspunde bine la tratament și este asociată cu modificări pe EEG, necesitând tratament pentru toată viața.

- ***Boli monogenice***: studiile au identificat forme de epilepsie determinate de mutații la nivelul unei singure gene, ex. epilepsia nocturnă de lob frontal autosomal-dominantă (cauzată de mutația la nivelul genei receptorului nicotinic al acetilcolinei). Multe sunt cauzate de mutații la nivelul canalelor ionice voltaj dependente, ex. canalele de sodiu și potasiu, la nivelul canalelor ionice ligand-dependente sau la nivelul receptorilor (canalopatii).

Epilepsia focală

Aproape orice proces care distruge substanța cenușie corticală poate determina epilepsie. Crizele debutează la nivelul zonei afectate din cortex, cu sau fără crize bilaterale tonico-clonice (care pot masca debutul focal). Debutul focal al unei crize epileptice frecvent indică o leziune structurală și o imagistică detaliată este necesară pentru a putea identifica această leziune. În general răspunsul la tratament este mai puțin bun comparativ cu EPG.

Scleroza hipocampică

Aceasta este o cauza importantă a epilepsiei. Scleroza hipocampică (lezarea cu cicatrizarea și atrofierea hipocampului, precum și a cortexului din vecinătate) este substratul patologic principal care determină epilepsia de lob temporal și este cauza principală a epilepsiei focale. Convulsiile febrile în copilărie sunt factorul de risc principal. Scleroza hipocampică este de obicei vizibilă pe RMN. Este una din cele mai frecvente cauze de epilepsie refractară, în care este recomandabilă rezecția chirurgicală a leziunii de la nivelul lobului temporal.

Boli genetice și de dezvoltare

Peste 200 de boli genetice, cum ar fi scleroza tuberoasă, includ și epilepsia printre manifestările clinice. Acestea sunt responsabile pentru mai puțin de 2% din cazurile de epilepsie. Defectele de migrare neuronală în timpul dezvoltării creierului, zonele de dizplazie ale cortexului cerebral și hamartoamele contribuie la apariția crizelor epileptice atât la copii cât și la adulți.

Trauma, hipoxia și neurochirurgia

Leziunile traumatice ale creierului. Acestea pot determina epilepsie, uneori la ani după evenimentul traumatic. Riscul nu este crescut după traumatisme ușoare (pierderea stării de conștiență sau amnezie post-traumă <30 min). Fracturi craniene cu înfundare, leziunile penetrante și hemoragiile intracraniene cresc riscul semnificativ.

Leziunile cerebrale perinatale și paralizia cerebrală. Leucomalacia periventriculară și hemoragia cerebrală asociate cu prematuritatea și hipoxia fetală, pot determina epilepsie cu debut precoce. O treime din copiii cu paralizie cerebrală au epilepsie.

Intervenții chirurgicale la nivelul creierului. Acestea sunt urmate de crize epileptice în până la 17% din cazuri. Profilaxia anticonvulsivantă după intervenția chirurgicală nu este recomandată.

Tumorile cerebrale și alte leziuni cu efect de masă

Leziunile cu efect de masa care implică cortexul cerebral pot determina epilepsie. Crizele epileptice sunt unele din cele mai frecvente manifestări ale tumorilor cerebrale. Tumorile cerebrale cauzează 6% din cazurile de epilepsie la adulți.

Bolile vasculare

AVC-ul și boala de vase mici sunt cele mai comune cauze de epilepsie după vârsta de 60 de ani.

Tromboza venoasă corticală sau tromboza venoasă cerebrală la nivelul sinusurilor

Malformațiile arteriovenoase produc frecvent epilepsie.

Hemangioamele cavernoase (cavernoame) de obicei determină epilepsie (vezi **Fig. 26.41**).

Boli neurodegenerative

Bolile neurodegenerative care implică cortexul cerebral, cum ar fi boala Alzheimer, sunt asociate cu un risc crescut de epilepsie.

Infecțiile

Crizele epileptice sunt frecvent manifestarea clinică inițială a encefalitei, a abceselor cerebrale și a tuberculoamelor. Ele apar și în meningita cronică (ex. tuberculoasă) și pot fi rar primul semn clinic al unei meningite bacteriene acute. Neurocisticercoza este cauza majoră a crizelor epileptice în țările în care infecția cu tenia solium este endemică, cum ar fi India și America de Sud. Infecția HIV și complicațiile imunosupresiei, cum ar fi toxoplasmoza cerebrală, pot determina crize epileptice.

Boli imunologice

Encefalita autoimună mediată de anticorpi, cum ar fi anticorpii anti canale de potasiu sau anti-receptor glutamat tip NMDA sau anti-receptori ai glicinei, caracteristic determină crize epiletice, la fel cum poate determina și encefalita limbică autoimună.

Alcool și medicamente

Consumul cronic de alcool este o cauză frecventă a crizelor epileptice. Acestea apar fie în perioadele de consum exagerat fie în timpul

Cadranul 26.45 Diagnosticarea unei crize: luarea anamnezei după un episod de pierdere a stării de conștiență

Luarea în considerare a martorilor este crucială.

- Ce s-a întâmplat:
  - Înainte: aura versus prodrom pre-sincopal
  - În timpul: convulsii, automatisme versus pierderi scurte a stării de conștiență sincopale și paloare
  - După: confuzie post-ictală și cefalee versus recuperare rapidă în sincopă
- Circumstanțe:
  - Declanșatori ai crizelor epileptice? Deprivare de somn, consum alcool sau droguri
  - Declanșatori ai sincopei? Durere, căldură, ortostatism prelungit
- Factori de risc pentru epilepsie?
  - Convulsii febrile în copilărie
  - Traumatisme craniene semnificative
  - Meningită sau encefalită
  - Istoric familial de epilepsie
- Crize epileptice în antecedente nerecunoscute?
  - Contracții mioclonice
  - Absențe
  - Aură (crize focale)
- Abuz de alcool?
- Medicamente care să scadă pragul convulsivant?
- Are permis de conducere?

Cadranul 26.46 Aspecte utile când diagnosticați epilepsia

Diagnosticul este unul clinic. Testele cum ar fi EEG au un rol limitat în diferențierea între epilepsie și alte tipuri de atacuri:

- Discriminare clinică slabă între tipurile de pierdere a stării de conștiență:
  - Incontinența urinară – poate apare atât în criza epileptică cât și în sincopă
  - Prezența rănirilor postcritice
- Discriminare bună între tipurile de pierdere a stării de conștiență:
  - Perioada de recuperare prelungită (criză epileptică)
  - Mușcarea limbii – unilateral de obicei (criză epileptică)
  - Modificări ale culorii – paloare (sincopă), cianoză (criză epileptică)
- Atacurile stereotipe sunt determinate de obicei de epilepsie

Dacă există dubii, nu confirma diagnosticul de epilepsie – mai bine așteaptă și urmărește decât să etichetezi și să tratezi ca epilepsie. Nu are niciun sens „testarea tratamentului anticonvulsant" în cazurile îndoielnice.

Cadranul 26.47 Atitudinea în fața crizei epileptice inaugurale

- Efectuează analize:
  - Analize de sânge și ECG
  - EEG
  - RMN cerebral (majoritatea pacienților – vezi text)
- Evită sau elimină factorii precipitanți: medicamente/droguri, alcool, privarea de somn
- Oferiți sfaturi despre siguranță: ex. evitați înotul, băile, lucrul la înălțime
- Opriți condusul de autovehicule și rugați pacientul să informeze/informați autoritățile în domeniu
- Discutați despre riscul de recurență al crizei și tratament

abstinenței. Hipoglicemia indusă de alcool și traumatismele craniene pot determina de asemenea crize epileptice.

Anumite medicamente, cum ar fi antipsihoticele, antidepresivele triciclice, inhibitorii de recaptare ai serotoninei (IRS), litiul, antiaritmicele de clasă Ib cum ar fi lidocaina, ciclosporina și mefloquina, uneori pot provoca crize epileptice, fie în caz de supradozare sau chiar în doza terapeutică, la indivizii cu prag scăzut la crize epileptice. Drogurile neuroexcitante cum ar fi cocaina, pot determina crize epileptice.

Sevrarea medicației antiepileptice (în special barbiturice) și benzodiazepine poate determina crize epileptice.

Tulburări metabolice

Crizele pot fi cauzate de:

- hipocalcemie, hipoglicemia, hiponatremia
- hipoxia acută
- uremie, encefalopatie hepatică
- porfiria.

Diagnosticul și investigarea primei crize epileptice

Diagnosticul crizei epileptice este în primul rând unul clinic, bazat pe luarea anamnezei de la pacient sau de la martori (**Cadranul 26.45** și **26.46**). Investigațiile au rolul limitat de a face distincția între o criză epileptică și alte cauze de pierdere a stării de conștiență (vezi p. 857).

Majoritatea pacienților care sunt evaluați pentru o primă criză epileptică nu au de fapt criză epileptică. Cea mai frecventă eroare de diagnostic este confundarea unei crize epileptice cu o pierdere a stării de conștiență de tip sincopă.

Ce investigații sunt necesare?

Teste de sânge, inclusiv calciu seric, și un ECG (ritm cardiac, anomalii de conducere, interval QT) sunt necesare la majoritatea pacienților după un episod de pierdere a stării de conștiență (**Cadranul 26.47**).

Electroencefalograma

EEG este cea mai utilă investigație pentru clasificarea epilepsiei și a înțelege cauza acesteia, mai degrabă decât un mijloc de a confirma un diagnostic îndoielnic de epilepsie. EEG are o rată înaltă de rezultate fals-negative în epilepsie (>20% chiar cu înregistrare în timpul stării de somn și de trezire) și o rată mica de rezultate fals-pozitive (1% din persoanele fără epilepsie au modificări epileptiforme pe EEG).

- ***Anomalii EEG în epilepsie:*** vârfuri focale corticale (ex. la nivelul lobului temporal) sau activitate de tip vârf-undă generalizată (în EPG). Activitatea epileptică este continuă în statusul epileptic.
- ***Înregistrările de somn sau EEG ambulator pentru 24 de ore*** cresc sensibilitatea atunci când EEG-ul de rutină este normal.
- ***Telemetrie*** video-EEG la pacienți spitalizați este utilă în caz de crize de etiologie incertă.

Imagistica cerebrală

RMN este indicat la majoritatea pacienților după prima criză epileptică, în special la cei cu crize cu debut focal și la pacienții vârstnici unde riscul de leziuni focale cerebrale este mare. La pacienții sub vârsta de 30 ani cu diagnostic electroclinic clar de EPG, imagistica cerebrală nu este necesară.

Cadranul 26.48 Status epileptic: tratament

Status precoce (până la 30 min)

- Administrare de oxigen, monitorizare ECG și tensiune arterială, efectuează analize de sânge de rutină (inclusive glicemie, calcemie, screening droguri, nivel seric anticonvulsivante de urgență)
- Administrează lorazepam i.v. 4 mg în bolus. Repetă încă o data dacă este necesar. Midazolam oral este o alternativă

Status instalat (30–90 min)

- Fenitoin: administrează 15 mg/kg i.v. diluat în 10 mg/mL ser fiziologic administrat pe injectomat într-o venă mare în ritm de 50 mg/min (necesită monitorizare ECG)

sau

- Fosfenitoin: acesta este un prodrog al fenitoinului și poate fi adminstrat mai rapid decât fenitoinul. Doza este exprimată în echivalent fenitoin (EF/PE): fosfenitoin 1,5 mg = 1 mg fenitoin. Administrează 15 mg/kg (EF) fosfenitoin (15 mg × 1,5 = 26,5 mg) diluat în 10 mg/mL ser fiziologic cu un ritm de administrare de 50–100 mg (EF)/min

Dacă crizele continuă

- Fenobarbital 10 mg/kg i.v. diluat 1 la 10 în ser fiziologic, <100 mg/min
- Valproat i.v. (25 mg/kg) este o alternativă

Status refractar (>90 min) – anestezie generală

- Tratat doar în secții de terapie intensivă; intubarea și ventilarea sunt de obicei necesare
- Propofol în bolus 2 mg/kg, repetat, urmat de perfuzie continua cu ritm de 5–10 mg/kg într-o oră
- Thiopental și midazolam intravenous poate fi utilizat
- Utilizați monitorizarea EEG continua pentru a evalua eficiența tratamentului – ținta este patternul EEG de suprimare a descărcărilor/burst suppression
- Readministrați antiepileticul (AED) utilizat anterior prin sondă nazo-gastrică
- Stabiliți diagnosticul: CT sau RMN poate arăta cauza determinantă
- Amintiți-vă: 25% din cazurile aparente de status epileptic se dovedesc a fi pseudostatus

Cadranul 26.49 Medicamente antiepileptice și tipurile frecvente de crize

	Crize generalizate tonico-clonice (grand mal)	Crize focale cu sau fără generalizare secundară	Crize mioclonice
Primă-linie	Valproat sodic Levetiracetam Lamotrigină Carbamazepină Oxcarbazepină Topiramat	Carbamazepină Lamotrigină Levetiracetam Valproat sodic Oxcarbazepină Topiramat	Valproat sodic Levetiracetam Topiramat
A doua linie și/sau de adăugare	Fenobarbital Clobazam Clonazepam Fenitoin	Clobazam Gabapentină Pregabalină Zonisamidă Lacosamidă Tiagabină	Clonazepam Clobazam Lamotrigină Piracetam
Poate agrava crizele			Carbamazepină Oxcarbazepină

Riscul de recurență după prima criză epileptică

Aproximativ 70–80% din aceste persoane vor avea a doua criză epileptică, riscul fiind cel mai mare în primele 6 luni după criza inițială. Marea majoritate a celor care au o a doua criză vor face în continuare crize epileptice dacă nu se inițiază tratamentul. Riscul de recurență al crizelor este semnificativ crescut dacă există caracteristici EEG de EPG, crizele sunt focale sau în caz de prezență a leziunilor structurale cerebrale.

Tratament

Măsuri de urgență

Majoritatea crizelor durează doar câteva minute și se autolimitează. O criză prelungită (>5 minute) sau crizele repetate pot fi cupate prin administrarea de diazepam rectal, lorazepam intravenos sau midazolam oral. Oxigenul poate fi administrat și căile aeriene trebuie monitorizate în faza post-ictală.

Status epileptic

Această urgență medicală (**Cadranul 26.48**) este reprezentată de crize continue pentru 30 de minute sau mai mult (două sau mai multe crize fără recăpătarea stării de conștiență între crize pe o perioadă similară). Statusul epileptic are o mortalitate de 10–15%. Cu cât durata statusului este mai lungă cu atât riscul de leziuni cerebrale permanente este mai mare. Rabdomioliza poate determina leziune renală acută în caz de status epileptic convulsivant.

Peste 50% din cazuri apar la pacienți care nu au istoric anterior de epilepsie. Aproximativ 25% din pacienții cu status epileptic refractar aparent au ***pseudostatus*** (afecțiune cu atacuri non-epileptice).

Nu toate statusurile epileptice sunt convulsivante. În ***statusul tip absență*** de exemplu, statusul este non-convulsivant; pacientul este într-o stare distantă, cu lipsă de comunicare, încremenit. ***Statusul focal*** poate de asemenea apărea. ***Epilepsia parțială continuă*** este reprezentată de o activitate epileptică continuă într-o parte a corpului, cum ar fi la un deget sau un membru, fără pierderea stării de conștiență. Aceasta este frecvent determinată de un neoplasm cortical, sau la vârstnici de un infarct cortical.

Medicamente antiepileptice

Medicamentele antiepileptice (MAE/AEDs; **Cadranul 26.49**) sunt indicate atunci când există diagnosticul clinic clar de epilepsie și risc crescut de recurență a crizelor. Unele principii generale sunt aplicate:

- MAE se introduce în doză mică și se crește doza progresiv până la controlul crizelor sau până la apariția efectelor secundare neacceptabile.
- Scopul este monoterapia; 70% din pacienți vor avea un control bun al crizelor epileptice cu un singur MAE.
- Dacă crizele nu sunt controlate cu primul MAE, gradual se va introduce cel de-al doilea și apoi se va scoate lent primul MAE. Dacă crizele epileptice ale pacientului nu sunt controlate nici în aceste condiții, este necesară terapia combinată.
- Epilepsia este una din puținele boli în care prescrierea medicației non-generice („numele de brand") este justificată pentru a asigura un nivel seric constant al medicamentului.
- Monitorizarea de rutină al nivelului seric al MAE nu este necesară și trebuie efectuată doar pentru evaluarea complianței la tratament și a toxicității. Măsurarea nivelului seric al valproatului sodic este rar utilă, deoarece nivelul fluctuează mult.
- Există interacțiuni între MAE (și cu alte medicamente), ex. între valproatul sodic și lamotrigina. MAE de generație nouă au mai puține interacțiuni medicamentoase.
- Fenitoinul nu mai este considerat un MAE de primă alegere; în prezent este în principal utilizat în situații de urgență pentru controlul crizele epileptice (vezi status epileptic mai sus). Levetiracetamul este utilizat din ce în ce mai mult în majoritatea crizelor epileptice.

Efectele nedorite ale medicamentelor

Intoxicația cu cele mai multe MAE determină instabilitate posturală, nistagmus și somnolență. Efectele adverse sunt frecvente la utilizarea concomitentă a mai multor MAE. Rush-ul tegumentar este observat în mod special la utilizarea lamotriginei, a carbamazepinei și a fenitoinei. O gamă largă de reacții medicamentoase idiosincrazice pot apărea, cum ar fi discrazii sanguine la carbamazepină.

? Cadranul 26.50 Cauze de pierderi ale stării de conștiență, lipotimii și sincope

- Epilepsie
- Sincopă:
  - Sincopă neurocardiogenă (vasovagală)
  - Sincopă cardiacă (crize Stokes-Adams)
  - Sincopă micțională
  - Sincopă la tuse
  - Hipotensiune arterial ortostatică
  - Sincopă de sinus carotidian
- Crize non-epileptice (pseudocrize)
- Atacuri de panică și hiperventilație
- Hipoglicemia
- Drop attacks
- Hidrocefalie acută
- Migrenă bazilară
- Vertij sever
- Cataplexie, narcolepsie, paralizie de somn

Epilepsia la femei

Vezi pagina 1458.

Epilepsia și condusul de autovehicule

Pacienții trebuie avertizați să abandoneze șofatul după o criză epileptică și autoritățile competente trebuie informate dacă pacientul deține un permis de conducere. După o criză epileptică este de obicei necesară o interdicție temporară de a conduce, dar regulile variază de la o țară la alta. Multe din autoritățile care reglementează condusul de autovehicule propun o abținere de la condus în perioada de reducere și sistare a medicației anticonvulsivante.

Stilul de viață și siguranța

Persoanele cu epilepsie (termenul de „epileptic" nu mai este utilizat) trebuie încurajați să aibă o viață cu cât mai puține restricții posibile, dar cu respectarea unor măsuri simple de siguranță cum ar fi evitarea înotului și a sporturilor periculoase, ca alpinismul. Sfaturile pentru acasă includ lăsarea ușilor la toaletă și baie neînchise, și efectuarea mai degrabă a dușurilor și nu a băilor. Trigerii crizelor epileptice, cum ar fi privarea de somn, consumul de droguri și cel excesiv de alcool, trebuie evitate, la fel ca și stimularea luminoasă intermitentă atunci când există pe EEG dovada unui răspuns paroxistic la lumină.

Sistarea tratamentului antiepileptic

Sistarea MAE trebuie avută în vedere după o perioada fără crize epileptice de cel puțin 2–3 ani. Există o rată de recurență a crizelor de 50% după sistarea tratamentului, astfel încât discuțiile detaliate și explicațiile pentru pacient sunt esențiale.

Epilepsia refractară

- Crizele epileptice pot persista în ciuda tratamentului, mai ales în epilepsia de lob temporal.
- Re-evaluați diagnosticul.
- Evaluați complianța la tratament.
- Combinați MAE și utilizați dozele maxime tolerate.
- Trimiteți pacientul la o clinică specializată pentru evaluarea în vederea chirurgiei epilepsiei.
- Uneori pot fi utile alte tratamente non-farmacologice, cum ar fi stimularea nervului vag și dieta ketogenică cu puțini carbohidrați.

Chirurgia epilepsiei

Lobectomia temporală va determina absența crizelor epileptice la 50–70% din pacienții selectați cu crize necontrolate cauzate de scleroza hipocampală (diagnosticată imagistic și confirmată prin EEG).

Alte cauze de pierdere a stării de constientă

Distincția între o criză epileptică, un leșin (sincopă) și alte tipuri de pierdere a stării de conștiență este în primul rând de natură clinică,

depinzând de anamneză și de relatările anturajului care a fost de față (**Cadranul 26.50**). Confuzia între o criză epileptică și o pierdere a stării de conștiență de tip sincopă este cea mai frecventă eroare de diagnostic diferențial.

Sincopa și lipotimia

Lipotimia izolată, care este experimentată de mai mult de jumătate din populație pe parcursul vieții (în special în copilărie, tinerețe sau în sarcină) este determinată de o bradicardie reflexă bruscă cu vasodilatație atât în patul vascular periferic cât și în cel splahnic ***(sincopa neuro-cardiogenă sau vasovagală)***.

- ***Factori precipitanți:*** răspuns la ortostatism prelungit, frică, recoltare de sânge sau durere. Sincopa aproape niciodată nu apare în poziție culcată.
- ***Prodromul:*** de obicei scurt. Există amețeli și o senzație de cap ușor, frecvent cu greață, transpirații, senzația de căldură și întunecare a vederii.
- ***Pierderea stării de conștiență:*** pacienții de obicei stau nemișcați, dar mișcări involuntare de tresărire și răsucire pot să apară și uneori sunt greșit interpretate ca și convulsii. Apare paloarea. Incontinența pentru urină și materii fecale poate apare și nu este un semn clinic bun care să ajute la departajarea între o criză epileptică și o sincopă.
- ***Recuperarea:*** rapidă, de obicei apare în câteva secunde, dar poate fi urmată de o senzație generală de slăbiciune (spre deosebire de somnolența post-ictală care urmează unei crize epileptice).

Alte tipuri de sincope

Sincopa cardiacă (criza Stokes-Adams) este potențial gravă și frecvent tratabilă. Tipic, nu există avertizare sau aceasta este minimă. Cauza este reprezentată de aritmiile cardiace, determinate de blocuri de conducere, sau de obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng. Sincopa în timpul exercițiilor fizice este frecvent de cauză cardiacă.

- ***Sincopa micțională*** apare în timpul micțiunii la bărbați, în mod deosebit în timpul nopții.
- ***Sincopa la tuse*** apare când întoarcerea venoasă spre inimă este obstrucționată de atacuri de tuse severe; poate apare ocazional și la râs.
- ***Hipotensiunea posturală*** (vezi p. 1029) poate cauza sincopă și apare la vârstnici, în neuropatia autonomă, și la utilizarea unor medicamente, cum ar fi antihipertensivele.
- ***Sincopa de sinus carotidian*** (vezi p. 1029) este determinată de un răspuns vagal cauzat de presiune la nivelul receptorilor sinusului carotidian de la nivelul gâtului: de exemplu, datorită unui fular strâns.
- ***Sincopa convulsivă*** apare în situația în care pierderea stării de conștiență din contextul unei sincope se instalează brusc la un pacient ce este susținut (pentru a nu cădea), rezultând într-o diminuare a autoreglării circulației cerebrale ce poate conduce la apariția unei crize epileptice pe fond hipoxic.

Investigații

Un ECG în 12-derivații trebuie întotdeauna efectuat după o sincopă pentru a putea identifica blocuri de conducere, sindromul de preexcitație sau de QT lung. Monitorizarea cardiacă Holter- ECG și ecocardiografia sunt necesare atunci când este suspectată sincopa cardiacă. Monitorizarea electrocardiografică pe termen lung (utilizând un loop recorder implantabil) este ocazional necesară pentru evenimente rare cu o posibilă origine cardiacă. Testul cu masa-Tilt (vezi p. 1038) este uneori diagnostic, dar cu sensibilitate redusă.

Alte boli

Boala cu crize non-epileptice (pseudocrize) de obicei cauzează dificultăți în diagnostic. Crizele pot părea ca și crizele generalizate. De obicei apar bizarerii gestuale ample, cu mișcări desincronizate ale membrelor, dar poate fi extrem de dificil de a separa aceste atacuri de crizele epileptice. Înregistrarea video-EEG este valoroasă. Status epileptic aparent poate apare. Nivelul seric al prolactinei are o anumită valoare; acesta crește în timpul crizelor grand-mal, dar nu și în timpul pseudocrizelor (sau a crizelor parțiale).

Atacurile de panică (vezi p. 786) declanșează activare simpatică bruscă, frecvent cu hiperventilație, determinând alcaloză respiratorie. Acestea determină unele sau toate din următoarele simptome: amețeală, dureri sau constricție toracică, senzație de sufocare și tahipnee, amorțeli la nivelul feței și extremităților, palpitații, tremor și senzația de moarte iminentă. Starea de conștiență este de obicei păstrată și atacurile sunt ușor de recunoscut. Gazele sanguine trebuie măsurate.

Hipoglicemia (vezi p. 716) determină confuzie urmată de pierderea stării de conștiență, uneori cu convulsii, afazie sau hemipareză. Frecvent există semne de avertizare, cu foame, stare de rău, agitație și transpirații. Recuperarea promptă apare la administrarea de glucoză intravenos (sau oral). Hipoglicemia prelungită determină leziuni cerebrale extinse. Atacurile de hipoglicemie care să nu fie legate de existența diabetului sunt rare (vezi p. 647). Senzația de leșin după o perioadă de post nu indică nimic grav.

Vertijul, când este acut, poate fi suficient de sever pentru a cauza căderea; câteva secunde de neresponsivitate pot urma uneori.

Migrena, în forma de migrenă bazilară severă și migrena hemiplegică familială, pot ocazional determina pierderea stării de conștiență.

Drop attacks *(n.b. neologism conceptual în limba română)* sunt episoade de scurtă durată, imprevizibile de scădere a forței musculare la membrele inferioare cu căderi, mai ales la femei după 60 ani. Starea de conștiență este păstrată. Sunt determinate de o schimbare bruscă a tonusului muscular în membrele inferioare, probabil cu origine în trunchiul cerebral. Atacuri bruște de deficit motor în membrele inferioare pot apare și în hidrocefalie.

AIT aproape niciodată nu determină pierderea stării de conștiență.

Tulburările de somn

Arhitectura somnului și insomnia sunt discutate la pagina 775. Contracțiile mioclonice în perioada de adormire sunt fenomene normale (vezi p. 862). Crizele epileptice pot să apară predominant sau exclusiv doar în timpul somnului.

Narcolepsia și cataplexia

Narcolepsia este cauzată de anomalii la nivelul unui neurotransmițător de la nivelul creierului numit hipocretina (orexina), care este un reglator al somnului. Nivelurile în LCR sunt de obicei scăzute, care par să fie determinate în majoritatea cazurilor de o afectare autoimună la nivelul celulelor hipotalamusului care secretă acest neurotransmițător. Narcolepsia este puternic asociată cu antigenele umane ale leucocitelor (HLA)-DR2 și HLA-DQBl*0602. Prevalența estimată este de 30–50/100.000.

Există patru mari caracteristici clinice, dar nu toți pacienții prezintă tetrada completă:

- ***Somnolența diurnă excesivă (SDE).*** Aceasta este de obicei simptomul obișnuit cu care se prezintă pacienții și principala cauză de dizabilitate la acești pacienți. Pacienții au frecvent atacuri irezistibile de somn în timpul zilei, frecvent în circumstanțe nepotrivite, ex. în timpul meselor, a conversațiilor sau în timpul condusului. SDE poate fi cuantificată cu Scala de Somnolență Epworth. Somnul din timpul nopții poate fi întrerupt și, paradoxal, insomnia poate apare.
- ***Cataplexia***. Aceasta este o pierdere bruscă a tonusului muscular care determină căderea capului sau chiar căderea pacientului, dar fără alterarea stării de conștiență. Atacurile sunt deseori declanșate în urma luării prin surprindere a pacientului sau de emoții, ex. râs.
- ***Halucinațiile hipnagogice/hipnopompice.*** Acești termeni se referă la halucinații care apar fie în starea de adormire, fie la trezirea din somn; acestea sunt frecvent înfricoșătoare.
- ***Paralizia de somn.*** O scurtă paralizie la trezirea din somn sau la adormire este determinată de intruzia atoniei din faza cu mișcări oculare rapide (REM/MOR) în perioada de veghe. Aceasta ocazional apare la pacienți fără narcolepsie.

Diagnostic și tratament

Teste de somn multiple demonstrează existența unei tranziții rapide de la starea de veghe la cea de somn, și un timp scurt până la debutul fazei REM a somnului, ceea ce confirmă diagnosticul. Testarea HLA poate fi de asemenea utilă.

Sfaturi pentru o bună igienă a somnului sunt necesare. Modafinil dexamfetamina și metilfenidate sunt utilizate pentru a trata SDE, frecvent doar cu răspuns partial. Antidepresivele triciclice, mai ales clomipramina, sau SSRIs pot ameliora cataplexia. Oxibatul de sodiu poate fi de asemenea utilizat.

Parasomniile

Tulburările de comportament motor și verbal în timpul somnului sunt împărțite în parasomnia de fază REM și non-REM, în funcție de stadiul de somn în care apar. Acesta includ mersul în timpul somnului, coșmaruri nocturne, stări de trezire cu confuzie și agitație, precum și tulburări ale comportamentului în faza REM a somnului (care poate fi un semn precoce de boală Parkinson).

Apneea obstructivă de somn

Vezi pagina 960.

Sindromul picioarelor neliniștite (boala Willis-Ekbom)

Cunoscută și ca sindromul Wittmaack-Ekbom, acesta afectează aproximativ 10% din populația adultă, atât bărbați cât și femei, și poate fi observat și la copii. Majoritatea persoanelor nu solicită consult medical, dar poate fi severă în 2–3% din cazuri. Sindromul este caracterizat prin senzația neplăcută de „dorință de a mișca" picioarele cu trepidare sau tragere, și de obicei apare când persoana se odihnește, stă sau se culcă; poate fi ameliorată total sau partial de mers sau de întinderea mușchilor. Apare frecvent în timpul serii sau al nopții și este mai frecventă la persoanele vârstnice. Această patologie este de obicei idiopatică și are predispoziție familială. A fost asociată cu sarcina, boala Parkinson, uremia sau deficiența de hematină. Unele medicamente au fost implicate.

Nu există tratament specific. Medicamentele agoniste dopaminergice și benzodiazepinele pot fi utile. Unii au sugerat reducerea consumului de alcool și de cafeină.

Lecturi suplimentare

Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919–926.
Leach JP, Abassi H. Modern management of epilepsy. *Clin Med* 2013; 13:84–86.
Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P et al. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015; 385:884–898.
Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373:2054–2662.
Shorvon SD. Epilepsy and related disorders. In: Clarke C, Howard R, Rossor M et al (eds). *Neurology: A Queen Square Textbook*. Oxford: Blackwell; 2009.
http://www.epilepsysociety.org.uk. *National Society for Epilepsy, UK patient support group.*
http://www.narcolepsy.org.uk. *Narcolepsy UK.*

TULBURĂRILE DE MOTILITATE

Tulburările de motilitate sunt împărțite în două categorii principale:

- ***hipokinetice*** – caracterizate prin încetinirea mișcărilor și hipertonie (parkinsonism)
- hiperkinetice – mișcări involuntare excesive.

Ambele tipuri pot coexista, de exemplu, în boala Parkinson este caracteristică hipokinezia și prezența tremorului. O mare parte din aceste patologii (dar nu toate) sunt secundare disfuncției ganglionilor bazali.

Patologii hiperton–hipokinetice de tip parkinsonian

Boala Parkinson idiopatică

În 1817, James Parkinson, un medic din Hoxton, Londra, publică *The Shaking Palsy*, prima descriere a acestei patologii frecventă pe plan global, cu o prevalență de 150/100.000 locuitori. Boala Parkinson (BP) este distinctă din punct de vedere clinic și patologic de alte sindroame parkinsoniene.

i Cadranul 26.51 Anomalii genetice implicate în BP

Gena	Proteina	Transmitere	Comentarii
PARK1	α-sinucleină	AD	Rară, dar frecventă în corpii Lewy
PARK2	Parkin	AR	Reponsabilă pentru majoritatea cazurilor de BP juvenilă și 20% dintre cazurile cu debut precoce
PARK6	Pink-1	AR	Rară. Proteina este implicată în funcția mitocondrială
PARK8	LRRK2 (o kinază cu funcție necunoscută)	AD	Fenotipul este aproape identic cu cel al BP sporadice. Este identificată la 1% din bolnavii cu BP sporadică. Mai frecvent la populația de evrei și pacienții arabi din Africa de Nord

AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv.

Etiologie

Cauzele BP idiopatice nu sunt pe deplin elucidate. Prevalența relativ uniformă la nivel global sugerează faptul că nu este determinată doar de un singur factor de mediu. Multiplii factori de risc pot interacționa, precum susceptibilitatea genetică.

Vârstă și sex

Prevalența crește semnificativ o dată cu vârsta, în special peste vârsta de 70 de ani, cu o prevalență de 1 la 200 pentru vârsta de peste 80 de ani. Înaintarea în vârstă este considerată un factor cauzativ. Prevalența este mai crescută la sexul masculin (1,5:1 sex masculin vs sex feminin).

Factori de mediu

Studiile epidemiologice demonstrează un risc ușor mai crescut al pacienților din mediul rural și al consumului de apă de fântână. Expunerea la pesticide a fost incriminată, având în vedere faptul că există modele de BP la subiecți murini, ce demonstrează o relație plauzibilă. Compusul chimic metil-fenil tetrahidropiridină (MPTP), o toxină mitocondrială potentă, cauzează simptome parkinsoniene severe, sugerând faptul că stresul oxidativ poate fi implicat în apoptoza neuronală a BP idiopatice. Consecvent, studiile demonstrează faptul că non-fumătorii au un risc crescut de a dezvolta BP față de fumători (chiar dacă speranța de viață este mai redusă la fumători), un aspect care este dificil de explicat.

Factori genetici

BP idiopatică nu este de obicei familială, dar studiile pe gemeni au demonstrat faptul că există o componentă genetică semnificativă pentru BP cu debut precoce (înaintea vârstei de 40 de ani). Au fost identificate un număr de mutații genetice pentru formele monogenice Mendeliene de BP (**Cadranul 26.51**), numite *PARK* 1-11. Majoritatea acestor mutații sunt rare, însă împreună/asociate sunt responsabile pentru un număr crescut de BP formă familială cu debut precoce, și într-o mai mică măsură (1–2%) pentru cazuri sporadice cu debut-tardiv. Cel mai important aspect al acestor gene *PARK* este faptul că acestea clarifică mecanismele patofiziologice ale BP, cu relevanță asupra cazurilor sporadice. Polimorfismul acestora și a altor gene, pot, prin asociere, să producă o susceptibilitate în a dezvolta BP ce este influențată de factori de mediu sau de procesul de îmbătrânire.

Anatomie patologică

Aspectul patologic sugestiv al BP este reprezentat de prezența incluziunilor neuronale, denumite corpi Lewy (vezi p. 883) și pierderea

neuronilor dopaminergici de la nivelul pars compacta a substanței negre din mezencefal ce se proiectează la nivelul ganglionilor bazali, în corpul striat (vezi **Fig. 26.11**). Corpii Lewy conțin agregate de α-sinucleină și ubiquitină ce se extind pe măsură ce boala progresează, de la nivelul inferior al trunchiului cerebral spre mezencefal, și mai apoi în cortex. Procesele degenerative sunt de asemenea întâlnite și la nivelul altor nuclei bazali. Gradul de afectare a populației dopaminergice nigrostriatale se corelează cu gradul akineziei.

Tablou clinic

BP se prezintă aproape întotdeauna cu simptome motorii tipice precum tremorul și bradikinezia, însă procesele fiziopatologice debutează cu mult timp înaintea manifestărilor clinice. La momentul debutului, aproape 70% dintre neuronii dopaminergici nigrostriatali sunt deja pierduți.

Simptome pre-motorii prodromale

Pacienții prezintă o varietate de simptome specifice, non-motorii, pe o perioadă de aproximativ 7 ani, poate și mai mult, înaintea debutului manifestărilor motorii. Acestea includ:

- anosmia (prezentă în 90% dintre cazuri) – bulbul olfactiv este una dintre primele structuri afectate
- depresie și anxietate (50%)
- dureri musculare
- tulburări ale somnului REM
- caracteristici autonome/manifestări din partea sistemului nervos autonom – micțiuni imperioase, hipotensiune ortostatică
- constipație
- sindromul picioarelor neliniștite.

Simptome motorii

Acestea se dezvoltă lent și insidios, fiind frecvent atribuite „vârstei înaintate" a pacienților. Elementele motorii centrale ale BP sunt:

- akinezie
- tremor
- rigiditate
- instabilitate posturală și la mers.

Bradikinezia cauzează dificultate la ridicatul din scaun sau la intrarea și coborârea din pat. Scrisul devine mic (micrografie) și neinteligibil, cu tendință progresivă spre micșorare. Aparținătorii frecvent observă și alte caracteristici clinice: lentoare și hipomimie. BP idiopatică este aproape întotdeauna mai exprimată unilateral. Diagnosticul este de obicei evident pe baza aspectului general.

Akinesia

Bradikinezia reprezintă caracteristica clinică cardinală a parkinsonismului și principala cauză de dizabilitate. Ceea ce diferențiază bradikinezia de alte cauze de lentoare a actelor motorii este ***fatigabilitatea*** progresivă și un ***decrement*** al amplitudinii și rapidității mișcărilor repetitive rapide, precum închiderea și deschiderea pumnilor sau bătaia degetelor.

Apare o dificultate la inițierea mișcărilor voluntare. Membrul superior este afectat la început și aproape întotdeauna unilateral în primii ani de evoluție. Apare alterarea dexterității pentru mișcările rapide, ducând la tulburări de scris (micrografie) și tulburări la închiderea nasturilor și a fermoarelor. Hipomimia conferă un aspect de facies fijat, de mască, ce sugerează depresia. Frecvența clipitului scade, ducând la o ***privire fixă***.

Tremorul

Tremorul este simptomul de debut la 70% dintre pacienți. Debutează tipic la nivelul degetelor sau mâinii (3–6 Hz) și este inițial unilateral, cu generalizare ulterioară și la membrul inferior ipsilateral, iar ulterior, după o perioadă de câțiva ani, contralateral. Tremorul este prezent în repaos și se reduce sau dispare în timpul actelor motorii voluntare ce implică mâna. Este descris frecvent ca având aspect de ***„spițer"*** datorită faptului că pacientul apare ca și cum ar rula un obiect între degetul mare și index. Precum majoritatea cauzelor de tremor, este agravat la emoții și stres.

Rigiditatea

Aceasta este un semn mai degrabă decât un simptom. Rigiditatea la efectuarea mișcărilor pasive ale membrelor este descrisă precum o „țeavă de plumb" (plastică, ceroasă), fiind prezentă în întreg intervalul de mișcare, și, comparativ cu spasticitatea, nu este dependentă de viteza mișcării. Când rigiditatea și tremorul coexistă (nu este întotdeauna evident) se resimte o rezistență sacadată, descrisă ca și „semnul roții dințate".

Modificările de postură și stabilitate

Este caracteristică postura gârbovită (cu trunchiul anteflectat). Progresiv, mersul devine târșit, cu pași mărunți, lentoare la întoarcere, freezing și diminuarea balansului membrelor superioare. Apare deteriorarea stabilității posturale, conducând la căderi, însă acest fenomen este specific stadiilor avansate, astfel încât, dacă apare rapid în evoluția bolii, în primii 5 ani, un diagnostic alternativ trebuie suspicionat.

Vorbirea și deglutiția

Vocea devine monotonă, cu hipofonie. Hipersalivația poate reprezinta o problemă jenantă, iar tulburările de deglutiție apar tardiv, putând conduce la apariția pneumoniei de aspirație ce poate da complicații fatalet.

Tulburări cognitive și psihiatrice

Tulburarea cognitivă este acum recunoscută ca și o caracteristică pentru PD tardivă (80%) și poate evolua către demență. Halucinații vizuale ce apar secundare tratamentului, respectiv psihoza sunt frecvente, și pot sugera evoluția către demență. Tratamentul cu inhibitori de colinesterază (vezi p. 884) poate fi utilizat.

Depresia este frecventă, cel mai probabil datorită implicării sistemelor serotoninergice și adrenergice și reprezintă o cauză importantă

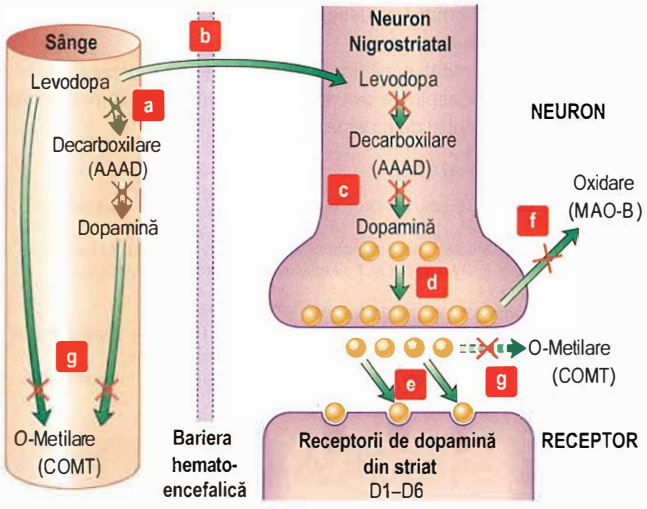


Fig. 26.45 Medicamente în BP. Levodopa traversează bariera hemato encefalică, pătrunde în neuronul nigrostriatal și este convertită în dopamină. (a) Carbidopa și benserazida reduc conversia periferica a levodopei la dopamină. (b) Aminoacizii alimentari din mese cu un conținut bogat de proteine pot inhiba transportul activ prin bariera hemato encefalică, prin realizarea unei competitivități cu levodopa. (c) Levodopa este convertită (decarboxilază aromatică) în dopamină. (d) Amantadina accentuează eliberarea dopaminei. (e) Agoniștii dopaminergici interacționează cu receptorii dopaminergici. (f) Inhibitorii de monoamin-oxidază I-MAO B blochează distrucția dopaminei. (g) Inhibitorii de catecol-*O*-metil-transferază (COMT) prelungesc activitatea dopaminei prin blocarea distrucției acesteia.

de scădere a calității vieții la pacienții cu BP. Anxietatea se asociază frecvent cu BP.

Evoluția clinică a BP

Majoritatea pacienților răspund bine la tratament și în general există o perioadă de câțiva ani în care simptomele sunt bine controlate, cu o minimă dizabilitate. Răspunsul clinic la agenții dopaminergici nu se pierde, însă variațiile dependente de tratament pot apărea (vezi în paragraful ce urmează), aspect ce poate limita aderența terapeutică, în special pentru pacienții cu o formă cu debut precoce. În evoluție, în general în jurul vârstei de 75 de ani, apar complicații legate de ineficiența tratamentului, precum tulburarea neurocognitivă, tulburări de deglutiție, pierderea stabilității posturale și căderi frecvente.

Rata de progresie este extrem de variabilă, cu forme benigne cu evoluție de câteva decenii. De obicei, evoluția se întinde pe parcursul a 10–20 de ani, cu deces secundar bronhopneumoniei și imobilizării.

Diagnostic

Nu există test de laborator specific; diagnosticul se stabilește pe baza semnelor clinice și a excluderii formelor idiopatice de BP de alte sindroame parkinsoniene. Pacienții la care se suspicionează BP ar trebui îndrumați către un specialist în domeniu, fără inițierea tratamentului ambulatoriu.

Examinarea prin RMN este normală și nu este necesară pentru cazurile tipice. Imagistica prin DAT-SPECT sau PET (dopamine transporter) utilizează principiul unui ligand marcat radioactiv ce se fixează de terminațiile dopaminergice și evaluează extinderea apoptozei la nivelul celulelor nigrostriatale. Poate fi necesară pentru diferențierea BP de alte cauze de tremor sau de parkinsonismul secundar medicamentos, însă nu poate fi utilizată pentru diferențierea dintre BP tipică și alte patologii akinetic-rigide.

Tratament

Educația asupra bolii este necesară și benefică, precum și încurajarea activității fizice. Terapia de substituție dopaminergică cu levodopa sau agoniști dopaminergici ameliorează simptomele motorii și reprezintă fundamentul terapiei farmacologice. Tratamentul simptomelor non-motorii, precum depresia, constipația, durerea și tulburările de somn, este esențial și necesar ducând la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Terapia de substituție dopaminergică nu este neapărat necesară în stadiile incipiente ale BP și se instituie doar în momentul în care simptomele cauzează dizabilitate. Mecanismul de acțiune al agenților farmacologici pentru BP este descris în **Fig. 26.45**.

Levodopa

Levodopa rămâne cel mai eficient agent terapeutic și într-un final, toți pacienții cu BP vor beneficia de acest tratament substitutiv. Se combină întotdeauna cu un inhibitor de dopa-decarboxilază – benserazida (co-beneldopa/MADOPAR) sau carbidopa (co-careldopa/ISICOM) – pentru reducerea efectelor adverse periferice (ex. grețuri și hipotensiune); 50 mg levodopa (ex. Co-careldopa 62,5 mg) de trei pe zi, ulterior se crește, după 1 săptămână la 100 mg de trei ori pe zi reprezintă doza tipică de inițiere. Răspunsul terapeutic este de cele mai multe ori extrem de satisfăcător.

Agoniști dopaminergici

Agoniștii dopaminergici (AD) pot fi utilizați în combinație cu levodopa sau ca monoterapie la pacienții tineri (sub 65–70 de ani) cu simptome ușoare sau moderate. Deși, comparativ cu levodopa nu prezintă aceași eficiență în controlul simptomelor și în general nu sunt atât de bine tolerați, tratamentul cu AD este asociat cu mai puține complicații motorii în primii 5 ani. AD non-ergolinici (pramipexol și ropinirol sau plasturii transdermici cu rotigotină) se utilizează cu precădere în detrimentul AD derivați din ergot, datorită reacțiilor de tip fibrotic, precum fibroza valvulară cardiacă. La inițierea terapiei cu AD se poate utiliza domperidona pentru proprietățile sale antiemetice (nu se recomandă utilizarea altor agenți antiemetici, datorită potențialului de agravare a simptomatologiei prin blocarea centrală a receptorilor dopaminergici).

Alți agenți utilizați pentru tratamentul BP

- ***Selegilina*** 5–10 mg o data pe zi (inhibitor de monoamine-oxidază B – IMAO-B) reduce catabolismul dopaminei la nivel cerebral. Are un ușor efect asupra simptomatologei. Un alt IMAO-B este ***Rasagilina***.
- ***Amantadina*** are un efect antiparkinsonian modest dar se utilizează în special pentru ameliorarea diskineziilor în BP avansată.
- ***Antimuscarinice*** (ex. ***orfenadrina, prociclidină, trihexifenidil***) pot fi utilizați pentru tratamentului tremorului, dar sunt administrați în rare cazuri în BP, excepție fiind pacienții tineri. Aceștia prezintă riscul de a cauza sindrom confuziv și tulburări cognitive la pacienții mai vârstnici.
- ***Apomorfina*** este un AD potent, cu durată scurtă de acțiune, cu administrare subcutanată prin intermediul unui autoinjector, utilizată ca și terapie alternativă pentru perioadele off sau se poate administra continuu prin intermediul unui pompe de infuzie. Este utilizat în tratamentul BP avansate.

Răspunsul clinic la terapia pe termen lung

O dată cu progresia bolii, terapia medicamentoasă pentru BP ridică dificultăți datorită necesității de creștere a dozelor agenților dopaminergici precum și datorită faptului că răspunsul clinic devine din ce în ce mai imprevizibil, cu apariția fluctuațiilor motorii și a diskineziilor; însă răspunsul la agenții dopaminergici nu este niciodată în întregime pierdut.

Aproximativ 10% dintre pacienții cu BP dezvoltă complicații motorii cu fenomenul „wearing off" (durata de acțiune a dozelor individuale de levopa se scurtează progresiv), diskinezii (mișcări coreiforme involuntare) și într-un final apare fenomenul „on/off" (fluctuația bruscă și impredictibilă dintre un status motor mobil spre imobil). În cele din urmă, pacienții vor alterna între un status 'on' cu diskinezii induse de dopamină și perioade de imobilitate completă („off").

Tratamentul complicațiilor motori sub tratament reprezintă una din cele mai mari provocări ale terapiei din BP. Aceste strategii includ:

- fracționarea dozelor de levodopa – creșterea frecvenței administrării dozelor
- adăugarea inhibitorilor de catecol-*O*-metil-transferază (I-COMT) ***entacapone*** (200 mg la fiecare doza de levodopa) pentru prelungirea duratei de acțiune; există preparat disponibil în combinație cu levodopa și carbidopa
- levodopa cu eliberare prelungită – utilizată pentru controlul eficient al simptomatologiei nocturne, având în vedere faptul că rata absorbției este dificil de prezis, astfel încât să existe un control optim asupra simptomelor diurne
- evitarea alimentelor bogate în proteine (ce alterează absorbția levodopa) și administrarea medicației cu cel puțin 40 de minute înainte de mese
- infuzie continuă cu apomorfină (vezi paragrafele anterioare)
- stimulare cerebrală profundă (*deep brain stimulation*, DBS) și gel intestinal cu levodopa (vezi paragrafele ce urmează).

Stimularea cerebrală profundă

Inserția stereotactică a electrozilor la nivelul creierului s-a dovedit a fi o metodă terapeutică avansată pentru pacienții selectați (sub 70 de ani) cu diskinezii dizabilitante și fluctuații motorii ce nu sunt controlate adecvat sub terapie medicamentoasă. Zonele țintă sunt:

- nucleul subtalamic – răspuns clinic similar cu levodopa cu o reducere a diskineziilor
- globul palid – ameliorează diskineziile dar tratamentul cu levodopa este în continuare utilizat pentru controlul simptomelor motorii
- talamusul – doar pentru controlul tremorului.

Dozele de agenți dopaminergici pot fi reduse (dar nu sistate) după inițierea DBS. Aproximativ 10% dintre pacienți vor fi candidați pentru intervenție la un moment dat în evoluția bolii, în general pacienții cu un

debut precoce, deoarece aceștia prezintă o rată mai crescută a complicațiilor motorii, precum diskineziile. Tendința este pentru inițierea precoce a DBS înainte ca simptomele motorii să se agraveze.

Infuzia intestinală cu gel levodopa

Infuzia continuă a acestui preparat la nivelul intestinului subțire prin jejunostomie, prin intermediul unei pompe auto-operate de pacient este eficientă la pacienții ce prezintă complicații motorii severe. Actualmente, acesta se administrează în situația în care apomorfina și DBS sunt contraindicate, parțial datorită costurilor ridicate.

Transplantul tisular

Transplantul de celule dopaminergice mezencefalice embrionice (celule stem pluripotente) la nivelul putamenului a demonstrat rezultate contradictorii, dar prezintă potential; cercetarea continuă în vederea perfecționării tehnicii. Terapia cu celule stem și terapia genică sunt de asemenea în curs de dezvoltare.

Fizioterapie, terapie ocupațională și dispozitive pentru locomoție

Fizioterapia, terapia ocupațională și terapia vorbirii au un rol important în controlul BP și în reducerea dizabilității, tulburărilor de vorbire și a prevenției căderilor. Instrumentele de asistență la deplasare reprezintă un impediment la utilizare precoce, dar tardiv, utilizarea unui cadru sau al unui baston tripod poate fi utilă. O varietate de tehnici de reeducare (cueing) externe pot fi utile pentru controlul fenomenelor de freezing.

Alte sindroame akinetic-rigide

Parkinsonismul indus medicamentos

Blocanții dopaminergici sau agenții ce cauzează depleție dopaminergică, în special neurolepticele (cu excepția clozapinei) induc sindrom parkinsonian sau agravează simptomele în pacienții cu BP, de asemenea pot precipita simptomele parkinsoniene la pacienții mai vârstnici în fază presimptomtică (prodromală). Agenții muscarinici reduc aceste simptome, deși diskineziile tardive pot fi agravate.

Parkinsonismul atipic

Un număr de patologii neurodegenerative afectează ganglionii bazali, cu un tablou clinic ce include simptome parkinsoniene; acestea pot fi confundate cu BP idiopatică în stadiile incipiente. Acestea sunt:

- ***Paralizia supranucleară progresivă*** (sindromul Steele–Richardson–Olszewski). Acest sindrom este caracterizat prin parkinsonism, instabilitate posturală, căderi precoce, paralizia privirii pe verticală, sindrom pseudobulbar și demență. Depozite de proteină tau au fost identificate patologic în substantia nigra, nucleul subtalamic și mezencefal.
- ***Atrofia multistem (AMS).*** Simptome autonome și cerebeloase ce apar în asociere cu simptomele parkinsoniene. Există o predominanță a sindromului parkinsonian sau a sindromului cerebelos. Din punct de vedere morfopatologic, incluziunile citoplasmatice de α-sinucleină sunt identificate la nivelul ganglionilor bazali, cerebelului și cortexului motor. Pacienții nu răspund la terapia cu levodopa. Controlul bolii vizează simptomele și acești pacienți au un prognostic mai rezervat decât pacienții cu BP.
- ***Degenerarea corticobazală.*** Apare fenomenul membrului fantomă, miocloniile și demența.

Aceste patologii sunt progresive; deși în rare cazuri pot fi ameliorate la terapia cu levodopa, frecvent conduc la exitus într-o decadă. Elementele sugestive pentru diagnosticul acestor sindroame includ:

- debutul simetric și absența tremorului
- lipsa de răspuns la levodopa (sau răspuns suboptim)
- căderi precoce (în primul an de evoluție)
- alte semne neurologice specifice.

Boala Wilson

Această patologie rară cu potențial tratabil datorată unei tulburări în metabolismul cuprului este moștenită autozomal recesiv. Apar depozite de cupru la nivelul ganglionilor bazali, cornee și ficat (vezi p. 1301), conducând la ciroză. Toți pacienții tineri (sub 50 de ani), cu tulburări de motilitate de tip hyperkinetic sau cu ciroză hepatica trebuiesc să fie evaluați pentru boala Wilson (nivelul seric de cupru și ceruloplasmină). Apar tulburări cognitive și de intelect. Distrucția neurologică este reversibilă dacă tratamentul este instituit precoce. Diagnosticul și tratamentul cu agenți chelatori de cupru precum penicilamina sunt discutate la pagina 1302.

Tulburările de motilitate hiperkinetice

Există cinci tulburări hiperkinetice de motilitate, ce prezintă dificultăți în diferențierea lor și pot apărea combinate.

- ***tremorul*** – oscilații ritmice sinusoide ale unui segment de corp
- ***coreea*** – mișcări involuntare excesive, involuntare, ce se extind la multiple segmente ale corpului (atitudine dansantă)
- ***mioclonia*** – mișcări involuntare scurte, spontane, neprevăzute
- ***ticuri*** – mișcări stereotipice sau vocalizări (pot fi suprimate temporar)
- ***distonia*** – spasme musculare susținute ce cauzează mișcări tentaculare și posturări anormale.

Tremorul esențial

Această patologie frecventă, de obicei moștenită pe linie autozomal dominantă, cauzează tremor bilateral, rapid, cu amplitudine redusă, în special la nivelul membrelor superioare. Se poate asocia și cu implicarea extremității cefalice și a vocii. Tremorul este postural, devine mai evident când pacientul ține în mână un pahar sau un tacâm. Tremorul esențial apare la orice vârstă, dar de obicei debutează precoce. Progresia tremorului este lentă și doar în rare cazuri produce dizabilitate severă. Un tremor de tip cerebelos poate coexista. Anxietatea accentuează tremorul.

Tratamentul nu este necesar și în cele mai multe cazuri are un efect nesatisfăcător. Pacienții sunt ușurați în a afla faptul că nu au BP, fiind o patologie frecvent confundată. Alcoolul în cantitate mică, β-blocantele (propranolol), primidone sau gabapentinul pot fi utilizate pentru ameliorarea tremorului. Simpatomimeticele (ex. Salbutamol) agravează toate categoriile de tremor. Talamotomia stereotactică și stimularea cerebrală profundă talamică pot fi utilizate pentru cazurile severe.

Coreea

Există o mulțime de cauze pentru coree. Acestea includ:

- patologii sistemice – tireotoxicoza, lupusul eritematos sistemic (LES), sindromul antifosfolipidic, policitemia vera
- patologii genetice – coreea Huntington și alte fenocopii genetice, neuroacantocitoza, coreea ereditară benignă
- anomalii structurale și vasculare ale ganglionilor bazali
- interacțiuni medicamentoase (ex. levodopa și contraceptive orale)
- post-infecțioase (Coreea Sydenham) – debutează la câteva luni după o infecție streptococică ca și parte din tabloul clinic al febrei reumatice acute
- sarcina.

Tratamentul vizează cauza direct dar agenți ce blochează dopamina, precum fenotiazidele (ex. Sulpirida) și agenții ce reduc concentrația de dopamină precum tetrabenazină pot reduce coreea (principiul terapeutic este exact opusul celui din BP).

Boala Huntington (Coreea Huntington, CH)

Boala Huntington reprezintă una din cauzele de coree, de obicei manifestându-se la vârstă mijlocie, debutând cu o ușoară stare de agitație și

neliniște, urmată de dezvolarea progresivă a unor simptome psihiatrice și cognitive.

Prevalența bolii pe plan mondial este de aproximativ 5/100.000. CH este determinată de expansiunea unor repetiții a trinucleotidei CAG, ce reprezintă și testul diagnostic fundamental (vezi p. 30). Aceasta rezultă în translația unei poliglutamine expandate repetitive la nivelul genei huntingtinei, fiind produsul unei gene proteice a cărei funcție nu este pe deplin înțeleasă. Această expansiune este considerată o mutație toxică cu câștig-de-funcție. Majoritatea formelor cu debut la vârstă adultă au între 36 și 55 de repetiții și există o relație invers proporțională între lungimea repetițiilor și vârsta la debut, pacienții cu forme juvenile având de obicei peste 60 de repetiții. Expansiunea acestei trinucleotide instabile, repetitivă în perioada de meioză, reprezintă fundamentul molecular pentru fenomenul de anticipație (tendința ca generații succesive să prezinte un debut mai precoce și o formă mai severă a bolii), în special dacă gena este moștenită pe linie paternă.

CH este transmisă autozomal domiant cu penetranță completă (toți purtătorii de gene vor dezvolta patologia la un moment din viață). Istoricul familial este frecvent ambiguu. La ora actuală nu există terapii modificatoare a evoluției bolii, deși coreea poate fi ameliorată sub tratament, precum risperidona sau sulpirida, neurodegenerarea progresivă va conduce spre demență și deces în 10–20 de ani. Pacienții ce prezintă expansiuni reduse sau intermediare pot prezenta coree izolată la vârste înaintate.

Absența tratamentului conduce la o incidență redusă a testării presimptomatice la pacienții ce se află în categoria de risc. Centrele de testare au protocoale pentru consiliere familială și consilierea cu privire la aspecte etice.

Hemibalismul

Hemibalismul (vezi **Fig. 26.11**) descrie mișcări involuntare violente de tip pendular, ipsilaterale, cauzate de ischemii sau hemoragii în nucleul subtalamic controlateral.

Sindromul acut coree-hemibalism poate debuta după hiperglicemie hiperosmolară diabetică, cu modificări de semnal identificate la nivelul ganglionilor bazali la CT sau RMN; este incriminată perturbarea echilibrului osmotic ce produce mielinoliză.

Mioclonia

Mioclonia corticală este de obicei distală (la nivelul degetelor și mâinilor) și sensibilă la stimuli (poate fi spontană dar și provocată de atingere sau sunete puternice). Este cauzată de o gamă largă de patologii ce afectează cortexul cerebral; mioclonia spinală și de trunchi cerebral sunt cauzate de leziuni localizate ce afectează structurile menționate.

Mioclonia primară

Mioclonia fiziologică. Mioclonia nocturnă constă din contracții bruște (frecvent asociate cu senzația de cădere în gol) în momentul adormirii sau trezirii; este frecventă și nu este patologică.. Răspunsul de tresărire este de asemenea o formă de mioclonie din partea trunchiului cerebral.

Distonia mioclonică (DYT11). Mișcări bruște, rapide, mioclonice, frecvent cu fenomene distonice, sunt moștenite pe linie autozomal dominantă, secundară unor mutații în gena ε-sarcoglicanului. Patologia este considerată, din punct de vedere alelic, precum mioclonia esențială benignă (afectarea aceleași gene).

Mioclonia în epilepsie

Tresăriri de tip mioclonic sunt întâlnite în diverse forme de epilepsie (vezi p. 853). Agentul antiepileptic, acidul valproic, poate fi utilizat cu succes.

Sindroame mioclonice cu epilepsie și ataxie progresive

Aceste patologii rare cuprind anomalii genetice și metabolice în care mioclonusul însoțește epilepsia progresivă, declinul cognitiv, și/sau ataxia. ***Boala Lafora, lipofuscinoza ceroidă neuronală*** și ***boala Unverrich-Lundborg*** sunt câteva exemple.

Mioclonia secundară

Miocloniile pot fi întâlnite într-o mare varietate de patologii metabolice, incluzând afectare hepatică și renală (asterixis), ca și componentă din tabloul clinic al unor demențe sau patologii neurodegenerative (ex. boala Alzheimer) și encefalitele. Mioclonia post-hipoxică apare ca și urmare a unei encefalopatii hipoxice severe.

Ticurile

Ticurile reprezintă mișcări rapide, stereotipe, comune, în general ce afectează faciesul sau gâtul dar care pot implica orice parte a corpului (cu o prevalență de 15% în cursul vieții); pot exista și ticuri vocale. Spre deosebire de alte tulburări ale motilității, acestea pot fi voluntar suprimate, tranzitor, conducînd la o acumulare de simptome anxioase ce se pot agrava după încetarea auto-controlului.

Ticurile simple tranzitorii (ex. clipitul, grimasarea facială, mirositul) sunt frecvente în copilărie însă pot persista. Ticurile cu debut la vârsta adultă sunt rare și de obicei se poate identifica o cauză secundară. Limita dintre normal și patologic este ambiguă.

Sindromul Tourette

Cea mai comună patologie ce implică prezența ticurilor, caracterizată prin stereotipii motorii și cel puțin un tic verbal, debutează în copilărie și persistă pe o perioadă mai lungă de un an. Baieții sunt afectați mai frecvent decât fetele, 3:1. Tulburările de comportament, precum deficitul de atenție și hiperactivitatea (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder) și tulburarea obsesiv compulsivă, sunt frecvente și pot fi principala cauză de dizabilitate. „Lătratul" nervos și coprolalia pot fi prezente, asociate cu echolalie și copropraxie (copierea actelor motorii ale indivizilor din jur). Un număr important de pacienți nu beneficiază de evaluare medicală. Cauza nu este cunoscută, fiind incriminate anomalii la nivelul neurotransmiterii histaminergice.

Distoniile

Distonia (**Cadranul 26.52**) se clasifică în:

- ***distonia primară*** – unde distonia este unica, principala manifestare clinică (de obicei genetică)
- ***distonia secundar***ă – datorată traumei cerebrale, encefalopatiilor infantile sau consumului de droguri
- ***distonia ereditară degenerativă*** – face parte dintr-o gamă neurodegenerativă mai largă
- ***distonie paroxistică*** – rară, în general cu transmitere genetică, caracterizată prin atacuri de mișcări involuntare bruște cu elemente de distonie și coree.

Distoniile primare

Debut precoce. Mutații la nivelul genei *DYT1* se întâlnesc cu predilecție la populația de evrei Ashkenazi, cauzând distonie cu debut la nivelul membrelor (în general membrele inferioare), înaintea vârstei de 28 de ani. Majoritatea pacienților prezintă o deleție genică a trinucleotidului

Cadranul 26.52 Clasificarea distoniilor

- Distonie generalizată
- Distonie primară de torsiune
- Distonie responsivă la levodopa
- Distonie indusă medicamentos (ex. metoclopramid)
- Distonie simptomatică (după encefalite sau în boala Wilson)
- Distonie paroxistică (foarte rară, formă familială, cu variabilitate marcată)
- Distonie focală
- Torticolis spasmodic
- Crampa scriitorului
- Distonie oromandibulară
- Blefarospasms
- Distonie hemiplegică (ex. secundară unui AVC)
- Scleroza multiplă (rar)

GAG la nivelul reticulului endoplasmic (torsin A), mutație responsabilă de codificarea unei proteine ATPazice prin gena *DYT1*. Penetranța este redusă (autozomal dominantă) și fenotipurile sunt variabile, însă patologia progresează în timp, conducând la instalarea unei distonii generalizate ce poate duce la dizabilitate severă. Funcția cognitivă rămâne intactă. Patologia este rară și tratamentul pentru cazurile severe este reprezentat de stimularea cerebrală profundă (DBS) cu implantare de electrozi la nivelul globului palid.

Debut la vârsta adultă. Acesta este cea mai frecventă formă de distonie primară. Debutul are loc de obicei în jurul vârstei de 55 de ani și fenomenele distonice sunt de obicei focale (limitate la un hemicorp), în special afectând extremitatea cefalică și regiunea cervicală, comparativ cu distonia *DYT1*. Diverse modele clinice au fost descrise.

Torticolis

Spasme distonice ce se instalează progresiv la nivelul musculaturii cervicale, cauzând mișcări distonice ale extremității cefalice în lateral (torticolis) sau spre posterior (retrocolis). Poate exista și un tremor sacadat al capului. O atingere ușoară cu degetele la nivelul musculaturii implicate poate ameliora temporar spasmul (truc senzorial).

Crampa scriitorului și alte distonii specifice

Apare o inabilitate specifică în a efectua o manevra motorie extrem de bine definită, precum scrisul. Mișcarea produce postură distonică la nivelul mâinii. Restul funcțiilor motorii ale mâinii rămân normale. Suprasolicitarea motorie poate conduce la apariția fenomenelor distonice în diverse meserii, precum muzicienii, dactilografii și jucătorii profesioniști de golf.

Blefarospasmul și distonia oromandibulară

Acestea constau din spasme forțate de clipire sau mișcări involuntare ale gurii și a limbii (plescăitul buzelor, protruzia limbii, mișcări din mandibulă). Poate apărea și o tulburare de vorbire.

Distonia responsivă la levodopa

În această patologie rară, distonia este complet controlată prin administrarea unor doze mici de levodopa. În mod tipic, distonia mersului apare în copilărie și este similară unei parapareze spastice sau poate mima o encefalopatie infantilă. Apare deficitul de dopamină la nivel central prin transmiterea autozomonal dominantă a unei mutații în gena ciclohidrolazei-*GTP* de la nivelul cromozomului 14q26.3 (necesară pentru sinteza unui cofactor – tetrahidrobioperin – necesar pentru sinteza dopaminei). Pacienții cu distonie a mersului beneficiază de doze mici de levopa pentru efectuarea testului terapeutic.

Neurolepticele și tulburările de motilitate

Neurolepticele (agenți antipsihotici utilizați pentru tratamentul schizofreniei) și alți agenți antiemetici (ex. metoclopramid) pot fi responsabili de un număr important de tulburări de motilitate:

- ***Akathisia***. Nevoia imperioasă, continuă și neobosită de a se mișca.
- ***Parkinsonismul.*** Acesta este secundar blocadei receptorilor dopaminergici D_1 și D_2 (vezi în paragrafele anterioare).
- ***Reacții distonice acute.*** Torticolisul spasmodic, trismusul, crizele oculogire (episoade de privire susținută în sus) se pot dezvolta într-o manieră dramatică după doze unice.
- ***Diskinezie tardivă.*** Grimasări la nivelul gurii și plescăitul buzelor (automatisme orolinguale) apar după o perioadă de câțiva ani de tratament cu agenți neuroleptici. Frecvent se pot agrava pe perioade de mai scurte de timp, când agentul este sistat sau când dozele sunt reduse. Chiar dacă tratamentul se sistează, simptomele persistă. Neurolepticele atipice cauzează mai puține complicații.

Tratament

Principalul tratament al distoniilor focale este reprezentat de injecții cu toxină botulinică la nivelul mușchilor afectați. Se poate utiliza și tratamentul cu agenți antimuscarinici (ex. trihexifenidil).

Lecturi suplimentare

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386:896–912.
Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M et al. Expanding the universe of disorders of basal ganglion. *Lancet* 2014; 384:523–531.
Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet* 2014; 384:545–555.
Stoessi AJ, Leherly S, Strafella AD. Imaging insights into basal ganglion function, Parkinson's disease and dystonia. *Lancet* 2014; 384:532–544.

BOLILE NEUROINFLAMATORII

Scleroza multiplă (SM) este de departe cea mai comună afecțiune neuroinflamatorie întâlnită în populația occidentală. Bolile neuroinflamatorii ale sistemului nervos central mai pot apărea în context post-infecțios, precum în cazul encefalomielitei acute diseminate (ADEM, acute disseminated encephalomyelitis) și mielitei transverse, în context autoimun, de tipul neuromielitei optice (NMO, neuromyelitis optica) sau în cadrul tulburărilor inflamatorii multisistemice, precum boala Behçet și sarcoidoza.

Scleroza multiplă

SM este o boală inflamatorie cronică autoimună mediată de limfocitele T cu impact la nivelul sistemului nervos central. De-a lungul timpului, apar sporadic la nivel cerebral și al măduvei spinării multiple plăci de demielinizare (diseminarea în timp și spațiu este esențială pentru diagnostic).

SM reprezintă o cauză majoră de dizabilitate a populației tinere, dar actualmente medicația modificatoare de boală poate amelioara prognosticul pe o perioadă îndelungată.

Epidemiologie

- ***Prevalența.*** SM este o tulburare neurologică comună cu peste 2.500.000 de cazuri la nivel mondial. În Marea Britanie prevalența este de 1,2 cazuri la 1.000 de locuitori. Aproximativ 80.000 de oameni au SM în Marea Britanie.
- ***Genul.*** Raportul femei/bărbați este de 2:1 cu o tendință actuală de extindere a discrepanței, din ce în ce mai multe femei fiind afectate.
- ***Vârsta.*** Debutul tipic este între 20 și 40 de ani, cel după 60 de ani fiind rar întâlnit și greu identificabil ca moment real al debutului.

Prevalența variază considerabil după regiunea geografică și grupul etnic în corelație probabilă cu genetica și condițiile de mediu. SM este mai frecvent întâlnită la populația albă și în zonele temperate (cu distanță crescândă față de ecuator). Și în Anglia există o diferență nord-sud, cu o prevalență mai mare în Scoția comparativ cu sudul

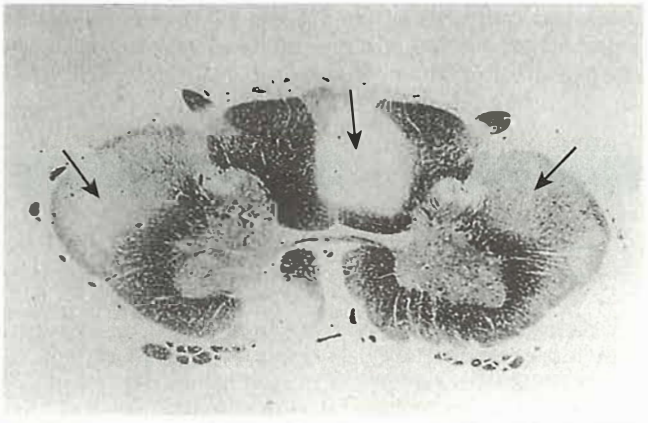


Fig. 26.46 Scleroză multiplă (SM). Secțiune transversală a măduvei spinării care prezintă plăci SM în cordonul posterior și tracturile corticospinale laterale (cu săgeată). *(Cu permisiunea regretatului profesor Ian MacDonald.)*

Angliei. Studiile migraționale au arătat creșterea riscului de SM la copii care au migrat din zonele sudice către cele nordice comparativ cu nativii nordici, implicând astfel factorii de mediu în patogeneza bolii. La pacienții cu scleroză multiplă ca și la rudele acestora pot fi întâlnite și alte boli autoimune sugerând o predispoziție genetică către autoimunitate.

Etiologie și patogeneză

SM este o boală autoimună mediată de celulele T care determină un proces inflamator în principal în substanța albă cerebrală și a măduvei spinării. Etiologia SM este complexă și nu este încă pe deplin înțeleasă.

Susceptibilitatea genetică

Gene multiple interacționează pentru a conferi un risc crescut de SM, oferind un model complex de ereditate poligenică. Diferențele genetice între diferite populații explică probabil o parte a variației observate în incidența SM în întreaga lume.

Studiile efectuate pe familii arată că există un risc mult mai mare de SM la rudele de gradul I ale pacienților afectați (aproximativ 5% risc pe durata vieții de a dezvolta SM). Studiile pe gemeni confirmă o componentă genetică majoră în ceea ce privește susceptibilitatea, 30% dintre gemenii monozigoți fiind afectați de SM, față de 5% dintre gemenii dizigoți.

Genele. Au fost identificate variații la aproximativ 60 de gene diferite, aceasta conferind un risc crescut de SM; 80% dintre acestea sunt gene care fac referire la funcționarea și reglarea sistemului imunitar, inclusiv HLA și polimorfismul complexului major de histocompatibilitate (MHC, major histocompatibility complex). Genele asociate cu HLA includ haplotipuri HLA-DRB1*1501, DQA1*102 și DQB1*0602. HLA-DR15 pare să fie asociat cu un debut mai precoce al bolii.

Factorii de mediu

Studiile de migrație (vezi mai sus) și studiile pe gemeni indică faptul că factorii de mediu joacă un rol în dezvoltarea SM, dar aceștia sunt încă în mare parte necunoscuți. Infecțiile virale pot precipita recidivele SM și expunerea la agenți infecțioși în momente critice în dezvoltare poate declanșa SM la indivizii susceptibili genetic. Există dovezi că expunerea la virusul Epstein-Barr (EBV, Epstein Barr Virus) poate fi legată de SM; Seropozitivitatea EBV este mai mare la pacienții cu SM decât în populația generală. Virusul herpes uman 6 (HHV-6, human herpes virus-6) a fost implicat și el. Expunerea la agenți infecțioși în copilărie poate reduce riscul de apariție a SM și a altor tulburări autoimune („ipoteza igienei"). Există, de asemenea, unele dovezi că nivelurile scăzute de vitamina D și lipsa expunerii la soare pot fi un factor de risc pentru dezvoltarea SM.

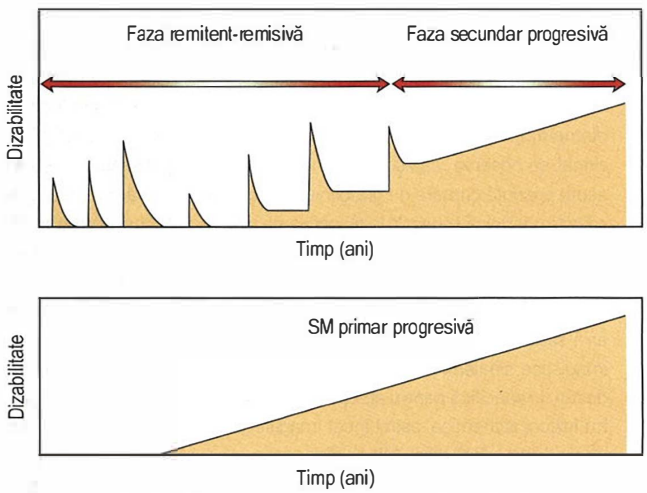


Fig. 26.47 Forme clinice de scleroză multiplă.

Anatomie patologică

Plăcile de demielinizare, cu dimensiunea de 2–10 mm, sunt caracteristicile principale (**Fig. 26.46**). Plăcile apar oriunde în substanța albă a SNC, dar au o predilecție pentru diferite situsuri ale SNC: nervii optici, regiunea periventriculară, corpul calos, trunchiul cerebral și conexiunile sale cerebeloase și măduva cervicală (tractul corticospinal și cordoanele posterioare). Studiile RMN arată că majoritatea plăcilor inflamatorii sunt asimptomatice. Progresele recente în anatomie patologică și tehnicile RMN arată că substanța cenușie a cortexului și meningele sub-pial sunt de asemenea afectate încă din stadiul incipient al SM. Nervii periferici mielinizați nu sunt afectați direct în SM.

Recidivele acute sunt determinate de inflamații locale care cauzează deteriorarea tecii de mielină și blocarea conducerii nervoase. Recuperarea urmează după ce inflamația dispare și apare remielinizarea. Când deteriorarea este severă, are loc distrugerea axonală secundară permanentă. Deteriorarea axonală progresivă este baza patologică a dizabilității progresive văzute în formele progresive de SM. Gradul de afectare al substanței cenușii se corelează cu gravitatea dizabilității și deteriorarea cognitivă. Relația exactă între leziunile inflamatorii observate la formele incipiente de SM recurent-remisivă și pierderea axonală progresivă din formele cronice ale SM este încă contestată.

Tablou clinic

Nu există semne sau simptome diagnostice precise. O mare varietate de simptome posibile pot apărea în funcție de topografia anatomică a leziunilor; SM a fost descrisă drept un „mare imitator" al bolilor neurologice. Evoluția clinică a atacurilor și ritmul evoluției simptomelor sunt la fel de utile ca simptomele în sine în stabilirea diagnosticului de SM.

Tipuri de SM

Există patru forme clinice principale (**Fig. 26.47**):

- ***SM recurent-remisivă (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis)*** (85–90%). Aceasta este cea mai frecventă formă de SM. Simptomele apar în pusee (recidive) caracteristice: debut timp de câteva zile și de obicei cu recuperare, parțială sau completă, pe parcursul săptămânilor. În medie, pacienții au o recidivă pe an, dar ocazional distanța dintre pusee poate fi de câțiva ani (SM benignă – 10% din pacienți). Pacienții pot acumula dizabilitate de-a lungul timpului dacă nu se recuperează pe deplin după recidive.
- ***SM secundar-progresivă.*** Această etapă târzie a SM constă din agravarea treptată a dizabilității, progresând lent pe parcursul anilor. Aproximativ 75% dintre pacienții cu SM recurent-remisivă vor evolua într-o fază secundar-progresivă până la 35 de ani de la debut. Uneori, recidivele pot apărea în această fază progresivă (SM progresiv-recidivantă).
- ***SM primar-progresivă (PPMS, primary progressive multiple sclerosis)*** (10–15%). Acest model este caracterizat prin agravarea treptată a dizabilității, fără recurență sau remisiuni. Survine de obicei mai târziu și este asociată cu mai puține modificări inflamatorii pe RMN.
- ***SM progresiv-recidivantă*** (<5%). Aceasta este cea mai puțin comună formă de SM. Este similară cu PPMS, dar cu recidive ocazionale suprapuse pe un fond de dizabilitate progresivă de la debut.

Manifestări clinice

Trei manifestări clinice comune ale SM sunt nevrita optică, demielinizarea trunchiului cerebral și leziunile măduvei spinării.

Nevrita optică

Vezi pagina 810.

Demielinizarea trunchiului cerebral

O recidivă care afectează trunchiul cerebral determină combinații de diplopie, vertij, amorțeală/slăbiciune facială, dizartrie sau disfagie. Semnele piramidale la nivelul membrelor apar atunci când tracturile corticospinale sunt implicate. Un tablou clinic tipic este reprezentat de diplopia bruscă, și vertijul cu nistagmus, dar fără tinitus sau surditate. Oftalmoplegia internucleară bilaterală (vezi p. 812) este patognomonică pentru diagnosticul de SM.

Leziunile măduvei spinării

Parapareza care se dezvoltă pe parcursul a zile sau săptămâni (vezi Cadranul 26.62) este rezultatul tipic al unei plăci din măduva cervicală sau toracică, cauzând dificultate în mers și amorțeală a membrelor cu furnicături, adesea asimetrice. Semnul lui Lhermitte poate fi prezent (vezi p. 823). Uneori brațele sunt de asemenea implicate în leziuni înalte ale măduvei cervicale. În leziunile măduvei toracice este prezentă senzația de bandă constrictivă în jurul abdomenului sau pieptului.

Simptome frecvente în SM

Dizabilitatea și deteriorările neurologice se acumulează treptat de-a lungul anilor. Mai multe simptome sunt frecvent întâlnite și pot fi îmbunătățite cu tratamente simptomatice.

- Modificări vizuale (vezi p. 810).
- Simptomele senzitive pot fi adesea neobișnuite, de ex. o senzație de „apă scurgându-se pe piele". Simptomele senzitive sunt prezente la 40% dintre pacienți. Reducerea sensibilității proprioceptive si vibratorii de la nivelul picioarelor este una dintre cele mai frecvente anomalii descoperite la evaluarea clinică, dar examinarea poate fi normală în ciuda simptomelor senzitive semnificative.
- Mâna sau membrul inabil/neîndemânatic – din cauza pierderii propriocepției (adesea o placă la nivelul cordoanelor posterioare ale măduvei spinării).
- Instabilitate sau ataxie.
- Simptome urinare – disfuncția vezicii urinare care provoacă micțiuni imperioase și polakiurie. Tratamentul se face cu antimuscarinice sau injecții intravezicale cu toxină botulinică.
- Durere – durerea neuropată este frecventă.
- Oboseala – un simptom comun și deseori invalidant, care poate apărea la pacienții cu boală ușoară. Uneori răspunde la amantadină sau la un program de gestionare a oboselii.

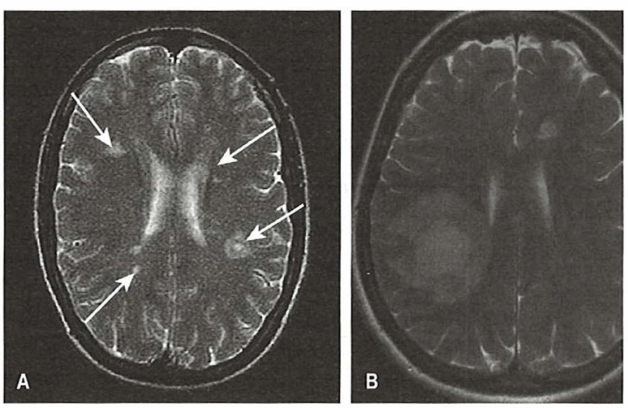


Fig. 26.48 Scleroză multiplă. (A) Imagine RMN T2-ponderată. Sunt indicate plăcile cerebrale (cu săgeată). Leziunile tipice sunt de formă ovală, cu diametrul de până la 2cm și adesea orientate perpendicular pe ventriculii laterali. (B) Scleroză multiplă cu leziune tumefiantă.

- Spasticitatea – poate necesita baclofen sau alte relaxante musculare. Ocazional, injecțiile cu toxină botulinică sunt utilizate pentru spasticitatea focală.
- Depresia.
- Disfuncția sexuală.
- Sensibilitate la temperatură – agravarea temporară a simptomelor preexistente cu creșterea temperaturii corpului, de ex. după exerciții fizice sau o baie fierbinte, este cunoscută sub numele de fenomenul lui Uhthoff.

Manifestări neobișnuite

Epilepsia și nevralgia trigeminală (vezi p. 852) apar mai frecvent la pacienții cu SM decât în populația generală. Spasmele tonice (frecvente spasme scurte ale unui membru) sunt rare, dar patognomonice pentru SM.

SM în stadiul tardiv

SM în stadiul tardiv cauzează un handicap sever cu tetrapareză spastică, ataxie, atrofie optică, nistagmus, semne de trunchi cerebral (ex. oftalmoplegia internucleară bilaterală), paralizie pseudobulbară și incontinență urinară. Deficiența cognitivă, adesea cu manifestări tipice lobului frontal, poate apărea în stadiul tardiv al bolii. La o parte dintre pacienți, dizabilitatea devine severă în cele din urmă, timpul mediu până la necesitatea ajutorului la mers fiind de 15 ani și timpul până la utilizarea unui scaun cu rotile fiind de 25 de ani de la debut.

Diagnostic

Puține alte afecțiuni neurologice au remisiuni și recidive similare. Diagnosticul de SM necesită două sau mai multe pusee care afectează diferite părți ale SNC, semnificând diseminarea în timp și spațiu precum și excluderea altor cauze posibile. Istoricul susținut de investigații, în special RMN, ghidează diagnosticul. Criteriile McDonald definesc caracteristicile de diagnostic, dar sunt concepute mai ales în scopuri de cercetare și sunt utilizate rar în practica clinică.

Când efectuați un istoric în momentul prezentării inițiale, este esențial să întrebați despre episoadele anterioare de simptome neurologice, adesea cu ani în urmă, care pot reprezenta episoade de demielinizare nerecunoscută: de exemplu, un episod sever de vertij durând săptămâni sau pierderea vederii la un ochi care s-a recuperat treptat.

Investigații

Scopul investigațiilor este de a oferi dovezi de susținere a diseminării în timp și spațiu (pentru a demonstra leziuni demielinizante dispersate în timp), a exclude alte boli și a furniza dovezi ale tulburărilor imunologice.

- RMN-ul cerebral și al măduvei spinării este investigația decisivă, deoarece obiectivează cu sensibilitate ridicată zone de demielinizare. Aceste plăci diseminate sunt de obicei multiple (**Fig. 26.48A**), și demonstrează diseminarea în spațiu. Leziunile tipice au formă ovală, până la 2 cm în diametru și adesea orientate perpendicular pe ventriculii laterali. Ocazional, se observă „capişoane" (umflături) mari (**Fig. 26.48B**). Leziunile acute prezintă captare de gadolinium timp de 6–8 săptămâni. Cu toate că este o tehnică sensibilă la obiectivarea plăcilor (RMN-ul normal în SM este posibil, dar rar), este limitată de specificitatea mai mică. După vârsta de 50 de ani, leziunile ischemice mici pot fi dificil de diferențiat de demielinizare, iar la pacienții mai tineri alte tulburări neuroinflamatorii cum ar fi sarcoidoza, sindromul Behçet și vasculita pot produce modificări imagistice similare. Prezența leziunilor la nivelul măduvei spinării este destul de specifică pentru afecțiuni inflamatorii, cum ar fi SM decât pentru leziuni ischemice, astfel încât imagistica măduvei este adesea utilă atunci când există dificultăți de diagnostic.
- Plăcile sunt rareori vizibile pe CT.

- Examenul LCR este adesea inutil în cazul în care există un RMN sugestiv și un tablou clinic compatibil. Analiza LCR arată benzi oligoclonale IgG în peste 90% din cazuri, dar acestea nu sunt specifice pentru SM. Numărul de celule în LCR poate fi crescut (5–60 celule mononucleare/mm^3).
- Potențialele evocate cerebrale, ex. potențialele evocate vizual în leziuni ale nervului optic, pot demonstra leziuni clinic silențioase. În orice caz, de la apariția RMN-ului, acestea sunt mai puțin utilizate în diagnostic.
- Testele de sânge sunt utilizate pentru a exclude alte afecțiuni inflamatorii cum ar fi sarcoidoza sau LES, sau alte cauze de paraparezie, ex. adrenoleukodistrofie, HIV, virusul T-limfotropic uman 1 (HTLV-1, human T-cell lymphotropic virus 1) și deficiența de vitamina B12.

Cadranul 26.53 Tratamentul simptomatic în scleroza multiplă

Simptome urinare
- Antimuscarinice, ex. oxibutinina, tolterodina, solifenacin, trospium
- Desmopressin spray ± antimuscarinice
- Auto-cateterizare intermitentă (ISC)
- Injecții intra-vezicale cu toxină botulinică tip A (de obicei necesită auto-cateterizare intermitentă)
- Exerciții de antrenament a vezicii urinare
- Cateter permanent

Spasticitate
- Autotratament, inclusiv întindere, fizioterapie, atele
- Miorelaxante: baclofen, tizanidină, clonazepam
- Gabapentin
- Toxina botulinică tip A (injecții ghidate prin electromiografie) pentru spasticitate focală
- Canabis: spray oro-faringian
- Pompă de baclofen intratecal
- Fenol intratecal – procedură distructivă în boala avansată cu paraplegie

Durere
- Asemenea tratamentului durerii neuropate (vezi p. 825)
- Nevralgie trigeminală – carbamazepină, lamotrigină
- Lhermitte – carbamazepină

Depresie
- Terapie cognitiv comportamentală
- Antidepresive (vezi p. 771)

Mobilitate redusă
- Fizioterapie ± ajutoare pentru mers
- Tratamentul spasticității
- Fampridine – pacienți selectați

Disfuncție erectilă
- Sildenafil, tadalafil sau vardenafil

Tremor
- Medicamente blocante ale receptorului beta-adrenergic
- Toxina botulinică tip A – preparate injectabile (cap sau braț)
- Stimularea profundă cerebrală pentru tremorul sever Holmes

Oboseală
- Tratamentul oboselii, tratarea depresiei
- Amantadină (adesea ineficientă)

Sindromul clinic izolat

La pacienții care prezintă un prim episod de simptome neurologice care sugerează neuroinflamație, denumit „sindrom clinic izolat" (CIS, clinically isolated syndrome), diagnosticul de SM nu poate fi pus prin definiție. Până la 70% din astfel de pacienți, prezintă la evaluarea RMN multiple leziuni clinic silențioase. RMN-ul cerebral anormal la prezentare, cu multiple leziuni de tip inflamator conferă o șansă de 85% de a dezvolta SM în anii următori (50% dacă se prezintă cu nevrită optică). Pacienții trebuie să fie informați despre această posibilitate.

Un al doilea eveniment clinic indicativ al unei leziuni noi într-o localizare anatomică diferită permite confirmarea diagnosticului de SM. În mod alternativ, un RMN cerebral repetat la cel puțin o lună ce obiectivează fie o leziune nouă, fie o leziune care captează gadoliniu este suficientă pentru a demonstra diseminarea în timp și spațiu și a confirma diagnosticul, chiar și în absența simptomelor noi.

Tratament

Nu există tratament curativ pentru SM, dar în ultimii ani au fost introduse mai multe tratamente imunomodulatoare care au capacitatea de a modifica cursul inflamator al fazei recurent-remisive a SM. Se speră că acestea se vor traduce prin reducerea gradului de handicap pe termen lung, dar acest lucru trebuie demonstrat.

Măsuri generale

Educația, furnizarea de materiale scrise adecvate și suportul de la o echipă multidisciplinară, inclusiv a unui asistent medical de specialitate, sunt esențiale. Sunt disponibile tratamente pentru diferite simptome, de ex. durere, spasticitate și disfuncții urinare (**Cadranul 26.53**). Fizioterapia și terapia ocupațională sunt utile în cazul în care există o afectare persistentă între recidive. Infecțiile trebuie tratate din timp, pentru că pot precipita recidive sau pot duce la agravarea simptomelor existente. Imunizările sunt sigure (dar nu vaccinuri cu organisme vii, dacă sunt administrate medicamente modificatoare de boală).

Tratamentul puseului

Cure scurte de steroizi, cum ar fi metilprednisolon i.v. 1 g/zi timp de 3 zile sau doze mari de steroizi orali, sunt utilizați pentru recidive severe. Acestea accelerează recuperarea, dar nu influențează rezultatele pe termen lung.

Cadranul 26.54 Medicamente modificatoare de boală utilizate în scleroza multiplă de tip recurent-remisivă

Medicament	Mod de acțiune	Administrare	Reducerea ratei de recidivă	Efect pe dizabilitate	Efecte adverse/ comentarii
β-interferon (IFN-β1b si 1a)	Imunomodulator	s.c. în zile alternative sau i.m. săptămânal	33%	?	Puține
Glatiramer acetat	Necunoscut	s.c. zilnic	33%	?	Puține
Natalizumab	MCA blochează adeziunea vasculară a moleculei α-4 integrină. Previne intrarea celulelor T în SNC.	i.v. lunar	68%	+	Rar, PML (fatal) Reacții de hipersensibilizare
Alemtuzumab	MCA. Anti-CD52. Depleție celule T >B	i.v. doză unică și repetare la 1 an	65% fără remisiuni la 4 ani	++	Afecțiuni autoimune: boala Graves și ITP
Fingolimod	Ligand al receptorului sfingozine-1-fosfat. Previne celulele T să părăsească nodulii limfatici	Oral zilnic	60%	?+	Bradicardie și rată mare de infecții
Dimethylfumarat	Necunoscut	Oral de două ori pe zi	50–60%	?	Siguranță bună în psoriazis. Bine tolerat în caz de PML
Teriflunomide	Blochează proliferarea limfocitelor activate	Oral zilnic	30%	+	Enzime hepatice crescute

Purpura trombocitopenică imună (ITP, immune thrombocytopenic purpura); anticorp monoclonal (MCA, monoclonal antibody); leucoencefalopatiemultifocală progresivă (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).

Medicamente modificatoare de boală

Medicamentele modificatoare de boală (DMDs, disease-modifying drugs; **Cadranul 26.54**), cum ar fi β-interferon (atât IFN-β1b cât și 1a, și pegilat β1a) și glatiramer acetat, reduc rata de recidivă cu o treime și recidivele grave cu până la jumătate în SM recurent-remisivă (RRMS).De asemenea, reduc semnificativ dezvoltarea de noi leziuni RMN și pot reduce acumularea dizabilității pe termen scurt. Se auto-administrează prin injecții subcutanate sau intramusculare și sunt, în general, bine tolerate, în afară de efectele secundare de tip gripal și iritația la locul de injecție. Din punct de vedere financiar, costurile sunt o problemă, aceste medicamente fiind foarte scumpe. IFN-β și acetatul de glatiramer sunt considerate DMDs de primă linie. ***Recomandările actuale*** în Marea Britanie constau în administrarea DMDs pacienților cu RRMS acolo unde au existat două sau mai multe recidive *semnificative* pe o perioadă de 2 ani sau după o recidivă majoră. Atunci când este utilizat după CIS, rata de conversie în SM definită este redusă de la 50% la 30% pe parcursul a 3 ani, dar în Marea Britanie tratamentul cu DMDs după CIS este rar recomandat. DMDs nu sunt eficiente în SM primar progresivă sau secundar progresivă.

DMDs orale

Trei agenți orali, ***fingolimod, teriflunomide și dymethilfumarat*** au fost autorizați pentru tratamentul RRMS. Toți reduc semnificativ rata recidivei, dar fingolimodul și dymethilfumaratul sunt superioare terapiei cu interferon. În general, acestea par bine tolerate, dar au efecte adverse mai severe decât interferonul. Locul lor exact în tratamentul SM nu este încă stabilit (costul fiind o problemă); în unele țări, acestea sunt utilizate ca DMDs-uri de primă linie, dar în Marea Britanie tind să fie utilizate acolo unde medicamentele de primă linie nu sunt tolerate sau nu sunt suficient de eficiente.

Tratamentul formelor RRMS agresive

Medicamentele imunomodulatoare și agenții biologici (anticorpii monoclonali), cum ar fi ***natalizumab*** și ***alemtuzumab***, au demonstrat un nivel ridicat de eficiență în prevenirea recidivelor și pot reduce semnificativ acumularea dizabilității (vezi **Cadranul 26.54**). Au potențialul de a provoca efecte adverse grave și sunt utilizate în general numai în formele de boală agresivă sau atunci când recidivele nu sunt reduse prin β-IFN sau glatiramer acetat. Se poate folosi transplantul de celule stem hematopoietice pentru a trata SM agresivă, acesta determinând „resetarea" sistemului imunitar.

Alte medicamente și terapii simptomatice

- ***Vitamina D.*** Există unele dovezi că suplimentarea cu vitamina D poate fi benefică în SM, dar acest lucru este controversat. Unii specialiștii pledează pentru un tratament cu până la 2.000 UI zilnic.
- ***Fampridina*** (4-aminopiridină, un blocant al canalului de potasiu cu administrare orală). S-a demonstrat că acesta îmbunătățește semnificativ mersul la pacienții selectați cu dizabilitate semnificativă legată de SM.
- ***Alte tratamente simptomatice.*** Tratamentele simptomatice sunt disponibile pentru majoritatea complicațiilor SM și îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții (vezi **Cadranul 26.53**). Micțiunile imperioase și frecvente, durerea, spasticitatea și depresia sunt comune și tratabile.

Prognostic

Cursul clinic al SM este imprevizibil; un număr mare de leziuni RMN la prezentarea inițială, rata ridicată de recidivă, sexul masculin și prezentarea tardivă sunt caracteristici prognostice slabe, dar nu invariabile. Există o variație mare în severitate. Mulți pacienți continuă să trăiască vieți independente, productive; o minoritate devin cu handicap sever. Speranța de viață este redusă în medie cu 7 ani.

Mielita transversă

Mielita transversă este o tulburare inflamatorie acută care afectează măduva spinării cu edem al măduvei și pierderea funcțiilor. De obicei, unul sau două segmente ale coloanei vertebrale sunt afectate cu implicarea parțială sau totală a măduvei de la acel nivel (*transversă* indică implicarea întregii secțiuni transversale a măduvei la nivelul afectat). Clinic, o mielopatie evoluează de-a lungul zilelor, iar recuperarea (adesea parțială) se face în săptămâni sau luni. RMN este sensibil și evidențiază edem al măduvei spinării cu captare de gadolinium la nivelul (nivelurile) afectat(e). De obicei, este efectuat și RMN cranio-cerebral pentru a căuta dovezi de demielinizare la acest nivel. LCR poate fi inflamator cu un exces de limfocite. Cauzele includ:

- ***Răspuns inflamator autoimun para-infecțios.*** Aceasta este cauza cea mai frecventă și poate urma infecției virale sau imunizării, de exemplu.
- ***Tulburări inflamatorii sistemice***, ex. LES, Sjögren, sarcoidoză.
- ***Infecție.*** Aceasta poate fi cauzată de virusuri – ex. herpesvirusuri, cum ar fi varicela zoster sau EBV, HIV, HTLV-1 și 2 (parapareză spastică tropicală); micobacterii, ex. tuberculoză; bacterii, ex. sifilis și boala Lyme; sau larve parazitare, ex. schistosomiaza.
- ***Scleroza multiplă.*** Mielita transversă poate apărea ca parte a recidivei sau ca formă de prezentare a SM. Dacă RMN-ul cerebral este normal, riscul dezvoltării ulterioare a SM este de aproximativ 20%; la pacienții care dezvoltă SM cu un RMN cerebral normal, prognosticul este mai bun decât media.
- ***Neuromielită optică*** – vezi mai jos.

Tratamentul se face de obicei cu steroizi în doze mari sau alte medicamente imunosupresoare, sau terapie antimicrobiană în cazul unor infecții specifice.

Neuromielita optică

Aceasta este o tulburare demielinizantă recidivantă inflamatorie distinctă, considerată anterior ca fiind o variantă a SM. Se caracterizează prin mielită transversă extinsă longitudinal (>3 segmente) și nevrită optică recurentă sau bilaterală. Pot apărea forme limitate, cum ar fi doar mielita recurentă. Anticorpii serici ai canalelor de apă aquaporin-4 pe astrocite sunt elemente esențiale de diagnostic. Este mai rară decât SM, dar există un nivel mai mare al incidenței la populația din Asia și Africa-Caraibe.

Tratamentul cu steroizi și medicamente imunosupresoare este esențial din momentul diagnosticării, deoarece rata de recidivă este mare și recidivele sunt mult mai invalidante decât în SM. Un sindrom similar care urmează un curs monofazic are loc cu anticorpi anti-glicoproteină oligodendrocitară a mielinei (MOG, myelin oligodendrocyte).

Encefalomielita acută diseminată

Encefalomielita acută diseminată (ADEM, acute disseminated encephalomyelitis) este de obicei postinfecțioasă, în urma infecțiilor precum rujeola, micoplasma, oreion și rubeolă, și ocazional urmează la 1–2 săptămâni după imunizare. Este o boală monofazică cu leziuni inflamatorii multifocale la nivel cerebral, al trunchiului cerebral și deseori măduvei spinării în substanța albă, cu demielinizare. ADEM este cauzată de un răspuns imun mediat de gazdă la infecție și apare în principal la copii și adulții tineri. Cazurile ușoare se recuperează complet. Supraviețuitorii au adesea leziuni cerebrale permanente. Tratamentul este de susținere, cu steroizi și anticonvulsivante.

Alte afecțiuni neuroinflamatorii

Neurosarcoidoză

Neurosarcoidoza, cu sau fără diseminare sistemică, provoacă meningoencefalită cronică, leziuni ale măduvei spinării, paralizii de nervi cranieni

Cadranul 26.55 Cauze infecţioase de meningită în Marea Britanie[a]

Bacterii
- *Neisseria meningitidis*
- *Streptococcus pneumoniaea*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus* grup B
- Listeria monocytogenes
- Bacili gram negativi, ex. Escherichia coli
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Treponema pallidum*

Virusuri
- Enterovirusuri:
  - ECHO
  - Coxsackie
- (Poliomielită – declarată eradicată la nivel mondial)
- Oreion
- Herpes simplex
- HIV
- Epstein-Barr

Fungi
- *Cryptococcus neoformans*
- *Candida albicans*
- *Coccidioides immitis,*
- *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* (SUA)

[a]Aceste organisme reprezintă 70% din meningita bacteriană acută în afara perioadei neonatale. O largă varietate de agenţi infecţioşi sunt responsabili pentru restul de 30% din cazuri. *Haemophilus influenzae b* (Hib) a fost eliminată ca şi cauză în multe ţări prin imunizare. Malaria se prezintă adesea cu simptome cerebrale şi febră.

Cadranul 26.56 Simptome clinice în meningită

Simptome clinice	Cauze posibile
Erupţie peteşială	Infecţie meningococică
Fractură de craniu **Afecţiuni ale urechii** **Leziuni congenitale ale SNC**	Infecţie pneumococică
Pacienţi imunocompromişi	HIV cu infecţii oportuniste
Rash sau durere pleuritică	Infecţie cu enterovirusuri
Călătorii internaţionale	Malarie
Ocupaţie: lucrător în canale, ape poluate, înot recreaţional **Clinic: mialgii, conjunctivită, icter**	Leptospiroză

– în special leziuni de nerv VII bilateral, polineuropatie şi miopatie (vezi p. 985). Diagnosticul poate fi dificil dacă boala este limitată la SNC.

Boala Behçet

Principalele caracteristici ale bolii Behçet (vezi p. 466) sunt ulceraţii recurente orale şi / sau genitale, afecţiuni oculare inflamatorii (uveită; vezi p. 921) şi sindroame neurologice. Apar leziuni ale trunchiului cerebral şi ale măduvei spinării, meningita aseptică, encefalită şi tromboză venoasă cerebrală. Există o predilecţie pentru grupurile etnice de-a lungul vechiului „Drum de mătase" – Turcia, Orientul Mijlociu şi Asia. Boala Behçet este asociată cu alela HLA-B51.

Lecturi suplimentare

Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med* 2010; 363:564–572.
Perry M, Swain S, Kemmis-Betty S et al. Multiple sclerosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g5701.
Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292–302.
Scolding N, Barnes D, Cader S et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15:273–279.
http://www.mssociety.org.uk. *MS Society (UK national charity).*

INFECŢIILE SISTEMULUI NERVOS

Meningita

Meningita implică de obicei o infecţie gravă a meningelor (**Cadranul 26.55**). Meningita bacteriană este fatală dacă nu este tratată.

Cadranul 26.57 Meningita meningococică şi meningococcemia: tratament în urgenţă

Suspiciunea de infecţie meningococică este o urgenţă medicală care necesită tratament imediat.

Tablou clinic
- Erupţie roşie, peteşială sau nespecifică
- Febra, cefaleea, rigiditatea gâtului.

Toate aceste caracteristici pot să nu fie prezente – şi infecţia meningococică poate începe uneori ca orice infecţie aparent non-gravă.

Tratamentul imediat pentru meningita meningococică suspectată la primul contact înaintea altor investigaţii
- Cefalosporină de a treia generaţie, ex. cefotaxim, ca terapie empirică (rate crescute de rezistenţă la penicilină)
- Înlocuire cu benzilpenicilină dacă se confirmă sensibilitatea
- Dexametazonă 0,6 mg/kg i.v. cu sau înainte de prima doză de antibiotic

În meningită, minutele contează – întârzierea este inacceptabilă.

La sosirea în spital
- Analize de sânge, inclusiv hemoculturi, imediat
- Monitorizarea şocului septic.

Pentru gestionare şi profilaxie în continuare, vezi textul.

Fig. 26.49 Rash-ul din septicemia meningococică cu meningită. Leziunile purpurice sunt indicate de săgeţi.

Microorganismele ating meningele fie prin extensie directă din urechi, nazofaringe, leziune craniană sau defect meningeal congenital sau prin răspândirea din fluxul sanguin. Pacienţii imunocompromişi sunt expuşi riscului de infecţie cu organisme neobişnuite. Cauzele non-infecţioase ale inflamaţiei meningeale includ meningita malignă, medicamente intratecale şi sânge în urma unei hemoragii subarahnoidiene.

Anatomie patologică

În meningita bacteriană acută, piamater si arahnoida sunt infiltrate cu polimorfonucleare. Se formează un strat de puroi. Acesta se poate organiza prin formare de aderenţe, provocând paralizii ale nervilor cranieni şi hidrocefalie.

În infecţia cronică (ex. tuberculoză), creierul este acoperit de un exudat vâscos gri-verde cu numeroşi tuberculi meningeeni. Aderenţele sunt invariabile. Edemul cerebral apare în orice meningită bacteriană.

În meningita virală există o reacție LCR inflamatorie predominant limfocitară, fără formare de puroi, PMN-uri sau adeziuni; există edem cerebral în cantitate redusă sau deloc, cu excepția dezvoltării unei encefalite.

Tablou clinic

Sindromul meningian

Este reprezentat de o triadă simplă: dureri de cap, rigiditatea cefei și febră. Fotofobia și vărsăturile sunt adesea prezente. În infecția bacteriană acută, de obicei există o stare de rău intensă, febră, frisoane, dureri de cap severe, fotofobie și vărsături, care se dezvoltă în câteva ore sau minute. Pacientul este irascibil și preferă adesea să stea nemișcat. Rigiditatea gâtului și semnul Kernig pozitiv apar de obicei în câteva ore.

În cazuri mai puțin severe (ex. multe meningite virale), există mai puține semne meningeale proeminente. Cu toate acestea, infecția bacteriană poate fi de asemenea înșelătoare, cu un debut ușor.

În meningita necomplicată, conștiența rămâne intactă, deși orice persoană cu febră mare poate delira. Instalarea progresivă a somnolenței, a semnelor de lateralizare și a leziunilor de nervi cranieni indică complicații, cum ar fi tromboza de sinus venos (vezi p. 837), edem cerebral sever sau hidrocefalie, sau un diagnostic alternativ, cum ar fi abcesul cerebral (vezi p. 873) sau encefalită (vezi p. 871).

Tipuri specifice de meningită

Indiciile clinice susțin diagnosticul (**Cadranul 26.56**). Dacă există acces în spațiul subarahnoidian prin fractură de craniu (recentă sau veche) sau spina bifida ocultă, meningita bacteriană poate fi recurentă și organismul infectant este de obicei pneumococ.

Meningita bacteriană acută

Debutul este de obicei brusc, cu frisoane și febră ridicată. Septicemia meningococică este asociată cu o erupție petesială, uneori difuză (**Cadranul 26.57** și **Fig. 26.49**). Meningita poate face parte dintr-o septicemie meningococică generalizată cu șoc septic și infarcte vasculare periferice (vezi p. 545). Șocul septicemic acut se poate dezvolta in orice meningită bacteriană.

Meningita virală

Aceasta este aproape întotdeauna o afecțiune benignă, autolimitantă, cu durată de 4–10 zile. Durerea de cap poate dura câteva luni. Nu rămân sechele serioase, cu excepția cazului în care este prezentă o encefalită (vezi p. 871).

Meningita cronică (vezi mai jos)

Pentru prezentări suplimentare referitoare la meningita cronică, consultați paragrafele următoare.

Diagnostic diferențial

Distingerea între cefaleea brusc instalată din hemoragia subarahnoidiană, migrenă și meningita acută poate fi dificilă. Meningita trebuie luată serios în considerare la orice persoană care ar prezintă e dureri de cap și febră și în orice cefalee instalată brusc. Trebuie căutată rigiditatea cefei; aceasta nu este întotdeauna evidentă.

Meningita cronică se aseamănă uneori cu o tumoră intracraniană, cu cefalee, epilepsie și semne focale. Malaria cerebrală poate imita meningita bacteriană.

Tratament

Recunoașterea și tratamentul imediat al meningitei bacteriene acute (vezi **Cadranul 26.57**) sunt vitale. Minutele salvează vieți. Meningita bacteriană prezintă mortalitate și morbiditate ridicate. Chiar și cu îngrijire optimă, mortalitatea este în jur de 15%. Următoarele se aplică pacienților adulți; tratamentul este similar la copii.

Când meningita meningococică este diagnosticată clinic prin erupția petesială, trebuie administrate imediat antibiotice intravenoase și recoltate hemoculturi; puncția lombară este inutilă. În alte cazuri de meningită, puncția lombară se efectuează atunci când nu există suspiciuni clinice de leziuni cu efect de masă (vezi p. 830). Dacă acestea din urmă sunt suspectate, trebuie efectuată o evaluare CT imediată deoarece puncția lombară poate duce la hernierea amigdalelor cerebeloase, însă imagistica cerebrală normală nu exclude presiunea intracraniană crescută, iar prezența caracteristicilor clinice de hipertensiune intracraniană contraindică puncția lombară. Modificările tipice LCR sunt prezentate în **Cadranul 26.58**. Presiunea LCR este caracteristic ridicată.

Cadranul 26.58 Modificări tipice ale lichidului cefalorahidian în meningita virală, bacteriană și tuberculoasă

	Normal	Viral	Bacterian	Tuberculos
Aspect	Limpede	Limpede/tulbure	Tulbure/purulent	Tulbure/vâscos
Monocite	<5/mm³	10–100/mm³	<50/mm³	100–300/mm³
Polimorfonucleare	Absent	Absent[a]	200–300/mm³	0–200/mm³
Proteine	0,2–0,4 g/L	0,4–0,8 g/L	0,5–2,0 g/L	0,5–3,0 g/L
Glucoză	⅔–½ glicemie	>½ glicemie	<½ glicemie	<½ glicemie

[a]Unele polimorfonucleare din LCR pot fi observate în stadiile incipiente ale meningitei virale și encefalitei.

Cadranul 26.59 Antibiotice în meningita bacteriană acută

Organism	Antibiotice	Alternative (ex. în caz de alergie)
Piogen necunoscut	Cefalosporina de generația a treia, ex. cefotaximă (+ vancomicină în zone cu rezistență pnemococică ridicată la penicilină/cefalosporină)	Benzylpenicilină si cloramfenicol
Vârstă >50 ani sau imunocompromis	Asemenea ca mai sus dar cu adăugarea de ampicilină pentru a acoperi și spectrul *Listeria*	Cotrimoxazol pentru *Listeria*
Meningococ	Inițial cefalosporine de generația a treia Schimbare cu benzylpenicilină dacă se confirmă sensibilitatea	Cefotaximă
Pneumococ	Cefalosporine de generația a treia, ex. cefotaximă	Penicilină
Haemophilus	Cefalosporine de generația a treia, ex. cefotaximă	Cloramfenicol

Tratamentul *antibiotic* recomandat în meningita bacteriană acută este prezentat în **Cadranul 26.59.** Tratamentul cu antibiotice trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile.

Tratamentul adjuvant cu ***steroizi*** în doză mare (dexametazonă 0,6 mg/kg i.v. timp de 4 zile), administrat cu sau înainte de prima doză de antibiotice, a demonstrat că reduce complicațiile neurologice în meningita bacteriană (ex. surditate), iar unele studii arată reducerea mortalității în populațiile occidentale.

Trebuie recoltat sânge pentru culturi, glicemie și teste de rutină. În unele cazuri, trebuie evaluat imagistic craniul și toracele.

Frotiul din LCR poate pune în evidență microrganisme (ex. diplococi intracelulari Gram-pozitivi – pneumococ; coci Gram-negativi – meningococ). Colorația Ziehl–Neelsen evidențiază bacili acido-alcoolo-rezistenți (tuberculoză), deși organismele TBC sunt rareori numeroase. Cerneala indiană colorează fungi.

Sunt necesare studii microbiologice minuțioase în infecțiile SNC, și o colaborare strânsă între clinician și microbiolog. Tehnici specifice, cum ar fi reacția de polimerizare în lanț pentru meningococi și virusuri, sau teste antigenice bacteriene din LCR sunt foarte importante. Serologia sifilisului trebuie întotdeauna efectuată.

Infecția locală (ex. sinusita paranazală) trebuie tratată chirurgical dacă este necesar. Tratarea unei fracturi de craniu cu înfundare sau a unei rupturi meningeale poate fi necesară.

Profilaxia

Infecția meningococică trebuie raportată direcției de sănătate publică și solicitate sfaturi privind imunizarea și profilaxia contacților. Chimioprofilaxia cu rifampicină sau ciprofloxacină ar trebui să fie prescrisă tuturor contacților apropiați. Vaccinul MenC este administrat în Marea Britanie și MenB, un vaccin cu meningococ B, este acum disponibil pentru imunizarea populației la sugari și pentru utilizarea în focare. Vaccinul meningococic combinat A și C este uneori utilizat anterior călătoriilor din Marea Britanie în regiuni endemice, cum ar fi Africa sau Asia și există un vaccin quadrivalent ACWY pentru evenimente specifice, cum ar fi Hajj și Umrah din Mecca.

Vaccinul pneumococic conjugat este administrat acum la sugari în multe țări și vaccinul pneumococic polizaharidic este oferit adulților mai în vârstă și celor cu imunodeficiență sau splenectomie. Imunizarea pneumococică a redus incidența meningitei pneumococice.

Vaccinul contra Hib (Haemophilus influenzae tip b) este administrat de rutină în copilărie în Marea Britanie și în multe alte țări, eliminând practic o cauza frecventă a meningitei fatale.

Meningita cronică

Meningita tuberculoasă (TBM, tuberculous meningitis) și ***meningita criptococică*** debutează de obicei cu dureri ușoare de cap, oboseală, anorexie și vărsături. Meningita acută poate apărea, dar este neobișnuită. Semnele meningeale se instalează de cele mai multe ori în câteva săptămâni. Somnolența, semnele focale (ex. diplopie, edem papilar, hemipareză) și convulsiile sunt frecvente. Sifilisul, sarcoidoza și boala Behçet provoacă, de asemenea, meningită cronică. În unele cazuri de meningită cronică, nu este niciodată identificat niciodată microorganismul cauzator.

Investigațiile și tratamentul meningitei tuberculoase

Meningita tuberculoasă este o boală comună și gravă la nivel mondial. Imagistica cerebrală, de obicei cu RMN, poate evidenția mărirea meningelui, hidrocefalie și tuberculoame (vezi p. 876), deși poate fi și normală (vezi **Cadranul 26.58** pentru modificările LCR). În multe cazuri, microorganismele tuberculoase rare nu pot fi observate la colorare, iar testarea PCR trebuie efectuată, deși rezultatele pot fi negative. Repetarea examenului LCR este deseori necesară, putând trece câteva săptămâni până la confirmarea etiologiei cu ajutorul culturilor. Tratamentul cu medicamente antituberculoase (vezi p. 971) – rifampicină, izoniazidă și pirazinamidă – trebuie să înceapă pe o bază prezumtivă și să continue pentru cel puțin 9 luni. Etambutolul trebuie evitat din cauza complicațiilor oculare. Corticosteroizii adjuvanți, cum ar fi prednisolon 60 mg pentru 3 săptămâni, sunt recomandați (cu scăderea graduală a dozelor). Recidivele și complicațiile (ex. convulsii, hidrocefalie) sunt frecvente în meningita tuberculoasă. Mortalitatea rămâne peste 60%, chiar și în cazul tratamentului precoce.

Meningita malignă

Celulele maligne pot provoca un proces meningeal subacut sau cronic, neinfectant. Un sindrom meningean, leziuni ale nervilor cranieni, parapareză și leziuni ale rădăcinilor nervoase sunt observate, adesea, în tipare fluctuante sau care induc confuzie. Citologia LCR poate evidenția celule maligne, dar randamentul este scăzut, astfel încât mai multe puncții lombare pot fi necesare pentru a confirma diagnosticul. Tratamentul cu agenți citotoxici intratecali este uneori util.

Celule într-un LCR steril (pleiocitoza)

Un număr crescut de celule este prezent în LCR fără o infecție evidentă în organism. Pleiocitoza în LCR, adică un amestec de limfocite și polimorfonucleare, reprezintă aspectul obișnuit (**Cadranul 26.60**).

? Cadranul 26.60 Cauze de pleiocitoză ale LCR steril

- Meningita bacteriană parțial tratată
- Meningita virală
- Meningita tuberculoasă sau fungică
- Abces intracranian
- Meningita neoplazică
- Focare parameningeene, ex. sinus paranazal
- Sifilis
- Tromboza venoasă cerebrală
- Malaria cerebrală
- Infarct cerebral
- În urma hemoragiei subarahnoidiene
- Encefalita, inclusiv HIV
- Raritați, ex. malaria cerebrală, sarcoidoza, sindromul Behcet, boala Lyme, endocardita, vasculita cerebrală

Encefalita

Encefalita semnifică inflamația acută a parenchimului cerebral, de obicei de etiologie virală. În encefalita virală, febra (90%) și meningismul sunt obișnuite; spre deosebire de meningită, tabloul clinic este dominat de inflamația parenchimului cerebral. Schimbările de personalitate și de comportament sunt o manifestare precoce comună, care progresează spre un nivel redus al conștienței și chiar comă. Convulsiile (focale și generalizate) sunt obișnuite, iar semnele neurologice focale, cum ar fi tulburările de vorbire (în special în encefalita herpes simplex) apar frecvent.

Encefalita virală

(Vezi p. 527.) De obicei, virusurile izolate de la cazurile adulte din Marea Britanie sunt reprezentate de herpes simplex (HSV, herpes simplex virus), varicela zoster (VZV, varicella zoster virus) și alte virusuri din grupul herpes, HHV-6, 7, enterovirusuri și adenovirusuri. Encefalita HSV afectează inițial, tipic, lobii temporali și este adesea asimetrică. Frecvent, virusul nu este niciodată identificat. În afara Marii Britanii, în regiuni endemice, diferiți agenți patogeni provoacă encefalită, incluzând flavivirusurile (encefalită japoneză, virusul West-Nile, encefalita secundară mușcăturii de căpușă) și rabia.

Pot apărea epidemii locale. De exemplu, în New York în 1990, virusul West Nile a provocat o epidemie, iar virusul cabalin din Venezuela a fost izolat în cazurile de encefalită din America de Sud.

Investigații

- RMN-ul arată zonele de inflamație și edem, în general în lobii temporali în encefalita HSV. Pot apărea creșterea presiunii intracraniene și deplasarea liniei mediene, ceea ce duce la herniere.
- EEG prezintă complexe de unde ascuțite și lente.
- LCR prezintă un număr crescut de limfocite (95%).
- Detecția virală din LCR prin PCR este extrem de sensibilă pentru mai multe virusuri, cum ar fi HSV și VZV. Cu toate acestea, un rezultat fals-negativ poate apărea în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. Serologia (sânge și LCR) este de asemenea utilă.
- Biopsia cerebrală este rar necesară datorită apariției RMN-ului și testării PCR.

Tratament

Suspiciunea de encefalită cu HSV și VZV este tratată imediat cu aciclovir intravenos (10 mg/kg de 3 ori pe zi, timp de 14–21 de zile), chiar înainte ca rezultatele investigațiilor să fie disponibile. Tratamentul timpuriu reduce considerabil atât mortalitatea, cât și leziunile neurologice pe termen lung la pacienții supraviețuitori. Crizele sunt tratate cu anticonvulsivante. Ocazional, craniectomia decompresivă este necesară pentru a preveni hernierea, dar apariția comei conferă un prognostic slab.

Complicațiile pe termen lung sunt frecvente și includ afectarea memoriei, schimbarea personalității și epilepsia.

Encefalita autoimună

Acest grup de tulburări sunt din ce în ce mai recunoscute. Autoanticorpii îndreptați împotriva epitopilor neuronali provoacă o boală encefalitică subacută: encefalita limbică sau panencefalita. Encefalita limbică evoluează pe parcursul a săptămâni sau luni cu tulburări de memorie, confuzie, tulburări psihice și convulsii – de obicei manifestări ale afectării lobului temporal, reflectând implicarea hipocampului și a lobilor temporali meziali.

Encefalita limbică paraneoplazică (PLE, paraneoplastic limbic encephalitis). PLE este observată în special în cancerul pulmonar cu celule mici și în tumorile testiculare și este asociată cu o varietate de anticorpi, inclusiv anti-Hu și anti-Ma2. Anticorpii pot fi detectați în 60% din cazuri. RMN arată de obicei un semnal crescut în hipocamp. PLE precedă diagnosticul de cancer în cele mai multe cazuri și ar trebui efectuate investigații prompte pentru identificarea tumorii.

Encefalita limbică cu implicarea canalelor de K^+ voltaj-dependente (VGKC, voltage-gated potassium channel limbic encephalitis). Anticorpii VGKC (care pot fi testați) produc o varietate de tulburări, inclusiv encefalita limbică cu convulsii distonice faciobrahiale caracteristice, în combinație cu confuzie, agitație și hiponatremie. Manifestările apar de obicei la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, dar sunt rareori asociate cu cancerul (timom). Tratamentul este cu steroizi în doză mare. Neuromiotonia și sindroamele de hiperexcitabilitate ale nervilor periferici pot fi observate, de asemenea, când sunt implicați anticorpi împotriva VGKC.

Encefalita cu anticorpi anti-receptor NMDA. Se prezintă ca o encefalită limbică, urmată de comă și adesea de status epileptic. Diskineziile orofaciale sunt caracteristice. Pacienții sunt de obicei mai tineri, iar majoritatea au teratoame, precum cel ovarian.

Pacienții pot răspunde la imunoterapie: imunoglobulină intravenoasă sau schimb de plasmă, urmată de steroizi, rituximab sau ciclofosfamidă. PLE răspunde mai puțin la tratament.

HIV-ul și neurologia

Persoanele infectate cu HIV se prezintă frecvent cu afecțiuni neurologice sau le dezvoltă pe parcursul evoluției bolii. Însuși virusul imunodeficienței umane este direct neuroinvaziv și neurovirulent. Imunosupresia conduce la tipare clinice atipice (vezi p. 1430). De asemenea, pacienții cu HIV au o incidență mare a accidentului vascular cerebral. Tiparul bolii se schimbă odată cu terapia anti-retrovirală (ART, anti retro-viral therapy).

SNC și boala nervilor periferici în HIV

Seroconversia HIV poate provoca meningită, encefalită, sindromul Guillan–Barré și paralizia lui Bell (cauza cea mai frecventă a paraliziei lui Bell în Africa de Sud).

Meningita cronică apare în infecția cu fungi (ex. Cryptococcus neoformans sau Aspergillus), tuberculoză, Listeria, bacterii coliforme sau alte organisme. Presiunea crescută a LCR este frecventă în meningita criptococică.

Complexul SIDA-demență (ADC, AIDS-dementia complex). O demență progresivă, legată de infecția cu HIV, uneori cu semne cerebeloase, este încă întâlnită în cazul în care terapia cu antiretrovirale este indisponibilă.

Encefalita și abcesul cerebral. Toxoplasma, citomegalovirusul, herpes simplex și alte organisme provoacă encefalită severă. Multiple abcese cerebrale se dezvoltă în infecția cu HIV, de obicei datorită toxoplasmozei.

Limfomul SNC. Acesta este de obicei fatal (vezi p. 406).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) se datorează virusului JC și apare cu un număr foarte mic de CD4 (vezi p. 529).

Mielopatia spinală vacuolară. Aceasta apare în boala avansată.

Boala nervilor periferici. Neuropatia periferică legată de HIV este comună (70%) și poate fi dificil de diferențiat de efectele anumitor terapii antiretrovirale toxice pentru nervii periferici.

Alte infecții și afecțiuni inflamatorii post-infecțioase

Multe alte infecții care implică SNC sunt discutate în Capitolul 20: ex. rabie, tetanos, botulism, boala Lyme și lepră.

Herpes zoster (zona zoster)

Aceasta este cauzată de reactivarea virusului varicelo-zosterian (VZV), de obicei în interiorul ganglionilor rădăcinii dorsale. Infecția primară cu VZV determină varicela, în urma căreia virusul rămâne latent în ganglionii senzoriali. Dezvoltarea zonei zoster poate indica o scădere a imunității mediate celular, cum ar fi cea datorată vârstei sau malignității.

Tipare clinice și complicații

Zona zoster în funcție de dermatoame. Vezi paginile 515 și 671.

Nevralgia postherpetică. Aceasta este definită ca o durere cu durată mai mare de 4 luni de la dezvoltarea zonei zoster; apare la 10% din pacienți (adesea vârstnici). Durerea arzătoare și refractară răspunde slab la analgezice. Răspunsul la tratament este nesatisfăcător, dar există o tendință spre recuperare treptată pe parcursul a 2 ani. Amitriptilina sau gabapentinul sunt utilizate în mod obișnuit, iar plasturi topici cu lidocaină pot fi utili.

Implicarea nervilor cranieni. Numai nervii cranieni cu fibre senzoriale sunt afectați, în special nervii trigemen și facial. Herpesul oftalmic se datorează implicării V1. Acest lucru poate duce la cicatrizarea corneei și panoftalmită secundară. Implicarea ganglionului geniculat al nervului facial se mai numește sindrom Ramsay Hunt (vezi p. 815).

Mielita. Aceasta poate apărea în contextul zonei zoster, atunci când procesul inflamator se răspândește de la ganglionul rădăcinii dorsale la măduva spinării adiacentă.

Imunizare. Adulții mai în vârstă (p. 516) pot fi vaccinați împotriva herpes zoster (chiar și cei care au avut zona zoster anterior), crescând astfel imunitatea împotriva VZV și reducând incidența zonei zoster cu aproximativ 50%.

Neurosifilis

Se caracterizează printr-o multitudine de simptome neurologice, uneori amestecate (vezi de asemenea sifilis; p. 1422).

Neurosifilis asimptomatic

Acesta înseamnă serologie pozitivă a LCR fără semne.

Sifilisul meningovascular

Acesta cauzează:

- meningită subacută cu paralizii de nervi cranieni și edem papilar
- gomă – o formațiune intracraniană expansivă cronică
- parapareză – o meningovasculită spinală.

Tabes dorsal

Demielinizarea în rădăcinile dorsale determină un sindrom complex de deaferentare. Elementele tabesului sunt:

- dureri cu caracter fulgerător
- ataxie, mers nesigur cu bază largă de susținere, pierderea reflexelor/senzorială, slăbiciune musculară progresivă
- articulații neuropate (Charcot)
- pupile Argyll Robertson (vezi p. 811)
- ptoză și atrofie optică.

Paralizia generală a nebunului

Titlul grandios descrie demența și slăbiciunea. Demența paraliziei generale a nebunului (GPI, general paralysis of the insane) este de obicei similară cu aceea din boala Alzheimer (vezi p. 882). Declinul cognitiv progresiv, convulsiile, reflexele vii, reflexele plantare in extensie și tremorul se dezvoltă. Decesul survine în termen de până la 3 ani. Semnul pupilar al lui Argyll Robertson este o constatare obișnuită. GPI și tabesul sunt afecțiuni rare în Marea Britanie.

Alte forme de neurosifilis

În neurosifilisul ***congenital*** (dobândit in utero), trăsături combinate între GPI și tabes se dezvoltă în copilărie: tabopareză.

Sifilisul ***secundar*** poate fi asimptomatic sau poate provoca o meningită subacută autolimitantă.

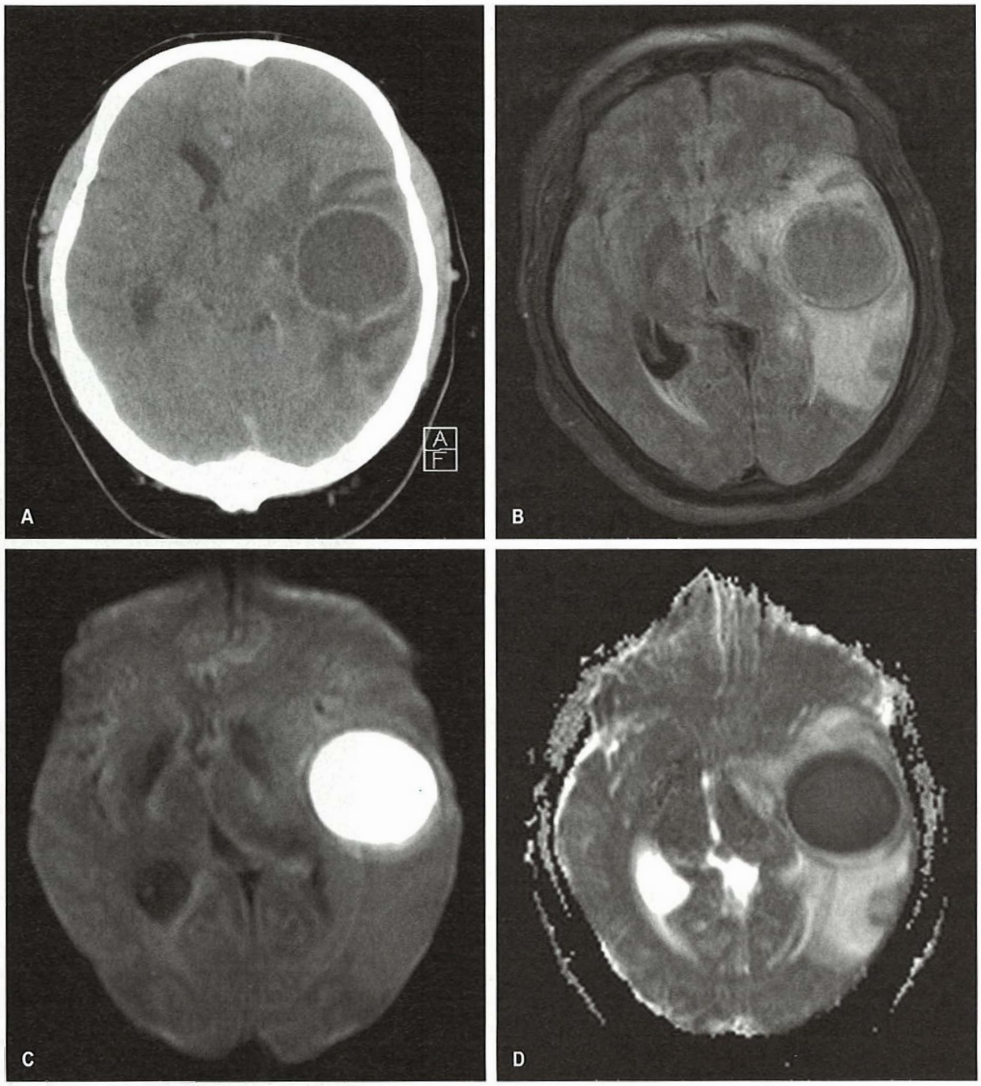


Fig. 26.50 Abcesul piogenic cerebral. (A) CT axial post-contrast evidențiază o leziune inelară cu priză de contrast în regiunea temporo-parietală stângă. (B) Imaginile ulterioare T2 ponderate cu atenuarea fluidelor (FLAIR) arată extinderea edemului înconjurător. RMN este de asemenea utilă pentru a caracteriza leziunea mai departe. (C) Aici, secvențele de difuzie ponderată și (D) Harta coeficientului de difuziune aparentă (ADC, apparent diffusion coeficient) confirmă restricția de difuzie în interiorul leziunii, care este caracteristică abcesului piogenic intracranian.

Tratament

Benzilpenicilina 1 g zilnic i.m., timp de 10 zile în infecția primară elimină orice risc de neurosifilis. Pot apărea reacțiile alergice (Jarisch–Herxheimer); tratamentul cu steroizi este administrat de obicei odată cu penicilina. Boala neurologică instalată este oprită din evoluție, dar nu este recuperată de tratamentul cu penicilină.

Neurocisticercoza

Tenia de porc, *Taenia solium*, este endemică în America Latină, Africa, India și o mare parte din Asia de Sud-Est (vezi p. 581). Epilepsia este cea mai frecventă manifestare clinică a neurocisticercozei și una dintre cele mai frecvente cauze ale epilepsiei în țările endemice. Majoritatea persoanelor infectate rămân asimptomatice.

CT-ul cerebral și RMN-ul prezintă leziuni în formă de inel cu priză de contrast cu edem înconjurător atunci când chistul moare, iar ulterior se calcifică. Chisturi multiple sunt adesea observate atât cerebral, cât și în mușchii scheletici. Testele serologice fac dovada infecției, dar nu evidențiază activitatea. Biopsia unei leziuni este rar necesară. Tratamentul este realizat în primul rând prin controlul convulsiilor și, de asemenea, prin administrarea agentului antihelmintic, albendazolul (de obicei concomitent cu steroizi).

Panencefalita sclerozantă subacută

Persistența antigenului rujeolic în SNC este asociată cu această rară manifestare târzie a rujeolei. Apar deteriorarea psihică progresivă, crize, mioclonus și semne piramidale, de obicei la un copil. Diagnosticul se face prin titrul ridicat de anticorpi pentru rujeolă în sânge și LCR.

Imunizarea împotriva pojarului protejează împotriva panencefalitei sclerozante subacute (SSPE, subacute sclerosing panencephalitis), care este aproape eradicată în Marea Britanie.

Encefalita progresivă a rubeolei

La aproximativ 10 ani de la infecția rubeolică primară, aceasta determină o afectare cognitivă progresivă, crize, atrofie optică, semne cerebeloase și piramidale. Anticorpii împotriva antigenului rubeolic viral sunt produși local în interiorul SNC. Este chiar mai rar întâlnită decât SSPE.

Meningita Mollaret

Pe parcursul mai multor ani, apar episoade recurente, autolimitante de meningită aseptică (ex. nu se găsește o cauză bacteriană). Herpes simplex s-a dovedit a fi cauza în majoritatea situațiilor.

Boala Whipple

Boala Whipple a sistemului nervos central, datorată infecției cu Tropheryma whipplei, este caracterizată prin simptome neurologice, de ex. mioclonus, demență și oftalmoplegie supranucleară (vezi p. 1194). Diagnosticul implicării SNC se face prin test PCR al LCR (sensibilitate de doar 50%) sau biopsie cerebrală.

Abcesele cerebrale și ale coloanei vertebrale

Abcesul cerebral

Infecția bacteriană focală se comportă ca orice tumoră expansivă. Bacteriile tipice găsite sunt Streptococcus anginosus și Bacteroides specie (din sinusurile paranazale și de la nivelul dinților) și stafilococi (asociat cu traumatisme penetrante). Infecțiile mixte sunt frecvente. Se pot dezvolta abcese multiple, în special în infecția cu HIV. Fungii provoacă, de asemenea, abcese cerebrale. Cauza poate fi o zonă infecțioasă paramenigeală (ex. ureche, nas, sinus paranazal, fractură de craniu) sau o sursă îndepărtată de infecție (ex. plămân, inimă,

Cadranul 26.61 Tumori cerebrale frecvente

Tumora	Frecvența aproximativă
Metastaze	**50%**
Bronhii	
Sân	
Stomac	
Prostată	
Tiroidă	
Rinichi	
Tumori maligne primare de țesuturi neuroepiteliale	**35%**
Astrocitom	
Oligodendrogliom	
Gliom mixt (oligoastrocitom)	
Ependimom	
Limfom cerebral primar	
Meduloblastom	
Tumori benigne	**15%**
Meningiom	
Neurofibrom	

Fig. 26.51 Metastaze cerebeloase bilaterale (săgeată): RMN T1-ponderat.

Fig. 26.52 Glioblastom cerebral multiform: RMN T1-ponderat.

abdomen) Frecvent, cauza subiacentă nu este găsită. Abcesul este de peste zece ori mai rar decât tumorile cerebrale în Marea Britanie.

Tablou clinic și tratament

Pot apărea cefalee, semne focale (ex. hemipareză, afazie, hemianopsie), epilepsie și presiune intracraniană crescută. Febra, leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt comune, deși nu sunt constante.

Imagistica urgentă este esențială. RMN evidențiază o formațiune înconjurată de un inel cu priză de contrast, de obicei cu edem înconjurător considerabil (**Fig. 26.50**). Căutarea unui focar de infecție ar trebui să includă o examinare detaliată a craniului, urechilor, sinusurilor paranazale și a dinților, și a locurilor îndepărtate cum ar fi inima și abdomenul. Puncția lombară este periculoasă și nu trebuie efectuată. Aspirația neurochirurgicală cu ghidaj stereotactic permite identificarea microorganismului infectant. Tratamentul se face cu doze mari de antibiotice și, uneori, rezecție/decompresie chirurgicală. În ciuda tratamentului, mortalitatea rămâne ridicată la aproximativ 25% dintre pacienți. Epilepsia este frecventă la supraviețuitori.

Tuberculomul cerebral

Tuberculoza determină formațiuni granulomatoase intracraniene cazeoase cronice: tuberculoame. Acestea sunt cele mai frecvente formațiuni intracraniene în țările în care tuberculoza este comună, cum ar fi India. Tuberculoamele cerebrale se prezintă fie ca formațiuni de novo, fie se dezvoltă în timpul meningitei tuberculoase; sunt descoperite imagistic și sub formă de calcificări intracraniene asimptomatice. Apar și tuberculoameale măduvei spinării. Tratamentul este descris la pagina 969.

Empiemul subdural și abcesul epidural intracranian

Empiemul subdural intracranian este o colecție de puroi subdurală, de obicei secundară infecției locale a craniului sau a urechii medii. Caracteristicile sunt asemănătoare cu cele ale unui abces cerebral. Imagistica este diagnostică.

În ***abcesul epidural intracranian***, un strat de puroi, cu grosimea de 1–3 mm, se găsește de-a lungul spațiului epidural, provocând paralizii de nervi cranieni secvențiale. De obicei, există o infecție locală: în urechea medie, de exemplu. RMN arată colecția; CT este de obicei normal. Drenajul este necesar, la fel ca antibioticele.

Abcesul epidural spinal

Staphylococcus aureus este organismul obișnuit, ajungând la nivelul coloanei vertebrale prin fluxul sanguin: ex. dintr-un focar. Febra și durerile de spate sunt urmate de parapareză și/sau leziuni radiculare. Imagistica de urgență și antibioticele sunt esențiale, iar decompresia chirurgicală este adesea necesară.

Lecturi suplimentare

Brouwer MC, Tunkel GM, McKhann HGM. Brain abscess. *N Engl J Med* 2014; 371:447–456.
van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012; 380:1693–1702.
http://www.meningitisnow.org/. *Formed in 2013 by merger of Meningitis UK and the Meningitis Trust.*

TUMORILE CEREBRALE

Tumorile intracraniene primare reprezintă 3% din toate neoplaziile. Cele mai frecvente tumori sunt prezentate în **Cadranul 26.61**, ***metastazele cerebrale*** fiind mai frecvente decât tumorile intracraniene primare (**Fig. 26.51**). Meningioamele asimptomatice (benigne) sunt găsite frecvent la explorarea imagistică sau la necropsie.

Glioamele

Aceste tumori maligne de origine neuroepitelială sunt de obicei prezente în emisferele cerebrale, dar ocazional în cerebel, trunchiul cerebral sau măduva spinării (**Fig. 26.52**). Cauza lor este necunoscută. Glioamele sunt uneori asociate cu neurofibromatoza. Au tendința de a se răspândi prin extensie directă, practic nedând niciodată metastaze în afara SNC.

- ***Astrocitoamele*** sunt glioame cu origine în astrocite. Histologic sunt clasificate în gradele I–IV. Astrocitoamele de grad I cresc lent pe parcursul mai multor ani, în timp ce tumorile de grad IV (glioblastomul multiform) determină decese în câteva luni. Astrocitoamele chistice ale copilăriei sunt relativ benigne și de obicei cerebeloase.
- ***Oligodendroglioamele*** se dezvoltă din oligodendrocite. Cresc lent, de obicei pe parcursul mai multor decade. Calcificarea este obișnuită.

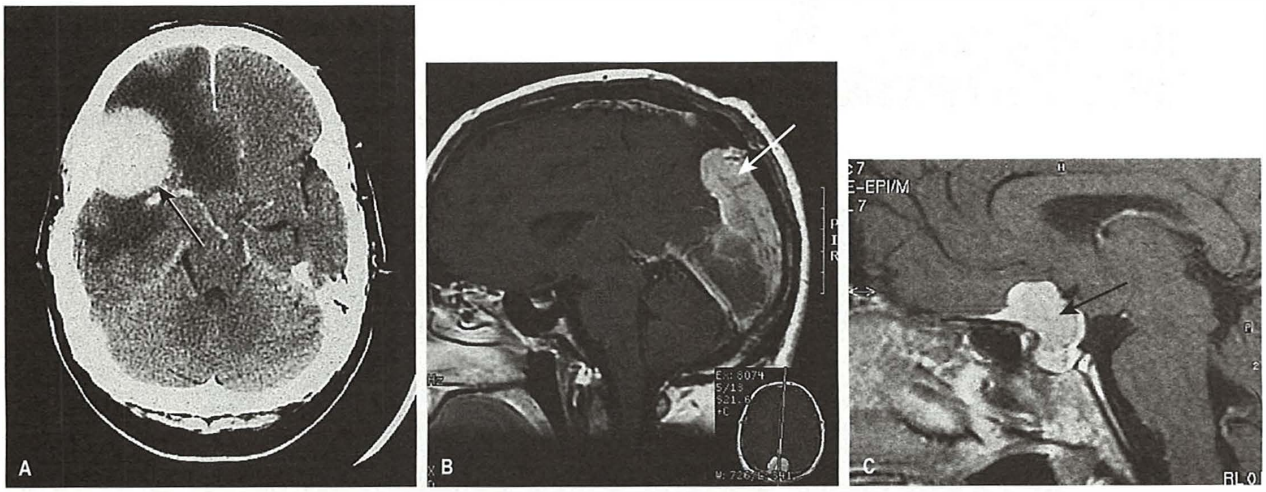


Fig. 26.53 Meningioame (săgeată). (A) Frontal: CT. (B) Meningiom de coasă (occipital): RMN T1-ponderat. (C) Extensie în șa și suprasellar: RMN T1-ponderat.

Menigioamele

Aceste tumori benigne (**Fig. 26.53**) se dezvoltă din arahnoidă și pot crește pînă la dimensiuni mari, de obicei pe parcursul mai multor ani. Cele din apropierea craniului erodează osul sau determină hiperostoză locală. De multe ori apar de-a lungul sinusurilor venoase intracraniene, pe care le pot invada. Sunt neobișnuite sub tentorium. Localizările comune sunt regiunea parasagitală, creasta sfenoidală, regiunea subfrontală, loja pituitară și baza craniului.

Neurofibroamele (schwanoame)

Aceste tumori solide benigne se dezvoltă din celulele Schwann și apar în special în unghiul ponto-cerebelos, unde se dezvoltă din teaca nervului VIII (neurinom de acustic; vezi p. 814). Pot fi bilaterale în neurofibromatoza tip 2 (vezi p. 886).

Alte neoplasme

Alte neoplasme mai puțin frecvente includ hemangioblastoamele cerebeloase, ependimoamele de ventricul IV, chisturile coloide ale ventriculului III, pinealoamele, cordoamele de baza de craniu, tumorile glomice ale bulbului jugular, meduloblastomul (o tumoră cerebeloasă a copilăriei), craniofaringioamele (vezi p. 595) și limfoamele primare ale SNC (p. 406). Pentru tumorile pituitare, vezi pagina 592.

Tablou clinic

Leziunile cerebrale expansive produc simptome și semne prin 3 mecanisme:

- efect direct – creierul este infiltrat și funcția locală este afectată, determinând semne neurologice focale
- efecte secundare ale presiunii intracraniene crescute și modificarea conținutului intracranian (ex. edem papilar, vărsături, cefalee)
- provocarea de crize generalizate și/sau focale.

Deși neoplasmele, fie secundare fie primare, sunt cele mai frecvente leziuni expansive în Marea Britanie, abcesele cerebrale, tuberculoamele, neurocisticercoza și hematoamele subdurale și intracraniene pot produce manifestari clinice similare.

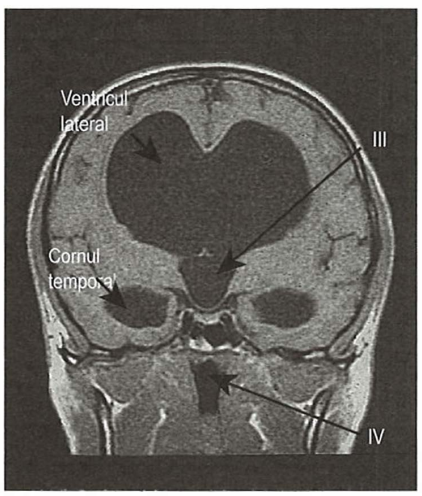


Fig. 26.54 Hidrocefalie cu dilatare importantă a ventriculului III, IV și a ventriculului lateral (săgeată): RMN T1-ponderat.

Efecte directe ale leziunilor expansive

Caracteristica efectului direct a unei leziuni expansive este deteriorarea locală progresivă funcțională. Tumorile pot să apară oriunde cerebral. Sunt date trei exemple:

- ***Meningiomul frontal stâng*** a determinat un sindrom de lob frontal timp de mai mulți ani cu discretă tulburare de personalitate, apatie și afectarea intelectului. S-a dezvoltat afazie expresivă, urmată de hemipareză dreaptă progresivă pe măsură ce calea corticospinală a devenit implicată. Tumora în creştere, determină cefaleea de presiune și edemul papilar.
- ***Gliomul de lob parietal drept*** a determinat un defect de câmp vizual homonim stâng (radiația optică). După 3 luni urmează deficitul senzitiv cortical în membrele stângi și hemipareza stângă. Se dezvoltă crize parțiale (episoade de furnicături în membrele stângi).
- ***Neurofibromul de teacă a nervului VIII stâng (neurinom de acustic, schwanom)*** în unghiul pontocerebelos determină, pe o perioadă de 3 ani, surditate progresivă (VIII), amorțeală facială stângă (V) și deficit motor (VII), urmate de ataxie cerebeloasă de aceeași parte.

Epilepsia și efectele directe atrag atenția în tumorile emisferice. Rata progresiei variază foarte mult, de la câteva zile sau săptămâni în glioamele cu rată înaltă de malignitate, la câțiva ani în procesele expansive cu creștere lentă cum este meningiomul. Edemul cerebral înconjoară procesele expansive; efectul său este dificil de diferențiat de cel al tumorii însăși.

Presiunea intracraniană crescută

Presiunea intracraniană crescută care determină cefalee, vărsături și edem papilar reprezintă o prezentare relativ neobișnuită pentru leziunile expansive cerebrale. Aceste simptome implică de obicei hidrocefalia: obstrucția căilor LCR. Caracteristic, aceasta este determinată precoce de către procesele expansive de fosă posterioară care obstruează apeductul și ventriculul IV, dar hidrocefalia apare tardiv în leziunile supratentoriale. Modificarea conținutului intracranian determină caracteristici care coexistă cu efectele directe are oricărei leziuni expansive:

- ***Distorsionarea trunchiului cerebral superior*** deoarece structurile liniei mediene sunt deplasate fie caudal fie lateral de către procesele expansive emisferice (vezi **Fig. 26.52**). Aceasta determină alterări ale stării de conștiență, progresând către herniere și deces când bulbul și amigdalele cerebeloase sunt împinse în foramen magnum.

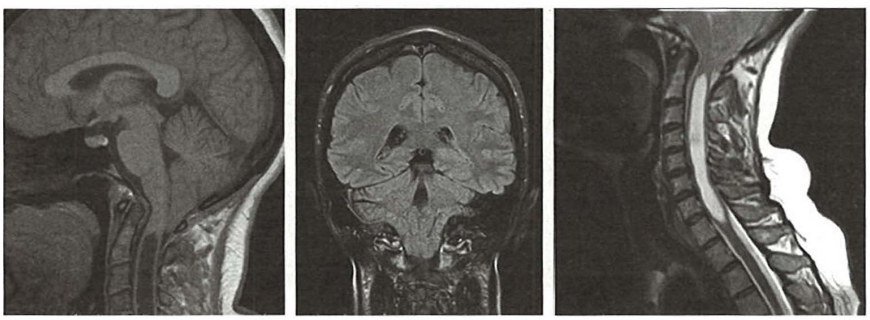


Fig. 26.55 Malformație Arnold–Chiari cu sirigomielie.

- ***Semne false de focalizare***, termenul fals referindu-se doar la faptul că nu arată direct sediul leziunii expansive.
  Trei exemple de semne de localizare falsă sunt:
  - ***Leziunea de nerv VI***, inițial de partea leziunii expansive și ulterior bilateral deoarece nervul VI este comprimat sau întins pe parcursul lungului său traseu intracranian.
  - ***Leziunea de nerv III*** ce se dezvoltă dacă uncusul lobului temporal herniază caudal, comprimând nervul III pe ligamentul petroclinoidian. Primul semn este dilatația pupilară prin compresia fibrelor parasimpatice.
  - ***Hemipareza*** de aceeași parte cu tumora emisferică – ceea ce înseamnă de partea la care nu ne-am fi așteptat – prin compresia pedunculului cerebral controlateral pe marginea tentoriumului.

Crizele convulsive

Crizele convulsive sunt o modalitate frecventă de debut a tumorilor cerebrale maligne. Crizele convulsive focale, cu sau fără alterarea conștienței, care pot evolua către crize convulsive tonico-clonice bilaterale, sunt caracteristice multor procese expansive emisferice, atât maligne cât și benigne. Tipul crizei focale are valoare localizatoare (vezi p. 853).

Investigații

Imagistica

Atât CT-ul cât și RMN-ul sunt utile în detectarea tumorilor cerebrale; RMN-ul este superior pentru leziunile de fosă posterioară. Tumorile benigne și maligne, abcesele cerebrale, tuberculoza, neurocisticercoza și infarctul cerebral au aspecte caracteristice, dar nu în totalitate fiabile, astfel încât tehnici imagistice de finețe și biopsia sunt adesea necesare. Angiografia MR este folosită uneori pentru a defini aportul sanguin, iar spectroscopia MR este utilizată pentru a identifica aspectele tipice ale unor glioame. PET este uneori util pentru a localiza o tumoră primară ocultă cu metastaze cerebrale.

Teste de rutină

Deoarece metastazele sunt mai frecvente decât tumorile primare, trebuie efectuate testele de rutină cum ar fi radiografia pulmonară.

Puncția lombară

Aceasta este contraindicată când se suspicionează o leziune expansivă, deoarece extragerea LCR poate determina herniere imediată. Examinarea LCR este rareori utilă și a fost înlocuită de imagistică.

Biopsia și îndepărtarea tumorii

Biopsia stereotactică prin trepanație craniană este efectuată pentru a stabili histologia unei leziuni cu înaltă suspiciune de malignitate. În cazul tumorilor benigne, cum ar fi un meningiom accesibil simptomatic, se folosește craniotomia cu extirparea tumorală.

Tratament

Acesta este prezentat la pagina 132.

Lecturi suplimentare

Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK et al. NFKBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med* 2011; 364:627–637.

HIDROCEFALIA

Hidrocefalia reprezintă o acumulare excesivă de LCR intracranian, determinată de o tulburare a formării, circulației sau absorbției. Are ca rezultat presiunea crescută și dilatarea ventriculară (**Fig. 26.54**).

Hidrocefalia infantilă

Creșterea excesivă a extremității cefalice la copil survine la 1 din 2.000 nașteri de noi-născuți vii. Există câteva cauze:

- ***Malformația Arnold-Chiari.*** Amigdalele cerebeloase coboară în canalul cervical (Fig. 26.55). Frecvent este asociată spina bifida. Se poate dezvolta siringomielie (vezi p. 879).
- ***Stenoza apeductului Sylvius.*** Stenoza apeductului este fie congenitală (genetică), fie câștigată după o hemoragie/meningită neonatală.
- ***Sindromul Dandy-Walker.*** Există hipoplazie cerebeloasă și obstrucția foramenului de scurgere a ventriculului IV.

Hidrocefalia la adult

Hidrocefalia este uneori un rezultat al explorării imagistice nesuspectat clinic. Hidrocefalia stabilă a copilului poate deveni manifestă la adult („hidrocefalia captivă"), dar poate decompensa subit. Se dezvoltă combinația semnelor clinice reprezentate de cefalee, tulburare cognitivă, semne de hipertensiune intracraniană și ataxie, în funcție de cât importantă este creșterea presiunii LCR și cât de rapid este debutul. Pacienții vârstnici cu posibilități de adaptare superioare, pot avea apraxia progresivă a mersului și afectare cognitivă discretă.

Hidrocefalia poate fi determinată de:

- ***tumori de fosă posterioară și de trunchi cerebral*** care obstruează apeductul sau scurgerea ventriculului IV
- hemoragia subarahnoidiană, traumatismul cranian sau meningitele (mai ales tuberculoasă), care determină obstrucția scurgerii sau reabsorbția LCR
- un chist colloid de ventricul III ce determină hidrocefalie intermitentă – cefalee recurentă extrem de severă cu episoade de slăbiciune a membrelor inferioare
- papilomul de plex coroid (rar) secretant de LCR.

Adesea, cauza ce determină hidrocefalia ramâne obscură.

Tratament

Șuntul ventriculoperitoneal este necesar atunci când hidrocefalia progresivă determină simptome. Îndepărtarea tumorii este practicată în cazurile eligibile. Poate fi realizată ventriculostomia endoscopică a ventriculului III.

Hidrocefalia cu presiune normală

Aceasta definește un sindrom ce implică dilatarea ventriculilor laterali la pacienții vârstnici cu următoarea triadă clinică:

- o tulburare de mers – apraxia mersului
- demență
- incontinență urinară.

Termenul este impropriu, deoarece este o hidrocefalie de grad mic cu o creștere intermitentă a presiunii intracraniene. Poate fi necesar șuntul ventriculoperitoneal. Testarea drenajului prelungit a LCR lombar pe parcursul mai multor zile anticipează răspunsul la inserția șuntului.

TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE

În majoritatea țărilor vestice, traumatismele craniene sunt responsabile pentru aproximativ 250 cazuri spitalizate la 100.000 locuitori anual. Traumatismele craniocerebrale (TCC) definesc leziuni ce pot avea consecințe potențial permanente. Pentru fiecare 100.000 locuitori, 10 mor anual ca urmare a TCC; 10–15 sunt transferați într-o unitate neurochirurgicală, majoritatea dintre aceștia necesitând recuperare pentru o perioadă îndelungată de 1–9 luni. Prevalența supraviețuitorilor ce rămân cu handicap major persistent este de aproximativ 100/100.000. Accidentele de circulație și consumul

excesiv de alcool constituie, în multe țări, principalii factori etiologici ai acestei cauze majore de morbiditate și mortalitate.

Fracturile craniene

Fractura liniară a boltei sau a bazei craniului reprezintă un indicator al severității traumatismului, dar nu este neapărat asociată în sine cu vreun fel de leziune cerebrală. Vindecarea fracturilor craniene liniare se produce spontan. ***Fractura craniană cu înfundare*** are ca urmare o incidență crescută a epilepsiei post-traumatice. Debridarea și redresarea chirurgicală sunt de obicei necesare.

Principalele complicații locale ale fracturii craniene sunt:

- ***ruptura arterei meningee*** ce determină hematom epidural (vezi p. 847)
- ***rupturile venelor durale*** ce determină hematon subdural (vezi p. 847)
- ***rinolicvoree/otolicvoree*** și meningită consecutivă.

Mecanismele leziunilor cerebrale

Clasificările anterioare au încercat să separe ***comoția***, comă tranzitorie cu durată de ore urmată apoi de remisiunea clinică aparent completă, de ***contuzie*** – și anume, echimoză – caracterizată prin comă prelungită, semne focale și leziuni de durată. Dovada patologică a acestei diferențieri este slabă. Mecanismele TCC sunt complexe și întrepătrunse:

- leziunea axonală difuză – forfecarea și torsiunea ce acționează la nivel cerebral, uneori de partea opusă impactului (efectul de *contralovitură*)
- leziuni axonale și neuronale prin traumatism direct
- edem cerebral și presiune intracraniana crescută
- hipoxie cerebrală
- ischemie cerebrală.

Evoluție clinică

Într-un TCC ușor, pacientul este obnubilat și amețit pentru câteva secunde sau minute. Ulterior, pacientul rămâne alert fără amnezie post-traumatică. Poate urma cefaleea; recuperarea completă este prezentă de obicei. În cazul leziunilor mai severe, durata pierderii de conștiență și mai ales a amneziei post-traumatice (PTA, post-traumatic amnesia), contribuie la evaluarea severității. PTA cu o durată de peste 24 de ore definește TCC sever. Scala Glasgow de Comă (GCS, Glasgow Coma Scale; vezi p. 832) este utilizată pentru a consemna gradul comei; acesta are valoare prognostică. Un scor GCS sub 5/15 la 24 de ore semnifică o leziune severă; 50% dintre acești pacienți mor sau rămân în stare vegetativă sau în stare de minimă conștiență (vezi p. 836). Totuși, coma prelungită până la câteva săptămâni poate fi uneori urmată de o recuperare bună.

Recuperarea după TCC severe necesită câteva săptămâni sau luni. Pe parcursul primelor săptămâni pacienții prezintă adesea perioade de agitație sau letargie și au deficite focale cum ar fi hemipareză sau afazie. Treptat, devin mai vigili deși rămân cu PTA, fiind incapabili să stabilească o continuitate a memoriei în ciuda faptului că sunt în stare de veghe. Această amnezie poate dura câteva săptămâni sau mai mult și poate să nu fie evidentă clinic. PTA este unul dintre factorii de prognostic. PTA cu durată de peste o săptămână implică un deficit cognitiv organic persistent aproape inevitabil, deși întoarcerea la activitatea profesională autonomă poate fi posibilă.

Sechele tardive

Sechelele TCC sunt cauze majore de morbiditate și pot avea consecințe sociale și medicolegale importante. Acestea includ:

- ***Recuperarea incompletă,*** ex. tulburare cognitivă, hemipareză.
- ***Epilepsia post-traumatică*** (vezi p. 854).
- ***Sindromul post-traumatic (post-comoțional).*** Acesta descrie acuze vagi de cefalee, amețeală și disconfort după un traumatism cranian chiar și minor. Litigiul este frecvent o problemă. Depresia este evidentă. Simptomele pot fi persistente.
- ***Vertijul pozițional paroxistic benign*** (vezi p. 906).
- ***Hematomul subdural cronic*** (vezi p. 847).
- ***Hidrocefalia*** (vezi p. 876).
- ***Encefalopatia traumatică cronică.*** Aceasta survine după traumatisme repetate și adesea minore. Este cunoscută ca sindromul ***„punch-drunk"*** și constă în tulburare cognitivă și semne piramidale și extrapiramidale, tipic întâlnită la boxerii profesioniști.

Tratament

Tratamentul imediat

Evaluarea căilor aeriene este vitală. Dacă este prezentă coma, fractura cu înfundare sau suspiciunea de hematom intracranian, sunt esențiale imagistica CT și evaluarea într-o unitate neurochirurgicală. Indicațiile pentru explorarea CT variază de la explorarea tuturor traumatismelor craniene minore, în unele centre, până la criterii mai restrictive în altele.

În multe dintre cazurile de TCC severe, ventilația asistată este necesară. Monitorizarea presiunii intracraniene este utilă. Hipotermia scade presiunea intracraniană atunci când este utilizată precoce după un TCC; efectul asupra evoluției a fost constatat doar în centre specializate în neurotraumă. Îngrijirea pacientului cu starea de conștiență pierdută este descrisă la pagina 833. Medicația anti-epileptică profilactică s-a dovedit a nu fi utilă în prevenția epilepsiei post-traumatice tardive. Studiile care au utilizat progesteronul nu au dovedit beneficii.

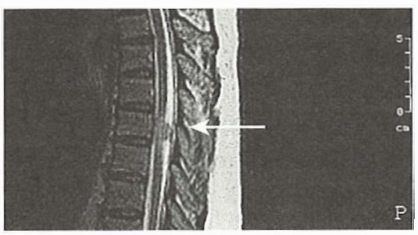


Fig. 26.56 Meningiom toracic (săgeată) ce determină compresia măduvei spinării: RMN-T2 ponderat.

? Cadranul 26.62 Cauzele compresiei medularn

- Tumori medulare
  - Extramedulare, ex. meningiom sau or neurofibrom
  - Intramedulare, ex. ependimom sau gliom
- Distrucția corpului vertenbral de metastaze osoase, ex. tumoră primitivă a prostatei
- Leziuni discale și vertebrale:
  - Hernia de disc centrală acută sau cronic degenerativă
  - Traumatism
- Inflamatorii:
  - Abces epidural
  - Tuberculoza
  - Granulomatoza
- Hemoragia/hematomul epidural

i Cadranul 26.63 Principalele neoplasme medulare spinale

Extradurale
- Metastaze:
  - Bronșic
  - Sân
  - Prostată
  - Lymphoma
  - Tiroidă
  - Melanom

Extramedular
- Meningiom
- Neurofibrom
- Ependimom

Intramedular
- Gliom
- Ependimom
- Haemangioblastoma
- Lipom
- Teratom

Recuperarea

Cazurile de TCC necesită susținere energică, prelungită și specializată. Supraviețuitorii cu deficite cognitive și fizice severe necesită recuperare în centre specializate. Recuperarea include îngrijiri acordate de o echipă multidisciplinară performantă - care include fizioterapeuți, specialiști în terapia ocupațională, terapeuți pentru reeducarea vorbirii și limbajului și psihologi clinicieni. Mulți supraviețuitori rămân cu probleme cognitive (amnezie, neglijență, tulburări ale atenției și motivației) sau comportamentale/emoționale (tulburări discomportamentale, depresie și reacții asemănătoare doliului). Atât pacienții cât și familiile lor necesită susținere de durată.

Lecturi suplimentare:

Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:2121–2130.

PATOLOGIA MĂDUVEI SPINĂRII

Măduva spinării se întinde de la C1, joncțiunea cu bulbul rahidian, până la marginea inferioară a corpului vertebral L1, unde este continuată de conul medular. Vascularizația provine din artera spinală anterioară și dintr-un plex vascular pentru partea posterioară a măduvei. Această rețea primește aport sanguin din arterele vertebrale și din câteva ramuri din vasele intercostale și lombare, inclusiv artera lui Adamkiewicz.

Compresiunea măduvei spinării

Principalele trăsături ale compresiei medulare cronice și subacute sunt parapareza sau tetrapareza spastică, durerea radiculară la nivelul compresiunii și pierderea sensibilității sub compresiune (**Cadranul 26.62**).

De exemplu, în compresiunea la T4 (vezi Fig. 21.16), o bandă de durere iradiază în jurul toracelui, cu agravare caracteristică la tuse sau efort. Parapareza spastică se dezvoltă într-o perioadă de luni, zile sau ore, depinzând de patologia subiacentă. Amorțeala debutează la nivelul piciorului și ascensionează până la nivelul compresiunii. Acesta este numit nivelul senzitiv și este de obicei la 2–3 dermatoame sub nivelul compresiei antomice. Se dezvoltă retenție urinară și constipație.

Etiologie

Leziuni discale și vertebrale. Protruzia discală centrală cervicală și toracală determină compresie medulară (vezi p. 892). Compresiunea cronică datorată mielopatiei spondilotice cervicale este frecvent constatată în practica clinică și este cea mai frecventă cauză a paraparezei spastice la persoanele vârstnice.

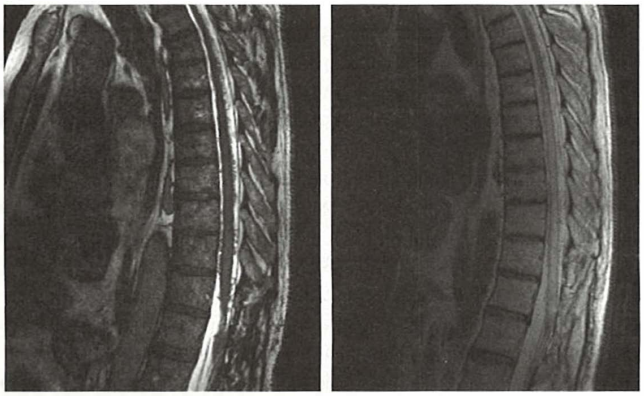


Fig. 26.57 Fistulă arteriovenoasă durală.

Traumatismul. Orice traumatism al spatelui este potențial important și pacientul trebuie imobilizat până este determinată extinderea leziunii.

Tumorile medulare. Tumorile extramedulare, cum sunt meningioamele și neurofibroamele, determină compresie medulară (**Fig. 26.56** și **Cadranul 26.63**) progresivă într-o perioadă de săptămâni sau luni, adesea cu durere radiculară și nivel de sensibilitate (vezi p. 892). Distrucția corpului vertebral prin metastaze osoase, cum ar fi în cancerul de sân sau de prostată, este o cauză comună a compresiei medulare.

Tumorile intramedulare (ex. ependimoame) sunt mai puțin frecvente și în mod caracteristic progresează lent, uneori pe parcursul mai multor ani. Se pot dezvolta tulburări similare cu siringomielia (vezi p. 879).

Tuberculoza. Tuberculoza spinală este cea mai frecventă cauză de compresie medulară în țările în care această boală este frecventă. Există o distrucție a corpilor vertebrali și a spațiilor discale, cu extensia locală a infecției. Urmează compresia medulară și parapareza, culminând cu paralizia: paraplegia Pott.

Abcesul spinal epidural. Acesta este descris la pagina 874.

Hematomul și hemoragia epidurală. Acestea sunt sechele rare a terapiei anticoagulante, tulburărilor de coagulare sau traumatismelor, sau pot urma puncției lombare când coagularea este anormală. Se dezvoltă o leziune medulară sau de coadă de cal rapid progresivă.

Tratament

Compresia medulară acută este o urgență medicală. Diagnosticul și tratamentul precoce sunt vitale. RMN este tehnica imagistică de elecție.

Testele de rutină (ex. radiografia toracică) pot indica un neoplasm primar sau o infecție. Explorarea chirurgicală este adesea necesară; dacă decompresia nu este efectuată prompt, apare leziunea medulară ireversibilă. Dacă tumorile benigne și hematoamele sunt îndepărtate rapid rezultatele sunt excelente. Radioterapia este utilizată pentru tratamentul tumorilor maligne spinale, sau pentru compresia datorată unei afecțiuni maligne a corpului vertebral ce determină compresie medulară.

Alte afecțiuni ale măduvei spinării

Leziunile inflamatorii medulare (mielita transversă)

Vezi pagina 868.

Ocluzia arterei spinale anterioare

Apare paraplegie acută și pierderea sensibilității spinotalamice (durere și temperatură), cu infarct în cele două treimi anterioare ale măduvei. Aceasta poate fi determinată de ateroscleroza aortică, disecția, traumatismul sau clamparea aortei. Alte cauze sunt vasculita, embolia, boli hematologice care determină tromboză sau hipotensiunea severă. Ocluzia arterei lui Adamkiewicz, care furnizează aportul sanguine în artera spinală anterioară toracică, determină infarct joncțional medular, caracteristic la nivelul T8 unde perfuzia este relativ săracă.

Malformațiile arteriovenoase ale măduvei

Deși rare, malformațiile arteriovenoase spinale (AVMs, spinal arteriovenous malformations) pot fi dificil de diagnosticat dar sunt potențial curabile. Principalele două tipuri sunt fistulele arteriovenoase (câștigate) și AVMs intramedulare adevărate (probabil congenitale dar cu creștere progresivă). Fistulele arteriovenoase durale survin în special la bărbați de vârstă mijlocie și se datorează formării unei conexiuni directe între o arteră și o venă în interiorul tecii unei rădăcini nervoase durale. Aceasta determină arterializarea venelor cu hipertensiune venoasă și ca urmare edemul și congestia medulară la nivelul leziunii și dedesubtul acestuia. Tabloul clinic este reprezentat de o

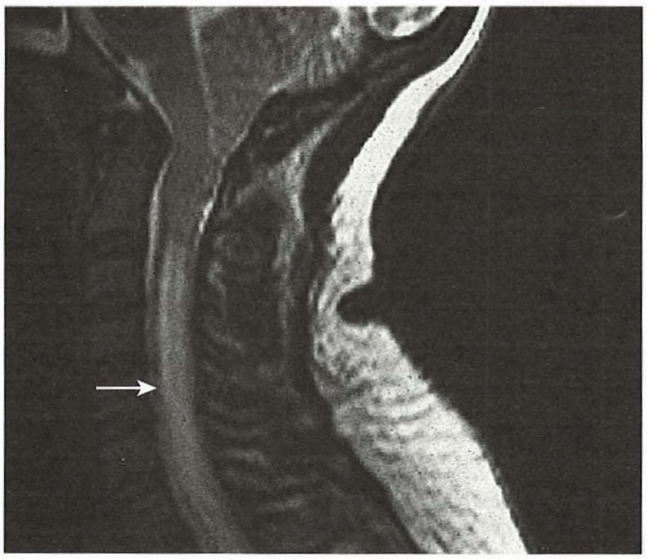


Fig. 26.58 Siringomielie cervicală – cavitate în interiorul măduvei (săgeată): RMN-T2 ponderat.

mielopatie progresivă pe o perioadă de luni sau ani, frecvent cu durere toracică posterioară. RMN arată deobicei edem medular (**Fig. 26.57**) și poate evidenția dilatarea venelor arterializate pe suprafața măduvei. Angiografia spinală demonstrează fistula și permite ablația endovasculară cu adeziv, adesea cu rezoluția completă a simptomelor dacă nu a survenit o leziune neuronală permanentă.

Afecțiuni genetice – parapareza spastică ereditară (HSP, hereditary spastic paraparesis)

Unele tulburări genetice se pot manifesta printr-un sindrom de neuron motor central cu evoluție progresivă ce mimează o mielopatie. Caracteristic, spasticitatea și rigiditatea domină tabloul clinic comparativ cu deficitul motor, mai ales în HSP. Miorelaxantele, cum ar fi baclofen, ameliorează mersul. Există 28 gene asociate cu HSP, unele determinând spasticitate „pură" iar altele cu aspecte neurologice asociate, cum ar fi atrofia de corp calos.

Alte afecțiuni genetice cum ar fi adrenoleucodistrofia pot determina o paraparezăspastică lent progresivă (inclusiv la femeile purtătoare simptomatice), la fel fiind cazul și pentru ataxiile spinocerebeloase (vezi p. 887) sau mutațiile presenilinei-1 (vezi p. 883).

Deficiența de vitamină B_{12}

Degenerarea combinată subacută a măduvei ca urmare a deficienței de vitamină B_{12} (vezi p. 891) este cel mai frecvent exemplu a unei afecțiuni metabolice care determină afectarea măduvei spinării. Abuzul de oxid nitric poate precipita deficiența vitaminei B12 funcționale cu nivel seric normal al vitaminei B_{12}.

Alte cauze de parapareză spastică

Boala neuronului motor poate debuta cu o parapareză spastică înainte de apariția semnelor de neuron motor periferic (vezi p. 885). Afecțiunile paraneoplazice, radioterapia, deficiența de cupru, insuficiența hepatică și unele toxine rare (ex. latirismul) pot determina afectarea măduvei spinării. Nu toate cauzele de parapareză se corelează cu patologia măduvei spinării; atenție la meningiomul cerebral parasagital care se poate manifesta cu parapareză datorată compresiei bilaterale a ariei destinate membrelor inferioare din cortexul motor.

Cadranul 26.64 Realizarea istoricului demenței

- Memoria:
  - Pacientul se repetă, ex. repetă întrebări?
  - Există un gradient temporal al amneziei – păstrarea memoriei evenimentelor îndepărtate cu amnezie pentru evenimentele recente?
  - Există dificultate de învățare privind utilizarea dispozitivelor noi, ex. computer, telefon mobil?
- Abilitate funcțională:
  - A scăzut performanța de lucru sau abilitatea de a găti sau a face treburi casnice?
  - A fost trecută în sarcina partenerului de viață responsabilitatea financiară și administrarea finanțelor?
  - Pacientul se încurcă ușor?
- Personalitate și funcția lobului frontal:
  - Personalitatea a fost alterată?
  - Mai agresiv/apatic/lipsit de inițiativă
  - Dezinhibiție
  - Modificarea preferințelor alimentare sau religiozitate
- Limbaj:
  - Dificultate în găsirea cuvintelor sau reamintirea numelor
- Abilitate vizuospațială:
  - Pacientul se rătăcește în locuri familiare?
  - Dificultăți de îmbrăcare, ex. își pune haina pe dos
- Aspecte psihiatrice:
  - Semne de depresie
- Ritmul progresiei
- Istoric familial de demență
- Abuz de alcool sau medicamente
- Medicație
- Orice alte tulburări neurologice, ex. parkinsonism, tulburări de mers, accidente vasculare cerebrale

Îngrijirea pacientului cu paraplegie

Când pacienții rămân cu paraplegie severă, există o serie de aspecte legate de îngrijirea pe termen lung, iar specialistul în nursing este vital.

Tratamentul tulburărilor sfincteriene urinare. Vezica nu se evacuează și se asociază retenția urinară. Pacienții se autocateterizează sau dezvoltă reflexe de evacuare vezicală, cu ajutorul presiunii abdominale. Tratamentul precoce al infecției urinare este esențial. Boala renală cronică se poate dezvolta ca urmare a obstrucției cronice sau infecțiilor urinare repetate.

Funcția intestinală. Trebuie evitate constipația și constituirea fecaloamelor. Evacuarea manuală este necesară după instalarea paraplegiei acute; evacuarea reflexă se instalează mai târziu.

Îngrijirea tegumentelor. Există un risc important de producere a ulcerelor de presiune și a sechelelor acestora. Trebuie acordată o atenție deosebită pentru igiena tegumentelor și modificarea periodică a poziției pacientului. Trebuie verificate frecvent sacrumul, crestele iliace, marii trohanteri, călcâiele și maleolele (vezi p. 683). Saltelele speciale care evită presiunea sunt utile în etapa inițială până când pacientul se poate mobiliza singur. Dacă apar escare, poate fi necesară chirurgia plastică. Pot apare paralizii compressive, cum ar fi cele ale nervului ulnar.

Membrele inferioare. Fizioterapia pasivă este utilă pentru a preveni contractura musculară. Spasticitatea severă, cu spasme ale flexorilor sau extensorilor, poate fi tratată cu relaxante musculare cum ar fi baclofen sau injecții cu toxină botulinică.

Recuperarea. Mulți pacienți cu paraplegie traumatică sau tetraplegie își recapătă autonomia (mai ales dacă nivelul este la C7 sau inferior acestui nivel). Este necesară o unitate specializată în recuperarea spinală. Scăderea în greutate, fotoliile rulante special adaptate oferă independență. Intervențiile de transfer tendinos pot permite

prehensiunea funcțională dacă mâinile au deficit motor. O problemă poate fi disreflexia autonomă. Pacienții cu paraplegie au importante necesități practice, psihologice și sexuale.

Siringomielia și siringobulbia

Cavitatea siringomielică este o cavitate lichidiană în interiorul măduvei spinării. Siringobulbia semnifică o cavitate în trunchiul cerebral. Siringomielia este asociată frecvent cu malformația Arnold-Chiari (vezi p. 876). Anomalia foramen-ului magnum permite probabil ca undele de presiune normală a LCR să se transmită către țesuturile fragile ale măduvei cervicale și trunchiului cerebral, ceea ce determină formarea cavității secundare. Cavitatea siringomielică continuă canalul central spinal. Cavitatea siringomielică poate fi și consecința unui traumatism medular și determină leziuni secundare tardiv după ani de zile, și poate fi de asemenea determinată de tumori medulare intrinseci.

Fiziopatologie

Cavitatea expansivă intramedulară determină distrugerea progresivă a neuronilor spinotalamici, a celulelor din cornul anterior și a tracturilor corticospinale. La nivelul bulbului (siringobulbie), sunt afectați nucleii nervilor cranieni.

Tablou clinic

Cazurile asociate cu malformația Arnold-Chiari dezvoltă de obicei simptome în jurul vârstei de 20-30 ani. Caracteristică este durerea membrelor superioare exacerbată de exercițiu sau tuse. Afectarea sensibilității spinotalamice - durere și temperatură - determină arsuri și tulburări trofice nedureroase la membrele superioare. Se dezvoltă parapareza. Semnele caracteristice siringomieliei cervicale semnificative sunt următoarele (**Fig. 26.58**):

- ***o arie „suspendată" de tulburare de sensibilitate disociată*** - pierderea sensibilității spinotalamice în membrele superioare cu păstrarea sensibilității tactile superficiale
- ***pierderea reflexelor la membrele superioare***
- ***atrofii musculare*** la nivelul mâinilor și antebrațelor
- ***parapareză spastică*** - inițial ușoară
- ***semne de trunchi cerebral*** - pe măsură ce cavitatea siringomielică expansionează în trunchiul cerebral (siringobulbie) pot să apară fasciculații și atrofie lingual, paralizie bulbară, un sindrom Horner și afectarea sensibilității faciale.

Investigații și tratament

RMN evidențiază cavitatea și hernierea amigdalelor cerebeloase. Siringomielia progresează pe parcursul mai multor decade. Deteriorarea bruscă poate surveni ca urmare a unui traumatism minor sau spontan. Decompresia chirurgicală a foramenului magnum determină adesea reducerea în dimensiuni a cavității siringomielice.

Lecturi suplimentare

Ginsberg L. Disorders of the spinal cord and roots. *Pract Neurol* 2011; 11:259-267.

BOLILE NEURODEGENERATIVE

Boala neurodegenerativă reprezintă un termen general pentru afecțiuni caracterizate prin pierderea neuronală progresivă cu aspecte clinice distincte în diferite boli. Aceste afecțiuni au o frecvență crescută în populația vârstnică.

Cadranul 26.65 Teste în demență

Teste sanguine
- Hemoleucogramă completă, viteza de sedimentare a hematiilor, vitamina B12
- Ureea și electroliții
- Glicemia
- Biochimia hepatică
- Calciu seric
- TSH, T3, T4
- Serologie HIV
- Serologie pentru lues

Imagistică
- CT sau RMN cerebral

Altele - doar la pacienți selectați
- Lichidul cefalorahidian - inclusiv dozarea tau și Aβ42
- Studii genetice, ex. pentru genele BA și DFT, DH, mutații prionice
- Electroencefalografie
- Biopsie cerebrală

AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; HD, Huntington's disease.

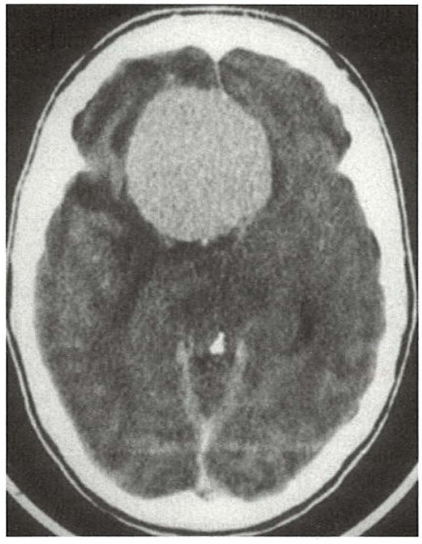


Fig. 26.59 Explorare CT ce evidențiază un meningiom frontal de dimensiuni mari manifestat prin apatie și demență frontală.

Demența

Demența este un sindrom clinic cu multiple cauze, definit prin:

- pierderea dobândită a funcției mintale superioare, afectând două sau mai multe domenii cognitive ce includ:
  - memoria episodică (achiziția de noi informații) - de obicei (dar nu întotdeauna) implicată
  - funcția limbajului
  - funcția executivă frontală
  - funcția vizuo-spațială
  - apraxia
- severitate suficientă pentru a determina un deficit semnificativ social sau ocupațional
- cronic și stabil (care îl diferențiază de delirium, care este acut și fluctuant).

Deși demența este de obicei progesivă, nu este întotdeauna așa, și poate fi reversibilă în unele cazuri. Demența privează pacienții de autonomia lor și este o povară imporantă pentru aparținători și o problemă socioeconomică majoră pentru societate în ansamblul ei.

Epidemiologie

Demența este frecventă și cu o incidență în creștere ca urmare a îmbătrânirii populației și creșterii posibilităților de diagnosticare. Vârsta este principalul factor de risc, urmată de istoricul familial.

Cadranul 26.66 Cauze de demență

Degenerative
- Boala Alzheimer
- Demența cu corpi Lewy
- Demența frontotemporală
- Boala Huntington
- Boala Parkinson
- Boli prionice, ex. Creutzfeldt-Jakob

Vasculare
- Demența vasculară
- Vasculite cerebrale (rare)

Metabolice
- Uremia
- Insuficiența hepatică

Toxice
- Alcool
- Abuzul de solvenți
- Metale grele

Deficiența de vitamine
- B12 și tiamina

Traumatice
- Traumatisme craniene severe sau repetate

Leziuni itracraniene
- Hematomul subdural
- Tumori
- Hidrocefalia

Infecții
- HIV
- Neurolues
- Boala Whipple
- Tuberculoza

Endocrine
- Hipotiroidism
- Hipoparatiroidism

Psihiatrice
- Depresia ce determină „pseudodemență"

Există o prevalență de 6% peste vârsta de 65 de ani; peste vârsta de 85 de ani, prevalența crește la 20%.

Evaluarea clinică

Există două aspecte de luat în considerare:
- Pacientul are demență?
- Aspectul deficitului cognitiv, ritmul progresiei sau manifestările asociate sunt sugestive pentru o anumită cauză? Tulburările cognitive trebuie să fie interpretate în contextul performanțelor pre-morbide estimate (ex. bazate pe competențele educaționale sau ocupaționale).

Este esențială obținerea istoricului de la partenerul de viață sau de la o rudă. Pacienții pot avea tendința de a minimiza sau nega simptomele (anosognozie) sau să privească către rude în căutarea răspunsului (semnul „întoarcerii capului"). Vezi **Cadranul 26.64** pentru elementele cheie în evaluarea istoricului.

Evaluarea clinică

Conversația cu pacientul timpul colectării datelor de istoric poate fi la fel de relevantă ca și evaluarea cognitivă formală dar mulți pacienți își ascund bine deficitele în spatele unei fațade sociale intacte.

Evaluarea cognitivă la patul pacientului

Evaluarea de tip „mini-mental state examination" (MMSE; vezi p. 805) este de obicei folosită pentru aprecierea funcției cognitive dar are limitele sale, cum ar fi lipsa relativă de sensibilitate pentru tulburările cognitive ușoare și pentru disfuncția de lob frontal, mai ales pacienții cu performanțe premorbide. Evaluarea de tip „Addenbrooke's Cognitive Examination" (ACE) este un instrument dezvoltat să compenseze deficiențele MMSE dar este suficient de scurt pentru a fi utilizat în practica clinică.

Pentru evaluarea memoriei episodice este utilă solicitarea pacienților de a oferi informații privind evenimentele recente prezentate la știri.

Domeniile cognitive individuale pot fi testate în detaliu, separat: ex. desenarea ceasului pentru funcția vizuo-spațială (lobul parietal), teste de numire și citire pentru funcția limbajului, fluența verbală, similaritatea conceptuală pentru testarea gândirii abstracte și teste de tip „stop-go" pentru control inhibitor, care constituie componente ale Frontal Assessment Battery (FAB).

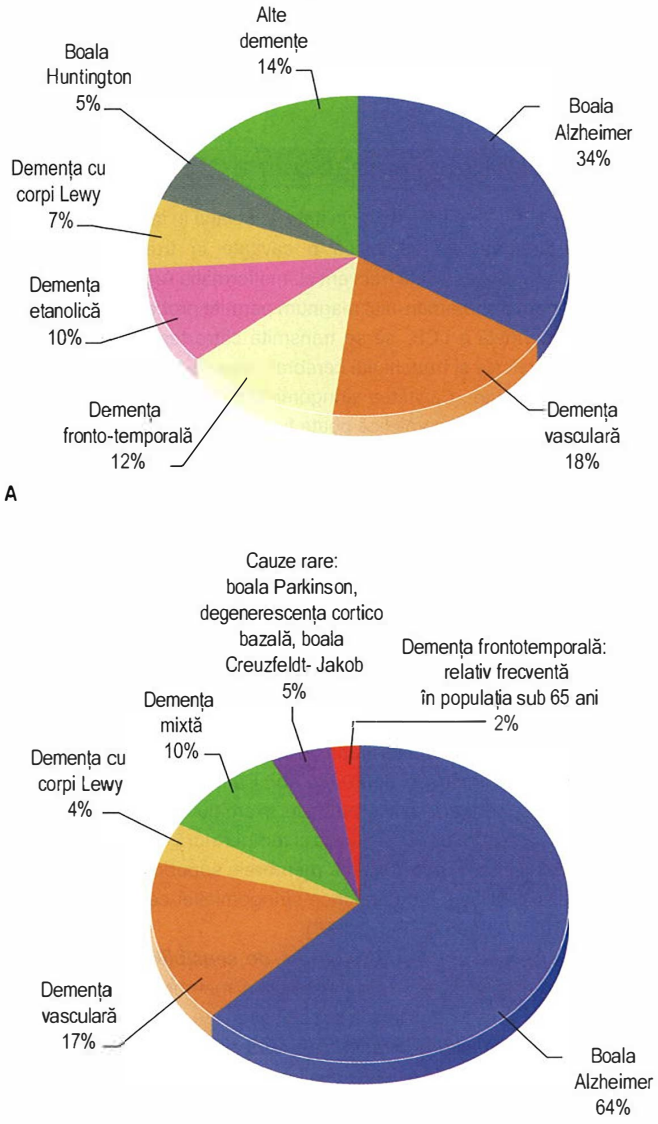


Fig. 26.60 Cauze de demență la diverse vârste. (A) Sub 65 ani. (B) La peste 65 ani. BCJ, boala Creutzfeldt–Jakob. *(Date preluate din Prince M, Knapp M, Guerchet M et al. Alzheimer's Society Dementia UK Update. London: Alzheimer's Society; 2014.)*

În cazul implicării lobului frontal, verificați prezența reflexelor primitive (semne de dezinhibiție frontală), precum reflexul de apucare, palmomentonier și bucal și comportamentul de perseverare sau utilizare.

A se testa:
- praxia membrelor – copierea gesturilor mâinii și mimarea, ex. „Arătați-mi cum vă spălați pe dinți".
- praxia orobucală, ex. „Arătați-mi cum ați sufla pentru a stinge o lumânare".

Pe lângă examinarea generală și evaluarea statusului mental, este de asemenea necesară evaluarea neurologică completă cu cercetarea, de exemplu, a prezenței edemului papilar, parkinsonismului, mioclonusului și a tulburărilor de mers.

Investigații

Examenele paraclinice (**Cadranul 26.65**) au ca scop identificarea etiologiilor tratabile și asistența în susținerea diagnosticului clinic al diferitelor feluri de demență. Pentru majoritatea pacienților, acestea ar trebui să includă:

Analize de sânge. Acestea ar trebui să includă hemoleucograma completă, dozarea vitaminei B12, a funcției tiroidiene, valorile ureei și electroliților, evaluarea funcției hepatice, a glicemiei și a VSH-ului.

Imagistică cerebrală. Examenul CT este o explorare adecvată pentru excluderea leziunilor structurale (**Fig. 26.59**), precum tumorile sau hidrocefalia. Rezoluția anatomică superioară a examenului RMN contribuie la identificarea tiparelor de atrofie cerebrală regională și astfel la diferențierea între tipurile de demență degenerativă (ex. atrofia hipocampică în boala Alzheimer (AD, Alzheimer's disease) versus atrofia de lob frontal și temporal în demența frontotemporală). Explorarea imagistică permite de asemenea evaluarea „încărcării vasculare" cerebrale. La pacienții cu tulburări cognitive este preferată întotdeauna explorarea RMN față de cea de tip CT.

Evaluarea neuropsihometrică detaliată (vezi p. 831). Aplicabilă la majoritatea pacienților, aceasta permite cuantificarea interesării relative a diferitelor domenii cognitive și poate fi utilă dacă este repetată în dinamică pentru a evalua progresia pe parcursul timpului.

Pacienții tineri (<65 ani). Poate fi necesară o investigare mai complexă. Aceasta poate include EEG, teste genetice (ex. pentru boala Huntington, pentru genele AD familial și FTD), anticorpi anti-canale de potasiu voltaj-dependente, anticorpi anti-neuronali (pentru encefalita limbică), serologia HIV și teste metabolice; în cazuri rare, poate fi necesară biopsia cerebrală.

Examinarea LCR. Măsurarea biomarkerilor proteici LCR s-au dovedit a fi utili în diferențierea între diversele tipuri de demență; de exemplu, în AD, proteina tau în LCR este crescută și Aβ42 este redus. Proteina 14-3-3 este crescută în boala Creutzefeldt-Jacob (CJD, Creutzefeld Jacob disease) și alte demențe rapid progressive, Un nou test LCR pentru proteina prionică anormală, „real-time quaking induced conversion" (rt-QUIC), s-a dovedit a avea o sensibilitate și specificitate înaltă pentru CJD.

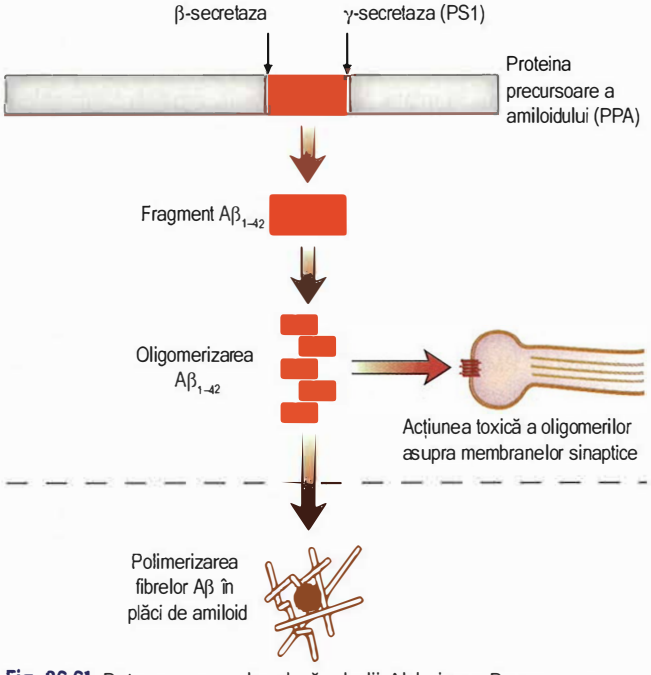


Fig. 26.61 Patogeneza moleculară a bolii Alzheimer. Procesarea moleculei proteinei precursoare a amiloidului (PPA) de către enzimele secretaze eliberează monomeri de $A\beta_{1-42}$, care reprezintă elementele de formare a plăcilor amiloide. Oligomerii Aβ pot afecta membranele sinaptice. Mutațiile PPA sau γ-secretazei (presenilina-1) determină forme genetice de boală Alzheimer. Dezechilibrul balanței dintre formarea și degradarea $A\beta_{1-42}$ este considerată a fi o problemă majoră.

Noi tehnici imagistice. Scanările cu radionuclizi ce folosesc liganzi marcați radioactivi ce se leagă direct de amiloid permit vizualizarea directă a depozitelor cerebrale de amiloid și au un potențial important pentru diagnosticul precoce și mult mai precis al AD. Imagistica de evidențiere a amiloidului începe să fie inclusă în practica clinică în unele centre specializate.

Tulburarea cognitivă ușoară

Tulburarea cognitivă ușoară (MCI, mild cognitive impairment) este o stare intermediară între cogniția normală și demență. Adesea, singura simptomatologie este reprezentată de tulburări ușoare de memorie, mai importante decât ar fi de așteptat pentru o anumită vârstă dar nu suficient de severe pentru a fi clasificate drept demență („tulburare cognitivă ușoară amnestică"). MCI poate fi o stare de predemență, din acești pacienți 10–15% pe an dezvoltând demență netă.

Cauze de demență

Există multe cauze de demență (**Cadranul 26.66**), dar de departe cea mai frecventă cauză este AD. Cauza variază în funcție de vârstă (**Fig. 26.60**).

Boala Alzheimer

Deși din punct de vedere tehnic un diagnostic definitiv poate fi făcut numai prin histopatologie, în practică aspectele clinice sunt suficient de caracteristice încât un diagnostic poate fi făcut, de obicei, cu o precizie considerabilă pe parcursul vieții, susținut de investigații diagnostice. Principalele caracteristici clinice sunt:

- ***Tulburări de memorie.*** Memoria episodică (de zi cu zi) este afectată. Există o pierdere progresivă a capacității de a învăța, reține și procesa informații noi. Există un gradient temporal caracteristic, cu conservarea relativă a memoriei îndepărtate și amnezie pentru evenimente mai recente. Pacienții se referă adesea la aceasta ca la „pierderi de memorie pe termen scurt", care se referă din punct de vedere tehnic la pierderea memoriei de lucru: ex. memoria de stocare a cifrelor, care este păstrată în AD.
- ***Limbaj.*** Acesta este de obicei afectat pe măsură ce boala evoluează. Dificultatea în găsirea cuvintelor este caracteristică.
- ***Apraxia.*** Capacitatea de a desfășura activități motorii de calitate este afectată (vezi p. 804).
- ***Agnozia.*** Există o incapacitate de a recunoaște obiecte, cum ar fi îmbrăcăminte, și locuri sau oameni.
- ***Funcția executivă frontală.*** Organizarea, planificarea și secvențierea activităților sunt afectate.
- ***Prezentare parietală.*** Poate apărea un aspect clinic ce constă în dificultăți vizuospatiale și dificultăți de orientare în spațiu și navigație. Implicarea lobului parietal este, de asemenea, văzută ca o caracteristică ulterioară în prezentări mai tipice.
- ***Atrofie corticală posterioară (PCA, posterior cortical atrophy).*** Aceasta este cea mai puțin comună prezentare a AD cu dezorientare vizuală datorită implicării inițiale a lobilor occipitali și regiunilor occipitopariele. Pacienții au simptome vizuale complexe care pot fi dificil de descris; ei spun adesea că este mai ușor pentru a vedea obiectele la distanță decât de aproape. Memoria este inițial bine conservată.
- ***Personalitate.*** Spre deosebire de alte demențe, cum ar fi demența frontotemporală, personalitatea de bază și comportamentul social rămân intacte până în stadia tardive ale AD.
- ***Anosognozie.*** Lipsa de recunoaștere de către pacientia dificultăților lor este comună; aceștia pot fi reticenți în a solicita asistență medicală, dar să fie aduși la clinică de către un membru al familiei.
- ***Evolutie in timp.*** Debutul este insidios și de multe ori inițial nu e observat de către membrii familiei. Progresia este treptată, dar

inexorabil pentru un deceniu sau mai mult, în final cu deficite severe în mai multe domenii cognitive.

- ***Simptome non-cognitive tardive.*** Se poate dezvolta mioclonus, uneori urmat de convulsii (cortexul este sediul principal al patologiei). Inversarea ciclului somn-veghe și incontinența pot deveni probleme majore pentru îngrijitori. Funcția motorie este de obicei prezervată, astfel încât pacienții sunt capabili sa se rătăcească și să se piardă. Înghițirea poate deveni afectată, ducând la pneumonie de aspirație – adesea un eveniment terminal.

Investigații

RMN-ul arată de obicei atrofie caracteristică a structurilor lobului temporal mezial, inclusiv hipocamp, progresând în cele din urmă la atrofie cerebrală generalizată. Imagistica poate fi normală în stadiile incipiente, iar atrofia regională selectivă este observată în variantele AD, ar fi „prezentările posterioare", de exemplu PCA cu atrofie a lobului occipital. Anomaliile caracteristice RMN și de testare psihometrică sunt suficiente pentru a pune diagnosticul dacă imaginea clinică este sugestivă (o tulburare cognitivă amnestică progresivă la o persoană în vârstă). Măsurarea LCR tau și β-amiloid este utilă în cazurile de dificultate diagnostică, dar care nu sunt încă disponibile pe scară largă (vezi mai sus).

Anatomie patologică moleculară și etiologie

Deși cauza AD nu este încă cunoscută, o mare parte din patologia moleculară este acum elucidată. Semnele distinctive patologice sunt:

- Depunerea β-amiloidului (Aβ) în plăcile amiloide din cortex.
- Modificări structurale și conformaționale ale proteinei tau, adică hiperfosforilarea și formarea filamentelor elicoidale pereche, care sunt blocurile de legare ale ghemurilor neurofibrilare. Aceste agregate de proteine afectează sinapsele și în cele din urmă conduc la moartea neuronală. Modificările patologice cerebrale timpurii, inclusiv depunerea Aβ, preced cu până la 25 de ani simptomele clinice și diagnosticul.

Depozitele de amiloid pot fi, de asemenea, prezente în vasele de sânge cerebrale, ceea ce duce la angiopatie amiloidă. Proteina precursoare a amiloidului (APP, amyloid predursor protein) este prelucrată de enzimele de tip secretază pentru a forma monomeri patogeni $A\beta_{1-42}$, care polimerizează în plăci amiloide (**Fig. 26.61**).

Apare un deficit colinergic în porțiunea bazală a encefalului și poate explica răspunsul terapeutic la medicamentele inhibitoare de colinesteraza.

Genetica AD

O rudă de gradul întâi cu AD conferă un risc dublu de a dezvolta AD pe parcursul vieții. Există forme rare autosomale dominante monogenice cu debut precoce de AD familială cu penetranță ridicată, cauzate de mutații în gene specifice; luate împreună, acestea reprezintă doar 1% din cazurile de AD.

Alte gene. Alela E4 a genei apolipoproteinei E conferă un risc crescut de AD (risc mai mare de 2–3 ori pentru AD), mai ales dacă două copii ale alelei E4 sunt moștenite (risc mai mare de 6–8 ori). Mai multe alte gene candidate au fost identificate ca factori de risc pentru AD în studiile de asociere pe genom.

Proteină precursoare a amiloidului (APP). Mutațiile punctuale ale genei APP pot provoca AD, iar prezența a trei copii ale genei *APP* pe cromozomul 21 în cazul pacienților cu sindrom Down este responsabilă pentru incidența ridicată a AD în această afecțiune.

Presenilina (PS)-1 și 2. Mutațiile acestor gene afectează funcția enzimei γ-secretază (vezi Fig. 26.61). Mutațiile *PS1* reprezintă 50% din formele monogenice de BA. Genele *PS1/2* și *PPA* pot fi secvențiate pentru mutații în cazuri selectate cu debut precoce cu antecedente familiale.

Factorii de risc din mediul înconjurător

Vârsta este principalul factor de risc pentru AD, deoarece incidența crește exponențial odată cu vârsta. TCC și factorii de risc vascular, de asemenea, cresc riscul de AD. Studiile epidemiologice arată că administrarea de medicamente antiinflamatoare pe o perioadă lungă de timp poate conferi o anumită protecție.

Demența cu corpi Lewy și demența din boala Parkinson

Demența cu corpi Lewy (DLB, dementia with Lewy bodies) se caracterizează prin apariția precoce a halucinațiilor vizuale, cogniției fluctuante cu variație în atenție și vigilență, tulburări de somn (în special tulburări de somn REM), disautonomie și parkinsonism. Halucinațiile vizuale iau adesea forma unor oameni sau animale sau a sentimentului de prezență („halucinații extracampine"). Pierderea memoriei poate fi absentă în stadiile incipiente. Apar iluzii și pierderea tranzitorie a conștienței. Corpii Lewy, incluziuni care conțin agregate ale proteinei α-sinucleină descrișii pentru prima dată în boala Parkinson, se găsesc în cortex.

În DLB, domină caracteristicile cognitive; parkinsonismul poate apărea mai târziu și este de obicei o formă ușoară. În demența din boala Parkinson (PDD, Parkinson disease dementia), problemele cognitive sunt o caracteristică tardivă, care apare la cel puțin 1 an după debut și, de obicei, după vârsta de 75 de ani. Ambele afecțiuni pot răspunde la inhibitori de colinesteză. Pacienții cu PDD pot fi foarte sensibili la medicamente neuroleptice având o agravare dramatică.

Demența vasculară

Această cauză comună de demență se datorează diferitelor mecanisme, inclusiv demență multi-infarct, boala vaselor mici cerebrale și demența post-accident vascular cerebral. Cele mai multe demențe vasculare sunt de cauză mixtă. Demența vasculară se distinge de AD prin caracteristicile sale clinice și imagistice. Demența poate fi progresivă și similară cu AD. Există uneori un istoric de AIT, sau demența apare după o succesiune de evenimente cerebrovasculare, sau are o evoluție în trepte. Apraxia mersului, semnele piramidale și incontinența urinară sunt alte caracteristici comune. Boala vaselor mici difuză observată la RMN este constatarea tipică și poate produce o varietate de deficite cognitive, reflectând sediul leziunilor ischemice.

Demența frontotemporală

Demența frontotemporală (FTD, frontotemporal dementia) este termenul utilizat pentru a descrie un grup de tulburări neurodegenerative caracterizate prin atrofie asimetrică a lobului frontal și a lobului temporal la RMN și la examinarea postmortem (numită și ***boala Pick***). Debutul este, de obicei, sub vârsta de 65 de ani și există adesea un istoric familial. FTD este considerabil mai puțin frecventă decât AD, prevalența fiind de aproximativ 10 la 100.000 înainte de vârsta de 65 de ani. Există trei prezentări distincte, în funcție de regiunea anatomică care este afectată mai întâi.

Prezentarea frontală. Această ***variantă comportamentală*** se caracterizează prin schimbarea personalității, indiferență emoțională, apatie, dezinhibare, neglijență și schimbare comportamentală cu păstrarea intactă a memoriei episodice.

Prezentările temporale. Afazia primară progresivă se caracterizează prin afectarea progresivă a funcției limbajului. Implicarea lobului temporal stâng produce „demență semantică", cu vorbire fluentă relativ lipsită de semnificația conținutului și dificultate progresivă de înțelegerea semnificației cuvintelor (ex. un pacient poate răspunde la întrebarea MMSE „Ce anotimp este?" întrebând „Ce este un sezon?"). A doua prezentare de lob temporal este ***afazia***

non-fluentă progresivă datorată atrofiei peri-sylviene, cu pierderea fluenței verbale și a vorbire din ce în ce mai telegrafică.

Prezentările frontale și temporale se îmbină în cele din urmă pe măsură ce declinul cognitiv devine mai important.

Anatomie patologică

Aproximativ 25% din cazuri sunt familiale, asociate cu mutații în genele tau și progranulinei sau expansiunea repetării hexanucleotidelor în gena *C9ORF72*. Patologia caracteristică constă în depunerea de proteine agregate anormal: tau fosforilată, proteina 43 de legare a ADN-ului cu răspuns transactiv (TDP-43) sau fuzionată în sarcom (FUS). Zece la sută dintre pacienți au sindroame de suprapunere cu boala neuronului motor sau tulburări parkinsoniene, cum ar fi paralizia supranucleară progresivă. Nu există vindecare sau tratament specific în prezent.

Bolile prionice, inclusiv boala Creutzfeldt-Jakob

Bolile prionice (vezi p. 535) sunt tulburări neurodegenerative transmisibile cu o perioadă lungă de incubație, cauzate de acumularea proteinei prionice native pliată anormal (PrP^c). Plierea anormală și modificarea conformației PrP^c este cauzată fie de expunerea la izoforma pliată anormal a proteinei (PrP^{sc}), fie de mutații ale genei PrP (*PRNP*), ducând la acumularea toxică de PrP^{sc} ca amiloid în foi beta-pliate. Rezultă leziuni ale celulelor neuronale și modificări „spongiforme" cerebrale (vezi p. 535), corelația clinică fiind o demență rapid progresivă în majoritatea cazurilor.

Boala Creutzfeldt-Jakob

Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD) este cea mai frecventă boală prionică la om, echivalentul animal fiind encefalopatia spongiformă bovină (BSE, bovine spongiform encephalopathy) la bovine și scrapia la ovine. CJD poate fi sporadică, iatrogenă sau familială.

CJD sporadică este forma cea mai comună, care apare peste vârsta de 50 de ani, cu o incidență de aproximativ 1 la un milion. Se crede că se datorează mutațiilor somatice spontane în gena PRNP sau modificării conformaționale stocastice în PrPc la PrPsc cu un „efect de domino" ulterior ce induce plierea anormală în alte molecule PrP. O demență rapid progresivă duce la deces în termen de 6 luni de la debut. Declinul cognitiv rapid progresiv ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea de CJD. Prezența mioclonusului este, de asemenea, un indiciu clinic (prezent în 90%). Sunt în studiu noi forme de tratament cu anticorpi monoclonali.

CJD iatrogenă se transmite de la instrumente neurochirurgicale (prionii sunt rezistenți la sterilizare), material de transplant (ex. grefe corneene) și hormon de creștere hipofizar cadaveric recoltat de la pacienții cu CJD sau cu CJD presimptomatică. CJD iatrogenă are o perioadă lungă de incubație, de mai mulți ani.

CJD familială (rară) este asociată cu mutații ale genei PRNP. De asemenea, pot apărea alte fenotipuri clinice, cum ar fi ***insomnia familială fatală.***

CJD variantă

CJD variantă (vCJD, variant CJD) a fost remarcată pentru prima dată în Marea Britanie în 1995. Pacienții cu vCJD sunt mai tineri decât cazurile sporadice, cu o vârstă medie de 29 de ani. Simptomele precoce sunt neuropsihiatrice, urmate de ataxie și demență cu mioclonus sau coree. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie amigdaliană, dar a fost dezvoltat un test sanguin sensibil. vCJD are o evoluție mai lungă decât CJD sporadice – până la câțiva ani. vCJD și BSE sunt cauzate de aceeași tulpină de prion, dând naștere speculației că a avut loc transmiterea de la lanțul alimentar animal la cel uman: adică infecția de la bovinele infectate cu BSE la om (vezi p. 535). Transmiterea prin transfuzie de sânge poate avea loc, de asemenea. Majoritatea pacienților cu vCJD și CJD sporadice au un polimorfism specific la codonul 129 a genei PRNP care duce la susceptibilitate.

Alte tipuri de demență

Alte tulburări neurodegenerative pot include demența ca una dintre manifestările lor clinice. De exemplu, degenerarea corticobazală (CBD, corticobasal degeneration), paralizia supranucleară progresivă (PSP, progressive supranuclear palsy) și demența pot fi o caracteristică a unei serii de tulburări genetice și metabolice, cum ar fi boala Huntington (vezi p. 862) și leucodistrofia.

Tratamentul demenței

Rareori este identificată o cauză reversibilă pentru demență, cum ar fi hidrocefalia cu presiune normală sau meningiomul frontal. Alte tulburări, cum ar fi encefalita limbică sau depresia severă, pot mima demența și trebuie depuse toate eforturile pentru a distinge aceste afecțiuni tratabile de demența degenerativă.

Tratamentul este de susținere, pentru a păstra demnitatea și de a oferi îngrijire pentru cât mai mult timp posibil în mediul familiar de acasă. Povara bolii cade frecvent asupra rudelor. Specialiștii în asistență medicală clinică pentru pacienții cu demență formează o parte centrală a echipei multidisciplinare.

Măsuri generale. Unele dovezi sugerează că participarea la activități cognitive solicitante la vârste înaintate poate proteja împotriva demenței sau întârzie debutul acesteia. Dozele mari de vitamine B pot încetini, eventual, conversia de la MCI la AD la pacienții cu niveluri peste medie de homocisteina-aminoacid. Există unele dovezi recente care susțin utilizarea de vitamina E pentru a încetini progresia.

Medicamente de ameliorare a funcției cognitive. Acestea au un beneficiu simptomatic modest în AD, echivalent cu o creștere de 1–2 puncte pe MMSE. Ele nu sunt medicamente de modificarea bolii, astfel încât nu încetinesc și nici nu previn progresia. Deși au existat unele dispute cu privire la rolul acestor medicamente, ele ajută pacienții fiind în măsură să prelungească independența și să-i determine să rămână la domiciliu pentru mai mult timp decât daca nu ar urma acest tratament.

Inhibitorii de colinesterază (donepezil, rivastigmina și galantamina) cresc nivelul cerebral de acetilcolina prin inhibarea acetilcolinesterazei SNC. Pacienții cu AD au un deficit colinergic central. Există, de obicei, o îmbunătățire redusă, dar semnificativă a memoriei, cogniției și funcționalității. Inhibitorii colinesterazei sunt, de asemenea, eficiente în LBD și în demența din boala Parkinson, dar nu în FTD sau demența vasculară. Efectele secundare, în special simptomele gastro-intestinale colinergice, pot fi o problemă. Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuat un ECG pentru a exclude deficitele de conducere cardiacă.

Memantina este un antagonist al receptorilor NMDA. Este utilizată în AD moderată sau severă sau în cazul în care inhibitorii colinesterazei nu sunt tolerați. Există unele dovezi că folosirea combinației de memantină și inhibitori de colinesteraza este mai bună decât dacă sunt utilizate în monoterapie. Este, în general, bine tolerată.

Probleme psihice și comportamentale. Depresia este frecventă în demență și poate fi dificil de distins de simptomele de demență, cum ar fi apatia și deteriorarea funcției cognitive. Încercarea unui tratament antidepresiv este adecvată în cazul în care se suspectează depresia. Distingerea între pseudo-demență depresivă și demență organică poate fi dificilă, dar este crucială. Tulburările de comportament (ex. din cauza agitației sau a iluziilor) și halucinațiile pot apărea în stadiul avansat al bolii. Utilizarea medicamentelor antipsihotice este asociată cu un risc semnificativ crescut de accident vascular cerebral la pacienții cu demență și trebuie utilizate numai în ultimă instanță.

Medicamente în dezvoltare. Cea mai mare nevoie este de terapii de modificare a bolii care opresc sau încetinesc progresia în stadiul incipient

al bolii, înainte ca deteriorarea neuronală ireversibilă semnificativă să se fi acumulat. Tratamentele potențiale în dezvoltare includ terapii anti-amiloide, cum ar fi anticorpii monoclonali direcționați împotriva Aβ și inhibitorii enzimelor secretază care procesează APP în fragmente Aβ.

Probleme financiare și juridice. Pacienții pot dori să realizeze o împuternicire (în cazul în care își păstrează capacitatea mentală de a face acest lucru în termeni juridici) pentru a permite unui soț sau rudă să se ocupe de afacerile lor financiare în numele lor, atunci când își pierd capacitatea de a face acest lucru. Pacienții și îngrijitorii pot avea dreptul la compensații financiare de stat.

Conducere auto. După un diagnostic de demență, pacienții din Marea Britanie au obligația de a informa autoritățile (DVLA, Driver and Vehicle Licensing Authority), care pot solicita o evaluare a siguranței privind dreptul de a conduce.

Lecturi suplimentare

Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015; 386: 1672–1682.
Mitchell SL. Advanced dementia. *N Engl J Med* 2015; 372:2533–2540.
O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386:1698–1706.
Walker Z, Possin KL, Boeve BF et al. Lewy body dementias. *Lancet* 2015; 386:1683–1697.

Fig. 26.62 Neurofibrom plexiform.

Boala neuronului motor

Boala neuronului motor (BNM) este o afecțiune invalidantă care provoacă slăbiciune progresivă și în cele din urmă deces, de obicei ca urmare a unei insuficiențe respiratorii sau a pneumopatiei de aspirație. Este relativ rară, cu o incidență anuală de 2/100.000 locuitori. Caracterizează de obicei persoanele între 50 și 75 de ani. Sub 70 ani, bărbații sunt afectați mai des decât femeile. Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este termenul cel mai frecvent utilizat pentru BNM în unele țări.

Patogeneză

BNM afectează predominant neuronii motori centrali si periferici ai măduvei spinării, nucleii motori ai nervilor cranieni și cortexul. Cu toate acestea, alte sisteme neuronale pot fi, de asemenea, afectate; 5% din pacienți pot dezvolta demență fronto-temporală (DFT) (vezi p. 883) și până la 40% au unele tulburări cognitive cuantificabile de lob frontal. BNM este de obicei sporadică și de cauză necunoscută, fără factori de risc sau de mediu stabiliți. Incluziunile citoplasmatice ubiquitinate care conțin proteinele de procesare ARN TDP-43 și FUS sunt markerii patologici întâlniți în axoni, ceea ce indică faptul că agregarea proteinei poate fi implicată în patogeneză, la fel ca în cazul altor tulburări neurodegenerative. Deteriorarea neuronală oxidativă și excitotoxicitatea glutamat-mediată au fost de asemenea implicate în patogeneză.

Între 5% și 10% din cazurile de BNM sunt familiale și au fost identificate mutații ale enzimei superoxid dismutaza a radicalilor liberi (SOD-1) și a unui număr de alte gene, inclusiv TDP-43 și FUS.O expansiune repetată a hexanucleotidei GGGGCC în gena C9ORF72 pe cromozomul 9 reprezintă o proporție semnificativă a cazurilor familiale de overlap BNM-DFT.

Tablou clinic

Se descriu patru modele clinice principale. Aceste prezentări diferite se combină de obicei pe măsură ce BNM progresează. Sistemul senzitivo-senzorial nu este implicat și astfel nu apar simptome senzitive, cum ar fi amorțeala, furnicăturile și durerea.

- ***Scleroza laterala amiotrofică (SLA).*** Aceasta este prezentarea clasică paraneoplazică cu implicarea simultană a neuronilor motori centrali si periferici, de obicei la un membru, cu extindere treptată la alte membre și la mușchii trunchiului. Imaginea tipică este aceea a slăbiciunii și atrofiei musculare focale progresive (ex. la o mână), cu fasciculații musculare datorate activării spontane a unităților motorii anormal de mari, formate de axoni supraviețuitori care se ramifică pentru a inerva fibrele musculare care și-au pierdut controlul nervos.Crampele sunt un simptom comun, dar nespecific. Examinarea dezvăluie adesea semne de afectare a neuronilor motori centrali, cum ar fi reflexele exagerate (un reflex exagerat într-un mușchi atrofiat este un semn clasic), reflex cutanat plantar în extensie (semn Babinski) și spasticitate. Uneori, o para pareză spastică asimetrică este simptomul dominant (afectarea neuronului motor central), iar caracteristicile neuronului motor periferic apar ulterior, după câteva luni. Progresia continuă a semnelor și simptomelor de-a lungul lunilor permite confirmarea diagnosticului suspectat inițial.
- ***Atrofia musculară progresivă.*** Reprezintă o afectare a neuronilor motori periferici, cu slăbiciune progresivă, atrofie musculară și fasciculații, începând de obicei la un membru și extinzându-se treptat cu implicarea altor nervi spinali adiacenți.
- ***Paralizie bulbară și pseudobulbară progresivă (20%).*** Sunt inițial implicați nucleii motori ai nervilor cranieni bulbari și conexiunile lor supranucleare. Disartria, disfagia, regurgitarea nazală a lichidelor și tulburările respiratorii sunt simptomele suggestive afectării. O limbă cu fasciculații, cu mișcări lente și rigide, este patognomonică pentru o paralizie bulbară mixtă. În paralizia pseudobulbară poate apărea incontinență emoțională cu râsul și plânsul patologic.
- ***Scleroza laterală primară (rară, 1-2%).*** Aceasta este cea mai puțin obișnuită formă de BNM și se limitează la neuronii motori centrali, determinând o tetrapareză lent progresivă și o paralizie pseudobulbară.

Diagnostic

Diagnosticul este în mare parte clinic. Nu există teste de diagnostic, dar investigațiile permit excluderea altor tulburări și pot confirma implicarea subclinică a grupelor musculare, cum ar fi mușchii paraspinali. EMG confirmă degenerarea neuronilor motori periferici.

Spondiloza cervicală care generează radiculopatie cu mielopatie (semne ale neuronului motor central și periferic) poate provoca dificultăți de diagnostic. Neuropatii motorii, cum ar fi neuropatia motorie multifocală, pot fi confundate, de asemenea, cu BNM (vezi p. 889).

Prognostic și tratament

Supraviețuirea mai mult de 3 ani este neobișnuită, deși există cazuri rare de BNM care supraviețuiesc timp de un deceniu sau mai mult.

Niciun tratament nu influențează substanțial evoluția bolii. Riluzolul, un blocant al canalului de sodiu care inhibă eliberarea glutamatului, încetinește ușor progresia, crescând în medie speranța de viață cu 3–4 luni. Suportul ventilator neinvaziv și alimentarea printr-o gastrostomie ajută la prelungirea supraviețuirii. Pacienții trebuie susținuți de o echipă multidisciplinară de specialitate cu acces la îngrijiri paliative și de asistent medical specializat în nursing.

Lecturi suplimentare

Atarashi R, Satoh K, Sano K et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17:175–178.
Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893–903.
National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NG97; NICE 2011; http://www.nice.org.uk.
Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; 364:2227–2234.
Prince M, Knapp M, Guerchet M et al. *Dementia UK: Update*. London: Alzheimer's Society; 2014.
Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:329–344.
Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013; 347:f4827.

AFECȚIUNILE CONGENITALE

Paraliziile cerebrale

Paralizia cerebrală (PC) este un termen umbrelă care cuprinde diverse afecțiuni care apar la naștere sau în copilărie și sunt caracterizate de deficite motorii ne-progresive. Este cea mai frecventă formă de dizabilitate fizică în copilărie și cu supraviețuire la vârsta adultă. O varietate de cauze cerebrale intrauterine și neonatale poate provoca PC, inclusiv prematuritatea și complicațiile sale, hipoxie, infecții intrauterine și icterul noului născut. În multe cazuri, nu poate fi identificată nicio cauză specifică.

Tablou clinic

Abaterea de la reperele unei dezvoltări psiho-motorii normale a sugarului si copilului mic reprezintă elemente de diagnostic pentru paralizia cerebrală infantilă. Sindroamele motorii specifice pot deveni evidente mai târziu în copilărie sau, mai rar, în viața adultă.

- ***Diplegia spastică*** – spasticitatea membrelor inferioare, cu mers forfecat.
- ***Paralizia cerebrală cu atetoză*** (vezi p. 862).
- ***Hemipareza infantilă*** – poate fi remarcată la naștere sau mai târziu. Un emisfer cerebral este hipotrofic generând hemipareză şi atrofia membrelor contralaterale.
- ***Paralizia cerebrală cu ataxie si distonie***
- ***Co-morbidități*** – în special epilepsia și dificultățile de învățare, care sunt comune și cel puțin la fel de invalidante precum deficitul motor.

Disrafismul

Lipsa fuziunii normale a tubului neural fetal duce la un grup de anomalii congenitale. Deficitul de folat în timpul sarcinii este contributiv și de aceea trebuie administrate suplimente orale (vezi p. 1242). Medicamentele antiepileptice, cum ar fi valproatul, sunt de asemenea implicate (vezi p. 856). Dacă există soluție de continuitate tegumentară, sau infecții de vecinătate cum ar fi de la un sinus către spațiul subarahnoidian, poate apărea o meningită bacteriană.

- ***Meningoencefalocelul*** implică protruzia cerebrală și a meningelor printr-un defect de închidere a craniuluipe linia mediană; protruzionarea poate fi minoră sau masivă.
- ***Spina bifida*** reprezintă defectul fuziunii tubului neural lombosacrat. Apar mai multe variante clinice.
- ***Spina bifida occulta*** reprezintă defectul izolat al fuziunii arcului vertebral (de obicei lombar), adesea văzută incidental pe razele X (3% din populație). O hiperpigmentare sau pilozitate sacrată pot sugera anomalia; de obicei lipsesc semnele clinice.
- Meningomielocelul poate însoți spina bifida.

Meningomielocelul este constituit din elemente ale măduvei spinării și rădăcinilor nervilor lombosacrați în cadrul unui sac meningeal care herniază printr-un defect vertebral. În cazuri grave, membrele inferioare sunt paralizate (parapareză) și există tulburări sfincteriene. Meningocelul este un defect meningeal izolat, care trebuie închis în primele 24 de ore după naștere.

Lecturi suplimentare

Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet* 2014; 383:1240–1249.
Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377:942–955.
Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72:257–268.

AFECȚIUNILE NEUROGENETICE

Aproximativ 80% din 20.000–30.000 de gene umane prezintă o expresie la nivel cerebral. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că dintre cele 5.000 de boli cu transmitere Mendeliană, o proporție ridicată sunt tulburări neurologice. Au fost identificate câteva sute de gene ale bolilor neurologice, iar testarea genetică moleculară face parte din procesul de diagnostic neurologic. Multe dintre aceste afecțiuni sunt prezentate în secțiunile din acest capitol.

Sindroamele neurocutanate

Neurofibromatoza tip 1 (boala von Recklinghausen)

Una dintre cele mai frecvente afecțiuni neurogenetice, neurofibromatoza tip 1 (NF-1) are o prevalență de 1 la 3.000. Transmiterea este dominant autosomală, dar 50% din cazuri se datorează mutațiilor noi, fără antecedente familiale. Proteina implicată se numește neurofibromină 1. NF-1 se caracterizează prin mai multe neurofibroame cutanate și zone pigmentate (pete café-au-lait, vezi p. 685, pistrui axilari și noduli Lisch ai irisului). Neurofibroamele apar din teaca neurilemei.

Neurofibroamele pielii sunt sub formă de noduli moi subcutanați, uneori pedunculați (vezi p. 685). Ei cresc în număr de-a lungul vieții.Neurofibromele plexiforme (**Fig. 26.62**) se pot dezvolta pe nervii mari și pe rădăcinile nervoase proximale, uneori implicând măduva spinării.Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală dacă apar simptome de compresiune. Tulburări asociate includ: dificultăți de învățare, transformarea malignă a neurofibroamelor și anomalii osoase, inclusiv scolioza și displazia fibroasă.

Neurofibromatoza tip 2

Neurofibromatoza tip 2 (NF-2) este mai puțin frecventă decât NF-1. Transmiterea genetică este de asemenea dominant autosomală; produsul genic, merlin sau schwanomin, este o proteină citoscheletică. Se descriu o varietate de tumori neurale:

- neurinomul de acustic (adesea bilateral) în 90% din cazuri
- meningioame

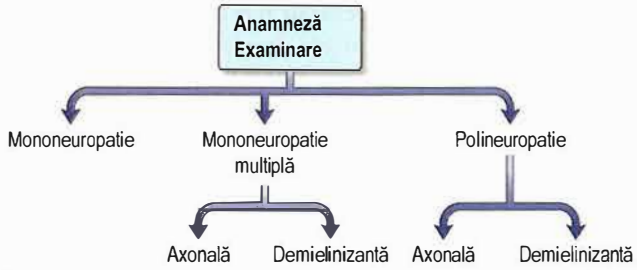


Fig. 26.63 Neuropatii periferice. Tipul neuropatiei (axonal sau demielinizant) poate fi evaluat prin studii electrofiziologice (vezi p. 829).

- glioame (inclusivgliomul de nerv optic)
- neurofibroame cutanate (30%).

Scleroza tuberoasă

Caracteristicile acestei rare afecțiuni multisistemice cu transmitere autosomal dominantă includ adenomul sebaceu, tumorile renale și hiperplazia glială cerebrală (tuberculii corticali și nodulii subependimali). Epilepsia (70%) si tulburările de învățare (50%) sunt complicații frecvente.

Boala Von Hippel-Lindau

Această afecțiune rară este cu transmitere dominantă. Se dezvoltă hemangioblastoame cerebeloase, spinale și retiniene care pot fi îndepărtate chirurgical. De asemenea, pot apărea tumori – carcinomul renal și feocromocitoame. Uneori apare policitemia.

Ataxiile spinocerebeloase

O mare varietate de tulburări genetice determină ataxia cerebeloasă ca unică sau predominantă trăsătura clinică. Multe se datorează inserțiilor repetate de trinucleotide (vezi p. 29).

Ataxia cu debut precoce

Majoritatea ataxiilor genetice de la începutul copilăriei (<20 de ani) sunt recesiv autosomale. Ataxia Friedreich este de departe cea mai frecventă formă, cauzată de o expansiune repetată a trinucleotidelor GAA în gena frataxinei (implicată în metabolismul fierului mitocondrial). Debutul este la adolescență, cu dificultate progresivă de mers din cauza ataxiei cerebeloase și a neuropatiei senzoriale. Caracteristicile asociate includ scolioza, cardiomiopatia, atrofia optică, areflexia și diabetul.

Ataxia telangiectazia și ataxia cu deficiență de vitamina E sunt alte forme mai rare de ataxie cu transmitere autosomal recesivă.

Ataxia cu debut tardiv

Ataxiile genetice apărute la vârstă adultă (>20 de ani) sunt cu transmitere dominantă și există aproximativ 30 de forme genetice diferite, multe cauzate de repetarea trinucleotidelor CAG. Există trei categorii principale de ataxie cerebeloasă autosomal dominantă (ACAD):

- ***ACAD-1:*** ataxie progresivă cu caracteristici suplimentare variabile, incluzând neuropatie periferică, semne piramidale și extrapiramidale și afectare cognitivă. ACAD-1 este cauzată de mutații la locusurile SCA1–3.
- ***ACAD-2:*** ataxie progresivă cu distrofie maculară. ACAD-2 este rară și implică gena *SCA7*.
- ***ACAD-3:*** ataxie „pură" cu debut tardiv la adulți. ACAD-3 este asociată cu gena SCA6 în 50%din cazuri. Fenocopiile non-genetice trebuie excluse.

Cadranul 26.67 Compresia nervului sau entrapment

Nerv	Entrapment/nivelul compresiei
Median	Tunel carpian (pumn)
Ulnar	Tunel cubital (cot)
Radial	Șantul spiral al humerusului
Interososul posterior	Mușchiul supinator (antebraț)
Cutanat lateral al coapsei	Ligamentul inghinal
Peroneal comun	Gâtul fibulei
Tibial posterior	Tunel tarsal (retinaculum flexor al piciorului)

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Bolile neurologice pot însoți afecțiunile maligne, în absența metastazelor. Aceste sindroame paraneoplazice sunt asociate cu anticorpi antineuronali, despre care se crede că sunt implicați în generarea de semne și simptome. Au fost descriși numeroși anticorpi anti-neuronali.

Tabloul clinic include:

- neuropatia senzitivo-motorie (vezi p. 895)
- sindrom miastenic-miopatic Lambert-Eaton (LEMS, vezi p. 889) și miastenia gravis cu timom
- variante ale bolii neuronului motor (vezi p. 885)
- parapareza spastică (vezi p. 879)
- sindromul cerebelos (vezi p. 820)
- encefalita limbică (vezi p. 871)
- sindromul paraneoplazic al omului rigid (vezi p. 897).

Sindromul neurologic precede, de obicei, argumentele clinice ale neoplasmului: adesea un carcinom bronșic cu celule mici sau cancer de sân sau ovarian. Diagnosticul se bazează pe tiparul clinic și profilul anticorpilor. Neuroimagistica este de obicei normală. Tratamentul este adesea nesatifăcător.

AFECȚIUNILE NERVILOR PERIFERICI

Mecanismele de afectare ale nervilor periferici

Nervii periferici constau din două structuri principale: corpul neuronului cu prelungirea axonală și teaca de mielină, care este produsă de celulele Schwann între fiecare nod Ranvier (vezi **Fig. 26.1**). Vascularizația se realizează prin vasa nervorum. Mai multe mecanisme, unele coexistente, pot provoca leziuni nervoase.

Demielinizarea

Deteriorarea celulelor Schwann duce la perturbarea mielinizării. Aceasta determină o încetinire accentuată a conducerii nervoase, observată, de exemplu, în sindromul Guillain-Barré și în multe neuropatii genetice.

Degenerarea axonală

Deteriorarea axonului face ca fibra nervoasă să se degradeze retrograd, de la periferie spre corpul celular. Viteza de conducere rămâne inițial normală (comparativ cu demielinizarea), deoarece continuitatea axonală este menținută în fibrele supraviețuitoare. Degenerarea axonală apare de obicei în neuropatii toxice. O gamă largă de afecțiuni toxice și metabolice afectează nervii periferici, deoarece axonii lor lungi (care necesită transportul celular al proteinelor din corpul celular la terminatiile nervoase) genereaza o vulnerabilitate particulară. Aceasta explică conceptul de neuropatie dependentă de lungime, în care axonii cei mai lungi sunt cei mai vulnerabili distal (până la degetele de la picioare).

Compresiunea

Demielinizarea focală în punctul de compresie determină perturbarea conducerii nervoase. Acest lucru apare în mod obișnuit în neuropatii de compresiune, cum ar fi sindromul tunelului carpian.

Ischemia

Microinfarcte în vasa nervorum apar în diabet şi diferite tipuri de arterite cum ar fi poliarterita nodosa și granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (vezi p. 991). Degenerarea walleriană cu încetinirea conducerii nervoase are loc distal de infarct.

Infiltrația

Infiltrarea nervilor periferici are loc de către celulele inflamatorii din lepră și granuloame, cum ar fi sarcoidul, și de celulele neoplazice.

Regenerarea fibrelor nervoase

Regenerarea se produce prin remielinizare – celulele Schwann produc noi teci de mielină în jurul unui axon – sau prin creşterea axonală din mugurele axonal. Creşterea axonală are loc până la 1 mm/zi.

Tipuri de boli ale nervilor periferici

(vezi **Fig. 26.63**)

- ***Neuropatia*** reprezintă un proces patologic care afectează unul sau mai mulți nervi periferici.
- ***Mononeuropatia*** reprezintă un proces patologic care afectează un singur nerv.
- ***Mononeuropatia multiplex*** definește afectarea izolată a unui nerv în diverse regiuni.
- ***Polineuropatia*** definește o afectare difuză, simetrică, care începe de obicei periferic. Evoluția poate fi acută, cronică, staționară, progresivă, recidivantă sau spre recuperare. Polineuropatiile sunt motorii, senzoriale, senzitivo-motorii și autonome.Acestea sunt clasificate în general în tipuri demielinizante și axonale, în funcție de predominanța procesului patologic principal. Adesea sunt o combinatie de mecanismde demielinizare şi degenerare axonală, imposibil de separat clinic. Multe boli sistemice provoacă neuropatii. Pierderea reflexelor osteo-tendinoase este tipică, cu slăbiciune musculară și diminuarea sensibilității distale.
- ***Radiculopatia*** reprezintă boala care afectează rădăcinile nervoase și ***plexopatia*** definește afectarea plexului brahial sau lombo-sacrat.

Diagnosticul se face prin sumarea examenului clinic cu studii de conducere nervoasă/EMG, biopsie nervoasă, de obicei nerv sural sau radial și identificarea bolii sistemice sau genetice.

i Cadranul 26.68 Variante ale polineuropatiei

- Sindrom Guillain-Barré
- Poliradiculopatia inflamatorie demielinizantă cronică
- Neuropatia senzitivo-motorie idiopatică
- Neuropatii metabolice, toxice și prin deficit de vitamine (vezi **Cadranul 26.70**)

i Cadranul 26.69 Investigaţii în neuropatiile periferice

Investigaţii initiale

Pacienţi selectaţi
- Teste sanguine:
  - Hemoleucograma completă, VSH, vitamina B12
  - Funcţie renală, hepatică, tiroidiană
  - Glicemie
  - Electroforeza proteinelor, imunoglobuline/imunofixare
  - Anticorpi antinucleari
- Radiografie toracală
- Urină: proteina Bence Jones

Pacienţi selectaţi
- Biopsia nervului
- Teste sanguine:
  - Anticorpi antigangliozidă
  - Anticorpi anti-MAG (anti-myelin-associated glycoprotein)
  - HIV, boala Lyme, hepatita C
  - Crioglobuline, bilanţ vasculite
  - Anti-Ro și Anti-La
  - Porfirine
  - Teste genetic (ex. ataxia Friedreich)
  - Enzima de conversie a angiotensinei
  - Lanțuri ușoare libere serice
  - Anticorpi anti-neuronali
- Căutare malignități
- Analiza LCR pentru proteine
- Biopsie glande salivare pentru sindromul Sjogren
- Frotiu pliu cutanat pentru lepră
- Studiu conducere nervoasă: pentru a diferenția forma axonală şi demielinizantă

Mononeuropatiile

Compresia nervilor periferici și sindromul de entrapment

Nervii sunt vulnerabili la compresia mecanică la câteva zone vulnerabile (**Cadranul 26.67**), cum ar fi nervul peroneal comun la nivelul capului fibulei sau nervul ulnar la cot. Entrapmentul se dezvoltă în pasaje anatomice relativ strânse, cum ar fi tunelul carpian unde poate fi comprimat nervul median. La locul compresiunii predomină demielinizarea focală și apare o oarecare degenerare axonală distală. Aceste neuropatii sunt recunoscute în mare parte prin caracteristicile lor clinice. Diagnosticul este confirmat prin studii de conducere nervoasă.

Cele mai frecvente sunt menționate mai jos. Persoanele cu diabet au predispoziție pentru afectarea nervilor periferici.

Sindromul de tunel carpian

Această mononeuropatie este generată de compresiunea nervului median de către ligamentul transvers al carpului la încheietura mâinii și este cunoscută sub numele de sindromul tunelului carpian (STC). STC apare mai frecvent în anumite circumstanțe patologice, precum:

- hipotiroidism
- al treilea trimestru de sarcină
- poliartrita reumatoidă
- acromegalie
- amiloidoză, inclusiv la pacienții dializați.

Simptomele, semnele şi tratamentul sunt prezentate la pagina 421.

Compresiunea nervului ulnar

Nervul ulnar este comprimat în tunelul cubital la cot. Semnele clinice apar după o compresiune prelungită sau recurentă la nivelul cotului, sau după fractura cotului („paralizia ulnară tardivă", căci apare după o perioadă îndelungată de timp de la impact).

Semnele clinice constau în atitudinea particulară a mâinii (ghiară), atrofia mușchilor interosoşi și ai eminenței hipotenare şi a celor doi lumbricali mediali, cu hipoestezie a degetului auricular şi fața externă a inelarului. Decompresia și transpozitia nervului la cot este uneori utilă, dar nu întotdeauna cu rezolvare favorabilă.

Ramura profundă, exclusiv motorie a nervului ulnar poate fi deteriorată la nivelul palmei prin traumatisme repetate, cum ar fi la purtătorii de cârjă, mânuirea îndelungată a unor instrumente (ex. șurubelniță), sau compresia pe ghidon la bicicliști.

Compresiunea nervului radial

Nervul radial poate fi comprimat acut pe osul humerus: de exemplu, când se doarme cu capul pe brațe („paralizie de sâmbătă seara"). Se instalează deficit motor de extensie a pumnului si a primei falange cu căderea mâinii în gât de lebădă. Recuperarea este în intervalul 1–3

luni. Compresia nervoasă la nivelul antebrațului duce, de asemenea, la căderea mâinii, dar fără slăbiciune a mușchiului brahioradial.

Compresia nervului cutanat lateral al coapsei

Aceasta este cunoscută și sub numele de „meralgia parestezică" și este descrisă la pagina 425.

Paralizia nervului peroneal comun

Nervul peroneal comun poate fi comprimat pe capului fibulei în urma poziției ghemuite prelungite, pozițiilor yoga, a presiunii în poziția picior peste picior, a repausului prelungit în pat, a comei, sau fără un motiv aparent.Se produce căderea piciorului cu limitarea dorsi-flexiei plantare. Reflexul achilian (S1) este păstrat. Poate fi hipoestezie pe marginea anterolaterală a feței dorsale a piciorului și/sau laterală a gambei. Se poate confunda cu o radiculopatie motorie L5. Recuperarea este obișnuită, în câteva luni.

Neuropatia ereditară cu paralizie la presiune

Conversie genetică a bolii 1A Charcot–Marie–Tooth (vezi p. 891), această tulburare genetică cu transmitere dominantă se datorează deleției genei PMP-22. Pacienții pot prezenta paralizii ale nervilor după un episod compresiv minor. Inclusiv plexul brahial poate fi afectat. Există și un fond de neuropatie care se dezvoltă lent. Se impun teste genetice pentru diagnostic.

Mononeuropatii multiplex

Se descriu în următoarele afecțiuni:

- diabet zaharat
- lepră
- vasculite, inclusiv granulomatoza eozinofilică cu poliangeită amiloidotică
- malignitate
- neurofibromatoză
- infecția HIV și hepatita C
- neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducție.

Mai mulți nervi, cum ar fi ulnarul, medianul, radialul și popliteul lateral, sunt afectați secvențial sau simultan. Atunci când neuropatia multifocală este simetrică, există dificultăți pentru a o distinge de polineuropatie.

Polineuropatiile (neuropatiile periferice)

Multe boli provoacă polineuropatie. Diagnosticul nu trebuie să se oprească cu identificarea polineuropatiei, ci ar trebui să implice o investigare completă a cauzei generatoare (**Cadranul 26.68**). Cu toate acestea, în ciuda investigațiilor minuțioase, etiologia rămâne necunoscută în 50% din cazuri.

Semne clinice. Durata, distribuția și caracteristica diferitelor tipuri de neuropatii variază considerabil.

Caracteristici neurofiziologice. Studiile de conducere nervoasă permit separarea în forme axonale și demielinizante.

Investigații diagnostice (pe lângă neurofiziologie). Se poate adopta o abordare în trepte (**Cadranul 26.69**).

i Cadranul 26.70 Neuropatiile metabolice, toxice și prin deficiență de vitamine

Metabolic
- Diabetul zaharat
- Uremie
- Boala hepatică
- Boala tiroidiană
- Porfirie
- Boala amiloidă
- Malignitate
- Boala Refsum
- Boală critică

Toxic
- Medicamente (vezi Cadranul 26.72)
- Alcool
- Toxinele industriale, ex. plumb, organofosfați

Deficitul de vitamine
- B1 (tiamina)
- B6 (piridoxină)
- Acid nicotinic
- B12

Altele
- Neuropatii ereditare senzitivo-motorii, ex. Charcot–Marie–Tooth
- Alte polineuropatii:
  - Neuropatia din cancer
  - Neuropatia din boli sistemice
  - Neuropatia autonomă
  - Neuropatia asociată HIV
  - Neuropatia din boli critice

Neuropatiile imun-mediate

Sindromul Guillain–Barré (SGB)

Tablou clinic

Sindromul Guillain–Barré (SGB) este denumit si poliradiculoneuropatie inflamatorie demielinizantă acută (PIDA). SGB este cea mai frecventă polineuropatie acută (3/100.000 pe an); este de obicei demielinizantă sau ocazional axonală și are o bază imunitară, adesea post-infecțioasă. SGB este monofazic – nu reapare. Spectrul clinic al SGB se extinde la o neuropatie axonală motorie acută (NAMA) și sindromul Miller–Fisher – o formă rară proximală care determină paralizii oculomotorii și ataxie.

Paralizia urmează la 1–3 săptămâni după o infecție adesea banală și rareori identificată. *Campylobacter jejuni* și infecția cu cytomegalovirus sunt cel mai frecvent urmate de forme severe de SGB. Organismele infectante induc formarea de anticorpi impotriva nervilor periferici. Mimetismul molecular este mecanismul posibil, adică împărțirea epitopilor omologi între lipozaharidele microorganismului și gangliozidele nervoase (ex. GM1).

Pacientul se plânge de slăbiciunea mușchilor membrului distal și/sau amorțeală distală. Durerea lombară este o caracteristică frecventă precoce.Slăbiciunea și pierderea senzorială progresează în câteva zile până la 6 săptămâni. Poate să apară implicarea musculară proximală și, mai rar, forme senzoriale pure. Pierderea reflexelor osteo-tendinoase este invariabilă. În cazuri ușoare, există doar o dizabilitate ușoară a membrelor înainte de începerea recuperării spontane; în aproximativ 20% din cazuri mușchii respiratori și faciali sunt afectați, uneori progresând până la paralizia completă. Pot apărea și manifestări vegetative.

Diagnostic

Este stabilit pe baza semnelor clinice și confirmat prin studii de conducere nervoasă care prezintă încetinirea conducerii în forma demielinizantă comună, latență motorie distală prelungită și/sau bloc de conducere. Proteinorahia în LCR este adesea ridicată la 1–3 g/L; numărul de celule și nivelul de glucoză rămân normale în LCR.

În sindromul Miller–Fisher anticorpii anti GQ1b (ganglioside) au o sensibilitate de 90%.

i Cadranul 26.71 Efectele neurologice ale alcoolului etilic

- Intoxicația acută:
  - Tulburări de echilibru, mers și limbaj
  - Coma
  - Leziuni la nivel cerebral și sechele
- Sevraj al consumului de alcool:
  - Agitație matinală
  - Tremor
  - Delirium tremens
- Deficit de tiamină:
  - Polineuropatie
  - Sindromul Wernicke–Korsakoff
- Epilepsie
- Intoxicație acută
- Sevraj
- Hipoglicemie
- Degenerarea cerebeloasă
- Infarct cerebral
- Atrofie cerebrala, demență
- Sindromul de demielinizare osmotică (SOD)
- Sindromul Marchiafava–Bignami (degenerarea corpului callos, mai rar)

Cadranul 26.72 Neuropatii induse medicamentos

Medicament	Neuropatie	Mod/nivel de acţiune
Phenytoin	M	A
Chloramphenicol	S, M	A
Metronidazole	S, S/M	A
Isoniazid	S, S/M	A
Dapsone	M	A
Medicamente anti- retrovirale	S > M	A
Nitrofurantoin	S/M	A
Vincristine	S > M	A
Paclitaxel	S > M	A
Disulfiram	S, M	A
Cisplatin	S	A
Amiodarona	S, M	D, A
Chloroquina	S, M	A, D
Suramin	M > S	D, A

Diagnosticul diferenţial include alte boli paralitice acute, cum ar fi botulismul, compresiuni medulare, boala musculară şi miastenia.

Evoluţie şi tratament

Paralizia poate progresa rapid (ore/zile) necesitând uneori suport ventilator. Este esenţial ca saturaţia în oxigen să fie monitorizată în mod repetat, pentru a recunoaşte în timp util necesitatea ventilaţiei asistate. Tratamentul cu heparină cu greutate moleculară mică (vezi p. 1014) şi ciorapii de compresie se impun pentru reducerea riscului de tromboze venoase.

Tratamentul cu imunoglobuline administrat intravenos în primele 2 săptămâni reduce durata şi severitatea paraliziei.Pacienţii trebuie analizaţi pentru deficienţă de IgA înainte de administrarea imunoglobulinei, deoarece reacţiile alergice severe datorate anticorpilor IgG pot apărea atunci când este prezentă deficienţa de IgA congenitală. O alternativă terapeutică o reprezintă plasmafereza. Poate fi necesară o ventilaţie prelungită.

Recuperarea mobilităţii depinde de severitatea bolii; este lentă, pe parcursul mai multor luni sau chiar ani şi poate fi incompletă. Decesul poate surveni în formele grave până la 5–8% din cazuri, iar 30% din pacienţi pot rămâne cu sechele motorii.

Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică

Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (CIDP) se dezvoltă pe parcursul a câteva luni, provocând slăbiciune proximală şi distală a membrelor, cu tulburări de motilitate şi hipoestezie. Există variante, precum forma ataxică senzorială şi neuropatia motorie multifocală. În unele cazuri, pot fi afectaţi şi nervii cranieni.

Nu există un singur test diagnostic, dar proteinorahia în LCR este crescută şi tulburările de demielinizare sunt de obicei demonstrate prin evaluarea conducerii nervoase, care va arăta prezenţa blocului de conducere. Unele cazuri sunt asociate cu o paraproteină serică. Uneori este necesară biopsia nervoasă. Tratamentul cu imunoglobuline intravenoase în stadiul acut este benefic, iar pe termen lung, imunosupresie cu steroizi.

Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere

Defineşte o neuropatie motorie distală imun-mediată (adesea asimetrică şi predominant la mâini) care se dezvoltă treptat de-a lungul lunilor având şi fasciculaţii musculare care pot crea confuzia cu boala neuronului motor (vezi p. 885). Examenul electrofiziologic decelează prezenţa denervării şi a blocului de conducere. Anticorpii împotriva gangliozidului GM_1 se găsesc în peste 50% din cazuri; acest lucru este nespecific, deoarece anticorpii sunt uneori văzuţi în alte neuropatii, cum ar fi SGB. Tratamentul este de obicei cu perfuzii imunoglobuline intravenoase regulate care produc o îmbunătăţire imediată. Steroizii pot determina starea de agravare şi trebuie evitaţi.

Neuropatiile paraproteinemice

Până la 70% dintre pacienţii cu paraproteinemii serice prezintă o neuropatie şi aproximativ 10% dintre pacienţii care nu au o altă cauză identificabilă pentru neuropatia lor au o paraproteinemie. Majoritatea sunt asociate cu gammapatie monoclonală (MGUS; vezi p. 410), dar sunt observate şi în mielom (vezi p. 407). Anticorpul poate fi patogen pentru neuropatie (ex. anti-MAG) sau doar coincidenţă în unele cazuri.

Paraproteinele IgM: generează de obicei o neuropatie demielinizantă. Paraproteinele sunt adesea direcţionate împotriva glicoproteinei asociate mielinei (anti-MAG). Fenotipul anti-MAG este o neuropatie distală lent progresivă cu ataxie şi tremor intens.

Sindromul POEMS: Polineuropatie (demielinizantă), ***O***rganomegalie (hepatomegalie în 50%), ***E***ndocrinopatie (reducerea testosteronului de obicei), ***M***banda (para)proteinei şi ***S*** (skin)modificări cutanate: probabil cauzată de eliberarea factorului de creştere endotelială vasculară (VEGF) dintr-un plasmocitom. Tratamentul este al plasmocitomului/discrazia celulelor plasmatice.

Neuropatia cronică senzitivo-motorie: fără cauză evidenţiabilă

Este un tablou clinic de suferinţă neuropatică cu amorţeală şi furnicături progresive de la extremităţi (în mănuşă şi în şosetă), care urcă spre rădăcina membrelor, asociind şi deficit motor progresiv. Reflexele osteo-tendinoase se pierd. Simptomele pot progresa, pot stagna dupa un anumit timp de evoluţie sau se pot remite. Uneori se asociază şi tulbrări vegetative.

Studiile de conducere nervoasă arată de obicei degenerare axonală. Biopsia nervoasă ajută la clasificarea unor cazuri: de exemplu, diagnosticarea CIDP sau a unei vasculite neaşteptate.

Neuropatiile metabolice, toxice şi prin deficit de vitamine

Cauzele celor mai frecvente neuropatii sunt prezentate în **Cadranul 26.70.**

Neuropatiile metabolice

Diabetul zaharat

Aceasta este cea mai frecventă cauză de neuropatie în ţările dezvoltate; 50% dintre pacienţii cu diabet au neuropatie după 25 de ani. Un bun control glicemic este protector împotriva acestei complicaţii microvasculare a diabetului. Se descriu mai multe tipuri de neuropatie (vezi p. 731):

- ***neuropatie senzorială simetrică distală:*** de obicei uşoară şi asimptomatică; legată de durata diabetului şi de controlul glicemic
- ***neuropatie senzorială acută dureroasă*** (reversibilă odată cu îmbunătăţirea valorilor glicemice)
- ***mononeuropatie şi mononeuropatie multiplă (mononeurită multiplexă):***
- leziuni ale nervilor cranieni
- ***mononeuropatii izolate*** (ex. sindromul de tunel carpian) sau mononeuropatii multiplex

- ***amiotrofia diabetică:*** o plexopatie reversibilă de cauză vasculitică sau neuropatie crurală
- ***neuropatia autonomă (vegetativă).***

Uremia

În uremia cronică se dezvoltă o neuropatie senzorială progresivă. Răspunsul la dializă este variabil; neuropatia se îmbunătățește de obicei după transplant renal.

Afecţiunile tiroidiene

O neuropatie cronică senzitivă ușoară este uneori observată atât în hipertiroidism, cât și în hipotiroidism. În hipertiroidism poate apare şi o miopatie (vezi p. 614).

Porfiria

În porfiria acută intermitentă (vezi p. 755), există episoade de neuropatie severă, în principal proximală la membre, uneori cu dureri abdominale, confuzie și comă. Alcoolul, barbituricele și infecția intercurentă pot precipita atacurile.

Amiloidoza

Se dezvoltă polineuropatie sau neuropatie multifocală (vezi p. 1357).

Neuropatii toxice

Alcoolul

Polineuropatia, mai ales la membrele inferioare, apare odată cu consumul cronic de alcool. Este o cauză frecventă a neuropatiei. Poate fi şi o miopatie de însoţire. Pentru alte complicaţii neurologice ale alcoolului, vezi **Cadranul 26.71**.

Medicamente și toxice industriale

Multe medicamente (**Cadranul 26.72**) şi o gamă largă de toxice industriale pot genera polineuropatii. Substanţele toxice includ:

- plumbul – neuropatie motorie
- acrilamida (industria plasticelor), tricloretilen, hexan, hidrocarburi solubile, ex. solvenţi organici; vezi p. 792
- arsenic, talium şi metale grele.

Neuropatiile prin deficit de vitamine

Deficiențele de vitamine provoacă leziuni ale sistemului nervos, care pot fi reversibile dacă sunt tratate din timp. Dacă nu, acestea pot progresa. Deficiențele de multiple vitamine sunt caracteristice malnutriţiei.

Tiamina (vitamina B_1)

Deficitul tiaminic determină boala ***beriberi*** (vezi p. 1240). Principalele sale caracteristici sunt polineuropatia și insuficiența cardiacă. Deficitul de tiamină duce, de asemenea, la encefalopatia Wernicke și psihoza Korsakoff. Alcoolul este cea mai frecventă cauză în țările occidentale și, mai rar, anorexia nervoasă sau vărsăturile din sarcină.

Sindromul Wernicke-Korsakoff. Este o encefalopatie sensibilă la tiamină care se datorează leziunilor trunchiului cerebral și a formațiunilor conexe. Se manifestă prin:

- ***semne oculare*** – nistagmus, paralizia bilaterala a muschiului drept extern, paralizia privirii conjugate
- ***ataxie*** – bază largă de susţinere, semne cerebeloase si afectare vestibulară
- ***modificări cognitive*** – acute, stupoare și comă; mai târziu, un sindrom amnestic cu confabulare.

Sindromul Wernicke-Korsakoff este subdiagnosticat. Dacă se confirmă diagnosticul, se administrează tiamină parenteral. Sindromul Wernicke-Korsakoff netratat duce de obicei la o stare amnestică ireversibilă. Activitatea transketolazei eritrocitelor este redusă, dar testul este rar disponibil.

Piridoxina (vitamina B_6)

Deficiența provoacă o neuropatie senzorială în principal. În termeni practici, se instalează amorțirea membrelor, în cursul terapiei antituberculoase cu izoniazidă (vezi p. 971). Piridoxina profilactică 10 mg zilnic poate fi administrată, împreună cu izoniazidă.

Vitamina B_{12} (cobalamina)

Deficitul cauzează leziuni ale măduvei spinării, nervilor periferici și cerebrale.

Degenerarea subacută combinată a măduvei (SACD, subacute combined degeneration of the cord). Afectarea măduvei și a nervilor periferici este o consecinţă a anemiei pernicioase și, mai rar, a altor cauze ale deficitului de vitamina B_{12} (vezi p. 334). Inițial, există amorțeală și furnicături de degete de la mâini şi de la picioare completată în timp cu pierderea senzorială distală, prin afectarea cordoanelor medulare posterioare. Absenţa reflexelor achiliene şi, pe măsură ce se accentuează afectarea medulară, reflexele rotuliene devin vii şi apare semnul Babinski. Poate apare atrofia optică şi hemoragie retiniană. În stadiile avansate apar tulburări sfincteriene, atrofii musculare generalizate şi demenţă. În cazuri rare, demenţa poate apare încă din stadiul incipient.

Vitamina B_{12} activată, acidul metilmalonic și nivelul de homocisteină trebuie verificate. Macrocitoza şi megaloblaşti în puncţia medulară sunt frecvente în SMC. Vitamina B_{12} administrată parenteral ameliorează leziunile nervoase, dar are efecte reduse asupra cordului și cerebral. Deficitul de cupru este o cauză foarte rară a unei imagini similare. Abuzul de oxid de azot poate provoca deficiență funcțională de vitamină B_{12}.

Cadranul 26.73 Afecţiuni frecvente ale rădăcinilor și plexurilor nervoase

Rădăcina nervoasă	Plex
• Spondiloza cervicală și lombară	• Traumatism
• Traumatism	• Infiltrare malignă
• Herpes zoster	• Nevralgie amiotrofică
• Tumori, ex. neurofibromul, metastaze	• Sindromul de apertură toracică (coaste cervicale)
• Inflamaţie meningeală, ex. sifilis, arahnoidită	

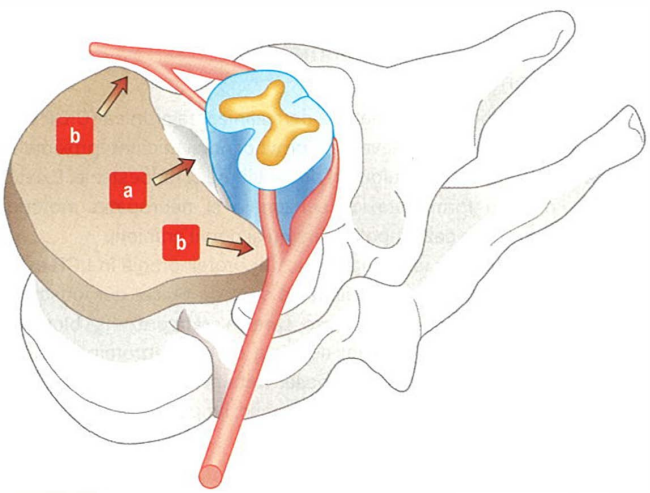


Fig. 26.64 Protruzii discale centrale și laterale. (a) Protruzie discală centrală comprimând măduva. (b) Protruzie discală laterală comprimând rădăcina nervoasă.

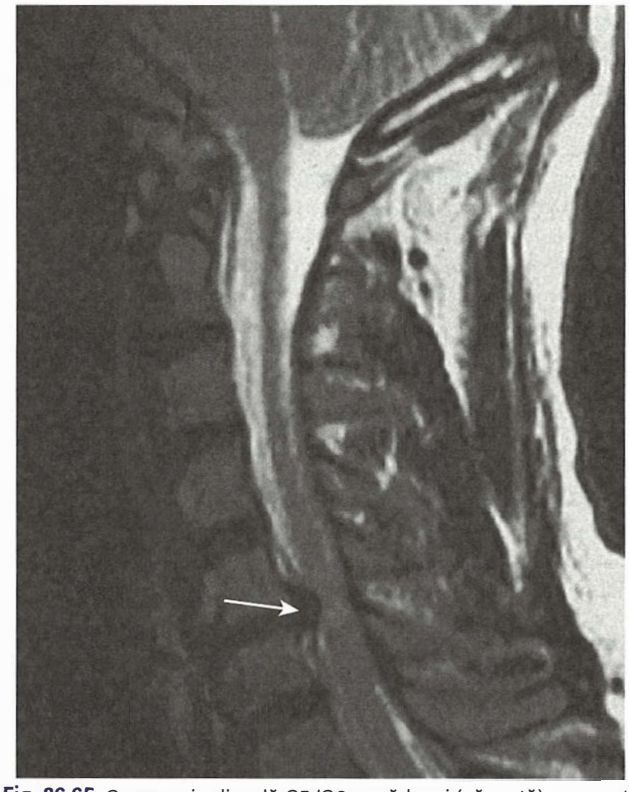


Fig. 26.65 Compresie discală C5/C6 a măduvei (săgeată): secvenţă RMN T2-ponderată.

Neuropatiile genetice

Neuropatia genetică se poate prezenta ca tulburare neuropatică pură (ex. boala Charcot-Marie-Tooth) sau ca parte a unei tulburări neurologice multisistemice (ex. ataxii spinocerebeloase; vezi p. 887).

Boala Charcot-Marie-Tooth

Boala Charcot-Marie-Tooth (CMT) reprezintă un grup complex de neuropatii motorii şi senzoriale ereditare heterogene (NESM, neuropatie ereditară senzitivo-motorie) cu gene cauzale multiple. Atrofia musculara cu slăbiciune cu debut distal la nivelul membrelor mai ales inferioare progresează lent pe parcursul mai multor ani, cu tulburări variabile de sensibilitate şi areflexie osteo-tendinoasă. În boala avansată, piciorul are aspect căzut, cu bolta plantară scobită (pes cavus) şi mers stepat bilateral, deşi pacienţii rămân în continuare ambulanţi. Cazurile uşoare au pes cavus şi degete în ciocan ca marker al bolii,care pot trece neobservate.

- ***NESM Ia (CMT 1A)*** – cea mai frecventă (70% din CMT; 1:2.500 de nou-născuţi) neuropatie demielinizantă dominant autosomală, cauzată de o duplicaţie (sau mutaţie punctiformă) a unei porţiuni de 1,5 megabaze p11.2 a cromozomului 17, care cuprinde gena proteinei 22 a mielinei periferice (*PMP-22*, 17p11.2).
- ***NESM Ib (CMT 1B)*** – a doua cea mai frecventă neuropatie demielinizantă autosomală dominantă datorită mutaţiilor din proteina mielinei genă zero (MPZ) pe cromozomul 1 (1q22).
- ***NESM II (CMT 2)*** – polineuropatii axonale rare, de asemenea, cauzate de *MFN2* sau *KIFIB* pe cromozomul 1p36 şi alte mutaţii; există o implicare senzorială importantă cu durere şi parestezii.
- ***Atrofia musculară spinală distală*** – cauză rară a fenotipului CMT.
- ***CMT cu atrofie optică***, surditate, retinită pigmentară şi parapareză spastică.
- ***CMTX*** – o NESM transmisă dominant legată cromozomul Xq13.1; produsul genic este o proteină B1 a joncţiunii (GJB1) sau connexina 32.

Neuropatiile ereditare senzitive si motorii tip III

NESM III – este o neuropatie senzorială rară demielinizantă din copilărie (boala Déjérine-Sottas) care duce la invalidare severă în adolescenţă. Rădăcinile nervoase devin hipertrofiate. Proteinele în LCR sunt crescute până la 10 g/L sau mai mult. Mutaţiile punctuale, fie ale genei *PMP-22*, fie ale *P0*, pot genera acest fenotip.

Alte polineuropatii

Neuropatiile din neoplazii

Polineuropatia este văzută ca un sindrom paraneoplastic (manifestare non-metastatică a malignităţii). Polineuropatia apare în mielom şi în alte disfuncţii ale celulelor plasmatice prin mai multe mecanisme, inclusiv efecte directe ale paraproteinelor, amiloidozei şi infiltrării nervilor, POEMS şi efectelor chimioterapiei. Nervii individuali pot fi infiltraţi cu celule maligne, cum ar fi limfomul.

Neuropatiile din bolile sistemice

Neuropatia vasculitică apare în LES (vezi p. 457), poliarterită nodoasă (p. 465), granulomatoză cu eozinofilie (p. 991) şi boală reumatoidă (p. 442). Se întâlnesc atât neuropatii multifocale cât şi polineuropatii senzitivo-motorii simetrice.

Neuropatiile autonome (vegetative)

Neuropatia autonomă determină hipotensiune arterială posturală, retenţie urinară, disfuncţie erectilă, diaree nocturnă, transpiraţie diminuată, răspunsuri pupilare afectate şi aritmii cardiace. Acest lucru se poate dezvolta în diabet şi amiloidoză şi poate complica SGB şi boala Parkinson. Multe tipuri de neuropatie cauzează complicaţii autonome într-o formă uşoară. Ocazional, cum ar fi în amiloidoză, poate apare o neuropatie autonomă severă.

Slăbiciunea neuromusculară care complică bolile neurologice critice

Aproximativ 50% dintre pacienţii din secţiile de terapie intensivă, care au insuficienţă multiplă de organ şi/sau sepsis dezvoltă o polineuropatie axonală (vezi p. 231). De obicei, se observă slăbiciune distală şi reflexe absente în timpul recuperării bolii critice. Evoluţia depinde de afecţiunea de bază.

Leziuni ale plexurilor si rădăcinilor nervoase

Cauzele mai frecvente ale acestor tipuri de leziuni sunt prezentate în **Cadranul 26.73.**

Modificările degenerative cervicale şi lombare

Spondiloză (vezi p. 892) înseamnă modificări degenerative vertebrale şi ligamentare care au loc în timpul îmbătrânirii sau în urma unui traumatism. Câţiva factori produc semne şi simptome neurologice:

- osteofitele-proliferare anormală a ţesutului osos în apropierea unei articulaţii vertebrale
- îngroşarea ligamentelor spinale
- îngustarea congenitală a canalului spinal
- degenerare şi protruzie discală (protruzie posterioară şi laterală: compresie a măduvei şi rădăcinii nervoase)
- colaps (prăbuşire) vertebral în osteoporoză şi infecţii
- sinovită reumatoidă (vezi p. 442)
- modificări ischemice ale măduvei spinării şi rădăcinilor nervoase.

Îngustarea spaţiilor discale, osteofite, îngustarea găurilor de conjugare şi îngustarea canalului spinal sunt, de asemenea, observate pe razele X şi RMN şi la populaţia asimptomatică, în mod obişnuit în

Cadranul 26.74 Boli musculare: clasificare

- Dobândite
  - Inflamatorii
  - Polimiozita
  - Dermatomiozita
- Miozita cu corpi de incluziune
  - Viral, bacterian și infecție parazitară
  - Sarcoidoza
- Endocrine și toxice
  - Corticosteroizi/Cushing
  - Boala tiroidiană
  - Boli ale metabolismului Ca
  - Alcool
  - Medicamente, ex. statine
- Miastenic
  - Miastenia gravis
  - Sindromul miastenic-miopatic Lambert-Eaton (LEMS)
- Distrofii genetice
  - Duchenne
  - Facioscapulohumeral
  - Forma centurilor și altele
- Miotonice
  - Distrofie miotonică
  - Miotonia congenitală
- Canalopatii
  - Paralizia hipokaliemică periodică
  - Paralizia hiperkaliemică periodică
- Metabolice
  - Deficiență de miofosforilază (sindromul McArdle)
  - Alte defecte ale metabolismului glicogenului și a acizilor grași
- Boala mitocondrială

regiunea cervicală medie și inferioară, deci imagistica nu trebuie să fie supra-interpretată.

Hernia de disc cervicală

Pacientul se plânge de durere la nivelul brațului. Cea mai frecventă problemă este protruzia discală C7 (**Fig. 26.64**). Există durere de-a lungul teritoriului de inervație a rădăcinii nervoase C7 (triceps, până la scapula și extensori ai antebrațului), cu o tulburare de sensibilitate, furnicături și amorțeală în dermatomul C7.

Într-o leziune a rădăcinei C7 există:

- slăbiciune/atrofie – triceps, extensori ai pumnului și degetelor
- abolirea reflexului tricipital (arc reflex la nivel C7)
- pierderea sensibilității în dermatoamele inervate de rădăcina C7.

Deși durerea inițială poate fi foarte severă, majoritatea cazurilor se recuperează cu repaus și analgezice. Se impune de obicei imobilizarea gâtului. Protruzia discală cu compresia rădăcinii este diagnosticată pe RMN. Uneori, decompresia radiculară este utilă.

Protruzia laterală a discului lombar

Rădăcinile L5 și S1 sunt comprimate în mod obișnuit prin prolapsul lateral al discurilor L4–L5 cu comprimarea rădăcinii L5 și L5–S1 cu comprimarea rădăcinii S1. Există durere lombară joasă și dureri de tip ***sciatic***: durere care radiază de la spate până la fese și picior. Debutul este de obicei acut,apărut după ridicarea unor greutăți, răsucirile bruște sau traumatismele minore.Cu toate acestea, protruzia laterală a discului lombar poate fi și spontană, iar circumstanțele enumerate mai sus doar să grăbească agravarea.

Manevra de elongație a nervului sciatic este pozitivă; pierderea reflexului achilian și căderea piciorului cu dificultatea flexiei plantare în leziuni ale rădăcinei S1 și a extensiei degetelor mari (L5). Deficitul senzitiv se găsește în dermatomul afectat.

Majoritatea sciaticilor se rezolvă cu repaus inițial și analgezie, urmată de mobilizarea timpurie. RMN este obligatoriu pentru diagnostic. Chirurgia este indicată atunci când este prezentă o leziune discală simptomatică persistentă substanțială.

Durerea acută dorso-lombară

Durerea acută la nivelul spatelui este extrem de frecventă. Adesea, durerea are origine discală sau articulară. Compresia rădăcinilor nervoase generează mai puțin acest tip de durere difuză. Se recomandă kinetoterapie blândă și tratament antalgic (vezi p. 423).

Mielopatia cervicală spondilartrozică

Aceasta este o tulburare relativ frecventă a adulților mai în vârstă. Protruzia discului posterior (**Fig. 26.65**), frecventă la nivelurile C4–5, C5–6 și C6–7, determină compresiunea măduvei spinării. Îngustarea congenitală a canalului spinal, osteofitele, îngroșarea ligamentară și ischemia pot contribui la simptomatologie. De obicei simptomatologia este săracă din partea cervicală. Pacientul se plânge de dificultate lentă progresivă de mers pe măsură ce apare o paraparezăspastică. RMN demonstrează nivelul și întinderea compresiei medulare, iar modificări de semnal T2 sunt evidente în cordonul cervical la punctul de compresie maximă. Trebuie evitată mișcarea bruscă a gâtului.

Decompresia prin discectomie cervicală anterioară poate fi necesară atunci când compresiunea cordonului este severă sau progresivă. Se poate obține recuperarea completă a semnelor piramidale; progresia este în general oprită.

Protruzia centrală a unui disc toracic

Protruzia centrală a unui disc toracic este o cauză neobișnuită de paraparezăîntrucât coloana vertebrală toracică este relativ nonmobilă, iar degenerarea și protruzia non-traumatică a discului este rară.

Sindromul de coadă de cal

O proeminență centrală a discului lombosacrat provoacă un sindrom de coadă de cal: semne clinice de deficit motor flasc al membrelor inferioare bilateral (spre deosebire de spasticitatea din leziunile medulare), amorțeală sacrală, retenție de urină, disfuncție erectilă și areflexie, de obicei cu dureri de spate. Sunt implicate multiple rădăcini nervoase lombosacrate. Debutul este fie acut – o paraparezăacută flasca – sau cronic, uneori cu claudicație intermitentă. Ar trebui suspectată o hernie de disc lombosacrată centrală dacă un pacient cu dureri de spate dezvoltă retenție de urină sau amorțeală sacrată. Imagistica de urgență și decompresia chirurgicală sunt indicate pentru această urgență. Neoplasmele din regiunea lombosacrată pot genera un tablou clinic similar.

Stenoza canalului spinal

Un canal spinal cervical îngust poate fi congenital și frecvent asimptomatic, dar predispune la afectarea secundară a măduvei spinării în timp.

În regiunea lombosacrată, îngustarea canalului spinal se poate accentua odată cu protruzia discală determinând apariția simptomatologiei algo-parestezice la nivelul fesei sau iradiere pe traiect radicular în membrele inferioare. Pe măsură ce pacientul face mișcare, rădăcinile nervoase devin hiperemice și se edematiază, producând dureri ale feselor și ale membrelor inferioare cu amorțeală (claudicație). Este necesară decompresia chirurgicală.

Nevralgia amiotrofică

Durerea severă a mușchilor din jurul unui umăr urmată de atrofie musculară, de obicei pentru mușchii infraspinos, supraspinos, deltoid și serratus anterior. Pe parcursul mai multor zile se dezvoltă o plexopatie brahială demielinizantă. Nu se cunoaște cauza; se postulează o cauză alergică sau virală. Rar, o afecțiune similară se dezvoltă în mușchii membrelor superioare distal sau la nivelul membrelor inferioare. Recuperarea mușchilor atrofiați este lentă timp de câteva luni.

Sindromul de apertură toracică

O bandă fibroasă sau coastă cervicală care se extinde de la vârful apofizei transverse C7 către prima coastă comprimă rădăcinile inferioare ale plexului brahial, C8 și T1. Apar dureri în antebrațul (marginea ulnară), deficit senzitiv în teritoriul T1, atrofia eminenței tenare și a scurtului abductor al policelui. Poate apare și un sindrom Horner. Coasta sau banda fibroasă pot fi excizate. Frecvența acestui diagnostic variază mult.

O coastă cervicală poate produce compresia arterei subclaviculare sau ocluzie venoasă. Problemele neurologice și vasculare apar rareori împreună.

Plexopatia de iradiere sau prin infiltrație malignă

Boala metastatică a rădăcinilor nervoase sau a plexului brahial sau lombosacrat provoacă o radiculopatie dureroasă și/sau plexopatie. Un exemplu este carcinomul bronșic apical (tumora lui Pancoast) care provoacă o compresiune pe rădăcina T1 și a lanțului simpatic: atrofia mușchilor mici ai mâinii, durere și deficit senzitivîn teritoriulT1 cu sindrom Horner ipsilateral. Acest lucru apare și în tuberculoza pulmonară apicală. La nivelul membrului superior, radioterapia în urma cancerului de sân poate produce o plexopatie.

BOLILE MUSCULARE

Terminologie

- ***Miopatie*** – afectarea mușchilor striați.
- ***Miozită*** – inflamația musculară.
- ***Distrofie musculară*** – boli genetice ale fibrei musculare.
- ***Miastenia*** – fatigabilitate musculară accentuată de efort și cauzată de afectarea joncțiunii neuro-musculare.
- ***Miotonia*** – contracție musculară susținută urmată de dificultate de relaxare musculară
- ***Canalopatii*** – perturbări ionice la nivelul membranei musculare.

Slăbiciunea musculară este caracteristica predominantă a bolilor musculare. O prezentare selecție a acestor cauze este prezentată în **Cadranul 26.74.**

Fiziopatologie

Fibrele musculare pot fi afectate in următorele condiții:

- inflamația acută și necroza consecutivă (ex. polimiozită, infecție)
- insuficiență metabolică de cauză genetică (ex. distrofia musculară Duchenne)
- infiltrație prin țesut inflamator (ex. sarcoidoza)
- hipertrofia și regenerarea fibrei nervoase
- boli mitocondriale
- afectare imunologică, ex. miastenia gravis și sindromul miastenic Lambert–Eaton
- boala canalelor ionice, ex. mutații ale canalelor de clor în miotonii ereditare.

Diagnostic

Caracteristicile clinice, inclusiv distribuția slăbiciunii și atrofiei musculare sau a hipertrofiei, precum și ritmul progresiei și prezența istoricului familial contribuie la un diagnostic clinic. Mai multe investigații ajută la stabilirea unui diagnostic definitiv.

Enzimele musculare serice

Creatina kinaza serică (CK) este un marker al afectării fibrelor musculare și este foarte crescută în multe distrofii, cum ar fi Duchenne, și în afecțiuni musculare inflamatorii, cum ar fi polimiozita.

Testele neurogenetice

Acestea sunt esențiale în distrofiile musculare și în boala mitocondrială.

Electromiografia

Patternul caracteristic EMG:

- ***Miopatie.*** Potențiale de acțiune musculară polifazică de durată scurtă. Fibrilații musculare spontane înregistrate ocazional.
- ***Salva miotonică.*** Se aude o bubuitură caracteristică de înaltă frecvență.
- ***Decrement și increment.*** În miastenia gravis, o scădere caracteristică a potențialului evocat de acțiune musculară care urmează după stimularea repetitivă a nervului motor. Reversul are loc, adică creșterea, în urma stimulării repetitive în LEMS (vezi p. 895).
- În ***denervare***, se observă potențiale bogate de fibrilații.

Biopsia musculară

Spre deosebire de țesutul nervos, mușchiul striat poate fi ușor biopsiat pentru a oferi un diagnostic definitiv folosind tehnici imunohistochimice moleculare de precizie. Histologia și histochimia musculară a tipurilor de fibre demonstrează denervare, inflamație și modificări distrofice. Microscopia electronică este adesea valoroasă. În distrofii, imunohistochimia în laboratoarele de specialitate permite identificarea proteinei musculare anormale și un diagnostic molecular precis.

Imagistica

RMN-ul indică modificări de semnal în mușchi în unele cazuri de miozită și înlocuirea cu țesut grăsos în mușchii deteriorați cronic.

Miopatiile inflamatorii

Miopatiile inflamatorii, incluzând polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpi de incluziune, sunt descrise la paginile 462 și 463. Infiltrațiile musculare granulomatoase și inflamația pot apărea în sarcoidoză și alte tulburări, cum ar fi artrita reumatoidă, provocând o miopatie ușoară.Miozita virală poate să apară, sau afectare musculară în alte infecții, cum ar fi neurocisticercoza (vezi p. 872).

Miopatiile metabolice și endocrine

Corticosteroizii și sindromul Cushing

Slăbiciunea musculară proximală apare odată cu terapia cu doze mari de steroizi și în sindromul Cushing (vezi p. 600). Atrofia selectivă a fibrei de tip 2 este observată pe biopsie.

Afecțiunile tiroidiene

In afecțiunile tiroidiene pot apare miopatii (vezi, de asemenea, p. 617). Tireotoxicoza poate fi însoțită de miopatie proximală severă. Există, de asemenea, o asociere între tireotoxicoză și miastenia gravis și între tireotoxicoză și paralizia hipokalemică periodică (vezi p. 896). Ambele asocieri sunt văzute mai frecvent în Asia de Sud-Est. În boala Graves forma oftalmică, există edematierea și infiltrarea limfocitară a mușchilor extraoculari (vezi p. 618), generând exoftalmia.

Hipotiroidismul este uneori asociat cu dureri musculare și rigiditate, asemănându-se cu miotonie; poate apărea și o miopatie proximală.

Perturbarea metabolismului calcic și al vitaminei D

Miopatia proximală se dezvoltă în hipocalcemie, rahitism și osteomalacie (vezi p. 483).

Hipokaliemia

Hipokaliemia acută (ex. după exces de diuretice) determină o paralizie flască care se remite la administrarea lentă de potasiu (vezi p. 188). Hipokaliemia cronică duce la slăbiciune ușoară, în principal proximală (Vezi, de asemenea, paralizia periodică; p. 896).

Alcoolul şi medicamentele

Miopatie severă cu dureri musculare, necroză și mioglobinurie apare în consumul acut. O miopatie proximală subacută apare în consumul cronic de alcool. Un sindrom similar apare la dependenții de diamorfină și amfetamină.

Medicamentele

Tulburările musculare induse de medicamente includ miopatie proximală (steroizi), slăbiciune musculară (litiu), mușchi dureroși (fibrați), rabdomioliză (un fibrat combinat cu o statină sau interacțiunea dintre statine și alte medicamente, cum ar fi anumite antibiotice) și hiperpirexia malignă. Cei mai mulți se amelioreaza dupa oprirea tratamentelor.

Deficiența de miofosforilază (sindromul McArdle)

Sindromul McArdle este o glicogenoză numai musculară unde există o deficiență de glicogen fosforilază musculară (PYGM). Se prezintă cu crampe musculare, oboseală, anestezie și mioglobinurie după exerciții fizice la adulți. Diagnosticul se face prin biopsie musculară cu analiza PYGM la 11q13. Pacienții au o durată de viață normală. Sucroza trebuie administrată înainte de exercițiu.

Hiperpirexia malignă

Rigiditatea musculară scheletică generalizată cu hiperpirexie survenind după o anestezie generală sau a utilizării medicamentelor neuroleptice, cum ar fi haloperidolul, se datorează unui defect genetic al canalului de eliberare a calciului din reticul sarcoplasmic al receptorului rianodinei musculare, RyR1. Moartea în timpul sau după anestezie poate apărea în această situatie (rar întâlnită), uneori moștenită ca o trăsătură dominant autosomală. Dantrolenul este de oarecare ajutor pentru rigiditate.

Afecţiunile joncţiunii neuro-musculare

Miastenia gravis

Miastenia gravis (MG) este o afecțiune autoimună a transmisiei joncțiunii neuromusculare (JNM), caracterizată prin slăbiciune și oboseală a musculaturii proximale a membrelor, muşchilor cu inervaţie bulbară şi muşchilor oculari, aceasta din urmă uneori izolată. Prevalența sa este de aproximativ 4 la 100.000 locuitori. MG este de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați, cu o incidență de vârstă maximă în jur de 30 de ani și un al doilea vârf mai mic de incidența la bărbații mai în vârstă. Anticorpii contra proteinei receptorului acetilcolinei (anticorpi anti-AChR) sunt patogeni. Complexele imune ale anti-AChR IgG și complementul sunt depuse pe membranele postsinaptice, cauzând distrugerea AChRs. Anticorpii împotriva receptorului specific tirozin kinazei musculare (anticorpi anti-MuSK) au fost identificați în cazurile anti-AChR negative. Hiperplazia timică se găsește la 70% dintre pacienții cu MG cu vârsta sub 40 de ani. În aproximativ 10% dintre aceștia, pot fi descoperite tumori timice (miastenie paraneoplazică), incidența crescând odată cu vârsta. Prezența anticorpilor împotriva mușchilor striați poate fi demonstrată la unii dintre acești pacienți. Există o asociere între MG și alte afecțiuni autoimune: boala tiroidiană, boala reumatoidă, anemia pernicioasă și SLE. MG tranzitorie este uneori cauzată de tratamentul cu D-penicilamină.

Tablou clinic

Slăbiciunea și fatigabilitatea sunt simptome tipice. Mușchii (proximali) ai membrelor, mușchii extraoculari, vorbirea, expresia facială și mușchii masticatori sunt frecvent afectați. Simptomele sunt mai grave spre sfârșitul zilei si după eforturi solicitante. Diplopia fluctuantă și ptoza palpebrală (adesea asimetrică) sunt frecvent simptome precoce și pot fi limitate la ochi: miastenie oculară. Dificultățile respiratorii pot apărea în miastenia generalizată. La examinare se găsesc paralizii complexe extraoculare, ptoza și slăbiciunea musculară proximală (se va verifica forţa diferitelor grupe musculare dupa exerciţii repetate). Reflexele sunt păstrate inițial, dar pot dispare în urma unei activități repetitive. Atrofia muşchilor poate apare după mai mulţi ani.

i Cadranul 26.75 Distrofii ale centurilor şi facio-scapulo-humerale

	Centura membrelor	Fascioscapulohumeral
Transmitere	Recesivă, dominantă sau legată de X	Dominantă, mutații comune noi
Debut	10–20 ani	10–40 ani
Muşchii afectaţi	Proximal: umeri, Centura pelvină	Față, umeri, scapulae alatae, brațe, picior căzut. Tipic asimetric
Progresie	Dizabilitate severă <25 ani	Speranța de viață normală, progresie lentă
Caracteristici asociate	Foarte variabil. Contracturi în distrofia Emery Dreifuss	Ocazional, surditate și anomalii retiniene
Diagnostic	Multiple tipuri genetice Diagnosticul bazat pe biopsie musculară imunohistochimie și testarea genetică	Testarea genetică (biopsia musculară nu este necesară, dar poate prezinta modificări inflamatorii)

Investigaţii

- ***Anticorpi serici anti-AChR şi anti-MuSK.*** Anticorpi serici anti-AChR sunt prezenţi în 80–90% din cazurile cu MG generalizată. În MG oculare pure, anticorpii anti-AChR sunt detectabili în mai puțin de 30% din cazuri. Acești anticorpi sunt foarte specifici pentru MG și confirmă diagnosticul. Anticorpii anti-MuSK definesc un subgrup de pacienți cu MG caracterizat prin slăbiciune predominant în mușchii bulbari, faciali și ai gâtului.
- ***Stimularea nervoasă repetitivă şi EMG de fibră unică.*** Un decrement caracteristic apare în potențialul de acțiune musculară evocat în timpul stimulării repetitive. EMG de fibră unică a mușchiului orbicular al ochiului este mult mai sensibil decât stimularea repetitivă şi indică blocul miastenic şi jitterul.
- ***Imagistica şi alte teste.*** Un RMN sau CT mediastinal este necesar pentru a căuta pezenţa unui timom. Anticorpii împotriva mușchiului striat sugerează un timom.
- ***Testul la Tensilon (edrophonium).*** Acest lucru este rareori necesar și medicamentul nu este disponibil în toată lumea. Edrophoniu 10 mg se administrează intravenos după o doză de test de 1-2 mg din flaconul de 10 mg. Când testul este pozitiv, există o îmbunătățire substanțială a slăbiciunii musculare în câteva secunde și aceasta durează până la 5 minute. Se efectuează un test de control cu soluție salină. Sensibilitatea testului este de 80%, dar există teste fals-negative și fals-pozitive. Ocazional, edrophoniu (o anticolinesterază) provoacă bronhospasm și sincopă. Instalațiile de resuscitare trebuie să fie disponibile.

Evoluţie şi tratament

MG fluctuează în severitate; cele mai multe cazuri au o supravieţuire normală. Apariţia tulburărilor respiratorii, regurgitarea nazală și disfagia fac necesară ventilația de urgență. Testele simple de monitorizare, cum ar fi durata pentru care un braț poate fi întins și capacitatea vitală

sunt utile. Agravările sunt de obicei imprevizibile și neprovocate, dar pot fi și provocate de infecții, de aminoglicozide și alte medicamente.

Tratamentul medicamentos

Anticolinesteraze orale

Piridostigmina (comprimat de 60 mg) este utilizat pe scară largă pentru tratmentul MG. Durata acțiunii este de 3–4 ore, iar doza (de obicei 3–16 comprimate pe zi) determinată în funcţie de răspunsul clinic. Piridostigmina prelungește acțiunea acetilcolinei prin inhibarea colinesterazei. Supradozajul de anticolinesteraze determină o slăbiciune severă (criză colinergică). Reacțiile adverse muscarinice, cum ar fi colicele și diareea, sunt frecvente; propantilina orală (antimuscarinică) ajută la reducerea acestui aspect. Anticolinesterazele ajută la slăbiciune, dar nu modifică istoria naturală a miasteniei.

Medicamente imunosupresoare

Aceste medicamente sunt utilizate la pacienții care nu răspund la piridostigmină sau care au o slăbiciune severă. Steroizii sunt de obicei folosiți. Există o îmbunătățire de 70%, deși aceasta poate fi precedată de o recidivă inițială; doza de steroizi trebuie crescută lent. Azathioprine, micofenolat și alte imunosupresoare sunt, de asemenea, utilizate ca agenți care economisesc steroizi.

Timectomia

Timectomia îmbunătățește miastenia la pacienții cu hiperplazie timică și anticorpi AChR pozitivi (aproximativ o treime se îmbunătățește, o treime intră în remisie și o treime nu beneficiază). Când este prezent un timom, potențialul de malignitate face necesară intervenția chirurgicală, dar miastenia nu se poate îmbunătăți.

Plasmafereza și imunoglobulinele intravenoase

Acestea produc un răspuns favorabil rapid dramatic și sunt utilizate în exacerbări și în crize miastenice severe.

Alte sindroame miastenice rare, cum ar fi miastenia congenitală, pot fi întâlnite.

Sindromul miastenic-miopatic Lambert-Eaton

Sindromul miastenic-miopatic Lambert-Eaton (SMMLE) este o manifestare paraneoplazică a carcinomului bronșic cu celule mici din cauza eliberării deficitare de acetilcolină la joncțiunea neuromusculară. O proporție mai mică de cazuri sunt autoimune fără a fi legate de prezenţa malignităţii. Se dezvoltă slăbiciunea musculară a membrelor proximale, uneori cu mușchii oculari/bulbari, cu câteva reflexe osteotendinoase absente: un semn cardinal. Slăbiciunea tinde să se îmbunătățească după câteva minute de contracție musculară, iar reflexele absente încep să fie schiţate (comparative cu miastenia). Diagnosticul este confirmat prin stimularea repetitivă a nervilor (incrementul; vezi mai sus). Anticorpii pentru canalele de calciu voltaj-dependente se găsesc în majoritatea cazurilor (90%). Tratamentul cu 3,4-diaminopiridină (DAP) este sigur și eficient.

Distrofiile musculare

Aceste tulburări progresive, determinate genetic ale mușchilor scheletici și uneori cardiaci au o clasificare clinică și neurogenetică complexă.

Distrofia musculară Duchenne și distrofia musculară Becker

Acestea sunt moștenite ca tulburări recesive legate de X, deși o treime din cazuri sunt mutații spontane. Distrofia musculară Duchenne (DMD) apare la 1 la 3.000 de sugari de sex masculin. Lipseste gena care produce *distrofină*, o proteină musculară citoscheletică în formă de tijă. În distrofia lui Becker, distrofina este prezentă, dar nivelurile sunt scăzute. DMD este de obicei evidentă până în al patrulea an de viaţă.

Distrofina este esențială pentru stabilitatea membranei celulare. Deficiența duce la reducerea a trei glicoproteine (α-, β- și γ-sarcoglicane) în complexul proteic asociat distrofinei (complexul DAP) care leagă distrofina cu laminina din membranele celulare.

Distrofia musculară Becker este mai puțin severă decât Duchenne, iar slăbiciunea devine evidentă doar la adulții tineri.

Tablou clinic

La băieții cu DMD se observă dificultăţi la alergare și la ridicarea în picioare; își folosește mâinile pentru a se căţăra când se ridică pe picioare (semnul lui Gowers). Există inițial o slăbiciune proximală a membrelor cu pseudohipertrofie a gambei. Miocardul este afectat. Dizabilitatea severă este tipică la vârsta de 10 ani.

Investigaţii

Diagnosticul este deseori suspectat clinic. CK este crescut (100–200 de ori mai mare decât normal). Biopsia prezintă o variație a mărimii fibrelor musculare, necroză, regenerare și înlocuire prin grăsime și la colorarea imunochimică, absența distrofinei.

Tratament

Nu există tratament curativ, dar noi terapii genice sunt în dezvoltare. Steroizii pot întârzia progresia. Fizioterapia ajută la prevenirea contracturilor în etapele ulterioare. Suportul respirator non-invaziv și îngrijirea multidisciplinară îmbunătățesc speranța de viață.

Detectarea purtătorului. Femeile cu un frate afectat au o șansă de 50% de a purta gena DMD. La purtători, 70% au un CK crescut și, de obicei, anomalii ale EMG și/sau modificări ale biopsiei. Diagnosticul de purtător și prenatal este disponibil cu consiliere genetică.

Distrofia centurilor şi facio-scapulo-humerală

Aceste distrofii mai puțin severe, dar invalidante sunt rezumate în **Cadranul 26.75**. Există multe alte tipuri de distrofie; distrofia facioscapulohumerala este una dintre cele mai frecvente. Au fost identificate gene pentru numeroase forme de distrofie musculară a centurii. CK este de obicei moderat crescut.

Miotonia

Miotoniile se caracterizează printr-o contracție continuă și involuntară a mușchilor după încetarea efortului voluntar (adică lipsește posibilitatea de relaxare musculară). EMG este caracteristic (vezi p. 829). Cele mai frecvente două miotonii sunt descrise mai jos. Pacienții cu miotonie tolerează slab anestezicele generale.

Distrofia miotonică

Această afecțiune dominant autosomală este o afecțiune genetică cu două mutații triple repetate diferit: cel mai frecvent, o repetare CTG extinsă într-o genă proteină-kinază (DMPK) (DM1). Tipul mai puțin obișnuit (DM2) este cauzat de o repetare CCTG extinsă. Există o corelație între severitatea bolii, vârsta la debut și dimensiunea aproximativă a mutațiilor triple repetate. Există slăbiciune musculară distală progresivă, cu ptoză, slăbiciune și atrofia mușchilor faciali și a sternocleidomastoidienilor. Este prezent sindromul miotonic. Boala musculară face parte dintr-un sindrom care cuprinde:

- cataractă

- calviție frontală
- deficit cognitiv moderat
- disfuncție esofagiană (cu aspirație)
- cardiomiopatie şi tulburări de conducere (moartea subită poate surveni în tipul 1)
- diminuarea lojei pituitare şi hipogonadism
- intoleranță la glucoză
- IgG scăzute în ser

Această stare progresivă treptat devine de obicei evidentă între 20 și 50 de ani.

Miotonia congenitală (hipertrofică)

Miotonia dominant autosomală, de obicei ușoară, devine evidentă în copilărie. Gena, CLC1, codifică un canal muscular de clor. Miotonia, care persistă, este accentuată de odihnă și de frig. Apare hipertrofie musculară difuză, ceea ce înseamnă că, deși slab fizic, pacientul va avea mușchi voluminoși.

Canalopatiile

Paraliziile periodice hipokaliemice

Această tulburare este caracterizată de o slăbiciune generalizată, inclusiv cea a mușchilor bulbari, care începe adesea după o masă bogată în carbohidrați sau după efort. Atacurile durează câteva ore. Tulburarea apare adesea mai întâi în adolescență și tinde să se remită după vârsta de 35 de ani. Potasiul seric este de obicei sub 3,0 mmol/L într-un puseu. Slăbiciunea răspunde la administrarea clorurii de potasiu (lent) intravenos. De obicei, este moștenită ca o trăsătură dominantă autosomală cauzată de mutație într-o genă a canalului de calciu voltaj dependent (*CACLN1A3*).Se descriu şi alte mutații în canalele de sodiu (*SCNA4*) și canale de potasiu (*KCNE3*). Acetazolamida ajută uneori la prevenirea atacurilor. Slăbiciunea poate fi cauzată de diuretice. O afecțiune similară poate apărea și în cazul tirotoxicozei.

Paraliziile periodice cu hiperkaliemie

Această afecțiune, de asemenea autosomal dominantă, se caracterizează prin atacuri de slăbiciune, uneori cu exerciții fizice. Atacurile încep în copilărie și tind să remită după vârsta de 20 de ani; durează aproximativ 30–120 de minute. Miotonia poate să apară. Potasiul seric este crescut. Un puseu poate fi ameliorat prin gluconat de calciu sau clorură de calciu intravenoasă. Există mutații punctuale într-o genă a canalului de sodiu voltaj dependent (SCN4A). Acetazolamida sau un diuretic tiazidic pot fi de ajutor. De asemenea, poate apare mai rar şi o paralizie periodică normokalemică, sensibilă la sodiu.

Sindromul omului rigid

Este o boală autoimună rară, mai frecventă la femei, care provoacă rigiditate musculară axială cu postură anormală, spasme și căderi. Atacurile de rigiditate sunt uneori provocate de zgomot sau emoție, dar uneori apar spontan. Între atacuri, care durează de la ore la zile sau chiar săptămâni, pacientul poate părea normal. Rigiditatea musculară generalizată este tipică în timpul unui atac; nu există alte semne neurologice. Sindromul omului rigid a fost confundat cu Parkinson, distonie și afecțiuni non-organice. Anticorpii anti-decarboxilaza acidului glutamic (anti-GAD) se găsesc în titru foarte ridicat în peste 50% din cazuri, și se crede că sunt implicați in producerea rigidității musculare. O activitate musculară continuă la nivelul mușchilor paravertebrali este detectată la EMG.

Tratamentul cu diazepam, alți relaxanți musculari și imunoglobulină intravenoasă poate fi de ajutor în timpul atacurilor. O formă a acestei afecțiuni poate apare ocazional ca manifestare paraneoplastică asociată cu anticorpi la proteina sinaptică amfifizină (vezi **Cadranul 6.10**).

Bolile mitocondriale

Acestea cuprind un grup complex de afecțiuni rare care implică mușchi, nervi periferici și SNC, caracterizate prin anomalii morfologice și biochimice mitocondriale. ADN-ul mitocondrial este moștenit matern (vezi p. 18). Spectrul este larg, variind de la atrofie optică (vezi Leber; p. 26) la miopatii, neuropatii și encefalopatie.

- *MELAS* (*m*itochondrial *e*ncephalomyopathy, *l*actic *a*cidosis, *s*troke-like episodes) este una dintre formele cele mai cunoscute.
- Oftalmoplegia cronică progresivă este altă entitate cunoscută.
- *MERRF* – *m*yoclonic *e*pilepsy with *r*agged *r*ed *f*ibres.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Ryan A, Matthews E, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:558–563.
Shapira AHV. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006; 368:70–82.

Bibliografie

Clarke C, Howard R, Rossor M et al (eds). *Neurology: A Queen Square Textbook*. Oxford: Blackwell; 2009.

Site-uri web importante

http://jnnp.bmjjournals.com Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.
http://www.patient.co.uk/selfhelp.asp *UK Patient Support Group.*
http://www.theabn.org *Association of British Neurologists information service.*
w.mssociety.org.uk. *MS Society (UK national charity).*

27 ORL și oftalmologie

Francis Vaz, Nishchay Mehta, Robin D. Hamilton

Bolile urechii 901
Anatomie și fiziologie 901
Afecțiuni frecvente ale urechii 903
„Urechea dureroasă" (otalgia) 903
Secrețiile (otoreea) 905
Pierderea auzului 905
Amețeala/vertijul 906
Tinitusul 907
Bolile nasului 907
Anatomie și fiziologie 907
Afecțiunile „frecvente ale nasului" 907
Bolile gâtului 909
Anatomie și fiziologie 909
Afecțiuni frecvente ale gâtului 910
Bolile oftalmologice 912
Anatomie și fiziologie practică 912
Afecțiuni frecvente ale ochiului 914
Erorile de refracție 914
Afecțiunile pleoapelor 915
Conjunctivita 916
Afecțiunile corneei 918
Cataractele 920
Glaucomul 920
Uveita 921
Afecțiunile retinei 923
Pierderea vederii – cecitatea 924

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Afecțiunile organelor de simț reprezintă cauze frecvente pentru care pacienții se prezintă în serviciile de asistență medicală primară sau de urgență. Deși multe afecțiuni sunt minore și autolimitate, bolile distructive ale acestor organe, care pot fi cauzate de o serie de afecțiuni inflamatorii sistemice, pot conduce la dizabilitate severă.

Toți medicii și în special cei care lucrează în sistemul de asistență primară trebuie să dețină cunoștințele elementare necesare abordului pacientului cu simptome specifice afecțiunilor organelor de simt. Aceștia trebuie să poată exclude o patologie severă care poate cauza deficit senzorial, dar totodată să trateze corespunzător unele afecțiuni comune, cum ar fi otita medie sau conjunctivita necomplicată. Tratamentul afecțiunilor mai grave din sfera ORL (oto-rino-laringologie) și oftalmologie se efectuează, în general, în servicii chirurgicale ambulatorii de specialitate. În aceste centre de specialitate oftalmologice și audiologice există medici specializați care pot trata afecțiunile acestor organe cauzate de boli sistemice.

Competențele cheie în aceste domenii includ:

- dezvoltarea unei abordări diagnostice adecvate pentru cele patru simptome cheie ale patologiei otice: durere, secreții, hipoacuzie și amețeală
- recunoașterea afecțiunilor amenințătoare de viață din sfera gâtului, precum abcese retrofaringiene sau compromiterea căilor respiratorii.
- identificarea adecvată a situațiilor de urgență oftalmologică și înțelegerea tratamentului de urgență al acestora.

Oportunitățile de învățare includ participarea la consultații în ambulatoriul ORL și de oftalmologie, și exersarea abilităților clinice, inclusiv examenul clinic, otoscopia și oftalmoscopia.

INTRODUCERE ÎN ORL

Otorinolaringologia este o specialitate vastă care, pe lângă tratarea bolilor urechilor, nasului și gâtului, cuprinde și patologia traheală și a bazei craniului. De asemenea, aceasta include și tratamentul cancerului de cap și de gât, chirurgia plastică facială, tulburările de respirație din timpul somnului, precum și anomaliile congenitale ale capului și gâtului.

Cazurile care implică afecțiuni O.R.L reprezintă o cincime din adresabilitate în practica generală, în timp ce, cu toate că doar 3% din prezentările în serviciile de urgență sunt asociate patologiei O.R.L, acestea sunt de obicei cazuri severe, amenințătoare de viață (ex. obstrucții sau hemoragii ale căilor respiratorii superioare). Cele mai frecvente prezentări în urgență includ infecții severe și complicate ale căilor respiratorii superioare, epistaxisul, insuficiența respiratorie datorată compromiterii căilor respiratorii superioare, corpi străini ingerați sau aspirați și leziuni penetrante la nivel cervical. De obicei, un chirurg ORL începe cu tratamentul medical și dacă nu reușește să gestioneze astfel aceste urgențe, folosește metode chirurgicale de tratament.

Tratamentele chirurgicale pentru afecțiunile ORL implică adesea un aport tehnologic precum endoscoape, microscoape, instrumente electrice, lasere și mai recent chirurgia robotică. În ORL, tehnologia nu este folosită doar complementar actului chirurgical, ci poate fi utilizată și terapeutic (ex. implanturile cochleare și de trunchi cerebral). Capul și gâtul sunt regiuni anatomice complexe, cu multiple structuri vitale în imediată vecinătate. Ținând cont de această anatomie complicată, tipul intervenției variază de la operații extrem de fine și limitate (ex. stapedotomie) la cele complexe de mare amploare (ex. laringofaringectomie). Aproape trei sferturi dintre intervențiile chirurgicale s-au transformat în intervenții care necesită internare de zi, reducând astfel costurile asociate internărilor.

Colaborarea multidisciplinară este esențială în ORL, multe afecțiuni fiind gestionate în colaborare cu medici din alte specialități (ex.

oncologi și chirurgi plasticieni pentru cancerul de cap și gât, endocrinologi pentru patologia tiroidiană, pneumologi pentru patologia traheală, tulburările respiratorii din timpul somnului și alergii, neurochirurgi pentru patologia bazei craniului etc.) și specialiști cointeresați în domeniul sănătății (ex. logopezi pentru problemele de vorbire și deglutiție, electrofiziologi pentru evaluarea vocii, audiologi pentru probleme de auz și echilibru, profesori pentru pacienții cu surditate și implant cohlear, precum și psihologi pentru tulburările corporale dismorfice).

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU PATOLOGIE ORL

Atunci când un pacient prezintă un simptom specific organului, se recomandă chestionarea și despre alte simptome specifice acestui organ. **Cadranul 27.1** și **Fig. 27.1** enumeră simptomele care apar frecvent în funcție de localizarea anatomică a leziunii. Rețineți că nasul comunică cu urechea prin trompa lui Eustachio și cu gâtul prin nazofaringe, astfel încât simptomele unei patologii pot migra dintr-o locație în alta (ex. pacienții cu rinosinuzită cronică se plâng deseori de senzație de presiune auriculară).

Natura, caracterul și aspectele cronologice ale fiecărui simptom ar trebui explorate în mod sistematic. Patologiile supraadăugate, consumul de medicamente, ocupația și factorii de mediu, nu numai că pot cauza deseori afecțiuni ORL, dar pot fi influențate de tratamentele ORL, anamneza completă fiind esențială. Cu toate acestea, există anumite semne-cheie care pot ajuta la stabilirea diagnosticului unor patologii frecvente în sfera ORL.

Simptomele auriculare

Hipoacuzia

Infecțiile tractului respirator superior pot preceda scăderea auzului cauzată de otita medie acută (dureroasă) sau de otita medie seoasă (exudativă) (nedureroasă). Traumatismele pot provoca hipoacuzie de transmisie secundară hemotimpanului (acumulare de sânge în urechea medie) sau întreruperii lanțului osicular din urechea medie; în plus, acestea pot fi legate de trauma capsulei otice (învelișul osos al urechii interne) provocând hipoacuzie de tip neurosenzorial. Chimioterapia, aspirina, antibioticele aminoglicozidice și diureticele de ansă pot provoca de asemenea hipoacuzie neurosenzorială. Pierderea fluctuantă a auzului la copii, în mod normal, sugerează o otită medie seroasă, în timp ce la adulți este cauzată cel mai des de hidrops cohlear, boli autoimune și boala Menière (dacă este asociată cu vertij și tinitus). Multe tipuri de hipoacuzii pot prezenta o componentă familială sau pot fi cauzate de expunerea profesională la zgomot puternic.

Cadranul 27.1 Simptomele corelate cu localizarea leziunii

Urechea
- Hipoacuzia
- Otalgia (durerea la nivelul urechii)
- Otorea (secreția auriculară)
- Vertijul (falsă percepție a mișcării)
- Tinitusul (falsă percepție a sunetului extern)

Nas
- Obstrucția nazală
- Rinorea (secreția nazală anterioară)
- Rinorea posterioară
- Disosmia (modificarea mirosului)
- Presiunea facială

Gât
- Odinofagia (durerea la înghițire)
- Disfagia (dificultatea la înghițire)
- Disfonia (dificultatea de vorbire)
- Dispnea (dificultatea de respirație)

Vertijul

Durata vertijului este o caracteristică esențială care ajută la distingerea diferitelor patologii. Vertijul, definit ca senzație rotatorie, atunci când durează secunde este de obicei un vertij paroxistic pozițional benign (BPPV, benign paroxysmal positional vertigo), atunci când durează ore, este cauzat de obicei de boala Menière și atunci când persistă zile, este adesea datorat unei labirintite/neuronite vestibulare. Vertijul care este declanșat de zgomote puternice sugerează o leziune a capsulei otice.

Tinitusul

Tinitusul unilateral poate semnifica o patologie retrocohleară (ex. schwannom vestibular). Natura tinitusului poate ajuta la identificarea cauzelor: țiuitul, bâzâitul, șuieratul, zgomotul de jet sub presiune sugerează natura idiopatică și necesită foarte puține investigații în afara examinării și a unui test auditiv. Totuși, tinitusul unilateral, pulsatil, care poate fi subiectiv, legat de sunetele corpului (ecoul vocii în urechi, mișcarea globului ocular) sau obiectiv (și o terță persoană poate auzi acel sunet) are nevoie de investigații suplimentare. Expunerea la zgomote puternice este cauza cea mai frecventă a tinitusului, istoricul ocupațional fiind esențial.

Simptomele nazale

Obstrucția nazală

Dacă este unilaterală, aceasta este cauzată de obicei de o obstrucție anatomică, precum o deviație/fractură septală sau polipoză nazală. Dacă este vorba despre un copil, trebuie luată în calcul prezența unui corp străin. Obstrucția nazală alternativă sugerează un ciclu nazal exagerat și este un semn al afectării mucoasei nazale, cum ar fi în rinosinuzita alergică sau cronică. Utilizarea cronică a decongestionantelor topice poate duce la obstrucție nazală permanentă, și în acest caz este important istoricul medicamentelor administrate anterior. Antecedentele de astm și sensibilitate la aspirină pot sugera o rinită alergică sau o polipoză nazală. Informațiile despre animalele de companie și variațiile sezoniere pot ajuta uneori la stabilirea diagnosticului.

Rinoreea

Rinoreea clară, unilaterală care crește în pozițiile care provoacă creșterea presiunii intracraniene, poate semnifica o scurgere de lichid cefalorahidian (LCR). Rinoreea asociată cu prurit nazal și strănut frecvent este în mod normal determinată de alergie. Rinoreea cu sânge poate semnifica o patologie malignă. Rinoreea fetidă semnifică de obicei infecții ale sinusurilor. Rinoreea care apare ca răspuns la modificările alimentare sau ale temperaturii ambientale sugerează de obicei o rinită vasomotorie.

Disosmia

Disosmia, se referă la tulburările mirosului: hiposmia – scăderea mirosului; anosmia – pierderea totală a mirosului. Un istoric de instalare bruscă a anosmiei în urma unei infecții a căilor respiratorii superioare poate semnifica deteriorarea permanentă și ireversibilă a mucoasei senzoriale olfactive. Anosmia graduală, în special asociată cu alte simptome sinusale (ex. obstrucția nazală), poate fi cauzată de o dificultate de pătrundere a odoranților spre zona olfactivă. Cacosmia (miros fetid în absența unui stimul extern) poate reprezenta o infecție sinusală localizată sau o afecțiune neurologică. Multe medicamente pot determina anosmie și de aceea un istoric complet al medicației este esențial. Anamneza trebuie să includă și expunerea la metale grele și deficiențele nutriționale care pot determina, de asemenea, anosmie.

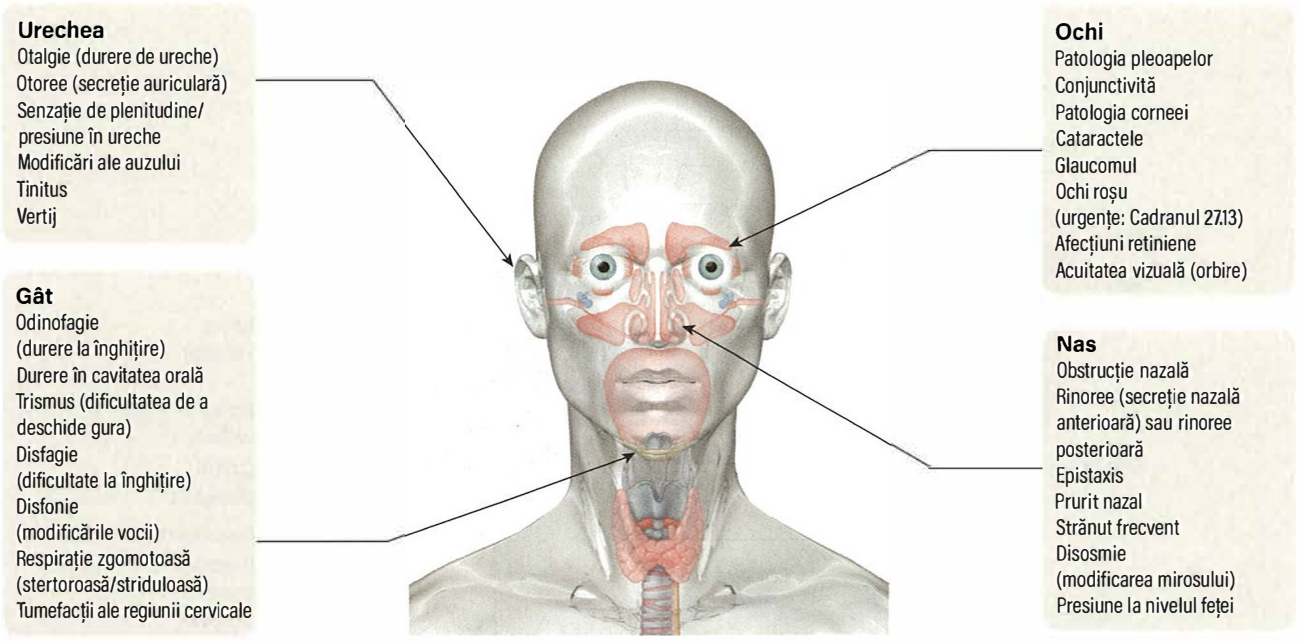


Fig. 27.1 Simptomele afecțiunilor urechii, nasului, gâtului și ochilor.

Simptomele cu origine la nivelul gâtului

Odinofagia/disfagia

Odinofagia (durerea localizată la nivelul gâtului provocată de deglutiție) acută cu disfagie (senzația de dificultate care apare în timpul deglutiției) este invariabil legată de infecțiile gâtului. Odinofagia cronică este frecvent legată de refluxul acid, dar poate fi un semn al unei malignități subiacente, mai ales dacă pacientul are factori de risc și a înregistrat scădere în greutate. Disfagia acută se referă de obicei la un eveniment vascular (ex. accident vascular cerebral bulbar) sau corpi străini (ex. bolus alimentar). Disfagia cronică pentru lichide mai mult decât pentru alimentele solide poate semnifica patologie neurologică (ex. paralizia bulbară), în timp ce disfagia cauzată de solide mai mult decât de lichide poate semnifica obstrucție anatomică (ex. strictură esofagiană, malignitate, diverticul faringian). Disfagia cronică asociată cu regurgitarea alimentelor nedigerate este cauzată cel mai frecvent de diverticulii faringieni, în timp ce disfagia cronică pe fondul refluxului gastro-esofagian este mai probabil cauzată de o strictură esofagiană.

Dispneea

Dispneea acută asociată cu durere de gât semnifică de obicei o infecție a căilor respiratorii superioare și este frecvent precedată de guturai. Dispneea cauzată de afectarea căilor respiratorii superioare evoluează de obicei cu respirație zgomotoasă (ex. stridor). Momentul zgomotelor în ciclul respirator ajută la localizarea patologiei. Stridorul inspirator semnifică o obstrucție parțială localizată la nivel epiglotic sau glotic, stridorul expirator semnifică de obicei obstrucția parțială a arborelui traheobronșic, în timp ce stridorul inspirator și expirator apare în afectarea zonei glotice (corzile vocale).

Disfonia

Disfonia acută, în special când este precedată de simptome ale unei infecții de tract respirator superior, este determinată de obicei de o laringită acută. Disfonia cronică mai accentuată dimineața poate fi legată de refluxul gastro-esofagian, în timp ce disfonia care se agravează pe parcursul zilei semnifică abuzul vocal. Disfonia cronică fără un caracter fluctuant poate sugera leziuni anatomice, cum ar fi un chist sau un polip de coardă vocală. O voce încordată de tonalitate înaltă poate sugera disfonia spasmodică a mușchilor adductori ai laringelui (cu funcția de apropiere a corzilor vocale), o voce răsuflată apare într-o paralizie de coardă vocală sau disfuncție spasmodică a mușchilor abductori (cu funcția de depărtare a corzilor vocale), iar o voce șoptită sugerează o laringită. Malignitatea trebuie luată în considerare la toți pacienții cu disfonie cronică, și antecedente de fumat și abuz de alcool. Profesioniștii vocali sunt predispuși la dezvoltarea mai multor afecțiuni laringiene, de la disfonie spastică și până la noduli de corzi vocale, astfel încât istoricul ocupațional este esențial.

BOLILE URECHII

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Urechea poate fi împărțită în trei părți: externă, medie și internă (**Fig. 27.2**).

Urechea externă (conductul auditiv extern) este un tub cu lungimea de 2,5 cm căptușit cu tegument, care se continuă până la nivelul membranei timpanice (timpan). Treimea sa exterioară este cartilaginoasă și conține fire de păr, glande sebacee și ceruminoase, iar pereții celor două treimi interne sunt osoși. Urechea externă se autocurăță, datorită capacității de migrare a tegumentului spre exterior, astfel nu există indicații pentru utilizarea bețișoarelor de vată. Ceara trebuie vizualizată doar în treimea externă a conductului.

Urechea medie este o cavitate care conține aer, derivată embrionar din șanțurile branhiale. Urechea medie comunică superior cu celulele mastoidiene, iar trompa lui Eustachio o conectează medial la nazofaringe. Trompa lui Eustachio ventilează urechea medie și menține presiunea aerului egală pe ambele fețe ale membranei timpanice. În mod normal aceasta este închisă, dar se deschide periodic prin acțiunea mușchilor palatini, pentru a permite intrarea aerului, în timpul deglutiției sau la căscat. Un defect al acestui mecanism, cum ar fi despicătura palatină, va împiedica pătrunderea aerului în urechea medie, ducând la acumularea de lichid la nivelul acesteia. În mijlocul cavității urechii

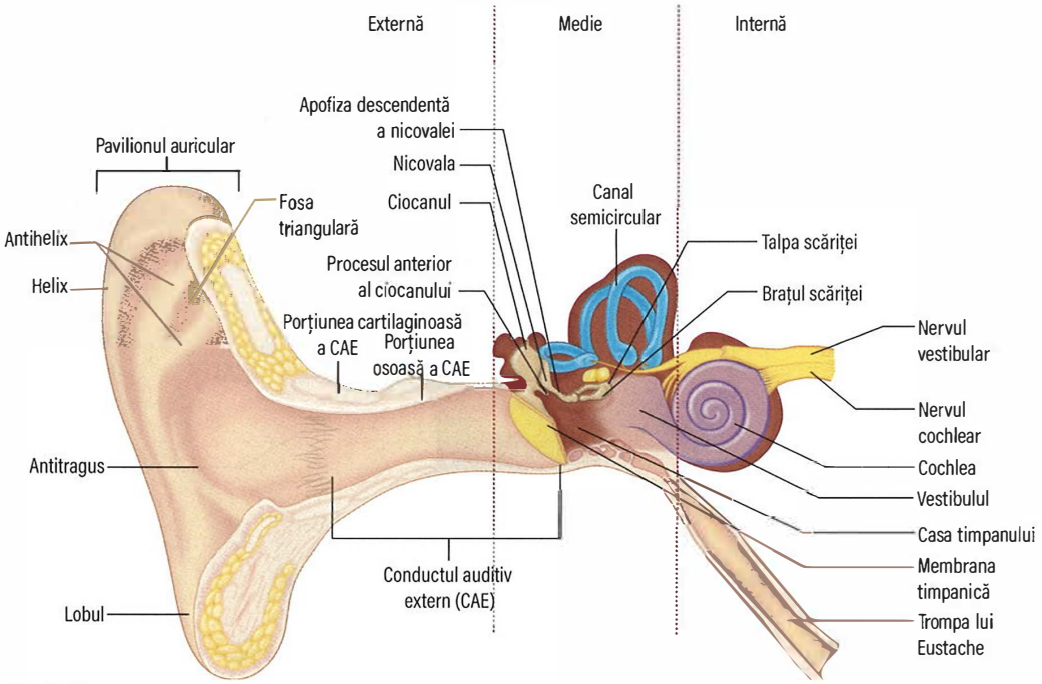


Fig. 27.2 Anatomia urechii. Urechea este divizată anatomic în urechea externă, medie și internă, așa cum este indicat mai sus. *Urechea externă* constă din pavilionul auricular și conductul auditiv extern. Pavilionul auricular conduce sunetul la urechea medie, care amplifică selectiv sunetele din intervalul 2–4 kHz cu 15 decibeli (dB, volumul obișnuit de conversație). Când energia sonoră trece din mediul aeric din urechea externă și medie la mediul fluid din urechea internă, se pierd 30 dB din cauza energiei care se reflectă la interfața celor două medii. *Urechea medie* acționează ca un transformator, crescând presiunea undei acustice pentru a compensa energia pierdută la interfața fluid-aer. Pe măsură ce unda acustică se deplasează prin tunelul *urechii interne*, trecând de la fereastra ovală la fereastra rotundă, provoacă vibrații maxime ale membranei bazilare într-o locație specifică frecvenței sale de rezonanță. Această vibrație determină celulele să-și deschidă canalele ionice și crearea unui potențial de acțiune care va fi propagat de-a lungul unei fibre a nervului cohlear. Localizarea fibrei nervoase și intensitatea potențialului său de acțiune permit sistemului nervos central să identifice sunetul pe care îl auzim.

medii se află cele trei oscioare (ciocanul, nicovala și scărița), care transmit sunetele de la membrana timpanică (**Fig. 27.3**) la urechea internă. Pe peretele medial al cavității timpanice se află segmentul orizontal al nervului facial, care poate fi lezat în timpul intervențiilor chirurgicale sau prin extinderea directă a infecției de la nivelul urechii medii.

Urechea internă este alcătuită din cohlee, responsabilă pentru auz și vestibulul și canalele semicirculare, care răspund de echilibru. Există câte un canal semicircular dispus în fiecare plan al corpului, aceste canale fiind stimulate de mișcarea rotatorie. Nervii facial, cohlear și vestibular ies din urechea internă și trec prin meatul acustic intern până la trunchiul cerebral (vezi **Fig. 26.8**).

Fiziologia auzului

Oscioarele din urechea medie transmit undele sonore de la membrana timpanică spre cohlee. Lanțul osicular amplifică undele sonore de aproximativ optsprezece ori pentru a compensa pierderea energiei la trecerea de la urechea medie umplută cu aer, la cohleea plină cu fluid. Celulele din membrana bazilară a cohleei detectează vibrațiile undelor sonore și le transformă în impulsuri nervoase, care trec în nucleul cohlear și apoi în cele din urmă în nucleii olivari superiori din ambele părți; astfel leziunile centrale ale nucleului cohlear nu provoacă hipoacuzie unilaterală.

Dacă oscioarele sunt afectate, sunetul poate ajunge la cohlee și prin vibrația osului temporal (conducere osoasă).

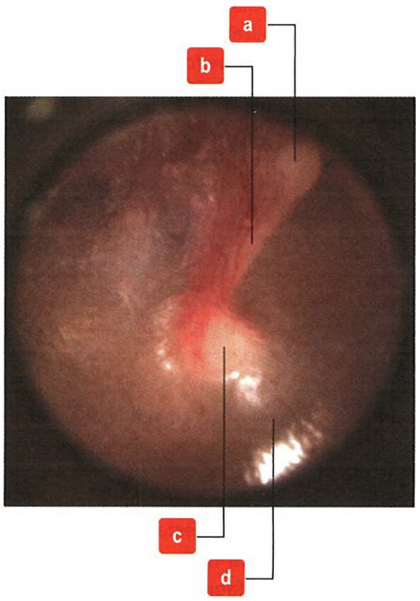


Fig. 27.3 Membrana timpanică normală. (a) Apofiza laterală a ciocanului. (b) Mânerul ciocanului. (c) Umbo. (d) Reflexul luminos.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU PATOLOGIE OTICĂ

Examinarea

Pavilionul și zona retroauriculară trebuie examinate la început, pentru a decela existența unui eritem, a cicatricilor sau a edemului. Un otoscop este utilizat pentru a examina conductul auditiv extern, în timp ce pavilionul este tracționat înapoi și în sus pentru a îndrepta curbura conductului. Se vizualizează conductul pentru evidențierea cerumenului, a secrețiilor sau a corpilor străini. Membrana timpanică trebuie întotdeauna vizualizată anteroinferior, unde prezintă un reflex luminos. Infecțiile repetate în antecedente pot da timpanului un aspect îngroșat și albicios, iar lichidul în urechea medie poate determina o opacifiere a timpanului. Perforațiile pot fi descrise ca fiind marginale dacă implică anulusul, subtotale, dacă lipsește pars tensa și totale, dacă atât pars tensa cât și anulusul sunt absente.

Testul Rinne

(Vezi Fig. 27.4.)

- În mod normal, un diapazon de 512 Hz, se va auzi la fel de tare dacă este ținut lângă ureche (în fața conductului auditiv extern) sau așezat pe mastoidă (***Rinne-pozitiv***).
- Dacă diapazonul este perceput mai tare atunci când este plasat pe mastoidă (prin conducere osoasă), atunci este prezent un defect în mecanismul de conducere al sunetului de la nivelul urechii externe sau medii (***Rinne-negativ*** adevărat).

Testul Weber

(Vezi Fig. 27.5.) Diapazonul plasat pe fruntea sau vertexul unui pacient cu auz normal (sau cu pierdere de auz simetrică) ar trebui să fie perceput central de către pacient. Un pacient cu hipoacuzie de transmisie unilaterală va auzi sunetul mai tare în urechea afectată, în timp ce un pacient cu hipoacuzie neurosenzorială unilaterală va auzi sunetul ca fiind mai puternic în urechea neafectată.

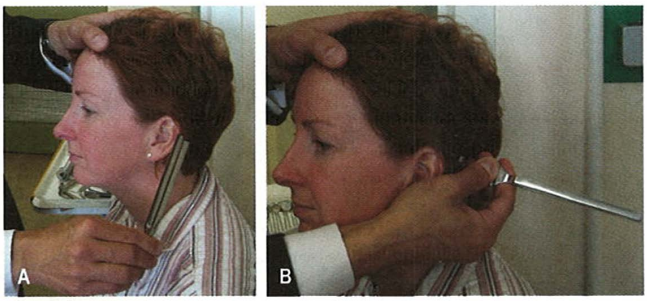


Fig. 27.4 Testul Rinne. Compararea conducerii sunetului. (A) Conducerea aeriană. (B) Conducerea osoasă.

Fig. 27.5 Testul Weber.

Audiometria tonală

Pacientului i se cere să răspundă atunci când aude sunetele prezentate ca tonuri pure, la intensități și frecvențe variate. Sunetele sunt prezentate la fiecare ureche (reprezentând conducerea aeriană) și apoi la fiecare mastoidă pe rând (reprezentând conducerea osoasă). Audiograma este produsă de cea mai mică intensitate a sunetului perceptibilă în mod fiabil la fiecare frecvență testată, atât pentru conducerea aeriană cât și pentru cea osoasă (**Fig. 27.6**).

AFECȚIUNI FRECVENTE ALE URECHII

Există patru simptome principale legate de patologia urechii: durere (otalgie), secreție (otoree), scăderea auzului (hipoacuzie) și amețeli (vertij). Secvența și combinația de simptome poate face diferența între majoritatea afecțiunilor și, prin urmare, anamneza este adesea cel mai util instrument de diagnostic.

Durerea de cauză otică (otalgia)

O ureche dureroasă este o acuză obișnuită, dar, din cauza inervației complexe, poate proveni din locații de vecinătate și poate avea uneori o etiologie necunoscută.

Otita externă

Atunci când barierele naturale împotriva infecției sunt depășite, tegumentul conductului auditiv extern poate fi infectat. Secrețiile și pruritul sunt simptomele inițiale, urmate de durere și apoi de reducerea auzului pe măsură ce conductul urechii se obturează. Infecția se poate extinde și la nivelul pavilionului, provocând celulită. Deși agentul cauzal este cel mai frecvent bacterian (specii de pseudomonas, urmate de speciile stafilococcice), acesta poate fi și fungic. Poate fi observată și o limfadenopatie preauriculară sau retroauriculară, care poate fi confundată cu mastoidita.

Examinarea poate evidenția adesea detritusuri în conductul auditiv extern, care trebuie îndepărtate fie prin curățare blândă, fie de preferință prin aspirație, sub control microscopic. Când este vizibilă,

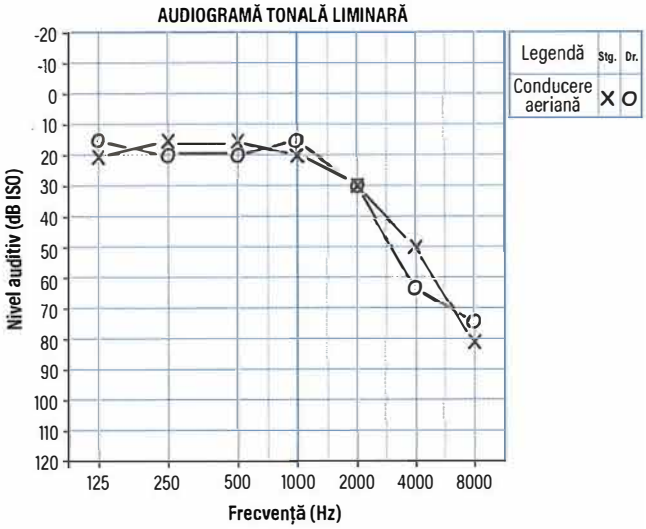


Fig. 27.6 Audiogramă caracteristică presbiacuziei (pierdere pe frecvențele înalte).

membrana timpanică este normală. În cazuri grave, conductul poate fi edemațiat, fiind imposibilă vizualizarea membranei timpanice. Orice corp străin observat trebuie îndepărtat cu mare atenție de către un personal instruit.

Tratamentul se realizează în primă etapă cu picături, combinații topice de antibiotice și steroizi: de exemplu, dexametazonă 0,05%, sulfat de framicetină 0,5% și gramicidină 0,005% picături, sau hidrocortizon acetat 1% și gentamicină 0,3% picături, sau un spray precum dexametazonă 0,1% cu neomicină sulfat 3.250 unități. Dacă simptomele nu se remit în 3–4 zile, atunci este necesară microaspirația într-un serviciu ORL.

Picăturile de urechi cu Finafloxacină sunt utilizate dacă există o perforație, pentru a reduce ototoxicitatea.

Otita medie

Otita medie este o infecție a urechii medii cu origine la nivelul tractului respirator superior, propagată la acest nivel prin trompa lui Eustachio. Prin urmare, cei mai frecvent întâlniți agenți patogeni sunt similari cu cei care provoacă infecții ale tractului respirator superior: virus respirator sincițial (VRS), *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*. Otita medie afectează cel mai frecvent copiii sub vârsta de 10 ani. Infecția provoacă inflamația mucoasei urechii medii și apariția exsudatului inflamator. Datorită lichidului din urechea medie, pacientul cu otită medie acută se prezintă acuzând otalgii și tulburări de auz. În lipsa remisiei, se poate produce perforarea membranei timpanice și apariția secrețiilor în conductul auditiv extern. Conductul auditiv extern nu conține glande mucoase. Dacă secreția este seroasă, atunci este puțin probabilă existența unei patologii a urechii medii. Otita medie se prezintă în mod clasic cu otalgie urmată de otoree, în timp ce otita externă se prezintă cu secreție auriculară urmată de otalgie. Complicațiile rare ale otitei medii includ mastoidita, prin extinderea lichidului inflamator din urechea medie în mastoidă, sau meningita, dacă infecția se extinde prin acoperișul cavității timpanice (tegmen tympani) în cavitatea intracraniană. Examinarea arată un canal auditiv integru, cu membrană timpanică eritematoasă și ocazional bombată.

Tratamentul patologiei acute se efectuează inițial cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Otita medie are adesea origine virală – de exemplu, în urma unei răceli – și se remite în 72 de ore fără tratament antibacterian. La persoanele cu simptome sistemice sau după 72 de ore, trebuie administrat un antibiotic sistemic, cum ar fi amoxicilina, în special la copiii cu vârsta sub 2 ani. Terapia topică nu are niciun efect. Dacă se observă apariția sensibilității și edemului la nivel mastoidian, trebuie efectuat urgent un consult ORL de specialitate.

Otalgia reflexă

Otalgia reflexă poate proveni de la:

- dantură și articulația temporomandibulară prin nervul auriculotemporal, o ramură a nervului mandibular (din al V-lea nerv cranian)
- probleme ale coloanei vertebrale cervicale de la C1 la C3
- probleme ale amigdalelor și a bazei limbii prin nervul glosofaringian (nervul lui Jacobson)
- laringe și faringe prin nervul vag (nervul lui Arnold)
- sindromul Ramsay Hunt, care provoacă vezicule de-a lungul distribuției celui de-al VII-lea nerv cranian.

Inervația pavilionului provine din ramura auriculotemporală a trigemenului și primii doi nervi cervicali (**Fig. 27.7**). Prin urmare, durerea dentară, disfuncția articulară temporomandibulară și osteoartrita

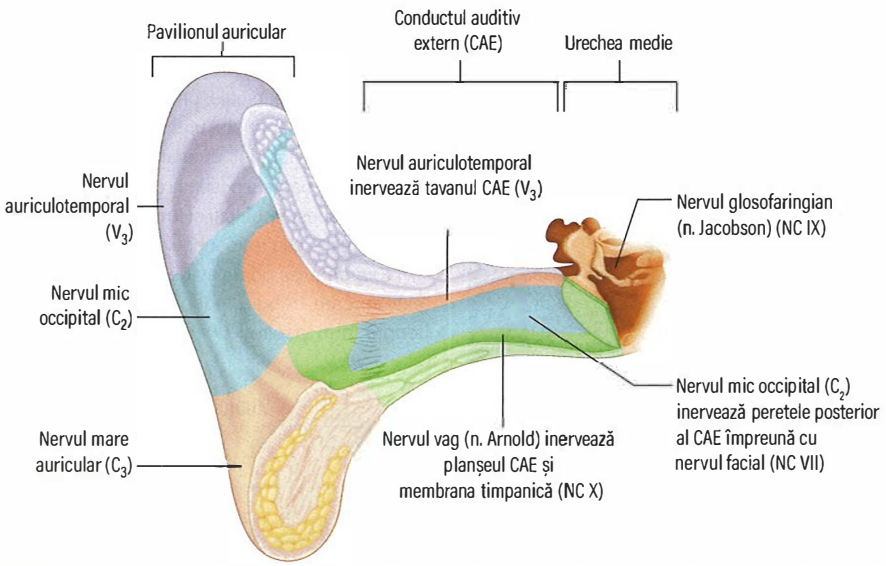


Fig. 27.7 Inervația senzorială a urechii. Datorită embriologiei sofisticate a structurilor urechii, inervația senzorială este complexă. Prin urmare, otalgia poate fi transmisă din multe regiuni, iar cunoașterea inervației senzitive auriculare este un bun ghid pentru o examinare cuprinzătoare a durerilor idiopatice ale urechii. **Nervul auriculotemporal** (o ramură a diviziunii mandibulare a nervului trigemen) asigură inervația regiunii superolaterale a pavilionului auricular și plafonul canalului auditiv extern (CAE). Patologia legată de dinții superiori, articulația temporomandibulară și glanda parotidă poate provoca otalgie condusă prin acest nerv. **Nervul occipital mic** (o ramură din al doilea nerv cervical) inervează majoritar suprafața medială pavilionară și peretele posterior al CAE. Osteoartrita cervicală poate provoca otalgia prin acest nerv. **Nervul auricular mare** (o ramură din al treilea nerv cervical) inervează porțiunea inferioară a pavilionului, inclusiv a lobulului auricular. Osteoartrita cervicală poate provoca otalgia condusă prin acest nerv. **Nervul Arnold** (o ramură a nervului vag) inervează planșeul CAE și suprafața laterală a membranei timpanice. Tumorile laringelui și faringelui pot determina otalgie condusă prin intermediul acestui nerv. **Nervul Jacobson** (o ramură a nervului glosofaringian) asigură inervația mucoasei urechii medii, inclusiv suprafața medială a membranei timpanice. Amigdalita și faringita pot provoca otalgia pe calea acestui nerv. NC, nerv cranian.

cervicală superioară pot fi percepute ca otalgii. Canalul urechii este inervat de nervii menționați mai sus, precum și de nervii facial și vag (vezi **Fig. 27.7**). Prin urmare, sindromul Ramsay Hunt (reactivarea varicelei de-a lungul segmentului senzitiv al nervului facial) provoacă otalgii cu vezicule la nivelul canalului auditiv, în timp ce cancerele laringian și faringian pot fi însoțite ocazional de otalgie din cauza durerii propagate pe calea nervului vag. Urechea medie este inervată de nervul glosofaringian și, prin urmare, infecțiile faringelui sunt asociate cu otalgie.

Secreția otică (otoreea)

Secreția otică se datorează de obicei unei infecții a urechii externe sau medii. Cea mai frecventă cauză este otita externă, urmată de otita medie cu membrană timpanică perforată (vezi anterior).

Colesteatomul

Deși colesteatomul este o cauză mai rară a otoreei, implicațiile sunt severe dacă nu este recunoscut și ar trebui luat în considerare în orice caz neremis sau recurent de otoree. Colesteatomul este definit ca epiteliu scuamos cheratinizant în urechea medie și se poate prezenta cu otoree urât mirositoare. Examinarea arată un defect al membranei timpanice, ce conține un material alb, brânzos. Chirurgia mastoidiană este necesară pentru îndepărtarea sacului care conține resturi scuamoase, acesta putând eroda structuri locale, cum ar fi oscioarele sau nervul facial, sau chiar se poate extinde intracranian provocând meningită sau abces intracranian.

Pierderea auzului

Hipoacuzia poate fi de transmisie sau neurosenzorială, acestea putând fi diferențiate în ambulator prin testele Rinne și Weber (**Cadranul 27.2**) sau prin audiometrie tonală. ***Hipoacuzia de transmisie*** are multe cauze (**Cadranul 27.3**), dar prezența dopului de cerumen este cea mai frecventă cauză.

Membrana timpanică perforată

Aceasta apare din cauza traumatismelor sau a bolilor cronice ale urechii medii atunci când infecțiile recurente au ca rezultat un defect permanent. Reparația chirurgicală este indicată numai dacă pacientul este simptomatic, cu secreție recurentă. Cu cât perforația este mai mare, cu atât impactul asupra auzului este mai mare.

Otita medie și otita externă

După cum s-a prezentat mai sus, ambele infecții duc la pierderea auzului, dar succesiunea evenimentelor va ajuta la diferențierea afecțiunilor: pierderea auzului este frecventă și precoce în otita medie, dar rară și târzie în otita externă.

Otita medie seroasă („otită medie secretorie" sau otită mucoasă „glue ear")

Aceasta este frecventă la copii, deoarece disfuncția trompei lui Eustachio poate duce la o slabă ventilare a urechii medii. Vacuumul creat de o ventilație slabă duce la apariția unei secreții non-inflamatorii. Secreția se remite în mod natural în majoritatea cazurilor, dar poate persista sau reapărea, provocând hipoacuzie care are impact asupra abilităților de comunicare și asupra progresului educațional. Motivul principal al prezentării la medic este hipoacuzia sau întârzierea vorbirii, foarte rar în asociere cu otalgie.

Examinarea arată o membrană timpanică îngroșată, cu pierderea triunghiului luminos (**Fig. 27.8**) și, uneori, lichid cu bule de aer vizibile în urechea medie. Copiii cu otită mucoasă au frecvent hipertrofia vegetațiilor adenoide și obstrucție nazală.

Tratamentul presupune introducerea unui tub de drenaj transtimpanic, dacă simptomele sunt persistente și supărătoare. Tubul ventilează cavitatea urechii medii. Picăturile auriculare cu antibiotice și glucocorticoizi sunt mai eficiente decât antibioticele orale. Adenoidectomia poate fi adăugată la procedură, dacă există un istoric semnificativ de obstrucție nazală completă sau infecții recurente ale tractului respirator superior. Tuburile de drenaj transtimpanic sunt eliminate din membrana timpanică odată cu procesul de vindecare (6 luni până la 2 ani).

i Cadranul 27.2 Testarea pierderii auzului

Tip	Defect	Test Rinne	Testul Weber
Transmisie	Urechea externă sau medie	Negativ	Sunet auzit mai tare pe partea afectată
Neurosenzorial	Urechea internă sau central	Pozitiv	Sunet auzit mai tare în urechea normală

? Cadranul 27.3 Cauze de hipoacuzie

Transmisie

Meat extern
- Ceară
- Corp străin
- Otită externă
- Supurație auriculară cronică

Timpan
- Perforație/ruptură traumatică

Urechea medie
- Otoscleroză
- Probleme ale oscioarelor
- Supurație (otită medie)

Neurosenzorial

Congenital
- Sindromul Pendred (vezi p. 1202)
- Sindromul de QT lung
- Sindromul Björnstad (pili torti)

Afectare de organ
- Vârsta înaintată
- Traume acustice profesionale
- Boala Menière
- Medicamente (ex. gentamicină, furosemid)

Leziuni de nerv VIII
- Neurinom de acustic
- Traumatisme craniene
- Leziuni inflamatorii:
  - Meningita tuberculoasă
  - Sarcoidoza
  - Neurosifilisul
  - Meningita carcinomatoasă

Leziuni ale trunchiului cerebral (rare)
- Scleroză multiplă
- Infarct

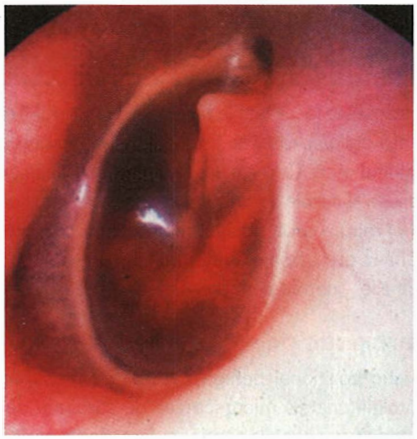


Fig. 27.8 Otită medie cu efuziune (otită seromucoasă). Imagine timpanoscopică a membranei timpanice, aspect modificat cu pierderea reflexului luminos.

Dezvoltarea copilului nu este îmbunătățită prin inserțiile de tub de drenaj transtimpanic. La majoritatea copiilor, treimea medie a feței crește în jurul vârstei de 7–14 ani, iar disfuncția trompei lui Eustachio devine rară după această vârstă.

Otoscleroza

Aceasta este de obicei o afecțiune ereditară, în care apar noi depozite osoase în jurul articulației dintre scăriță și cohlee. Apare în decadele a doua și a treia de viață, este mai frecvent observată la femei și se poate agrava în timpul sarcinii. Hipoacuzia poate fi mixtă, iar tratamentul include protezarea auditivă sau înlocuirea scăriței cu o proteză (stapedectomie). Alegerea tratamentului depinde de pacient. Chirurgia este o opțiune excelentă, cu rate de succes foarte bune în mâinile unui cofochirurg specializat, dar are întotdeauna un mic risc de pierdere completă a auzului. Protezarea auditivă, deși este sigură, impune complianța pacientului pentru a obține beneficii.

Presbiacuzia

Aceasta este cea mai frecventă cauză de surditate. Este o tulburare degenerativă a cohleei și se observă de obicei la persoanele vârstnice. Se poate datora pierderii celulelor ciliate externe (senzorială), pierderii celulelor ganglionare (neurală) sau atrofiei striale (metabolică), sau unei implicări mixte a acestora. Îmbătrânirea în sine nu provoacă pierderea celulelor ciliate externe, dar expunerea la zgomotul cotidian de-a lungul anilor reprezintă un factor major. Debutul este gradual, iar frecvențele mai înalte sunt afectate cel mai mult (vezi **Fig. 27.6**). Vorbirea are două componente: frecvențe joase (vocale) și frecvențe înalte (consoane). Când se pierd consoanele, vorbirea își pierde inteligibilitatea. Creșterea volumului pur și simplu crește intensitatea frecvențelor joase și apariția răspunsului caracteristic „Nu striga. Nu sunt surd!"".

Un aparat auditiv care corectează frecvențele înalte va ajuta mult în ușurarea frustrărilor, atât ale pacienților, cât și ale persoanelor lor apropiate.

Trauma sonoră

Deteriorarea cohleară poate apărea, de exemplu, de la trageri cu arma fără protectoare de urechi sau de la zgomotul industrial, având în mod caracteristic o pierdere la 4 kHz.

Neurinomul acustic

Acesta este un schwanom benign al nervului vestibular, cu creștere lentă (vezi p. 875), care poate evolua cu hipoacuzie neurosenzorială progresivă. Orice pacient cu pierdere auditivă neurosenzorială asimetrică sau cu pierdere bruscă neurosenzorială de auz trebuie să fie investigat: de exemplu, prin efectuarea unei rezonanțe magnetice nucleare (IRM).

Amețeala/vertijul

Atunci când cauza este localizată la nivel auricular, vertijul este de obicei rotator. Prezența otalgiei, otoreei, tinitusului sau pierderea auzului sugerează o etiologie otică. Cauzele vestibulare pot fi clasificate în funcție de durata vertijului. Cauzele comune sunt rezumate după cum urmează:

- secunde (<1 min) – vertij poziţional paroxistic benign
- minute până la ore – boala Menière
- ore până la zile – patologie labirintică sau centrală.

Vertijul paroxistic poziţional benign

Vertijul paroxistic poziţional benign (VPPB) se presupune că apare atunci când otoliții (cristale microscopice de carbonat de calciu) sunt dislocați din utriculă în canalele semicirculare, de obicei în canalul posterior. Vertijul poziţional este precipitat prin mișcări ale capului, de obicei într-o anumită poziție, dar apare adesea și la întoarcerea în pat sau

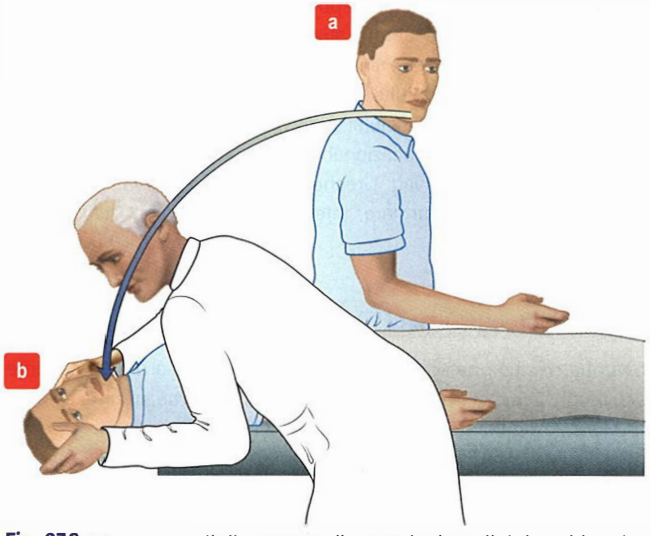


Fig. 27.9 Manevra Hallpike pentru diagnosticul vertijului poziţional paroxistic benign. Acest lucru se poate face în ambulatoriul de specialitate. (a) Pacientul stă pe canapea, cu capul întors spre o ureche. (b) Capul este susținut de examinator în timp ce pacientul este culcat astfel încât capul să fie sub linia orizontală. Nistagmus (după un interval latent de câteva secunde) este frecvent observat atunci când capul a fost întors spre urechea afectată. Acest lucru poate fi repetat cu capul pacientului întors spre cealaltă ureche.

la ridicarea din șezut. Debutul este de obicei brusc și tulburător. Vertijul durează câteva secunde (<1 min) și fenomenul devine mai puțin sever la mișcările repetate (oboseală). Nu există o cauză subiacentă severă, dar poate apărea uneori după o neuronită vestibulară (vezi p. 817), traumatisme craniene sau infecții ale urechii. Apare la 50% dintre persoanele în vârstă și este cea mai frecventă cauză a afectărilor traumatice craniene la cei sub 50 de ani.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește pe baza anamnezei și prin ***manevra Hallpike*** (**Fig. 27.9**). Un test Hallpike pozitiv confirmă VPPB, care poate fi vindecat în peste 90% din cazuri prin manevra Epley. Acest lucru implică manipularea și rotația ușoară, dar specifică a capului pacientului pentru a elibera otoliții din canale semicirculare.

Diagnosticul diferențial include tumorile cerebeloase, dar în acest caz se observă apariția bruscă a nistagmusului poziţional (și vertijului) – (fără interval latent) care nu dispare la mișcările capului.

Boala Menière

Aceasta este o afecțiune rară, caracterizată prin vertij recurent, episodic, rotativ, care durează de la 30 de minute până la câteva ore; atacurile sunt recurente timp de luni sau ani. În mod clasic, este asociată cu hipoacuzie neurosenzorială, în special pe frecvențele joase, senzație de plenitudine în urechea afectată, pierderi de echilibru, acufene și vărsături. Se poate observa o acumulare de lichid endolimfatic în urechea internă, deși etiologia precisă este încă neclară.

Tratament

Sedativele vestibulare, cum ar fi cinarizina, sunt utilizate în faza acută. Măsurile preventive precum dieta săracă în sare, betahistina și evitarea cofeinei sunt utile. Dacă boala nu poate fi controlată se efectuează labirintectomie chimică, perfuzând orificiul ferestrei rotunde cu medicamente ototoxice, cum ar fi gentamicina. Gentamicina distruge epiteliul vestibular; prin urmare, pacientul prezintă vertij sever timp de aproximativ 2 săptămâni, până când organismul compensează lipsa de

semnal vestibular din partea afectată. Pacientul va prefera acest vertij ușor sau mediu, ocazional, comparativ cu boala Menière, în care atacurile de vertij sunt imprevizibile, severe și debilitante. Daca boala Menière apare contralateral, în partea neafectată anterior, există un risc de hipoacuzie neurosenzorială și insuficiență vestibulară completă. Ca ultimă opțiune de tratament, se efectuează decompresia chirurgicală a compartimentului endolimfatic al urechii interne, pentru ameliorarea hidropsului endolimfatic.

Cauze labirintice sau centrale ale vertijului

(Vezi **Cadranul 26.15**) Acestea sunt controlate cu sedative vestibulare în faza acută. Majoritatea pacienților se vor stabiliza în câteva zile, dar vertijul adevărat continuu cu nistagmus sugerează o leziune centrală. Un pacient cu deficit de funcție vestibulară din cauza labirintitei virale sau neuronitei vestibulare ar trebui să poată renunța la tratamentul cu sedative vestibulare în termen de 2 săptămâni; utilizarea pe termen lung poate duce la efecte secundare parkinsoniene și întârzierea compensării centrale, prelungind astfel vertijul. Reabilitarea vestibulară prin fizioterapie sau cu un audiolog poate grăbi procesul de compensare, deși majoritatea pacienților vor putea efectua acest lucru și singuri, în timp.

Tinitusul

Acesta reprezintă o senzație de percepție a unui sunet atunci când nu există stimuli auditivi. Poate apărea fără hipoacuzie și rezultă din conștientizarea crescută a activității neurale pe căile auditive. Pacienții descriu un șuierat sau țiuit în urechi, care le provoacă multă suferință pacientului. De obicei nu are o cauză gravă, dar se pot asocia malformații vasculare, cum ar fi anevrisme sau tumori vasculare. În aceste cazuri, tinitusul este pulsatil și cel mai frecvent unilateral.

Tratament

Tratamentul este dificil. Poate ajuta un sunet de mascare a tinitusului (un sunet discret și continuu, generat mecanic). Terapia cognitivă comportamentală este utilă, prin serviciile audiologice, ajutând la reabilitarea corespunzătoare a pacienților.

Lecturi suplimentare

Kim J, Zee DS. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 2014; 370:1138–1147.
Kral A. Profound deafness in children. *N Engl J Med* 2010; 363:1438–1450.
Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010; 375:1203–1211.

BOLILE NASULUI

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

(Vezi **Fig. 27.10**) Funcția nasului este de a facilita mirosul și respirația:

- Mirosul este o senzație transmisă de epiteliul olfactiv situat la nivelul peretelui superior al foselor nazale. Epiteliul olfactiv este inervat senzorial de nervul cranian I (vezi p. 809).
- Nasul filtrează, umezește și încălzește aerul inspirat și, în acest sens, ajută la procesul normal de respirație.

Porțiunea externă a nasului este formată din două oase nazale atașate de restul scheletului facial și de cartilajele laterale superioare și inferioare. Porțiunea internă a nasului este împărțită de un sept pe linia mediană, care are o structură atât cartilaginoasă, cât și osoasă. Acesta împarte nasul intern în două fose, de la porțiunea externă a narinei la choane. Choanele se continuă posterior cu nazofaringele. Sinusurile paranazale se deschid pe peretele lateral al foselor nazale și formează un sistem de camere aerate în interiorul scheletului facial.

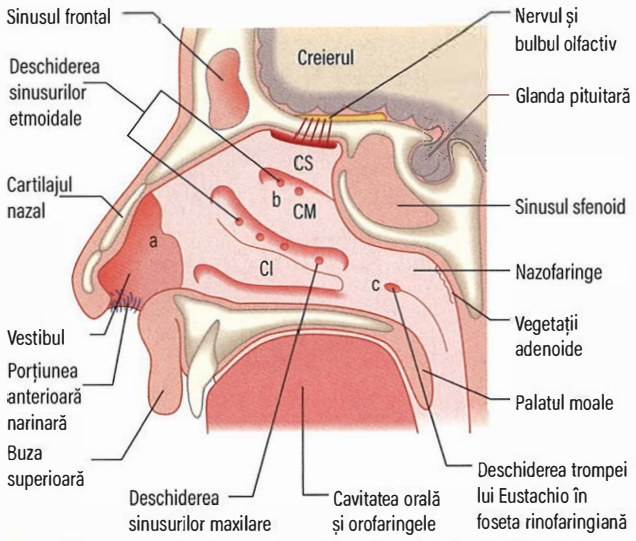


Fig. 27.10 Anatomia nasului în secțiune longitudinală. CI, cornet inferior; CM, cornet mijlociu; CS, cornet superior; a. ostium intern; b. regiunea respiratorie; c. orificiul coanal.

Vascularizația nasului este derivată din ramuri ale arterelor carotide interne și externe. Artera carotidă internă vascularizează nasul superior prin arterele etmoidale anterioare și posterioare. Artera carotidă externă furnizează aport sangvin în porțiunile posterioară și inferioară ale nasului prin arterele labială superioară, palatină mare și sfenopalatină. Anterior pe septul nazal există o arie de confluență a acestor vase (zona Little; **Fig 27.11A**).

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU AFECȚIUNI NAZALE

Examinarea

Partea anterioară a nasului poate fi examinată folosind un specul nazal și o sursă de lumină. Endoscoapele sunt necesare pentru a examina cavitatea nazală și porțiunea nazală posterioară.

AFECȚIUNI NAZALE FRECVENTE

Epistaxisul

Hemoragiile nazale variază în severitate, de la minore la amenințătoare de viață. Zona Little (vezi **Fig. 27.11A**) este o localizare frecventă pentru originea hemoragiilor nazale. Măsurile de prim-ajutor trebuie administrate imediat, inclusiv compresia digitală externă a porțiunii inferoanterioare a nasului extern, împachetarea cu gheață și aplecarea în față. Pacienții trebuie sfătuiți să evite înghițirea oricărei cantități de sânge care ajunge spre posterior, aceasta provocând greață.

Nu rareori apar epistaxisuri mici, recurente, acestea putând necesita o vizită intr-un serviciu de urgență pentru examinare și cauterizare simplă în anestezie locală, cu un stilet de nitrat de argint. Dacă sângerarea continuă, atunci se pot institui manevre de suport prin plasarea unei linii venoase cu administrare de fluide sau sânge, și oxigenoterapie. Dacă este necesară o intervenție ulterioară, trebuie luată în considerare cauterizarea intranazală a vasului de origine a hemoragiei sau tamponamentul intranazal, folosind o varietate de tampoane intranazale disponibile (vezi **Fig. 27.11B**). Pe lângă tratamentul direct al epistaxisului, trebuie căutată și tratată în mod adecvat cauza (**Cadranul 27.4**). În

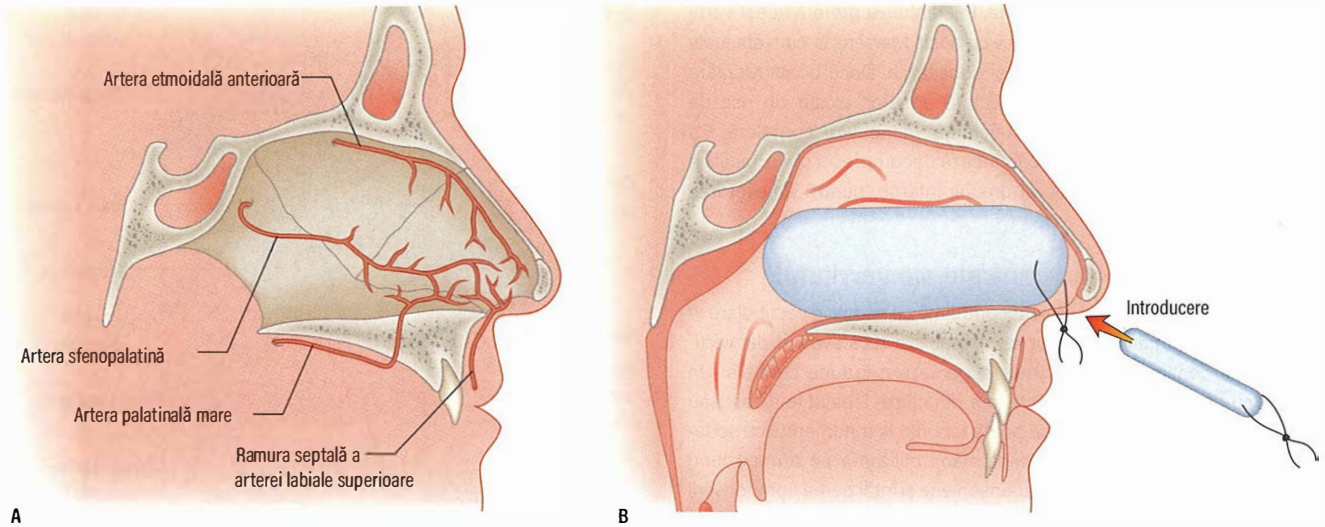


Fig. 27.11 Zona Little și pansamentul nazal. (A) Vascularizația zonei Little (pata vesculară) de pe septul nazal. (B) Tamponul nazal.

? Cadranul 27.4 Etiologia epistaxisului

Local
- Idiopatic
- Traumatisme – corpi străini, gratajul nazal și fracturi nazale
- Iatrogenic – chiurgie, steroizi intranazali
- Neoplasm – tumori nazale, sinusale și nazofaringiene

General
- Anticoagulante/agenți antiplachetari
- Tulburări de coagulare
- Hipertensiune arterială severă
- Sindromul Osler-Weber-Rendu (teleangiectazia hemoragică familială)

cazul în care tratamentele de mai sus nu reușesc, se poate efectua endoscopic ligatura chirurgicală a arterei sfenopalatine, sau poate fi efectuată o embolizare arterială intervențională a vasului problematic.

Rinita

Vezi pagina 945.

Obstrucția nazală

Obstrucția nazală este un simptom și nu un diagnostic. Aceasta poate afecta în mod semnificativ calitatea vieții unui pacient. Cauzele includ:

- ***Rinita*** (vezi p. 945). Cea mai comună etiologie este datorată alergiei. Rinita are ca rezultat eritemul mucoasei nazale și hipertrofia cornetelor nazale inferioare. Dacă este identificat un alergen, atunci evitarea alergenului este principalul tratament. Se pot încerca steroizi topici și/sau antihistaminice. Dacă rinita este severă, atunci recomandarea unui consult de specialitate alergologic pentru imunoterapie este justificată. În obstrucția nazală severă un beneficiu pe termen scurt poate fi obținut prin reducerea chirurgicală a cornetului nazal inferior.
- ***Deviația septală.*** Corecția poate fi efectuată chirurgical.
- ***Polipoza nazală.*** Această afecțiune apare prin inflamația și edemul mucoasei nazale și sinusale. Mucoasa edemațiată prolabează în cavitatea nazală și poate provoca o obstrucție nazală semnificativă. În rinita alergică (vezi p. 945), mucoasa care căptușește septul nazal și cornetul nazal inferior este edemațiată și are o culoare roșie închisă sau violacee. Polipoza nazală poate fi diagnosticată prin prezența unor formațiuni edematoase strălucitoare la nivelul foselor nazale, care sunt nedureroase. Tratamentul cu steroizi intranazali ajută, dar dacă polipii sunt mari sau nu răspund la tratamentul medicamentos, atunci este necesară intervenția chirurgicală.
- ***Corpii străini.*** Sunt de obicei observați la copiii care prezintă secreție nazală unilaterală. Examinarea clinică a nasului cu o sursă de lumină identifică adesea corpul străin, care necesită îndepărtarea, fie în cabinet, fie în sala de operație sub anestezie generală.
- ***Afecțiuni maligne nazosinusale.*** Aceste afecțiuni sunt extrem de rare. Diagnosticul trebuie luat în considerare dacă apar simptome unilaterale neobișnuite, incluzând obstrucția nazală, epistaxisul, durerea, epifora (eversarea lacrimilor), tumefacția obrazului, parestezia obrazului, otită medie seroasă unilaterală și exoftalmie.

Sinuzitele

Sinuzita este o infecție bacteriană (în principal *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*) sau, ocazional, fungică, a sinusurilor paranazale. Este cel mai frecvent asociată cu o infecție a tractului respirator superior și poate însoți astmul. Simptomele includ cefalee frontală, rinoree purulentă, sensibilitate și dureri faciale și febră. Sinuzita poate fi confundată cu o varietate de alte afecțiuni, cum ar fi migrena, nevralgia trigeminală și arterita craniană.

Tratament

Tratamentul pentru sinuzita bacteriană include decongestionante nazale, cum ar fi xilometazolina; antibiotice cu spectru larg, precum amoxicilină-acid clavulanic, deoarece *H. influenzae* poate fi rezistent la amoxicilină; terapie antiinflamatoare cu corticosteroizi topici, precum propionatul de fluticazonă (spray nazal) pentru a reduce edemul mucoasei; și inhalații.

Dacă simptomele sinuzitei sunt recidivante (**Cadranul 27.5**) sau dacă apar complicații, cum ar fi celulita orbitară, atunci consultul ORL este necesar și se indică o tomografie computerizată a sinusurilor paranazale. Radiografiile simple cranio-faciale sunt rareori folosite în prezent pentru vizualizarea sinusurilor.

Scanarea CT a sinusurilor (**Fig. 27.12**) sau o scanare IRM pot decela reperele osoase, respectiv planurile țesuturilor moi.

Chirurgia endoscopică funcțională a sinusurilor (FESS, functional endoscopic sinus surgery) este utilizată pentru ventilația și drenajul sinusurilor.

Anosmia

Olfacția este sub controlul nervului cranian I, deși senzațiile nazale iritante, neplăcute sunt transmise de nervii cranieni V, IX și X. Anosmia

Cadranul 27.5 Tipuri de sinuzită

Tip	Durata simptomelor
Acut	1 săptămână până la 1 lună
Acut recidivant	>4 episoade de sinuzită acută pe an
Subacut	1–3 luni
Cronic	>3 luni

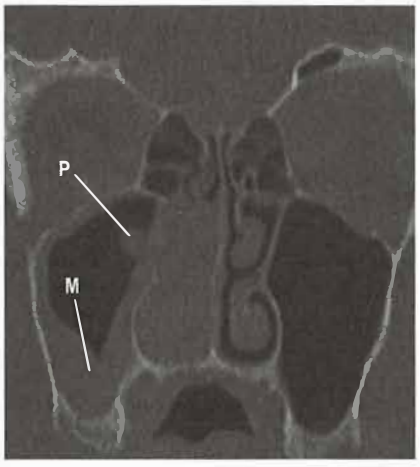


Fig. 27.12 CT al sinusurilor. Se poate observa un papilom inversat (P) care obstrucționează fosa nazală dreaptă și se constată îngroșarea mucoasei (M) sinusului maxilar drept.

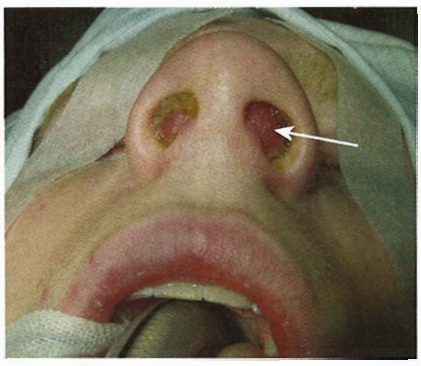


Fig. 27.13 Hematom septal.

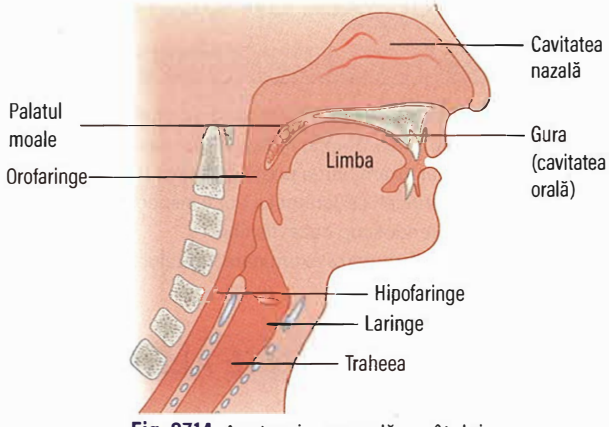


Fig. 27.14 Anatomia normală a gâtului.

reprezintă pierderea completă a simțului mirosului, iar ***hiposmia*** un simț al mirosului diminuat:

- Un ***deficit conductiv*** olfactiv apare când moleculele odorante nu ating epiteliul olfactiv localizat nazal superior.
- În cazul în care transmisia neurală a mirosului este afectată vorbim de o ***pierdere neurosenzorială*** a mirosului.
- Unele afecțiuni predispun la o pierdere mixtă (conductivă și neurosenzorială) a mirosului.

Principala cauză a pierderii mirosului este obstrucția nazală din cauza infecției respiratorii superioare sau a polipozei nazale. Alte cauze includ patologia nazosinusală, vârsta înaintată, tratamentul medicamentos și leziunile/traumele craniene. Estimarea perioadei de recuperare este dificilă în situațiile menționate. În multe cazuri, anosmia este idiopatică, dar înainte de a fi acceptat acest diagnostic, trebuie efectuată o investigare a pacientului, ținând cont de posibilitatea existenței unei tumori intranazale sau a unei mase tumorale intracraniene.

Fractura nazală

Persoanele cu fractură nazală se prezintă pentru epistaxis, echimoze periorbitare și deformarea piramidei nazale. Inițial este adesea dificil de evaluat dacă oasele nazale sunt deviate, mai ales în prezența unui edem semnificativ. Reducerea fracturii trebuie efectuată în primele 2 săptămâni după accident, putând fi efectuată manual. Totuși, chiar dacă fractura este redusă cu succes, efectuarea unei rinoplastii ar trebui luată în calcul într-o etapă ulterioară. Pacientul trebuie examinat pentru leziuni craniocerebrale, iar cavitatea nazală trebuie evaluată pentru formarea unui hematom septal (**Fig. 27.13**). Acesta este dureros, poate provoca obstrucție nazală, este fluctuant la palparea septului nazal și necesită drenaj imediat pentru a preveni distrugerea cartilajului septal.

BOLILE GÂTULUI

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Între regiunile cervico-faciale sunt cuprinse cavitatea bucală, faringele și laringele (**Fig. 27.14**). Cavitatea bucală se extinde de la buze până la amigdale. Faringele se împarte în trei zone:

- ***nazofaringele*** se întinde de la orificiile nazale posterioare până la palatul moale
- ***orofaringele*** se întinde de la palatul moale până la vârful epiglotei
- ***hipofaringele*** se întinde de la vârful epiglotei până imediat sub nivelul cartilajului cricoid, de unde se continuă cu esofagul.

În continuarea faringelui se afla laringele, care este format din structuri cartilaginoase, ligamentare și țesut muscular, care au funcția principală de a proteja căile respiratorii distale. Faringele este inervat de plexul faringian.

În laringe se află cele două corzi vocale care se deschid în timpul inspirului și se închid pentru a proteja căile respiratorii și pentru producerea vocii (fonație). Inervația principală a corzilor vocale provine de la nervii laringieni recurenți (ramuri ale nervului vag), care își au originea la nivel cervical, cel de pe partea stângă având un traiect descendent în jurul arcului aortic și apoi ascendent prin canalul traheo-esofagian până la laringe.

Corzile vocale normale vibrează în fonație cu valori între 90 (bărbați) și 180 (femei) de ori pe secundă, oferind vocii tonul sau frecvența sa. O voce sănătoasă necesită închiderea completă a corzilor vocale rezultând în vibrații fine și regulate, orice patologie care împiedică închiderea completă ducând la scăparea aerului printre corzile vocale în timpul fonației, generând astfel o voce „șuierătoare".

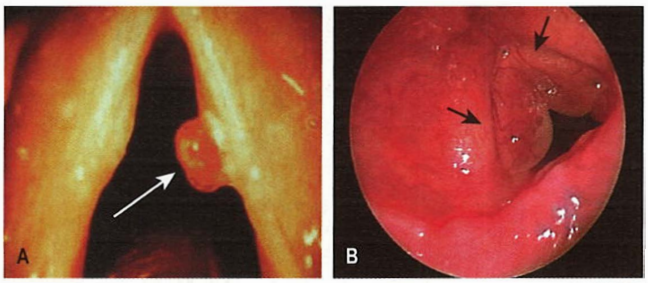


Fig. 27.15 Patologia corzilor vocale. (A) Polip de coardă vocală. (B) Edem Reinke al corzilor vocale.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU AFECȚIUNI ALE GÂTULUI

Examinarea

O iluminare bună este esențială. Se vor observa dinții, gingiile, limba, planșeul și cavitatea orală. Amigdalele, palatul moale și uvula sunt ușor evidențiabile, dar, examinarea poate declanșa un reflex de vomă (vezi p. 817). Restul faringelui și laringelui pot fi inspectate cu o oglindă laringiană sau cu un endoscop nazal flexibil.

De asemenea, se efectuează examinarea gâtului pentru ganglioni și alte formațiuni.

AFECȚIUNI FRECVENTE ALE GÂTULUI

Răgușeala (disfonia)

Există trei componente esențiale pentru producerea vocii: o sursă de aer (plămânii); o componentă vibratorie (corzile vocale); și o cameră de rezonanță (faringele, respectiv cavitățile nazală și orală). Deși afecțiunile toracice și nazale pot afecta vocea, majoritatea disfoniilor se datorează patologiei laringiene.

Inflamațiile care cresc „masa" corzilor vocale vor determina scăderea frecvenței de vibrație a acestora, rezultând o voce mult mai joasă. Astfel, ascultarea vocii unui pacient poate conduce de multe ori la un diagnostic înainte de examinarea corzilor vocale.

Nodulii

Nodulii (întotdeauna bilaterali și mai frecvent prezenți la femei) și polipii (**Fig. 27.15A**) se găsesc pe marginea liberă a corzilor vocale, împiedicând închiderea completă a acestora și determinând o voce „șuierătoare, aspră". Se întâlnesc mai ales în profesiile în care vocea este folosită intens, precum profesorii, muzicienii vocali și avocații. De obicei, aceste afectări sunt legate de tehnica defectuoasă de producere a vocii și pot fi de obicei tratate prin logopedie. Dacă se indică o intervenție chirurgicală, aceasta trebuie să se efectueze strict la nivelul straturilor superficiale ale corzilor vocale pentru a preveni formarea cicatricilor profunde la acest nivel, si prin urmare a vocii permanent răgușite.

Edemul Reinke

Acesta se datorează unei colecții lichidiene tisulare în stratul subepitelial al corzilor vocale (vezi **Fig. 27.15B**). Corzile vocale au un drenaj limfatic deficitar, care le predispune la edem. Edemul lui Reinke este asociat cu iritarea corzilor vocale prin fumat, abuz vocal, reflux acid și, foarte rar, hipotiroidism. De cele mai multe ori, tratamentul constă în tratarea iritației, dar și intervenția chirurgicală prin efectuarea unei incizii la nivelul corzilor vocale pentru reducerea edemului este o opțiune pentru reluarea tonalității vocale normale.

Cadranul 27.6 Elementele alarmante pentru disfonie care necesită laringoscopie de urgență

- Fumatul intens
- Aport crescut de alcool
- Hemoptizie
- Disfagie
- Durere, inclusiv otalgie
- Dispnee în evoluție

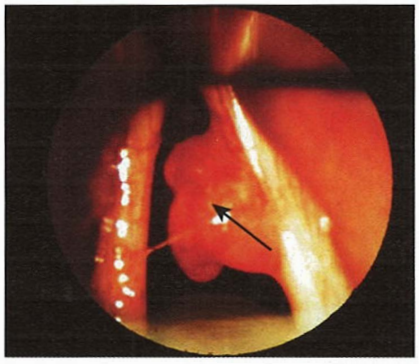


Fig. 27.16 Carcinom de coardă vocală dreaptă.

Disfonia acută

Disfonia (răgușeala) la un fumător reprezintă un semnal de alarmă. Orice pacient care prezintă disfonie de peste 6 săptămâni ar trebui consultat de către un chirurg ORL. Alte simptome de alarmă vor necesita laringoscopie de urgență (**Cadranul 27.6**). Vocea poate fi gravă, aspră și șuierătoare, indicând o formațiune la nivelul coarzilor vocale (**Fig. 27.16**) sau poate fi slabă, ceea ce sugerează paralizia corzii vocale stângi, secundară unei boli mediastinale, precum carcinomul bronșic.

Carcinomul incipient cu celule scuamoase al laringelui are un prognostic bun. Metodele de tratament ale acestuia sunt rezecția cu laser cu CO2 sau radioterapia. Extensia tumorii poate determina otalgie secundară, iar dacă tumora crește semnificativ în dimensiune, necesită efectuarea unei laringectomii (îndepărtarea laringelui), cu disecție cervicală pentru a îndepărta ganglionii afectați de la acest nivel. În cazul pacienților care se prezintă pentru paralizia corzii vocale stângi, trebuie efectuat un CT de gât și torace. Medializarea corzii paralizate pentru a permite contactul cu cea de partea opusă poate determina recuperarea vocii și reda integritatea laringiană. Aceasta se poate efectua sub anestezie locală sau generală, determinând un rezultat imediat, indiferent de prognosticul pe termen lung al patologiei toracice.

Stridorul

Stridorul sau respirația zgomotoasă se poate împărți în următoarele categorii:

- ***Inspirator:*** obstrucția este la nivelul corzilor vocale sau mai sus.
- ***Mixt*** (atât inspirator, cât și expirator): obstrucția se află în regiunea subglotică sau la nivelul traheei extratoracice.
- ***Expirator:*** obstrucția este la nivelul traheei intratoracice sau al căilor respiratorii distale.

Toate persoanele cu stridor, atât copii cât și adulții, prezintă risc de asfixiere și ar trebui să fie investigate complet. Stridorul sever poate fi o indicație pentru intubație sau traheotomie (**Cadranul 27.7**).

Tratament

Traheostomia

Canulele de traheostomie (**Fig. 27.17**) sunt:

- ***Cu sau fără balonaș.*** Se utilizează un balonaș cu volum crescut și presiune scăzută pentru a preveni aspirația și pentru a permite o ventilație cu presiune pozitivă.

Fig. 27.17 Canule de traheostomie și componentele lor însoțitoare.

Cadranul 27.7 Indicații pentru traheostomie

- Obstrucția căilor respiratorii superioare (reală sau anticipată)
- Ventilație pe termen lung
- Lavajul bronșic
- Laringele incompetent cu aspirație

- ***Fenestrată sau nefenestrată.*** O canulă cu fenestrație prezintă un mic orificiu pe curbura mare a tubului (atât canula cât și mandrenul), permițând aerului să pătrundă spre corzile vocale; pacientul poate vorbi. Acest tub are adesea o supapă care permite aerului să intre de la nivelul stomei, dar care se închide în expir, direcționând aerul spre laringe prin fenestrație.

Majoritatea canulelor traheale pe termen lung au un tub interior și unul exterior. Tubul interior se potrivește în interiorul tubului exterior și se proiectează dincolo de capătul său inferior. O problemă majoră a tubului de traheostomie este formarea de cruste la capătul său distal (secreții uscate), această aranjare a celor două tuburi permițând extragerea, curățarea și înlocuirea tubului inferior de câte ori este necesar fără a perturba poziționarea tubului exterior.

Momentul decanulării este adesea o problemă dificilă dacă integritatea laringiană nu este clară. Mobilizarea corzilor vocale necesită un examen ORL și implicarea unui logoped. Tubul de traheostomie poate provoca și probleme, datorită compresiei esofagului cu balonaşul și împiedicării ascensionării laringelui în timpul deglutiției normale.

Amigdalitele și faringitele

Infecțiile virale ale gâtului sunt frecvente și, deși pacienții pot pune presiune asupra personalului medical pentru a prescrie antibiotice, acestea nu sunt indicate. Marea majoritate a infecțiilor sunt auto-limitate, remițându-se odată cu odihna, după administrarea de analgezice și prin încurajarea unui aport optim de lichide. Infecțiile fungice, de obicei candidoza, sunt mai puțin frecvente și pot indica un pacient imunocompromis sau un diabet nediagnosticat.

Amigdalita

Amigdalita însoțită de febrilitate, disfagie, limfadenopatie și stare generală alterată, este de obicei bacteriană; streptococcul β-hemolitic este cel mai comun microorganism implicat, răspunzând la tratamentul cu penicilină V.

Febra glandulară

Febra din mononucleoza infecţioasă (vezi p. 524) poate fi însoțită de amigdalită. Deși, din punct de vedere clinic, la nivelul amigdalelor se evidențiază exudat alb confluent, foarte frecvent amigdalita se asociază cu erupție peteșială pe palatul moale și limfadenopatie.

Cadranul 27.8 Indicații pentru amigdalectomie

- Malignitate suspectată
- Apnee obstructivă în somn din cauza hipertrofiei amigdaliene
- Amigdalită recidivantă: cinci episoade pe an pentru cel puțin 2 ani
- Abces pariamigdalian la un pacient cu antecedente de amigdalită recurentă

Abcesul periamigdalian

Abcesul periamigdalian este o colecție purulentă prezentă la nivelul spațiului extracapsular amigdalian, de obicei localizată la polului superior. Pacientul prezintă adesea trismus, ceea ce face examinarea dificilă, dar se poate observa și împingerea uvulei de-a lungul liniei mediane spre partea opusă celei afectate cauzată de extinderea puroiului. Regiunea este de obicei hiperemică și netedă, exulcerațiile unilaterale ale amigdalelor fiind cel mai probabil în contextul unei malignități. În ambele cazuri, este esențială trimiterea către un specialist ORL.

Indicațiile ***amigdalectomiei*** sunt prezentate în **Cadranul 27.8**. Aceasta se realizează sub anestezie generală, tehnicile chirurgicale actuale incluzând disecția cu diatermocoagulare, excizia cu laser și coblaţia (folosind o sondă de disecție cu ultrasunete). Există argumente solide în favoarea fiecărei tehnici, alegerea depinzând de preferința chirurgului. Unele secții efectuează amigdalectomie în regim ambulator, deoarece majoritatea eventualelor complicații hemoragice apar în primele 8 ore postoperator.

Sforăitul

Sforăitul este cauzat de un flux de aer de înaltă presiune, care determină vibrația țesuturilor moi situate deasupra laringelui. Este un simptom comun (50% dintre bărbații de peste 50 de ani vor sforăi într-o oarecare măsură) și poate fi considerat a fi legat de obstrucția a trei zone potențiale: nasul, palatul sau/și hipofaringele (vezi **Fig. 28.27**). Există o asociere puternică între sforăit și tulburările respiratorii din timpul somnului, precum apneea obstructivă în somn (vezi p. 960).

Chestionarul Epworth (vezi Cadranul 28.29) poate ajuta la identificarea apneei în somn. Persoanele cu istoric de sforăit uzual, nepoziţional, eroic (pot fi auzite prin perete) necesită o examinare ORL completă și pot fi investigate prin endoscopie nazală în somn, situație în care un pacient sedat și sforăitor are un endoscop nazal flexibil inserat pentru a identifica sursa vibrațiilor.

Patologia nazală, precum polipii, poate fi tratată chirurgical cu rezultate bune, iar majoritatea pacienților vor beneficia de pe urma unor modificări ale stilului de viață, cum ar fi pierderea în greutate. Rigidizarea sau scurtarea palatului moale prin intervenții chirurgicale, folosind adesea laser, îi poate ajuta pe cei cu sforăitul de cauză palatină, dar sforăitul hipofaringian necesită fie o proteză dentară noaptea pentru a menține

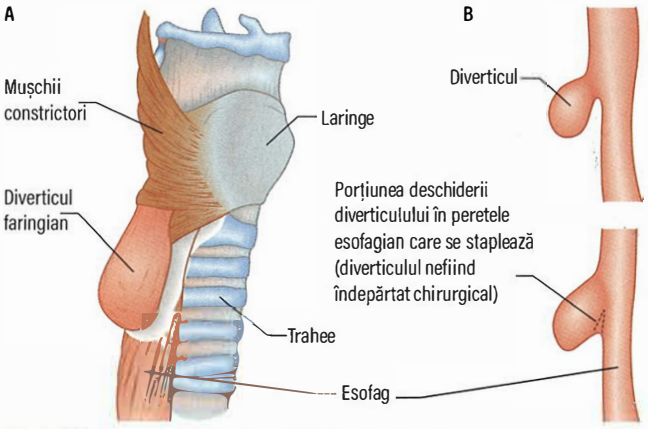


Fig. 27.18 Diverticul faringian. (A) Poziția diverticulului faringian. (B) Staplarea peretelui dintre esofag și diverticul.

mandibula în poziție anterioară, fie o presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP, continuous positive airway pressure) printr-o mască (vezi p. 962).

Disfagia

Disfagia apare din cauza oricărei leziuni între gât și stomac. Cele două condiții descrise aici sunt cele tratate de obicei în departamentele ORL. Serviciile de gastroenterologie intervin mai târziu în procesul diagnostic.

Diverticulul faringian

Diverticulul faringian este o hernie a mucoasei printre fibrele mușchiului constrictor faringian inferior (cricofaringian) (**Fig. 27.18A**). O zonă de slabă rezistență cunoscută sub numele de „dehiscența lui Killian" permite formarea unui diverticul de pulsiune. Pacienții se prezintă cu o tumefacție cervicală aparută în urma unei încercări eșuate de deglutiție. Ei pot comprima ocazional formațiunea pentru a permite trecerea alimentelor din diverticul în esofag. Aceștia pot acuza și apariția unui zgomot asemănător eructației după deglutiție, cauzat de colectarea lichidelor și alimentelor în diverticul. Ocazional, pacienții prezintă asociat pneumonie recidivantă după aspirația alimentelor în trahee. Diagnosticul se face prin tranzit baritat (**Fig. 27.19**), iar tratamentul este chirurgical, fie printr-o abordare cervicală externă, caz în care diverticulul este secționat, sau, mai frecvent, prin endoscopie cu folosirea de staplere pentru porțiunea afectată a peretelui (vezi **Fig. 27.18B**).

Corpii străini

Corpii străini de la nivelul faringelui pot fi împărțiți în trei categorii majore: bol alimentar moale, monede (netede) și oase (ascuțite). Bolul alimentar moale poate fi tratat inițial conservator cu relaxante musculare timp de 24 de ore. Monedele trebuie îndepărtate cât mai curând, dar obiectele ascuțite necesită îndepărtarea de urgență pentru a evita perforarea peretelui muscular.

Dacă pacientul percepe corpul străin ca fiind unilateral, acesta este localizat cel mai frecvent superior mușchiului cricofaringian, examinarea ORL determinând locația exactă; locațiile cel mai des întâlnite în practică sunt fosa amigdaliană, baza limbii, peretele faringian posterior și valeculele. Monedele se vor identifica radiologic, stabilindu-se astfel dacă acestea vor avansa sau nu în stomac; în acest caz, tratamentele suplimentare nu sunt necesare, moneda eliminându-se pe cale naturală. Unele departamente pledează pentru utilizarea unui detector de metale pentru a monitoriza poziția monedei la copii sau la pacienții cu tulburări psihice. Peștii pot fi împărțiți în cei cu un schelet osos (teleost) și cei cu schelet cartilaginos (elasmobranhi) și, prin urmare, radiologia este utilă doar în unele cazuri. Examenul radiologic poate identifica, de asemenea, aerul din esofagul cervical, indicând un corp străin radiotransparent localizat distal. Radiografia cervicală laterală de țesuturi moi este investigația de elecție pentru diagnosticul diferențial al unora dintre caracteristicile menționate anterior.

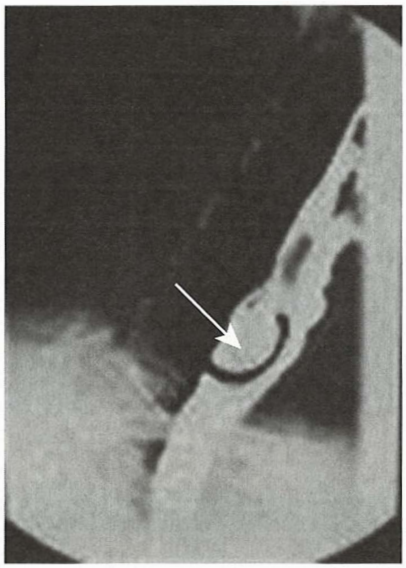


Fig. 27.19 Diverticul faringian evidențiat prin tranzit baritat.

Globusul faringian

Globusul faringian este o tulburare funcțională și nu o disfagie adevărată. Este o afecțiune care se prezintă cu simptome clasice ale unei senzații intermitente de nod în gât. Acesta este perceput ca fiind pe linia mediană, la nivelul cartilajului cricoid și se intensifică odată cu înghițirea salivei; adesea dispare atunci când se ingeră alimente solide sau lichide. Examinarea ORL nu identifică modificări, putând fi resimțită o mobilitate normală a laringelui atunci când se mobilizează ușor peste țesuturile retrocricoidiene (coloana vertebrală). Administrarea orală de substanță de contrast nu va identifica doar structurile localizate inferior faringelui, ci va evalua și deglutiția în mod dinamic. Tratamentul constă în explicații amănunțite asupra lipsei elementelor patologice și încurajare. Se pot prescrie antidepresive. Orice zonă suspectă va necesita o examinare endoscopică cu prelevare de biopsie.

Lecturi suplimentare

Dhillon RS, East CA. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
Warner G, Burgess A, Patel S et al. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
http://www.britishsnoring.co.uk *Interactive version of the Epworth Sleepiness Scale.*

BOLILE OFTALMOLOGICE

În paginile următoare vor fi prezentate bolile oftalmologice cele mai importante și mai frecvent întâlnite în practica medicală, cu excepția afecțiunilor oculare asociate diabetului zaharat (p. 726) și hipertensiunii arteriale (p. 1138), care sunt tratate în alte capitole.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Lungimea medie a globului ocular este de 24 mm. Acesta este alcătuit din 2 segmente importante:

- Segmentul anterior, mai mic, transparent și acoperit de cornee; raza acestuia este de aproximativ 8 mm.

- Segmentul posterior, mai mare, acoperit de sclera opacă; raza acestuia este de aproximativ 12 mm.

Corneea și sclera conferă forma și rezistența mecanică a suprafeței externe a globului ocular.

Corneea ocupă partea centrală a globului ocular, fiind unul dintre țesuturile cele mai inervate din organism. Este o structură clară, transparentă, avasculară, măsurând 12 mm orizontal și 11 mm vertical, care asigură 78% din puterea dioptrică a globului ocular. Prin distribuția uniformă a filmului lacrimal pe suprafața globilor oculari cu fiecare clipire, pleoapele protejează corneea împotriva uscării și apariției neregularităților.

Anatomic, corneea este alcătuită din 5 straturi:

- epiteliu
- stratul (membrana) Bowman
- stromă
- membrana Descemet
- endoteliu.

Celulele endoteliale căptușesc suprafața internă a corneei, fiind responsabile pentru menținerea clarității corneei prin eliminarea continuă a fluidului din țesutul cornean. Orice factor care alterează structura endoteliului va determina edem cornean și încețoșarea vederii.

Sclera este o structură opacă, albă, ce acoperă 4/5 din peretele ocular, fiind localizată în continuarea corneei și delimitată de aceasta prin limbul sclero-cornean. Cei șase mușchi oculari extrinseci responsabili de motilitatea oculară se inseră la nivelul sclerei, în timp ce posterior aceasta este perforată de fibrele nervului optic.

Conjunctiva acoperă suprafața anterioară a sclerei. Această membrană mucoasă bogat vascularizată și inervată se întinde de la limbul sclero-cornean, deasupra sclerei anterioare (unde poartă numele de conjunctivă bulbară) și se răsfrânge apoi pe suprafața interioară a pleoapelor superioare și inferioare (conjunctiva tarsală). Zona de tranziție dintre conjunctiva tarsală și cea bulbară este reprezentată de fornixul conjunctival superior și inferior.

Camera anterioară este spațiul aflat între cornee și iris, conținând umoarea apoasă (Fig. 27.20). Acest fluid este produs de corpul ciliar (2 µL/min) și aprovizionează corneea avasculară cu substanțe nutritive și oxigen. Evacuarea umorii apoase se realizează prin rețeaua trabeculară și canalul lui Schlemm, adiacente limbului. Orice obstacol în calea drenajului umorii apoase va determina creșterea presiunii intraoculare. Limita superioară a presiunii intraoculare este de 21 mmHg.

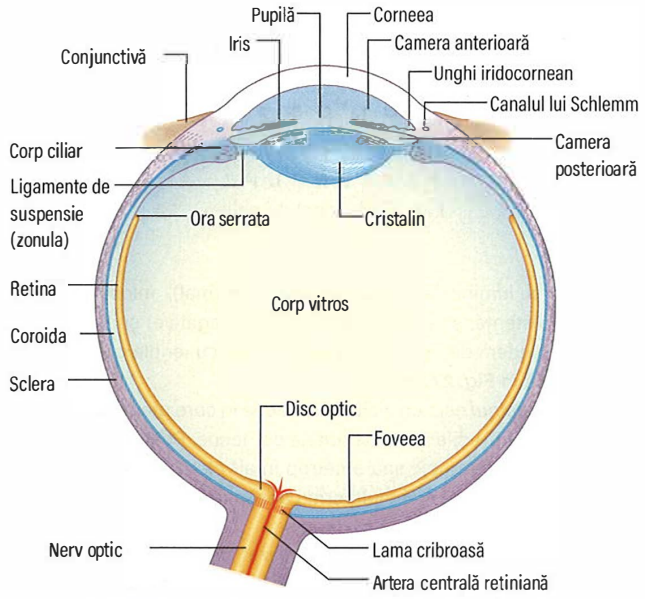


Fig. 27.20 Secțiune transversală prin globul ocular.

Tractul uveal este compus anterior din iris, continuându-se cu corpul ciliar și coroida. ***Irisul*** reprezintă partea colorată a ochiului, vizibilă prin corneea transparentă. Musculatura diafragmului irian reglează mărimea pupilei, controlând în acest fel cantitatea de lumină ce pătrunde intraocular. Musculatura ***corpului ciliar*** controlează acomodația cristalinului, iar epiteliul secretor ciliar produce umoarea apoasă (vezi mai sus). ***Coroida*** intens vascularizată căptușește suprafața interioară a sclerei, împreună acoperind retina.

Cristalinul se situează posterior de pupilă și anterior corpului vitros. Este o lentilă biconvexă, fiind responsabilă pentru 22% din puterea de refracție a ochiului. Prin modificarea curburilor sale poate să-și schimbe puterea de refracție, ajutând la focalizarea obiectelor situate la diferite distanțe de globul ocular. Începând cu a patra decadă a vieții, scade capacitatea de modificare a curburii cristalinului care își pierde din transparență, dezvoltând cataracta.

Corpul vitros umple cavitatea dintre retină și cristalin.

Retina este o structură alcătuită din mai multe straturi. Regiunea retiniană activă din punct de vedere metabolic este reprezentată în **Fig. 27.21**. Există două tipuri de foto-receptori retinieni: bastonașe și conuri. Conurile în număr de aproximativ 6 milioane sunt amplasate preponderent în macula, fiind responsabile pentru vederea centrală și în culori. Retina periferică conține în jur de 125 milioane de bastonașe, acestea fiind responsabile pentru vederea periferică. Axonii celulelor ganglionare formează nervul optic (sau discul optic) (**Fig. 27.22**).

Vascularizația ochiului se realizează prin intermediul arterei oftalmice; mai specific, vascularizația straturilor interne retiniene este asigurată de artera centrală a retinei. Întoarcerea venoasă este asigurată de vena centrală retiniană și de venele oftalmice. Drenajul limfatic se realizează către ganglionii preauriculari și submandibulari.

Inervația senzorială a ochiului este asigurată de nervul trigemen (V). Cei șase mușchi oculari extrinseci sunt inervați de diferiți nervi (vezi p. 812):

- nervul oculomotor comun (III): mușchiul drept intern, superior, inferior și oblicul inferior
- nervul trohlear (IV): mușchiul oblic superior
- nervul abducens (VI): mușchiul drept lateral.

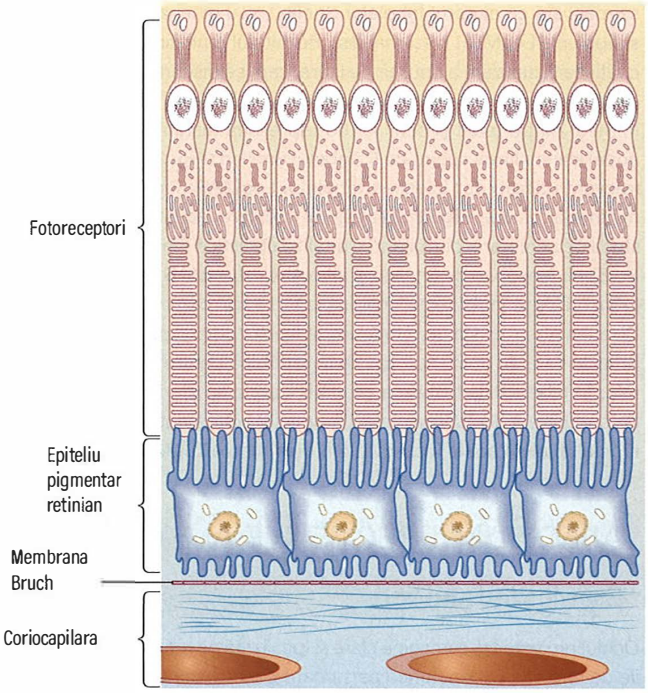


Fig. 27.21 Diagrama schematică a retinei.

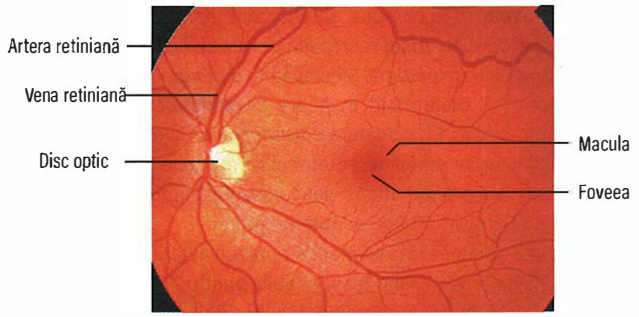


Fig. 27.22 Fotografia fundului de ochi stâng.

Nervul oculomotor comun (III) mai inervează ridicătorul pleoapei superioare și, indirect, pupila prin fibrele parasimpatice din structura sa. Nervul facial (VII) asigură inervația orbicularului precum și a altor mușchi responsabili de expresia facială.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU AFECȚIUNI OFTALMOLOGICE

Anamneza și examinarea

Anamneza detaliată oferă informații utile pentru stabilirea unui diagnostic de etapă. Ochiul prezintă un număr limitat de mecanisme care pot sugera o stare patologică. Simptomele și semnele uzuale includ alterarea acuității vizuale, hiperemia, durerea, secrețiile și fotofobia.

Efectuarea unei examinări oculare sistematice este esențială. Pentru examinarea pleoapelor, a segmentelor anterior și posterior, precum și a motilității oculare sunt necesare diverse metode de examinare și instrumente (oftalmoscop direct, biomicroscop cu sau fără lentila Volk sau Goldman).

Acuitatea vizuală

Acuratețea determinării acuității vizuale este de o importanță majoră pentru un pacient cu afecțiune oftalmologică. Aceasta include verificarea acuității vizuale bilaterale la distanță și la aproape. Vederea la distanță se măsoară cu ajutorul tabelelor Snellen, sau mai uzual cu literele sau simbolurile LogMAR (vezi mai jos). Rezultatul reprezintă expresia capacității de vizualizare a unui șir de litere, care se discerne de la o anumită distanță, de obicei 6 metri: de exemplu 6/60, unde 6 reprezintă distanța în metri dintre tabel și ochi, iar 60 reprezintă distanța față de punctul nodal la care litera subîntinde 5'. Tabelul Snellen (**Fig. 27.23**) este cel mai frecvent utilizat, dar folosirea tabelului LogMAR (logaritmul rezoluției minime angulare, **Fig. 27.24**) este în creștere, acesta fiind mai util în studii de cercetare, permițând o analiză statistică mai bună a rezultatelor. Spre deosebire de Snellen și alte tabele, LogMAR asigură o gradualizare uniformă între literele unei linii, la fel ca și în cazul spațiilor dintre linii. De asemenea, există un număr fix de litere – cinci – pentru fiecare linie. Studiile care au utilizat progresia logaritmică pentru dimensiunea literelor în tabelele de testare a acuității vizuale au oferit cea mai corectă determinare a acuității vizuale. La nevoie, echivalentul acuității pentru tabelul Snellen poate fi calculat din diagramele LogMAR (**Fig. 27.25**).

Fig. 27.23 Tabelul Snellen.

AFECȚIUNI FRECVENTE ALE OCHIULUI

Erorile de refracție

Ochiul proiectează o imagine clară și focalizată pe retină. Erorile sau viciile de refracție cuprind orice perturbare a mecanismului de focalizare a ochiului, dar nu includ tulburările de vedere care se datorează unor opacități, precum cele cauzate de cicatrici corneene sau retiniene.

Refracția luminii la ochiul emetrop (normal), miop (afectarea vederii la distanță; se corectează cu lentile negative) și hipermetrop (afectarea vederii de aproape; se corectează cu lentile pozitive) este reprezentată în **Fig. 27.26**.

Astigmatismul este un viciu de refracție în care gradul de refracție este diferit pentru diferitele meridiane corneene. Poate fi miopic într-un plan și hipermetropic sau emetrop în alt plan. În această situație suprafața ochiului are mai mult forma unei mingi de rugby și nu cea a unei mingi de fotbal.

Presbiopia reprezintă termenul utilizat pentru descrierea îmbătrânirii fiziologice a cristalinului, ceea ce duce la modificarea statusului refractiv al ochiului. Pe măsura înaintării în vârstă, cristalinul își

Fig. 27.24 Tabelul LogMAR (*log*aritmul *u*nghiului *m*inim al *r*ezoluției).

20 picioare (Snellen)	6 metri (Snellen)	Decimală	4 metri	log MAR
20/200	6/60	0,1	4/40	+1,0
20/160	6/48	0,125	4/32	+0,9
20/125	6/38	0,16	4/25	+0,8
20/100	6/30	0,2	4/20	+0,7
20/80	6/24	0,25	4/16	+0,6
20/63	6/19	0,32	4/12,5	+0,5
20/50	6/15	0,4	4/10	+0,4
20/40	6/12	0,5	4/8	+0,3
20/32	6/9.5	0,63	4/6,3	+0,2
20/25	6/7.5	0,8	4/5	+0,1
20/20	6/6	1,0	4/4	+0,0
20/16	6/4.8	1,25	4/3,2	-0,1
20/12.5	6/3.8	1,60	4/2,5	-0,2
20/10	6/3	2,0	4/2	-0,3

Fig. 27.25 Echivalentul Snellen se poate calcula la nevoie din tabelul LogMAR. Vederea este deseori înregistrată în studii pentru distanța de 4 m, iar echivalentul LogMAR sau decimalele se utilizează în statistică.

pierde elasticitatea și capacitatea de a-și schimba curbura, ceea ce duce la dificultăți la vederea de aproape, în special la citit.

Tratamentul viciilor de refracție

Viciile de refracție pot fi corectate cu ochelari sau cu lentile de contact. Cele din urmă asigură o calitate mai bună a vederii dar poartă riscul infecțiilor. Ele pot constitui singura alternativă de corecție a viciilor de refracție induse de keratocon, boală degenerativă oculară în care modificările structurale corneene determină subțierea sa și o deformare conică a curburilor sale. Viciile de refracție pot fi corectate prin unele intervenții chirurgicale, cu acuratețe variabilă. Lentilele intraoculare fakice se utilizează în corecția miopiei de grad mare, dar metoda cea mai populară rămâne laserul excimer care schimbă curbura corneană (utilizând tehnicile PRK, LASIK sau LASEK). Laserul fie îndepărtează țesut cornean central, aplatizând corneea la cei cu miopie, fie îndepărtează țesut de la periferia corneei, mărindu-i curbura la cei cu hipermetropie.

Afecțiunile pleoapelor

Pleoapele oferă protecție globului ocular și contribuie la distribuirea filmului lacrimal pe suprafața anterioară a acestuia. Excesul de lacrimi se

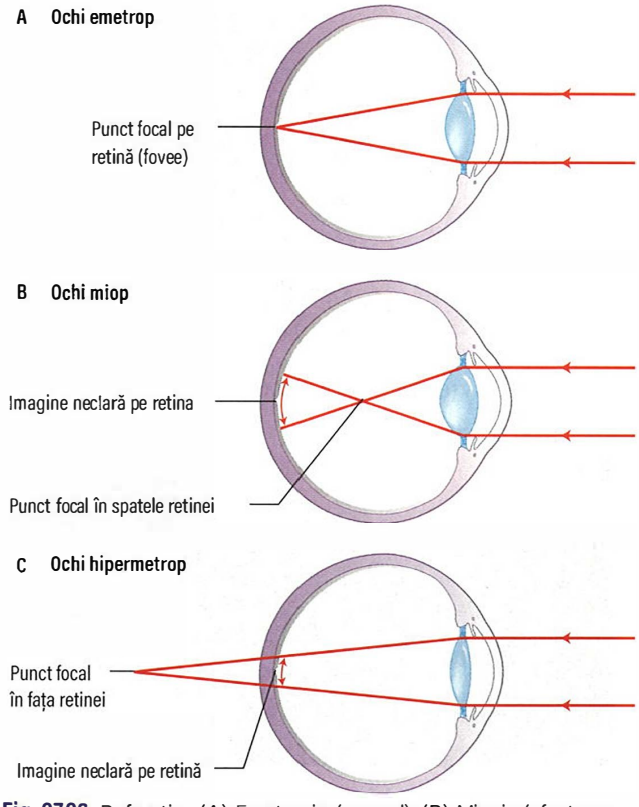


Fig. 27.26 Refracția. (A) Emetropie (normal). (B) Miopie (afectarea vederii la distanță). (C) Hipermetropie (afectarea vederii de aproape.

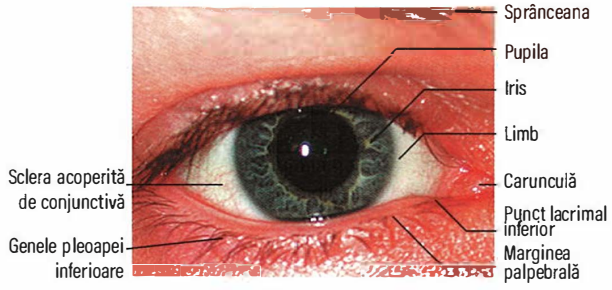


Fig. 27.27 Ochiul drept.

drenează prin punctele lacrimale și canalele lacrimale către cavitatea nazală. (Fig. 27.27). Poziționarea vicioasă a pleoapelor, alături de factorii ce afectează clipitul și drenajul lacrimal pot avea consecințe patologice.

Entropionul

Marginile palpebrale se rotesc către interior în așa fel încât genele vor atinge ochiul (**Fig. 27.28A**). Genele se comportă ca un corp străin, generând iritație și ochi roșu, imitând o conjunctivită. Uneori, efectul abraziv al genelor poate să ducă la eroziuni corneene. Etiologia cea mai frecventă a entropionului este vârsta înaintată, tratamentul fiind cel mai frecvent chirurgical.

Ectropionul

În acest caz marginile palpebrale se învârt în afară, neajungând în contact cu ochiul. Ca urmare, punctul lacrimal nu se mai află în poziția corectă anatomică pentru a drena lacrimile, pacienții plângându-se de obicei de ochi apos. Factorii favorizanți sunt reprezentați de vârsta înaintată, paralizia nervului VII și cicatrici tegumentare palpebrale. Tratamentul chirurgical este necesar de cele mai multe ori.

Fig. 27.28 Afecțiunile pleoapelor. (A) Entropion palpebral. Pleoapa inferioară se răsfrânge către interior. (B) Dacriocistita acută, cu tumefiere laterală paranazală.

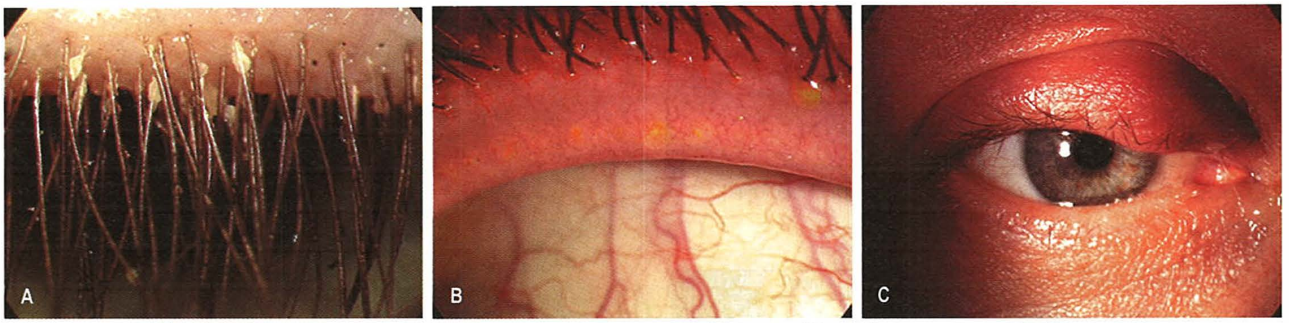


Fig. 27.29 Blefarita. (A) Cruste și depozite solzoase pe cili și la baza cililor. (B) Pleoapa superioară cu glande meibomiene obstruate de secreție uleioasă. (C) Blocarea glandelor meibomiene determină edem palpebral (chalazion).

Dacriocistita

Pacienții cu inflamația sacului lacrimal se prezintă de obicei cu o umflătură dureroasă paranazală, adiacent pleoapei inferioare (vezi **Fig. 27.28B**). Se tratează cu antibiotice cu spectru larg precum cefalosporina și se recomandă monitorizarea atentă a pacienților în vederea depistării la timp a semnelor unei celulite. Toti pacienții trebuie îndrumați către un oftalmolog, întrucât unii prezintă un mucocel subiacent sau un sac dilatat, afecțiuni ce impun intervenție chirurgicală.

Blefarita

Reprezintă o entitate extrem de întâlnită, în care inflamația marginii palpebrale poate implica genele și foliculii piloși ai acestora (**Fig. 27.29A**), rezultând orjelete, sau inflamații cu obstruarea glandelor meibomiene (vezi **Fig. 27.29B**), ducând la chalazion (vezi **Fig. 27.29C**). Cauzele frecvente ale blefaritelor includ disfuncția glandelor meibomiene, seboreea și infecția cu *Staphylococcus aureus*. Pacienții pot fi asimptomatici sau pot acuza prurit și senzație de arsură oculară datorate instabilității filmului lacrimal generate de disfuncția glandelor meibomiene. Staph. aureus poate cauza frecvent blefaroconjunctivite cronice, unii pacienți putând dezvolta keratite la nivelul corneei (**Fig. 27.30**).

Tratament

Igiena palpebrală constituie baza tratamentului blefaritelor, contribuind la reducerea încărcăturii bacteriene și totodată la deblocarea glandelor meibomiene. O cură scurtă cu cloramfenicol sau acid fusidic este utilă în cazurile cronice, dar în cazurile severe sau când există suspiciunea de acnee rozacee se recomandă tratament cu doxiciclină oral. Odată cu remisia fazei acute inflamatorii, unii pacienți rămân cu o umflătură locală. Majoritatea acestora consideră această umflătură sau chalazionul inacceptabil din punct de vedere estetic, solicitând incizia și chiuretajul. Pacienții cu keratite trebuie îndrumați către oftalmolog pentru tratament topic steroidian.

Fig. 27.30 Keratita marginală.

Conjunctivita

Inflamația conjunctivei reprezintă cea mai frecventă cauză a ochiului roșu, fiind de obicei de etiologie virală, bacteriană sau alergică. Semnele cele mai întâlnite sunt inflamația, hiperemia și secreția, acuitatea vizuală fiind în general păstrată. Anamneza oferă informații cu privire la rapiditatea instalării inflamației, culoarea și consistența secreției, dacă ochiul este pruriginos sau dacă există antecedente gripale. La nou-născut este importantă excluderea conjunctivitei gonococice sau cu chlamydia asociate infecțiilor maternale transmisibile sexual. Diagnosticul diferențial este prezentat în **Cadranul 27.9**.

Conjunctivita bacteriană

Conjunctivita bacteriană este o afecțiune rară, reprezentând până la 5% din conjunctivite. Marea majoritate a pacienților prezintă inflamație, un ochi „încărcat" cu o vedere bună. Conjunctivita bacteriană este întotdeauna bilaterală și trebuie suspectată la toate cazurile în care este prezentă secreția purulentă.

Cadranul 27.9 Conjunctivita

Tip	Secreția	Ganglion limfatic preauricular	Implicare corneană	Observații
Bacteriană	Mucopurulentă	Fără (cu excepția gonococului)	Prezentă (mai ales gonococică)	Instalare rapidă
Virală	Seroasă	Prezent	Prezentă (mai ales adenovirală)	Fenomene gripale, dureri în gât
Cu Chlamidia	Seroasă	Prezent	Prezentă	Secreții genito urinare
Alergică	Filamentoasă	Fără	Prezentă	Prurit

Tablou clinic

Conjunctivita gonococică se suspectează atunci când instalarea simptomelor este rapidă, secreția este masivă și inflamația include chemozis (edem conjunctival) și edem palpebral. Gonococcul determină și limfadenopatie preauriculară. Conjunctivitele purulente mai puțin acute sau subacute cu secreție moderată sunt cauzate de obicei de microorganisme de tipul *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. Conjunctivita cronică se asociază cu hiperemie conjunctivală ușoară și secreție purulentă. Etiologia include *Staphylococcus aureus* și *Moraxella lacunata*.

Tratament

Tratamentul constă în inițierea precoce a penicilinei sub formă orală și topică, cu scopul de a scădea riscul perforației corneene. Prezența diplococilor poate fi ușor detectată printr-o colorație Gram a secreției conjunctivale. Conjunctivita gonococică este o boală ce trebuie declarată obligatoriu în Marea Britanie. Tratamentul empiric implică un antibiotic topic cu spectru larg, precum cloramfenicolul, atât pentru conjunctivita subacută cât și pentru cea cronică. În cazurile care nu răspund la tratamentul inițial, se recomandă însămânțarea secreției conjunctivale. Rezistența la antibiotice este un fenomen în creștere.

Conjunctivita cu Chlamydia

Chlamydia trachomatis (vezi p. 1416) cauzează în țările dezvoltate infecții transmise pe cale sexuală, în special la adolescenți și adulți tineri activi sexual. Infecția oculară se produce prin contact direct sau indirect cu organele genitale sau prin utilizarea în comun a cosmeticelor oculare. Conjunctivita cu Chlamydia a nou-născutului este o infecție prezentă în Marea Britanie și trebuie suspectată la nou-născuții cu ochi roșu. Mamele trebuie să fie interogate în acest caz cu privire la infecții transmise pe cale sexuală.

Tablou clinic

Instalarea simptomelor este lentă, cu discomfort ușor timp de câteva săptămâni. În aceste cazuri, ochiul roșu se asociază cu secreție conjunctivală redusă mucopurulentă și cu limfadenopatie preauriculară. În formele cronice, adesea se poate observa neovascularizație corneană. La nou-născut debutul ochiului roșu are loc tipic la 2 săptămâni după naștere, în timp ce conjunctivita gonococică se instalează mai precoce, la câteva zile de la naștere. Se recomandă efectuarea însămânțării conjunctivale și a testului de amplificare a acidului nucleic (NAAT, nucleic acid amplification test; vezi p. 1416) înainte de inițierea tratamentului.

Tratament

Se inițiază tratament topic cu eritromicină de două ori pe zi, pacientul fiind îndrumat către un serviciu specializat în boli cu transmitere sexuală. În cazul nou-născuților, se inițiază tratament topic cu eritromicină, fiind apoi îndrumați către pediatru, întrucât afecțiunea oculară se poate asocia cu otită medie și pneumonie.

Trahomul

Vezi **Cadranul 27.10**.

Cadranul 27.10 Trahomul

- Reprezintă o cauză frecventă a orbirii pe plan mondial
- Răspândită preponderent la tropice și în Orientul Mijlociu
- Etiologia este Chlamidia trachomatis și nu se transmite uzual pe cale sexuală
- Este o inflamație conjunctivală cronică ce determină cicatrizare progresivă, trichiază, entropion și în consecință cicatrici corneene
- Ulcerațiile sau opacifierile corneene pot cauza scădere semnificativă de vedere sau orbire

Conjunctivitele virale

Conjunctivita adenovirală

Este o conjunctivită foarte contagioasă care poate cauza epidemii în comunități. Transmiterea se realizează prin contact direct sau indirect cu indivizii contaminați. Debutul simptomatologiei oculare poate fi precedat de simptomele unei viroze. Inflamația se asociază adesea cu chemozis, edem palpebral și cu limfadenopatie preauriculară. Unii pacienți au membrane conjunctivale tarsale (**Fig. 27.31**) și hemoragii pe conjunctiva bulbară. Conjunctivitele virale pot cauza deteriorarea vederii prin implicare corneană (arii focale de inflamație). La 50% dintre pacienți, conjunctivita este unilaterală.

Afecțiunea este auto-limitantă în majoritatea cazurilor. Lubrifiantele, alături de compresele reci pot avea un efect calmant în ***tratamentul*** acestor pacienți. Igiena strictă, separarea prosoapelor de restul membrilor familiei vor reduce răspândirea infecției. La pacienții cu implicare corneană sau cu inflamație intensă conjunctivală se vor indica steroizi topic.

Conjunctivita cu Herpes simplex

Conjunctivita primară cu Herpes simplex este tipic unilaterală. Se prezintă uzual cu limfadenopatie preauriculară și vezicule cutanate palpebrale și pe regiunea perioculară. Peste 50% dintre pacienți dezvoltă un ulcer cornean dendritic (**Fig. 27.32**). Agentul etiologic responsabil este virusul Herpes simplex (HSV, Herpes Simplex Virus), de obicei HSV-1, deși și tipul HSV-2 poate determina infecții oculare.

Deși infecția oculară primară cu HSV este autolimitantă, majoritatea clinicienilor preferă să administreze aciclovir topic în vederea limitării afectării epiteliului cornean.

Conjunctivita cu Molluscum contagiosum

Tipic, este o conjunctivită unilaterală, ce determină congestie oculară, care nu întotdeauna este recunoscută, atrăgând atenția abia atunci când nu retrocedează și începe să implice corneea. La o inspecție atentă se pot observa pe marginea palpebrală noduli perlați, ombilicați, ce conțin ADN viral.

Tratamentul include chiuretarea zonei centrale lezionale, criocoagularea centrală sau excizia completă a leziunii. În cazul implicării severe a corneei, sau a unui grad înalt de inflamație a ochiului, este benefică introducerea unei cure scurte cu steroizi topici, cum ar fi prednisolon 0,5% sau dexametazonă 0,1%.

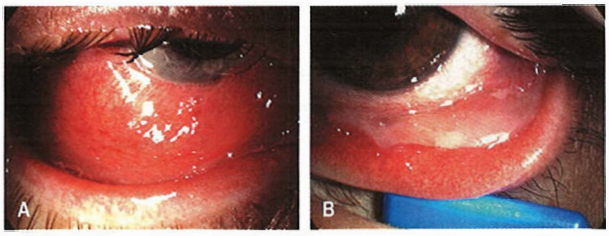


Fig. 27.31 Conjunctivita virală. (A) Chemoza conjunctivală. (B) Pseudomembrane la pleoapa inferioară.

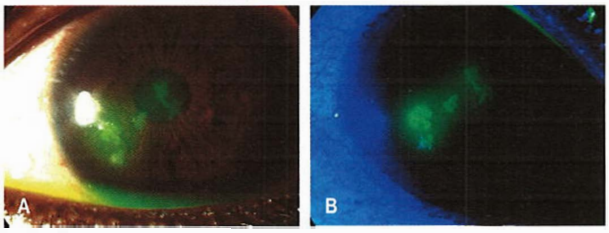


Fig. 27.32 Ulcer dendritic al corneei. (A) Colorație cu fluoresceină. (B) Colorație cu fluoresceină și vizualizare cu lumina albastră.

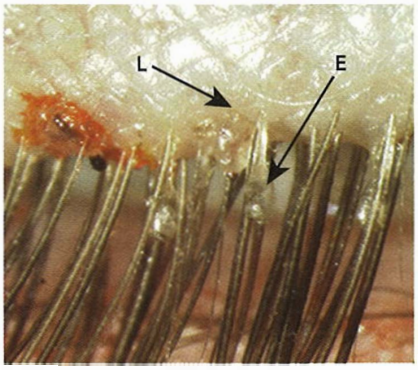


Fig. 27.33 Phthiriasis palpebrarum. Păduchele (L) și lindiniile pot fi vizualizate pe marginea palpebrală. E, lindina goală.

Phthiriasis palpebrarum

Phthiriasis palpebrarum (**Fig. 27.33**) este o infestare a pleoapei cu *Phthirus pubis*, păduchele crab (lat). Infestarea cililor și a pleoapelor este rară. Determină blefarită cu inflamație conjunctivală marcată, adenopatie preauriculară și rar, infecție secundară la locul mușcăturii.

Tratament

Îndepărtarea mecanică a păduchelui cu o pensă fină, fizostigmină 1,25% și pilocarpină gel 4% reprezintă tratamente eficiente.

Conjunctivita alergică

Sunt cinci tipuri de conjunctivite alergice: sezonieră, perenă, vernală, atopică și giganto-papilară. Conjunctivitele sezoniere și perene sunt forme acute de afecțiuni alergice conjunctivale. Se manifestă prin prurit și conjunctivă ușor hiperemică până la intens congestionată. Aceste două afecțiuni sunt mediate de celulele mastocitare și pot fi ușor tratate cu comprese reci, lacrimi artificiale și evitarea alergenilor. Ultimele trei tipuri de conjunctivite sunt greu de tratat, au evoluție cronică și pot afecta vederea, fiind necesară îndrumarea către un serviciu de oftalmologie.

Conjunctivita sezonieră/perenă

Conjunctivitele alergice sezoniere și perene afectează 20% din populația din Marea Britanie, fiind reacții alergice la iarbă, polen și spori de fungi. Conjunctivita alergică sezonieră apare de obicei primăvara și toamna. Conjunctivita alergică perenă se manifestă tot timpul anului dar cu exacerbări toamna, cauzată de alergeni cum ar fi acarienii.

Simptomele principale includ prurit, congestie oculară, lăcrimare și secreție filamentoasă.

Ocazional, conjunctiva devine foarte hiperemică cu apariția chemozisului conjunctival, ce se asociază de obicei cu edemul palpebral.

Reducerea expunerii la alergeni (ștergerea prafului, vezi p. 946) este utilă. ***Tratamentul*** medical include utilizarea soluțiilor oftalmice cu antihistamine cum sunt azelastina și emedastina, împreună cu agenții stabilizatori de membrană mastocitară topici precum cromoglicatul sodic și nedocromilul. Olopatadina (de două ori pe zi) are acțiune dublă și este foarte eficientă. Picăturile cu corticosteroizi trebuie evitate. Antihistaminicele orale reduc pruritul.

Afecțiunile corneei

Traumatismele

Eroziunile corneene

Traumatismele care determină îndepărtarea unei suprafețe focale din epiteliul cornean sunt foarte frecvente. Eroziunile apar de obicei după lovire accidentală cu degetul, sau sunt determinate de corpi străini care ajung la nivelul corneei.

Simptomele includ durere severă datorită inervației intense a corneei, lăcrimare și imposibilitatea deschiderii ochiului (blefarospasm). Clipitul și mișcările oculare exacerbează durerea și senzația de corp străin. Acuitatea vizuală este de obicei afectată. În majoritatea cazurilor, pentru a se putea examina ochiul este necesară instilarea de anestezice cum sunt oxibuprocaina sau tetracaina. Corneea trebuie examinată cu filtrul albastru cobalt după instilarea de fluoresceină. Colorantul vital portocaliu va colora zona de eroziune. Cu filtrul albastru cobalt leziunea apare colorată în verde. Ocazional, corpii străini se pot localiza la nivelul conjunctivei palpebrale superioare, provocând eroziuni verticale liniare. Eversiunea (întoarcerea) pleoapei superioare este obligatorie în toate cazurile de eroziuni corneene (**Fig. 27.34**).

Tratamentul constă în antibiotice cu spectru larg, administrate local, cum sunt soluția oftalmică sau unguentul cu cloramfenicol, administrate de patru ori pe zi, timp de 5 zile. Utilitatea pansamentului ocular este controversată, practica curentă fiind pansarea ochiului afectat pentru 24 de ore imediat după aplicarea unguentului cu cloramfenicol.

Corpii străini corneeni

Ocazional, un corp străin pătruns intraocular se fixează de cornee (**Fig. 27.35A**). Pacientul acuză lăcrimare și fotofobie. Examinarea trebuie efectuată după instilarea de anestezic local și trebuie să includă și eversia pleoapei superioare (vezi **Fig. 27.35B**). Corpii străini corneeni sunt vizualizați cu ușurință cu ajutorul unei lumini albe.

Corpii străini corneeni trebuie îndepărtați. ***Tratamentul*** include antibiotic topic, precum cloramfenicol, de patru ori pe zi, pentru 5 zile, sau acid fusidic de două ori pe zi, pentru 5 zile.

Traumatismele provocate de obiecte cu viteză mare

În cazul traumatismelor provocate de obiecte cu viteză mare, trebuie suspectate perforații corneene și corpi străini intraoculari. Examinarea evidențiază o lacerație corneană și uneori un corp străin inclavat în cornee. Corpii străini pot fi prezenți la nivelul irisului, cristalinului sau în corpul vitros. Indicii pentru o leziune perforantă sunt: hemoragia subconjunctivală, camera anterioară aplatizată cu presiune intraoculară scăzută, și prezența sângelui în camera anterioară (hipema). Prezentarea de urgență la oftalmolog este esențială, fără instilarea de soluții

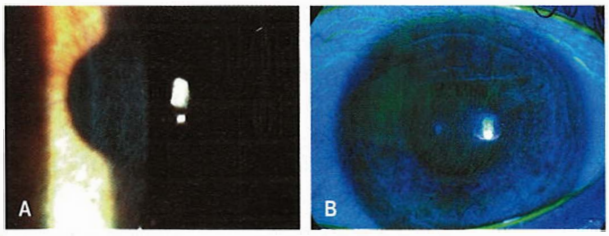


Fig. 27.34 Eroziune corneană liniară. (A) Colorație cu fluoresceină. (B) Fluoresceina și examinare cu lumina albastră.

Fig. 27.35 Corpi străini (săgeata). (A) Cornean. (B) Subtarsal.

oftalmice, și cu aplicarea unei „scoici de plastic" peste ochi pentru a minimiza riscul de traumatisme.

Contuziile determină de obicei leziuni periorbitare și edem masiv palpebral, ceea ce poate face dificilă examinarea pentru a exclude o leziune perforantă. Acești pacienți trebuie îndrumați spre oftalmolog pentru o examinare oculară amănunțită pentru a exclude perforația, dezlipirea de retină sau hipema traumatică (**Fig. 27.36**).

Keratita

Este un termen general utilizat pentru a descrie inflamația corneei. Cele mai frecvente cauze sunt infecția cu virusul herpes simplex, infecțiile asociate cu utilizarea lentilelor de contact și blefaritele. Simptomele includ senzația de corp străin sau durerea oculară (în funcție de mărimea și profunzimea ulcerului), fotofobia și lăcrimarea. Acuitatea vizuală este afectată dacă ulcerul implică axul vizual.

Keratita determinată de herpes simplex

Virusul se localizează în celulele epiteliale corneene ducând la liza acestora cu apariția unei ulcerații cu aspect tipic dendritic (vezi **Fig 27.32**). Ulcerul se colorează cu fluoresceină și poate fi ușor vizualizat cu lumina albastru cobalt. Imunosupresoarele topice, cum sunt soluțiile oftalmice cu steroizi, sau statusul general imunodeprimat, cum sunt pacienții cu SIDA, pot determina o invazie centrifugă a virusului, cu creșterea în dimensiuni a ulcerului și aspect geografic. Recidive de keratită cu HSV pot fi declanșate de lumina ultravioletă, stres și menstruație. Toți acești factori sunt responsabili de activarea virusului care rămâne dormant în ganglionul nervului V.

Tratamentul constă în aplicarea unui unguent cu aciclovir de cinci ori pe zi timp de 2 săptămâni, terapie eficientă în majoritatea cazurilor.

Keratita la purtătorii de lentile de contact

Un număr mic de purtători de lentile de contact prezintă ulcere corneene infecțioase, cu potențial invalidant asupra vederii (**Fig. 27.37**). Principalii agenți patogeni sunt bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative. Pacienții trebuie îndrumați către un serviciu de oftalmologie pentru recoltare de probe din ulcer și inițierea terapiei antibiotice.

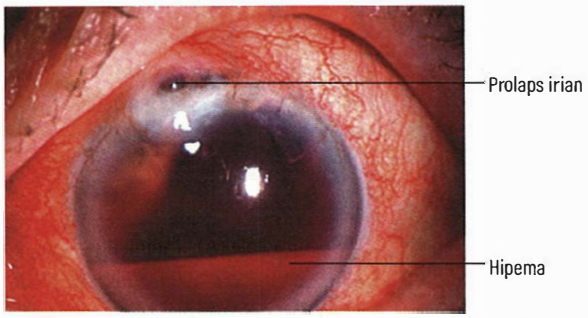


Fig. 27.36 Contuzie. Hipemă și ruptura globului cu prolaps irian.

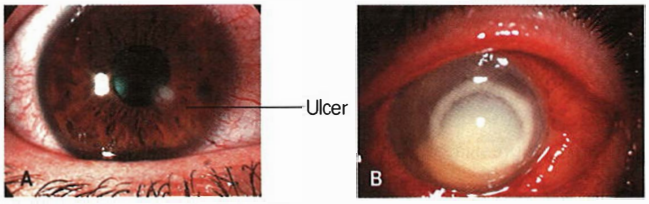


Fig. 27.37 Keratita după lentilă de contact. (A) Ulcer cornean. (B) Keratita severă cu abces cornean și hipopion.

Keratoconusul

Keratoconusul este o afecțiune oculară în care corneea normal rotundă, în formă de dom, se subțiază progresiv cu apariția unei forme conice. Etiologia este necunoscută, factorul genetic joacă un rol important, iar boala este mai frecventă la persoanele cu afecțiuni alergice, astm, sindrom Down și afecțiuni ale colagenului precum sindromul Marfan. Keratoconusul afectează 1 din 1.000 de persoane și este mai frecvent la indivizi asiatici. Este frecvent diagnosticat la adolescenți și tineri.

Tratament

În stadiile incipiente, pentru corectarea acuității vizuale se indică ochelari sau lentile de contact moi. Pe măsură ce corneea se subțiază, lentile de contact rigide gaz-permeabile sunt necesare.

Cross-linkingul cornean este o metodă nouă de tratament ce poate stopa agravarea keratoconusului. Este eficient la 9 din 10 pacienți, după o procedură unică de 30 de minute, dar se pretează doar la pacienții la care subțierea este progresivă. În cazurile avansate, la care acuitatea vizuală nu se corectează cu lentile de contact, este necesar transplantul cornean.

Distrofiile corneene

Distrofiile corneene se clasifică din punct de vedere anatomic în:

- distrofii epiteliale și subepiteliale
- distrofii epitelio-stromale TGFBI
- distrofii stromale
- distrofii endoteliale.

Cea mai frecventă distrofie endotelială, distrofia Fuchs, este o afecțiune genetică degenerativă, manifestată prin edem cornean și scăderea acuității vizuale. Gena implicată este *TCF4*.

Sunt afectați ambii ochi; este mai frecventă la femei, cu evoluție progresivă ce duce la orbire la grupa de vârstă 40–60 de ani. Se produce o aglomerare de depozite în cornee (guttae) cu îngroșarea membranei Descemet. Tratamentul constă în transplant cornean.

Cataractele

Cataracta (**Fig. 27.38**) este cea mai frecventă cauză de pierdere a vederii la nivel mondial, dar există tratament chirurgical eficient pentru aceasta. În Marea Britanie, aproximativ 250.000 de operații de cataractă se efectuează anual, fiind cea mai frecventă intervenție chirurgicală.

Etiologie

Opacifierea cristalinului ce apare cu vârsta (cataracta) este cea mai frecventă cauză a scăderii vederii, 30% dintre pacienții peste 65 de ani având acuități vizuale sub limita acceptată pentru condus mașina (acuitatea vizuală Snellen sub 6/12). Cele mai frecvente cauze ale cataractei sunt prezentate în **Cadranul 27.11**.

La pacienții tineri, cauzele familiale sau congenitale trebuie excluse. Se notează orice istoric de inflamație oculară. Cataracta diagnosticată la copil necesită consult oftalmologic de urgență pentru a reduce riscul de ambliopie secundară.

Tablou clinic

Scăderea progresivă, nedureroasă a vederii este principalul simptom. Alte simptome depind de tipul cataractei: de exemplu, opacifierea capsulară posterioară duce la halouri în jurul surselor de lumină și dificultăți la condusul pe timp de noapte. Modificările incipiente ale cristalinului sunt corectabile cu ochelari, dar în cele din urmă, opacifierea necesită intervenție chirurgicală.

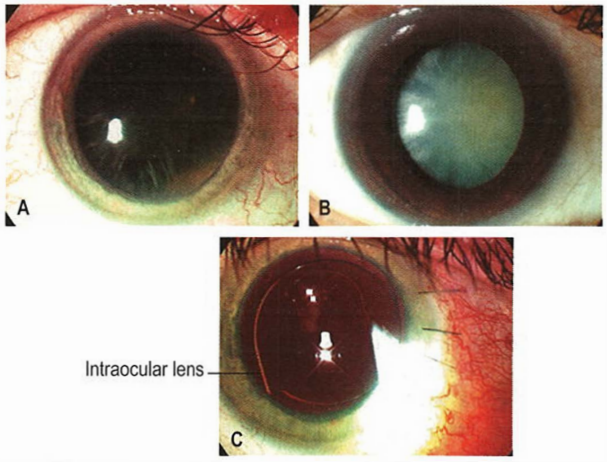


Fig. 27.38 Cataracte. (A) Cataracta incipientă. (B) Cristalin artificial intraocular după facoemulsificare.

Cadranul 27.11 Etiologia cataractei

Congenitală
- Infecție maternală
- Familiară

Vârsta
- Vârstnici

Metabolică
- Diabet
- Galactozemie
- Hipocalcemie
- Boala Wilson

Medicamentoasă
- Corticosteroizi
- Fenotiazine
- Miotice
- Amiodaronă

Traumatică
- După intervenții chirurgicale oculare

Inflamatorie
- Uveite

Asociată unor afecțiuni congenitale
- Sindromul Down
- Distrofia miotonică
- Sindromul Lowe

Investigații

Glicemia, calciul seric și biochimia hepatică trebuie determinate pentru a diagnostica o afecțiune metabolică.

Tratament

Facoemulsificarea și implantul intraocular al unei lentile artificiale este tratamentul de elecție (vezi **Fig. 27.37C**). Recentele inovații le permit chirurgilor să efectueze mai multe etape din cadrul intervenției chirurgicale utilizând laserul excimer, ceea ce îmbunătățește prognosticul vizual. Tehnologia producerii lentilelor s-a îmbunătățit de asemenea; lentilele torice fiind folosite pentru tratamentul astigmatismului, iar lentilele multifocale și acomodative pentru tratamentul presbiopiei indusă de cristalin.

Glaucomul

Glaucomul este afecțiunea cauzată de creșterea presiunii intraoculare, manifestată prin deteriorarea nervului optic, defecte de câmp vizual și scăderea acuității vizuale (**Fig. 27.39**). Tensiunea intraoculară normală (TIO) este 10–21 mmHg. În unele tipuri de glaucom TIO depășește 70 mmHg. Glaucomul este a doua cauză de pierdere a vederii la nivel mondial și a treia cauză de orbire în Marea Britanie.

Glaucomul primar cu unghi deschis

Glaucomul primar cu unghi deschis (GPUD) este cea mai frecventă formă de glaucom. Presiunea intraoculară crește datorită reducerii evacuării umorii apoase prin rețeaua trabeculară (**Fig. 27.40A**). Factorii de risc includ: vârsta (0,02% la 40 de ani versus 10% la 80 de ani), rasa (rasa neagră are un risc de cinci ori mai mare ca rasa albă), antecedentele familiale și miopia.

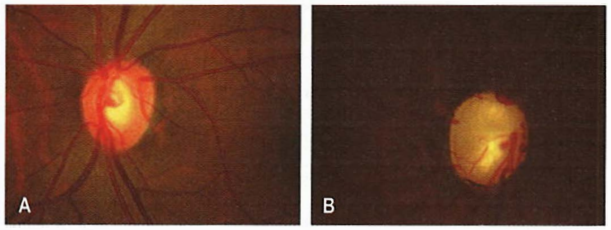


Fig. 27.39 Discul optic. (A) Disc optic normal. (B) Disc optic glaucomatos. Excavația centrală este lărgită și adâncită.

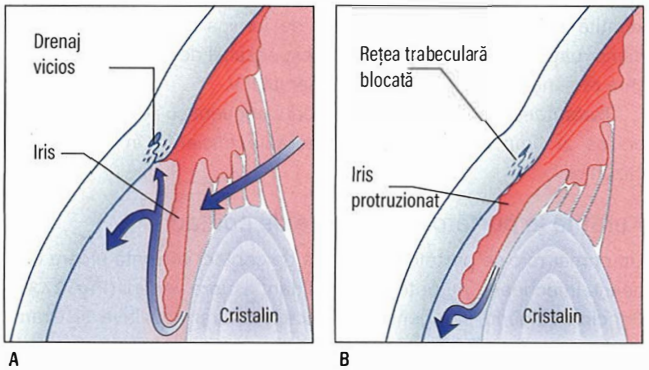


Fig. 27.40 Glaucomul. (A) Glaucom primitiv cu unghi deschis. (B) Glaucom cu unghi închis.

Tablou clinic

GPUD-ul determină o pierdere progresivă, insidioasă, nedureroasă a câmpului vizual periferic. Afecțiunea este inițial asimptomatică, iar acuitatea vizuală centrală rămâne neafectată până în ultimul stadiu al bolii. De cele mai multe ori, glaucomul este descoperit la o examinare oftalmologică de rutină. Suspiciunea se ridică doar dacă se măsoară TIO. La examinarea nervului optic se observă o excavație lărgită și un rim neuroretinian subțiat. Investigarea câmpului vizual identifică scotoame.

Tratament

Tratamentul reduce presiunea intraoculară, fie prin scăderea producției, fie prin creșterea drenajului umorii apoase:

- ***Beta-blocantele***, cum sunt timololul, carteololul și levobunololul, scad producerea umorii apoase, fiind cei mai frecvent prescriți agenți topici. Sunt contraindicați la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice obstructive, astm sau blocuri cardiace.
- ***Analogii de prostaglandină***, cum sunt latanoprostul, bimatoprostul și travoprostul, măresc drenajul și sunt utilizați (monoterapie sau în asociere cu beta-blocanții) în GPUD, deoarece reduc presiunea intraoculară cu 30%.
- ***Inhibitorii de anhidrază carbonică***, cum sunt dorzolamida și acetazolamida, scad producerea umorii apoase și sunt disponibili în preparate topice. Acetazolamida este de asemenea disponibilă per os, fiind foarte eficientă în reducerea presiunii intraoculare. Este contraindicată la pacienții cu alergie la sulfonamide.
- ***Trabeculoplastia selectivă laser (SLT, selective laser trabeculoplasty)*** este o formă de intervenție chirurgicală cu laser ce poate reduce presiunea intraoculară cu 30% dacă este folosită ca terapie inițială. Este eficientă când terapia topică nu reduce suficient presiunea intraoculară sau este asociată cu efecte secundare semnificative. Poate fi utilizată ca terapie inițială în glaucom, deși s-a dovedit eficientă doar pentru o perioadă de 1–5 ani.

Glaucomul cu unghi închis/atacul de glaucom

Glaucomul cu unghi închis acut (AACG, acute angle-closure glaucoma) este o urgență oftalmologică. Se înregistrează o creștere bruscă a presiunii intraoculare la valori mai mari de 50 mmHg. Cauza acestei creșteri tensionale intraoculare este reducerea drenajului umorii apoase prin rețeaua trabeculară, cauzată de creșterea în volum a cristalinului odată cu înaintarea în vârsta, care va împinge irisul anterior (vezi **Fig. 27.40B**). Pacienții predispuși la închiderea unghiului sunt cei cu camere anterioare mici, cum sunt hipermetropii și femeile. Atacul apare cel mai frecvent în condiții de semiobscuritate, când pupila se dilată.

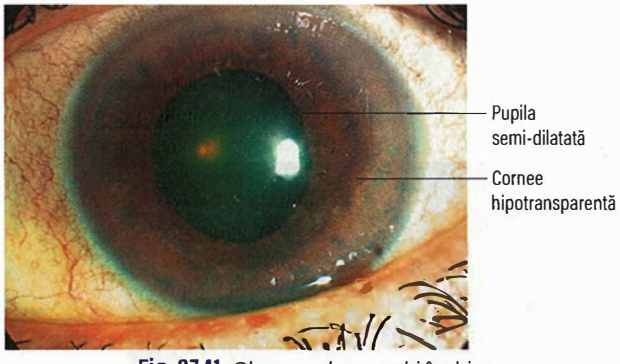


Fig. 27.41 Glaucomul cu unghi închis.

Tablou clinic

Închiderea unghiului determină durere, congestie oculară și încețoșarea vederii. Starea pacientului este alterată, cu grețuri și vărsături, cefalee și durere oculară severă. Ochiul este roșu și hiperton. Corneea este edematoasă și pupila în semi-midriază (**Fig. 27.41**). **Cadranul 27.12** prezintă diagnosticul diferențial al ochiului roșu acut. **Cadranul 27.13** expune aspecte ce impun **consult oftalmologic de urgență**.

Tratament

Tratamentul trebuie instituit de urgență pentru păstrarea vederii și include:

- acetazolamida 500 mg i.v. (dacă nu există contraindicații) pentru a reduce presiunea intraoculară, *și*
- instilarea de pilocarpină 4% pentru a produce mioză, îmbunătățind astfel drenajul umorii apoase, și pentru a preveni adeziunile iriene la rețeaua trabeculară.

Beta-blocantele și analogii de prostaglandină topici pot fi folosiți dacă sunt disponibile și pacientul nu prezintă contraindicații. Analgezicele și antiemeticele sunt de asemenea utile.

Pacientul trebuie îndrumat de urgență către un serviciu de oftalmologie pentru a se monitoriza scăderea TIO, precum și pentru ca alți agenți cum sunt glicerolul per os și manitolul i.v. să poată fi administrate la pacienții care nu răspund la terapia administrată anterior. Tratamentul definitiv implică efectuarea unei iridotomii bilaterale la periferia irisului, cu laser sau chirurgical.

Uveita

Uveita reprezintă inflamația tractului uveal, care include irisul, corpul ciliar și coroida. Uveitele se clasifică în funcție de partea anatomică afectată în:

- ***Uveita anterioară*** în care inflamația implică partea anterioară a tractului uveal, respectiv irisul (irită), sau irisul și corpul ciliar (iridociclită). Este cea mai frecventă formă de uveită.
- ***Uveita intermediară*** în care inflamația afectează partea mijlocie a tractului uveal, în special vitrosul. Poate de asemenea să fie afectată și retina.
- ***Uveita posterioară*** în care inflamația cuprinde partea posterioară a ochiului, respectiv coroida, nervul optic și retina. Include coriioretinita, retinita și neuroretinita.
- ***Panuveita*** în care inflamația este prezentă la nivelul întregului tract uveal.

Cele mai frecvente simptome ale uveitei sunt: încețoșarea vederii, durerea oculară, ochiul roșu, fotofobia și opacitățile plutitoare în

? Cadranul 27.12 Diagnosticul diferențial al ochiului roșu acut

Cauza	Hiperemia conjunctivală	Unilateral sau bilateral	Durere	Fotofobie	Vedere	Pupila	Presiune intraoculară
Conjunctivita	Difuză	Bilateral (deseori debut unilateral)	Senzație de nisip	Ocazional la adenoviroze	Normală	Normală	Normală
Keratita	Difuză	Unilateral	Senzație de nisip	Da	Redusă	Normală	Normală
Uveita anterioară	Pericorneană	Unilaterală	Dureroasă	Da	Redusă	Strânsă	Normală sau crescută
Glaucomul acut	Difuză	Unilaterală	Durere intensă	Ușoară	Redusă	Semi midriatică	Crescută

câmpul vizual. Fiecare simptom este determinat de localizarea inflamației, astfel, fotofobia și durerea apar în irite, în timp ce opacitățile plutitoare sunt prezente de obicei în uveitele posterioare.

Uveita anterioară (irita)

Tabloul clinic cuprinde o triadă de simptome: ochi roșu, durere și fotofobie. Vederea poate fi normală sau încețoșată în funcție de gradul inflamației. Ochiul poate fi roșu în totalitate sau congestia conjunctivală este localizată perilimbic. În camera anterioară se pot observa semne de inflamație, respectiv celule inflamatorii, precipitate pe fața posterioară a corneei, fibrină sau hipopion (puroi), iar irisul poate fi aderent la cristalin (sinechii posterioare) (**Fig. 27.42**). TIO este normală sau crescută, fie datorită infiltrării celulelor inflamatorii în rețeaua trabeculară, fie datorită sinechiilor posterioare ce împiedică drenajul umorii apoase.

Tratament

Constă în reducerea inflamației prin utilizarea steroizilor topici, dexametazonă 0,1% și dilatarea pupilei cu ciclopentolat 1% pentru a preveni formarea sinechiilor posterioare. Dilatarea pupilei permite și examenul fundului de ochi în vederea excluderii implicării segmentului posterior. Hipertensiunea intraoculară se tratează topic cu beta-blocante, analogi de prostaglandină, respectiv acetazolamidă per os sau intravenos. Consultul oftalmologic este necesar.

Cadranul 27.13 Urgențe în cazul ochiului roșu

Următoarele simptome necesită prezentare de urgență la oftalmolog:

- Durere severă
- Fotofobie
- Scădere de vedere, în special acută
- Halouri colorate în jurul unei surse luminoase
- Proptoză
- Pupila mai mică la ochiul afectat

În plus, în cazul examinării oftalmologice:

- Presiune intraoculară crescută
- Disrupția epiteliului cornean
- Camera anterioară de profunzime mică
- Congestia vaselor pericorneene

Uveita intermediară

De obicei determină încețoșarea vederii, fără durere, asociată cu opacități plutitoare în câmpul vizual. Fotofobia și ochiul roșu sunt rare. Cel mai frecvent afectează ambii ochi.

Tratament

Constă în combinarea tratamentului pentru uveita anterioară și posterioară, în funcție de implicarea segmentelor anterior și posterior al ochiului.

Uveita posterioară

Este frecvent nedureroasă, cu încețoșarea vederii și poate determina pierderea severă a acuității vizuale. Sunt prezente opacități plutitoare și scotoame în câmpul vizual.

Uveita posterioară apare de obicei la pacienți cu afecțiuni sistemice autoimune sau infecții; investigațiile paraclinice și tratamentul sunt specifice cauzei.

Afecțiunile autoimune asociate cu uveitele sunt: poliartrita reumatoidă, boala Behçet, spondilita ankilozantă și HLA-B27 pozitiv (vezi p. 448), artrita reactivă, sarcoidoza, psoriazisul și bolile inflamatorii intestinale (boala Crohn și colita ulcerativă; vezi p. 1202). Infecțiile, cauze rare de uveită, includ: herpesul simplex, herpesul zoster, toxoplasmoza, citomegalovirusul, sifilisul, tuberculoza, HIV și boala Lyme. În unele cazuri, cauza uveitei nu poate fi identificată (uveite idiopatice).

Tratament

Steroizii sunt indicați per os sau injectabil intra- sau periocular. Imunosupresoarele precum micofenolat mofetil, ciclosporina sau azatioprina sunt indicate ca terapie de a doua linie la pacienții care necesită corticoterapie pe termen lung. Agenții biologici, rituximab sau adalimumab au arătat rezultate promițătoare în cazurile severe.

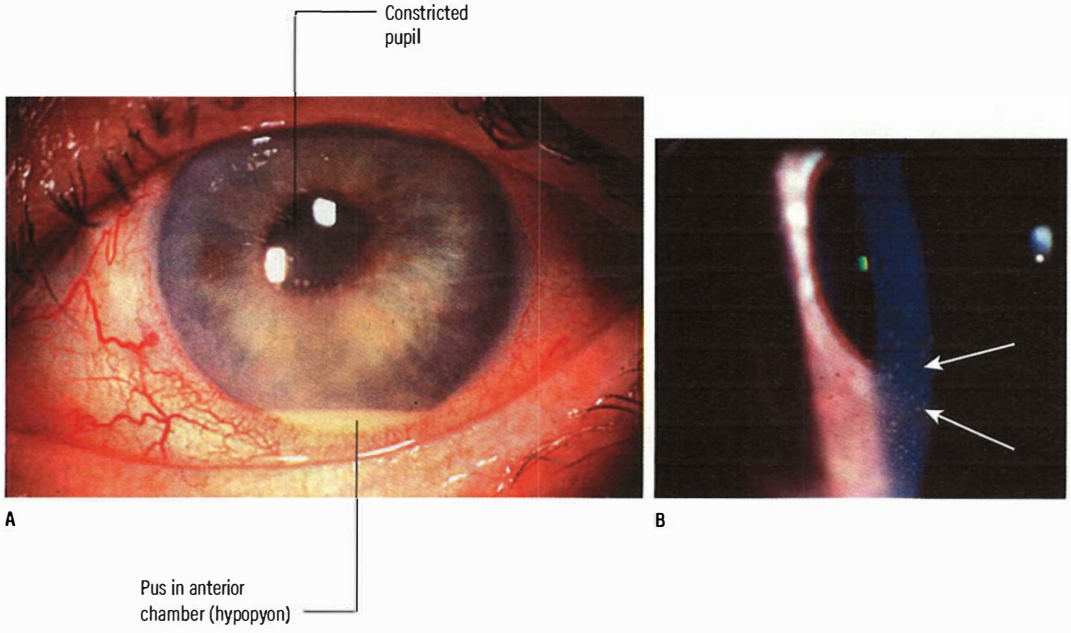


Fig. 27.42 Uveita anterioară. (A) Uveita acută cu hipopion. (B) Precipitate corneene (săgeata) pe endoteliu.

Afecțiunile retinei

Ocluzia venei centrale a retinei

Ocluzia venei centrale a retinei (OVCR) determină scăderea severă a vederii, brusc, fără durere, prin trombozarea venei la nivelul sau posterior de lamina cribrosa, unde nervul optic părăsește globul ocular. Trombul blochează drenajul venos ducând la creșterea presiunii intravasculare. Se evidențiază vene dilatate, hemoragii retiniene, exudate moi și transvazare („leakage") anormală a lichidului din vase, cu apariția edemului retinian (**Fig. 27.43**). În cazurile severe, prezența unui defect pupilar aferent (p. 811) sugerează forma ischemică.

Factorii predispozanți includ: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și bolile cardiovasculare, diabetul, glaucomul, iar la pacienții tineri, afecțiuni precum discraziile sanguine și vasculitele.

Tratament

Tratamentul afecțiunilor asociate este obligatoriu. Consultul oftalmologic este esențial pentru monitorizarea modificărilor oculare, unii pacienți putând dezvolta ischemie retiniană cu neovascularizație retiniană și iriană consecutivă. Fotocoagularea panretiniană trebuie inițiată dacă se identifică neovascularizație, iar steroizii intravitrean sau agenții împotriva factorilor de creștere endotelială (anti-VEGF) sunt utili la pacienții cu edem macular. Pacienții la care apare neovascularizația iriană – rubeoză – în care vasele neoformate blochează drenajul la nivelul unghiului iridocornean, prezintă risc crescut pentru apariția glaucomului neovascular (rubeotic.

Ocluzia arterei centrale a retinei

Ocluzia arterei centrale a retinei (OACR) determină scăderea bruscă, severă, nedureroasă a vederii. Ocluzia arterială retiniană rezută în infarctul celor două treimi interne din structura retinei. Arterele devin filiforme și retina devine opacă și edematoasă. Un punct roșu cireșiu este vizibil la nivelul foveei deoarece vascularizația coroidiană devine vizibilă prin cea mai subțire parte a retinei (**Fig. 27.44**). Defectul pupilar aferent este prezent de obicei..

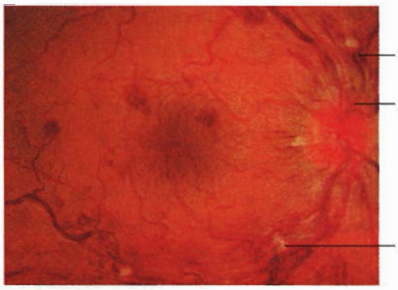


Fig. 27.43 Obstrucția venei centrale retiniene.

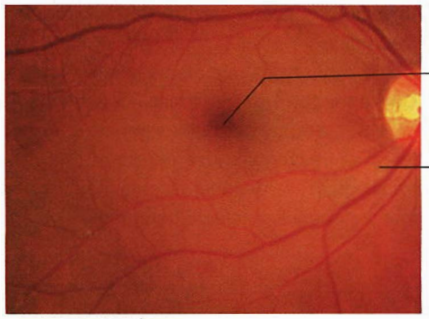


Fig. 27.44 Obstrucția arterei centrale retiniene.

Tromboza asociată aterosclerozei este cea mai frecventă cauză a OACR. Alte cauze pot fi emboli din ateroame sau boli valvulare cardiace. Trebuie exclusă arterita cu celule gigante (vezi p. 464).

Tratament

OACR este o urgență oftalmologică, studiile demonstrând că leziunile retiniene ireversibile apar *în 90 minute de la debut*. Masajul ocular și administrarea a 500 mg acetazolamidă i.v. scad presiunea intraoculară cu posibila dislocare a embolului. „Respiratul" într-o pungă de hârtie produce dioxid de carbon care acționează ca un vasodilatator și ajută la dislocarea embolului. Alte opțiuni includ paracenteza corneană cu evacuarea unei cantități din umoarea apoasă, ceea ce duce la scăderea TIO.

Pacienții cu OACR trebuie obligatoriu investigați pentru a determina etiologia embolului sau a trombului. Unii pacienți acuză pierderea tranzitorie a vederii sau amaurosis fugax (vezi p. 838). Toți pacienții cu OACR și amaurosis fugax trebuie să inițieze tratament cu Aspirină per os dacă nu prezintă contraindicații.

Dezlipirea de retină

Se manifestă prin scăderea progresivă, nedureroasă a câmpului vizual care corespunde zonei de retină decolată. Dacă este afectată macula, se înregistrează pierderea vederii centrale. Apariția unei rupturi la nivelul retinei determină acumularea de lichid între retina senzorială și epiteliul pigmentar (**Fig. 27.45**). Pacienții relatează prezența de opacități plutitoare în câmpul vizual, deseori asociate cu flash-uri (fotopsii), înainte de dezlipirea retinei. Acești pacienți trebuie îndrumați către un serviciu de oftalmologie pentru o examinare detaliată a fundului de ochi.

Retinopatia pigmentară

Este o afecțiune cronică, degenerativă, cu determinism genetic, care poate fi primară sau asociată unor sindroame, care duce la orbire. Se manifestă prin îngustarea progresivă a câmpului vizual, care devine tubular și pierdere progresivă a vederii pe timp de noapte.

Prin oftalmoscopie se evidențiază depozite de pigment cu aspect de „spiculi osoși" și vase retiniene îngustate. Mai multe gene sunt implicate în apariția acesteia.

Nu are tratament, dar suplimentele care conțin doze mari de vitamină A se pare că încetinesc progresia. Terapia genică este în curs de investigare.

Degenerescența maculară legată de vârstă

Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) este cea mai frecventă cauză de scădere a vederii la pacienții cu vârste peste 50 de ani în țările vestice, precum și cea mai frecventă cauză de încadrare ca nevăzător la această categorie de vârstă. Afectează 10% din persoanele

Fig. 27.45 Ruptura retiniană ce duce la dezlipire.

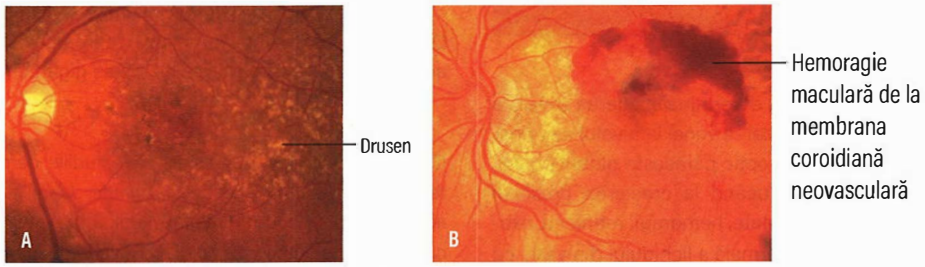


Fig. 27.46 Degenerescența maculară legată de vârstă. (A) Cu depozit de material (drusen) în mașă. (B) Cu neovascularizație coroidiană.

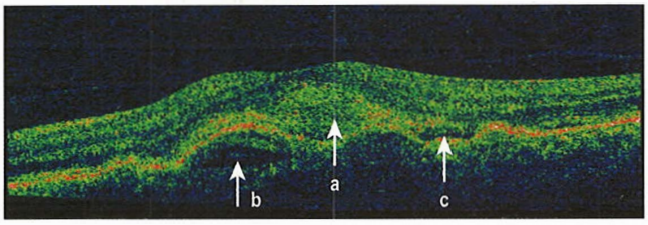


Fig. 27.47 Degenerescența maculară legată de vârstă în tomografie prin coerență optică. (a) Arie de retină îngroșată. (b) Decolare de epiteliu pigmentar. (c) Lichid subretinian.

peste 65 de ani și 30% din cei peste 80 de ani. S-au raportat mutații genetice asociate: fibulina 5, factorul H al complementului, și varianta Arg 80 Gly a complementului C3.

Cauza este necunoscută, următorii factori de risc fiind luați în considerare: vârsta, fumatul, hipertensiunea, hipercolesterolemia și expunerea la ultraviolete.

Se descriu două tipuri:

- ***Degenerescența maculară non-exudativă (uscată)*** cu pierderea progresivă, nedureroasă a vederii centrale. Cu vârsta, depozite de lipofuscină (drusen) se evidențiază între epiteliul pigmentar retinian (EPR) și membrana Bruch (**Fig. 27.46A**; vezi **Fig. 27.21**). Drusenul poate fi moale sau tare, iar pe alocuri se observă decolarea epiteliului pigmentar. Unii pacienți sunt asimptomatici, în timp ce alții dezvoltă distorsiuni ale și încețoșarea vederii centrale. În unele cazuri se evidențiază atrofia masivă a epiteliului pigmentar retinian (atrofie geografică).
- ***Degenerescența maculară exudativă (umedă)*** (10% din cazuri) se asociază cu neovascularizație coroidiană subfoveală și determină pierdere severă a vederii centrale (vezi **Fig. 27.46B**).

Tratament

Studiul Age-Related Eye Disease (AREDS) a arătat că vitaminele C și E, β-carotenul, zincul și cuprul încetinesc progresia bolii. Următorul studiu, AREDS 2, a sugerat că adăugarea de luteină, zeaxantină și omega 3 nu duce la creșterea efectelor formulei inițiale AREDS, decât dacă subiecții aveau aport foarte mic al acestor substanțe în dietă.

Pacienții cu afectare a vederii centrale sau cu patologie maculară evidentă trebuie îndrumați *de urgență* către oftalmolog pentru evaluarea metodelor de tratament. Factorii anti-VEGF administrați în injecții intravitreene, cum sunt ranibizumab, aflibercept și bevacizumab, s-au dovedit eficienți. Bevacizumabul nu este încă validat, fiind si cel mai ieftin dintre acestea. Tratamentul trebuie *instituit de urgență*, 95% dintre acești pacienți păstrându-și vederea, iar o treime înregistrând îmbunătățirea vederii. Se recomandă monitorizare lunară prin tomografie în coerență optică (OCT, optical coherence tomography) (**Fig. 27.47**). Terapia cu laser și terapia fotodinamică cu verteporfirin au reprezentat în trecut tratamentul de elecție pentru DMLV umedă, dar în prezent au un rol limitat.

Pierderea severă a vederii este posibilă, situație în care diferite instrumente pentru slab văzători, cum sunt ochelarii cu lupe, pot oferi o oarecare independență acestor pacienți.

Pierderea vederii – cecitatea

Orice pacient cu scădere bruscă, inexplicabilă a vederii necesită un consultat oftalmologic (vezi **Cadranul 27.14** – Anamneză și examinare).

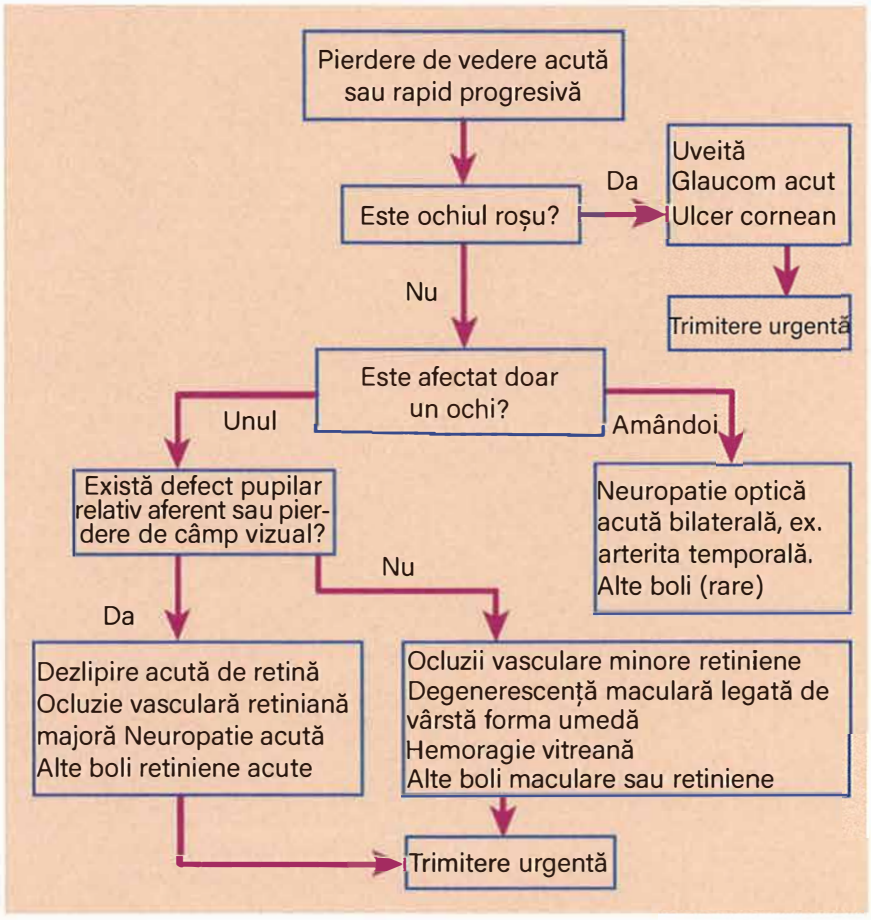
Cauzele orbirii sunt similare în lume (**Cadranul 27.15**). În țările în curs de dezvoltare, trahomul indus de *Chlamydia trachomatis* (vezi p. 553) este responsabil de 10% din cazurile de orbire; oncocerchiaza („river blindness", determinată de *Onchocerca volvulus*; vezi p. 575) este responsabilă de orbire la aproximativ 1 milion de pacienți, dar acest număr este în continuă scădere prin introducerea tratamentelor prin programe comunitare. 70% din pacienții cu lepră au manifestări oculare, orbirea apărând la 5–10% dintre aceștia. Complicațiile oculare sunt frecvente la pacienții cu malarie și afectare cerebrală (vezi p. 565), deși pierderea vederii este rară.

Infecția cu HIV determină uveită, dar problema majoră este suprainfecția ochiului când nivelul CD4 scade (vezi p. 1432) și terapia antiretrovirală nu este disponibilă.

Deficiența de vitamina A și xeroftalmia afectează milioane de pacienți în fiecare an. **Cadranul 33.15** prezintă clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a xeroftalmiei după semnele oculare.

Conform OMS, cele mai frecvente cauze de orbire în lume sunt reprezentate de: cataractă, glaucom, degenerescență maculară, opacifierea corneei, retinopatie diabetică și infecții determinate de bacterii sau paraziți.

Cadranul 27.14 Anamneza și examinarea pierderii de vedere acută sau rapid progresivă



Defect pupilar relativ aferent.
(După Pane A, Simcock P. Practical Ophthalmology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.)

Cadranul 27.15 Cauzele pierderii de vedere

Pierdere de vedere neînsoțită de durere

- Cataracta
- Glaucom cu unghi deschis
- Dezlipire de retină
- Ocluzie de venă centrală retiniană
- Ocluzie de arteră centrală retiniană
- Retinopatie diabetică
- Hemoragie vitreană
- Uveita posterioară
- Degenerescența maculară legată de vârstă
- Compresie de nerv optic
- Afecțiune cerebro-vasculară

Pierdere de vedere însoțită de durere

- Glaucom acut cu unghi închis
- Arterită cu celule gigante
- Nevrită optică
- Uveită
- Sclerită
- Keratită
- Zona zoster
- Celulită orbitară
- Traumatisme

Important!

Platforma online rezidentiat.com oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Lynn WA, Lightman S. The eye in systemic infection. *Lancet* 2004; 364: 1439–1450.
Quigley MA. Glaucoma. *Lancet* 2011; 377:1367–1377.
Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 2011; 364:1966–1967.
Sakimoto E, Roseblatt MI, Azar DT. Laser eye surgery for refractive errors. *Lancet* 2006; 367:1432–1447.
Sheffield VC, Stone EM. Genomics and the eye. *N Engl J Med* 2011; 364: 1932–1942.
Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ et al. IC3D classification of corneal dystrophies – edition 2. *Cornea* 2015; 34:117–159.
Wong TY, Scott IU. Retinal vein occlusion. *N Engl J Med* 2010; 363:2135–3144.
Wright AF, Dhillon B. Major progress in Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med* 2010; 363:1072–1075.

28 Pneumologie

Veronica White şi Prina Ruparelia

Abilităţi clinice pentru medicina respiratorie 927
Funcţia sistemului respirator 930
Anatomia 930
Fiziologie 932
Abordarea clinică a pacientului cu căi respiratorii boala 936
Investigarea bolilor respiratorii 939
Boli ale căilor respiratorii superioare 945
Boala respiratorie obstructivă 949
Astmul 949
Boala pulmonară obstructivă cronică 955
Apnee obstructivă în somn 960
Fumatul 963
Infecţie respiratorie 963
Pneumonie 963
Tuberculoza 967
Boala pleurală 972
Revărsat pleural 972
Pneumotoraxul 973
Tumori ale tractului respirator 975
Bronşiectazii 982
Fibroza chistică 983
Boli pulmonare interstiţiale 985
Sarcoidoza 985
Fibroza pulmonară idiopatică 988
Pneumonită de hipersensibilitate 989
Boli pulmonare interstiţiale rare 991
Transplantul pulmonar şi cardiac-pulmonar 994
Boli pulmonare profesionale 995
Tulburări respiratorii diverse 997
Tulburări ale diafragmei 998
Leziuni mediastinale 999

APTITUDINI ŞI NOŢIUNI DE BAZĂ

Medicina respiratorie este o specialitate provocatoare şi complexă, care se adresează pacienţilor ce suferă de patologii variate, atât acute cât şi cronice. O treime din vizitele în serviciul de medinică primară se datorează afecţiunilor respiratorii, acestea reprezentând un sfert din totalul internărilor în spital.

Medicii pneumologi oferă îngrijire unui număr mare de pacienţi internaţi pentru probleme acute precum pneumonii sau exacerbări ale bronhopneumopatiei obstructive cronice sau ale altor boli respiratorii cronice. Tratarea în ambulator se face în policlinici (pentru investigaţiile iniţiale şi diagnostic) şi în clinici specializate (pentru monitorizarea pe termen lung a afecţiunilor individuale). În clinicile specializate, grija faţă de pacient este asigurată de medici împreună cu asistenţii medicali şi cu echipele specializate în probleme comunitare, pentru a promova sănătatea şi calitatea vieţii pacienţilor, prin educaţie, managementul propriu al bolii şi strategii de evitare a situaţiilor în care este necesară internarea în spital. Procedurile uzuale efectuate de specialiştii pneumologi includ fibrobronhoscopia, ultrasonografia endobronşică şi intervenţiile la nivelul pleurei pulmonare.

Abilităţile cheie în pneumologie sunt:

- managementul urgenţelor respiratorii, inclusiv insuficienţa respiratorie de tip 1 şi 2, pleureziile masive, pneumotoraxul şi hemoptiziile masive
- interpretarea corectă a investigaţiilor biologice şi imagistice de bază: radiografie pulmonară (**Fig. 28.1**), gazometrie arterială, spirometrieînţelegerea tratamentelor de bază ale afecţiunilor respiratorii, inclusiv a medicaţiilor inhalatorii şi nebulizatorii, a terapiei cu oxigen la domiciliu şi a ventilaţiei non-invazive.

Medicina respiratorie poate fi învăţată efectuând stagii în clinici cu profil general şi în cele de subspecialităţi respiratorii (ex. oncologie pulmonară, ftiziologie, somnologie), observând investigaţii specializate, precum măsurarea funcţiei respiratorii sau a bronhoscopiei, participând la consulturi în clinică sau la domiciliu alături de asistentul specialist, interpretând gazometrii arteriale şi ajustând parametrii sistemelor de oxigen sau de ventilaţie asistată în funcţie de rezultate, atunci când se impun.

ABILITĂŢI CLINICE ÎN PNEUMOLOGIE

Istoricul bolii

Următoarele caracteristici ale istoricului bolii au o relevanţă semnificativă pentru bolile respiratorii:

- ***Simptome respiratorii:*** tuse, expectoraţie, dispnee, dureri toracice, hemoptizie, wheezing. Necesită a fi specificate detaliile despre debutul simptomelor, despre modul în care acestea acestea au evoluat o dată în timp.
- ***Simptome sistemice:*** scădere ponderală, stare generală influenţată, transpiraţii nocturne.
- ***Expuneri profesionale:*** toate profesiile anterioare, cu o atenţie deosebită pentru expunerea la azbest, materii organice precum fânul, fungii, bumbacul sau animalele. Stabilirea conexiunilor între simptome şi profesie este crucială.
- ***Fumatul:*** istoric (durata şi numărul de ţigări fumate/zi), tentative de renunţare la fumat, inclusiv a substanţelor care substituie nicotinei, cum ar fi ţigările electronice.
- ***Utilizarea drogurilor recreaţionale:*** în mod special, fumatul de canabis.
- ***Istoric familial:*** afecţiuni respiratorii ca emfizemul, bronşiectazii sau fibroză chistică.
- ***Istoric al copilăriei:*** prematuritate, infecţii ale copilăriei ca pertussis sau rujeolă.
- ***Istoric de călătorie:*** pentru analizarea factorilor de risc pentru tuberculoză.

Examen obiectiv

La marginea patului
- Postura – întins pe spate sau în picioare
- Colorația – cianozat?
- Frecvența respiratorie
- Durere respiratorie (pleuritică?)
- Febră
- Cașexie

Anemie
Sindrom Horner
Buze țuguiate
Nasul – atipic

Cianoza centrală

Presiunea venoasă a jugularei
– Ridicată
– Pulsatilă

Folosirea musculaturii accesorii
Retracția spațiilor intercostale

Tremor specific retenției de CO_2
Puls accentuat

Degete de tobosar
Colorație de gudron
Cianoză periferică

Tromboză venoasă

Edeme (la picioare sau sacral dacă stă întins)
– Insuficiență cardiacă dreaptă
– Hipertensiune pulmonară secundară

Sputa
Volum (↑↑ bronșiectazie)
Mucupurulent (infecție)
Purulent (verzui = infecție)
Cu sânge (cancer, embolie pulmonară, tuberculoză, bronșiectazie)

Examinarea toracelui

Inspecția
- Culoarea
- Dispneea
- Deformații
- Cicatrici
- Simetria mișcărilor
- Paradox abdominal (slăbirea diafragmului)
- Hiperinflație
- Vene proeminente (obstrucția VCS)
- Retracția spațiilor intercostale
- Scolioză

Palparea
- Poziția traheei
- Distanța cricosternală
- Ganglioni fosele supraclaviculare
- Pulsația apexiană
- Sensibilitate
  - Costocondrite
  - Fracturi costale
- Ficat
  - Poziție (joasă)
  - Mărime

Percuția
- Matitate
  - Consolidări
  - Colaps
  - Matitate netă, lemnoasă
- Efuziune pleurală
  - Hipersonoritate
  - Pneumotorax

Ascultația
- Normală sau MV însăprit
- Raluri uscate (sibilante, ronflante)
- Wheezing
  - Monofonic (obstrucția singulară a căilor respiratorii mari)
  - Polifonic (îngustare căilor respiratorii mici)
- Raluri crepitante
  - Caracter aspru (în consolidări, bronșiectazii)
  - Fine, la sfârșitul inspirului (edem pulmonar, fibroză pulmonară)
- Frecătură pleurală
- Rezonanță vocală

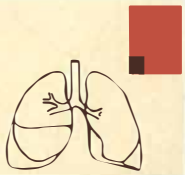
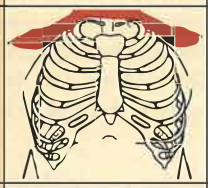
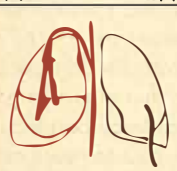
1. Preliminar		• **Detalii pacient:** - Care pacient, vârsta, când a fost făcută radiografia? • **Detalii radiologice:** - Este o proiecție posteroanterioară sau anteroposterioară? - Pacientul este rotat? - Regimul de raze este adecvat? - Pacientul a inspirat adecvat?	• Compararea cu o imagine anterioară dacă este disponibilă
2. Traheea		• Traheea trebuie să fie distinctivă și într-o poziție centrală în torace	• Posibil ca traheea să fie tracționată spre zona cu fibroză sau atelectazie (nu colaps) • Traheea poate să fie împinsă de mase tisulare, gușă, limfadenopatii, pleurezie masivă sau pneumotorace sub tensiune
3. Mediastinul		• Cârja aortică trebuie să fie puțin vizibilă • Hilul stâng trebuie să fie situat mai superior decât cel drept • Hilii trebuie să fie simetrici ca dimensiune	• Mediastinul este mărit datorită limfadenopatiilor, maselor tisulare precum timoame și datorită anevrismului aortic • Hilul poate fi tracționat superior sau inferior datorită lobilor pulmonari colabați sau lărgiți datorită prezenței unei tumori
4. Mărimea inimii		• Dimensiunea inimii trebuie să fie mai puțin de 50% din diametrul/lățimea toracelui pe o radiografie postero-anterioară • Evaluați marginile inimii	• Cardiomegalia poate fi cauzată de hipertensiune, boli valvulare, insuficiență cardiacă sau cardiomiopatii • Estomparea marginii drepte a inimii poate sugera o patologie a lobului mijlociu drept • Estomparea marginii stângi a inimii poate sugera o patologie a lingulei
5. Diafragmul		• Hemidiafragmul drept este situat de obicei mai sus decât cel stâng • Atenție la existența aerului/gazelor sub diafragm și la elevația fiecărei părți a diafragmului	• Prezența aerului sau gazelor sub diafragm indică existența unei perforații sau a unui viscer abdominal • Un diafragm poate fi tracționat în sus de către un colaps al unui lob pulmonar sau împins prin existența unei mase tisulare
6. Pleura		• Unghiurile costodiafragmatice/costofrenice trebuie să fie vizibile • Urmăriți leziunile pulmonare care se extind la peretele toracic • Urmăriți continuitatea marginilor pulmonare	• Atenuarea/dispariția unghiurilor costofrenice se datorează în majoritatea cazurilor prezenței pleureziilor • O pleurezie masivă poate cauza apariția „plămânului alb" radiologic • Pierderea marcajelor pulmonare sau a marginii pulmonare vizibile sugerează existența unui pneumotorax.
7. Plămânii		• Se decelează consolidări la nivelul lobului superior (acestea sunt delimitate de scizura orizontală), lobului mijlociu/lingulei (estomparea marginii inimii) sau a diafragmului (estomparea diafragmului)? • Inspectarea fiecărei regiuni pulmonare pentru a decela existența imaginilor circumscrise/rotunde • Inspectarea parenchimului pulmonar pentru modificări interstițiale	• Ariile de consolidare pot fi localizate la nivelul unui lob și sunt în general cauzate de pneumonie. Se poate observa bronhogramă aerică (prezența aerului în interiorul focarului de condensare) sau prezența unei cavități • Imaginile circumscrise/rotunde pot avea drept cauză neoplasmul bronhopulmonar, leziuni inflamatorii precum tuberculoza sau patologia micotică • Modificările interstițiale pot fi cauzate de edemul pulmonar sau de fibroză
8. Oasele		• Inspectarea coastelor pentru evidențierea fracturilor • Atenuarea intensității osoase indică osteopenia • Există leziuni osteolitice?	• Luați în considerare bolile sistemice: - Osteoporoza poate determina osteopenie sau fracturi - Neoplasmul organelor solide sau mielomul pot determina leziuni osteolitice
9. Țesuturile moi		• Observați țesuturile moi din jurul cutiei toracice	• Prezența aerului în țesutul subcutanat sugerează prezența emfizemului chirurgical
10. Diverse		• Atenție la dispozitivele externe	• Sonda nazogastrică trebuie să se afle pe linia mediană a carinei și să depășească diafragmul • Tuburile de dren pleural trebuie să fie inserate în spațiul pleural • Cateterele venoase centrale trebuie să aibă terminație deasupra atriului drept • Firele pacemakerului sau cele de sternotomie indică existența unei boli cardiace

Fig. 28.1 Interpretarea sistematică în 10 pași a radiografiei toracice.

Cadranul 28.1 Elementele de bază în medicina respiratorie

„Top 10" patologii respiratorii
- Tuse acută și cronică
- Astm
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC)
- Pneumonie
- Tuberculoza pulmonară
- Pneumotorax
- Pleurezii
- Neoplasm bronhopulmonar
- Bronșiectazii
- Bolile pulmonare interstițiale

„Top 10" concepte în medicină repiratorie
- Renunțarea la fumat/Sistarea fumatului
- Managementul propriu al bolilor cronice
- Evitarea exacerbărilor care necesită internare
- Oxigenoterapia la domiciliu
- Abordarea multidisciplinară a neoplaziilor
- Insuficiența respiratorie
- Atopia
- Abordarea „în trepte a tratamentului" la pacienții cu astm și BPOC
- Managementul drenului toracic
- Diagnosticul și stadializarea neoplasmului bronhopulmonar

„Top 10" medicamente în pneumologie
- Oxigen
- Agoniști β2
- Antimuscarinice
- Corticosteroizi orali și inhalatori
- Inhalatoare combinate
- Antihistaminice
- Antagoniști ai receptorilor leucotrene
- Mucolitice
- Anticorpi monoclonali
- Antifibrotice

FUNCȚIA SISTEMULUI RESPIRATOR

Sistemul respirator are mai multe funcții cheie, însă cea principală este inspirul oxigenului din mediul înconjurător și eliminarea dioxidului de carbon din organism. Acest lucru este posibil printr-o funcție pulmonară adecvată, presupunând inspirul aerului și transportul său până în alveolele pulmonare și expulzarea aerului „uzat" într-o proporție adecvată. Schimbul de gaze se realizează prin integritatea membranei alveolo-capilare și adaptarea ventilației la fluxul sanguin prin patul capilar pulmonar. Eliminarea dioxidului de carbon din plămâni face parte din sistemul de menținere a homeostaziei acido-bazice.

La nivel pulmonar există o suprafață extinsă de țesut expusă mediului extern cu scopul de a facilita schimbul gazos, motiv pentru care aceștia pot fi afectați de expunerea la praf, gaze sau agenți infecțioși. În consecință, apararea gazdei este o prioritate cheie pentru integritatea pulmonară și este obținută prin combinația mecanismelor structurale și imunologice de apărare.

Circulația pulmonară acționează de asemenea ca un rezervor sanguin care permite organismului să raspundă rapid la necesarul crescut de oxigen din timpul exercițiilor fizice. Plămânii acționează ca un sistem de filtrare pentru embolii pulmonari de dimensiuni reduse. Circulația pulmonară joacă de asemenea un rol în imunitatea înnascuta, de exemplu în degradarea neutrofilelor. În final, plămânii au un rol în vorbire deoarece trecerea aerului printre corzile vocale este necesară în procesul de fonație.

Anatomie

Nasul, faringele și laringele

Vezi paginile 907 și 909.

Traheea, bronhiile și bronșiolele

Traheea are lungimea de 10–12 cm. Este localizată ușor spre dreapta liniei mediane a toracelui și se divide la nivelul carinei în bronșiile principale – dreaptă și stângă. Carina este localizată sub joncțiunea dintre manubriul sternal și cel de-al doilea cartilaj costal drept. Bronșia principală dreaptă are un traiect mai vertical decât cea stângă, motiv pentru care particulele inhalate ajung mai degrabă în plămânul drept.

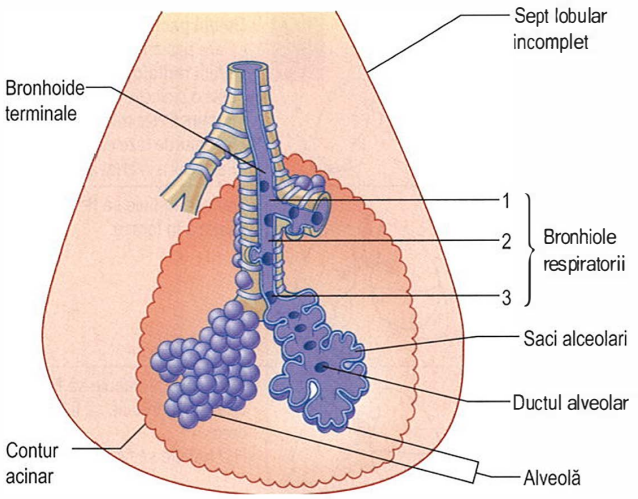


Fig. 28.2 Bronhiolă terminală și sacul alveolar.

Bronșia principală dreaptă se împarte în bronșia lobară superioară și în bronșia intermediară, care la rândul ei, se divide în bronșia lobară medie și lobară inferioară. În plămânul stâng, bronșia principală se divide în bronșia lobară superioară și în cea lobară inferioară. Fiecare bronșie lobară se divide ulterior în bronșii segmentare și subsegmentare. Există aproximativ 25 de diviziuni între trahee și alveole.

Bronhiile de la nivelul primelor 7 diviziuni au următoarele caracteristici:
- peretele bronhiei este alcătuit din cartilaj și mușchi neted
- bronhia este căptușită pe interior de un epiteliu ciliat și celule calciforme secretoare de mucus
- la nivelul submucoasei, se găsesc glande secretoare de mucus
- conțin celule cu rol endocrin.

Următoarele 16–18 diviziuni sunt reprezentate de bronșiole, care au următoarele carcateristici:
- pereții bronșiolelor nu prezintă cartilaj însă au țesut muscular care devine tot mai slab reprezentat odată cu aproprierea spre alveole
- bronșiola prezintă un singur rând de celule ciliate și foarte puține celule calciforme
- bronșiola prezintă celule granulare Clara, care produc o substanță de tip surfactant.

Epiteliul ciliat reprezintă un mecanism de apărare cheie pentru sistemul respirator. Fiecare celulă prezintă aproximativ 200 de cili, care au o mișcare organizată prin contracții succesive în valuri cu 1.000 bătăi/minut. Mucusul, care conține macrofage, resturi celulare, bacterii și particule inhalate, este împins de către cili înspre laringe cu o viteză de 1,5 cm/minut („escalatorul" mucociliar – vezi mai jos).

În cele din urmă, bronșiolele se divid la nivelul acinului pulmonar în bronșiole respiratorii mai mici, care se continuă cu epiteliul alveolar (**Fig. 28.2**). Fiecare bronșiolă respiratorie suplinește cu aer circa 200 de alveole prin ductele alveolare. Teminologia „căi respiratorii mici" se referă la bronșiolele cu diametrul mai mic de 2 mm; în medie, plămânul conține aproximativ 30.000 de astfel de bronșiole.

Alveolele

Fiecare plămân conține circa 300 milioane de alveole. Suprafața totală desfășurată a acestora este între 40 și 80 m2. Țesutul epitelial care căptușește alveola este alcătuit în principal de ***pneumocite tip I*** (**Fig. 28.3**). Aceste celule au un strat extrem de subțire de citoplasmă, facilitând astfel, schimbul gazos. Pneumocitele de tip I sunt conectate între ele prin joncțiuni strânse, care limitează mișcarea fluidelor din sau în alveolă. Alveolele nu sunt complet etanșe; multe din ele

prezintă pori la nivelul peretelui alveolar, permițând astfel comunicarea dintre alveole și lobulii învecinați (porii Kohn).

Pneumocitele de tip II sunt puțin mai numeroase decât cele de tip I, dar mai puțin reprezentate la nivelul învelișului alveolar. Ele se găsesc preponderent la marginile alveolelor și conțin vacuole lamelare distinctive, care reprezintă sursa surfactantului pulmonar. Pneumocitele de tip I derivă din cele de tip II. De asemenea, la nivelul alveolelor se găsesc și macrofage, care participă la apărarea pulmonară.

Plămânii

Plămânii sunt împărțiți anatomic în lobi de către invaginațiile pleurei, care adesea sunt incomplete. Plămânul drept este alcătuit din 3 lobi, iar plămânul stâng din 2 lobi. Poziția fisurilor oblice și orizontale sunt evidențiate în **Fig. 28.4**. Lobul pulmonar superior este poziționat anterior față de lobul inferior, motiv pentru care semnele fizice care apar la nivelul toracelui în partea dreaptă sunt datorate leziunilor lobului superior sau mijlociu.

Pleura

Pleura este alcătuită din țesut conjunctiv acoperit de un epiteliu simplu scuamos. Pleura viscerală acoperă suprafața pulmonară, delimitează fisurile interlobare și se continuă la nivelul hilului pulmonar cu pleura parietală, care căptușește partea interioară a hemitoracelui. De asemenea, la nivelul hilului, pleura viscerală se continuă de-a lungul ramurilor arborelui bronșic pe o distanță specificată, apoi se răsfrânge pentru a se uni cu pleura parietală. În condiții normale, pleurele sunt alăturate, fiind separate doar de o lama fină de lichid lubrifiant.

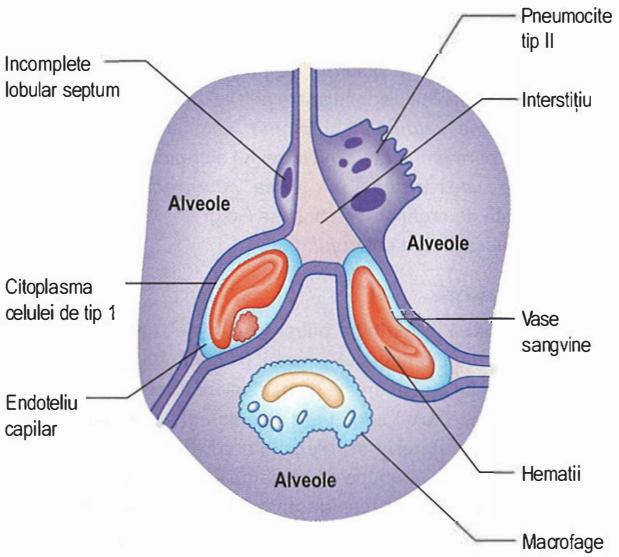


Fig. 28.3 Structura alveolelor cu pneumocite și capilare.

Diafragmul

Diafragmul este acoperit în partea superioară de pleura parietală și în cea inferioară, de peritoneu. Fibrele mușchiului diafragmatic au originea în spațiul dintre coastele inferioare și ulterior se inseră pe tendonul central. Fibrele nervoase motorii și senzitive se divid pentru cele două hemidiafragme la nivelul nervului frenic. Jumătate din fibrele musculare diafragmatice sunt fibre musculare cu conducere lentă, având o capacitate glicolitică redusă; astfel, sunt foarte rezistente la oboseală.

Vascularizația și sistemul limfatic pulmonar

Plămânul are o vascularizație dublă, primind sânge neoxigenat din ventriculul drept prin intermediul arterei pulmonare și sânge oxigenat prin intermediul circulației bronșice.

Diviziunile arterelor pulmonare însoțesc bronșiile. Arteriolele care acompaniază bronșiolele respiratorii au pereți foarte subțiri și conțin puține fibre musculare netede. Venulele pulmonare drenează în periferia lobulilor, trec central în septele interlobulare și intersegmentare, apoi se unesc și formează cele 4 vene pulmonare principale.

Circulația bronșică provine din aorta descendentă. Aceste artere bronșice alimentează cu sânge întreg țesutul pulmonar, până la nivelul bronșiolelor respiratorii. Venele bronșice drenează în venele pulmonare, formând o parte din șuntul fiziologic.

Canalele limfatice se găsesc în spațiul interstițial dintre celulele alveolare și endoteliul capilar al arteriolelor pulmonare.

Nodulii limfatici traheobronșici sunt dispuși în 5 grupe principale: pulmonari, bronhopulmonari, subcarinari, traheobronșici superiori și paratraheali. Din motive practice, aceștia formează o rețea continuă de ganglioni limfatici, de la țesutul pulmonar până la trahee.

Inervația plămânului

Inervația plămânului este încă incomplet înțeleasă. Fibrele parasimpatice și simpatice (din nervul vag și respectiv din lanțul simpatic) acompaniază arterele pulmonare și căile respiratorii. Mușchii netezi ai căilor respiratorii sunt inervați de fibre aferente ai vagului, de fibre

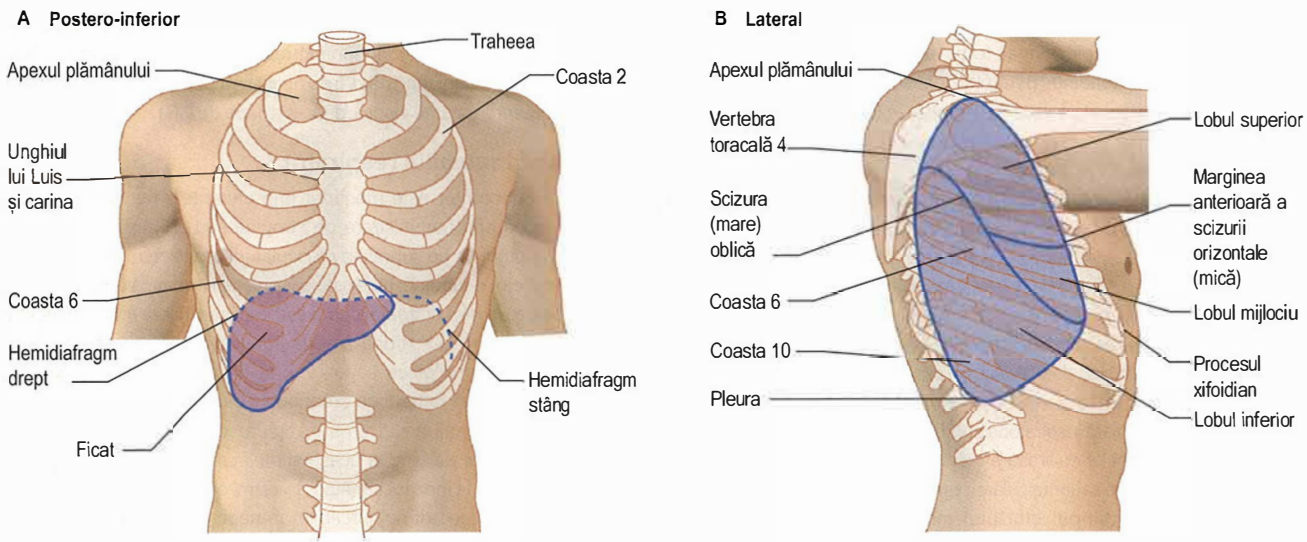


Fig. 28.4 Anatomia toracelui. (A) Anterior. (B) Lateral.

eferente postganglionare muscarinice ale vagului și de fibre non-adrenergice și non-colinergice (NANC) derivate din vag, care utilizează o serie de neurotransmițători. Au fost identificate 3 subtipuri de receptori muscarinici: receptorii M_1 în ganglionii parasimpatici, un număr mai mic de receptori M_2 la nivelul terminațiilor nervoase muscarinice și receptori M_3 la nivelul fibrelor musculare netede ale căilor respiratorii.

Pleura parietală este inervată de de nervul frenic și de nervii intercostali, iar pleura viscerală nu are inervație.

Lecturi suplimentare:

Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine,* 4th edn. Chicago: Mosby; 2012.

Fiziologie

Nasul

Funcțiile respiratorii principale ale respirației nazale sunt:

- încălzirea și umezirea aerului
- filtrarea particulelor din aerul inspirat.

Secrețiile nazale conțin anticorpi de tipul imunoglobulinelor A (IgA), lizozim și interferoni. În plus, cilii de la nivelul epiteliului nazal au rolul de a împinge rapid stratul de mucus către orofaringe, pentru a fi înghițit. Astfel, există o probabilitate redusă ca bacteriile să se cantoneze la nivelul nasului. Protecția mucociliară este mai puțin eficientă însă, în privința infecțiilor virale, deoarece virusurile se leagă de receptorii aflați la suprafața celulelor epiteliale. Majoritatea rinovirusurilor se leagă de o moleculă de adeziune numită „molecula de adeziune intercelulară 1" (ICAM-1) care este exprimată de către neutrofile și eozinofile. Multe gaze toxice, cum ar fi dioxidul de sulf, sunt aproape complet eliminate prin respirația nazală.

Respirația

Ventilația pulmonară poate fi privită din două perspective:

- ca proces mecanic ce face posibilă inspirația și expirația
- ca mecanism de control al schimburilor gazoase necesare nevoilor metabolice.

Procesul mecanic

Plămânii au proprietăți elastice intrinseci, motiv pentru care este împiedicat colapsul acestora aproape de peretele toracic, fapt ce generează o presiune negativă la nivelul pleurei. Intensitatea acestei forțe retractive se află în relație cu volumul pulmonar: cu cât volumul pulmonar este mai crescut, cu atât plămânul este mai destins/mai aerat și astfel se generează o presiune negativă intrapleurală mai mare. Complianța pulmonară este un intrstrument de măsurare a relației dintre forța retractilă și volumul pulmonar. La finalul unui expir normal, forța retractilă exercitată de plămân este compensată de tendința peretelui toracic la expansiune. În acest moment, mușchii respiratori sunt în repaus. Volumul aerian restant în plămân la finalul unui expir complet este numit ***„capacitate reziduală funcțională"*** (CRF; vezi **Fig. 28.15**).

Inspirul de aer în plus față de CRF existentă este un proces activ: presiunea negativă intrapleurală apare în urma coborârii diafragmului și expansiunii rebordului costal spre exterior și superior prin contracția mușchilor intercostali. În timpul respirației la volum current, în cazul indivizilor sănătoși, inspirul se datorează aproape în totalitate contracției diafragmului. Un inspir mai profund solicită și participarea mușchilor accesori ai ventilației (mușchii sternocleidomastodian și scaleni). Mușchii respiratori au o structură similară mușchilor scheletici, fiind însă mai puțin predispuși la apariția fatigabilității. Totuși, oboseala musculară inspiratorie contribuie la apariția insuficienței respiratorii în cazul pacienților cu limitare cronică a fluxului aerian sau în cazul celor cu boli neurologice sau musculare primare.

În repaus sau în timpul efortului minim, expirul este pasiv, iar acesta rezultă din tendința naturală a plămânului la colaps. Expirul forțat implică activarea mușchilor accesori, în special mușchii peretelui abdominal care contribuie la ascensionarea diafragmului.

Controlul respirației

Coordonarea mișcărilor respiratorii este posibilă datorită unor descărcări ritmice de impulsuri nervoase produse de un grup de neuroni interconectați regăsiți în substanța reticulară a trunchiului cerebral, regiune considerată ca fiind centru respirator. Impulsurile nervoase motorii de la nivelul centrului respirator sunt transmise prin nervul frenic și nervii inercostali la musculature respiratorie.

Ventilația este controlată printr-un cumul de factori chimici și neuronali (**Fig. 28.5**). În cazul indivizilor sănătoși, principalul declanșator al respirației este nivelul pH-ului arterial, care se află în strânsă legătură cu presiunea parțială a dioxidului de carbon din sângele arterial. Nivelul oxigenului din sângele arterial este în mod fiziologic deasupra nivelului triggerilor care determină controlul respirator. Valorile tipice sunt prezentate în **Cadranul 28.2**.

Dispneea și oboseala fizică sunt considerate normale și nu trebuie să fie considerate simptome, atât timp cât nu apar în condiții de efort minim, cum ar fi mersul in pas normal. Studiile asupra populațiilor occidentale au relevat faptul că 20% din populația generală acuză apariția dispneei în condiții de efort minim. Deși dispneea este un simptom comun, mecanismele neurologice și senzoriale prin care aceasta apare rămân neelucidate. Senzația de dispnee apare prin cel puțin 3 mecanisme:

- ***modificări ale volumului pulmonar***, semnalizate de receptorii mușchilor peretelui toracic în contextul alungirii acestora
- ***tensiunea dezvoltată în urma contractării mușchilor***, semnalizată de organele tendinoase Golgi
- ***percepția centrală a efortului.***

Căile respiratorii

De la trahee, până în periferia pulmonară, căile respiratorii scad în diametru, dar cresc în număr. Per total, pe secțiune, aria plumonară disponibilă fluxului aerian crește pe măsură ce numărul total al căilor respiratorii crește. Fluxul aerian are valorile cele mai mari la nivelul traheei și scade progresiv în intensitate spre periferie (velocitatea fluxului aerian diferă în funcție de secțiunea pulmonară luată în considerare). La nivelul căilor respiratorii terminale, fluxul gazos are loc doar prin difuziune. Rezistența la fluxul aerian este foarte scăzută (0,1–0,2 kPa/L la nivelul unui arbore traheobronșic sănătos), crescând constant dinspre căile aeriene mici, înspre cele mari.

Căile respiratorii se dilată în momentul creșterii volumului pulmonar. În timpul unui inspir complet (***capacitatea pulmonară totală***, CPT), calibrul căilor respiratorii crește cu 30–40% față de momentul unui expir complet (***volum rezidual***, VR). În bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), căile aeriene mici sunt îngustate, însă acest fapt poate fi compensat parțial prin implementarea unui inspir adânc aproape de CPT.

Controlul tonusului respirator

Tonusul bronhomotor este menținut prin eferențele nervoase vagale și poate fi redus prin administrare de atropină sau agoniști β-adrenergici. Adrenoreceptorii de pe suprafața musculaturii bronșice răspund la nivelul catecolaminelor sanguine; nu există o inervație simpatică directă. Tonusul respirator are un ***ritm circadian***, care este maximal la ora 4:00 dimineața și are cea mai mică valoare după-amiaza. Tonusul poate fi crescut temporar prin inhalarea stimulilor ce acționează la nivelul terminațiilor nervoase epiteliale, antrenând reflexul de bronhoconstricție prin intermediul nervului vagul. Acești stimuli includ fumul de țigară, solvenți, pulberi și aerul rece. Reactivitatea căilor aeriene la acești stimuli crește după infecții de tract respirator, chiar și la indivizii sănătoși. În astm, căile respiratorii sunt foarte reactive, și, deoarece ritmul circadian rămâne același, simptomele astmatice sunt în general mai intense dimineața devreme.

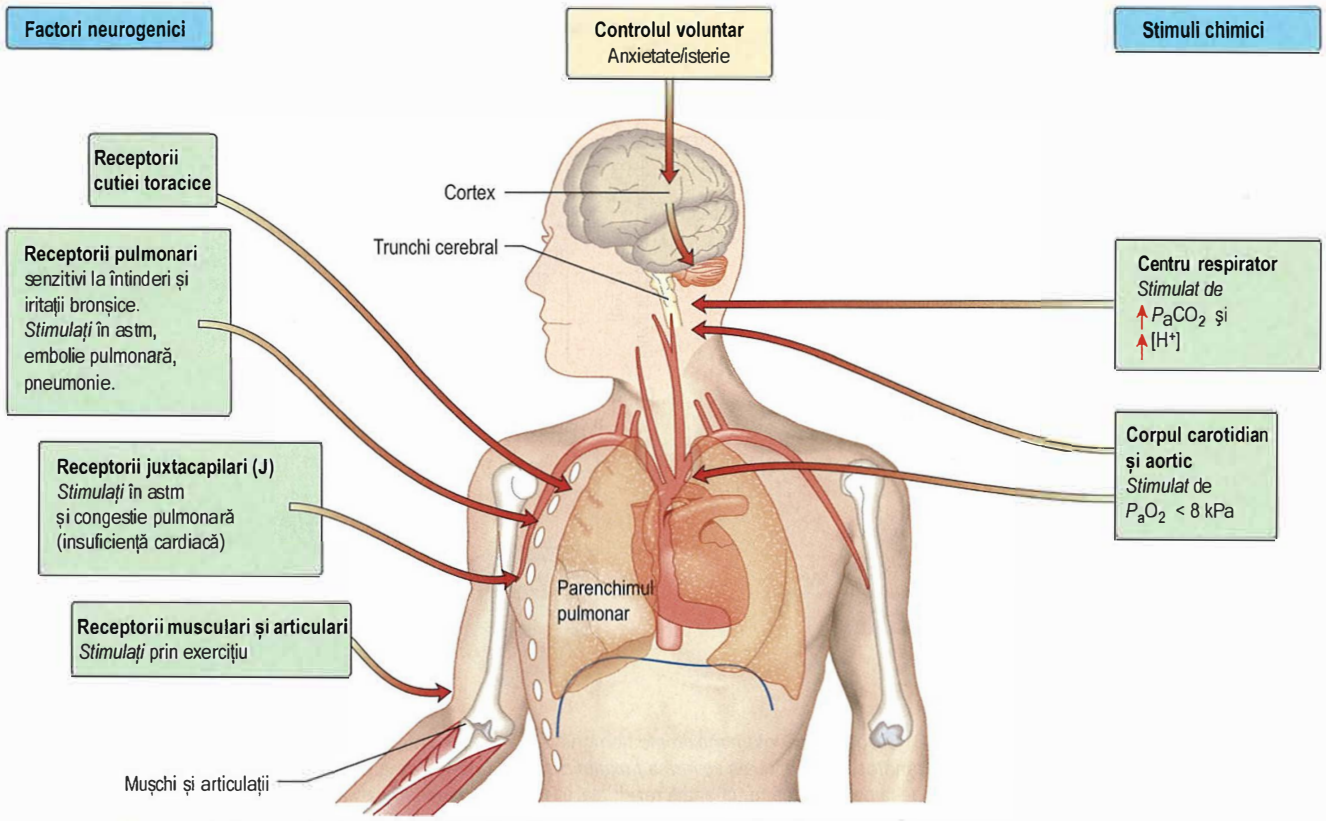


Fig. 28.5 Factori chimici și neurologici implicați în controlul ventilației. Cel mai important stimul al ventilației este creșterea P_aCO_2, care determină creșterea concentrației [H+] în lichidul cefalorahidian. *Sensibilitatea* acestui mecanism se poate pierde în *boala pulmonară obstructivă cronică*. La acești pacienți, hipoxemia este principalul stimul al controlului respirator. Tratamentul cu oxigen poate prin urmare, să reducă controlul respirator și să conducă la o creștere suplimentară a P_aCO_2. O creștere a [H+] datorită acidozei metabolice, precum în cazul cetoacidozei diabetice, va crește ventilația cu o scădere a P_aCO_2, provocând respirație agonică (Kussmaul). Centrul respirator este deprimat sever de hipoxemie și sedative (ex. opiacee).

Cadranul 28.2 Valori normale în fiziologia respiratorie

La un adult sănătos în repaus:

- Fluxul sanguin pulmonar este de aproximativ 5 L/min
- Aceasta transportă 11 mmol/min (250 mL/min) de O2 către țesuturi
- Ventilația este de aproximativ 6 L/min
- Plămânul elimină 9 mmol/min (200 mL/min) de CO2 din organism
- Presiunea normală a oxigenului în sângele arterial (P_aO_2) este de 11–13 kPa
- Presiunea normală a dioxidului de carbon din sângele arterial (P_aO_2) este 4,8–6,0 kPa

Fluxul de aer

Mișcarea aerului prin căile respiratorii este rezultatul diferenței dintre presiunea atmosferică și cea intraalveolară; presiunea alveolară este negativă în timpul inspirului și pozitivă în timpul expirului. În timpul respirației normale, presiunea pleurală este negativă pe tot parcursul ciclului inspir-expir. Atunci când există un efort respirator expirator mai mare (ex. tuse), presiunea pleurală devine pozitivă (până la 10kPa). Aceasta va duce la comprimarea căilor aeriene centrale, însă nu și la comprimarea căilor aeriene mici, deoarece presiunea alveolară pentru fluxului expirator este de asemenea crescută.

Bucla flux-volum

Relația dintre valorile fluxului maximal și volumul pulmonar este evidențiată prin bucla flux volum maximală (FMV) (**Fig. 28.6A**).

În cazul subiecților fără patologie pulmonară anterioară, fluxul maximal este rar obținut, chiar și în timpul unui efort intens. În cazul pacienților cu BPOC sever, însă, limitarea fluxului expirator apare chiar și în timpul unei respirații la volum curent în repaus (**Fig. 28.6B**). Pentru a crește ventilația, acești pacienți trebuie să respire la volume mai mari, alocând mai mult timp pentru expir. Prin aceste două procedee, se poate reduce tendința la colaps a căilor aeriene. Cu scopul de a obține o compensare, acești pacienți își cresc valorile fluxului în inspir, acolo unde boala organică nu limitează fluxul aerian.

Volumul inspirator maximal într-o secundă (FIV_1) ajuns în plămân peste volumul rezidual va avea valori mai mari decât volumul expirator maximal într-o secundă (VEMS). De aceea, raportul VEMS/FIV_1 este mai mic de 1. Singura excepție la această regulă este situația în care există o obstrucție semnificativă a căilor aeriene, provocată de factori extrinseci precum tumori traheale, gușă retrosternală. Îngustarea căilor aeriene în expir este prevenită prin rezistența traheală, astfel că fluxul expirator este dependent de efort. În timpul inspirului forțat, această rezistență traheală produce o presiune intraluminală negativă atât de mare, încât traheea este comprimată de presiunea atmosferică. Așadar, fluxul inspirator este mai puțin dependent de efort, iar raportul VEMS/FIV_1 este mai mare de 1. Acest fenomen, împreună cu carcateristicile buclei flux-volum, fac posibilă diagnosticarea obstrucțiilor extratoracice (**Fig. 28.6C**).

Relațiile ventilație-perfuzie

Pentru un schimb gazos optim, este necesar sa existe un echilibru între ventilația ($\dot{V}$) și perfuzia alveolară ($\dot{Q}$). În realitate, însă, există multe variații între raportul ($\dot{V}_A/\dot{Q}$), atât în cazul plămânilor la indivizii sănătoși, cât și în a celor cu patologie respiratorie (**Fig. 28.7**). În cazul unui plămân sănătos, atât ventilația, cât și perfuzia sunt mai mari la nivelul bazelor

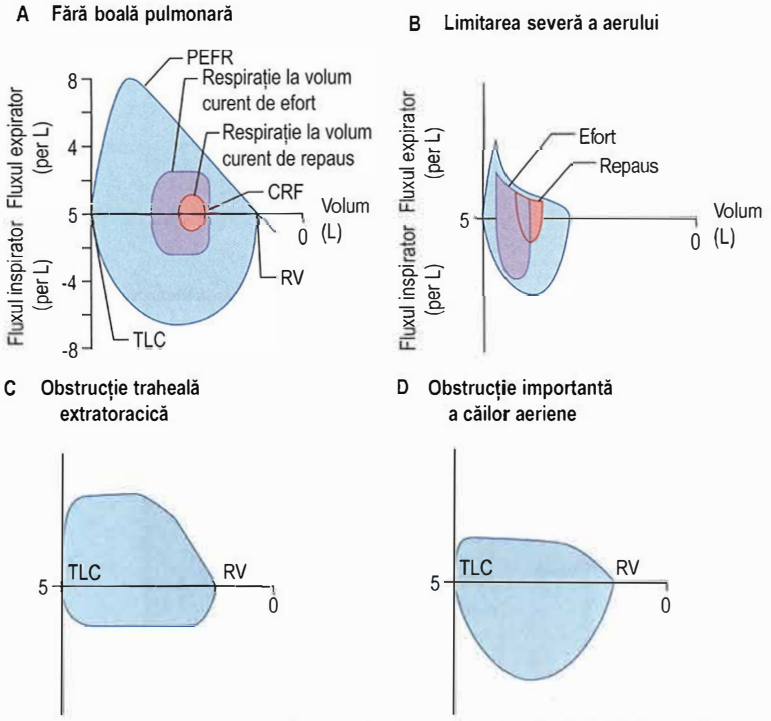


Fig. 28.6 Curba flux-volum. (A–B) *Curbele flux-volum maximale* demonstrează relația dintre debitele maxime ale expirului și inspirului. (A) *Subiect normal/sănătos.* (B) *Limitarea severă a fluxului de aer.* Curbele flux volum în timpul respirației la volum curent în repaus (pornind de la capacitatea funcțională reziduală, CRF). Cele mai mari rate ale fluxului aerian sunt obținute atunci când expirul forțat începe la atingerea capacității pulmonare totale (CPT) și reprezintă debitul expirator de vârf (PEFR). Pe măsură ce aerul este expirat din plămâni, debitul scade până când nu mai poate fi expirat, punct cunoscut sub numele de volum rezidual (RV). Deoarece fluxul inspirator este dependent la efort, forma buclei flux-volum maximale este diferită și fluxul inspirator ramâne la cote ridicate în timpul manevrei. (C-D) *În obstrucția căilor respiratorii mari (bronhii),* bucla flux-volum prezintă un platou la flux expirator maxim. (C) În *obstrucția traheală extrinsecă* apare o reducere proporțional mai mare a debitului inspirator maxim (spre deosebire de cel expirator). (D) *Obstrucția căilor respiratorii mari:* platoul expirator este mai pronunțat și debitul inspirator este mai puțin redus decât în (C). În *limitarea severă a fluxului respirator,* nu pot fi îndeplinite cerințele din timpul exercițiilor ventilatorii (comparați A, B), toleranța la efort fiind mult redusă.

pulmonare decât în apexuri, însă gradientul de perfuzie este gradual, astfel că ventilația este mai mare decât perfuzia la nivelul apexurilor, iar perfuzia este mai mare decât ventilația, la nivelul bazelor pulmonare. Alte cauze ale unei alterări ale raportului VAQ includ posibila existență a unui șunt direct care să determine ajungerea sangelui neoxigenat la nivel pulmonar, fără ca schimbul alveolar să aibă loc (ex. circulația bronșică) și existența unor regiuni pulmonare neperfuzate (ex. spațiul mort anatomic, posibile bule sau arii neperfuzate în timpul proceselor de accelerație și decelerație, ex. pilotaj avioane/mașini de curse).

Un șunt fiziologic cu debit crescut produce hipoxemie arterială, deoarece nu există un mecanism de compensare pentru prezența prezența unui volum de sânge slab oxigenat care să crească ventilația unei zone bine perfuzate. O creștere a spațiului mort fiziologic, determină creșterea efortului respirator și are un impact mai mic asupra schimbului gazos atâta timp cât alveolele normal perfuzate dispun de o ventilație adecvată. În cazul unei patologii avansate, acest mecanism compensator nu are loc, determinând creșterea presiunii parțiale alveolare și arteriale a dioxidului de carbon PCO_2 (P_aCO_2) și hipoxemie care nu poate fi contracarată de creșterea ventilației.

Hipoxemia apare anterior hipercapniei datorită modurilor diferite prin care oxigenul și dioxidul de carbon sunt transportate în sânge. Dioxidul de carbon este transportat în trei forme (ca bicarbonat, în compuși carbonilici sau soluție simplă), însă volumul transportat este direct proporțional cu presiunea parțială a CO_2. Oxigenul este transportat în combinație chimică cu hemoglobina, la nivelul eritrocitelor, fără a exista o relație lineară între volumul transportat și presiunea parțială. Hiperventilația alveolară reduce PCO_2 alveolară (P_aCO_2), iar difuziunea duce la o scădere proporțională a nivelului CO_2 din sânge (P_ACO_2). Totuși, atunci când hemoglobina este saturată cu oxigen, creșterea PO_2 alveolară prin hiperventilație nu va crește conținutul sanguin în oxigen. Așadar, hipoxemia datorată unui șunt fiziologic, nu va putea fi compensată de hiperventilație.

În cazul pacienților care prezintă o tulburare minoră, P_aO_2 și P_aCO_2 vor fi normale în repaus. În cazul acestor pacienți, exercițiile fizice care duc la creșterea necesarului în vederea efectuării de schimb gazos, provoacă astfel creșterea gradului de neadaptare și scăderea P_aO_2 . Această neadaptare este cea mai comună cauză a hipoxemiei arteriale.

Stabilitatea alveolară

Alveolele pulmonare reprezintă spații poligonale, dispuse într-o matrice ce are aspectul unui burete. Tensiunea de la suprafața alveolei acționează în interiorul acesteia și tinde să producă micșorarea volumului alveolar. În lipsa surfactantului pulmonar, această tensiune ar face dificilă expansiunea pulmonară întrucât surfactantul are rolul de a reduce tensiunea superficială astfel încat alveolele rămân astfel stabile.

Mecanismele de apărare ale tractului respirator

Patologia pulmonară poate apărea ca reultat a unor deficiențe a mecanismelor de apărare ale gazdei (**Fig. 28.8**). Aceste mecanisme pot fi divizate în următoarele categorii: fizice, fiziologice, umorale și celulare.

Mecanisme fizice și fiziologice

Umidificarea

Previne deshidratarea epiteliului.

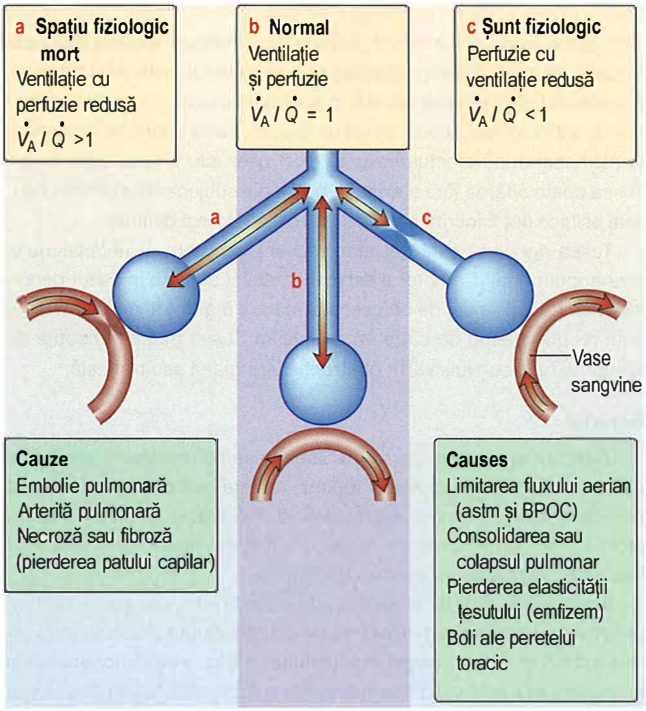


Fig. 28.7 Relațiile dintre ventilație și perfuzie: interfața alveolo-capilară. *Centrul imaginii* (b) arată relația *normală ventilație-perfuzie*. În stânga (a) există o *alterare a perfuziei (spațiu mort fiziologic)*, în timp ce în dreapta (c) există o *reducere a ventilației (șunt fiziologic)*. BPOC, în bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Îndepărtarea particulelor

Peste 90% din particulele cu diametrul mai mare de 10 μm sunt înlăturate la nivelul nărilor sau nazofaringelor. Aceste particule sunt majoritar particule de polen, care sunt de obicei mai mari de 20 μm în diametru. Particulele cu diametre între 5 și 10 μm ajung la nivelul carinei unde sunt impactate. Particule mai mici de 1 μm tind să rămână în aer: astfel particulele capabile să ajungă în profunzimea plămânului sunt cele din intervalul 1–5 μm.

Expulzarea particulelor

Este facilitată de tuse, strănut sau reflexul de vomă.

Secrețiile tractului respirator

Mucusul secretat la nivelul tractului respirator este o substanță gelatinoasă alcătuită din apă și bogată în proteine glicozilate (mucine). Mucusul formează un gel gros relativ impermeabil care se află deasupra unui substrat lichid sau gelatinos regăsit în jurul cililor celulelor epiteliale (**Fig. 28.8**). Acest strat de gel este secretat de celulele calciforme și de glandele mucoase, a căror distribuție este mai importantă la nivelul căilor aeriene mari unde se alătură formând un strat continuu de mucus. În plus față de mucine, mucusul conține și molecule antimicrobiene (lizozim, defensine), anticorpi specifici (IgA) și cytokine care sunt secretate de celulele din căile respiratorii și sunt încorporate în mucus. Bacteriile, virusurile sau alte particule sunt reținute la nivelul acestui mucus și, sunt inactivate sau direct expulzate, înainte de a putea produce un efect nociv. În condiții normale, vârfurile cililor sunt încorporate în stratul mucos și, prin mișcări coordonate, împing mucusul spre exteriorul căilor respiratorii, spre faringe unde este înghițit sau eliminat prin tuse. Unul din efectele majore pe termen lung ale fumatului este reducerea transportului mucociliar. Acest fapt contribuie la apariția infecțiilor respiratorii recurențele infecțioase și prelungește contactul epiteliului bronșic cu produșii carcinogeni din fumul de țigară. Poluanții aerieni, anestezia locală sau generală și produșii reziduali ale infecțiilor bacteriene sau virale reduc, de asemenea, clearance-ul

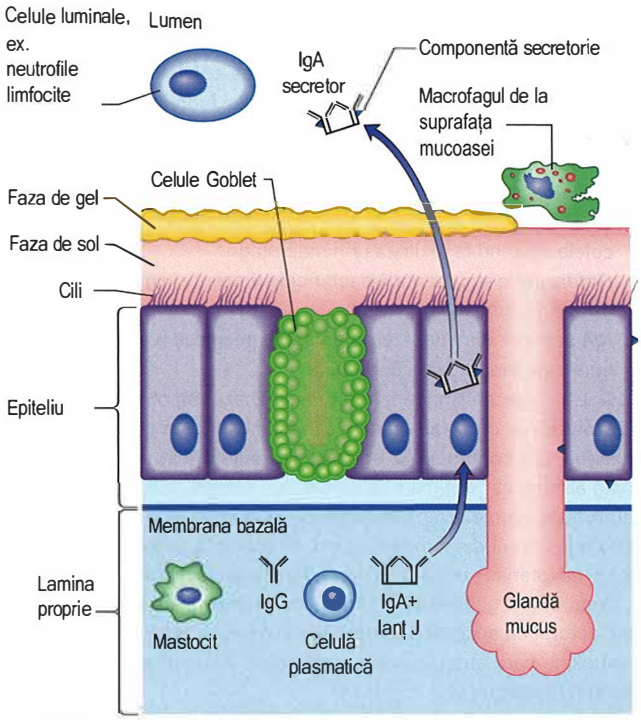


Fig. 28.8 Mecanisme de apărare prezente pe suprafața epitelială.

mucociliar. Deficiențele congenitale care perturbă transportul mucociliar (fibroza chistică sau sindrom cililor imobili) cauzează infecții recurente și ulterior bronșiectazii.

În loc de cilia -cili , în loc de suprafața mucoasei macrofagului – macrofagul de la suprafața mucoasei, în loc de lamina propria – lamina proprie, în loc de baza membranei – membrana bazală

Microbiomul respirator

Până nu demult s-a crezut că tractul respirator inferior este steril. Recent, însă, s-a arătat că la acest nivel există o floră bacteriană comensală foarte similară celei de la nivelul cavității bucale.

Compoziția microbiomului respirator este influențată de 3 factori:

- ***migrația microbiană***, ex. prin inhalare, prin microaspirație de la nivelul tractului gastrointestinal
- ***condițiile locale*** de creștere bacteriană, ex. temperatura, pH, nutrienți, concentrarea și gradul de activare al celulelor inflamatorii locale, interacțiunea dintre celule
- ***eliminarea microbilor*** prin mecanismele uzuale, ex. excalatorul mucociliar, tusea, mecanismele de apărare înnăscute și adaptative.

Toți acești factori se schimbă în momentul unei afecțiuni pulmonare acute sau cronice, atunci când apare augmentarea florei patogene. Această disbioză respiratorie duce la dezechilibrul răspunsului imun local, favorizând creșterea bacteriană (ex. în exacerbarea unei boli cronice în care inflamația locală este perpetuată). Compoziția de bază a microbiomului bacterian poate favoriza exacerbări în anumite condiții.

Mecanisme umorale și celulare

Factori solubili nespecifici

- ***Alfa-antitripsina*** (α_1-antiproteaza, vezi p. 1302) este o proteină derivată din plasmă regasită în secrețiile pulmonare. Inhibă chimotripsina și tripsina, neutralizând proteazele, inclusiv elastaza neutrofilelor.
- ***Apărarea prin antioxidanți*** include enzime precum superoxid-dismutaza și moleculele antioxidante cu greutate moleculară mică (acid ascorbic și urați) la nivelul stratului lichidian ce tapetează epiteliul.
- ***Lizozimul*** este o enzimă secretată de granulocite, cu proprietăți bactericide.

- ***Lactoferina*** este sintetizată de celule epiteliale și granulocitele neutrofilice având proprietăți bactericide.
- ***Interferonii*** sunt produși de majoritatea celulelor ca răspuns la infecția virală și sunt modulatori potenți ai funcției limfocitare.
- ***Complementul*** regăsit în secreții este de asemenea derivat din plasmă. În asociere cu anticorpii, joacă un rol major în citotoxicitate.
- ***Proteina A tensioactivă (SPA)*** este una dintre cele patru specii de proteine din surfactant care opsonizează bacteriile sau particulele, sporind fagocitoza prin macrofage.
- ***Defensinele*** sunt peptide bactericide prezente în granulele azurofile ale neutrofilelor.
- ***IgA*** secretor dimeric vizează antigene specifice (vezi p. 1155).

Imunitate înnăscută și dobândită

Aceste mecanisme acționează defensiv împotriva microbilor, substanțelor anorganice precum azbestul, pulberile de praf și a altor antigene. Ele contribuie la opsonizare, astfel încât macrofagele să poată elimina eficient materialele străine. Odată cu apariția infecției, neutrofilele migrează din capilarele pulmonare în căile aeriene fagocitând și distrugând microbii folosind, de exemplu, proteine antimicrobiene (lactoferina), enzime de degradare (elastaza) și radicali oxidanți.

Neutrofilele generează la rândul lor o varietate de mediatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), interleukina 1 (IL-1), și chemokine care atrag în continuare celule inflamatorii care ajută la imunitatea adaptativă.

Microbii sunt detectați de celulele gazdă printr-un model de recunoaștere a receptori, cum ar fi receptorilor, cum ar fi toll-like (TLR). Aceștia acționează prin intermediul factorului nuclear de transcripție kappa B (NF-κB) la nivelul celulelor epiteliale cu scopul producerii moleculelor de adeziune, chemokine , factori de stimulare a coloniilor, cu scopul de a iniția inflamația. Inflamația este necesară pentru imunitatea înnăscută și apărarea gazdei, dar poate duce la leziuni pulmonare; există o linie fină între apărare și leziune.

Lecturi suplimentare

Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233–2247.

Kiley JP, Caler EV. The lung microbiome: a new frontier in pulmonary medicine. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(Suppl 1):S66–S70.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU PATOLOGIE RESPIRATORIE

Tabloul clinic a bolilor respiratorii

Rinoree, obstrucție nazală și strănut

Simptomele nazale sunt extrem de frecvente; rinoreea, obstrucția nazală și salvele de strănut pot fi cauzate de rinita alergică (vezi p. 945) și de viroze respiratorii obișnuite (p. 945). În rinita alergică secrețiile nazale sunt de obicei de consistență scăzută și apoase, iar în infecțiile virale sunt de consistență mai crescută și incolore. Sângerarea de la nivelul nasului și striurile sangvinolente în secreția nazală sunt comune și rareori indică o patologie gravă. Cu toate acestea, epistaxisul și secreția nazală asociată cu obstrucție și durere, pot fi semnele caracteristice unei tumori nazale (vezi p. 908). Polipii nazali se asociază în mod obișnuit cu obstrucția nazală și anosmie.

Tusea

Tusea (vezi și p. 908) este cel mai frecvent simptom al patologiei căilor respiratorii inferioare. Este cauzată de iritarea mecanică sau chimică a receptorilor de tuse din epiteliul faringelui, laringelui, traheei, bronhiilor și a diafragmului. Receptorii aferenți transmit către centrul tusei aflat în bulb și punte, unde sunt generate semnale eferente către musculatura expiratorie. Fumătorii prezintă adesea tuse matinală însoțită de spută în cantitate mică. Tusea productivă este simptomul cardinal al bronșitei cronice, în timp ce tusea uscată, în special nocturnă, poate fi un simptom al astmului sau al bolii de reflux gastric. Tusea apare de asemenea la astmatici după efectuarea unui efort ușor sau a unui expir forțat. Tusea poate apărea fără a exista o patologie subiacentă definită ; cauzele psihice pot fi incriminate, însă nu există dovezi definite.

Tusea agravată este cel mai frecvent simptom al neoplasmului bronhopulmonar. Caracterul exploziv al tusei dispare în cazul paraliziei unei corzi vocale, de obicei ca urmare a înglobării nervului laringian recurent sâng de către un neoplasm. Tusea poate fi însoțită de stridor în tuse convulsivă, în obstrucția laringiană sau traheală.

Sputa

Zilnic, în cazul unei persoane sănatoase nefumătoare, producția de mucus este de aproximativ 100 mL. Acesta este direcționat treptat prin căile aeriene, la nivelul laringelui, și apoi este înghițit. Excesul de mucus este expectorat ca spută. Fumul de țigară este cea mai frecventă cauză pentru excesul de mucus.

Sputa mucoidă este limpede și de culoare albă, dar poate conține pete negre rezultate din inhalarea de carbon. Sputa galbenă sau verzuie este datorată prezenței materialului celular, a celulelor epiteliale bronșice sau a granulocitelor neutrofile și eozinofile. Sputa de culoare galbenă nu este neapărat un semn de infecție, culoarea se poate datora prezenței granulocitelor așa cum se întamplă la pacienții cu astm bronșic. Producția de cantități mari de spută galbenă sau verde este caracteristică bolii bronșiectatice.

Hemoptizia

Hemoptiză variază de la prezența a mici striuri sangvinolente în spută până la sângerare masivă. Cea mai frecventă cauză de hemoptizie minimă este infecția acută (**Cadranul 28.3**) în special în exacerbările BPOC, dar acest aspect nu ar trebui să fie neglijat în lipsa investigațiilor paraclinice. Alte cauze comune de hemoptizie sunt reprezentate de infarctul pulmonar (ex. secundar emboliei pulmonare), neoplasmului bronhopulmonar și a tuberculozei pulmonare. Sputa roz, spumoasă este prezentă în edemul pulmonar, în timp ce în boala bronșiectazică sângele este deseori amestecat cu spută purulentă. Hemoptizia masivă (>200 mL sânge în 24 ore) apare de obicei în contextul existenței bronșiectaziilor sau a tuberculozei, dar poate fi cauzată și de stadiile avansate ale neoplasmului bronhopulmonar.

Deși în cele mai multe cazuri diagnosticul se poate stabili prin intermediul unei radiografii toracice (ex. bronșiectazia sau tuberculoza), o radiografie normală de torace nu poate exclude o boală gravă.

? Cadranul 28.3 Cauzele hemoptiziei

- Tumori pulmonare maligne sau benigne, inclusiv metastazele pulmonare
- Infecții pulmonare incluzând pneumonii bacteriene, tuberculoza, abcese, infecții fungice
- Bronșiectazii, inclusiv fibroza chistică
- Embolii pulmonare
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Fibroză pulmonară
- Vasculite pulmonare (ex. sindromul Goodpasture, poliangeită microscopică)
- Hipertensiune pulmonară severă
- Malformații arteriovenoase
- Traumatisme toracice sau prezența corpilor străini
- Endometrioză
- Coagulopatii sau supradozaj de anticoagulante
- Droguri ex. cocaina, trombolitice

Cadranul 28.4 Cauze ale dispneei

Acute
- Obstrucția căilor aeriene
- Anafilaxia
- Astm
- Pneumotorax
- Embolie pulmonară
- Infarct miocardic
- Edem pulmonar
- Aritmii
- Anxietate

Subacută
- Pneumonie
- Exacerbarea BPOC
- Angină
- Tamponadă cardiacă
- Acidoză metabolică
- Durere
- Hemoragie pontină

Cronice
- BPOC
- Pleurezie
- Patologii maligne
- Embolii pulmonare cronice
- Patologie pulmonară restrictivă
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Disfuncții valvulare
- Cardiomiopatie
- Anemie
- Patologii neuromusculare
- Decondiționare fizică

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Cadranul 28.5 Evaluarea dispneei de către Consiliului de Cercetări Medicale (MRC)

1. Dispneea apare doar în cazul exercițiilor fizice susținute
2. Ușoară dispnee la mers normal pe o pantă lină
3. Mers mai lent decât persoanele de aceeași vârstă datorită dispneei sau opriri frecvente atunci când pacientul merge în ritm propriu
4. Dispneea apare după aproximativ 100 m sau după câteva minute de mers
5. Dispnee prea importantă pentru a părăsi casa sau care apare la eforturi uzuale precum îmbrăcatul

Cu toate acestea, dacă radiografia toracică este normală, scanarea prin computer tomograf (CT) și bronhoscopia au valoare diagnostică doar în aproximativ 5% la pacienții cu hemoptizie.

Dispneea

Dispneea este o senzație de conștientizare a creșterii efortului respirator, care este neplăcută și recunoscut de pacient ca fiind inadecvată. Pacienții prezintă adesea de constricție/durere la nivelul toracelui; acest simptom trebuie diferențiat de angina pectorală (**Cadranul 28.4**). Gradul de dispnee trebuie evaluat în raport cu stilul de viață al pacientului. De exemplu, în cazul unuii pacient care trebuie să urce câteva etaje pentru a ajunge acasă, un grad moderat de dispnee ii va părea mai important. Dispneea poate fi clasificată cu ajutorul scalei pentru dispnee a Consiliului de Cercetări Medicale (MRC) (**Cadranul 28.5**).

Ortopneea (a se vedea p. 1028) este o formă de dispnee, care apare în poziția de ortostatism. Aceasta este în mod clasic atribuită insuficienței cardiace, însă se datorează parțial conținutului abdominal care împinge diafragmul înspre torace. Acesti pacienți pot prezenta dispnee la aplecarea în față.

Tahipneea și ***hiperpneea*** reprezintă o creștere a ratei respiratorii și a nivelului ventilator. Acestea pot aparea ca răspunsuri fiziologice (ex. în timpul unui exercițiului fizic).

Hiperventilația este o tulburare respiratorie care implică respirații profunde și rapide. Poate apărea în repaus sau la efort și are ca rezultat scăderea PCO_2 la nivel arterial și alveolar (vezi Cadranul 25.33).

Dispneea paroxistică nocturnă (vezi p. 1028) se caracterizează prin episoade acute de dispnee nocturne, de obicei datorită insuficienței cardiace.

Wheezing-ul

Wheezing-ul este un simptom frecvent, care apare datorită limitării fluxului aerian, de orice cauză. Wheezing-ul nu stabilește diagnosticul de astm și poate fi perceput de asemenea în disfuncția de corzi vocale, bronșiolită sau BPOC. Totodată, wheezingul poate lipsi în primele stadii ale astmului.

Cadranul 28.6 Semne întâlnite la inspecția mâinii

- „Clubbing" (degete în forma bețelor de toboșar)
- Paloare
- Tegument cald, bine perfuzat (retenție de CO2)
- Cianoză
- Tremur
- Urme ale tutunului
- Echimoze și/sau piele subțire
- Frecvența pulsului și caracterul său

Durerea toracică

Cel mai frecvent tip de durere toracică întâlnită în bolile respiratorii este durere ascuțită în punct fix, denumită durere pleuritică. Durerea este agravată de respirația profundă sau de tuse și pacientul poate de obicei să o localizeze. Durerea toracică localizată anterior cu sensibilitate în zona joncțiunilor costocondrale se numește costocondrită. Durere localizată scapular sugerează iritarea pleurei diafragmatice, în timp ce durerea toracică centrală cu iradiere la nivelul gâtului sau a brațelor este probabil de origine cardiacă. Durerea retrosternală este asociată cu traheita și cu invazia malignă a peretelui toracic provocând provoacă o durere constantă și severă.

Examinarea sistemului respirator

Nasul

Vezi pag 907.

Toracele

Inspecția

Inspecția începe în momentul când pacientul intră în cabinet și se mișcă în jurul patului de consultație. Pacientul este dispneic în repaus? Prezintă tuse sau wheezing? Inspecția rapidă trebuie să evalueze urmatoarele aspecte: statusul conștienței, dacă există cianoză, dispnee de repaus, utilizarea musculaturii accesorii, forma toracelui, sau orice deformare și cicatrici din zona toracelui. Cifioza și scolioza coloanei vertebrale pot provoca asimetria cutiei toracice. Intoxicația cu CO_2 provoacă tremur grosier sau tremur fin, necontrolat la nivelul extremităților, mai ales în extensie. Venele proeminente de la nivelul toracelui anterior pot sugera obstrucția de vena cavă superioară. Faciesul pacientului poate dezvălui semne de anemie, sau poate sugera prezența sindromului Horner datorat unei tumori Pancoast.

Frecvența respiratorie poate fi modificată; rata respiratorie normală este cuprinsă între 14–16 respirații pe minut. Tahipneea definește ritmul respirator accelerat. Apneea semnifică absența respirației; unii pacienți prezintă episoade de apnee în timpul somnului.

Mâinile și palmele ar trebui să fie inspectate, pentru depistarea unui tremor fin, al hipocratismului digital sau al urmelor de tutun lăsate de țigarete (**Cadranul 28.6**).

Cianoza (vezi p. 1030) reprezintă tenta albăstruie a tegumentelor sau a mucoaselor, datorată prezenței a peste 50 g/L de hemoglobină desaturată. Când are o cauză centrală, cianoza este vizibilă pe limbă (în special pe partea inferioară) și pe buze. Pacienții cu cianoza centrală vor avea de asemenea, cianoză periferică. Cianoza periferică, fară cianoză centrală este cauzată de reducerea circulației periferice și este remarcată la nivelul unghiilor sau a pielii de la nivelul extremităților, asociindu-se cu tegumente reci.

Hipocratismul digital este prezent atunci când unghiul normal dintre baza unghiei și cuticula lipsește. Baza unghiei prezintă o vascularizație crescută, iar unghia are o curbură în toate direcțiile cu prelungirea capătului liber al acesteia (**Fig. 28.9**). Câteva cauze ale

hipocratismului digital sunt prezentate în **Cadranul 28.7**. Hipocratismul digital nu este o caracteristică a BPOC necomplicat.

Palparea și percuția

Se verifică poziția traheei și șocul apexian. Se examinează fosa supraclaviculară, ganglionii cervicali și axila pentru determinarea existenței adenopatiilor. Distanța dintre creasta sternală și cartilajul cricoid este redusă la pacienții cu obstrucție severă a fluxului aerian (3–4 lățimi de deget în expir profund). De asemenea, excursiile respiratorii trebuie să fie măsurate; poate fi utilizat un centimetru în cazul în care sunt necesare măsurători seriate, așa cum se întâmplă în ***spondilita anchilozantă***. Disconfortul local la nivelul articulațiilor sterno-condrale sugerează costocondrita. În fracturile costale, compresia laterală și antero-posterioară produce durere localizată. La percuție, matitatea hepatică este detectată în mod frecvent la nivelul coastei a șasea. Matitatea cardiacă și hepatică dispar la pacienții cu hiperinflație pulmonară (**Cadranul 28.8**).

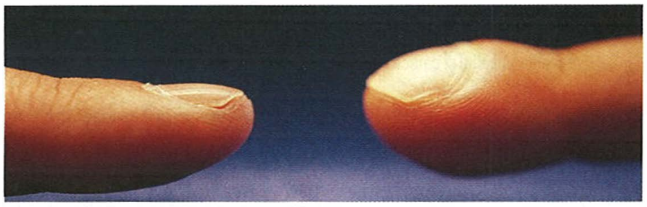


Fig. 28.9 Deformarea de tip „clubbing" a degetelor. Degetul din partea dreaptă a imaginii prezintă hipocratism digital în comparație cu cel normal din partea stângă. *(Din Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ și colab. Reumatologie, ediția a 7-a. Elsevier Inc .; 2019; Fig. 213.2.)*

? Cadranul 28.7 Cauze de apariție a degetelor hipocratice

Respiratorii
- Carcinom pulmonar, incluzând osteoartropatie pulmonară hipertrofică
- Boli pulmonare supurative cronice:
  - Bronșiectazii
  - Abces pulmonar
  - Empiem
- Fibroza pulmonară idiopatică
- Tumori pleurale și mediastinale (ex. mezoteliom)
- Pneumonie criptogenică în organizare

Cardiovasculare
- Boli cardiace cianogene
- Endocardită infecțioasă subacută
- Mixom atrial

Diverse
- Congenital – nu există boală
- Ciroză
- Boli inflamatorii ale intestinului
- Acropachia tiroidiană

Auscultația

În cadrul auscultației pulmonare, pacientului i se cere să inspire și să expire adânc pe gură. Inspirul ar trebui să fie mai prelungit decât expirul. Sunetul respirației normale este cauzat de fluxul turbulent apărut la nivelul laringelui, acesta este mai aspru anterior, la nivelul lobilor superiori (în special pe partea dreaptă). Murmurul vezicular este sunetul fiziologic al plămânilor sănătoși fiind un sunet cu frecvență joasă, slab.

Dacă există procese de condensare sau colaps alveolar, sunetul fiziologic al plămânului este atenuat și înlocuit cu diverse tipuri de raluri pulmonare. Sunete similare pot fi auzite pe zone de fibroză localizată sau bronșiectazii. Suflu tubar poate fi însoțit de pectorilocvie afonă (transmitere bună a sunetului, sunetele șoptite înalte pot fi auzit distinct cu ajutorul unui stetoscop).

Sunete supraadăugate

Wheezingul rezultă din vibrațiile transmise prin căile aeriene superioare atunci când bronhiile mari sau mijlocii prezintă o constricție. Este de obicei decelat în timpul expirului și în mod frecvent, dar nu invariabil, este prezent în astm si BPOC. În astmul acut sever, wheezingul poate lipsi deoarece fluxul aerian poate fi insuficient pentru a-l genera. Wheezingul poate fi monofonic (obstrucția unei singure căi aeriene mari) sau polifonic (îngustarea a mai multor căi aeriene mici). Un wheezing la sfârșitul inspirului sau „chițăit" poate fi decelat în bronșiolita obliterantă.

Ralurile bronșice apar atunci când aerul ajunge la nivelul bronșiolelor anterior îngustate pe care le deschide; ralurile crepitante apărute precoce în inspir sunt asociate cu o obstrucție aeriană difuză, în timp ce cele care apar tardiv, la finalul inspirului, sunt în mod caracteristic decelabile în edemul pulmonar, fibroza pulmonară și bronșiectazii.

i Cadranul 28.8 Semne ale bolilor respiratorii

Procese patologice	Deplasare mediastinală	Percuție	Sunetul respirației	Rezonanță vocală	Sunete supraadăugate
Consolidări (pneumonia lobară)	NU	Matitate	Fiziologic	Crescută	Fine raluri crepitante
Colaps					
Bronhii principale	Spre leziune	Matitate	Diminuat sau absent	Redusă sau absentă	NU
Bronhii periferice	Spre leziune	Matitate	Diminuat sau absent	Absentă	Fine raluri crepitante
Fibroză					
Localizată	Spre leziune	Matitate	Fiziologic	Crescută	Raluri crepitante
Generalizată (ex. fibroză pulmonară idiopatică)	NU	Normal	Vezicular	Crescută	Crepitante fine
Pleurezie (>500 mL)	Opus leziunii (în colecții masive)	Matitate „pietroasă"	Vezicular diminuat sau absent	Redus sau absent	NU
Pneumotorax masiv	Opus leziunii	Normal sau hiperrezonanță	Redus sau absent	Redus sau absent	NU
Astm	NU	Normal	Vezicular expir prelungit	Normal	Wheezing expirator polifonic
BPOC	NU	Normal	Vezicular expir prelungit	Normal	Wheezing expirator polifonic + raluri bronșice
Bronșiectazii	NU	Normal	Vezicular	Normal	Subcrepitante

Cadranul 28.9 Radiografia toracică

De verificat

- *Centrarea imaginii.* Distanța dintre extremitățile mediale ale claviculelor și procesele spinale trebuie să fie egale.
- *Regimul de raze.* Asigurați-vă că imaginea nu este prea întunecată și reglați contrastul.
- *Vizualizarea:*
  - *Incidența postero-anterioară (PA)* este utilizată pentru imaginile de rutină; fasciculul de proiecție a razelor X se află în spatele pacientului.
  - *Incidența antero-posterioară (AP)* este utilizată doar la pacienții care nu sunt în stare să mențină clinostatismul sau nu pot fi trasnportați pe secția de radiologie; conturul siluetei cardiace pare mai mare și scapulele nu pot fi scoase din proiecție.
  - *Incidențele laterale* au fost utilizate pentru localizarea proceselor patologice, dar au fost înlocuite prin scanări CT.

Fiți atenți la:

- Forma și structura osoasă a peretelui toracic
- Poziția centrală traheei
- Elevarea/coborârea diafragmului
- Forma, dimensiunea și poziția inimii
- Forma și dimensiunea umbrelor hilare
- Forma și dimensiunea oricăror anomalii pulmonare
- Structura vaselor de sânge

Frecătura pleurală. Acest sunet ascuțit este de obicei bine localizat (este asemănător sunetului generat de un picior târât prin zăpada proaspăt căzută). Indică inflamația și îngroșarea suprafețelor pleurale, care în mod normal glisează una peste alta și este decelat în infecții pulmonare și procese de consolidare.

Rezonanța vocală. Plămânul sănătos atenuează frecvența sunetelor înalte, în comparație cu frecvența joasă a sunetelor vorbirii. Plămânul care prezintă leziuni de consolidare se comportă opus, transmițând bine frecvențele înalte, în timp ce cuvintele rostite au o tonalitate răgușită. Vorbitul în șoaptă (și prin urmare, cu frecvență înaltă) poate fi auzit clar la nivelul zonelor de condensare, comparativ cu plămânul sănătos. Sunetele cu frecvența joasă precum „nouăzeci și nouă" sunt bine transmise prin plămânul sănătos. Acestea produc vibrații care pot fi resimțite la nivelul peretele toracic. Plămânul care prezină leziuni de consolidare transmite aceste frecvențe joase mai puțin bine, iar lichidul pleural diminuează sever sau elimină total transmiterea vibrațiilor. Palparea acestor vibrații se numește freamăt pectoral tactic, de obicei se execută prin plasarea marginii mâinii pe peretele toracic.

Examenul sistemului cardiovascular

Acesta oferă informații suplimentare despre starea plămânilor (vezi p. 1029).

Teste suplimentare efectuate la patul bolnavului

Examinați graficele de monitorizare de la patul bolnavului, în special saturația sângelui în oxigen și concentrația de oxigen administrată suplimentar. Verificați eventualele recipiente în care se colectează sputa. Fluxul de aer, trebuie să fie măsurat de rutină cu ajutorul unui peak flow meter sau a unui spirometru, deoarece majoritatea pacienților cu patologie respiratorie prezintă limitarea fluxului respirator. Acest lucru este mult mai util în obiectivarea limitării fluxului respirator decât oricare alt semn fizic.

Investigarea bolilor respiratorii

Imagistic

Investigația imagistică este esențială în investigarea majorității simptomelor respiratorii. În unele patologii precum tuberculoza sau neoplasmul pulmonar, semnele clinice pot fi nedetectate la examenul clinic, dar pot fi evidente pe radiografia toracică. În mod contrar, astmul sau bronșita cronică pot fi asociate cu o imagine toracică normală. Încercați întotdeauna să obțineți imagini anterioare pentru comparație.

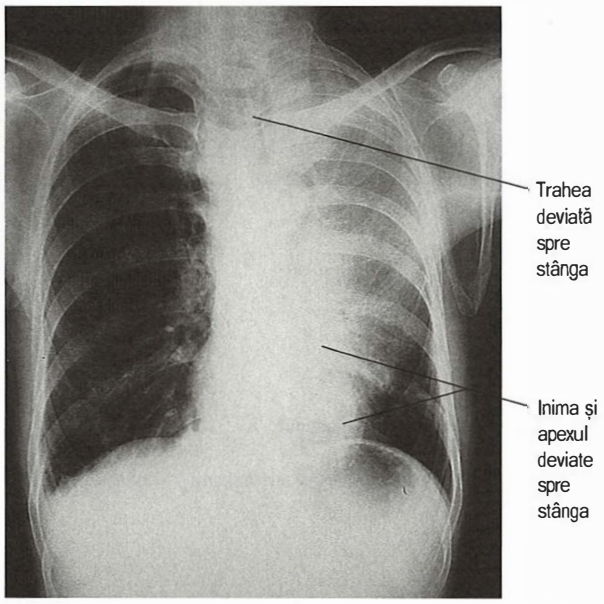


Fig. 28.10 Colapsul lobului superior stâng. Radiografie toracică arată opacifierea zonei superioare și mijlocii stângi, cu pierdere de volum. În loc de inima și apexul – inima și șocul apexian.

Cadranul 28.10 Cauzele colapsului pulmonar

- Creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici traheobronșici datorită unei patologii maligne sau a tuberculozei
- Aspirarea unui corp străin inhalat (ex. arahide) la copii, de obicei în bronhia principală dreaptă
- Chiste sau dopuri bronșice (ex. aspergiloza bronhopulmonară alergică)
- Retenția de secreții postoperator și la pacienții debilitați

Radiografia de torace

Vezi **Cadranul 28.9** și **Fig. 28.1**.

Colapsul și procesele de condensare

Pneumonia simplă este ușor de recunoscut pe radiografia de torace (vezi **Fig. 28.28**), dar ar trebui să fie investigate orice alte cauze probabile de colaps (**Fig. 28.10** și **Cadranul 28.10**). Pierderea de volum sau îngustarea spațiilor costale este cel mai bun indicator al colapsului lobar. Atelectazia lobilor pulmonari poate apărea in direcții caracteristice.

- Lobii inferiori colabează în jos și spre mediastin.
- Lobul superior stâng colabează înainte spre perete toracic anterior.
- Lobul superior drept colabează în sus și spre interior, formând un arc deasupra plămânului neafectat.
- Lobul mijlociu drept colabează anterior și spre interior, umbrind marginea inimii drepte.
- Dacă un plămân întreg colabează, mediastinul se va orienta spre partea colapsului.

Consolidarea necomplicată nu provoacă schimbarea orientării mediastinului sau pierderea de volum pulmonar. Astfel, oricare dintre aceste caracteristici ar trebui să ridice suspiciunea unei obstrucții endobronșice.

Pleurezia

Pleurezia (vezi **Fig. 28.31**) trebuie să fie în cantitate mai mare de 500 mL pentru a opacifia mai mult decât unghiului costofrenic. Pe o radiografie corect executată, pleurezia produce o opacifiere caracteristică, cu limita superioară curbă extinsă spre axilă. Dacă sunt în cantitate mare, pot opacifia un întreg hemitorace cu deplasarea mediastinului de partea pleureziei.

? Cadranul 28.11 Cauzele formațiunilor pulmonare rotunde (>3 cm)

- Neoplasm pulmonar
- Metastaze pulmonare (de obicei multiple)
- Abces pulmonar (de obicei cu nivel lichidian)
- Pleurezie interlobară închistată (de obicei în fisură orizontală)
- Chisturi hidatice (adesea cu un nivel lichidian)
- Malformații arteriovenoase
- Aspergilom
- Noduli reumatoizi
- Tuberculom (poate include calcifieri)
- Carcinom bronșic
- Cilindromul
- Condrom
- Lipom

Alte opacifieri în relație cu mediastinul

- Pericard
- Esofag
- Măduva spinării

} pot fi caracterizate prin realizarea unei radiografii laterale

Fibroza

Fibroza localizată produce opacități în bandă (dungi) și se însoțește de pierderea volumului pulmonar, determinând ca structurile mediastinale să se deplaseze de aceeași parte. Fibroza generalizată poate duce la un aspect de fagure de miere „honeycomb" (vezi p. 988); acestea sunt văzute ca opacități difuze care conțin multiple translucențe circulare de câțiva milimetri în diametru.

Opacități rotunde

Neoplasmul bronhopulmonar este cauza cea mai frecventă a opacităților rotunde de dimensiuni mari, dar multe alte etiologii pot îmbrăca acestă formă (**Cadranul 28.11**).

Opacități miliare

Acest termen derivat din latină „millet", descrie numeroase opacități de dimensiuni de aproximativ 1–3 mm. Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de tuberculoză, pneumoconioze, sarcoidoză, fibroză pulmonară idiopatică și edem pulmonar (vezi **Fig. 30.15**). În edemul pulmonar opacitățile sunt mari, cu aspect pufos și localizate perihilar. Microlitiaza pulmonară este o afecțiune gravă, rară cu aspect miliar.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT) oferă imagini de acuratețe ale plămânilor și ale structurilor mediastinale (**Fig. 28.11**). Această investigație este esențială în stadializarea neoplasmului bronhopulmonar prin cuantificarea dimensiunii tumorii, implicării ganglionilor limfatici, a metastazelor, a invaziei mediastinului, pleurei sau a peretelui toracic. Biopsia ghidată-CT permite prelevarea probelor de țesut din mase tumorale periferice. Scanarea cu scopul stadializării ar trebui să evalueze ficatul și glandele suprarenalele, acestea fiind locuri obișnuite pentru metastazarea neoplasmului pulmonar. Structurile mediastinale pot fi vizualizate mult mai bine după injectarea substanței de contrast.

CT de mare rezoluție (HRCT) permite scanarea parenchimului pulmonar în lame fine cu grosimea de 1–2 mm și este utilizată pentru a evalua procese parenchimatoase difuze inflamatorii și infecțioase. Scanarea HRCT nu necesită administrare de substanțe de contrast. Are valoare diagnostică în:

- evaluarea patologiilor difuze ale parenchimului pulmonar, inclusiv sarcoidoza, pneumonita de hipersensibilitate și orice altă formă de fibroză pulmonară interstițială
- stabilește diagnosticul de bronșiectazii, având sensibilitate și specificitate de >90%

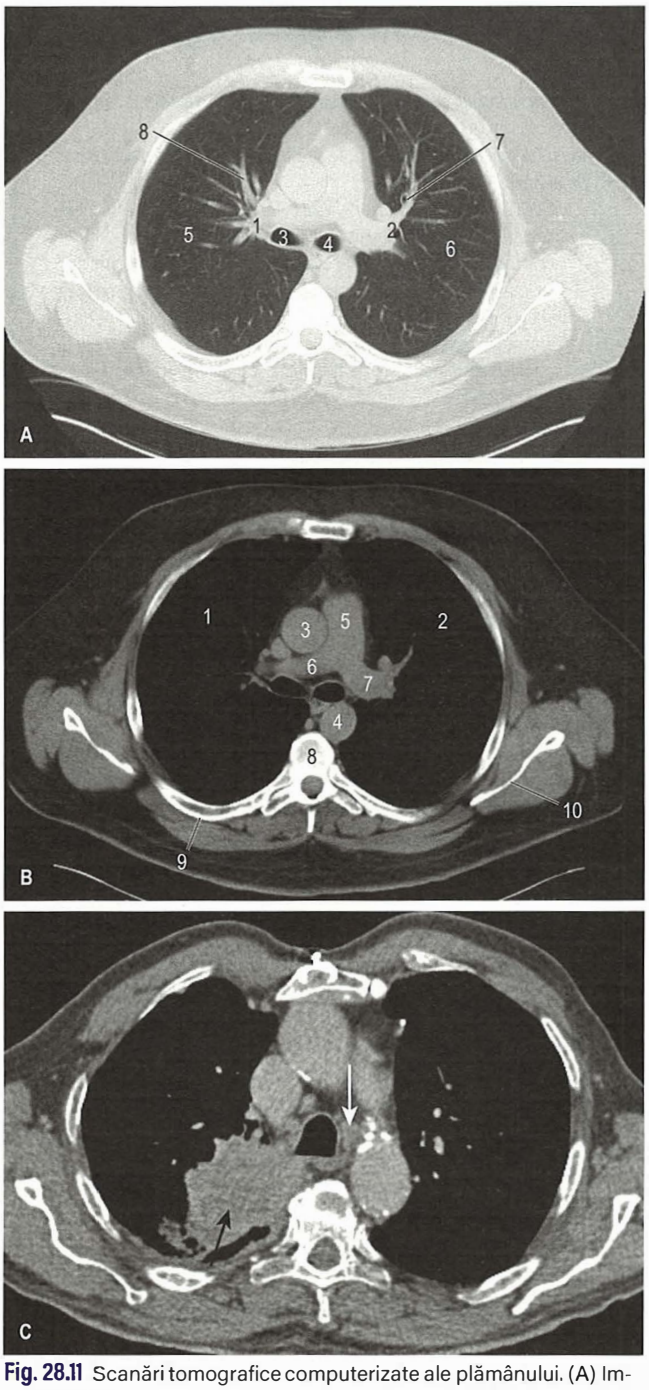


Fig. 28.11 Scanări tomografice computerizate ale plămânului. (A) Imaginea CT axială a toracelui în fereastră pulmonară. (1) Hil drept; (2) hil stâng; (3) bronhie principală dreaptă; (4) bronhie principală stângă; (5) plămânul drept; (6) pulmon stâng; (7) bronhii; (8) vase de sânge (B) Imagine CT axială a toracelui în fereastră de țesuturilor moi. (1) Plămânul drept; (2) plămânul stâng; (3) aortă ascendentă; (4) aortă descendentă; (5) trunchiul pulmonar; (6) artera pulmonară dreaptă; (7) artera pulmonară stângă; (8) vertebră; (9) coaste; (10) scapula. În imaginea (C) se prezintă o tumoră a lobului superior drept care invadează mediastinul (săgeată neagră) și ganglionii limfatici mediastinali (săgeată albă).

- face distincția dintre emfizem și boala pulmonară parenchimală difuză sau boli vasculare pulmonare determină rata scăzută a factorului de transfer gazos, cu funcție pulmonară normală
- suspiciune de infecție oportunistă pulmonară la pacienții imunocompromiși
- stabilește diagnosticul de limfangită carcinomatoasă.

„Multi-slice CT". Scanerele CT pot reda imagini detaliate în două sau trei dimensiuni, în orice plan. Acest detaliu este deosebit de util pentru depistarea emboliilor pulmonare. Prin multislice-CT, nodulii pulmonari și bolile căile respiratorii sunt mai ușor de definit, reducând nevoia de HRCT.

Angiografia pulmonară CT (APCT) este utilizată pentru a investiga emboliile pulmonare și permite vizualizarea vaselor pulmonare. Se injectează substanță de contrast iar imaginile sunt obținute în diferiți timpi, astfel încât agentul de contrast să ajungă în circulația pulmonară.

Rezonanța magnetică nucleară

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) combinată cu electrocardiografia (ECG) permite investigarea imagistică precisă a inimii și a eventualelor anevrisme de aortă. RMN-ul a fost utilizat în stadializarea neoplasmului pulmonar, pentru evaluarea invaziei tumorale în mediastin, în peretele toracic și în apexurile pulmonare, deoarece produce imagini foarte precise în planurile sagital și coronal. Structurile vasculare pot fi clar diferențiate, deoarece fluxul sanugin produce o lipsă de semnal pe RMN. În mod tradițional, RMN-ul este mai puțin util decât CT-ul în boala pulmonară parenchimatoasă; cu toate acestea, poate avea în viitor un rol important în evaluarea bolilor interstițiale pulmonare.

Tomografia cu emisie de pozitroni

PET-CT combină scanarea CT și tomografia cu emisie de pozitroni. Izotopii ce emit pozitroni, cum ar fi ^{18}fluorodeoxiglucoza (^{18}FDG), sunt utilizați ca și contrast, fiind rapid preluați de țesutul metabolic activ cum ar fi neoplasmul pulmonar. Imagistica PET este utilizată pentru stadializarea neoplasmului bronhopulmonar, anterior începerii tratamentului curativ chirurgical sau radioterapia. FDG-PET poate fi de asemenea utilă în determinarea unui loc adecvat pentru biopsie și poate ajuta adesea la diferențierea tumorilor maligne de cele benigne; cu toate acestea, leziunile inflamatorii pot avea afinitate pentru FDG în cursul unei scanări PET-CT.

Scintigrafia

Scanările pulmonare izotopice au fost utilizate pe scară largă în trecut pentru detectarea emboliilor pulmonare, dar acum sunt efectuate mai rar, datorită utilizării la scala largă a angiografiei pulmonare CT. Acestea sunt prezentate mai pe larg la pagina 1005.

Ecografia

Ecografia transtoracică bidimensională este o tehnică folosită pentru evaluarea unei pleurezii. Ecografia confirmă prezența lichidului pleural și oferă detalii despre natura pleureziei, dacă este o simplă pleurezie (colecție unică) sau una închistată cu aderențe sau organizată (mai gelatinoasă). De asemenea, este utilă la determinarea celui mai bun loc de puncție și este de recomandat ca orice procedură pleurală invazivă, cum ar fi aspirația pleurală sau plasarea unui tub de drenaj, să fie efectuată cu screening ecografic. Puncția bioptică ghidată ecografic este utilizată pentru formațiuni pulmonare care sunt aderente de pleură sau dacă este cazul, se poate face biopsia și în formațiuni pleurale. De asemenea, este utilizată în bronhoscopie (ecografie endobronchială, EBUS) pentru a stadializa și puncționa nodulii limfatici mediastinali (vezi p. 944).

Teste respiratorii funcționale

În practica clinică, limitarea fluxului respirator poate fi evaluată prin teste relativ simple care pot fi ușor executate și reproduse (**Cadranul 28.12**). Rezultatele obținute trebuie comparate cu valorile prezise (comparativ cu subiecții sănătoși), deoarece intervalele normale variază în funcție de sex, vârstă, înălțime și grup etnic. Mai mult, există o variație considerabilă între indivizii sănătoși cu aceiași parametrii antopometrici și vârstă; abaterea standard pentru PEFR este de aproximativ 50 L/min, iar pentru VEMS aproximativ 0,4 L. Măsurătorile repetate ale funcției pulmonare sunt utile pentru evaluarea progresiei bolii.

Teste pentru evaluarea funcției ventilatorii

Aceste teste sunt utilizate în principal pentru a evalua gradul de limitare a fluxului de aer în timpul expirului.

Spirometria

Pacientului i se solicită să execute un inspir maximal urmat de un expir forțat (cât mai lung posibil) în piesa bucală a spirometrului.

Cadranul 28.12 Testele funcției respiratorii și exercițiile fizice

Test	Utilitate	Avantaje	Dezavantaje
Peak flow-metria	Monitorizare în astm	Portabil, se poate folosi la patul bolnavului	Dependentă de efort, măsurătoare inexactă a limitării cronice a fluxului de aer
FEV, FVC, VEMS/FVC	Evaluarea fluxului respirator	Reproductibil, relativ independent de efort	Echipamente voluminoase, însă sunt disponibile și echipamente portabile
Curba flux-volum	Evaluarea fluxului la volume pulmonare mai mici, detectarea obstrucției de căi aeriene mici și mari, atât intratoracic cât și extratoracic (ex. stenoză traheală, tumoră)	Recunoașterea graficului curbei flux-volum pentru diferite boli	Este nevoie de echipament sofisticat pentru un test complet, dar bulca expiratorie poate fi determinată posibil cu un spirometru compact
Rezistența căilor aeriene	Evaluarea limitării fluxului aeric	Metodă sensibilă	Tehnică dificil de executat
Volumele pulmonare	Diferențierea dintre restricție și obstrucție	Independentă de efort, completează VEMS	Necesită echipament sofisticat
Transferul gazos	Evaluarea și monitorizarea extensiei bolii pulmonare interstițiale și a emfizemului	Non-invazivă (comparativ cu biopsia sau radiațiile repetate de radiografii toracice și CT)	Necesită echipament sofisticat
Gazometria arterială	Evaluarea insuficienței respiratorii	Poate detecta boli pulmonare precoce când este utilizată în timpul exercițiului fizic	Invazivă
Puls-oximetria	Postoperatorie, în monitorizarea somnului și a insuficienței respiratorii	Monitorizare continuă Non-invaziva	Măsoară numai saturația
Test de mers 6 minute	Evaluare practică a dizabilității și monitorizarea efectelor terapiei	Nu necesită echipament	Consumă timp Curbă de învațare mare Sunt necesare cel puțin 2 teste
Testarea cardiopulmonară	Detecția timpurie a unei boli pulmonare sau cardiace, evaluarea tonusului fizic	Diferențează dispneea datorată bolii pulmonare sau cardiace	Echipament scump și dificil de folosit

CT, computer tomografie; FEV, debitul expirator de vârf; FEV_1, debitul respirator de vârf; FVC, capacitatea vitală forțată; PEFR, debitul expirator maxim de vârf.

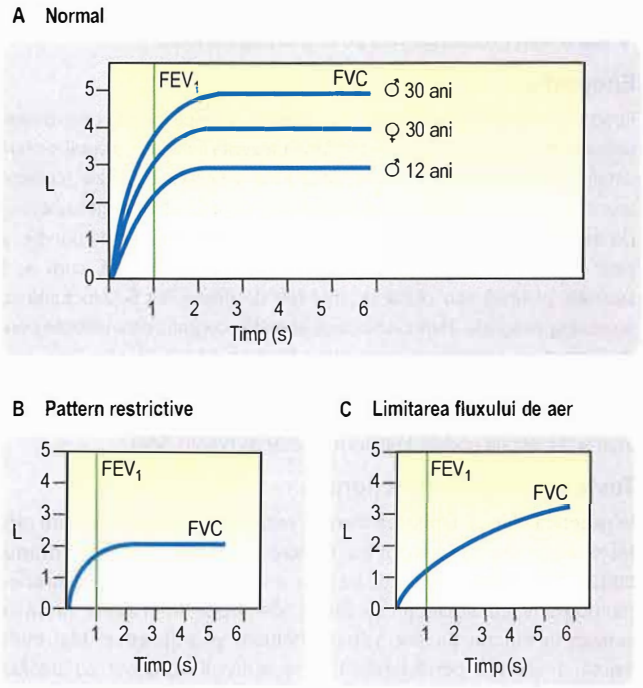


Fig. 28.12 Spirometrie: (A) Tipare normale pentru vârstă și sex. (B) Tipar restrictiv (FEV1 și FVC reduse). (C) Tipar obstructiv (doar FEV_1 redus).

Cadranul 28.13 Raportul FEV_1/FVC

- ***Normal:*** aproximativ 75%
- ***Obstrucția fluxului de aer:*** redus
- ***Restricție:*** normal sau crescut

FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity.

Spirometrul măsoară: volumul expirator forțat în prima secundă (FEV_1) și volumul total de gaz exhalat (capacitatea vitală forțată, FVC). Atât FEV_1 cât și FVC sunt dependente de înălțima, vârsta, sex, etnie și ajută la diferențierea între o disfuncție ventilatorie obstructivă și una restrictivă. (**Fig. 28.12**; **Cadranul 28.13**).

În obstrucția cronică a fluxului de aer (în special BPOC și astm), capacitatea pulmonară totală (CPT) este de obicei normală, dar există aproape întotdeauna o oarecare reducere a FVC. Acest lucru se datorează colapsului căilor aeriene mici care determină obstrucția fluxului de aer înainte de a se ajunge la volumul rezidual normal (VR). Acest „aer captiv" restant în plămâni este o caracteristică a acestor boli.

Debitul expirator maxim de vârf (PEF)

Peak flow meteria (PEFR) este un test extrem de simplu de executat și ieftin. Subiecții execută un inspir profund până la capacitatea pulmonară totală și ulterior un expir forțat în dispozitiv (**Fig. 28.13**). Se înregistrează cel mai bun rezultat din trei probe.

Deși reproductibil, PEFR depinde în principal de rata debitului de aer în căile aeriene mai mari și poate înregistra valori false, care pot fi liniștitoare pentru pacienții cu limitare moderată a fluxului aeric. PEFR este utilizat în principal pentru a diagnostica astmul, și pentru a monitoriza exacerbările din astm și răspunsul la tratament. Măsurătorile regulate ale debitelor de vârf în cursul dimineții sau în cursul după-amiezii (și înainte de culcare) au demonstrat variații diurne importante în limitarea fluxului respirator, caracteristice pentru astm. Totodată aceste măsurători permit evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament (**Fig. 28.14**).

Alte teste ventilatorii

Pletismografia reprezintă măsurarea rezistenței căilor respiratorii într-un „body box" (pletismograf) și este explorarea cea mai sensibilă, dar echipamentul este scump și necesită manevre care sunt deseori prea epuizante pentru mulți pacienți cu boli respiratorii cronice.

Curba flux-volum

Curba flux-volum reprezintă trasarea debitelor respiratorii maximale instantanee la fiecare din volumele cuprinse în capacitatea vitală (vezi **Fig. 28.6**).

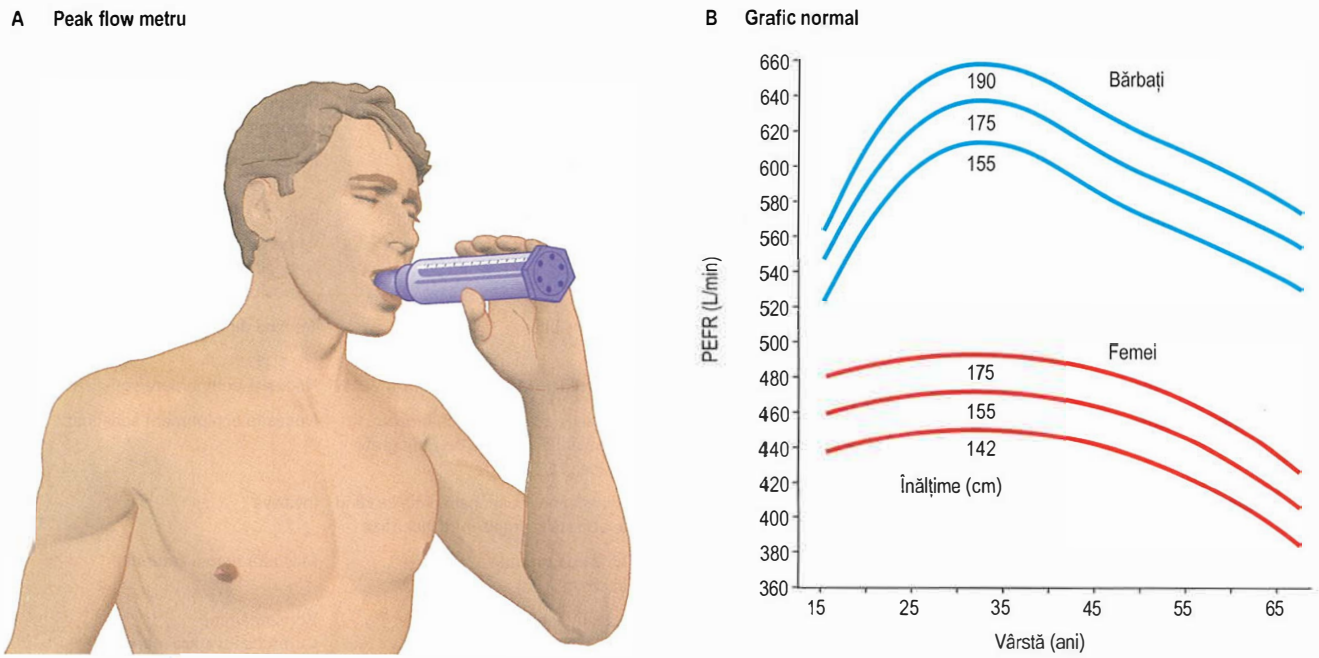


Fig. 28.13 Măsurători de tip peak-flow. (A) Buzele trebuie să fie strânse în jurul piese bucale. (B) Grafic normal peak-flow metru.

Acestea indică locul limitării fluxului de aer în plămân. La începutul expirului de la CPT, rezistența maximală este pe căile respiratorii mari, iar acest lucru afectează debitul în primul sfert al curbei (25%). Pe măsură ce aerul este expirat, volumul pulmonar se reduce și debitul devine dependent de rezistența căilor aeriene mici. În bronhopneumopatia cronică obstructivă, unde sunt afectate mai ales căile respiratorii mici, debitele expiratorii la 50% sau 25% din capacitatea vitală sunt reduse în mod disproporționat în comparație cu debite pulmonare la volume mai mari. Bucla flux volum indică de asemenea, obstrucția căilor aeriene mari; de exemplu în stenoza traheală datorită unei compresiuni tumorale sau a unei guși plonjate retrosternal.

Volumele pulmonare

Subdiviziunile volumului pulmonar sunt prezentate în **Fig. 28.15**. Volumul tidal și capacitatea vitală pot fi măsurate cu ajutorul unui simplu spirometru dar pentru măsurarea CPT și VR sunt necesare tehnici alternative. Capacitatea pulmonară totală se măsoară prin inhalarea aerului care conține o concentrație cunoscută de heliu, iar în aerul expirat se măsoară diluția heliului. VR poate fi calculat scăzând capacitatea vitală din CPT.

Măsurătorile CPT folosind această tehnică sunt inexacte dacă există spații chistice de dimensiuni mari în plămâni, deoarece heliul nu poate difuza în spațiul ocupat de acestea. În aceste condiții, volumul de aer pulmonar poate fi măsurat mai precis folosind un pletismograf (a se vedea mai sus). Diferența dintre măsurătorile efectuate prin aceste două metode arată gradul de aer captiv din plămâni.

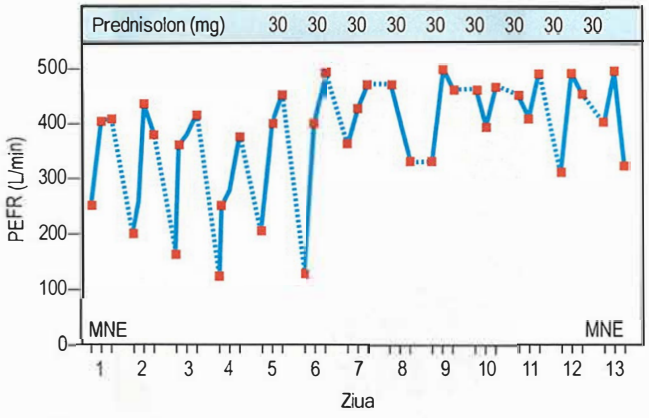
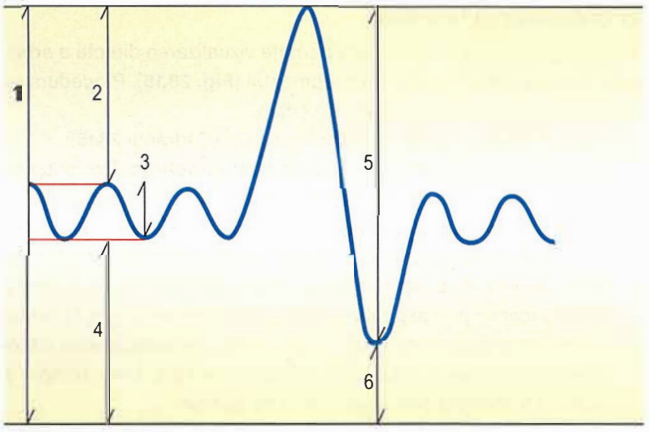


Fig. 28.14 Variabilitatea diurnă a debitului expirator maxim (PEFR) în astm, demonstrând efectul corticosteroizilor. MNE, dimineață, prânz, seară.



1 Capacitatea pulmonară totală
2 Volumul inspirator de rezervă
3 Volumul tidal
4 Capacitatea reziduală funcțională
5 Capacitatea vitală
6 Volumul rezidual

Fig. 28.15 Subdiviziunile volumului pulmonar.

Factorul de transfer gazos

În plămânii sănătoși, factorul de transfer reflectă cu exactitate cât de eficientă este difuziunea oxigenului din alveole în sânge, acesta fiind dependent de integritatea membranei alveolare-capilare. În bolile pulmonare, capacitatea de difuziune a oxigenului (D_{CO})este de asemenea influențată de raportul ventilație-perfuzie. Monoxidul de carbon este utilizat ca un marker-surogat pentru a măsura difuziunea, deoarece are o rată de difuziune similară cu oxigenul. Este inhalată o concentrație scăzută de monoxid de carbon și se calculeaza rata sa de absorbție. Pentru a controla diferențele de volum pulmonar, absorbția de monoxid de carbon este exprimată în raport cu volumul pulmonar sub formă de coeficient de transfer (K_{CO}).

Transferul gazos este redus la pacienții cu grade severe de emfizem și fibroză, dar și în insuficiență cardiacă sau anemie. Deși relativ nespecific, transferul gazos este deosebit de util în depistarea și monitorizarea bolilor care afectează parenchimul pulmonar (ex. fibroză pulmonară idiopatică, sarcoidoză și asbestoză). În hemoragia pulmonară, K_{CO} este crescut.

Saturația periferică a oxigenului (S_pO_2) poate fi măsurată continuu folosind un pulsoximetru cu sondă pentru ureche sau deget. Pulsoximetria a devenit o parte esențială a monitorizării de rutină a pacienților din spitale și clinici. De asemenea, este utilă în testarea în timpul exercițiilor fizice și reduce necesitatea de a măsura gazele arteriale din sânge.

Măsurarea gazelor sanguine

Această tehnică este descrisă pe larg la pagina 225, unde se prezintă un ghid de interpretare a valorilor gazelor sanguine.

Măsurarea presiunilor parțiale ale oxigenului și ale dioxidului de carbon din sângele arterial este esențială în gestionarea insuficienței respiratorii. Măsurătorile repetate sunt adesea cel mai bun ghid pentru inițierea sau continuarea terapiei.

Oxidul nitric în aerul expirat

Oxidul nitric (NO) exhalat este produs de epiteliul bronșic și are valori crescute în astm și în alte patologii care evoluează cu inflamația căilor respiratorii. Măsurarea expirului oxidului nitric NU poate ghida terapia în astmul necontrolat sau dificl de controlat (vezi p. 951).

Testul de mers de 6 minute

Acest test a fost validat și măsoară distanța parcursă în metri ce se înregistrează pe o perioadă de 6 minute. Sunt măsurate saturațiile de oxigen, frecvența pulsului și distanța parcursă.

Testarea cardiopulmonară la efort

Această investigație oferă o evaluare funcțională a rezervei cardiopulmonare și oferă informații legate de sistemul cardiopulmonar și funcția metabolică a musculaturii. De obicei se efectuează pe o bandă de alergare sau pe un cicloergometru. În timpul testării se poate calcula consumul de oxigen, producția de dioxid de carbon și ventilația pulmonară.

Indicațiile pentru efectuarea testării sunt dispneea inexplicabilă, stabilirea prognosticului și a evoluției unor boli respiratorii și predicția riscului în evaluarea preoperatorie.

Poligrafia nocturnă

Acestă evaluare implică un studio al somnului cu mai multe canale și înregistrează pulsul, saturația de oxigen, fluxul nazal, poziția corpului și mișcările toracice și abdominale. Este utilă în investigarea tulburărilor de respirație în timpul somnului.

Teste hematologice și biochimice

Este util să măsurați:

- ***hemoglobina:*** pentru a detecta anemia sau policitemia
- ***hematocritul:*** hipoxemia cronică este responsabilă de apariția cronică policitemiei secundare

- ***biochimia de rutină:*** deseori prezintă modificări în neoplasmul bronhopulmonar și în infecții
- ***D-dimerii:*** pentru detectarea coagulării intravasculare; un test negativ face diagnosticul de embolie pulmonară foarte puțin probabil.

Alte investigații de sânge necesare includ: nivelul de α_1-antitripsină, anticorpi pentru *Aspergillus*, serologie virală sau pentru mycoplasma, profilul pentru detectarea de autoanticorpilor și măsurători de IgE specifice.

Sputa

Sputa trebuie observată pentru a determina culoare:

- Verde gălbui indică inflamație (infecție sau alergie).
- Prezența sângelui este sugestivă pentru bronșiectazie, neoplasm bronhopulmonar (vezi p. 976) sau infarct pulmonar.

Investigațiile microbiologice (ex. colorații Gram sau culturi) sunt rareori utile în infecțiile tractului respirator superior sau în bronșita acută sau cronică. În schimb, acestea au valoare în:

- pneumonii
- tuberculoză (solicitare specifică de testare a bacililor acido-alcoolo-rezistenți „BAAR")
- bronșiectazii.

Citologia sputei

Aceasta poate fi o investigație adjuvantă în managementul astmului, dar este cel mai adesea folosită în cercetarea medicală. Este o metodă non-invazivă, rapidă și ieftină. Dezavantajul metodei este că necesită un personal (anatomopatolog/citolog) cu experiență. Sputa poate fi indusă prin inhalarea de soluție salină hipertonă (5%) administrate prin nebulizare. Eșantioane de spută calitativă pot fi obținute prin bronhoscopie și spălături bronșice (vezi mai jos).

Puncția pleurală

Aspirarea lichidului pleural în scop diagnostic poate fi necesară pentru determinarea etiologiei unui revărsat pleural, mai ales dacă este unilateral. Acest lucru este de obicei efectuat sub ghidaj ecografic, folosind precauții adecvate de asepsie. Acul este introdus sub anestezie locală printr-un spațiu intercostal situat în partea de sus a zonei identificate ecografic. Lichidul se extrage ușor, se observă colorația sa sau prezența sângelui. Probele sunt trimise pentru examenul citologic, analize biochimice (proteine, lactat dehidrogenază) și examinare bacteriologică, care include cultură și colorație Ziehl-Neelsen/auramina pentru tuberculoză. Puncția pleurală se poate efectua și în scop terapeutic în contextul unui revărsat pleural de dimensiuni mari, cu scopul de a ameliora dispneea extremă.

Biopsia pleurală

Biopsia pleurală poate fi o parte necesară a investigării unui revărsat pleural exudativ, unilateral sau când apare o îngroșare cu caracter suspect a pleurei. Biopsiile pleurale pot fi obținute sub ghidaj CT sau ecografic. Un mijloc alternativ prin care se poate obține un fragment pleural este toracoscopia video-asistată (VATS). Se introduce toracoscopul prin intermediul unui trocar în spațiul pleural, unde permite vizualizarea directă și se poate efectua biopsia din pleura parietală. În timpul acestei proceduri se poate drena un revărsat pleural.

Amplasarea drenajului pleural toracic intercostal

Constă în introducerea unui tub în cavitatea pleurală cu rol de a evacua lichid sau aer folosind ghidaj ecografic (**Cadranul 28.14**). Tubul de drenaj este conectat la un sistem de aspirație într-un rezervor etanș plasat sub apă. Indicații pentru montarea drenajului toracic:

- pneumotorax
- revărsat pleural mare
- empiem

Ocazional, se poate ***plasa drenaj pleural pe termen lung*** necesar pentru pleureziile recurente.

Cadranul 28.14 Drenajul pleural toracic

Explicați pacientului natura procedurii și obțineți în scris consimțământul.

Tehnică

1. Identificați locul pentru drenaj (folosind ghidajul ecografic în majoritatea cazurilor).
2. Sterilizați cu atenție locul de puncție.
3. Anesteziați tegumentul, mușchiul și pleura cu lidocaină 2%.
4. Faceți o incizie mică și introduceți un tub de calibru 8-12 (în sistemul French gauge), folosind tehnica Seldinger. Se utilizează un ac cu ghidaj pentru a intra în spațiul pleural iar apoi se retrage firul de ghidare, peste care se introduce cateterul. (Un cateter de calibru mai mare este necesar pentru drenarea empiemelor, sau un cateter French Gauge Argyle 28).
5. Atașați un robinet cu trei căi și o seringă de 50 mL și aspirați până la 1.000 mL. Opriți aspirația dacă pacientul se simte incomod; dacă aspirația de lichid se efectuează prea rapid și în cantitate mare, pacientul poate intra în stare de șoc.
6. Dacă tubul de drenaj trebuie să rămână mai mult timp, asigurați-l la piele cu fire de suturăși pansament steril.
7. Atașați drenajul la un recipient etanș și plasați-l subacvatic lăsând lichidul să curgă. Clampați tubul de dren periodic pentru câteva ore o dată atinsă cantitatea de 1.000 mL.
8. Efectuați o radiografie toracică pentru a verifica poziția tubului de dren.

Pleurodeza

1. Instilați lidocaina 3 mg/kg și apoi talc 4-5 g în 50 mL soluție NaCl 0,9% în cavitatea pleurală pentru a realiza pleurodeză în pleureziile recurente sau revărsatele pleurale maligne.

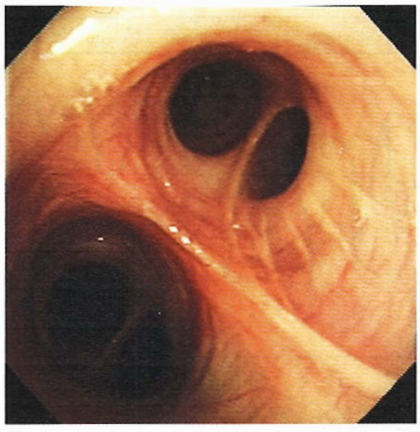


Fig. 28.16 Imagine normală endobronșică achiziționată prin intermediul bronhoscopiei flexibile.

Bronhoscopia flexibilă

Această procedură endoscopică permite vizualizarea directă a arborelui bronșic până la nivelul subsegmental (**Fig. 28.16**). Procedura se efectuează sub anestezie locală și sedare.

Indicații pentru efectuarea bronhoscopiei (Cadranul 28.15):

- ***Vizualizarea și biopsierea unei leziuni endobronșice*** (suspiciune de proces malign). Se recoltează o biopsie endobronșică.
- ***Colaps lobar sau pulmonar.*** Bronhoscopia este efectuată pentru a determina natura obstrucției. Cauzele posibile includ: corp străin aspirat, dop de mucus (acestea pot fi eliminate în timpul bronhoscopiei prin aspirație sau prin utilizarea de forceps), tumora endobronșică (care poate fi biopsată). Permeabilitatea căilor respiratorii poate fi restabilită prin crioterapie și laser terapie și poate fi menținută prin amplasarea de stenturi.
- ***Prelevarea microbiologică*** în contextul infecției nesoluționate sau a suspiciunii de tuberculoză. Se pot obține eșantioane de probe din leziunile distale prin spălare sau periaj.
- ***Diagnosticul proceselor pulmonare inflamatorii difuze și infecțioase*** prin lavaj bronhoalveolar și biopsie transbronșică. Randamentul este foarte bun în stabilirea diagnosticului de

Cadranul 28.15 Bronhoscopia flexibilă

Se obține consimțământul scris, și se explică natura procedurii.

Indicații

- Leziuni care necesită biopsie identificate radiologic
- Hemoptizie
- Stridor
- Citologie pozitivă din spută pentru celulele maligne fără imagistică toracică sugestivă
- Recoltarea de secreții bronșice pentru bacteriologie, în special în vederea diagnosticării tuberculozei
- Paralizie a nervului laringian recurent de etiologie necunoscută
- Boala pulmonară infiltrativă (pentru obținerea unei biopsii transbronșice)
- Explorarea lobilor sau a segmentelor colabate și aspirația dopurilor de mucus

Dezavantaje

- Toți pacienții necesită sedare pentru a tolera procedura
- Apar aritmii cardiace minore tranzitorii cu până la 40% din pacienți la pasajul bronhoscopului prin laringe. Monitorizarea este necesară.
- Este necesară suplimentarea cu oxigen la pacienții cu P_aO_2 <8 kPa
- Bronhoscopia flexibilă trebuie efectuată cu grijă la pacienții în stare critică, și biopsia transbronșică trebuie evitată la pacienții ventilați mecanic datorită riscului crescut de pneumotorax
- Sângerarea masivă poate apărea după biopsia leziunilor bine vascularizate sau a tumorilor carcinoide. Se poate utiliza bronhoscopia rigidă pentru a permite accesul adecvat până la locul de sângerare pentru efectuarea hemostazei.

sarcoidoză, limfangită carcinomatoasă și pneumonită de hipersensibilitate. În boli pulmonare fibrotice se preferă biopsia pulmonară chirurgicală sau toracoscopică.

- ***Efectuarea EBUS*** se execută sub anestezic local și sedare. Este utilizat un bronhoscop cu o sondă cu ultrasunete la capătul distal, care permite vizualizarea detaliată a limfadenopatiilor mediastinale și a nodulilor limfatici. Ganglionii limfatici pot fi puncționați, probele fiind trimise spre examenul citologic și microbiologic. EBUS se efectuează atunci când imagistica CT arată un limfadenopatii mediastinale de dimensiuni crescute, caz în care diagnosticul diferențial include sarcoidoza, tuberculoza, neoplazia pulmonară, limfomul și metastazarea altor malignități primare.

Mediastinoscopia

Această procedură chirurgicală se efectuează sub anestezie generală. Un endoscop rigid este introdus deasupra furculiței sternale spre interior, în mediastin. Mediastinoscopia este utilizată în diagnosticul formațiunilor mediastinale și în stadializarea proceselor tumorale. Se practică mai rar de la introducere EBUS-ului.

Toracoscopia video asistată

VATS a înlocuit în mare parte toracotomia deschisă în cazurile în care este necesară biopsia pulmonară (vezi p. 988).

Teste alergologice cutanate (prick test)

Soluțiile de alergeni sunt plasate pe tegument (de obicei pe suprafața anterioară a antebrațului) și se străpunge epidermul folosind un vârf de lancetă de 1 mm. Pentru fiecare alergen trebuie utilizată o lancetă separat. Dacă pacientul este sensibil la alergen, se dezvoltă o reacție la locul înțepăturii. Diametrul reacției tegumentare se măsoară după 10 minute. O reacție de cel puțin 3 mm diametru este considerată pozitivă, având condiția ca martorul de control să fie negativ. Rezultatele trebuie interpretate întotdeauna în contextul anamnezei. Testele cutanate nu sunt afectate de bronhodilatatoare sau corticosteroizi, doar de antihistaminice, care trebuie întrerupte cu cel puțin 48 de ore înainte de efectuarea testării.

Testul de provocare bronșică

Acesta se efectuează într-un cabinet dotat cu echipamente de prim ajutor și poate fi util în diagnosticul astmului. Hiperreactivitatea bronșică (HRB) este caracteristică astmului și poate fi demonstrată prin inhalarea de către pacient a concentrațiilor crescute treptat de histamină sau metacolină. Acest lucru induce limitarea tranzitorie a fluxului de aer la persoanele susceptibile (aproximativ 20% din populație); severitatea HRB poate fi clasificată în funcție de doza de provocare (DP) sau concentrația (PC) agonistului, care produce o scădere de 20% a FEV_1. Pacienții cu simptome clinice de astm răspund la doze foarte mici de metacolină. HRB poate de asemenea să fie evaluată prin testarea la efort sau prin inhalarea de aer rece/uscat manitol sau soluție salină hipertonică.

Lecturi suplimentare

Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med* 2014; 370:744–751.
Ellis S. *Interpreting Chest X-rays.* Banbury: Scion; 2010.
Hansell DM, Lynch DA, Page McAdams H et al. *Imaging of Diseases of the Chest,* 5th edn. Chicago: Elsevier Mosby; 2010.

BOLI ALE TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR

Rinita

Rinita este definită clinic prin salve de strănut, rinoree sau congestie nazală ce durează mai mult de o oră în majoritatea zilelor.

Răceala banală (guturaiul)

Această boală extrem de contagioasă (vezi p. 519) este cauzată de o varietate de virusuri respiratorii: de exemplu, rinovirusuri (cele mai frecvente), coronavirusuri și adenovirusuri. Contagiozitatea prin contact personal apropiat (mucozități nazale pe mâini) sau picături respiratorii este foarte mare în primele stadii ale infecției. Există cel puțin 100 de tulpini de rinovirusuri diferite antigenic, făcând dificilă asigurarea protecției de către sistemul imun. Perioada de incubație variază de la 12 ore la 5 zile.

Manifestările clinice sunt fatigabilitatea, febra ușoară, alterarea stării generale, durerea nazală și odinofagia. Strănutul și rinoreea apoasă abundentă sunt urmate de secreții mucopurulente vâscoase ce pot persista până la o săptămână. Infecția bacteriană secundară apare doar la o minoritate dintre cazuri.

Alte forme de rinită

Rinita poate fi subdivizată prin frecvența apariției simptomelor:

- pe o perioadă limitată a anului (rinită sezonieră sau intermitentă)
- pe parcursul întregului an (rinită perenă sau persistentă).

Rinita sezonieră (intermitentă)

Este cea mai frecventă afecțiune alergică. Este deseori numită „febra fânului", dar întrucât aceasta ar însemna că numai polenul de graminee este responsabil, este mai bine descrisă ca rinită alergică sezonieră (sau intermitentă). Prevalența la nivel mondial variază între 2% și 20%. Prevalența este maximă în a doua decadă de viață, iar până la 30% dintre adolescenții și adulții tineri din Marea Britanie sunt afectați anual în lunile iunie și iulie.

Simptomele cuprind iritația nazală, strănutul și rinoreea apoasă, dar mulți pacienți asociază și prurit ocular și la nivelul palatului moale, și ocazional chiar prurit auricular datorită inervației comune a mucoasei faringiene și a urechii. În plus, aproximativ 20% prezintă și wheezing sezonier. Cele mai frecvente alergene implicate sunt polenurile de arbori și graminee și sporii de mucegaiuri.

Întrucât perioadele de polenizare ale plantelor care generează cantități mari de polen variază de la o țară la alta, rinoconjunctivitele sezoniere și wheezing-ul aferent pot apărea în perioade diferite ale anului în regiuni diferite.

Rinita perenă (persistentă)

La aproximativ 50% dintre pacienții cu rinită perenă, predomină simptomele de strănut și rinoree apoasă, în timp ce restul de 50% acuză mai ales obstrucție nazală. Pacienții pot pierde simțurile mirosului și gustului, dar rareori au simptome oculare sau faringiene. Sinuzita apare în aproximativ 50% din cazuri, din cauza edemului mucoasei care împiedică drenajul sinusurilor. Rinita perenă este cel mai frecvent întâlnită în a doua și a treia decadă de viață, scăzând odată cu vârsta, și poate fi împărțită în patru tipuri principale.

Rinita alergică perenă

Cea mai frecventă cauză este alergia la particulele fecale ale acarienilor din praful de casă, *Dermatophagoides pteronyssinus* sau *D. farinae*, care pot fi găsiți în praf oriunde în casă (**Fig. 28.17**). Acarienii trăiesc pe seama scuamelor epidermale umane, iar cele mai mari concentrații (4.000 acarieni/g de praf de suprafață) se găsesc în așternuturile umane. Următoarele alergene cele mai comune provin de la animalele de companie domestice (în special pisici) și sunt proteine derivate din urină sau salivă răspândite pe suprafața animalului, precum și proteine din piele. Alergia la proteinele urinare de la mamifere mici este o cauză majoră de morbiditate în rândul lucrătorilor din laborator. Pulberile, vaporii și fumurile de origine industrială provoacă rinită perenă ocupațională mai des decât astm.

Prezența rinitei perene face ca mucoasa nazală să fie mai reactivă la stimuli nespecifici, precum fumul de țigară, detergenții de rufe, detergenții de curățenie, parfumurile puternice și gazele de eșapament. Deși deseori pacienții cred că sunt alergici la acești stimuli, acestea sunt reacții iritative și nu implică participarea anticorpilor.

Rinita non-alergică perenă cu eozinofilie

Nu poate fi identificată nicio cauză alergică extrinsecă, prin anamneză sau testare cutanată, dar granulocitele eozinofile sunt prezente în secrețiile nazale. Majoritatea acestor pacienți au intoleranță la aspirină/anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

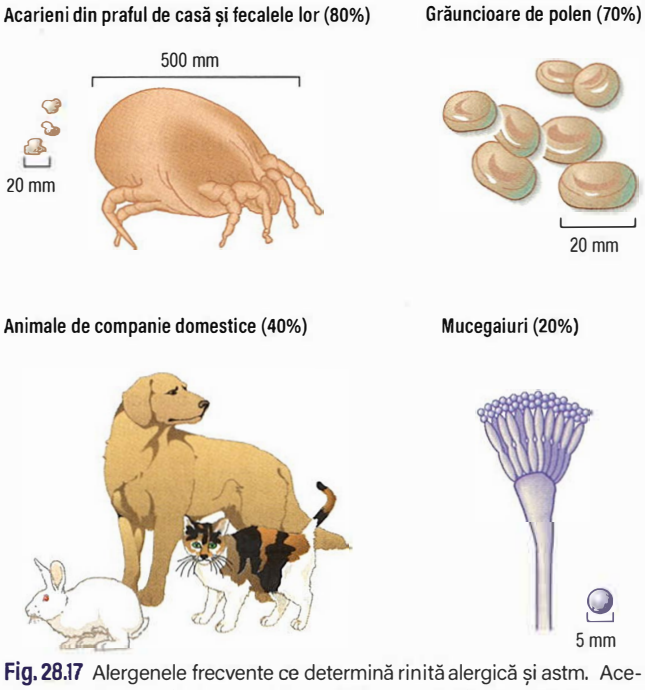


Fig. 28.17 Alergenele frecvente ce determină rinită alergică și astm. Acestea includ acarienii din praful de casă, fecalele acarienilor din praful de casă, grăuncioarele de polen, animalele de companie domestice și mucegaiurile. Procentele indică proporția de teste cutanate prick pozitive la aceste alergene la pacienții cu rinită alergică.

Rinita vasomotorie

La pacienții cu acest tip de rinită perenă nu se poate demonstra prezența alergiei sau a eozinofiliei nazale. Secrețiile apoase și congestia nazală sunt declanșate, de exemplu, de aerul rece, fum, parfum sau hârtia de ziar, posibil din cauza unui dezechilibru al nervilor vegetativi care controlează țesutul erectil (sinusoidele) din mucoasa nazală.

Polipii nazali

Sunt formațiuni rotunde, netede, moi, semitransparente, palide sau galbene, strălucitoare, atașate de mucoasa sinusală printr-un pedicul relativ îngust, care apar la pacienții cu rinită alergică sau vasomotorie. Mecanismul lor de formare nu este cunoscut. Conțin un număr mare de mastocite, eozinofile și celule mononucleare, și determină obstrucție nazală, pierderea mirosului și gustului și respirație orală, dar rareori strănut, întrucât mucoasa polipilor este în mare parte denervată.

Investigații și diagnostic

Factorii alergenici care cauzează rinita pot fi de obicei identificați prin anamneză. Testarea cutanată prick este folosită pentru a susține anamneza. Un test pozitiv nu înseamnă neapărat că un alergen cauzează boala respiratorie. Cu toate acestea, dacă există un istoric clinic compatibil, este mai probabil să fie relevant. Anticorpii IgE alergen-specifici pot fi măsurați în sânge, dar aceste teste sunt mult mai scumpe decât testele cutanate și trebuie utilizate doar la pacienții care nu pot fi testați cutanat dintr-un anumit motiv (ex. dermatografism, eczemă activă sau imposibilitatea de a opri administrarea de antihistaminice timp de 3 zile înainte de testele cutanate)..

Tratament

Evitarea alergenilor

Îndepărtarea animalului de companie sau izolarea totală față de procesele industriale care eliberează agenți de sensibilizare poate duce la vindecarea rinitei și chiar a astmului. Pe de altă parte, evitarea polenului este imposibilă. Contactul poate fi diminuat prin purtarea de ochelari de soare, șofatul cu geamurile mașinii închise, evitarea plimbărilor în natură (în special după-amiaza târziu, când concentrația de grăuncioare de polen de la nivelul solului este cea mai ridicată) și închiderea ferestrelor dormitorului în timpul nopții. Aceste măsuri sunt rareori suficiente singure pentru a controla simptomele. Expunerea la polen este, în general, mai mică în regiunile de coastă, unde briza mării poartă grăuncioarele de polen spre interior.

Expunerea la alergenele acarienilor poate fi redusă prin învelirea așternuturilor în țesături special concepute pentru a preveni trecerea acestora, permițând în același timp trecerea vaporilor de apă. Acest lucru este confortabil și, de asemenea, ameliorează simptomele. Acaricidele (substanțe toxice pentru acarieni) sunt mai puțin eficiente și nu pot fi recomandate. Ventilarea sporită a camerei și reducerea utilizării obiectelor din materiale moi, cum sunt covoarele, perdelele și jucăriile de pluș, pot ajuta la reducerea încărcăturii cu acarieni.

Antihistaminice H_1

Antihistaminicele rămân cea mai frecventă terapie pentru rinită; în Marea Britanie, majoritatea pot fi achiziționate fără prescripție medicală. Sunt eficiente în special împotriva strănutului și a pruritului ocular și palatinal, dar sunt mai puțin eficiente împotriva rinoreei și au o influență redusă asupra obstrucției nazale. Antihistaminicele de primă generație (clorfeniramină, hidroxizină) provoacă sedare și pierderea concentrării la toți pacienții (inclusiv la cei care nu sunt conștienți de această problemă) și nu ar trebui să mai fie folosite. Cele de a doua generație, cum ar fi loratadina (10 mg o dată pe zi), desloratadina (5 mg pe zi), cetirizina (10 mg pe zi) și fexofenadina (120 mg pe zi), sunt cel puțin la fel de potente și nu provoacă sedare.

Decongestive

Medicamentele cu activitate simpatomimetică (agenți α-adrenergici) sunt larg folosite pentru a trata obstrucția nazală. Se pot administra pe cale orală sau, mai frecvent, ca picături sau spray-uri nazale (ex. picături nazale cu efedrină). Xilometazolina și oximetazolina sunt utilizate pe scară largă, deoarece au o acțiune prelungită și nu determină tahifilaxie. Congestia nazală secundară poate apărea câteva ore mai târziu ca un efect de rebound, și se poate dezvolta *rhinitis medicamentosa* dacă pacienții iau cantități crescânde de decongestiv pentru a depăși acest fenomen. Deși decongestivele locale sunt un tratament eficient pentru rinita vasomotorie, pacienții trebuie avertizați cu privire la congestia nazală de rebound și ar trebui să utilizeze aceste medicamente cu atenție. În mod ideal, astfel de preparate ar trebui să fie prescrise doar pentru o perioadă limitată pentru a deschide căile aeriene nazale și a permite un acces mai bun pentru alte terapii locale, cum ar fi corticosteroizii topici.

Medicamente anti-inflamatorii

Cromoglicatul disodic și nedocromilul sodic acționează prin blocarea unui canal intracelular de clor și influențează activarea mastocitelor, a eozinofilelor și funcția neuronală. Cromoglicatul disodic și nedocromilul sodic cu administrare topică pot fi foarte eficiente în conjunctivita alergică, dar au o valoare limitată în rinita alergică.

Corticosteroizii

Cel mai eficient tratament pentru rinită este reprezentat de corticosteroizii topici nazali (ex. spray cu beclometazonă, propionat de fluticazonă, furoat de fluticazonă sau furoat de mometazonă). Tratamentul cu steroizi topici ar trebui să fie început înainte de debutul simptomelor sezoniere. Combinația unui corticosteroid nazal topic cu un antihistaminic nesedativ administrate în mod regulat este deosebit de eficientă. Pacienții trebuie instruiți cu atenție asupra modului de utilizare a dispozitivului cu steroizi nazali pentru a obține depunerea optimă a medicamentului. În cazuri selectate un agonist α-adrenergic poate ajuta la decongestionarea nasului înainte de a lua corticosteroidul nazal. De multe ori pacienții se îngrijorează asupra reacțiilor secundare posibile; steroizii nazali pot provoca epistaxis, dar cantitatea folosită este insuficientă pentru a cauza efecte sistemice.

Dacă alte tratamente au eșuat, rinita sezonieră și rinita perenă răspund cu ușurință la o cură scurtă (maxim 2 săptămâni) de tratament cu prednisolon oral 5–10 mg pe zi. Polipii nazali pot răspunde la corticoterapia orală, iar recidiva lor poate fi prevenită prin utilizarea continuă a corticosteroizilor topici nazali.

Antagoniștii de leucotriene

În absența răspunsului la antihistaminice sau steroizi topici, poate fi util un antagonist de leucotriene (ex. montelukast 10 mg zilnic seara), în special la pacienții cu istoric de sensibilizare la AINS sau astm concomitent.

Imunoterapia

Este utilizată la pacienții cu rinită alergică sezonieră care nu au răspuns la medicația standard. Sunt disponibile atât vaccinuri orale, cât și injectabile (vezi p. 63). Alte forme de vaccinuri desensibilizante sunt în curs de dezvoltare.

Sinuzita

Vezi pagina 908.

Faringita

Cele mai frecvente virusuri care determină faringită sunt adenovirusurile, existând aproximativ 32 de serotipuri. Infecția cu adenovirus endemic determină faringita obișnuită, în care orofaringele și palatul moale sunt edemațiate și amigdalele sunt inflamate și hipertrofice. În decurs de 1–2 zile apar adenopatiile satelite din unghiul submandibular. Boala este auto-limitativă și necesită doar tratament simptomatic fără antibiotice.

În ultimele câteva decenii a scăzut proporția de faringite datorate infecției bacteriene, precum infectia cu streptococul hemolitic. Mulți agenți patogeni diferiți au fost implicați în producerea faringitei, dar majoritatea nu necesită tratament specific. Amigdalita severă persistentă trebuie tratată cu fenoximetilpenicilină (penicilină V) 500 mg de patru ori pe zi sau cefaclor 250 mg de trei ori pe zi. Amoxicilina și ampicilina trebuie evitate dacă există posibilitatea unei mononucleoze infecțioase (vezi p. 524), deoarece sunt susceptibile de a provoca erupții medicamentoase în acest context.

Laringotraheobronșita acută

Laringita acută este o complicație ocazională dar frapantă a infecțiilor tractului respirator superior, în special a celor provocate de virusurile paragripale și virusul rujeolic. Boala prezinta cea mai mare severitate la copiii sub 3 ani. Edemul inflamator se extinde la corzile vocale și epiglotă, determinând îngustarea căilor respiratorii; se pot asocia ***traheită*** sau ***traheobronșită***. Vocea devine răgușită și există o tuse lătrătoare (crup) și un stridor audibil. Poate să apară obstrucția progresivă a căilor respiratorii, cu tiraj cervical și abdominal în timpul inspirului și, în cazurile grave, cianoză centrală. Inhalațiile cu aburi nu sunt utile. Adrenalina (epinefrina) în nebulizare conferă o ameliorare pe termen scurt. Corticoterapia orală sau intramusculară (ex. dexametazona) trebuie administrată alături de oxigen și aport hidric adecvat. Dacă se administrează steroizi sistemici intubația traheală este rareori necesară. Rareori se impune o traheostomie.

Epiglotita acută

Haemophilus influenzae de tip b (Hib) poate provoca infecția epiglotei amenințătoare de viață, care apare de obicei la copiii sub 5 ani. Copilul prezintă stare generală foarte alterată, febră înaltă și poate apărea rapid obstrucția severă a căilor aeriene. Aceasta este o urgență amenințătoare de viață și necesită de urgență intubație traheală și tratament antibiotic administrat intravenos (ex. ceftazidim 25–150 mg / kg). Cloramfenicolul (50–100 mg / kg) este de asemenea utilizat în unele țări. Epiglota, care este hiperemică și edemațiată, nu trebuie inspectată până când nu este disponibil echipamentul pentru asigurarea căii aeriene.

Alte manifestări ale infecției cu Hib sunt meningita, artrita septică și osteomielita. Acum este disponibil un vaccin extrem de eficient, care este administrat sugarilor la 2, 3 și 4 luni împreună cu vaccinurile împotriva difteriei, tetanosului și pertussisului (DTP). În multe țări acest program a redus practic la zero rata de deces secundară infecției cu Hib.

Gripa

Virusul gripal aparține grupului ortomixovirusurilor și există sub două forme principale, A și B. Gripa de tip B este asociată cu boală ușoară ce apare în focare localizate, în timp ce gripa de tip A provoacă pandemii globale (vezi p. 520).

Tablou clinic

Perioada de incubație a gripei este de obicei de 1–3 zile. Boala debutează brusc cu febră, frison și mialgii generalizate. Se asociază cefalee severă, odinofagie și o tuse uscată care poate persista câteva săptămâni. Diareea apare în 70% din cazurile de gripa H5N1 („gripa aviară"). Infecția gripală poate fi urmată de o perioadă prelungită de debilitate și depresie care poate necesita săptămâni sau luni până la remisiune.

Complicații

Infecția bacteriană secundară este frecventă după infecția cu virusul gripal, în special cu *Streptococcus pneumoniae* și *H. influenzae*. Pneumonia secundară cauzată de *Staphylococcus aureus* este mai rară dar mai gravă, și are o mortalitate de până la 20%. Encefalomielita postinfecțioasă este rară după infecția gripală.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul de laborator nu este de obicei necesar în ambulatoriu, dar un diagnostic cert poate fi stabilit prin demonstrarea unei creșteri de patru ori a titrului anticorpilor fixatori de complement sau a anticorpilor anti-hemaglutinină măsurați la debut și după 1–2 săptămâni, sau prin recoltarea exudatului nazofaringian. Exudatul nazofaringian trebuie recoltat la pacienții spitalizați pentru a facilita măsurile de combatere a infecțiilor.

Tratamentul constă în repaus la pat și administrare de paracetamol, cu asocierea de antibiotic pentru a preveni infecția secundară la cei cu bronșită cronică, sau cu boli cronice cardiace sau renale. Inhibitorii de neuraminidază ajută la scurtarea duratei simptomelor la pacienții cu gripă, dacă sunt administrați în primele 48 de ore de la debut. Pacienții internați trebuie îngrijiți într-o cameră separată, cu aplicarea măsurilor de izolare respiratorie pentru a evita transmiterea infecției.

Profilaxie

Protecția conferită de vaccinurile antigripale este eficientă doar la aproximativ 70% din oameni și durează doar în jur de un an. Vaccinurile noi trebuie să fie pregătite pentru a acoperi orice schimbare a antigenelor virale și, prin urmare, sunt în cantitate limitată la începutul epidemiei. Cu toate acestea, vaccinarea de rutină este recomandată tuturor persoanelor de peste 65 de ani și, de asemenea, persoanelor mai tinere cu boli cronice cardiace, pulmonare (inclusiv astmul), renale sau diabet zaharat și pentru cei care sunt imunodeprimați. Personalul sanitar ar trebui de asemenea să fie vaccinat. Vaccinul antigripal trebuie administrat cu prudență persoanelor care sunt alergice la proteinele din ou, deoarece unele tipuri sunt fabricate în embrioni de pui; acum sunt disponibile vaccinuri care nu sunt dezvoltate pe ou.

Aspirația de corp străin

Copiii aspiră corpi străini, cum ar fi arahidele, mai frecvent decât adulții. La adulți, aspirația poate apărea după excesul de alcool sau sub anestezie generală (dinți sau proteze dentare mobile).

Când corpul străin este mare, acesta se fixează la nivelul traheei. Persoana se sufocă brusc și apoi devine tăcută; decesul survine ulterior dacă materialul nu este îndepărtat rapid. Măsurile din ghidul pentru tratamentul sufocării acute trebuie aplicate rapid (**Cadranul 28.16**).

Mai frecvent corpul străin se fixează în bronhia primitivă dreaptă și produce sufocare și wheezing monofonic persistent; poate duce la o pneumonie supurativă și/sau abces pulmonar.

Tusea acută și cronică

Tusea este unul dintre cele mai frecvente simptome respiratorii raportate de pacienți. ***Tusea acută*** este adesea definită prin durata mai scurtă de 3 săptămâni și ***tusea cronică*** prin persistența mai mult de 8 săptămâni. Zona „cenușie" dintre ele este adesea denumită ***tuse subacută***.

Tratamentul tusei acute

Tusea acută este adesea asociată infecțiilor tractului respirator superior, în special în lunile de iarnă, și tinde să se rezolve după câteva săptămâni (**Cadranul 28.17**). Cu toate acestea, orice pacient care prezintă simptome sau semne îngrijorătoare, cum ar fi hemoptizie, dispnee, febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, durere toracică sau aspirație de corp străin, trebuie să efectueze în urgență

Cadranul 28.16 Secvența de pași pentru abordarea victimei adulte cu sufocare acută

Suspiciunea de sufocare acută
- Fiți atent la sufocarea acută, mai ales dacă victima mănâncă.

Încurajați tuseah
- Instruiți victima să tușească.

Aplicați lovituri pe spate
- Dacă tusea devine ineficientă, aplicați până la cinci lovituri pe spate:
  - Stați în lateral și ușor în spatele victimei.
  - Sprijiniți pieptul cu o mână și aplecați victima mult spre anterior, astfel încât, atunci când obiectul obstructiv este dizlocat, acesta iese prin gură mai degrabă decât să alunece mai jos pe calea aeriană.
  - Aplicați cinci lovituri bruște între omoplați cu podul palmei celeilalte mâini.

Aplicați compresii abdominale
- Dacă loviturile în spate sunt ineficiente, aplicați până la cinci compresii abdominale:
  - Stați în spatele victimei și puneți ambele brațe în jurul părții superioare a abdomenului.
  - Aplecați victima spre înainte.
  - Încleștați-vă pumnul și așezați-l între ombilic și cutia toracică.
  - Prindeți această mână cu cealaltă mână și trageți brusc spre interior și în sus.
  - Repetați de până la cinci ori.
  - Dacă obstrucția tot nu este ameliorată, continuați alternând cinci lovituri în spate cu cinci compresii abdominale.

Începeți resuscitarea cardiopulmonară (RCP)
- Începeți RCP dacă victima devine aresponsivă:
  - Sprijiniți victima în timp ce o coborâți ușor spre sol.
  - Alertați imediat serviciul de ambulanță.
  - Începeți RCP cu compresii toracice.

(From resus.org.uk.)

Cadranul 28.17 Cauze ale tusei

Cauze	Exemple
Boli respiratorii	Infecție virală sau bacteriană, bronhospasm, boală pulmonară obstructivă cronică, bronșită eozinofilică non-astmatică, bronșiolită, cancer, boală parenchimatoasă (ex. pneumopatie interstițială, bronșiectazii, fibroză chistică, sarcoidoză), boală pleurală, aspirație
Boli ale căilor aeriene superioare	Sindrom de rinoree posterioară, sinuzită, aspirație de corp străin, hipertrofie amigdaliană
Boli cardiovasculare	Insuficiență cardiacă, stenoză mitrală
Boli gastro-esofagiene	Boală de reflux gastro-esofagian, asociată și cu reflux laringo-faringian
Boli neurologice	Aspirație
Medicamente și iritanți	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), fumatul de țigarete

o radiografie toracică pentru a căuta în special un cancer pulmonar, o pneumonie sau o tuberculoză. Totuși, în majoritatea cazurilor tusea acută este auto-limitativă și nu sunt indicate antibiotice.

Tratamentul tusei cronice

Toți pacienții cu tuse cronică trebuie să efectueze o radiografie toracică, iar cei cu anomalii radiologice toracice trebuie să fie investigați în mod corespunzător. Dacă radiografia toracică este normală, atunci cele mai probabile cinci diagnostice sunt astmul nediagnosticat, sindromul de rinoree posterioară, boala de reflux gastro-esofagian (vezi p. 1162), infecția recentă de tract respirator superior sau fumatul.

Ulterior trebuie efectuată o spirometrie. Dacă arată o obstrucție bronșică reversibilă, tratamentul este administrat conform ghidurilor

de astm. În caz contrar, pe baza anamnezei, pacienții ar trebui să urmeze un tratament de probă pentru cea mai probabilă cauză:

- ***tuse nocturnă sau wheezing***: 2 săptămâni cu corticosteroid oral sau inhalator
- ***reflux acid***: 8 săptămâni cu inhibitor de pompă de protoni
- ***sindromul de rinoree posterioară***: corticosteroid topic nazal
- ***fumat***: fumătorii ar trebui să fie îndrumați către serviciul local de sevraj tabagic.

Asigurați-vă că pacientul nu ia un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

Dacă o tuse cronică nu se rezolvă după tratamentul empiric și etiologia rămâne neclară, investigațiile ulterioare ar putea include CT toracic, bronhoscopie, test de provocare bronșică, manometrie esofagiană și imagistică sinusală. Poate fi luată în considerare trimiterea către un medic specializat în tusea cronică.

Lecturi suplimentare

Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378:2112–2122.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 120: Cough (Acute): Antimicrobial Prescribing.* NICE 2019; https://www.nice.org.uk/guidance/ng120.
Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G et al. BSACI guidelines for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:856–889.
https://www.worldallergy.org. *World Allergy Organization: education programmes and allergic disease resource centre.*

BOLI RESPIRATORII OBSTRUCTIVE

Astmul

Astmul este o boală cronică frecventă, a cărei cauză este incomplet înțeleasă. Simptomele includ wheezing (respirație șuierătoare), senzație de constricție toracică, tuse și dispnee, adesea accentuate noaptea. Astmul debutează de obicei în copilărie între 3 și 5 ani și se poate fie agrava, fie ameliora pe parcursul adolescenței. În mod clasic, astmul prezintă trei caracteristici:

- ***obstrucția difuză a căilor aeriene***, care este de obicei reversibilă spontan sau cu tratament
- ***hiperreactivitatea bronșică (HRB)*** la o gamă variată de stimuli (vezi mai jos)
- ***inflamația bronșică*** cu limfocite T, mastocite și eozinofile care se asociază cu extravazare plasmatică, edem, hipertrofia celulelor musculare netede, depuneri de colagen la nivelul matricei, formarea de dopuri de mucus și injurie epitelială.

În astmul cu evoluție de lungă durată, inflamația poate fi însoțită de obstrucție bronșică difuză ireversibilă și impactarea căilor aeriene cu mucus. Obstrucția bronșică ireversibilă este rezultatul remodelării căilor aeriene, care poate implica căile aeriene mari și mici.

Prevalență

Prevalența astmului a crescut în multe țări începând cu jumătatea anilor 1980. Această creștere a avut loc îndeosebi în rândul copiilor și al adulților tineri, afectând până la 15% din populație. Astmul este mai des întâlnit în țările dezvoltate, având printre cele mai înalte prevalențe în Marea Britanie, Noua Zeelandă și Australia, și rate mult mai scăzute în Asia de Est, Africa și Europa Centrală și de Est. Studii longitudinale de lungă durată realizate în țări în curs de dezvoltare sugerează că astmul ar putea deveni mai frecvent pe măsură ce populația adoptă un stil de viață de tip „vestic", însă factorii de mediu responsabili pentru acest lucru rămân necunoscuți. Studii asupra astmului ocupațional sugerează că o mare parte din forța de muncă (15–20%) ar putea deveni astmatică dacă ar fi expusă unor factori puternic sensibilizanți. La nivel mondial, astmul omoară în jur de 1.000 de oameni pe zi; aproximativ 300 de milioane de oameni au astm și acest număr se așteaptă să crească la 400 de milioane până în 2025.

Clasificare

Astmul este o afecțiune complexă. Paradigma curentă este că simptomele pot fi cauzate de diferite procese subiacente. Astmul poate fi clasificat în funcție de factorii săi declanșatori, vârsta de debut, subtipul inflamator sau răspunsul la tratament. Există o suprapunere considerabilă a populațiilor clasificate în funcție de aceste caracteristici, și în prezent e din ce în ce mai frecventă descrierea subtipurilor clinice (sau endotipuri).

Numeroși astmatici cu debut în copilărie prezintă wheezing la factori declanșatori alergenici inhalatori. În jur de 90% dintre copiii și 70% dintre adulții cu astm persistent au teste cutanate prick pozitive la alergene inhalatorii comune precum acarieni, epitelii de animale, polenuri și fungi. Astmul cu debut în copilărie este adesea însoțit de eczemă (dermatită atopică, vezi p. 660).

La unele persoane cu astm, alergenii inhalatori nu sunt relevanți. Acest tip de astm are debut la vârsta mijlocie, și exacerbările sunt declanșate de infecții respiratorii. Cu toate acestea, mulți pacienți cu astm cu debut la vârsta adultă prezintă teste cutanate pozitive alergene și în cursul unei anamneze mai detaliate, unii dintre aceștia vor relata un istoric de simptome respiratorii din copilărie, sugerând diagnosticul de astm alergic.

Indivizii non-atopici pot dezvolta astm la vârsta mijlocie din cauza unor cauze extrinseci cum ar fi sensibilizarea la agenți ocupaționali ca diizocianatul de toluen, intoleranța la AINS cum ar fi aspirina, sau prescrierea de medicamente blocante ale receptorilor β-adrenergici, ce blochează efectul protector al catecolaminelor endogene. Cauzele extrinseci trebuie luate în considerare în toate cazurile de astm și evitate atunci când este posibil.

Alte fenotipuri clinice

În funcție de tabloul clinic, sunt recunoscute și alte subtipuri sau endotipuri de astm precum astmul instabil („brittle asthma") și astmul cortico-rezistent. În timp ce inflamația eozinofilică a căilor aeriene este deseori prezentă în astm, există și pacienți cu bronșită eozinofilică, ce prezintă eozinofilie în spută fără a prezenta wheezing. Rămâne încă neclar dacă aceasta reprezintă o stare pre-astmatică și dacă tratamentul anti-eozinofilic este eficient.

Etiologie

Factorii principali implicați în apariția astmului și stimulii care pot declanșa simptome sau exacerbări sunt prezentați în **Fig. 28.18**.

Atopia și alergia

Termenul de „atopie" a fost inventat la începutul anilor 1900 pentru a descrie un grup de afecțiuni, incluzând astmul și rinita alergică, care prezentau agregare familială, teste cutanate prick pozitive la alergene inhalatorii comune și anticorpi alergen-specifici în sânge. IgE alergen-specifice sunt prezente la 30–40% din populația Marii Britanii și nivelurile crescute de IgE serice sunt asociate cu hiperreactivitatea bronșică și prevalența astmului. Nivelurile de IgE serice totale sunt influențate de mai mulți factori genetici și de mediu.

Factorii genetici

Nu există o genă singulară pentru astm, ci mai multe care, în combinație cu factorii de mediu, par a influența apariția bolii. Acestea includ gene ce influențează producția de citokine și IgE.

Factorii de mediu

Expunerea timpurie a copilului la alergene și fumatul matern au o influență majoră asupra producției de IgE. O mare atenție este acordată rolului bacteriilor intestinale și al infecțiilor din copilărie în modelarea

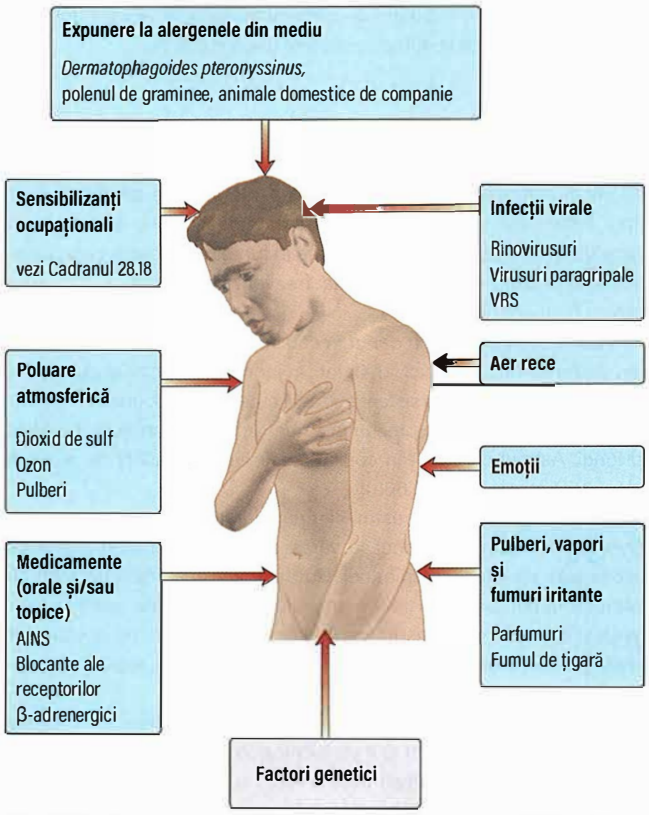


Fig. 28.18 Cauzele și factorii declanșatori ai astmului. AINS, antiinflamatorii nesteroidiene; VRS, virusul respirator sincițial.

sistemului imun la începutul vieții. S-a sugerat că petrecerea copilăriei într-un mediu relativ „curat" poate predispune la un răspuns de tip IgE la alergene („ipoteza igienei"). În antiteză, creșterea într-un mediu mai „maculat" poate permite sistemului imun să evite dezvoltarea răspunsurilor de tip alergic, iar expunerea timpurie la ingestia și inhalarea de produși ai microorganismelor, precum este întâlnită în comunitățile cu ferme de animale și în țările în curs de dezvoltare, poate reduce riscul copiilor de a deveni alergici și/sau de a dezvolta astm.

Alergenele implicate în astmul alergic sunt similare cu cele implicate în rinită, deși polenurile sunt relativ mai puțin implicate în astm. Majoritatea bolnavilor cu astm alergic sunt sensibilizați la alergenele acarienilor din praful de casă. Alergia la gândacii de bucătărie a fost implicată în astm la copiii din zonele urbane în SUA, în timp ce alergenele de la animalele de companie cu blană (în special pisici) devin o cauză din ce în ce mai frecventă. Sporii fungilor de *Aspergillus fumigatus* cauzează o gamă de afecțiuni pulmonare, inclusiv astm (vezi p. 993).

Factorii declanșatori

Sensibilizanții ocupaționali

Peste 250 de materiale regăsite la locul de muncă pot cauza astm ocupațional, care însumează până la 15% din totalul cazurilor de astm (**Cadranul 28.18**). Acestea sunt recunoscute ca boli profesionale în Marea Britanie și pacienții ce au fost angajați cu carte de muncă sunt eligibili pentru despăgubiri, dacă aplică în termen de 10 ani de la părăsirea locului de muncă în care s-a instalat astmul.

Astmul poate fi cauzat de:

- compuși cu greutate moleculară mică, ex. produși chimici reactivi precum izocianații și anhidridele acide care se atașează prin legături chimice de celulele epiteliale pe care le activează, și care de asemenea furnizează haptene recunoscute de limfocitele T.

? Cadranul 28.18 Astmul ocupațional

Cauză	Sursă/ocupație
Greutate moleculară mică (independente de IgE))	
Izocianați	Lacuri de poliuretan Învelișuri industriale Vopsele tip spray
Fumuri de colofon	Sudură Industria electronicelor
Praf de lemn (rumeguș)	
Medicamente	
Înălbitori și coloranți	
Săruri metalice complexe, ex. nichel, platină, crom	
Greutate moleculară mare (asociate cu IgE)	
Alergene de la animale și insecte	Fermieri, muncitori în industria de procesare a păsărilor și fructelor de mare; lucrători din laboratoare
Antibiotice	Asistenți medicali, industria sanitară
Latex	Personalul sanitar
Enzime proteolitice	Fabricarea (nu utilizarea) pudrelor „biologice" de curățare
Săruri complexe de platină	Purificarea metalelor
Anhidride acide și agenți de întărire a poliaminelor	Învelișuri industriale
Anhidride acide și agenți de întărire a poliaminelor	Învelișuri industriale

- compuși cu greutate moleculară mare, ex. făină, pulberi organice și alte molecule proteice de mari dimensiuni ce implică anticorpi IgE specifici.

Fumatul crește riscul de a dezvolta unele forme de astm ocupațional. Procentul de angajați care dezvoltă astm ocupațional depinde în principal de nivelul de expunere. Izolarea corectă a proceselor industriale sau ventilația corespunzătoare reduc riscul în mare măsură. Indivizii atopici dezvoltă astm ocupațional mai repede când sunt expuși la agenți ce cauzează formarea de anticorpi IgE specifici. Indivizii nonatopici pot de asemenea dezvolta astm dacă sunt expuși la astfel de agenți, însă după o perioadă mai îndelungată de expunere.

Factori nespecifici

Din cauza HRB, pacienții cu astm vor reacționa la o gamă largă de stimuli nespecifici direcți și indirecți, precum și la alergene specifice.

Aerul rece și efortul fizic

Majoritatea astmaticilor prezintă wheezing după efort fizic îndelungat sau după inhalarea de aer uscat și rece. În mod caracteristic, simptomele nu apar în timpul efortului, ci după. Wheezing-ul indus de efort este generat de eliberarea de histamină, prostaglandine (PG) și leucotriene (LTs) din mastocite, precum și prin stimulare nervoasă reflexă.

Poluarea atmosferică și particulele, vaporii și fumurile iritante

Mulți pacienți cu astm suferă de agravarea simptomelor la expunerea la fumul de țigară, gaze de eșapament, solvenți, parfumuri puternice sau concentrații crescute de pulberi aeriene. Epidemii majore au fost înregistrate în perioadele de eliberare în aer de cantități mari alergene, iar numărul de exacerbări astmatice crește în timpul episoadelor de poluarea atmosferică din timpul verii sau iernii asociate cu inversiunile termice: în prezența concentrațiilor crescute de ozon, pulberi și NO_2 în timpul verii și respectiv pulberi, NO_2 și SO_2 în timpul iernii.

Dieta

Aportul crescut de fructe și legume proaspete s-a demonstrat a avea rol protector, posibil datorită aportului crescut de antioxidanți și alte

molecule protectoare precum flavonoizii. Variațiile genetice ale enzimelor antioxidante se asociază cu forme mai severe de astm.

Emoțiile

Factorii emoționali influențează astmul atât în manieră acută cât și cronică, dar nu există dovezi conform cărora pacienții astmatici ar prezenta mai multe tulburări psihologice față de populația non-astmatică. Este de înțeles că pacienții cu risc crescut de exacerbări amenințătoare de viață sunt mai anxioși.

Medicamente

AINS. AINS, și în principal aspirina și derivații de acid propionic precum indometacina și ibuprofenul, sunt implicate ca factori declanșatori ai astmului la aproximativ 5% din pacienți. Intoleranța la AINS este prevalentă în special la cei care asociază polipoză nazală și astm, și este deseori asociată cu rinită și eritem tranzitoriu după expunerea la medicament.

Beta-blocantele. Căile aeriene au o inervație parasimpatică directă, care tinde să producă bronhoconstricție. Nu există inervație simpatică directă a musculaturii netede bronșice, așa că antagonizarea bronhoconstricției induse parasimpatic este strict dependentă de adrenalina (epinefrina) circulantă ce acționează prin intermediul receptorilor β_2-adrenergici de la suprafața celulelor musculare netede. Inhibarea acestui efect de către medicamentele blocante neselective ale receptorilor β-adrenergici, precum propanololul, duce la bronhoconstricție și obstrucție bronșică difuză, însă doar la subiecții astmatici. Blocanții selectivi β_1-adrenergici, precum atenololul, pot de asemenea să inducă exacerbări astmatice.

Tablou clinic

Principalele simptome ale astmului sunt atacurile de wheezing și dispneea episodică. Simptomele se agravează de obicei în timpul nopții, în special în astmul necontrolat. Tusea este un simptom frecvent ce uneori predomină, în special la copii, la care tusea nocturnă poate fi simptomul de debut. Episoadele de astm variază mult ca frecvență și durată și pot fi precipitate de o largă varietate de factori declanșatori (vezi **Fig. 28.18**). Astmul este o cauză majoră de alterare a calității vieții și are un impact asupra muncii și recreerii, afectând atât activitățile fizice cât și starea emoțională.

Investigații diagnostice

Nu există niciun test singular suficient de fiabil pentru a diagnostica toți pacienții cu astm.

Explorări funcționale pulmonare

Măsurătorile ***debitului expirator de vârf*** **(PEF, peak expiratory flow)** efectuate la trezire, înainte de administrarea unui bronhodilatator, înainte de culcare și după administrarea unui bronhodilatator sunt foarte utile pentru demonstrarea variabilității limitării fluxului de aer ce definește boala (vezi **Fig. 28.13** și **28.14**). Variația diurnă a PEF reprezintă un indicator bun al activității astmului și este utilă în evaluarea pe termen lung a bolii și a răspunsului acesteia la tratament.

Spirometria este utilă, în special în evaluarea reversibilității obstrucției căilor aeriene. Diagnosticul de astm poate fi pus prin demonstrarea unei creșteri mai mari de 15% a volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS) sau a PEF după administrarea pe cale inhalatorie a unui bronhodilatator. Testul de difuziune a monoxidului de carbon (CO) are valori normale în astm.

Testul de provocare bronșică cu histamină sau metacolină

A fost prezentat la pagina 945.

Tratamentul de probă cu corticosteroizi

Toți pacienții care prezintă obstrucție bronșică difuză severă, ar trebui primească un tratament formal de probă cu corticosteroizi. Se administrează prednison oral 30 mg zilnic timp de 2 săptămâni, cu măsurarea funcției pulmonare înainte cât și imediat după cură. O ameliorare substanțială a VEMS (>15%) confirmă prezența unei componente reversibile și prezice un răspuns favorabil la administrarea corticosteroizilor inhalatori. Dacă durata curei este de 2 săptămâni sau mai puțin, corticosteroizii orali se pot opri brusc fără scăderea treptată a dozei, iar la cei cu răspuns favorabil trebuie înlocuiți cu corticosteroizi inhalatori.

Oxidul nitric din aerul expirat

Acest test măsoară inflamația căilor aeriene și reprezintă un indice al răspunsului la corticosteroizi; este utilizat pentru evaluarea eficienței corticoterapiei.

Teste sanguine și din spută

Pacienții cu astm prezintă uneori un nivel crescut al eozinofilelor în sângele periferic (>0,4 × 10^3/μL), însă eozinofilia sputei are o specificitate diagnostică mai mare.

Radiografia toracică

Nu există elemente diagnostice pentru astm pe radiografia toracică, deși hiperinflația este caracteristică episoadelor acute sau în formele cronice severe de boală. Radiografia toracică poate fi utilă pentru excluderea unui pneumotorax, ce poate apărea ca o complicație, sau pentru detecția infiltratelor pulmonare asociate aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Testele cutanate

Testele cutanate prick ar trebui efectuate în toate cazurile de astm pentru a ajuta la identificarea factorilor declanșatori alergici. IgE alergen-specifice pot fi măsurate în ser dacă nu sunt disponibile facilități pentru efectuarea testelor cutanate prick, pacientul ia medicație antihistaminică sau nu sunt disponibile extracte alergenice adecvate.

Testele de provocare alergenică

Provocarea alergenică inhalatorie este un instrument util de cercetare; este necesară în investigarea pacienților cu suspiciune de astm ocupațional, dar nu și în formele obișnuite de boală.

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt de a:

- elimina simptomele
- restabili funcția pulmonară normală sau la cele mai bune valori posibile
- reduce riscul de exacerbări severe
- permite o creștere normală a copiilor
- reduce la minim absenteismul de la școală sau de la locul de muncă.

Asta presupune:

- educația pacientului și a familiei cu privire la astm
- participarea pacientului și a familiei în tratament
- evitarea cauzelor cunoscute pe cât posibil
- utilizarea celei mai scăzute doze eficace din medicațiile adecvate pentru a minimiza efectele secundare pe termen scurt și lung.

Mulți astmatici se alătură unor grupuri de suport pentru a-și îmbunătăți înțelegerea asupra bolii și pentru a-și ameliora încrederea de sine și condiția fizică.

Controlul factorilor externi

Dacă sunt identificați factori declanșatori alergenici specifici, aceștia trebui evitați pe cât posibil. Imunoterapia sublinguală (SLIT, sublingual imunotherapy) cu acarieni din praful de casă a arătat o reducere a numărului de exacerbări astmatice la copii, dar nu este recomandată la adulți. Fumatul activ și pasiv ar trebui evitat, la fel și medicamentele beta-blocante sub formă de comprimate sau picături oculare. Pacienții cu intoleranță la aspirină trebuie să evite AINS, deși ar putea tolera

Cadranul 28.19 Terapia inhalatorie pentru astm

Pacienții ar trebui să fie învățați să utilizeze dispozitivele inhalatorii, iar tehnica lor ar trebui verificată periodic.

Utilizarea inhalatorului cu doze măsurate (MDI, metered-dose inhaler)

1. Recipientul este agitat
2. Pacientul expiră până la capacitatea reziduală funcțională (nu până la volumul rezidual) adică expir normal.
3. Piesa bucală a dispozitivului este poziționată în gura deschisă.
4. Pacientul simultan inspiră rapid și activează dispozitivul.
5. Inspirul este continuat până la capăt.
6. Pacientul își ține respirația timp de 10 secunde dacă este posibil. Chiar și cu o tehnică bună, doar 15% din conținut este inhalat, iar 85% se depune pe peretele faringelui și ulterior este înghițit.

Camere de inhalare (Spacers)

Sunt conuri sau sfere de plastic inserate între gura pacientului și dispozitivul inhalator. Unele dispozitive inhalatorii conțin o cameră de inhalare încorporată. Sunt concepute pentru a reduce viteza particulelor astfel încât se reduce cantitatea de medicament care se depune la nivelul gurii. Camerele de inhalare reduc de asemenea și necesitatea coordonării între activarea dispozitivului și inspir. Sunt utile pentru copii și vârstnici și reduc riscul de candidoză.

inhibitorii de ciclo-oxigenază-2 (COX-2). În jur de o treime din indivizii cu sensibilizare la agenți ocupaționali ar putea fi vindecați dacă ar evita permanent expunerea.

Tratamentul medicamentos

Elementul central în tratamentul astmului este utilizarea agenților terapeutici inhalatori, livrați sub formă de aerosoli sau pulberi direct în plămâni (**Cadranul 28.19**). Avantajul acestei metode de administrare este că medicamentele sunt livrate direct la nivelul căilor aeriene și evită prim-pasajul metabolic prin ficat; în acest mod sunt necesare doze mai reduse și efectele secundare sistemice sunt reduse la minim. Pentru a-i ajuta pe cei ce nu pot sincroniza activarea dispozitivului cu aerosoli cu inspirul, au fost dezvoltate mai multe dispozitive activate de inspir sau cu pulbere uscată. Capacitatea pacienților de a utiliza aceste dispozitive variază și ar trebui acordată atenție selectării dispozitivului potrivit, precum și instruirii în vederea utilizării adecvate a acestuia.

Au fost publicate mai multe ghiduri naționale și internaționale în ceea ce privește tratamentul astmului (**Fig. 28.19**), având la bază trei principii:

- Astmul ar trebui să fie auto-gestionat de către pacient, cu monitorizare regulată utilizând un PEFmetru și un plan terapeutic in-

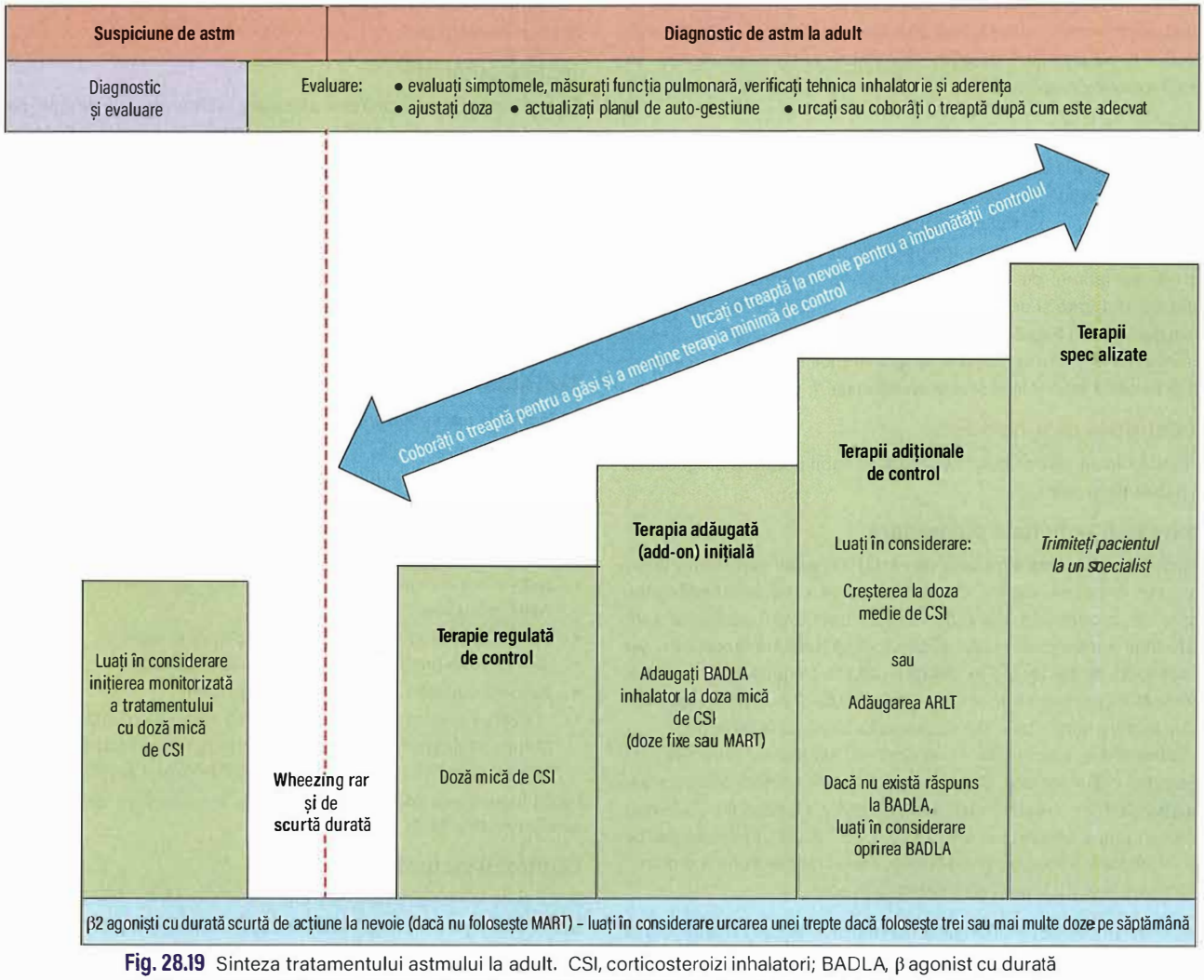


Fig. 28.19 Sinteza tratamentului astmului la adult. CSI, corticosteroizi inhalatori; BADLA, β agonist cu durată lungă de acțiune; ARLT, antagonist ai receptorului de leucotriene; MART (maintenance and reliever therapy), terapie de control și salvare. *(Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. SIGN158: British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. SIGN/BTS 2019; Fig. 2, p. 80.)*

dividual care este discutat cu fiecare pacient în parte și ulterior scris.

- Astmul este o boală inflamatorie, astfel că terapia antiinflamatorie (de control) ar trebui inițiată, chiar și în formele ușoare.
- Bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune (ex. salbutamol și terbutalină) ar trebui folosite doar pentru ameliorarea simptomelor încă persistente. Folosirea crescândă a medicației bronhodilatatoare pentru ameliorarea simptomelor din ce în ce mai frecvente este un indicator de deteriorare a bolii.

O listă a medicamentelor utilizate în astm este prezentată în **Cadranul 28.20**. Acestea se administrează în trepte terapeutice, cum este arătat în **Fig. 28.19**.

Agoniști ai receptorilor beta$_2$-adrenergici

Beta$_2$-agoniștii prezintă selectivitate pentru tractul respirator și nu stimulează receptorii β_1-adrenergici de la nivel miocardului. Aceste medicamente relaxează fibrele musculare netede bronșice și sunt foarte eficace în ameliorarea simptomelor, dar nu influențează inflamația bronșică subiacentă.

- ***β2-agoniștii cu durată scurtă de acțiune (BADSA)***, precum salbutamol de 100 µg sau terbutalină de 250 µg se pot administra la nevoie, iar prescripția ar trebui să fie de „două pufuri la nevoie".
- ***β$_2$-agoniștii cu durată lungă de acțiune (BADLA)***, precum salmeterol sau formoterol, au o durată de acțiune de până la 12 ore la administrarea pe cale inhalatorie, și ca urmare se prescriu o dată sau de două ori pe zi. Ar trebui utilizați în combinații cu doze fixe cu un corticosteroid inhalator (ex. salmeterol/fluticazonă și formoterol/budesonid) în același dispozitiv inhalator.

Astmaticii cu formele cele mai ușoare și simptome intermitente sunt singurii care ar trebui să primească monoterapie cu BADSA. Corticoterapia inhalatorie trebuie inițiată la orice pacient astmatic care utilizează β_2-agoniști mai mult de trei ori pe săptămână.

Corticosteroizii inhalatori

Toți pacienții care prezintă simptome persistente regulate (chiar și ușoare) necesită tratament cronic cu corticosteroizi inhalatori. Dipropionatul de beclometazonă (BDP, beclomethasone dipropionate) este cel mai utilizat corticosteroid inhalator și este disponibil în doze de 50, 100, 200 și 250 µg per puff. Alți corticosteroizi inhalatori includ budesonidul, propionatul de fluticazonă, furoatul de fluticazonă, furoatul de mometazonă și triamcinolonul.

Efectele secundare ale corticosteroizilor inhalatori cuprind candidoza orală și disfonia și de aceea pacienții trebuie instruiți să-și clătească gura după utilizarea inhalatorului. Apariția cataractei subcapsulare este rară, dar poate fi întâlnită la vârstnici. Osteoporoza este mai puțin probabilă decât în cazul steroizilor orali, dar poate apărea la doze mari de corticosteroizi inhalatori (beclometazonă sau budesonid >800 µg zilnic). La copii, corticosteroizii inhalatori în doză mai mare de 400 µg pe zi, au fost asociați cu întârzierea creșterii pe termen scurt, dar înălțimea finală nu a fost afectată. Doza de corticosteroid inhalator ar trebui redusă pe o treaptă inferioară odată ce astmul este controlat.

Cadranul 28.20 Medicamente utilizate în astm

Medicație de salvare cu durată scurtă de acțiune
- β_2 agoniști inhalatori (ex. salbutamol (albuterol în SUA), terbutalină)

Medicație de salvare cu durată lungă de acțiune/medicație de control
- β_2 agoniști inhalatori cu durată lungă de acțiune (ex. salmeterol, formoterol)
- Corticosteroizi inhalatori (ex. beclometazonă, budesonid, fluticazonă)
- Combinații de β_2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid inhalator (ex. salmeterol și fluticazonă)
- Cromoglicat disodic
- Antagoniști ai leucotrienelor (ex. montelukast, zafirlukast, zileuton)

Alți agenți cu acțiune bronhodilatatoare
- Anticolinergice inhalatorii (ex. ipratropium, oxitropium, aclidinium)
- Preparate de teofilină
- Corticosteroizi orali (ex. prednison 40 mg zilnic)

Agenți antiinflamatori ce permit scăderea necesarului de corticosteroizi
- Metotrexat
- Ciclosporină
- Imunoglobuline intravenoase
- Anticorp monoclonal anti-IgE – omalizumab
- Etanercept, infliximab, lebrikizumab

Corticosteroizii orali și agenții imunosupresori alternativi

Corticototerapia orală este necesară atât în exacerbările acute, cât și în tratamentul de lungă durată când alte regimuri terapeutice nu au reușit să controleze simptomele. Doza ar trebui să fie cât mai mică posibil pentru a minimiza efectele secundare. Efectul tratamentului de scurtă durată cu 30 mg de prednison zilnic este ilustrat în **Fig. 28.14**. Unii pacienți necesită tratament continuu cu corticosteroizi orali. Ocazional, doze mici de metotrexat sau ciclosporină sunt utilizate pentru reducerea dozelor de corticosteroizi orali în anumite cazuri de astm cortico-dependent, dar terapia biologică cu anticorpi monoclonali este acum preferată la acești pacienți.

Antagoniștii receptorilor pentru leucotriene

Această clasă de medicamente antiastmatice țintește receptorul cisteinil LT1. Montelukast, pranlukast (disponibil doar în Asia de Sud-est) și zafirlukast se administrează oral și sunt eficiente într-o sub-populație de pacienți astmatici. Totuși, nu poate fi prezis care pacienți vor avea un beneficiu; un tratament de probă de 4 săptămâni cu antagoniști ai receptorilor de leucotriene (ARLT) este recomandat înainte de a lua decizia de a continua sau nu această terapie. ARLT ar trebui să fie încercați la orice pacient cu astm necontrolat cu doze mici-moderate de corticosteroizi inhalatori; efectul lor este aditiv cu cel al BADLA. ARLT sunt utili în special la pacienții cu astm cu intoleranță la aspirină. Deoarece se administrează per os, sunt utile la pacienții cu astm asociat cu rinită și la copiii mici cu astm și/sau wheezing post-viral.

Bronhodilatatoare anticolinergice

Receptorii colinergici muscarinici se găsesc la nivelul tractului respirator; căile aeriene mari prezintă în principal receptori M_3, în timp ce țesutul pulmonar periferic prezintă receptori M_3 și M_1 (vezi p. 931). Ipratropium este un anticolinergic cu durată scurtă de acțiune administrat prin nebulizare, utilizat în exacerbările astmatice acute severe (**Cadranul 28.21**). Anticolinergicele inhalatorii cu durată scurtă de acțiune nu aduc niciun beneficiu pacienților cu astm care nu este controlat cu terapia standard. Anticolinergicele cu durată lungă de acțiune (tiotropium, aclidinium) pot fi încercate în cazurile mai severe.

Medicamente antiinflamatorii

Cromoglicatul disodic și nedocromilul sodic previn activarea multor celule inflamatorii, în special a mastocitelor, a eozinofilelor și a celulelor epiteliale, dar nu și a limfocitelor, prin blocarea unui anumit canal de clor, ce are drept consecință oprirea influxului de calciu. Aceste medicamente sunt eficiente la pacienții cu forme mai ușoare de boală, dar nu sunt utilizate în mod obișnuit.

Anticorpii monoclonali

Omalizumab, un anticorp monoclonal umanizat recombinant anti-IgE, leagă moleculele de IgE libere și scade numărul și activitatea mastocitelor și bazofilelor. Se administrează subcutanat la fiecare 2–4 săptămâni, în funcție de nivelul IgE serice totale și de greutatea corporală. Deși scump, este cost-eficace în cazul pacienților cu exacerbări frecvente ce necesită corticosteroizi orali. Mepolizumab, reslizumab și benralizumab sunt anticorpi monoclonali mai noi ce

acționează împotriva interleukinei-5 (IL-5) sau a receptorului acesteia. Li s-a demonstrat eficiența în astmul eozinofilic și, similar omalizumab, sunt cost-eficace în cazul pacienților care prezintă exacerbări recurente în ciuda terapiei cu doze mari de corticosteroid inhalator.

Momentan, sunt în curs de dezvoltare o gamă largă de alte terapii cu anticorpi monoclonali împotriva citokinelor Th2 precum limfopoietina stromală timică, considerate a fi importante în patogenia astmului.

Antibiotice

Nu prea există dovezi conform cărora antibioticele ar aduce vreun beneficiu în tratamentul pacienților cu astm acut. În timpul exacerbărilor acute pacienții pot prezenta expectorație galbenă sau verde ce conține eozinofile și celule epiteliale. Acest lucru se datorează mai degrabă unei infecții virale decât uneia bacteriene și antibioticele nu sunt necesare.

Există dovezi contradictorii în ceea ce privește tratamentul de lungă durată al astmului sever cu macrolide, mai exact cu azitromicina, care are efect atât antiinflamator cât și antibacterian.

Termoplastia bronșică

Termoplastia bronșică este o manieră nouă de abordare a pacienților cu astm persistent moderat-sever. Această procedură bronhoscopică utilizează curentul de radiofrecvență pentru a încălzi peretele bronșic și reduce masa de țesut muscular neted, reducând astfel bronhoconstricția. Aceasta metodă terapeutică este în curs de evaluare.

Exacerbările astmatice

Deși pot apărea spontan, exacerbările astmatice sunt cel mai frecvent cauzate de lipsa aderenței la tratament, infecții cu virusuri respiratorii asociate cu rinita acută banală sau expunerea la un alergen sau un medicament declanșator, ex. un AINS. Pacientul ar trebui să aibă pe cât posibil un plan personalizat scris, pe care să-l poată pune în aplicare în anticiparea sau la începutul unei exacerbări, și care să includă și inițierea precoce a unei cure scurte de corticosteroizi orali. Dacă PEF este >150 L/min, pacienții se pot ameliora major cu terapie prin nebulizare și pot să nu necesite internarea în spital. Tratamentul de fond ar trebui escaladat cu includerea unei cure de 2 săptămâni cu 30–60 mg de prednison, urmată de substituirea cu un corticosteroid inhalator. Curele scurte de prednison pot fi oprite brusc fără scăderea treptată a dozelor.

Exacerbarea astmatică severă

Termenul de exacerbare astmatică severă este utilizat pentru a descrie o exacerbare a astmului care nu a fost controlată de utilizarea medicației standard.

Pacienții cu exacerbare astmatică severă au următoarele caracteristici:

- incapacitatea de a termina o propoziție în timpul unei singure respirații
- frecvența respiratorie ≥25 respirații/min
- tahicardie ≥110/min (pulsul paradoxal nu este util, fiind prezent în doar 45% din cazuri)
- un PEF de 33–50% din valoarea prezisă sau valoarea individuală maximală cea mai bună.

Manifestările unei ***exacerbări amenințătoare de viață*** sunt:

- silențium respirator, cianoză sau respirație superficială
- epuizare sau alterarea stării de conștiență
- bradicardie, hipotensiune sau aritmii
- un PEF <33% din valoarea prezisă sau valoarea personală cea mai bună (aproximativ 150 L/min la adulți) sau S_pO_2 < 92%.

Analiza gazelor sanguine trebuie întotdeauna efectuată la pacienții astmatici ce necesită spitalizare, cu atenție deosebită acordată P_aCO_2. ***Pulsoximetria*** este utilă în monitorizarea saturației oxigenului pe timpul internării și poate reduce nevoia de puncții arteriale repetate.

Caracteristicile care indică ***o exacerbare amenințătoare de viață foarte severă*** sunt:

- o P_aCO_2 crescută >45 mmHg (>6 kPa)
- hipoxemie severă: P_aO_2 <60 mmHg (<8 kPa) în pofida oxigenoterapiei
- un pH arterial scăzut sau în scădere.

Tratamentul (vezi **Cadranul 28.21**) constă în administrarea prin nebulizare de bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune; nebulizarea cu antimuscarinice (ex. bromura de ipratropium) poate de asemenea fi utilă. Hidrocortizonul intravenos ar trebui administrat în paralel cu prednison oral (40–60 mg zilnic). Dacă simptomele nu sunt controlate, se va lua în considerare administrarea unei doze unice de sulfat de magneziu intravenos (1,2–2 g în perfuzie timp de 20 min).

Poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă de β2-agoniști sau a aminofilinei. Ventilația mecanică este necesară la pacienții care se deteriorează în pofida acestui tratament inițial. O radiografie pulmonară este utilă pentru excluderea unui pneumotorax sau a altei cauze de dispnee.

Lecturi suplimentare

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343–373.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. *SIGN 153: British Guideline on the Management of Asthma.* SIGN/BTS 2016; https://www.brit-thoracic.org.uk/.

Wong GWK. How should we treat patients with mild asthma? *N Engl J Med* 2019; 380:2064–2066.

Bronșita acută

Bronșita acută la subiecții anterior sănătoși este deseori virală. Infecția bacteriană cu *S. pneumoniae* sau *H. influenzae* este o consecință

Cadranul 28.21 Tratamentul exacerbării astmatice severe

Acasă

1. Pacientul este evaluat. Tahicardia, frecvența respiratorie înaltă și incapacitatea de a termina propoziții indică o exacerbare severă.
2. Dacă debitul expirator de vârf (PEF) este <150 L/min (la adult), ar trebui solicitată o ambulanță.
3. Se administrează 5 mg de salbutamol sau 10 mg de terbutalină prin nebulizare
4. Se administrează 200 mg hidrocortizon i.v.
5. Se administrează oxigen 40–60% dacă este disponibil.
6. Se administrează 60 mg de prednison oral.

În spital

1. Pacientul este re-evaluat.
2. Se administrează oxigen 40–60%.
3. Se măsoară PEF și saturația oxigenului.
4. Se repetă nebulizarea cu 5 mg de salbutamol sau 10 mg de terbutalină și ulterior se administrează la fiecare 4 ore.
5. Se asociază bromură de ipratropium 0.5 mg prin nebulizare la salbutamol/terbutalină.
6. Se administrează hidrocortizon 200 mg i.v.
7. Se continuă administrarea de prednison oral cu 40–60 mg pe zi pentru cel puțin 5 zile.
8. Se măsoară gazele sanguine; dacă PaCO2 este >60 mmHg (8 kPa), ventilația mecanică poate fi necesară.
9. Se efectuează o radiografie pulmonară pentru a exclude un posibil pneumotorax.
10. Dacă nu apare o ameliorare, se administrează 1,2–2 g sulfat de magneziu i.v. în 20 de minute.
11. În absența unei ameliorări, se realizează transferul de urgență în unitatea de terapie intensivă.

obișnuită a infecțiilor virale, și este mai frecvent întâlnită la fumători și la pacienții cu BPOC.

Boala începe cu o tuse neproductivă, iritativă, asociată cu un disconfort retrosternal. Se pot asocia senzația de constricție toracică, wheezing și dispnee. Ulterior tusea devine productivă, cu expectorație galbenă sau verde. Apar febra ușoară și leucocitoza cu neutrofilie; la auscultație se pot decela raluri sibilante și rare raluri crepitante. La adulți anterior sănătoși boala se ameliorează spontan în 4–8 zile fără semne de severitate.

Antibioticele sunt adesea administrate (ex. amoxicilină 250 mg de trei ori pe zi), dar nu se cunoaște dacă accelerează recuperarea la indivizii anterior sănătoși, și în majoritatea cazurilor acestea nu ar trebui prescrise.

Bronșita cronică

Bronșita cronică, unul din sindroamele clinice de BPOC (vezi secțiunea următoare), este definit clasic prin tuse productivă zilnică timp de 3 luni pe an în 2 ani consecutivi.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Definiție

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) a fost definită drept „o afecțiune caracterizată prin obstrucția difuză a căilor aeriene care nu este complet reversibilă. Obstrucția este de obicei progresivă și se asociază cu un răspuns inflamator anormal al plămânilor la particule și gaze nocive". BPOC este un diagnostic general care cuprinde o varietate de sindroame clinice (emfizem pulmonar, boala căilor aeriene mici și bronșita cronică) asociate cu obstrucția difuză a căilor aeriene și distrugerea parenchimului pulmonar. Consecințele acestora sunt hiperinflația pulmonară, dezechilibrul ventilație/perfuzie, creșterea travaliului respirator și dispneea.

BPOC se asociază frecvent cu multiple comorbidități precum boala cardiacă ischemică, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă și cancerul, sugerând faptul că ar putea face parte dintr-un proces inflamator sistemic generalizat.

Epidemiologie și etiologie

BPOC este cauzată de expunerea pe termen lung la particule și gaze nocive. Fumatul de țigarete este responsabil de peste 90% din cazuri în țările dezvoltate. În țările în curs de dezvoltare, alți factori sunt de asemenea implicați, precum inhalarea fumului rezultat din arderea combustibililor din biomasă și prepararea hranei în încăperi cu ventilație inadecvată. Doar 10-20% dintre fumători dezvoltă BPOC, ceea ce sugerează existența unei predispoziții individuale subiacente.

Efectul altor potențiali factori etiologici, cum ar fi urbanizarea, poluarea aerului, statutul socioeconomic și ocupația, este greu de separat de cel al fumatului. Câteva studii pe animale sugerează dieta ca fiind un potențial factor de risc pentru BPOC, dar acest lucru nu a fost demonstrat la oameni.

Povara economică a BPOC este considerabilă. În Marea Britanie, BPOC este responsabilă anual de aproximativ 18 milioane de zile de concediu medical la bărbați și 2,1 milioane la femei, reprezentând aproximativ 7% din numărul total de zile de concediu medical. Cu toate acestea, numărul internărilor în spital pentru BPOC în Marea Britanie a scăzut constant de la mijlocul anilor 1980.

Fiziopatologie

Din punct de vedere histopatologic, se observă inflamația căilor aeriene și modificări structurale ale căilor aeriene și ale parenchimului pulmonar.

Modificările structurale

Din punct de vedere structural se pot observa emfizem și afectarea căilor aeriene mici, cu o creștere a numărului de celule caliciforme în

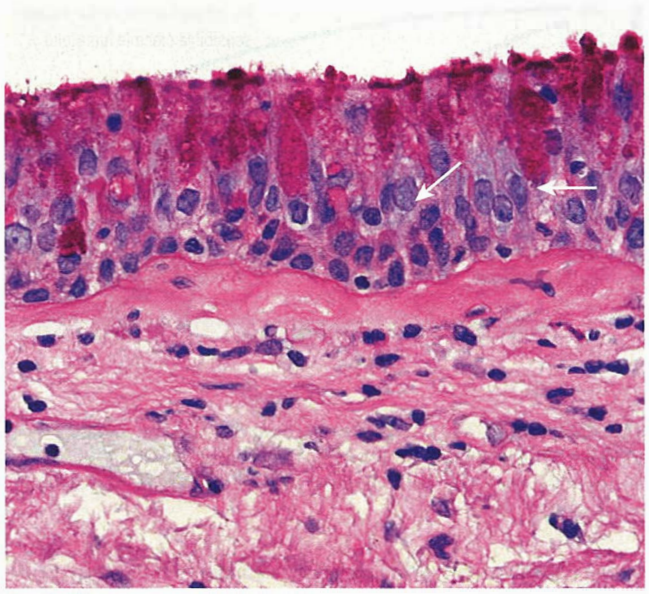


Fig. 28.20 Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC). Secțiune prin mucoasa bronșică colorată pentru glandele mucoase cu acid periodic–Schiff (PAS, periodic acid–Schiff) care arată o creștere a numărului de celule caliciforme secretoare de mucus (săgeți). *(Prin amabilitatea Dr J Wilson and Dr S Wilson, University of Southampton.)*

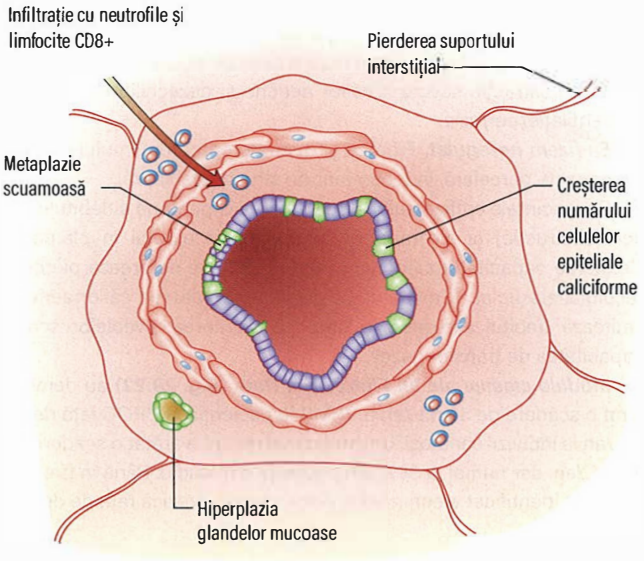


Fig. 28.21 Modificări histopatologice ale căilor aeriene în bronhopneumopatia obstructivă cronică.

mucoasa bronșică, ceea ce poate duce la apariția bronșitei cronice (**Fig 28.20** și **28.21**). Consecința fiziopatologică a acestor modificări este dezvoltarea obstrucției difuze a căilor aeriene.

Din punct de vedere histopatologic se observă modificări atât de inflamație acută, cât și cronică; biopsiile endobronșice arată predominanța neutrofilelor, limfocitelor predominant CD8 și a macrofagelor. Aceasta inflamație cronică duce la cicatrizarea și fibroza căilor aeriene mici. În plus, se observă distrugerea pereților alveolari, ceea ce duce la emfizem. Fenotipul BPOC va fi diferit în funcție de predominanța bolii căilor aeriene mici, emfizemului sau bronșitei cronice.

Emfizemul

Emfizemul este definit ca distensia anormală și permanentă a spațiilor aeriene aflate distal de bronhiola terminală, asociată cu distrugerea

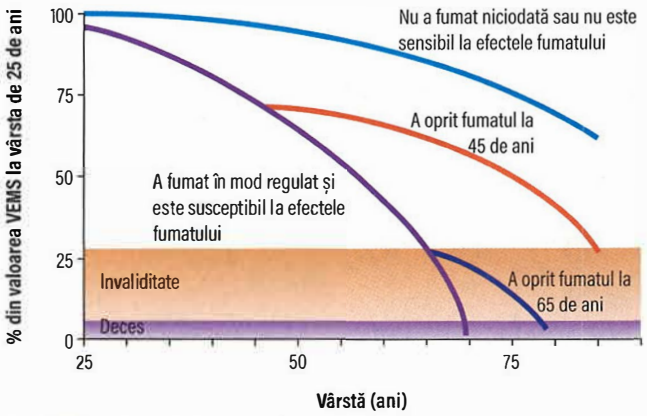


Fig. 28.22 Influența fumatului asupra obstrucției difuze a căilor aeriene. VEMS, volumul expirator maxim în prima secundă. *(Din Fletcher CM, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1:1645.)*

pereților acestor spații. Clasificarea emfizemului se face în funcție de distribuție:

- ***Emfizem centro-acinar.*** Distensia și distrugerea țesutului pulmonar se concentrează în jurul bronhiolei terminale, în timp ce ductele alveolare și alveolele mai distale tind să-și păstreze arhitectura. Este cea mai frecventă formă de emfizem.
- ***Emfizem pan-acinar.*** Este mai puțin frecvent dar se asociază cu deficitul de α1-antitripsină (vezi mai jos). Distensia și distrugerea țesutului pulmonar afectează întregul acin, iar în formele severe întreg plămânul este doar o colecție de bule. Consecințele sunt obstrucția severă a căilor aeriene și dezechilibrul sever de ventilație/perfuzie.
- ***Emfizem neregulat.*** Fibroza și distrugerea parenhimului pulmonar este parcelară, independent de structura acinară.

Consecințele emfizemului sunt limitarea expiratorie a debitului de aer (obstrucție) și air-trapping (sechestrarea aerului în plămâni). Creșterea capacității pulmonare totale (CPT) se datorează pierderii reculului elastic al plămânului. Colabarea prematură a căilor aeriene limitează debitul expirator, în timp ce pierderea alveolelor scade capacitatea de transfer gazos.

Studiile clasice ale lui Fletcher și Peto (**Fig. 28.22**) au demonstrat o scădere de 50 mL/an a VEMS la pacienții cu BPOC față de 20 mL/an la indivizii sănătoși. Un studiu mai recent a arătat o scădere de 40 mL/an, dar numai la 38% din pacienții din studiu. Până în prezent nu a fost identificat vreun marker fiabil care să prezică rata de declin.

Patogenie

Fumatul de țigarete

Lavajul bronhoalveolar și biopsiile bronșice prelevate de la fumători arată un număr crescut de neutrofile. Aceste granulocite pot elibera elastaze și proteaze, dezechilibrul între activitatea proteazelor și antiproteazelor fiind factorul cauzal în dezvoltarea emfizemului.

Hipertrofia glandelor mucoase din căile aeriene mari este considerată un răspuns direct la efectul iritativ persistent al inhalării fumului de țigară. De asemenea, fumul de țigară are un efect nociv asupra surfactantului, favorizând hiperinflația pulmonară.

Infecțiile

Infecția respiratorie este deseori cauza precipitantă a exacerbărilor acute ale bolii. Este mai puțin evident dacă infecția este responsabilă pentru obstrucția progresivă a căilor aeriene ce caracterizează BPOC severă. Se recomandă utilizarea promptă a antibioticelor și vaccinarea de rutină antigripală și antipneumococică.

Cadranul 28.22 Testul de evaluare a BPOC (CAT, COPD Assessment Test)

Afirmație simptome minime	Punctaj	Afirmație simptome maxime	Scor
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5 6	Tușesc tot timpul	
Nu am deloc flegmă în piept	0 1 2 3 4 5 6	Pieptul meu este plin de flegmă	
Nu simt nicio tensiune în piept	0 1 2 3 4 5 6	Simt o tensiune puternică în piept	
Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, nu gâfâi	0 1 2 3 4 5 6	Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, gâfâi foarte mult	
Nu sunt limitat privind desfășurarea niciunei activități acasă	0 1 2 3 4 5 6	Sunt foarte limitat în privința activităților desfășurate acasă	
Am încredere să plec de acasă, în ciuda bolii mele pulmonare	0 1 2 3 4 5 6	Nu am deloc încredere să plec de acasă din cauza bolii mele pulmonare	
Dorm profund	0 1 2 3 4 5 6	Nu dorm profund din cauza bolii mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5 6	Nu am deloc energie	
Scor total			

(După Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J *2009; 34:648-654.)*

Deficitul de alfa$_1$-antitripsină

Alpha$_1$-antitripsina este un inhibitor de proteinază sintetizat la nivel hepatic; este secretată în circulația sistemică și ajunge în plămâni prin difuziune. Aici inhibă enzimele proteolitice precum elastaza neutrofilică, care sunt capabile să distrugă țesutul conjunctiv din pereții alveolari. În deficitul de α1-antitripsină, proteina se acumulează în ficat, ceea ce conduce la concentratii mici la nivel pulmonar.

Până în prezent s-au descris peste 75 de alele al genei α1-antitripsinei. Cele 3 fenotipuri principale sunt MM (normal), MZ (deficit heterozigot) și ZZ (deficit homozigot). Deficitul ereditar de α1-antitripsină este responsabil pentru 2% din cazurile de emfizem din Marea Britanie. Deficitul de α1-antitripsină poate determina și afectare hepatică (vezi p. 1302).

Tablou clinic

Simptome

Simptomele caracteristice ale BPOC sunt tusea productivă cu spută sero-mucoasă, wheezing-ul și dispneea. Pacienții sunt mai predispuși la infecții ale tractului respirator inferior. Efectele sistemice cuprind hipertensiunea arterială, osteoporoza, depresia, scăderea ponderală cu reducerea masei musculare și astenie fizică, precum și insuficiența cardiacă dreaptă.

Semne

În formele ușoare ale BPOC, semnele clinice pot fi absente, sau pot fi prezente raluri sibilante. În formele severe pacienții prezintă polipnee și expir prelungit. Se mai pot observa folosirea mușchilor respiratori accesori, tiraj intercostal inspirator și expir cu buze pensate (vezi p. 932). Distanța crico-sternală este redusă. Excursiile costale respiratorii sunt reduse, plămânii prezintă hiperinflație, iar matitatea normală cardiacă și hepatică este absentă.

Pacienții care își conservă răspunsul la CO_2 prezintă de obicei dispnee dar rareori cianoză. Insuficiența cardiacă și edemele sunt manifestări rare, cu excepția cazurilor în care sunt evenimente terminale. Prin contrast, pacienții care devin insensibili la variații ale CO_2 prezintă frecvent edeme și cianoză, dar nu și dispnee semnificativă. Cei cu hipercapnie pot prezenta vasodilatație periferică, puls amplu și asterixis (flapping tremor). Hipercapnia severă induce stare confuzională și somnolență progresivă. Edemul papilar poate fi prezent, dar nu este nici specific și nici sensibil pentru diagnosticul BPOC.

În formele avansate, pacienții pot dezvolta insuficiență respiratorie, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.

Diagnostic

Diagnosticul este cel mai frecvent clinic și se bazează pe istoricul de dispnee și tuse productivă la un fumător cronic. În absența istoricului de fumat, astmul este un diagnostic mai probabil, cu excepția cazurilor unde există antecedente familiale ce sugerează un deficit de α1-antitripsină.

Nu există manifestări clinice patognomonice. Pacientul poate prezenta semne de hiperinflație pulmonară și expir tipic cu buzele pensate. Pot fi prezente semne de hiperinflație (ex. dispariția matității hepatice la percuție), dar acestea pot fi întâlnite și în alte boli, cum ar fi astmul. În același timp, emfizemul centro-acinar poate fi prezent fără semne de hiperinflație. Toracele se poate deforma „în butoi", dar un aspect similar poate apărea datorită osteoporozei vertebrale la bărbații în vârstă fără emfizem.

Gradul de dispnee poate fi evaluat folosind scorul de dispnee MRC (Medical Research Council), în timp ce testul de evaluare a BPOC (CAT, COPD Assessment Test) este un instrument de evaluare a simptomelor de către pacient care cuantifică impactul bolii asupra sănătății și calității vieții pacienților (**Cadranul 28.22**).

Investigații

- ***Testele funcționale pulmonare*** arată obstrucție difuză a căilor aeriene (vezi **Fig. 28.23**). Raportul VEMS/CVF (indicele Tiffeneau) este scăzut și PEF este redus. Obstrucția este parțial reversibilă la mulți pacienți (de obicei o modificare a VEMS <15%). Volumele pulmonare pot fi normale sau crescute. Factorul de transfer gazos al monoxidului de carbon este scăzut în prezența unui grad semnificativ de emfizem.
- ***Radiografia toracică*** este adesea normală, chiar și în stadiile avansate ale bolii. Caracteristicile clasice sunt hiperinflație pulmonară cu hemidiafragme aplatizate și coborâte și, uneori, bule mari de emfizem. Vascularizația poate avea aspect „desfrunzit", cu vase proximale mărite și vascularizație săracă în câmpurile pulmonare periferice.
- ***Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (HRCT, high-resolution computed tomography) toracică*** poate fi utilă, mai ales când radiografia pulmonară este normală.
- ***Hemoglobina și hematocritul*** pot fi crescute datorită hipoxemiei persistente (policitemie secundară; vezi p. 356).
- ***Gazometria arterială*** poate fi utilă pentru identificarea insuficienței respiratorii.
- ***Examenul sputei*** poate evidenția prezența *S. pneumoniae, H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, care pot cauza exacerbări infecțioase. Virusurile sunt responsabile pentru majoritatea exacerbărilor infecțioase.
- ***ECG*** este deseori normală. La pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC, unda P este înaltă (P pulmonar) și pot fi prezente blocul de ramură dreaptă și semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (vezi p. 1055).
- ***Ecocardiografia*** este utilă pentru a evalua funcția cardiacă, în cazurile în care dispneea este disproporționată.

Cadranul 28.23 Clasificarea severității obstrucției difuze a căilor aeriene în BPOC (bazată pe VEMS post-bronhodilatator)

La pacienți cu VEMS/CVF <0,70:		
GOLD 1:	Ușoară	VEMS ≥ 80% prezis
GOLD 2:	Moderată	50% ≤ VEMS < 80% prezis
GOLD 3:	Severă	30% ≤ VEMS < 50% prezis
GOLD 4:	Foarte severă	VEMS < 30% prezis

(Din Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2016; www.goldcopd.com.)

- Măsurarea nivelului seric și a genotipului de ***α1-antitripsină*** este recomandată la pacienți nefumători sau cu debut prematur al bolii.

Tratament

Vezi **Fig. 28.23** pentru strategiile de tratament.

Sevrajul tabagic

Cea mai utilă măsură terapeutică este de a convinge pacientul să oprească fumatul. Sevrajul tabagic poate încetini rata de deteriorare și prelungi timpul până la apariția invalidității sau a decesului, chiar și în fazele avansate ale bolii (vezi **Fig. 28.22**). De asemenea, se recomandă reducerea fumului produs de arderea combustibililor din biomasă în încăperi cu ventilație inadecvată.

Terapia medicamentoasă

Este folosită atât pentru tratamentul exacerbărilor pe termen scurt, cât și pentru ameliorarea simptomelor pe termen lung. Multe dintre medicamentele folosite sunt similare cu cele folosite în astm (vezi p. 952).

Bronhodilatatoare

- ***Agoniști ai receptorilor β-adrenergici.*** La pacienții cu forme ușoare de BPOC, dispneea se ameliorează după administrarea unui agonist β-adrenergic precum salbutamol (200 μg la 4–6 ore). În formele mai avansate, se recomandă utilizarea unui β-agonist cu durată lungă de acțiune.
- ***Medicamente anticolinergice.*** Utilizarea regulată a unui anticolinergic cu durată lungă de acțiune (LAMA, long-acting muscarinic antagonist) (ex. tiotropium) ameliorează funcția pulmonară, dispneea și calitatea vieții pacienților. Folosirea LAMA nu previne declinul VEMS.
- ***Teofilina.*** Preparatele de teofilină cu durată lungă de acțiune aduc un beneficiu redus în BPOC.

Inhibitorii de fosfodiesterază de tip 4

Roflumilast este un inhibitor de fosfodiesterază cu proprietăți antiinflamatorii. Se utilizează ca adjuvant alături de bronhodilatatoare în tratamentul de întreținere la pacienți cu VEMS <50% din valoarea prezisă și cu bronșită cronică.

Corticosteroizii

Corticosteroizii inhalatori se utilizează la pacienți cu exacerbări frecvente și VEMS <50% din valoarea prezisă. Prezența eozinofiliei sanguine ar putea identifica pacienții care au probabilitate mare de a avea un beneficiu după administrarea de corticosteroizi inhalatori. Se recomandă evitarea utilizării dozelor mari de corticosteroizi inhalatori, întrucât se asociază cu o incidență crescută a pneumoniei.

Corticoterapia orală este administrată în exacerbări acute.

Antibioticele

Administrarea promptă de antibiotice scurtează durata exacerbărilor și ar trebuie folosită întotdeauna în episoadele acute, întrucât ar putea preveni spitalizarea și agravarea leziunilor pulmonare. Pacienții

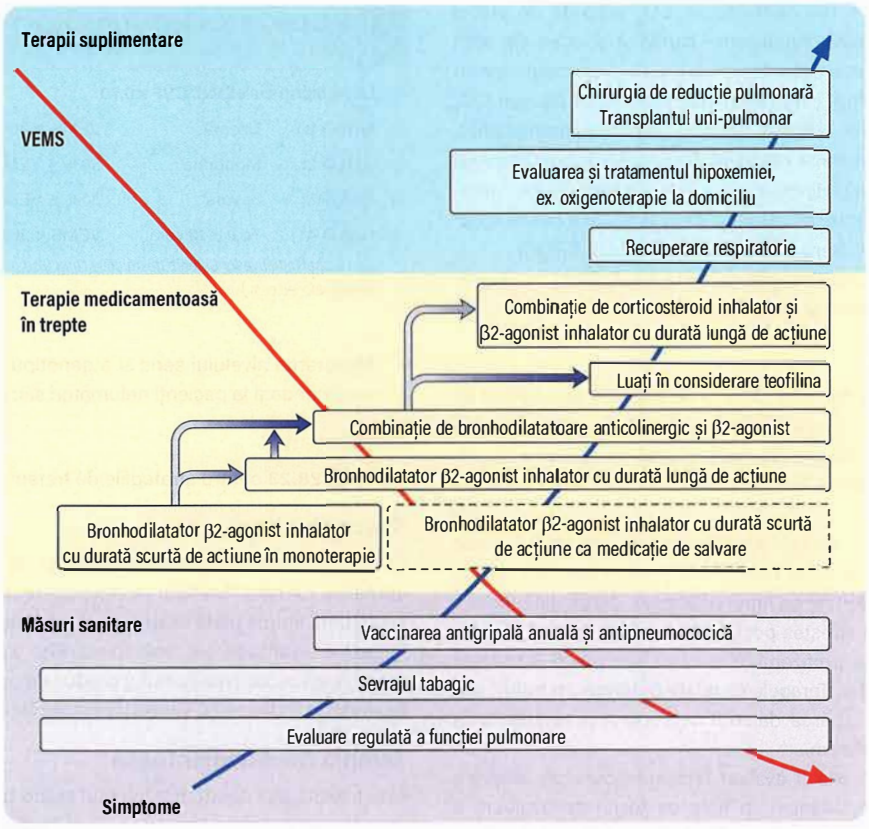


Fig. 28.23 Algoritmul de tratament în bronhopneumopatia obstructivă cronică. Diversele componente ale abordării terapeutice sunt figurate pe măsură ce VEMS scade și simptomele devin mai severe. (*După Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:2689–2697. © 2004 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile sunt rezervate.*)

ar putea avea un antibiotic acasă, pe care si-l vor autoadministra imediat ce sputa lor devine galbenă sau verde.

La pacienții cu exacerbări frecvente, administrarea pe termen lung a unei macrolide, cum ar fi azitromicina, scade frecvența exacerbărilor și îmbunătățește calitatea vieții.

Agenții mucolitici

Aceste medicamente scad vâscozitatea sputei și pot reduce frecvența exacerbărilor. O meta-analiză a arătat că mucoliticele, cum ar fi carbocisteina, sunt utile în prevenția exacerbărilor BPOC la pacienții care prezintă frecvent astfel de episoade.

Oxigenoterapia

Două studii controlate (preponderent la bărbați) au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii după administrarea continuă de oxigen cu debit de 2 L/min, pe canule nazale, pentru a obține o saturație în oxigen peste 90% pentru o mare parte din zi și noapte. Curbele de supraviețuire din cele două studii sunt ilustrate în **Fig. 28.24.** Doar 30% din cei ce nu au primit oxigenoterapie pe termen lung au supraviețuit peste 5 ani. Scăderea presiunii în artera pulmonară a fost obținută la administrarea oxigenului timp de 15 ore/zi, dar îmbunătățirea substanțială a mortalității a fost atinsă doar la administrarea oxigenului timp de 19 ore/zi. Aceste rezultate sugerează că oxigenoterapia continuă pe termen lung la domiciliu aduce un beneficiu pacienților care prezintă:

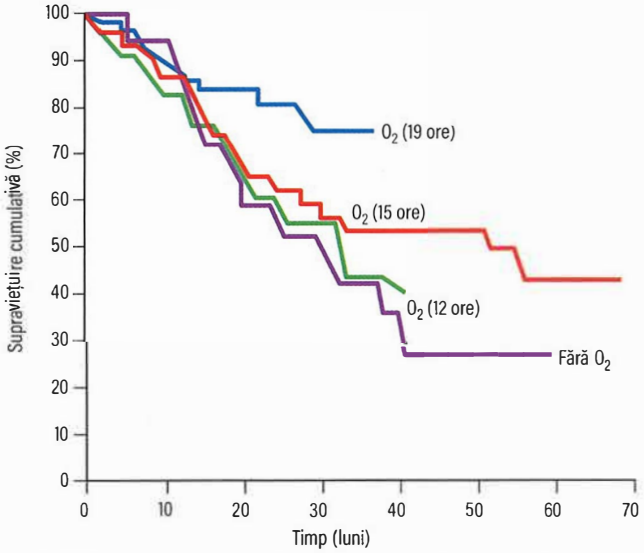


Fig. 28.24 Curbele de supraviețuire cumulativă la pacienții sub oxigenoterapie. Dozele de oxigen sunt în ore pe zi.

- P_aO_2 <55 mmHg (7,3 kPa) în aer ambiant; măsurătorile se fac în două ocazii la minimum 3 săptămâni distanță între ele, după tratament bronhodilatator adecvat (**Cadranul 28.24**)
- P_aO_2 <60 mmHg (8 kPa) cu policitemie secundară, hipoxemie nocturnă, edeme periferice sau semne de hipertensiune pulmonară.

Cadranul 28.24 Recomandări pentru utilizarea oxigenoterapiei la domiciliu la adulți (British Thoracic Society guidelines, June 2015)

- Bronhopneumopatie obstructivă cronică cu P_aO_2 <55 mmHg (7,3 kPa) în aer ambiant într-o perioadă de stabilitate clinică
- Bronhopneumopatie obstructivă cronică cu P_aO_2 cuprinsă între 55 și 60 mmHg (între 7,3 și 8 kPa) în prezența policitemiei secundare, hipoxemiei nocturne, edemelor periferice sau semnelor de hipertensiune pulmonară
- Astm cronic sever cu P_aO_2 <55 mmHg (7,3 kPa) sau dispnee persistentă invalidantă
- Pneumopatie difuză cu PaO2 <60 mmHg (8 kPa) și pacienți cu PaO2 >60 mmHg (8 kPa) cu dispnee invalidantă
- Fibroză chistică cu P_aO_2 <55 mmHg (7,3 kPa) sau cu P_aO_2 cuprinsă între 55 și 60 mmHg (între 7,3 și 8 kPa) în prezența policitemiei secundare, hipoxemiei nocturne, hipertensiunii pulmonare sau edemelor periferice
- Hipertensiunea pulmonară fără afectarea parenhimului pulmonar cu P_aO_2 <60 mmHg (8 kPa)
- Persistența apneei obstructive în somn în pofida terapiei cu presiune pozitivă continuă, după evaluare de către un specialist
- Cancer pulmonar sau o altă boală terminală cu dispnee invalidantă
- Insuficiență cardiacă cu P_aO_2 diurnă <55 mmHg (7,3 kPa) (în aerul ambiant) sau cu hipoxemie nocturnă

- carboxihemoglobină <3% (pacienți care au oprit fumatul).

Administrarea oxigenului la domiciliu se face cel mai bine folosind concentratoarele de oxigen.

Recuperarea respiratorie

Curele de recuperare respiratorie sunt o parte esențială în tratamentul BPOC. Studiile controlate randomizate au demonstrat că îmbunătățesc semnificativ simptomele de dispnee și astenie, precum și toleranța la efort.

Măsuri adiționale

- ***Vaccinurile***. Pacienții cu BPOC ar trebui să primească o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic polivalent și vaccinare antigripală anuală.
- ***Terapia de substituție a α1-antitripsinei***. A fost recomandată administrarea săptămânală sau lunară de α1-antitripsină pe cale intravenoasă la pacienții cu nivel seric <310 mg/L și funcție pulmonară alterată. Efectul acestei măsuri asupra progresiei bolii pe termen lung rămâne de stabilit.
- ***Insuficiență cardiacă***. Trebuie tratată (vezi p. 1073).
- ***Policitemia secundară.*** Necesită flebotomie dacă hematocritul este >55%.
- ***Senzația de lipsă de aer***. La pacienții cu dispnee refractară la tratament administrarea unui sedativ cu durată scurtă de acțiune, cum ar fi lorazepamul sublingual, sau a unui opioid, poate fi o măsură paleativă utilă. Alte metode adjuvante utile sunt tehnicile de respirație și terapia cu ventilator de cameră.
- ***Călătoria cu avionul***. Aeronavele comerciale sunt presurizate la valori echivalente cu cele de la 2.000–2.400 m altitudine. La oameni sănătoși, aceasta determină o scădere a P_aO_2 de la 100 la 75 mmHg (13,5 la 10 kPa), ducând la o scădere nesemnificativă de 3% a saturației în oxigen, dar pacienții cu BPOC moderată pot prezenta o desaturare semnificativă. Desaturarea asociată cu zborul aerian poate fi simulată la sol respirând aer cu 15% oxigen la nivelul mării. Pacienții a căror saturație scade sub 85% după 15 minute sunt sfătuiți să contacteze compania aeriană și să solicite oxigen suplimentar pe durata zborului.
- ***Chirurgia***. Unii pacienți au bule emfizematoase mari care reduc capacitatea pulmonară. Excizia chirurgicală a bulelor poate permite re-expansionarea parenchimului pulmonar adiacent colabat, restaurând parțial funcția pulmonară. În plus, pacienții atent selectați cu forme severe de BPOC (VEMS <1 L) au fost tratați prin chirurgie de reducere a volumului pulmonar. Studiile inițiale au sugerat îmbunătățirea ventilației și ameliorarea subiectivă a dispneei, dar mortalitatea a fost neschimbată. Totuși, un studiu controlat care a evaluat pacienți cu emfizem sever a arătat o creștere a mortalității și absența îmbunătățirii stării pacientului. **Transplantul uni-pulmonar** (vezi p. 994) este recomandat la pacienți cu emfizem terminal.
- ***Valvele endobronșice***. Acestea obstruează bronhiile din plămânii emfizematoși hiperinflați și determină reducerea eficientă a volumelor pulmonare. Studiile au arătat îmbunătățirea calității vieții și a capacității de efort la pacienți selecționați.

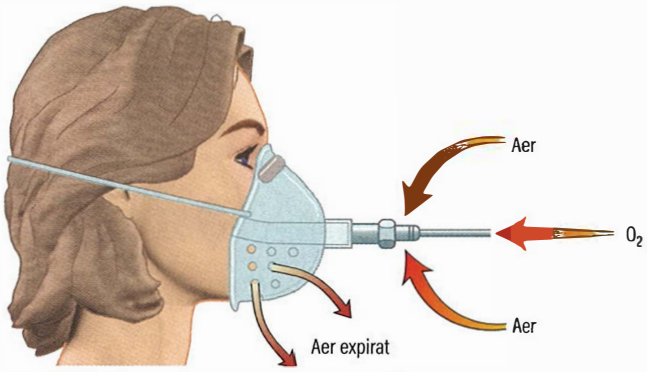


Fig. 28.25 Dispozitiv cu „performanță fixă" pentru administrarea oxigenului la pacienții în respirație spontană (masca Venturi). Oxigenul este furnizat prin injectorul măștii Venturi cu un debit prestabilit. O cantitate proporțională de aer este antrenat și proporția de oxigen inspirată poate fi prezisă cu precizie. Sunt disponibile măști care furnizează 24%, 28% și 35% oxigen.

Exacerbarea BPOC

Exacerbările acute pot fi precipitate de infecții virale sau bacteriene. Pacienții pot prezenta simptome de tuse, bronhospasm acut și dispnee. Exacerbările BPOC pot determina insuficiență respiratorie de tip I sau II.

Tratamentul exacerbării constă din următoarele măsuri:

- ***Calea aeriană, respirația și circulația (airway, breathing and circulation, ABC)***. Trebuie evaluate (vezi Cap. 10).
- ***Oxigenoterapie***. BPOC este de departe cea mai frecventă cauză de insuficiență respiratorie. În tratamentul insuficienței respiratorii, scopul principal este de a îmbunătăți P_aO_2 prin oxigenoterapie continuă. Masca cu procent fix (masca Venturi, **Fig. 28.25**) este folosită pentru a furniza concentrații controlate de oxigen. Inițial se administrează oxigen 24%, ulterior concentrația inspirată de oxigen este crescută gradat, cu condiția ca P_aCO_2 să nu crească la un nivel inacceptabil. În insuficiența respiratorie de tip II, nivelul P_aCO_2 este crescut și pacientul este dependent de stimulul hipoxic. În această situație, administrarea de oxigen suplimentar aproape întotdeauna va provoca o creștere suplimentară a P_aCO_2. La pacienții cu risc de hipercapnie, oxigenoterapia se ajustează pentru a menține saturația în intervalul țintă 88–92%. Este importantă monitorizarea atentă a gazometriei arteriale dacă există un risc de insuficiență respiratorie de tip II decompensată. Dacă există argumente de acidoză respiratorie (pH <7,35 cu P_aCO_2 crescută), în pofida tratamentului medical, se va lua în considerare ventilația non-invazivă, dacă nu există contraindicații (**Cadranul 28.26**).
- ***Corticosteroizi, antibiotice și bronhodilatatoare.*** Trebuie administrate în faza acută a exacerbării, dar decizia de administrare

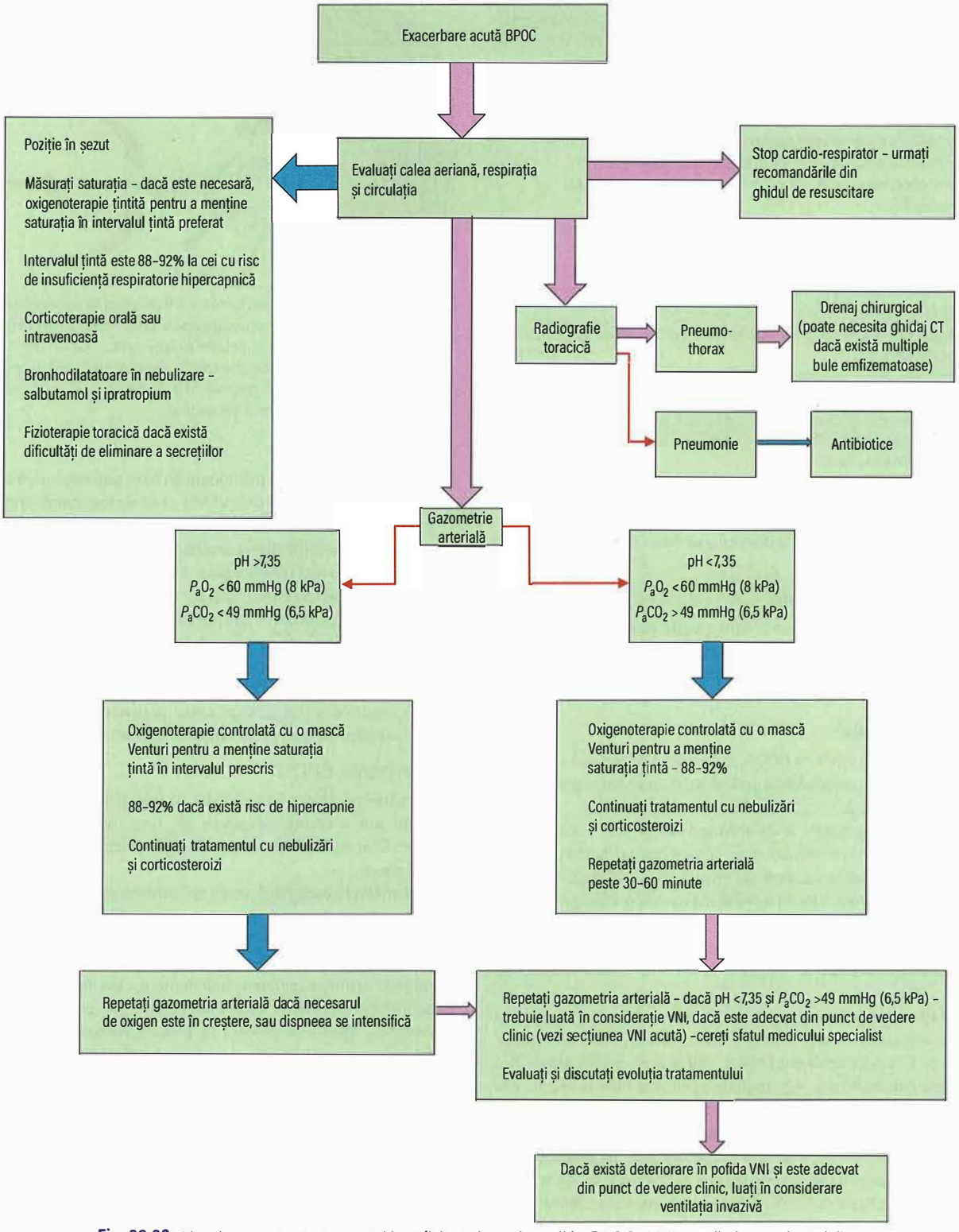


Fig. 28.26 Algoritm pentru tratamentul insuficienței respiratorii în BPOC. VNI, ventilație non-invazivă.

pe termen lung trebuie amânată până după remiterea episodului acut (vezi mai sus).

- ***Eliminarea secrețiilor retenționate.*** Pacienții trebuie încurajați să elimine secrețiile respiratorii prin tuse. Fizioterapia toracică este utilă pentru obținerea unui eliminări adecvate a secrețiilor.

Insuficiența respiratorie de tip II în BPOC

- ***Suportul respirator*** (vezi p. 227). Pacientului i se va propune ventilație non-invazivă (VNI) în cazurile cu acidoză respiratorie persistentă cu pH <7,35. Studii controlate randomizate au demonstrat că ventilația non-invazivă (VNI) reduce necesitatea intubației traheale și scade mortalitatea. Indicațiile și contraindicațiile sunt

Cadranul 28.25 Indicațiile ventilației non-invazive (VNI)

Bolile în care se recomandă VNI pe secție	Simptome clinice și parametri biochimici
BPOC, obezitate	Frecvența respiratorie >23/min, pH <7,35 P_aCO_2 >49 mmHg (6,5 kPa
Boli neuromusculare	Afecțiune respiratorie cu frecvență respiratorie >20/min dacă capacitatea vitală uzuală este < 1L, chiar dacă P_aCO_2 <49 mmHg (6,5 kPa) pH <7,35 P_aCO >49 mmHg (6,5 kPa)

Cadranul 28.26 Contraindicațiile ventilației non-invazive pe secție

Absolute
- Deformări faciale severe
- Arsuri faciale
- Astm
- Vărsături

Relative
- pH <7,15[a]
- pH <7,25 în prezența unor factori de gravitate[a]
- Scorul Glasgow de evaluare a comei (Glasgow Coma Scale) <8[a]
- Stare confuzională sau agitație[a]
- Tulburări cognitive

[a]Luați în considerare VNI într-o unitate de terapie intensivă.

Cadranul 28.27 Indicele BODE[a]

Variabilă	Puncte în indicele BODE			
	0	1	2	3
VEMS (% prezis)	≥65	50–64	36–49	≤35
Distanța parcursă în 6 min (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
Scala de dispnee MMRC[b]	0–1	2	3	4
Indicele de masă corporală	>21	≤21		

[a]Indicele BODE cuprinde: indicele de masă corporală (***B**ody mass index*), gradul de obstrucție a căilor aeriene (degree of airflow ***O**bstruction*), dispneea (***D**yspnoea*) și capacitatea de efort (***E**xercise capacity*).
[b]Scorurile pe scala de dispnee modificată a Consiliului de Cercetare Medicală (MMRC, modified Medical Research Council) sunt cuprinse între 0 și 4, un scor de 4 indicând că pacientul este dispneic atunci când se îmbracă.

prezentate în **Cadranele 28.25** și **28.26**. Ventilația asistată prin sondă traheală este ocazional necesară la pacienții cu BPOC care prezintă insuficiență respiratorie severă, dar numai în cazurile în care există un factor precipitant evident și prognosticul general este rezonabil. Evaluarea probabilității de reversibilitate într-o situație acută poate constitui o problemă etică dificilă.

Prognosticul BPOC

Vârsta înaintată și agravarea obstrucției căilor aeriene, adică scăderea VEMS, sunt factori de prognostic nefavorabil. În **Cadranul 28.27** este descris indicele de predicție BODE constituit din indicele de masă corporală (***b**ody mass index*), gradul de obstrucție a căilor aeriene (degree of airflow ***o**bstruction*), gradul de dispnee (***d**yspnoea*) și capacitatea de efort (***e**xercise capacity*). Un pacient cu indice BODE de 0–2 are o rată de mortalitate de 10% la 4 ani, prin comparație cu 80% pentru cineva cu indice BODE de 7–10. Acest instrument poate fi util în determinarea momentului de trimitere pentru evaluare în vederea unui transplant pulmonar.

Cadranul 28.28 Simptomele (%) de apnee obstructivă în somn

Sforăit puternic	95
Somnolență diurnă	90
Somn neodihnitor	40
Somn agitat	40
Cefalee matinală	30
Senzație de sufocare nocturnă	30
Scăderea libidoului	20
„Stare de ebrietate" matinală	5
Edeme gambiere	5

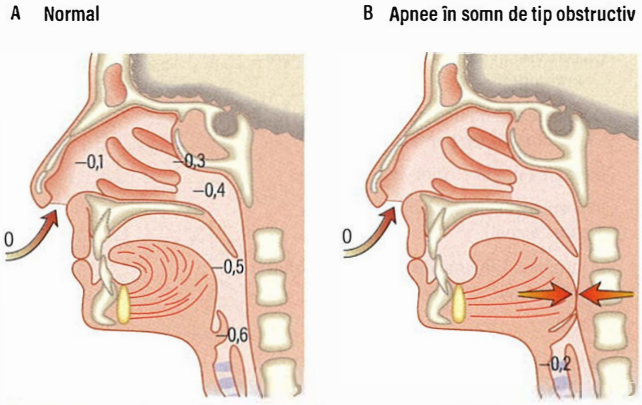


Fig. 28.27 Secțiune prin craniu cu ilustrarea modificărilor presiunii la indivizi sănătoși si cei cu apnee în somn de tip obstructiv (ASO). (A) Se produce o scădere a presiunii în timpul inspirului în timp ce aerul este aspirat prin cornete. Modificările sunt ilustrate în kPa. (B) În ASO, această scădere presională este suficientă pentru a colaba faringele (indicat cu săgeți în dreapta), cu efect de obstrucție asupra inspirului.

Apneea în somn de tip obstructiv

Apnea în somn de tip obstructiv (ASO) este o formă de tulburare respiratorie legată de somn, caracterizată prin colabarea căilor respiratorii superioare ce rezultă în episoade de apnee și hipopnee obstructive asociate cu desaturare. Prevalența acestei condiții este de 3–5% din populație și se întâlnește cel mai frecvent la bărbați de vârsta mijlocie supraponderali. Prevalența ASO este mai mare cu înaintarea în vârstă, la menopauză, în obezitate și anumite tulburări endocrine, cum ar fi acromegalia și hipotiroidismul. În țările dezvoltate, este prezisă creșterea incidenței ASO o dată cu creșterea frecvenței obezității. ASO poate să apară și la copii, mai ales la cei cu hipertrofie amigdaliană sau trisomie 21. Principalele simptome și frecvența lor sunt prezentate în **Cadranul 28.28**.

Fiziopatologie

Activitatea mușchilor respiratorii este diminuată în timpul somnului, mai ales în timpul somnului cu mișcări oculare rapide (REM, rapid eye movement) când diafragmul este practic singurul mușchi activ. Apneea survine atunci când, în timpul somnului, calea aeriană din partea posterioară a gâtului se colabează datorită presiunii inspiratorii negative. În stare de veghe această tendință este contracarată de acțiunea mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare (mușchii genioglos și palatini), dar aceste grupe musculare devin hipotone în cursul somnului (**Fig. 28.27**). Îngustarea parțială produce sforăit, ocluzia completă determină apnee, iar îngustarea până la un nivel critic

Cadranul 28.29 Scala de somnolență Epworth

Cât este de probabil să ațipiți sau să adormiți în următoarele situații, în contrast cu doar senzația de oboseală? Aceste întrebări se referă la modul dumneavoastră obișnuit de viață în ultimul timp. Chiar dacă nu ați făcut unele dintre aceste lucruri recent, încercați să realizați cum v-ar fi putut afecta. Folosiți următoarea scală pentru a alege cel mai potrivit număr pentru fiecare situație.

0 = nu aș ațipi niciodată
1 = șanse mici de a ațipi
2 = șanse moderate de a ațipi
3 = șanse mari de a ațipi

Situație	Șansa de a ațipi
Citit în poziția șezut	_____
Vizionare TV	_____
În șezut și inactiv într-un loc public (teatru sau ședință)	_____
Ca pasager în automobil pentru o oră fără întrerupere	_____
Culcat pentru odihnă după amiază, când circumstanțele permit	_____
În șezut vorbind cu cineva	_____
În șezut în liniște după masa de prânz (fără alcool)	_____
În automobil, în timp ce s-a oprit în trafic pentru câteva minute	_____
TOTAL	_____

Normal <9
Somnolență diurnă excesivă >9 - una din cauze este apneea în somn de tip obstructiv. Alte condiții ce cauzează somnolență diurnă excesivă sunt narcolepsia, sindromul picioarelor neliniștite și tulburarea de mișcare periodică a membrelor.

Cadranul 28.30 Instrumentul STOP BANG

Întrebare	Răspuns
***Sforăit** (Snoring)* – sforăiți?	Da/Nu
***Fatigabilitate** (Tiredness)* – vă simțiți deseori obosit, istovit sau somnolent?	Da/Nu
***Apnei observate** (Observed apnoeas)*	Da/Nu
***Tensiune arterială** (Pressure)* – aveți sau sunteți tratat pentru hipertensiune arterială?	Da/Nu
***Indicele de masă corporală** (Body mass index)* >35	Da/Nu
***Vârsta** (Age)* >50 ani	Da/Nu
***Circumferința gâtului** (Neck size)* (bărbați ≥43 cm, femei ≥41 cm)	Da/Nu
***Genul** (Gender)* – masculin	Da/Nu

Apneea în somn de tip obstructiv: risc mic = da la 0–2 întrebări, risc intermediar = da la 3–4, risc înalt = da la 5–8.

Cadranul 28.31 Cauzele insuficienței ventilatorii cronice

Obstrucția difuză a căilor aeriene
- Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Boli pulmonare restrictive
- Apneea în somn de tip obstructiv/sindromul de obezitate-hipoventilație
- Cifoscolioza
- Toracoplastia

Boli neuromusculare
- Sindromul post-poliomielită
- Paralizia diafragmatică
- Boala de neuron motor
- Distrofia miotonică

Cauze centrale
- Injuria cerebrală
- Atrofia multisistemică

cauzează hipopnee. Apneea determină hipoxie și efort respirator din ce în ce mai intens până la depășirea obstacolului. Trezirea din somn a pacientului este produsă de combinația stimulării hipoxice centrale și a efortului necesar pentru depășirea obstrucției. Aceste treziri sunt de o durată atât de scurtă încât pacienții nu le conștientizează, dar pot fi treziți de sute de ori în cursul unei nopți, producând privare de somn cu consecințele sale, somnolența diurnă și performanța intelectuală redusă.

O treime din pacienți au cauze ce pot fi corectate:
- ***compresia faringelui*** – obezitate, acromegalie, hipertrofie amigdaliană.
- ***obstrucția nazală*** – deformări nazale, rinită, polipi, vegetații adenoidiene
- ***medicamente cu efect deprimant respirator*** – alcool, sedative, analgezice puternice.

Diagnostic

Deseori rudele oferă o relatare validă asupra ciclului sforăit-liniște-sforăit. Pacienții pot acuza dificultăți de concentrare și senzația matinală de somn neodihnitor. Scala de somnolență Epworth (**Cadranul 28.29**) este o măsură a somnolenței diurne excesive și poate declanșa investigații suplimentare. Chestionarul STOP BANG (**Cadranul 28.30**) este de asemenea un instrument util de screening care identifică pacienții ce trebuiesc investigați mai departe. Ar putea ajuta la diferențierea ASO de sforăitul simplu.

Investigații

Dacă se ridică suspiciunea de ASO, sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina prezența unei tulburări respiratorii legate de somn. Multe dintre aceste investigații pot fi efectuate acasă folosind pulsoximetria nocturnă care monitorizează pulsul și nivelul de oxigen. Oximetria va demonstra desaturările ciclice cu aspect tipic de zimți de fierăstrău. Indicele de desaturare în oxigen (IDO) măsoară numărul de desaturări pe oră, care poate determina severitatea apneei în somn și se corelează cu indicele de apnee-hipopnee (vezi mai jos).

Oximetria nocturnă nu poate diferenția episoadele de apnee obstructivă de cele centrale. Dacă diagnosticul este incert, se recomandă studiile somnografice cu mai multe canale (polisomnografie), care măsoară pe lângă pulsoximetrie, poziția și mișcările corpului, frecvența respiratorie și electroencefalografia.

Severitatea este definită prin numărul de episoade de apnee și hipopnee pe oră de somn, cunoscut ca ***indicele de apnee-hipopnee (IAH)***:
- IAH <5: normal
- IAH 5–15: ASO ușoară
- IAH 15–30: ASO moderată
- IAH >30: ASO severă.

Tratament

Tratamentul constă în corectarea cauzelor reversibile, inclusiv încurajarea scăderii în greutate și diminuării consumului de alcool. Se va recomanda presiune pozitivă continuă (CPAP, continuous positive airway pressure) pacienților ce suferă de ASO cu somnolență diurnă asociată. CPAP menține deschise căile aeriene superioare și nu permite colabarea acestora. CPAP îmbunătățește simptomele, calitatea vieții, vigilența diurnă și rata de supraviețuire.

Insuficiență ventilatorie cronică

Insuficiența ventilatorie, cunoscută și sub denumirea de insuficiență respiratorie de tip II (vezi p. 224) reprezintă insuficiența ventilației alveolare cu hipercapnie asociată. Ea poate fi determinată de o serie de condiții care rezultă într-un dezechilibru între forța aparatului respirator și sarcina rezistivă pulmonară (**Cadranul 28.31**). Simptomele

hipercapniei cuprind cefaleea matinală, somnolența diurnă, starea confuzională, alterarea memoriei și instabilitate posturală.

Ventilație non-invazivă (VNI) la domiciliu

Se poate lua în considerare ventilația mecanică la domiciliu la pacienții care prezintă hipercapnie persistentă datorată uneia din bolile enumerate mai sus. În mod obișnuit pacienții utilizează în timpul nopții un ventilator portabil, care furnizează presiune pozitivă la niveluri diferite în inspir și expir. Ventilația mecanică la domiciliu îmbunătățește rata de supraviețuire la pacienții cu BPOC care prezintă insuficiență respiratorie de tip II persistentă după o spitalizare pentru un eveniment acut. Nu există studii randomizate asupra VNI în cifoscolioză; cu toate acestea, curbele de supraviețuire arată ameliorarea supraviețuirii la pacienții care au folosit VNI. VNI la domiciliu îmbunătățește calitatea vieții și prelungește supraviețuirea la pacienții cu boli neuromusculare.

Lecturi suplimentare

Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *New Engl J Med* 2019; 380:1941–1953.
Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34:648–654.
Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of home non-invasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2017; 317:2177–2186.
Suissa S and Drazen JM. Making sense of Triple Inhaled Therapy for COPD. *New Engl J Med* 2018; 1723–1724
Zeng Z, Yang D, Huang X et al. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:2277–2283.
https://goldcopd.org/. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report).*
https://www.brit-thoracic.org.uk. *British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults (2015).*
https://www.catestonline.org. *COPD Assessment Test (CAT).*

FUMATUL

Prevalența

Prevalența fumatului de țigarete este în declin în lumea vestică, dar rămâne o cauză majoră de decese care pot fi prevenite. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că tutunul este responsabil de 7 milioane de decese anual. În 1974 în Marea Britanie, prevalența fumatului de țigarete era de 51% la bărbați și 41% la femei – aproape jumătate din populația adultă –, în timp ce un studiu din 2015 arată o prevalență a fumatului de 17,2% din populația adultă.

Efecte toxice

Fumul de țigarete conține hidrocarburi aromatice policiclice și nitrozamine, care sunt carcinogeni puternici. Fumătorii prezintă un număr crescut de neutrofile și macrofage în căile aeriene. Aceste celule inflamatorii eliberează proteaze care sunt capabile de a distruge elastina și conduce la lezarea parenchimului pulmonar. Permeabilitatea epiteliului pulmonar crește, chiar și la fumătorii asimptomatici, și se corelează cu concentrația sanguină de carboxihemoglobină. Această permeabilitate crescută ar putea facilita accesul mai usor al carcinogenilor în sânge.

Cadranul 28.32 Riscurile legate de fumatul de țigarete

Generale
- Cancer pulmonar
- Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)
- Carcinomul esofagian
- Boala cardiacă ischemică
- Boala vasculară periferică
- Cancerul de vezică urinară
- Creșterea proporției de spermatozoizi anormali
- Dificultăți de memorie

Fumatul matern
- Greutate scăzută la naștere
- Creșterea mortalității fetale și neonatale
- Creșterea incidenței astmului

Fumatul pasiv
- Risc de astm, pneumonie și bronșită la sugarii cu părinți fumători
- Accentuarea tusei și dispneei la fumători și nefumători cu BPOC sau astm
- Creșterea riscului de cancer

Riscuri

Fumatul creează dependență și este nociv pentru sănătate (**Cadranul 28.32**). Fumatul a 20 de țigări pe zi timp de 20 de ani crește riscul apariției cancerului pulmonar pe parcursul vieții de aproximativ 10 ori față de riscul unui nefumător. Fumatul și expunerea la azbest sunt factori de risc sinergici pentru cancerul pulmonar, cu un risc combinat de peste 90 de ori mai mare față de un nefumător fără expunere la azbest.

Fumatul pasiv crește frecvența și severitatea exacerbărilor de astm la copii, și ar putea crește incidența astmului. De asemenea, se asociază cu o creștere mică, dar certă a riscului de cancer pulmonar. La nivel mondial în 2004, fumatul pasiv afecta 40% dintre copii, 33% din bărbații nefumători și 35% din femeile nefumătoare. Această expunere a determinat 1% din totalul deceselor de pe glob și 0,7% din totalul morbidității la nivel mondial, exprimat în ani de viață ajustați pentru invaliditate (DALYs, disability-adjusted life years).

Oprirea fumatului

Dacă toată populația ar putea fi convinsă să renunțe la fumat, efectul asupra consumului de servicii medicale ar fi imens. Cele mai eficiente metode de a obține acest rezultat la nivel populațional sunt campaniile naționale, interzicerea promovării și a reclamelor și creșterea substanțială a costului țigărilor. A fost utilă și interzicerea fumatului la locurile de muncă și în spațiile publice. Deocamdată, încurajarea activă de a opri fumatul rămâne o abordare utilă la nivel individual. Fumătorii care doresc să renunțe la fumat trebuie să aibă acces în clinici de sevraj tabagic pentru terapie comportamentală. Terapia de substituție nicotinică și bupropionul sunt metode adjuvante eficiente pentru oprirea fumatului la pacienții care fumează mai mult de 10 țigări pe zi. Ambele terapii ar trebui folosite doar la pacienții care se angajează să opreasca fumatul la o anumită dată țintă, iar prima prescripție ar trebui să dureze până la 2 săptămâni după data prestabilită. Tratamentul de substituție nicotinică este alternativa preferată; nu există dovezi pentru avantaje ale terapiei combinate. Tratamentul trebuie schimbat după 3 luni dacă abstinența nu a fost obținută.

Vareniclina este un agonist parțial oral al receptorului nicotinic acetilcolinic subtipul $\alpha_4\beta_2$. Stimulează receptorul nicotinic și reduce simptomele de sevraj și dorința de a fuma. O cură de 12 săptămâni dublează șansele de reușită ale sevrajului tabagic. Țigările electronice (vaporizatoare cu baterie, e-țigarete) sunt alternative utile la fumatul de țigarete cu tutun și există dovezi că ar putea fi utile în sevrajul tabagic, dar nu sunt încă disponibile dovezile de siguranță pe termen lung.

Lecturi suplimentare

Christiani DC. Vaping induce acute lung injury. *N Engl J Med* 2020; 382:960–962.
Colditz GA. Smoke alarm – tobacco control remains paramount. *N Engl J Med* 2015; 372:665–666.
Gu D, Kelly TN, Wu X et al. Mortality attributable to smoking in China. *N Engl J Med* 2009; 360:150–159.
Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2008; 372:139–146.
Oncken C. Nicotine replacement for smoking cessation during pregnancy. *N Engl J Med* 2012; 366:846–847.

INFECȚIILE RESPIRATORII

Pneumonia

Pneumonia este definită ca inflamația parenchimului pulmonar. Este de obicei determinată de bacterii, dar poate fi determinată și de virusuri sau fungi. Din punct de vedere clinic se manifestă de obicei cu un

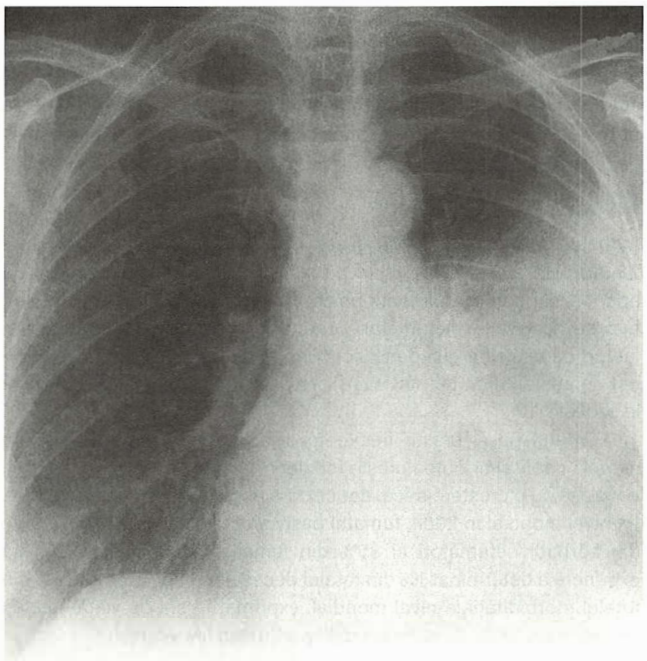


Fig. 28.28 Radiografie toracică ce arată pneumonie lobară.

Cadranul 28.33 Factori de risc pentru pneumonia comunitară

- *Vârsta:* <16 sau >65 ani
- *Comorbidități:* infecția HIV, diabetul zaharat, boala cronică de rinichi, malnutriția, infecția respiratorie virală recentă
- *Alte afecțiuni respiratorii:* fibroza chistică, bronșiectazii, bronhopneumopatie obstructivă cronică, leziuni obstructive (cancer endobronșic, aspirația de corp străin)
- *Legați de stilul de viață:* fumatul de țigarete, excesul de alcool, folosirea drogurilor intravenoase
- *Iatrogen:* tratamentul imunosupresor (inclusiv corticoterapia prelungită)

debut acut cu tuse, expectorație purulentă, dispnee și febră, asociate cu semne fizice și radiologice compatibile cu condensarea pulmonară (**Fig. 28.28**). Cu toate acestea, în special la vârstnici, simptomatologia poate fi mai discretă.

Pneumonia este de obicei ***clasificată*** în funcție de contextul în care pacientul a dobândit infecția, de exemplu:

- ***pneumonia comunitară (dobândită în colectivitate)*** la o persoană fără imunosupresie sau neoplazie subiacentă
- ***pneumonia nosocomială (dobândită în spital)*** (uneori denumită „pneumonia asociată asistenței medicale", reflectând rolul altor instituții cum ar fi căminele pentru vârstnici)
- ***pneumonia de aspirație*** este asociată cu aspirația de produse alimentare sau conținut gastric în plămâni, și este determinată de alterarea deglutiției
- ***pneumonia la pacient cu imunodepresie***, determinată de un defect genetic, o medicație imunosupresoare sau o imunodeficiență dobândită, ca în infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus)
- ***pneumonia asociată ventilației***, dobândită prin ventilație mecanică într-o unitate de terapie intensivă.

Pneumonia comunitară

Pneumonia comunitară (PC) apare la orice vârstă, dar este mai frecventă la vârstele extreme. *Streptococcus pneumoniae* este cea mai frecventă cauză în general; în același timp, în 30–50% din cazuri nu este identificat niciun microorganism, în timp ce la aproximativ 20% din cazuri sunt prezente mai multe microorganisme. Infecția

Cadranul 28.34 Manifestări extrapulmonare ale pneumoniei comunitare

- *Mialgiile, artralgiile și starea generală alterată* sunt frecvente, mai ales în infecțiile determinate de *Legionella* sau *Mycoplasma*
- *Miocardita și pericardita* sunt manifestări cardiace ale infecției, cel mai frecvent în pneumonia cu *Mycoplasma*
- *Cefaleea* este frecventă în pneumonia cu *Legionella*. Meningoencefalita și alte anomalii neurologice pot să apară, dar sunt mult mai rare
- *Durerea abdominală, diareea și vărsăturile* sunt frecvente. Hepatita poate fi o manifestare a pneumoniei cu *Legionella*
- Reactivarea *herpes simplex labial* este relativ frecventă în pneumonia pneumococică
- *Alte rash-uri cutanate*, cum ar fi eritemul polimorf și eritemul nodos, sunt întâlnite în pneumonia cu *Mycoplasma*. Sindromul Stevens-Johnson (vezi p. 697) este o complicație rară a pneumoniei, potențial amenințătoare de viață

Cadranul 28.35 Scorul CURB-65 și alți markeri ai pneumoniei comunitare severe CURB-65

CURB-65

C: *Confusion:* Confuzia este prezentă (scorul testului mental abreviat <8/10)
U: *Urea:* Nivelul ureei sanguine >42 mg/dL (7 mmol/L)
R: *Respiratory rate:* Frecvența respiratorie >30 respirații/min
B: *Blood pressure:* Tensiunea arterială sistolică <90 mmHg; diastolică <60 mmHg
65: *Vârsta >65 ani*

1 punct pentru fiecare din cele de mai sus:

- *Scor 0–1:* Tratați în ambulator
- *Scor 2:* Internați în spital
- *Scor 3+:* Deseori necesită îngrijire într-o unitate de terapie intensivă

Rata mortalității crește odată cu creșterea scorului.

Alți markeri

- *Radiografia toracică:* afectarea mai mult de un lob
- P_aO_2: <60 mmHg (8 kPa)
- *Albumina serică scăzută:* <3,5 g/dL
- *Numărul de leucocite:* $<4 \times 10^3/\mu L$ sau $>20 \times 10^3/\mu L$
- *Hemoculturi:* pozitive
- Alte *comorbidități*
- *Absența febrei* la vârstnici

poate fi localizată, când unul sau mai mulți lobi sunt afectați în totalitate („pneumonie lobară"), sau difuză, când lobulii pulmonari sunt predominant afectați, deseori datorită unei infecții centrate pe bronhii sau bronhiole („bronhopneumonie"). Factorii care cresc riscul de a dezvolta PC sunt enumerați în **Cadranul 28.33**.

Tablou clinic

Tabloul clinic variază în funcție de statusul imun al pacientului și de agentul infecțios. Manifestările cuprind:

- ***o tuse uscată sau productivă***, uneori însoțită de hemoptizie
- ***dispnee***
- ***febră***, care, dacă este oscilantă, poate indica existența empiemului (vezi p. 965)
- poate apare ***durerea toracică***, de obicei de natură pleuritică și datorată inflamației pleurale; se poate ausculta o frecătură pleurală în faza inițială a bolii
- ***manifestări extrapulmonare*** (**Cadranul 28.34**).

La vârstnici, PC se poate prezenta cu stare confuzională sau simptome nespecifice cum ar fi căderi recurente. PC trebuie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții vârstnici suferinzi, datorită tabloului clinic frecvent atipic.

Evaluarea inițială

Tipul și amploarea investigațiilor depinde de severitatea bolii, care de asemenea ghidează alegerea locului de îngrijire și are valoare prognostică. Testele microbiologice diagnostice nu sunt necesare în formele ușoare, care ar trebui tratate la domiciliu cu antibiotice orale standard (amoxicilină, sau claritromicină pentru cei cu istoric de alergie la penicilină). Radiografia toracică nu este recomandată de rutină la pacienții cu forme ușoare de boală, cu excepția absenței ameliorării după 48–72 ore.

Severitatea este de obicei evaluată cu ***scorul CURB-65*** sau ***CRB-65***; scorul CRB-65 este folosit în ambulatoriu unde ureea serică nu este de obicei disponibilă (**Cadranul 28.35**). Aceste scoruri oferă o orientare asupra riscului probabil de deces, dar alegerea antibioticului trebuie întotdeauna ponderată de evaluarea și judecata clinică, luând în considerare alți factori asociați cu o rată crescută de mortalitate (vezi **Cadranul 28.35**).

Investigații

Toți pacienții internați în spital cu suspiciune de PC trebuie să efectueze o radiografie toracică, analize sanguine și teste microbiologice.

Radiografia toracică

Anomaliile radiologice pot apare mai târziu față de semnele clinice. O radiografie toracică normală la prezentare trebuie repetată după 2–3 zile în suspiciunea clinică de PC. Radiografia toracică trebuie repetată după 6 săptămâni pentru a exclude un cancer bronșic subiacent ce a determinat pneumonie secundară obstrucției bronșice.

Analize de sânge

Sunt utile hemoleucograma completă, creatinina și ionograma serică, biochimia și proteina C-reactivă (CRP, C-reactive protein).

- ***Strep. pneumoniae.*** Numărul de leucocite este de obicei >15 × 10^3/μL (cu neutrofilie 90%). Probele inflamatorii biologice sunt semnificativ crescute: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) >100 mm/oră; PCR >100 mg/L.
- ***Mycoplasma.*** Numărul de leucocite este de obicei normal. În prezența anemiei trebuie exclusă hemoliza (testul Coombs direct și măsurarea aglutininelor la rece, vezi p. 965).
- ***Legionella.*** Apare limfopenie fără leucocitoză marcată, hiponatremie, hipoalbuminemie și nivele mari ale transaminazelor serice.

Alte teste

- ***Cultura sputei și hemoculturile*** sunt necesare la toți pacienții care au PC moderată sau severă, ideal înainte de administrarea antibioticelor. În infecția cu *S. pneumoniae* hemoculturile pozitive indică o boală mai severă cu mortalitate mai mare.
- ***Gazometria arterială*** este necesară dacă saturația oxigenului este <94%.
- ***Un test HIV*** trebuie oferit tuturor pacienților cu pneumonie, întrucât este o formă frecventă de debut în infecția HIV nediagnosticată anterior.

Abordare terapeutică generală

Evaluarea și abordarea terapeutică inițiale trebuie să urmeze recomandările pentru tratamentul sepsisului (vezi p. 157), în special când pacientul prezintă o pneumonie moderată sau severă. În general:

- ***Oxigen.*** Trebuie administrat oxigen suplimentar pentru a menține saturația între 94% și 98% (cu condiția ca pacientul să nu fie la risc de retenție de bioxid de carbon, datorită pierderii stimulului hipoxic în BPOC). La pacienții cu BPOC cunoscută, saturația oxigenului trebuie menținută între 88% și 92%.
- ***Lichide intravenos.*** Sunt necesare la pacienții hipotensivi care prezintă orice semn de depleție volumică și hipotensiune.
- ***Antibiotice.*** Prima doză de antibiotic trebuie administrată în *prima oră după identificarea oricărui criteriu de risc înalt* și tratamentul nu trebuie întârziat în timpul așteptării investigațiilor. Antibioticele parenterale trebuie înlocuite cu unele orale după ce temperatura s-a stabilizat pentru o perioadă de 24 de ore, cu condiția să nu existe o contraindicație pentru administrare pe cale orală. Dacă pacientul nu răspunde la tratamentul inițial, este necesar consult de boli infecțioase și luarea în considerare a diagnosticelor alternative. Regimul antibiotic trebuie ajustat corespunzător odată ce rezultatele culturii și antibiogramei sunt disponibile (**Fig. 28.29**).
- ***Tromboprofilaxie.*** La pacientul internat >12 ore, trebuie prescrisă doză mică de heparină cu greutate moleculară mică și aplicați ciorapi compresivi, în absența contraindicațiilor.
- ***Fizioterapie.*** Fizioterapia toracică nu este necesară, cu excepția situațiilor în care retenția sputei este o problemă.
- ***Suplimentare nutrițională.*** Nevoia este evaluată de un dietetician, în special în formele severe.
- ***Analgezie.*** Analgezicele simple, cum ar fi paracetamolul sau un AINS, ajută la tratamentul durerii pleuritice, reducând astfel riscul de complicații ulterioare datorită restricției respirației secundară durerii (ex. retenția sputei, atelectazie sau infecție secundară).

Cauzele pneumoniei lent rezolutive sunt enumerate în **Cadranul 28.36**.

Prevenție

Fumatul de țigarete este un factor independent de risc pentru PC; dacă pacientul încă fumează, trebuie oferit sfatul și suportul pentru sevraj tabagic.

Vaccinarea antigripală este recomandată pentru grupurile la risc. Toți pacienții cu vârsta peste 65 de ani care nu au fost vaccinați

Cadranul 28.36 Cauzele pneumoniei lent rezolutive

Tratament antimicrobian incorect sau incomplet
- Rezistență antibiotică subiacentă
- Doză/durată inadecvată
- Non-aderență
- Malabsorbție

Complicație a pneumoniei comunitare
- Revărsat lichidian pleural parapneumonic (exudat)
- Empiem
- Abces pulmonar

Leziune neoplazică sau altă boală pulmonară subiacentă
- Leziune obstructivă
- Carcinom bronhioloalveolar
- Bronșiectazii
- Tuberculoză

Diagnostice alternative
- Tromboembolism pulmonar
- Pneumonie în organizare criptogenică
- Pneumonie eozinofilică
- Hemoragie alveolară

Cadranul 28.37 Complicațiile pneumoniei

Generale
- Insuficiența respiratorie
- Sepsis - insuficiență organică multiplă

Locale
- Revărsat lichidian pleural
- Empiem
- Abces pulmonar
- Pneumonie în organizare

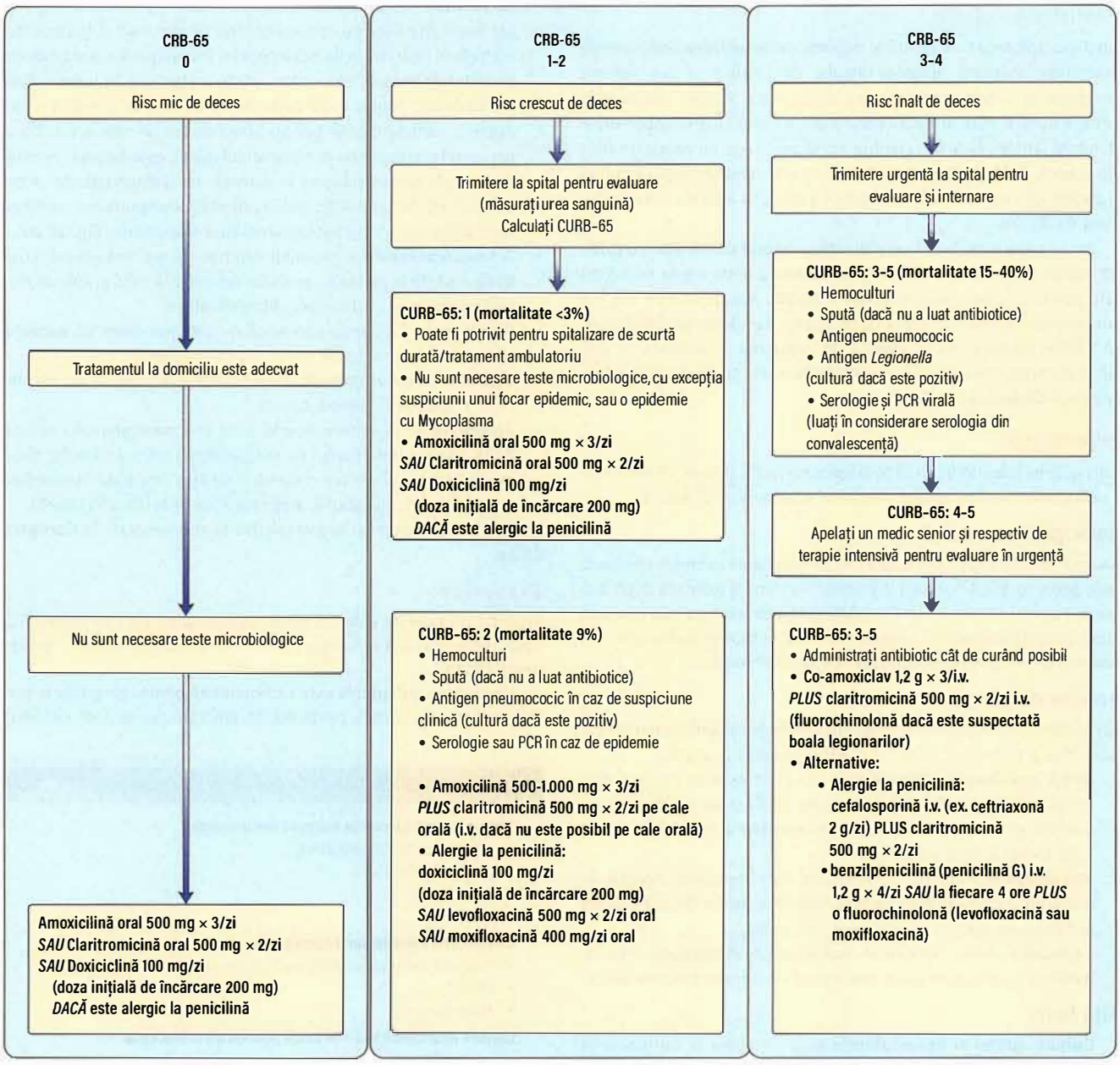


Fig. 28.29 Algoritm pentru evaluarea și tratamentul pneumoniei comunitare. CRB (confusion, respiratory rate, blood pressure) confuzie, frecvența respiratorie, tensiunea arterială (CURB include și urea sanguină); PCR (polymerase chain reaction), reacția în lanț a polimerazei.

anterior și sunt spitalizați cu PC trebuie să primească vaccinul pneumococic înainte de externarea din spital.

Complicațiile pneumoniei

Vezi **Cadranul 28.37.**

Pleurezia parapneumonică și empiemul

Pleurezia este frecventă la pacienții cu pneumonie, complicând în jur de o treime până la jumătate din cazurile de PC. Majoritatea acestora sunt revărsate exudative simple, dar poate apărea și empiemul (lichid purulent în spațiul pleural). Febra persistentă și creșterea sau menținerea unor valori crescute ale probelor inflamatorii biologice în pofida tratamentului antibiotic adecvat sunt indicatori precoce ai empiemului.

Toracenteza diagnostică trebuie efectuată sub ghidaj ecografic iar lichidul trebuie trimis pentru colorație Gram, cultură, și măsurarea concentrației pleurale de proteine, glucoză și LDH (prin comparație cu nivelele serice). Criteriile Light (vezi p. 973) sunt aplicate pentru a decide dacă revărsatul este un transudat sau un exudat. Un revărsat exudativ cu pH în lichidul pleural <7,2 este intens sugestiv pentru empiem. Agenții patogeni pot fi deseori detectați în lichid; antibiograma ajută în alegerea terapiei antibiotice.

Dacă se dezvoltă empiemul, lichidul trebuie drenat urgent pentru a preveni complicații ulterioare, cum ar fi pahipleurita sau spitalizarea prelungită. Prezența empiemului crește suplimentar riscul de deces. Este necesară de obicei prelungirea tratamentului antibiotic. Alegerea antibioticului trebuie să fie ghidată de rezultatul culturilor ori de câte ori este posibil. Intervenția chirurgicală toracică este necesară în cazurile severe.

Abcesul pulmonar

Acest termen este folosit pentru a descrie supurația pulmonară localizată severă asociată cu formarea unei cavități vizibile pe radiografia toracică sau examenul CT, deseori cu nivel lichidian (care întotdeauna

Cadranul 28.38 Cauzele abcesului pulmonar și micro-organismele cauzale

Cauze

- Pneumonie de aspirație
- Tuberculoză
- *Staphylococcus aureus* sau *Klebsiella pneumoniae*
- Emboli septici ce conțin de obicei stafilococi
- Pneumonie comunitară tratată inadecvat
- Diseminare de la un abces hepatic amoebian
- Obstrucție bronșică prin cancer endoluminal
- Aspirația de corp străin

Micro-organisme cauzale obișnuite

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- Bacili enterici Gram-negativi
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Streptococcus milleri*
- Bacterii anaerobe (post aspirație)
- *Haemophilus influenzae*

Box 28.39 Micro-organisme implicate în pneumonia nosocomială

- Bacterii Gram-negative (*Pseudomonas* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp.)
- Bacterii anaerobe (*Enterobacter* spp.)
- *Staphylococcus aureus* (inclusiv *S. Aureus* meticilino-rezistent)
- *Acinetobacter* spp.

indică o interfață hidro-aerică). Sunt mai multe cauze ale abcesului pulmonar (**Cadranul 28.38**). Manifestările clinice includ de obicei pneumonie persistentă sau agravată asociată cu producerea unei cantități mari de spută, care deseori are un miros specific, fetid datorită creșterii micro-organismelor anaerobe. De obicei este prezentă o febră oscilantă; frecvent apar alterarea stării generale și scăderea ponderală. Examenul fizic poate fi sărac, dar hipocratismul digital apare în supurația cronică. Pacienții prezintă în general anemie normocitară și probe biologice inflamatorii crescute (VSH/CRP). Examenul CT este esențial și bronhoscopia poate fi efectuată pentru obținerea de probe clinice sau extragerea corpilor străini. Tratamentul trebuie ghidat de rezultatele culturilor disponibile sau judecata clinică, și este deseori prelungit (4–6 săptămâni). Drenajul chirurgical este uneori necesar.

Pneumonia în alte circumstanțe

Pneumonia nosocomială (dobândită în spital)

Pneumonia nosocomială (PN) este definită printr-un nou debut cu tuse și expectorație purulentă, asociat cu modificări radiologice compatibile care demonstrează prezența unei condensări, la pacienți spitalizați de cel puțin 2 zile, sau care au fost într-o instituție medicală în ultimele 3 luni (incluzând cămine de îngrijire sau rezidențiale, sau instituții de asistență medicală acută cum ar fi spitalele). PN este a doua cea mai frecventă formă de infecție nosocomială după infecțiile de tract urinar și se asociază cu un risc semnificativ de deces, în special la vârstnici sau la cei cu comorbidități cum ar fi accidentul vascular cerebral, bolile respiratorii sau diabetul. Micro-organismele responsabile de PN diferă de cele ce determină PC (**Cadranul 28.39**). Virusurile sau fungii afectează doar gazdele imunodeprimate.

Pneumonia asociată ventilației

Apare în contextul ventilației mecanice în unitățile de terapie intensivă. Deseori sunt responsabile micro-organisme Gram-negative cu multiple rezistențe la antibiotice (cum ar fi *Acinetobacter baumanii*), necesitând selecția atentă a antibioticului adecvat în colaborare cu un microbiolog clinician.

Pneumonia de aspirație

Aspirația acută de conținut gastric în plămâni poate produce o boală extrem de severă și uneori fatală datorită puterii distructive intense a acidului gastric. Aceasta poate complica anestezia generală, în special în timpul sarcinii (sindromul lui Mendelson). Datorită anatomiei bronșice, materialul aspirat ajunge cel mai frecvent în lobul mijlociu drept și segmentele superior și posterobazal ale lobului inferior drept. Pneumonia persistentă este deseori datorată anaerobilor și poate progresa spre abces pulmonar și chiar bronșiectazii dacă este prelungită. Este vitală identificarea oricărei probleme subiacente, întrucât aspirația va recidiva în absența măsurilor corective adecvate.

Tratamentul trebuie îndreptat în mod specific împotriva bacteriilor izolate din culturi dacă acestea sunt disponibile; în caz contrar co-amoxiclav (amoxicilină/acid clavulanic) este folosit pentru formele ușoare și moderate, întrucât acoperă bacteriile Gram-negative și anaerobe. Spectrul terapeutic trebuie extins când nu există răspuns sau în formele severe.

Pneumonia la pacienți imunodeprimați

Pacienții imunodeprimați (fie iatrogenic, fie datorită unui defect în apărarea gazdei) sunt la risc nu numai din cauza tuturor micro-organismelor uzuale care pot determina pneumonie, dar și datorită patogenilor oportuniști care nu ar fi de așteptat să cauzeze o boală. Acești patogeni oportuniști pot fi micro-organisme frecvent întâlnite (care sunt ubicuitare în mediul înconjurător) sau bacterii, virusuri sau fungi care sunt mai rare (vezi **Cadranul 37.21**). Tabloul clinic poate fi asemănător PC sau poate fi nespecific. Ca urmare este necesar un grad înalt de suspiciune clinică în evaluarea unui pacient imunodeprimat.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pneumonia cu *Pneumocystis* este una din cele mai frecvente infecții oportuniste întâlnite în practica clinică. Afectează pacienții sub terapie imunosupresoare, cum ar fi corticoterapia cronică, anticorpi monoclonali sau metotrexat pentru boli autoimune; pe cei sub medicație antirejet după un transplant de organe solide sau de celule stem hematopoietice; și pe cei cu infecție HIV. Sunt în special la risc pacienții cu un număr de celule CD4 mai mic de 200/mm^3. *Pneumocystis jirovecii* este prezent în aer, iar pneumonia este produsă mai degrabă prin re-infecție decât prin reactivarea micro-organismelor persistente dobândite în copilărie.

Din punct de vedere clinic pneumonia este asociată cu febră înaltă, dispnee și tuse seacă. Desaturarea rapidă la efort este o manifestare caracteristică la examenul fizic. Aspectul radiografic tipic este de opacități alveolare și interstițiale bilaterale difuze care încep în regiunile perihilare și se extind spre periferie cu un aspect de fluture. Alte imagini radiografice cuprind infiltratul localizat, nodulii, cavitatea sau pneumotoraxul. Tratamentul empiric este justificat la pacienții cu risc înalt și forme severe de boală; totuși, ori de câte ori este posibil, diagnosticul trebuie confirmat prin imunofluorescență indirectă pe sputa indusă sau lichidul de lavaj bronhoalveolar. Tratamentul de primă linie al pneumoniei cu *Pneumocystis* se face cu co-trimoxazol în doză mare (vezi p. 1443), asociat cu corticoterapie adjuvantă la pacienții cu infecție HIV.

Lecturi suplimentare

British Thoracic Society. 2015-Annotated BTS guideline for the management of CAP in adults (2009): Summary of recommendations; BTS 2015; https://brit.thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/community-acquired-pneumonia-in-adults-guidance/annotated-bts-guideline-for-the-management-of-cap-in-adults-2014/.

Jain S, Self WH, Wunderink S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med* 2015; 373:415–427.

Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64(Suppl III):iii1–iii55.

Loke YK, Kwok CS, Niruban A et al. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010; 65:884–890.

Mansell A, Niederman LA. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380:651–663.

Musher DM, Thorner AR. Community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371:1619–1628.

Cadranul 28.40 Factorii care afectează incidența și riscul de a dezvolta tuberculoză în țările dezvoltate

Contactul cu grupuri cu risc înalt
- Origine dintr-o țară cu incidență mare (definită ca >40/100.000)
- Călătorii frecvente în regiuni cu incidență mare

Imunodeficiență
- Infecția HIV
- Tratament cu corticosteroizi sau imunosupresoare
- Chimioterapie
- Deficiență nutrițională (vitamina D)
- Diabetul zaharat
- Boala cronică de rinichi
- Malnutriția/greutatea corporală >10% sub greutatea corporală ideală

Factori legați de stilul de viață
- Abuzul de droguri/alcool
- Fără adăpost/locuințe aglomerate
- Deținuți

Susceptibilitate genetică
- Studii ale polimorfismelor genetice la gemeni

National Institute for Health and Care Excellence. *Clinical Guideline 191: Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/cg191.
Wunderick RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ* 2017; 358:j2471.

Tuberculoza

Tuberculoza (TB) este una din cele mai frecvente boli infecțioase la nivel mondial. Este cauzată de bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, care face parte din marea familie *Mycobacteriaceae*, printre membrii căreia se numără și *M. leprae*. Este estimat că o treime din populația globului este infectată cu tuberculoză (vezi și p. 503), cu majoritatea cazurilor (în jur de 65%) aflate în Africa și Asia. Incidența tuberculozei cu tulpini multidrog-rezistente și extrem de rezistente la medicamente este în creștere, ceea ce, alături de co-infecția HIV, determină o povară sanitară imensă asupra națiunilor cu resurse limitate, cu o mortalitate înaltă în cazul co-existenței celor două boli. TB a fost responsabilă de 1,6 milioane de decese în lume în 2017, din care 20% au fost la pacienți co-infectați HIV. Există o serie de factori care afectează incidența și riscul de a dezvolta TB (**Cadranul 28.40**).

Patogenie

M. tuberculosis este un patogen intracelular aerob. Datorită impermeabilității relative la coloranții acizi în laborator, aceste micro-organisme sunt deseori denumite „bacili acid-alcoolo-rezistenți". TB este o infecție transmisă pe cale aeriană prin tuse via picături respiratorii. Este necesară inhalarea doar a unui număr mic de bacterii pentru dezvoltarea infecției, dar nu toți cei care sunt infectați dezvoltă boala activă.

Tuberculoza primară

„TB primară" descrie prima infecție cu TB. Când bacteriile ajung la macrofagele alveolare, sunt ingerate și reacția inflamatorie consecutivă determină necroza tisulară și formarea de granuloame. Aceste leziuni granulomatoase constau dintr-o zonă centrală de material necrotic denumit cazeum, înconjurată de celule epitelioide și celule gigante Langhans.

Ulterior zonele cazeoase se vindecă complet și multe devin calcificate. Unii dintre acești noduli calcificați conțin micobacterii, care sunt izolate de către sistemul imun (și de mediul acid hipoxic creat în interiorul granulomului) și sunt capabile să rămână în stare dormantă timp de mulți ani. Acesta este cunoscut ca focarul primar sau „focarul Ghon" al bolii. Pe radiografia toracică, focarul Ghon poate fi vizibil ca un mic nodul calcificat.

La primul contact cu infecția, mai puțin de 5% dezvoltă boala activă. Această proporție crește la 10% în primul an după expunere.

Cadranul 28.41 Factori implicați în reactivarea tuberculozei latente

- Co-infecția HIV
- Terapia imunosupresoare (chimioterapie/tratamentul cu anticorpi monoclonali), inclusiv corticosteroizi
- Diabetul zaharat
- Boala cronică de rinichi în stadiul terminal
- Malnutriția
- Îmbătrânirea

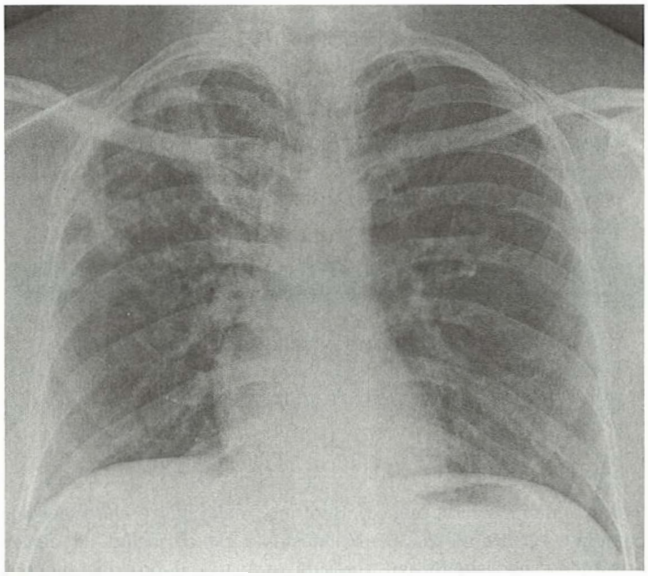


Fig. 28.30 Radiografie toracică ce demonstrează condensare parcelară a regiunilor pulmonare drepte superioară și mijlocie și o cavitate în apexul drept la un pacient cu tuberculoză.

Tuberculoza de reactivare

La majoritatea oamenilor care sunt infectați cu *Mycobacterium spp.*, sistemul imun izolează infecția și pacientul dezvoltă memorie imună mediată celular față de bacterie. Această stare este denumită „TB latentă". Majoritatea cazurilor de TB activă sunt datorate reactivării infecției latente, la care contactul inițial s-a produs de obicei cu mulți ani sau decade mai devreme. Majoritatea pacienților sunt tineri și anterior sănătoși, dar pot avea unul sau mai mulți factori implicați în dezvoltarea bolii active (**Cadranul 28.41**). La pacienții cu infecție HIV, TB nou dobândită este de asemenea frecventă. Majoritatea cazurilor de TB activă se localizează la nivel pulmonar, dar poate să apară și infecție extrapulmonară prin diseminarea la ganglionii limfatici, în special lanțurile cervicale și intratoracice, unde poate determina boală activă în 20–25% din cazuri (date din Marea Britanie) precum și pe cale hematogenă la organe mai îndepărtate cum ar fi creierul, oasele sau pielea.

Tablou clinic și diagnostic

Simptomele cardinale ale TB sunt tusea, hemoptizia și simptomele generale de febră, transpirații nocturne și scădere ponderală. Totuși, în TB extrapulmonară, simptomele respiratorii sunt deseori absente, iar simptomele generale sunt adesea ignorate atât de pacienți cât și de medici.

Este esențial ca în toate cazurile de suspiciune de TB, în funcție de sediul bolii, să fie obținute spută, probe bioptice sau lichid pentru examenul microscopic și cultură, pentru a obține informații asupra sensibilității la antibiotice. Probele tisulare trebuie trimise și pentru examen histopatologic, ca atare sau în ser fiziologic.

TB pulmonară

Pacienții sunt frecvent simptomatici cu tuse productivă și ocazional hemoptizie, alături de simptome generale. În caz de afectare laringiană

se observă disfonie și o tuse severă. Dacă boala afectează pleura, atunci durerea pleuritică este deseori simptomul de debut.

Radiografia toracică (**Fig. 28.30**) poate arăta condensare cu sau fără excavare, revărsat lichidian pleural, sau lărgirea mediastinului datorată adenopatiei hilare sau paratraheale.

Este necesară colectarea a minim trei eșantioane de spută (ideal dimineața devreme); dacă pacientul nu poate produce spută, poate fi necesară provocarea sputei sau efectuarea unei bronhoscopii pentru obținerea probelor clinice.

Pacienții a căror spută este microscopic pozitivă pentru TB sunt considerați contagioși și trebuie izolați în spital. Aceia care au microscopie negativă sunt mai puțin contagioși și în general nu este necesar să fie izolați, deși este necesară o atenția mai mare când printre contacți sunt pacienți imunodeprimați.

TB ganglionară

Ganglionii limfatici sunt a doua cea mai frecventă localizare. Ganglionii extratoracici sunt mai frecvent interesați decât cei intratoracici sau mediastinali. De obicei se manifestă cu o adenopatie cervicală sau supraclaviculară de consistență fermă, nedureroasă. Zona centrală a ganglionului afectat devine necrotică și se poate lichefia, astfel încât acesta devine fluctuant dacă este periferic. Tegumentul de deasupra este frecvent indurat sau se poate constitui un traiect fistulos cu scurgere purulentă, dar în mod caracteristic nu prezintă eritem (formarea unui „abces rece"). În mod obișnuit adenopatia poate fi prezentă timp de câteva luni înaintea diagnosticului. La examenul CT aria centrală are aspect necrotic (**Cadranul 28.42**). Probele clinice trebuie obținute fie prin puncție-aspirație cu ac fin ghidată ecografic, biopsie ganglionară pe ac sau, dacă este necesar, prin rezecția ganglionară completă. Toate probele clinice trebuie trimise pentru microscopie pentru BAAR și cultură, iar cancerul trebuie exclus prin examen citologic. Ecografia endobronșică (EBUS, endobronchial ultrasound) poate fi folosită pentru a biopsia ganglionii intratoracici.

Alte forme de TB

TB gastrointestinală

Vezi pagina 1195.

TB osoasă și vertebrală

Vezi paginile 455 și 484.

TB miliară

Tuberculoza miliară se produce prin diseminare hematogenă a bacililor în mai multe localizări, inclusiv în sistemul nervos central (SNC) în 20% din cazuri. Se manifestă de obicei cu simptome generale, iar radiografia toracică arată multipli micronoduli, care au aspect similar cu semințele de mei: de aici termenul de „miliară".

Alte anomalii sunt micro-abcesele hepatice și splenice cu alterarea enzimelor hepatice, colestază și simptome gastrointestinale. Imagistica cerebrală (RMN) trebuie efectuată la toți pacienții pentru a căuta semne de afectare cerebrală, care se poate prezenta sub forma unui tuberculom cerebral asimptomatic.

TB a sistemului nervos central

Vezi pagina 870.

Pericardita TB

Vezi pagina 1126.

TB cutanată

Vezi pagina 671.

Diagnostic microbiologic

Odată probele clinice prelevate, este esențială identificarea rapidă a prezenței micobacteriilor prin colorații specifice care trebuie efectuate în primele 24 ore; cultura din probele prelevate permite determinarea sensibilității la antibiotice a tulpinii infectante.

Colorații

Colorația cu auramină–rodamină este mai sensibilă (deși mai puțin specifică) decât colorația Ziehl–Neelsen; ca urmare, este mai larg folosită. Necesită microscopie cu fluorescență și evidențiază bacilii în galben-portocaliu pe un fundal verde.

Cultura

Majoritatea țărilor dezvoltate folosesc cultura micobacteriilor pe medii lichide cu bulion în plus față de mediile solide (Lowenstein–Jensen sau Middlebrook agar), întrucât timpul de cultură este mai scurt față de mediile solide (1–3 săptămâni față de 3–8 săptămâni). Folosirea culturii pe medii lichide în prezența medicamentelor antituberculoase (de obicei cele de primă linie) stabilește sensibilitatea la medicamente a tulpinii respective și durează de obicei 3 săptămâni.

Amplificarea acizilor nucleici și reacția în lanț a polimerazei

Testul amplificării acizilor nucleici (NAAT, nucleic acid amplification testing) este din ce în ce mai mult folosit pentru identificarea rapidă a complexului *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), și este utilă pentru diferențierea dintre complexul MTb și micobacteriile netuberculoase, ca și pentru identificarea MTb în probele microscopic negative. Constă în folosirea reacției în lanț a polimerazei (PCR, polymerase chain reaction) pentru a replica și apoi identifica ADN-ul micobacterian. Cultura și colorația specifică sunt încă necesare și nu trebuie înlocuite de PCR. PCR este utilă doar în stadiul inițial al diagnosticului, întrucât frecvent rămâne pozitivă în pofida tratamentului, datorită detecției micro-organismelor moarte.

Identificarea ADN-ului micobacterian este utilă întrucât permite începerea rapidă a tratamentului și identificarea rapidă a rezistenței la medicamente. Mutațiile genetice din ADN-ul bacterian care conferă rezistență la rifampicină sunt înalt predictive de multidrog-rezistență. Dezvoltarea unei sonde cu specificitate înaltă care să detecteze această mutație permite identificarea eficientă a rezistenței la antibiotice și începerea tratamentului adecvat mai devreme decât prin așteptarea rezultatului culturilor (care poate dura până la 8 săptămâni).

Sunt disponibile kit-uri comerciale, cum ar fi GeneXpert, care pot realiza testare moleculară fiabilă în teren și care durează în total mai puțin de 2 ore; ele sunt larg folosite în țări cu venituri mici și medii pentru detectarea mutațiilor genetice asociate cu rezistența la rifampicină.

Mai recent, în Marea Britanie, a început să fie folosită de rutină secvențierea întregului genom pentru identificarea diferitelor tulpini de micobacterii și de asemenea pentru detecția rezistenței la medicamente. Aceasta va începe să înlocuiască în viitorul apropiat cultura și testarea fenotipică.

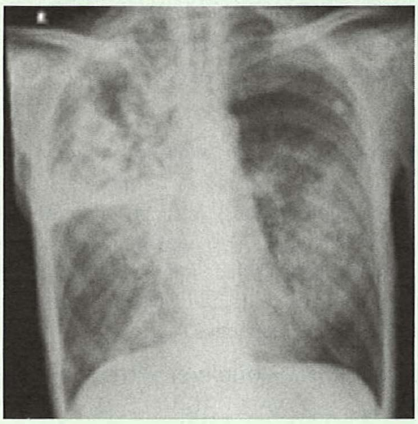
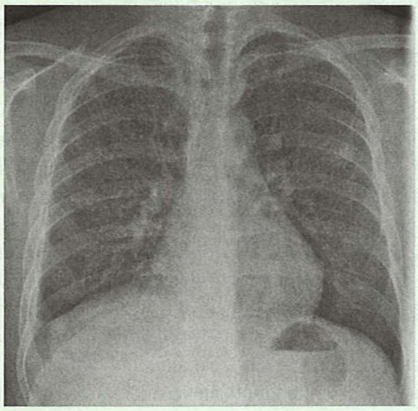
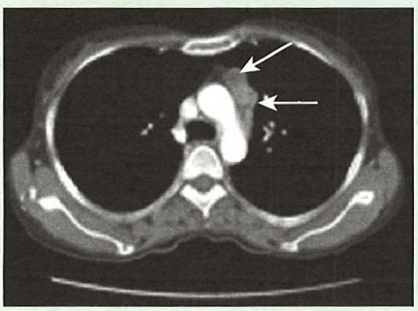
Tratament

Toți pacienții trebuie să efectueze teste sanguine uzuale și un screening pentru hepatită virală, și să li se efectueze un test HIV înainte de tratament. Pacienții cu hepatită virală activă dezvoltă mult mai frecvent hepatită medicamentoasă fatală și necesită monitorizare și consiliere atentă. Pacienții cu TB sensibilă la medicamente necesită 6 luni de tratament; excepție face TB sistemului nervos central, pentru care durata recomandată este de minim 12 luni. Izoniazida, rifampicina, pirazinamida și etambutolul sunt medicamentele anti-TB de primă linie, cunoscute sub numele de terapie cvadruplă. În formele localizate la nivelul SNC sau pericardului, corticosteroizii sunt folosiți ca adjuvant la inițierea tratamentului pentru a reduce complicațiile pe termen lung. **Cadranul 28.43** rezumă regimurile standard recomandate.

Abordarea intensivă de caz (ECM, enhanced case management), împreună cu ***terapia sub directă observare (DOT, directly observed therapy)***, sunt recomandate în cazurile în care există îndoieli asupra aderenței la tratament sau dificultăți în administrarea medicației (**Cadranul 28.44**).

Efecte nedorite ale tratamentului medicamentos

Cadranul 28.42 Localizări frecvente ale infecției TB cu manifestările radiologice și investigațiile diagnostice

Radiologie	Investigații
TB pulmonară, pleurală și laringiană	
 Radiografia toracică a unui pacient cu suspiciune de TB pulmonară	Microscopie și cultură din: Spută (≥2 eșantioane crește randamentul diagnostic) Sputa indusă (inhalarea soluției saline hipertone, care induce tusea): randament diagnostic comparabil cu prelevările bronhoscopice Lichidul de lavaj bronhoalveolar dacă tusea este neproductivă și inducerea sputei nu este posibilă Aspirația de lichid pleural și biopsia pleurală Aspiratul gastric – poate fi util la pacienții pediatrici Examinare prin endoscopie nazo-faringo-laringiană sau bronhoscopie/biopsia corzilor vocale cu microscopie/cultură și histologie în TB laringiană
TB miliară	
 Radiografie toracică a unui pacient cu miliară pulmonară	Hemoculturi Lichid de lavaj bronhoalveolar (de obicei microscopie negativă, dar culturi pozitive) IRM cerebrală urmat de puncție lombară trebuie efectuate în toate cazurile, în absența contraindicațiilor, pentru evaluarea afectării sistemului nervos central (modifică durata tratamentului), iar prelevarea de la nivelul altor organe afectate este deseori necesară
TB cerebrală	
IRM cerebrală a unui pacient cu leziune cerebeloasă dreaptă	Discuție asupra pacientului și imagisticii în comisia multidisciplinară de neurologie/neurochirurgie Luați în considerare biopsia cerebrală dacă există dubii de diagnostic Puncție lombară dacă nu există contraindicații – caracteristici: Nivelul proteinelor din LCR ar putea fi foarte înalt (de obicei >2–3 g/L) Glucoza LCR <½ glucoza sanguină Limfocitoză LCR
TB ganglionară	
 CT toracic cu adenopatie mediastinală anterioară stângă cu centru necrotic	Toate eșantioanele ar trebui trimise pentru examen histopatologic, ca și pentru microscopie și cultură: Puncție-aspirație cu ac fin sau biopsie pe ac a unui ganglion limfatic afectat, de obicei sub ghidaj imagistic Biopsia adenopatiilor mediastinale (puncție aspirativă transbronșică ghidată prin ecografie endobronșică, mediastinoscopie/mediastinotomie)

LCR, lichid cefalorahidian.

Cadranul 28.43 Tratamentul uzual și durata lui în tuberculoza cu germeni sensibili

Sediul bolii	Durata tratamentului	Regimul terapeutic
Pulmonară[a] **Extrapulmonară** (excluzând TB SNC) **Miliară** (excluzând TB SNC)	6 luni	Tulpini complet sensibile: 2HRZE + 4HR[b]
TB SNC	12 luni	2HRZE + 10HR *Plus* Dexametazonă 0,3–0,4 mg/kg pe zi, cu sevraj progresiv timp de 8–12 săptămâni (sau doza echivalentă de prednison)
TB latentă	3 luni *Sau* 6 luni	3RH *Sau* 6H

[a]Pentru TB pulmonară, 2HRZE + 4(HR)3, adică de 3 ori pe săptămână pentru 4HR, este o alternativă acceptabilă.
[b]2HRZE + 4HR, 2 luni HRZE + 4 luni HR.
SNC, sistemul nervos central; E, etambutol; H, izoniazidă; R, rifampicină; Z, pirazinamidă.

Cadranul 28.44 Criterii pentru implementarea terapiei sub directă observare (DOT, directly observed therapy) în tuberculoză

- Pacienți considerați puțin probabil să fie aderenți la tratament:
  - Istoric de boală mentală severă
  - Istoric de lipsă de aderență la tratamentul pentru TB sau pentru alte boli
  - Tratament anterior pentru TB
- TB multidrog-rezistentă
- Oameni fără adăpost (inclusiv cei din adăposturi comunitare)
- Istoric de detenție
- Abuz de substanțe (droguri recreaționale și alcool)

Cele mai frecvente efecte secundare ale terapiei anti-tuberculoase cvadruple sunt greața, vărsăturile, rash-ul cutanat și pruritul. Poate fi prescris un antiemetic sau un antihistaminic pentru a ameliora aceste simptome, deși în unele cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului. O situație specială apare atunci când testele funcționale hepatice devin alterate și există preocuparea privind o hepatită medicamentoasă, caz în care este deseori necesară oprirea tuturor celor patru medicamente și reintroducerea lor pe rând. Medicamentele trebuie oprite numai dacă bilirubina serică este crescută sau transaminazele sunt crescute de peste trei ori.

Izoniazida poate determina o polineuropatie secundară deficienței de B6, întrucât izoniazida interacționează cu fosfatul de piridoxal; pentru a preveni această complicație trebuie administrată simultan vitamina B_6, piridoxină 10–25 mg pe zi. Ocazional izoniazida determină reacții alergice, cum ar fi rash cutanat sau febră. Hepatita apare la mai puțin de 1% din cazuri dar, dacă medicamentul este continuat, poate evolua spre necesitatea unui transplant hepatic sau deces.

Rifampicina este inductor al enzimelor hepatice, care pot fi temporar crescute în ser la mulți pacienți. Aceasta înseamnă și că tratamentul medicamentos concomitent poate fi mai puțin eficace și va fi necesară o evaluare atentă a tratamentului de fond al pacientului, în special a medicației antidepresive, anticoagulante și anticonvulsivante (vezi p. 259). Contracepția orală va fi ineficientă, ca urmare ar trebui folosite metode alternative de contracepție. Rifampicina colorează secrețiile organismului în roșu/roz și pacienții trebuie avertizați asupra schimbării de culoare a urinei, lacrimilor (ce afectează lentilele de contact) și transpirației lor. A fost raportată și trombocitopenie.

Pirazinamida poate determina toxicitate hepatică dar cele mai frecvente efecte secundare sunt pruritul, rash-ul și artralgiile; pirazinamida reduce excreția renală a acidului uric și poate precipita guta hiperuricemică.

Cadranul 28.45 Factori asociați cu un risc crescut de tuberculoză rezistentă la medicamente

- Istoric de tratament anterior pentru TB (în special nesupravegheat sau auto-administrat)
- Co-infecție HIV avansată și tratament anterior TB
- Infecție dobândită într-o regiune cu prevalență mare a rezistenței la medicamente
- Contact cu un caz cunoscut cu TB rezistentă
- Eșecul tratamentului TB empiric în pofida unei aderențe documentate
- Expunere la cure multiple de fluorochinolone pentru episoade de presupusă pneumonie comunitară
- Personal sanitar expus la cazuri cu TB rezistentă

Etambutolul poate determina o nevrită optică retrobulbară dependentă de doză care se manifestă cu discromatopsie pentru verde, reducerea acuității vizuale și scotom central. Este necesară evaluarea acuității vizuale și a vederii în culori înainte de tratament folosind diagrama Snellen și planșele Ishihara. Această afecțiune este de obicei reversibilă, cu condiția oririi medicamentului în momentul apariției simptomelor; ca urmare pacienții trebuie avertizați asupra efectelor lui. Toți pacienții căror li se prescrie acest medicament trebuie să fie examinați de un oftalmolog în prealabil, iar dozele folosite trebuie să fie de 15 mg/kg, cu o doză maximă de 1,2 g.

Rezistența la medicamente

Mono- sau multidrog-rezistența apare datorită tratamentului medicamentos incomplet sau incorect (este dobândită) și poate fi transmisă de la o persoană la alta. Mono-rezistența la izoniazidă este prezentă la aproximativ 10% din cazurile de TB în Marea Britanie. Trebuie efectuată sistematic o evaluare a riscului pentru rezistență la medicamente (**Cadranul 28.45**). Incidența multidrog-rezistenței în TB (rezistență atât la rifampicină cât și la izoniazidă, denumită MDR-TB) este relativ mică în țările dezvoltate (în jur de 1%). Tuberculoza extrem de rezistentă la medicamente (XDR-TB, extremely drug-resistant TB) este definită ca rezistență înaltă la rifampicină, izoniazidă, fluoroquinolone și cel puțin un medicament injectabil cum ar fi amikacina, capreomicina sau kanamicina.

TB în situații speciale

Infecția cu *Mycobacterium bovis*

Infecția cu *Mycobacterium bovis* apare la oameni care au consumat lapte nepasteurizat, fermieri care lucrează cu vaci infectate, și lucrători din abatoare. TB datorată *M. bovis* nu diferă de TB obișnuită la nivel toracic, dar localizările extrapulmonare, cum ar fi ganglionii limfatici, sunt mult mai frecvente. Imunosupresia este de asemenea un factor de risc. Testul tuberculinic este pozitiv. Tratamentul se face cu izoniazidă, rifampicină și etambutol; rezistența la pirazinamidă este frecventă.

Co-infecția HIV

Creșterea TB observată în decadele recente s-a produs într-o măsură considerabilă în asociere cu incidența infecției HIV, cu nivele mari observate în Africa (în special sub-Sahariană), subcontinentul Indian și părți din Europa de Est și Rusia. Incidența infecției HIV printre cazurile de TB la nivel mondial este în jur de 10% și TB este responsabilă de aproximativ un sfert din decesele legate de sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA).

Alături de morbiditatea și mortalitatea crescute ale co-infecției, sunt aspecte specifice legate de tratamentul TB în HIV: mai precis, apariția interacțiunilor și intoleranței medicamentoase, riscul crescut de toxicitate medicamentoasă și incidența mai mare a rezistenței la medicamente. Asistența pacienților cu infecție TB/HIV trebuie realizată de experți TB (medici pneumologi sau infecționiști) alături de specialiști HIV.

Infecția TB latentă

Infecția TB latentă (ITBL) este diagnosticată prin demonstrarea memoriei imune la proteinele micobacteriene. Sunt disponibile două tipuri de teste.

Un rezultat pozitiv al ***testului cutanat tuberculinic („testul Mantoux")*** este indicat de o reacție de hipersensibilitate întârziată evidentă la 48–72 ore după injectarea intradermică a derivatului de proteină purificată (PPD, purified protein derivative), determinând o leziune indurată, papuloasă. Testul cutanat tuberculinic (TCT) fals-negativ (anergic) este frecvent la pacienții cu imunosupresie datorată infecției HIV ($CD4^+$ <200/mm^3), la cei sub tratamente imunosupresoare (chimioterapie, anti-TNF, corticosteroizi), la cei cu vârste extreme și la cei cu boală activă. Rezultate fals-pozitive apar datorită reactivității încrucișate cu micobacteriile netuberculoase și cu vaccinarea cu bacilul Calmette–Guérin (BCG).

Testele de eliberare a interferon-gamma (IFN-γ) (IGRAs, interferon-gamma release assays) detectează secreția de IFN-γ de către limfocitele T după expunerea la antigene specifice *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10). La persoanele care au fost anterior sau sunt în mod curent infectate cu TB, limfocitele T activate din cadrul extractului de sânge total secretă cantități cuantificabile de IFN-γ ca răspuns la re-expunerea la antigene specifice TB. Testul nu poate diferenția între infecția latentă și cea activă. Totuși, are specificitate mai înaltă comparativ cu TCT, are o sensibilitate similară sau mai bună, și necesită o singură vizită a pacientului.

În anumite grupuri cu ITBL, ***chimioprofilaxia*** este oferită pentru a reduce riscul de infecție activă:

- contacții familiali și cei apropiați de la locul de muncă ai pacienților cu TB pulmonară sau laringiană
- personalul medical
- imigranți recenți din țări cu risc înalt
- pacienți imunodeprimați, cum ar fi cei cu infecție HIV
- cei care urmează să înceapă un tratament cu agenți biologici (cum ar fi infliximab)
- cei care urmează să primească un transplant de celule stem sau de organ solid.

Tratamentul ITBL se face fie cu izoniazidă și rifampicină timp de 3 luni, fie cu izoniazidă în monoterapie timp de 6 luni.

Vaccinarea BCG

BCG este un vaccin viu atenuat derivat din *M. bovis* care și-a pierdut virulența. Are o eficacitate variabilă dar este încă recomandat în anumite situații în țările dezvoltate (dar nu în SUA), deși nu mai este oferit de rutină tuturor datorită absenței cost-eficacității. În Marea Britanie încă este oferit tuturor nou-născuților din regiunile cu risc înalt cum ar fi în zonele urbane centrale, deși există preocupări privind siguranța la copii cu HIV.

Infecția cu micobacterii netuberculoase

Micobacteriile netuberculoase (NTM, non-tuberculous mycobacteria) există în sol și apă, și de obicei nu sunt patogene datorită lipsei de virulență. Cu toate acestea, când există un defect în mecanismele normale de apărare ale gazdei, anumite tulpini au potențialul de a deveni patogene (**Cadranul 28.46**). Factorii asociați cu un risc crescut de infecție NTM pulmonară cuprind bolile pulmonare structurale cum ar fi BPOC, bronșiectaziile și fibroza chistică, și condițiile de imunodepresie cum ar fi infecția HIV (vezi **Cadranul 37.21**). Tratamentul este recomandat dacă există un tablou clinic compatibil, micro-organismul este izolat dintr-un prelevat invaziv sau o NTM este izolată din minimum două eșantioane de spută prelevate în momente diferite.

Cadranul 28.46 Unele specii de micobacterii netuberculoase care determină boli la om

Specie	Sediul bolii
Complexul M. avium intracelular (MAC, Mycobacterium avium intracelull-are complex)	Pulmonară (infiltrate nodulare și interstițiale în lobul mijlociu la femei sau boală fibrocavitară la bărbați fumători de vârstă mijlocie)
	Diseminată (de obicei în HIV)
	Pneumonită de hipersensibilitate („plămânul de spa")
	Limfadenită la copii
M. kansasii	Pulmonară (prezentare similară cu complexul *Mycobacterium tuberculosis*, de obicei la bărbați de vârstă mijlocie)
	Diseminată (în HIV)
M. abscessus	Piele, țesut subcutanat, oase
	Pulmonară (de obicei în bronșiectazii și la femei nefumătoare în vârstă)
M. chelonae	Piele, țesut subcutanat, oase
	Pulmonară (similar cu *M. abscessus*)
M. fortuitum	Pulmonară (similar cu *M. abscessus*)
M. gordonae	Rareori patogenic (poate fi semnificativ la gazda imunodeprimată)
M. xenopi	Pulmonară (boală fibrocavitară în bronho-pneumopatia obstructivă cronică)
	Instrumente chirurgicale contaminate care determină infecție osoasă/de țesuturi moi
M. malmoense	Pulmonară
	Ganglionară
M. marinum	Piele, țesut subcutanat, oase
M. szulgai	Pulmonară (similară cu TB)

Lecturi suplimentare

Conradie F, Diacon AH, Ngubane N et al. Treatment of highly drug -resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382:893–902.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline NG33: Tuberculosis*. NICE 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/ng33.
Tiberi S, du Plessis N, Walzl G et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:e199–210.
Walzl G, McNerney R, Du Plessis N et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis* 2018; e183–198.
World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019*; http://www.who.int/.

AFECȚIUNI PLEURALE

Pleureziile

Pleurezia reprezintă o acumulare excesivă de lichid în spațiul pleural. Poate fi evidențiată cu ajutorul radiografiei toracice atunci când există o acumulare de lichid de minim 300 mL și se manifestă clinic atunci când există o acumulare de minim 500 mL. Aspectele radiografiei toracice (**Fig. 28.31**) variază de la ștergerea unghiului costofrenic până la opacități omogene dense care ocupă o parte sau întreg hemitoracele respectiv. Lichidul localizat inferior de plămân (revărsat lichidian subpulmonar) poate simula un hemidiafragm ascensionat. Lichidul intrascizural poate mima o masă intrapulmonară. Semnele fizice sunt descrise în **Cadranul 28.8**.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin toracocenteză (vezi p. 944), efectuată de obicei sub ghidaj ultrasonografic. Lichidul acumulat poate fi transudat sau exudat (**Cadranul 28.47**).

Transudatele

Lichidul pleural este considerat transudat dacă conține proteine sub 30 g/L, LDH mai mic de 200 UI/L, iar raportul LDH pleural/LDH seric

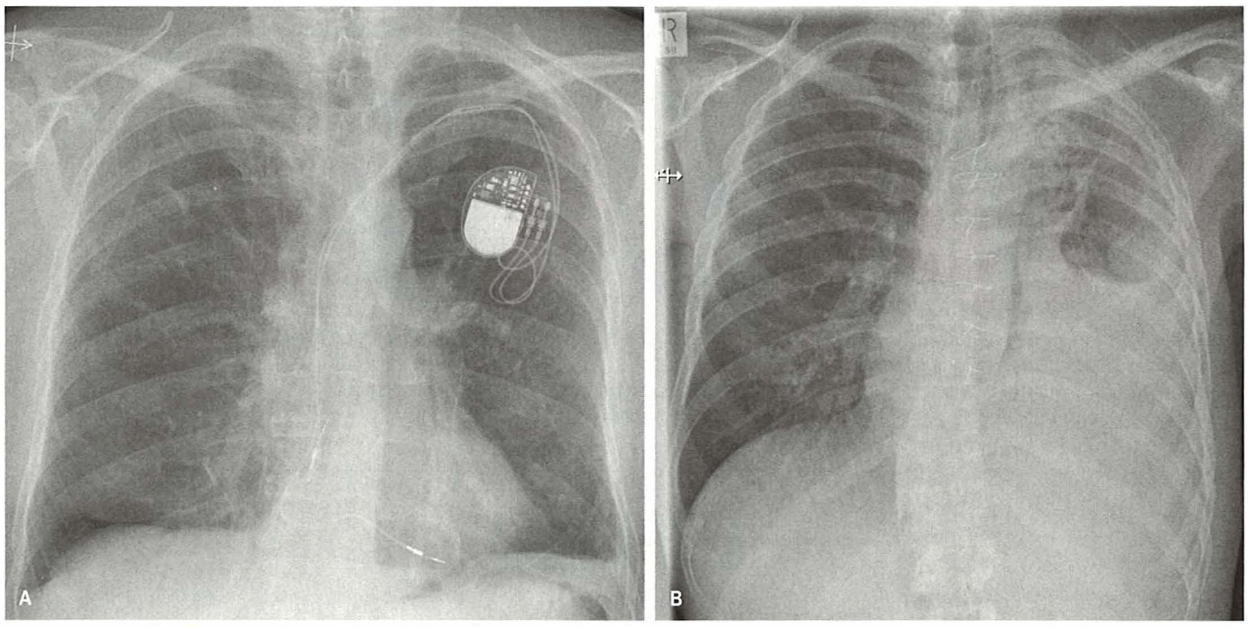


Fig. 28.31 Radiografie toracică care evidențiază revărsatul lichidian pleural. (A) Opacifierea unghiului costofrenic stâng datorită unei cantități mici de revărsat lichidian pleural stâng. Se observă prezența unui stimulator cardiac cu două sonde de stimulare. (B) Revărsat lichidian pleural stâng în cantitate mare.

Cadranul 28.47 Criteriile Light pentru diagnosticul revărsatului de tip exudat

- Proteine pleurale: proteine serice >0,5
- LDH pleural:LDH seric >0,6
- LDH pleural >2/3 din limita superioară a valorii normale serice (105–333 UI/L)

LDH, lactat dehidrogenaza.
(Adaptat după Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med *1972; 77:507–513.)*

sub 0,6. Transudatele pot fi bilaterale, fiind adesea în cantitate mai mare pe partea dreaptă. Cauzele includ:

- insuficiența cardiacă
- hipoproteinemie (ex. sindromul nefrotic)
- pericardita constrictivă
- hipotiroidismul
- tumori ovariene care determină revărsate lichidiene pleurale drepte – sindromul Meigs.

Exudatele

Conținutul de proteine din exudate este de peste 30 g/L și LDH este mai mare de 200 UI/L. Cauzele includ:

- pneumonie bacteriană (frecvent)
- carcinomul bronșic – lichidul poate avea frecvent aspect hemoragic
- infarctul pulmonar
- TB
- afecțiuni reumatologice autoimune
- sindrom post-infarct miocardic (rar)
- pancreatita acută (amilaze crescute) (rar)
- mezoteliom
- sarcoidoză (foarte rar)
- sindromul unghiilor galbene (revărsat din cauza limfedemului) (foarte rar)
- febra mediteraneană familială (foarte rară).

Biopsia pleurală (vezi p. 944) poate fi necesară dacă diagnosticul nu a fost stabilit prin toracocenteza diagnostică.

Tratamentul este cel al afecțiunii de bază, cu excepția cazului în care lichidul este purulent (empiem), caz în care drenajul este obligatoriu.

Tratamentul revărsatelor pleurale maligne

Revărsatele pleurale maligne care se refac și sunt simptomatice pot fi aspirate, fiind urmate de instilarea unui agent cu acțiune sclerozantă, precum tetraciclina sau pudra de talc. Revărsatele ar trebui drenate lent, deoarece modificarea rapidă a dimensiunii mediastinului provoacă durere severă și ocazional șoc. Acest tratament produce doar o ameliorare temporară.

Chilotoraxul

Este determinat de acumularea limfei în spațiul pleural, rezultat prin scurgere de la nivelul ductului toracic, în urma unui traumatism sau a invaziei neoplazice.

Empiemul

Prezența unei colecții purulente în spațiul pleural poate fi o complicație a pneumoniei. Este necesar drenajul de urgență (vezi p. 965).

Pneumotoracele

Pneumotoracele reprezintă acumularea de aer în spațiul pleural. Pneumotoracele spontan primar apare predominant la tineri. În mod clasic, pacienții sunt înalți, slabi și de sex masculin, dar forma, dimensiunea și genul deseori nu respectă această regulă. Pneumotoracele primar este de obicei cauzat de ruperea unei bule subpleurale, frecvent localizată apical, principala cauză fiind considerată defectele congenitale ale țesutului conjunctiv de la nivelul pereților alveolari. Ambii plămâni sunt afectați în mod egal.

Pneumotoracele secundar poate apărea în asociere cu boli pulmonare preexistente, cum ar fi bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), diferite infecții și fibroza chistică. Pneumotoracele iatrogen este cauzat de intervenții la nivelul toracelui, cum ar fi inserția unui cateter venos central, biopsia pulmonară percutanată sau transbronșică, ori traumatisme.

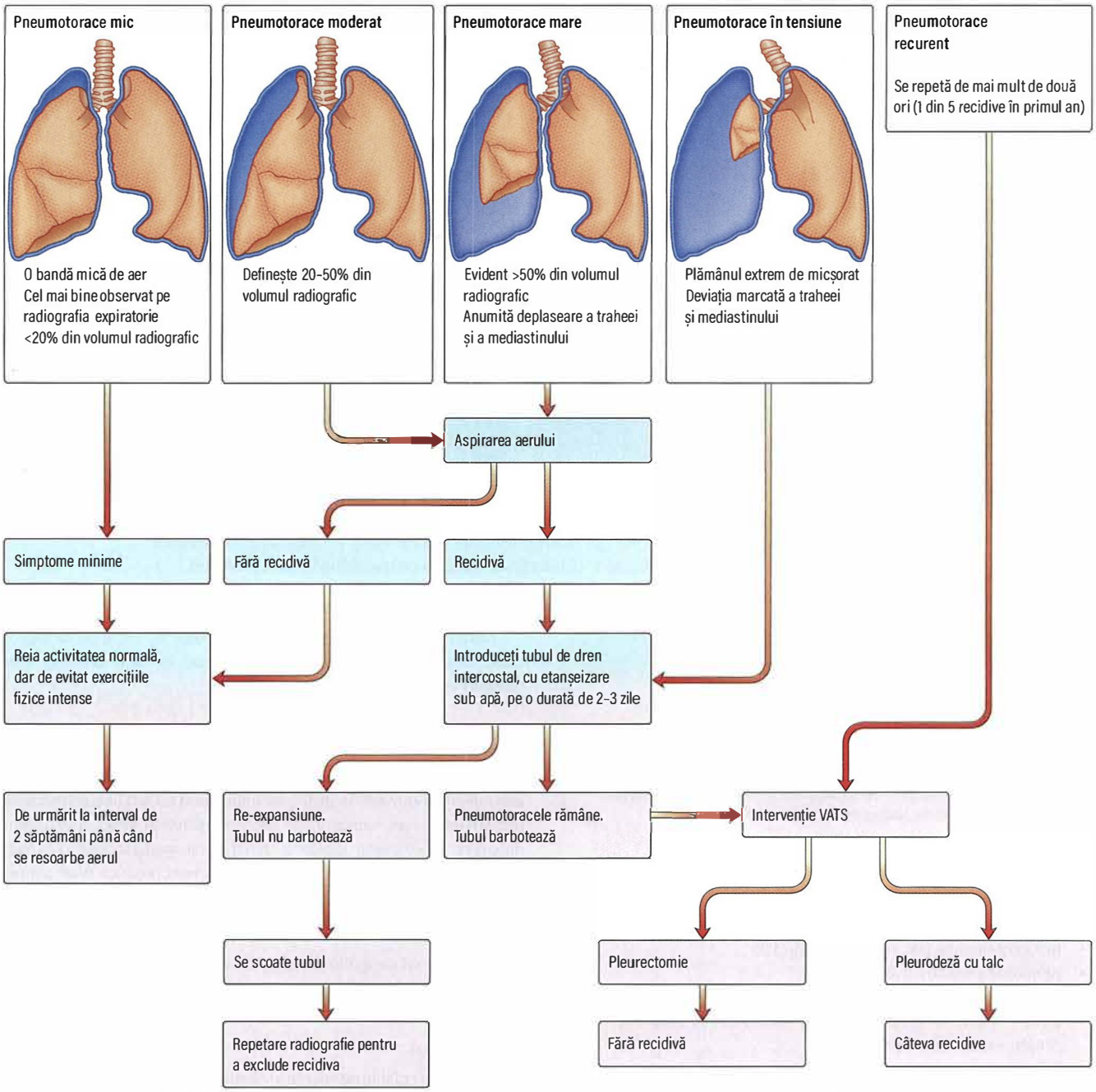


Fig. 28.32 Pneumotorace: algoritm pentru tratament. Roșu: pneumotorace. VATS, chirurgie toracoscopică video asistată.

Tablou clinic

Pacienții prezintă de obicei junghi toracic și dispnee, cu debut brusc. La o anamneză atentă, se poate descoperi că au prezentat în trecut o formă mai ușoară a acestor simptome, dar fără a solicita îngrijire medicală. În cazul pneumotoracelui hipertensiv, aceștia pot prezenta șoc, iar decompresiunea de urgență poate fi necesară, utilizând un ac de calibru 14–16 în spațiul II intercostal, pe linia medioclaviculară.

Investigații

Radiografia toracică simplă reprezintă investigația de bază, iar dimensiunea pneumotoracelui trebuie consemnată. Există mai multe modalități de măsurare: în America de Nord tinde să fie utilizată distanța de la apex până la cupola diafragmului, în timp ce ghidurile britanice recomandă măsurarea distanței de la pleură până la marginea pulmonară. Dacă primul episod de pneumotorace al pacientului a fost rezolvat și nu există recidivă, nu este necesară efectuarea imagisticii CT cu secțiune transversală. Cu toate acestea, dacă aspectul analizat al toracelui este anormal, trebuie solicitat un CT toracic. Odată cu utilizarea comună a canabinoizilor și a altor droguri recreaționale, bulele și emfizemul asociat sunt mai frecvent descoperite la tineri.

Tratament

Pneumotoracele poate fi gestionat în mai multe moduri (**Fig. 28.32**), în funcție de cauza și de severitatea simptomelor la momentul prezentării. Tratamentul include simpla monitorizare, aspirația pleurală, drenajul toracic și tratamentul chirurgical, atât în situații acute cât și electiv.

- ***Monitorizare:*** Pentru pacienții cu simptome ușoare și un pneumotorace de <2 cm este suficientă simpla monitorizare. Pacienții pot fi

Cadranul 28.48 Sfaturi pentru pacienți după pneumotorace

- Fără zboruri pentru 1 săptămână de la rezoluția completă
- Fără scufundări • Rata de recidivă de 30–50% • Renunțarea la fumat
- Tratamentul ulterior: se va lua în considerare intervenția chirurgicală

Cadranul 28.49 Aspirația simplă a pneumotoraceului

1. Explicați natura procedurii și obțineți consimțământul.
2. Se infiltrează 2% lidocaină în cel de-al doilea spațiu intercostal pe linia medio-claviculară, până la pleură
3. Introduceți prin pleură 3–4 cm o canulă cu calibru de 16.
4. Conectați canula la un robinet cu trei căi și seringă de 50 mL.
5. Aspirați până la 2,5 L de aer. Opriți-vă dacă se resimte rezistența la aspirație sau pacientul tușește în mod excesiv.
6. Repetați radiografia toracică (în expir) în departamentul de Radiologie.

externați din departamentul de urgență cu indicația de a reveni dacă simptomatologia se agravează. Aceștia trebuie sfătuiți să evite zborurile la înălțime până când pneumotoracele este remis complet și să nu efectueze scufundări, decât dacă au fost tratați chirurgical (pleurodeza chirurgicală) (**Cadranul 28.48**). Riscul de recurență al pneumotoracelui este de 30%. Pacienții întreabă adesea despre sport și exerciții fizice și, deși nu există restricții reale în afară de scufundări, în general, ei trebuie să facă un repaus înainte de a relua exercițiile moderate și ar trebui să evite sportul de contact timp de una sau două săptămâni. Controlul ambulatoriu trebuie programat în termen de 10 zile.

- ***Toracocenteza:*** Poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu un pneumotorace >2 cm sau 1 cm în pneumotoracele secundar. Se realizează folosind un ac de calibru 16 atașat la un robinet cu trei căi și o seringă de 50 mL (**Cadranul 28.49**). În general, în cele mai multe cazuri de pneumotorace traumatic, nu se recomandă aspirația. Când se efectuează, aceasta ar trebui să fie urmată de repetarea radiografei toracice, indicații la externare (după cum este descris) și monitorizarea ambulatorie.
- ***Drenajul pleural intercostal:*** Dacă toracocenteza nu reușește să expansioneze plămânul în mod satisfăcător și pacientul prezintă dispnee accentuată la internare, este sugerată prezența unui pneumotorace hipertensiv sau cauza este determinată de un traumatism, se recomandă introducerea unui tub de dren intercostal, de regulă în spațiul 4 intercostal pe linia axilară medie. Acesta se conectează la un tub de dren imersat în apă și la un recipient din sticlă, care trebuie menținute sub nivelul toracelui pacientului. Sunt necesare monitorizări zilnice, pentru a identifica eventuale semne de infecție la locul inserției, prezența de înnodări și fisuri de-a lungul tubului.
- ***Pleurodeza chirurgicală și rezecția bulelor:*** pleurodeza efectuată prin toracotomie sau prin toracoscopie video-asistată (VATS, video-assisted thoracoscopic surgery) ar trebui să fie luată în considerare atunci când plămânul nu reușește să se re-expansioneze, sau poate fi efectuată pacienților în mod elective.
- ***Fumatul:*** pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, atât în ceea ce privește tutunul, cât și drogurile recreaționale. Canabisul, în special, poate determina modificări marcate de tip emfizematos la persoanele tinere, ceea ce poate duce la formarea bulelor de emfizem.
- ***Efectele psihologice:*** personalul medical subestimează îngrijorarea pe care o resimt adesea pacienții, știind că au o afecțiune medicală care poate să recidiveze în orice moment. Unii devin anxioși și deseori solicită pleurodeză chirurgicală după a doua sau a treia recidivă.

Lecturi suplimentare

British Thoracic Society. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):ii4–ii17.
British Thoracic Society. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):ii18–ii31.
Courtney Broaddus V. Clearing the air – a conservative option for spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2020; 382:469–470.

NEOPLAZIILE TRACTULUI RESPIRATOR

Tumorile maligne

Cancerul bronhopulmonar

Cancerul bronhopulmonar este cea mai frecventă tumoră malignă la nivel mondial, determinând aproximativ 1,76 milioane de decese anual. Este a cincea cea mai frecventă cauză de deces în Marea Britanie și reprezintă, în prezent, cea mai frecventă cauză de deces prin cancer atât la bărbați, cât și la femei.

Fumatul (inclusiv expunerea pasivă) este responsabil pentru 80% din cazurile de cancer pulmonar la bărbați și respectiv 90% la femei. Incidența cancerului bronșic este mai mare în mediul urban comparativ cu cel rural, chiar și atunci când se ține cont de fumat. Alți factori etiologici includ:

- ***Factori de mediu:*** expunere la radon, azbest, hidrocarburi aromatice policiclice și radiații ionizante; expunerea profesională la arsen, crom, nichel, produse petroliere și uleiuri.
- ***Factori ce țin de gazdă:*** boli pulmonare preexistente, precum fibroza pulmonară; infecția cu HIV; factorii genetici.

În multe părți ale lumii au fost introduse măsuri legislative referitoare la interzicerea fumatului în spații publice, pentru a reduce îmbolnăvirile cauzate de fumat.

Fiziopatologie

De-a lungul timpului, cancerul pulmonar a fost clasificat în carcinom cu celule mici și carcinom non-microcelular, pe baza aspectelor histologice ale celulelor tumorale identificate intratumoral. Această distincție este necesară în ceea ce privește aspectul tumoral, oferind informații prognostice și determinând cel mai potrivit tratament. Carcinomul non-microcelular este la rândul său divizat în funcție de tipurile de celule, în adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule mari (**Cadranul 28.50**). Au fost descrise o serie de caracteristici moleculare în subtipurile de cancer, care conferă un potențial beneficiu prognostic și poate avea ca rezultat posibilitatea de a furniza o metodă terapeutică personalizată, utilizând agenți biologici țintiți. Cele mai frecvente dintre acestea sunt mutațiile de activare din cadrul receptorului factorului de creștere epidermică (*EGFR*, epidermal growth factor receptor), întâlnit cel mai frecvent la nefumători, femei și cei de origine asiatică, și prezența oncogenei de fuziune a kinazei limfomului anaplazic (*ALK*, anaplastic lymphoma kinase), frecvent întâlnită la nefumători sau foștii fumători și la pacienții tineri (vezi p. 119).

Tablou clinic

Prezentarea și evoluția clinică variază în funcție de diferitele tipuri celulare (vezi **Cadranul 28.50**). Semnele si simptomele pot fi diferite, în funcție de întinderea și localizarea bolii.

Caracteristicile frecvente în momentul prezentării pot fi împărțite în cele cauzate de efectele tumorale directe/locale, invazia metastatică și caracteristicile extrapulmonare non-metastatice.

Efectele locale

- ***Tusea.*** Este simptomul cel mai frecvent întâlnit în cancerul pulmonar. Deoarece dovezile sugerează că acest simptom este neglijat atât de pacienți, cât și de personalul medical, campaniile din Marea Britanie au evidențiat „tusea de 3 săptămâni" ca un simptom ce necesită o radiografie toracică.
- ***Dispneea.*** Tumorile centrale determină obstrucția căilor aeriene mari, cauzând colapsul plămânului și dispneea de efort. Numeroși pacienți cu cancer pulmonar prezintă BPOC asociat, care de asemenea este

Cadranul 28.50 Tipuri de celule neoplazice pulmonare și caracteristici clinice

Tipul celulelor	Incidența în UK (%)	Caracteristici
Carcinom non-microcelular		
Carcinom scuamo-celular	35	Rămâne cel mai comun tip din Europa
		Apare din celulele epiteliale asociate cu producție de keratină
		Ocazional determină cavități cu necroză centrală
		Cauzează leziuni obstructive bronșice cu infecție post-obstrucție
		Diseminarea locală comună, metastazează relativ tardiv
Adenocarcinom	27–30	Probabil va deveni cel mai comun tip din Marea Britanie în viitorul apropiat (este cel mai comun tip de celule în SUA)
		Creșterea incidenței începând cu 2005 legată de conținutul scăzut de gudron din țigarete.
		Originea din celuele glandulare secretoare de mucus.
		Cel mai comun tip de celule la nefumători.
		Adesea cauzează leziuni periferice pe radiografia toracică/CT
		Printre subtipuri se numără carcinomul bronhoalveolar (asociat cu secreție abundentă de mucus, boală multifocală)
		Metastaze frecvente: pleură, ganglioni limfatici, cerebrale, osoase, glandele suprarenale
Carcinom cu celule mari	10–15	De obicei slab diferențiate
		Metastaze relativ precoce
Carcinomul cu celule mici	20	Originea din celulele neuroendocrine (celule APUD)
		Adesea secretă hormoni polipeptidici
		Frecvent se dezvoltă central și metastazează precoce

o cauză a dispneei. De asemenea, pacienții pot dezvolta pleurezie datorită invaziei metastatice a pleurei.

- ***Hemoptizia.*** Sângele proaspăt sau vechi este exteriorizat din cauza sângerării tumorii la nivelul căilor respiratorii.
- ***Durerea toracică.*** Tumorile periferice invadează peretele toracic sau pleura (ambele bine inervate), cauzând durere intensă de tip pleuritic. Adenopatiile mediastinale voluminoase determină adesea durere toracică centrală surdă.
- ***Wheezingul.*** Este monofonic, atunci când se datorează obstrucției parțiale a unei căi aeriene de către tumoră.
- ***Disfonia.*** Ganglionii mediastinali sau invazia tumorală directă determină compresia nervului laringeu recurent stâng.
- ***Compresiunea nervoasă.*** Tumorile Pancoast de la apexul plămânului invadează plexul brahial, provocând paralizia C8/T1, cu ușoară atrofie musculară la nivelul mâinii și slăbiciune, precum și durere, care iradiază de-a lungul brațului. De asemenea, poate apărea sindromul Horner, cauzat de compresia nervilor simpatici, prezentând caracteristicile clasice de mioză, ptoză palpebrală și anhidroză.
- ***Infecții recurente.*** Tumorile care provoacă obstrucția parțială a căilor respiratorii cauzează pneumonie post-obstructivă.
- ***Invazia directă a nervului frenic.*** Carcinomul bronșic care invadează nervul frenic determină paralizia hemidiafragmului ipsilateral. Poate implica esofagul, producând disfagie progresivă și pericardul, având ca rezultat revărsatul pericardic și apariția aritmiilor maligne.
- ***Obstrucția venei cave superioare.*** Vezi pagina 117.
- ***Tumori traheale.*** Acestea se prezintă cu dispnee progresivă și stridor. Curbele flux-volum prezintă scăderea dramatică a fluxului inspirator (vezi **Fig. 28.6C**).

Metastazarea la distanță

Carcinomul bronhopulmonar invadează frecvent ganglionii mediastinali, cervicali și chiar axilari sau intraabdominali. În plus, ficatul, glandele suprarenale, oasele, creierul și pielea sunt situsuri frecvente pentru metastaze:

- ***Ficat.*** Simptomele comune sunt anorexia, greața și scăderea ponderală. Durerea în hipocondrul drept care iradiază de-a lungul abdomenului este asociată invaziei capsulei hepatice.
- ***Oase.*** Durerea osoasă și fracturile patologice apar ca urmare a invaziei tumorale. Dacă este implicată coloana vertebrală, există riscul de compresie a măduvei spinării (vezi p. 878), care necesită tratament de urgență.
- ***Glandele suprarenale.*** Metastazele la nivelul suprarenalelor nu duc de obicei la insuficiență suprarenală și sunt în general asimptomatice.
- ***Creier.*** Metastazele sunt prezentate ca leziuni înlocuitoare de spațiu, cu efect de masă și semne de presiune intracraniană crescută. Formele de prezentare mai puțin frecvente includ meningita carcinomatoasă, cu afectarea nervilor cranieni, cefalee și confuzie.
- ***Pleureziile maligne.*** Acestea se prezintă cu dispnee și sunt frecvent asociate cu durere de tip pleuritic.

Manifestări extrapulmonare non-metastatice ale carcinomului bronșic

Sunt discutate în secțiunile următoare. Manifestările hematologice extrapulmonare minore ale cancerului pulmonar, cum ar fi anemia normocitară și trombocitoza, sunt destul de frecvente. În afară de hipocratismul digital și osteoartropatia hipertrofică pulmonară (HPOA, hypertrophic pulmonary osteoarthropathy), majoritatea altor complicații non-metastatice sunt relativ rare. Aproximativ 10% din tumorile cu celule mici produc hormoni ectopici, cauzând sindroame paraneoplazice (vezi **Cadranul 6.9**).

Investigații

Investigațiile sunt necesare pentru:

- stadializarea extensiei bolii
- efectuarea unui diagnostic histologic (pentru a diferenția cancerul pulmonar cu celulele mici de cancerul pulmonar non-microcelular, precum și pentru a detalia caracteristicile moleculare – din ce în ce mai relevante odată cu apariția de noi agenți biologici terapeutici țintiți și imunoterapiei)
- evaluarea stării generale de sănătate pentru a putea fi supus unui tratament.

Stadializare și diagnostic

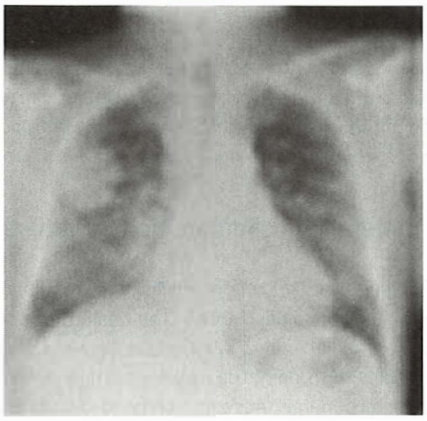
Radiografia toracică

Radiografia toracică simplă poate prezenta dovezi clare ale cancerului pulmonar sau poate prezenta modificări nespecifice (**Cadranul 28.51**). În unele cazuri, imaginea inițială este normală, fie pentru că leziunea este mică, fie pentru că boala se limitează la structurile centrale.

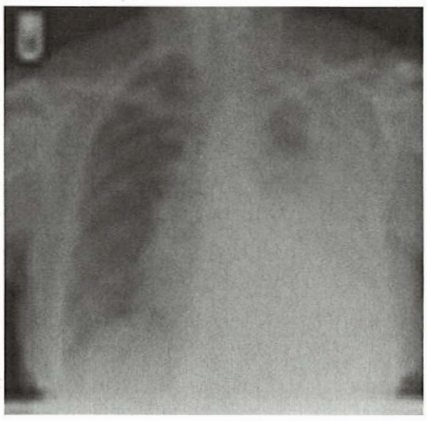
Tomografia computerizată

CT-ul indică extinderea bolii. Imaginile trebuie să includă ficatul și glandele suprarenale, care sunt situsuri comune pentru metastaze.

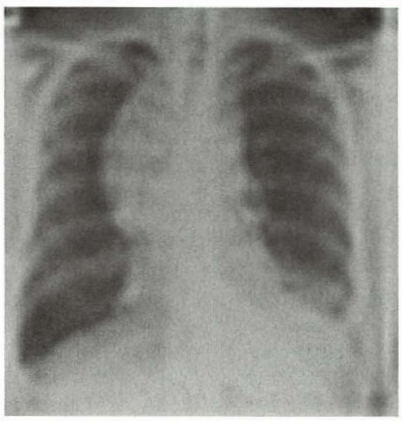
Cadranul 28.51 Aspecte ale cancerului pulmonar pe radiografia toracică



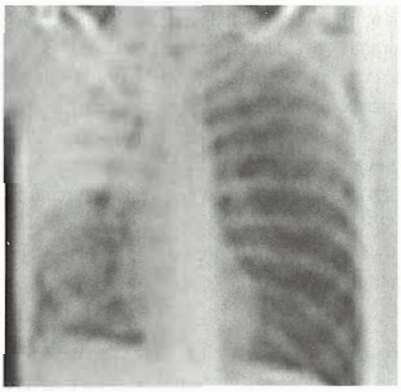
Formațiuni tumorale
Leziunile sunt vizibile dacă sunt >1 cm în diametru. Spiculate, cavitare sau cu margini netede. Adesea cu descoperire accidentală, de obicei asimptomatice dacă sunt mici. Pe măsură ce simptomele respiratorii sunt prezente, radiografia toracică că este aproape întotdeauna anormală



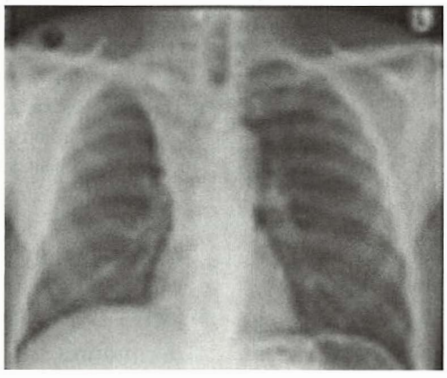
Pleurezie
De obicei unilaterală; poate masca o formațiune subiacentă sau tumoră pleurală. Mezoteliomul și boala metastatică din alte situsuri tumorale fac parte din diagnosticul diferențial



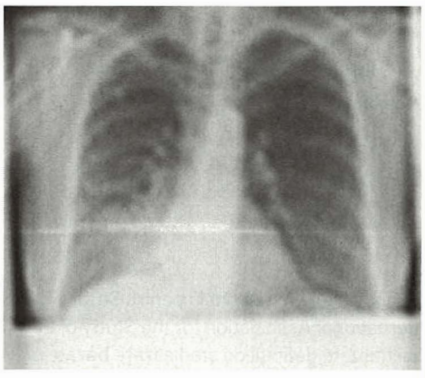
Lărgire mediastinală sau adenopatii hilare
Limfadenopatia evidentă pe imaginea radiologică simplă, manifestată prin deformarea carinei, lărgirea hilului sau opacitate paratraheală



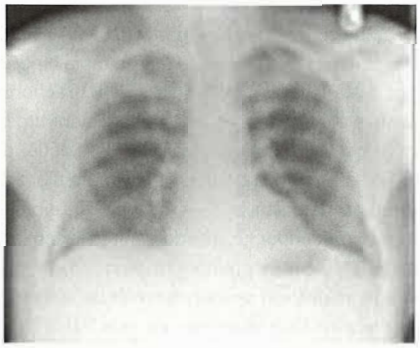
Consolidare persistentă
Tumora determină obstrucția parțială a bronșiei, care are ca rezultat acumularea secrețiilor, proliferare bacteriană și infecție ulterioară. (Consolidare persistentă a lobului superior drept datorată tumorii în lobul superior drept)



Colaps
Tumora endoluminală provoacă colaps complet al unui plămân și deplasarea mediastinală asociată, sau colapsul unui lob sau segment, ce duce la pierderea de volum pe partea afectată cu ascensionarea hemidiafragmului/devierea traheei



Opacitate reticulară
Neoplasmul se extinde prin canalele limfatice ale plămânului pentru a determina limfangita carcinomatoasă; în cancerul bronșic acesta este de obicei unilateral și asociat cu dispnee frapantă. În limfangita bilaterală trebuie cercetat rapid situsul primar, altul decât plămânul, cum ar fi sânul, stomacul sau colonul



Normal
O radiografie cu aspect normal nu exclude o tumoră subiacentă. O minoritate a tumorilor sunt limitate la căile respiratorii principale și mediastin, fără modificări evidente pe radiografia toracică simplă. Deși investigarea hemoptiziei izolate cu o radiografie toracică normală este adesea negativă, o radiografie toracică normală nu trebuie să descurajeze investigațiile ulterioare, în special la fumătorii cu vârsta de peste 40 de ani

Cadranul 28.52 Manifestări extrapulmonare non-metastatice ale cancerului bronhopulmonar[a]

Metabolice (comune până într-un anumit stadiu)
- Scădere ponderală
- Fatigabilitate
- Anorexie

Endocrine (10%) (de obicei carcinom cu celule mici)
- Sindromul de secreție ectopică de adrenocorticotropină
- Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
- Hipercalcemie (de obicei carcinom cu celule scuamoase)
- Mai rar: hipoglicemie, tireotoxicoză, ginecomastie

Neurologice (2-16%)
- Encefalopatii – incluzând degenerescența subacută cerebeloasă
- Mielopatii – boală neuronală motorie
- Neuropatii – neuropatie periferică senzitivo-motorie
- Afecțiuni musculare – polimiopatie, sindrom miastenic (Sindromul Lambert-Eaton)

Vasculare și hematologice (rar)
- Tromboflebitele migratorii
- Endocardită trombotică non-bacteriană
- Anemie microcitară și normocitară
- Coagulare intravasculară diseminată
- Purpura trombotică trombocitopenică
- Anemie hemolitică

Osoase
- Hipocratism (30%)
- Osteartropatie hipertrofică (± ginecomastie) (3%)

Cutanate (rar)
- Dermatomiozită
- Acanthosis nigricans
- Herpes zoster

[a] Procentul tuturor cazurilor.

Asociația Internațională pentru Studiul Cancerului Pulmonar (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer) a elaborat cele mai utilizate definiții de stadializare bazate pe imagistica CT a dimensiunii tumorii (T), invazia ganglionară (N) și metastatică (M), împreună cu date despre prognostic (**Cadranul 28.53**).

Folosind criteriile CT, ganglionii limfatici cu un diametru mai mic de 1 cm nu sunt clasificați ca fiind măriți, dar totuși pot conține celule maligne. Odată cu creșterea în dimensiune, valoarea predictivă pozitivă a CT-ului în detectarea ganglionilor maligni crește; cu toate acestea, nu se poate spune dacă ganglionii măriți sunt cu siguranță maligni, fiind necesare alte teste ulterioare, dacă nu există metastaze la distanță și dacă se consideră că tumora primară este eligibilă pentru tratamentul curativ. Aceste teste includ prelevarea directă de țesut din ganglionii afectați și PET-CT pentru a evalua extensia la distanță a cancerului. Dacă există suspiciunea de metastaze cerebrale, este necesară efectuarea unui CT cerebral.

PET-CT
Vezi pagina 941.

Alte modalități imagistice
Rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu este utilă pentru diagnosticul tumorilor pulmonare primare, în afară de tumorile Pancoast cu invazie nervoasă, sau pentru evaluarea implicării peretelui toracic, înainte de intervenția chirurgicală. RMN-ul de coloana vertebrală este necesar dacă există suspiciuni clinice de compresie a măduvei spinării. De asemenea, poate fi necesar RMN-ul cerebral pentru a evalua metastazele cerebrale.

Sistemul osos reprezintă o localizare frecventă pentru metastazare, tomografia computerizată demonstrând adesea prezența metastazelor osoase. Dacă pacientul descrie dureri osoase care nu sunt incluse în câmpul CT, scanarea osoasă poate fi utilă pentru a evidenția metastazele osoase. Dacă acestea sunt identificate, radioterapia locală poate fi utilă în controlul simptomelor locale, precum durerea.

Investigațiile histologice și citologice
Investigațiile cu acest scop sunt enunțate în **Cadranul 28.54**.

Alte investigații
Acestea includ hemoleucograma completă pentru detectarea anemiei și examenul biochimic pentru a evalua implicarea ficatului, prezența hipercalcemiei și hiponatremiei. Pot fi indicate investigații pentru identificarea manifestărilor extrapulmonare non-metastatice ale neoplasmului (**Cadranul 28.52**).

Evaluarea stării generale de sănătate pentru inițierea tratamentului
Evaluarea statusului de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG, „The Eastern Cooperative Oncology Group") trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciune de malignitate (**Cadranul 28.55**). Înainte de tratamentul radical, trebuie efectuată o evaluare a stării generale. Aceasta trebuie să includă evaluarea funcțională pulmonară completă, inclusiv factorul de transfer gazos, iar dacă este prezentă afectarea cardiovasculară, testarea de efort cardio-pulmonară, ecocardiografia de stres sau, ocazional, angiografia preoperatorie.

Tratament
Tratamentul cancerului pulmonar (vezi, de asemenea, p. 119) implică mai multe modalități diferite și ar trebui planificat de o echipă multidisciplinară. În Marea Britanie, aproximativ 75% dintre pacienții cu cancer pulmonar prezintă o formă avansată la momentul prezentării: prin urmare, tratamentul radical nu este o opțiune. Comorbiditățile pacientului pot, de asemenea, să împiedice tratamentul radical. **Cadranul 28.56** arată supraviețuirea medie bazată pe stadializarea tumorală pentru cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), inclusiv carcinomul cu celule scuamoase: doar 25–30% dintre pacienți supraviețuiesc la 1 an după diagnostic și doar 6–8% după 5 ani. Carcinomul cu celule mici este stadializat ca boală limitată sau extinsă. Tratamentul și prognosticul diferă de cele ale NSCLC.

Tratamentul chirurgical
Intervenția chirurgicală se efectuează în stadiul incipient al NSCLC (stadiul I, II și cazuri selectate IIIA) cu intenție curativă. Numeroși pacienți cu stadiul III de boală sunt radio-chimiotratați în vederea micșorării stadiului bolii, ceea ce facilitează rezecția chirurgicală. În cazurile în care stadializarea chirurgicală a cancerului pulmonar rezecat demonstrează implicarea ganglionară, pacienții necesită chimioterapie adjuvantă.

Radioterapie cu intenție curativă
În cazuri selectate de pacienți cu funcție pulmonară adecvată și NSCLC în stadiu incipient, radioterapia în doze mari sau radioterapia hiperfracționată continuă și accelerată (CHART, continuous hyperfractionated accelerated regimens) oferă o alternativă bună la rezecția chirurgicală, cu rezultate aproape comparabile. Este tratamentul de elecție, dacă intervenția chirurgicală nu este posibilă datorită comorbidităților asociate. În 10–15% din cazuri se dezvoltă pneumonita post-radioterapie (definită ca un infiltrat acut limitat doar la zona de iradiere și care apare la 3 luni de la radioterapie). Fibroza pulmonară postiradiere este o modificare fibrotică care apare într-un an sau mai mult de la radioterapie, nu se limitează doar la zona de iradiere și care este întâlnită într-o oarecare măsură în toate cazurile.

La pacienții cu comorbidități cardiovasculare sau respiratorii semnificative aflați în stadiul I de boală, se poate utiliza radioterapie stereotactică de ablație (SABR, stereotactic ablative radiotherapy). La același grup de pacienți, se utilizează ablația prin radiofrecvență: aceasta este o tehnică ghidată imagistic care folosește căldura pentru a distruge tumorile periferice de mici dimensiuni. Datele referitoare la rezultatele pe termen lung nu sunt încă disponibile.

Cadranul 28.53 Stadializarea TNM a cancerului pulmonar

Notare	Descriere
T - tumora primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată sau tumora este dovedită prin prezența celulelor maligne în spută sau în lichidul de lavaj bronșic, dar nu a fost vizualizată prin metode imagistice sau bronhoscopie
T0	Fără dovezi ale tumorii primare
Tis	Carcinom *in situ*[a]
T1	Tumoră de 3 cm sau mai puțin în cea mai mare dimensiune, înconjurată de țesut pulmonar sau pleură viscerală, fără evidența bronhoscopică a invaziei proximal de bronșia lobară (nu în bronșia principală); în funcție de mărimea tumorii există subtipurile mi, a, b și c.
T2	Tumoră mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 5 cm; sau tumoră cu oricare dintre următoarele caracteristici:[b] • Implică bronhia principală, indiferent de distanța față de carină, dar fără implicarea carinei • Invadează pleura viscerală • Asociată cu atelectazie sau pneumonie obstructivă care se extinde spre regiunea hilară și care implică fie o parte din acesta fie întregul plămân
T2a	Tumoră mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 4 cm în cea mai mare dimensiune
T2b	Tumoră mai mare de 4 cm, dar nu mai mare de 5 cm în cea mai mare dimensiune
T3	Tumoră mai mare de 5 cm, dar nu mai mare de 7 cm în cea mai mare dimensiune sau care invadează direct oricare dintre următoarele: pleura parietală, peretele toracic (inclusiv sindromul Pancoast–Tobias), nervul frenic, pericardul parietal; sau noduli tumorali în același lob cu tumora primară
T4	Tumoră mai mare de 7 cm sau de orice dimensiune care invadează oricare dintre următoarele: diafragmul, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringeu recurent, esofagul, corpul vertebral, carina; noduli tumorali în alt lob ipsilateral cu tumora primară
N - ganglioni limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze în ganglionii regionali
N1	Metastaze în ganglionii peribronşici ipsilaterali şi/sau în ganglionii hilari ipsilaterali şi intrapulmonari, inclusiv implicarea prin extensie directă.
N2	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsilaterali şi/sau subcarinari
N3	Metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali sau în ganglionii scaleni ipsilaterali sau controlaterali, supraclaviculari
M - metastaze la distanță	
M0	Absența metastazelor la distanță
M1	Metastaze la distanță
M1a	Noduli tumorali separaţi într-un lob contralateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign[c]
M1b	O singură metastază extratoracică într-un singur organ[d]
M1c	Multiple metastaze extratoracice într-unul sau mai multe organe

Gruparea pe stadii			
Carcinom ocult	TX	N0	M0
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA[e]	T1	N0	M0
Stadiul IB	T2a	N0	M0
Stadiul IIA	T2b	N0	M0
Stadiul IIB	T1, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T1, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadiul IIIB	T1, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stadiul IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M1
Stadiul IVA	Oricare T	Oricare N	M1a, M1b
Stadiul IVB	Oricare T	Oricare N	M1c

[a]Tis include adenocarcinom *in situ* și carcinom scuamos *in situ*.
[b]Tumorile T2 cu aceste caracteristici sunt clasificate T2a dacă au 4 cm sau mai puțin sau dacă dimensiunea nu poate fi determinată și T2b dacă este mai mare de 4 cm, dar nu mai mare de 5 cm.
[c]Majoritatea efuziilor pleurale (pericardice) din cancerul pulmonar se datorează tumorii. Totuși, la unii pacienți, examenele microscopice multiple ale lichidului pleural (pericardic) sunt negative pentru tumoră, iar lichidul este non-hemoragic și de asemenea nu este un exudat. În cazul în care aceste elemente și judecata clinică indică faptul că revărsatul nu are legătură cu tumora, revărsatul ar trebui exclus din stadializare.
[d]Aceasta exclude implicarea unui singur ganglion non-regional.
[e]Etapa IA este împărțită în trei subclase 1, 2 și 3 în funcție de dimensiunea tumorii.

(Bazat pe datele din Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al.; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2016; 2:706-714.)

Radioterapia paliativă

Radioterapia are un rol în ameliorarea simptomelor cauzate de neoplasmul pulmonar. Durerile osoase și ale peretelui toracic din cauza metastazelor sau invaziei directe, hemoptizia, obstrucția bronșică și obstrucția venei cave superioare răspund favorabil la iradierea pe termen scurt. Radioterapia este, de asemenea, administrată la sfârșitul chimioterapiei, cu scopul de a consolida efectele tratamentului în cancerul pulmonar cu celule mici.

Chimioterapia, terapia țintită și imunoterapia

Acestea sunt prezentate la paginile 119–120. Chimioterapia și radioterapia adjuvantă îmbunătățesc rata de răspuns și prelungesc rata de supraviețuire medie în NSCLC.

Agenții țintiți împotriva EGFR, tirozin kinazelor și kinazei limfomului anaplazic (*ALK*) în NSCLC (în special, adenocarcinomul) prezintă rezultate mai bune la pacienții selectați și pot fi utilizați și la cazurile în care chimioterapia intravenoasă determină un grad înalt de toxicitate sau ca agenți chimioterapici de linia a doua. Imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control (checkpoint inhibitors) și inhibitori ai PDL-1 modulează răspunsul imun și oferă o alternativă terapeutică pentru grupe specifice de pacienți. Acesta este un domeniu în continuă dezvoltare și poate avea un impact asupra prognosticului tuturor tipurilor de cancer pulmonar.

Laserterapia, crioterapia și stenturile traheobronșice

Aceste tehnici sunt utilizate în îngrijirea paliativă a pacienților cu cancer pulmonar inoperabil, care prezintă îngustarea diametrului traheobronșic din cauza tumorii intraluminale, sau a compresiei extrinseci, ce determină dispnee invalidantă, tuse persistentă și complicații, incluzând infecții, hemoptizie și insuficiență respiratorie.

Laserul neodim-Yag (Nd-Yag) inserat într-un fibrobronhoscop poate fi utilizat pentru vaporizarea carcinomul intraluminal care implică segmente scurte ale traheei sau bronșia principală. Tumorile benigne, stricturile și leziunile vasculare pot fi, de asemenea, tratate în mod eficient, cu ameliorarea imediată a simptomelor.

Crioterapia este o tehnică endobronșică care presupune inserarea unei criosonde într-un bronhoscop. Criosonda îngheață și dezgheață tumora în mod repetat, ceea ce permite excizia unor părți din aceasta, restabilind permeabilitatea căilor respiratorii, fără a provoca sângerare. Țesutul excizat poate fi trimis pentru analiza histologică.

Stenturile traheobronșice realizate din silicon sau cele metalice expandabile, pot fi inserate la nivelul stricturilor cauzate de tumoră, compresie externă sau datorate slăbirii și colapsului peretelui traheobronșic.

Îngrijirea paliativă

Pacienții diagnosticați cu cancer pulmonar și care sunt pe moarte necesită atenție asupra stării lor generale (vezi Cap. 7). Se poate interveni astfel încât perioada rămasă din viața pacientului să fie cât mai activă posibil și lipsită de simptome. Atât pacientul, cât și rudele au nevoie de sprijin psihologic și emoțional, activitate care ar trebui realizată între echipele de pneumologie, oncologie, asistență primară, asistenți medicali, asistenți sociali, preoți din cadrul spitalului și medici, care alcătuiesc împreună echipa de îngrijire paliativă.

Mezoteliomul

Mezoteliomul reprezintă o tumoră malignă cu originea în celulele mezoteliale de la nivelul pleurei parietale sau viscerale care tapetează plămânul. Aceste tumori sunt aproape întotdeauna corelate cu expunerea la azbest (vezi p. 996), iar mezoteliomul se dezvoltă de obicei din plăcile pleurale preexistente.

Numărul cazurilor de mezoteliom a crescut progresiv de la mijlocul anilor 1980 și a ajuns în prezent la 2.500 de decese pe an în Marea Britanie, țară care are cea mai mare rată de deces pe cap de locuitor cauzată de această afecțiune.

Cea mai frecventă manifestare a mezoteliomului o reprezintă revărsatul pleural, însoțit de obicei de durere persistentă la nivelul peretelui toracic, fapt care ar trebui să ridice această suspiciune, chiar dacă lichidul pleural inițial sau probele de biopsie nu confirmă diagnosticul. CT/biopsia ghidată cu ultrasunete sau biopsia pleurală VATS sunt adesea necesare pentru a obține țesut suficient în vederea stabilirii diagnosticului. Sunt în derulare trialuri clinice pentru chimioterapie, combinată

Cadranul 28.54 Investigații pentru obținerea rezultatelor histologice și citologice

- Fibrobronhoscopia (**Fig. 28.33**)
- Ecografia endobronșică (**Fig. 28.34**)
- Puncția-biopsie transtoracică ghidată CT/ecografic de la nivelul leziunilor pulmonare
- Puncția-biopsie transtoracică ghidată ecografic de la nivelul ganglionilor limfatici, metastazelor hepatice sau leziunilor cutanate
- Toracocenteza ghidată ecografic
- Toracoscopia medicală sau video-asistată
- Mediastinoscopia

Cadranul 28.55 Statusul de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei)

Grad	Descriere
0	Complet activ; capabil să ducă la bun sfârșit activitățile desfășurate înainte de a se îmbolnăvi
1	Restricții în îndeplinirea activităților fizice solicitante, dar mobil și capabil să desfășoare munci ușoare sau sedentare (ex. munca de birou)
2	Mobil și capabil să se îngrijească singur, dar incapabil să muncească; treaz și activ mai mult de 50% din timpul efectiv
3	Parțial capabil să se îngrijească singur; imobilizat în scaun sau la pat peste 50% din timpul efectiv
4	Imobilizat complet la pat sau în scaun; nu se poate îngriji singur deloc
5	Decedat

Cadranul 28.56 Supraviețuirea la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici și cancer pulmonar fără celule mici în funcție de stadiul clinic al bolii[a]

Stadiu[a]	Supraviețuirea la 5 ani (%)
IA1	92
IA2	83
IA3	77
IB	68
IIA	60
IIB	53
IIIA	36
IIIB	26
IIIC	13
IVA	10
IVB	0

[a]Vezi Cadranul 28.53.

(Bazat pe informații din Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol *2016; 2:706–714.)*

uneori cu tratamentul chirurgical, însă perspectivele rămân foarte limitate pentru majoritatea pacienților.

Tumorile secundare

Metastazele pulmonare sunt foarte frecvente. Acestea sunt de obicei detectate pe radiografia toracică sau CT-ul toracic, la pacienți care sunt deja diagnosticați cu o formă de cancer, însă pot fi decelate și la prima prezentare a pacientului. Tipic, tumora primară este localizată la nivelul rinichiul, prostatei, sânului, oaselor, tractului gastrointestinal, colului uterin sau ovarului.

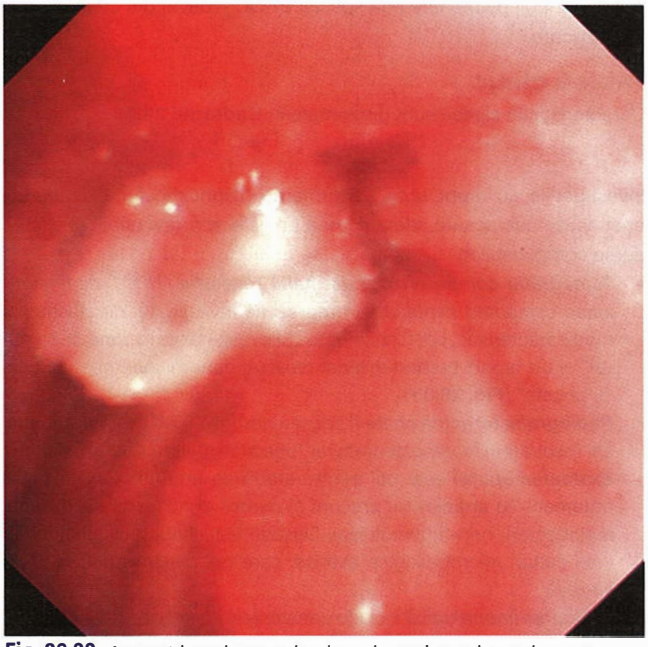


Fig. 28.33 Aspect bronhoscopic al unui carcinom bronșic care obstrucționează o bronhie de calibru mare.

Carcinomul, în special cel de la nivelul stomacului, pancreasului și sânului, poate implica ganglionii limfatici mediastinali și poate disemina la nivelul sistemului limfatic al ambilor plămâni, determinând dispnee progresivă și severă (limfangită carcinomatoasă). Pe radiografia toracică se observă limfadenopatie bilaterală, însoțită de o opacități liniare bazale, care se extind la nivelul ambelor arii pulmonare.

Metastazele pulmonare unice pot fi îndepărtate chirurgical, însă, la fel cum examenul CT decelează prezența unor metastaze mici, nedetectate pe radiografia toracică, înaintea efectuării operației este esențială realizarea unor investigații imagistice amănunțite, inclusiv evaluarea prin scanarea PET-CT.

Nodulul pulmonar solitar

Nodulul pulmonar solitar este definit ca o opacitate discretă, cu diametrul mai mic de 3 cm. Diagnosticul diferențial al nodulului pulmonar solitar se face cu următoarele afecțiuni:

- carcinom bronșic primar
- metastaze pulmonare
- leziuni inflamatorii, ex. pneumonie sau abces
- granulom
- tumoră pulmonară benignă, ex. hamartom
- noduli reumatoizi
- chist hidatic.

Odată cu creșterea utilizării CT în cadrul altor afecțiuni, a crescut și frecvența detectării accidentale a nodulilor asimptomatici, de dimensiuni mici, infracentimetrici. Majoritatea acestora sunt benigni; cu toate acestea, urmărirea radiologică trebuie să fie realizată la intervale de timp stabilite în conformitate cu recomandările ghidurilor, în funcție de dimensiunea nodulului în milimetri și riscul de malignizare. Instrumentele de evaluare, precum scorul Brock, sunt utile pentru estimarea riscului de malignizare, în funcție de caracteristicile și dimensiunile nodulului.

Screeningul cancerului pulmonar

Un studiu de mari dimensiuni realizat în SUA a demonstrat faptul că screeningul pentru cancerul pulmonar prin CT elicoidal cu doze mici în populații cu risc ridicat de fumători și ex-fumători, cu vârste cuprinse între 55 și 74 de ani, aduce un beneficiu de 20% în ceea ce privește

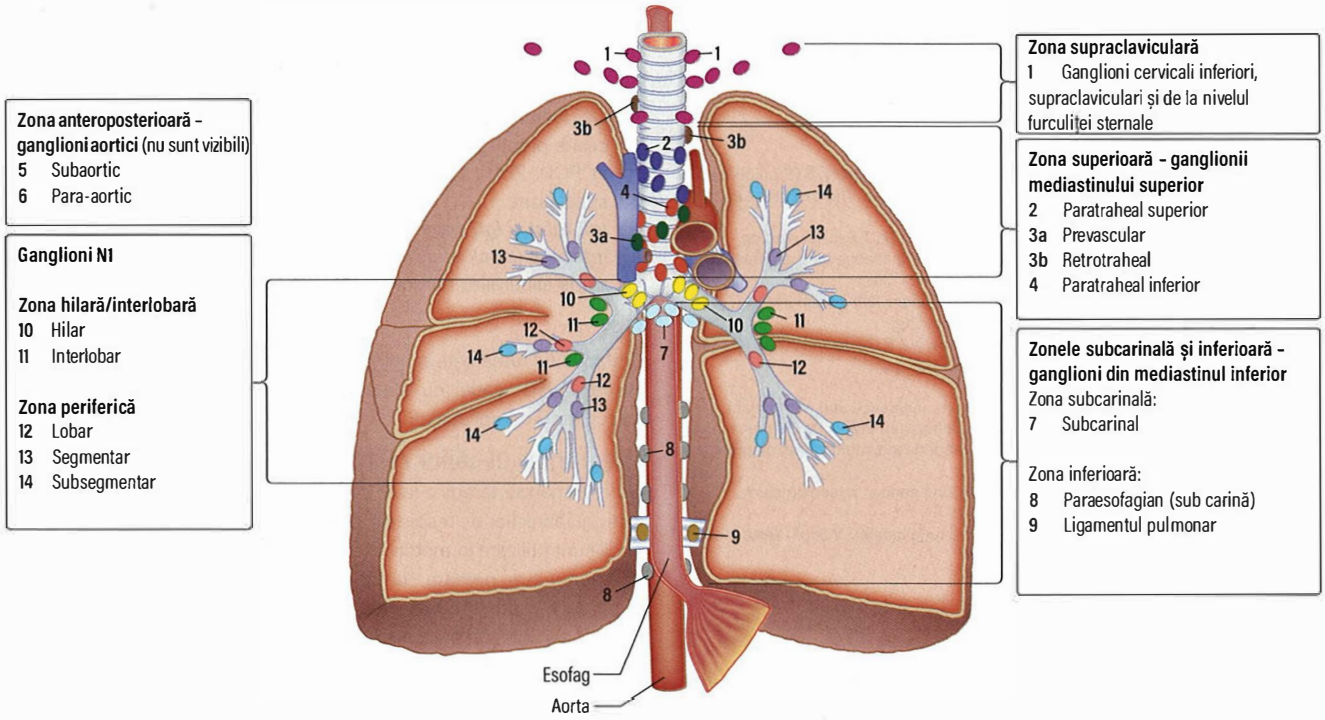


Fig. 28.34 Stații ganglionare implicate frecvent în cancerul pulmonar. Sunt prelevate probe de la nivelul acestor ganglioni în cadrul investigațiilor pentru stadializarea bolii.

mortalitatea pacienților. Un studiu similar a fost întreprins în Olanda și Marea Britanie. Este posibil ca în viitor să se realizeze screeningul prin CT cu doză redusă de radiații pentru identificarea cancerului într-o etapă incipientă, astfel încât să poată fi aplicat un tratament cu viză curativă.

Tumorile carcinoide bronșice

Aceste tumori rare sunt de obicei neoplasme cu un grad scăzut de malignitate și creștere lentă. Acestea provin din tumori neuroendocrine și reprezintă aproximativ 1% din totalul tumorilor bronșice. Majoritatea pot fi asimptomatice. Unii pacienți pot prezenta simptome legate de obstrucție, infecții recurente sau hemoptizie. Aspectul histologic poate varia de la tumori tipice de grad scăzut, până la tumori atipice. De obicei, chirurgia reprezintă tratamentul de elecție, însă pacienții necesită supraveghere pe termen lung. Fiind derivate ale proenteronului , tumorile carcinoide bronșice secretă hormon adrenocorticotrop (ACTH), însă de obicei nu secretă 5-hidroxitriptamina, aceasta întâlnindu-se în cazul tumorilor carcinoide ale intestinului primitiv mijlociu sau posterior. Stadializarea tumorilor carcinoide este aceeași ca pentru NSCLC.

Tumorile benigne

Hamartomul pulmonar

Acesta reprezintă cea mai frecventă tumoră benignă pulmonară și se vizualizează, de obicei, pe radiografie toracică, ca o leziune rotundă foarte bine delimitată, cu diametrul de 1–2 cm, localizată la periferia plămânului. Creșterea este extrem de lentă, însă tumora poate atinge câțiva centimetri în diametru. Rar, se dezvoltă la nivelul unei bronhii principale și determină obstrucție.

Adenomul bronșic

Acest grup variat de tumori benigne se dezvoltă din glandele mucoase și ductele căilor respiratorii.

Cilindrom, condrom și lipom

Aceste tumori extrem de rare se dezvoltă în bronhie sau trahee, cauzând obstrucție.

Tumori traheale

Tumorile benigne traheale includ papilomul scuamos, leiomiomul și hemangioamele.

Lecturi suplimentare

Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR; British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70:suppl 2.
Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 71:161–170.
International Association for the Study of Lung Cancer. *8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.* IASLC 2017; www.iaslc.org.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 122: Lung Cancer: Diagnosis and Management.* NICE 2019; http://www.nice.org.uk/guidance/ng122.
Patz Jr EF, Greco E, Gatsonis C et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:590–599.
Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11 Spec No A:S79–84.
Schiller JH. A new standard of care for advanced lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378:2135–2137.

BRONȘIECTAZIILE

Bronșiectaziile sunt dilatări anormale și permanente ale căilor aeriene. Acestea se caracterizează printr-un cerc vicios de inflamație neutrofilică, infecție recurentă și lezarea căilor respiratorii, fenomene care afectează clearance-ul mucociliar, iar inflamația persistentă determină scăderea imunității.

Bronșiectaziile se asociază cu alte patologii, însă doar în aproximativ 50% din cazuri va putea fi identificată cauza. Se cunosc puține aspecte legate de epidemiologie și există o mare variație a incidenței raportate. În general, bronșiectazia asociată fibrozei chistice (vezi p. 983) este considerată o entitate separată.

Etiologie

Cauzele bronșiectaziilor sunt enumerate în **Cadranul 28.57**. La nivel global, principala cauză o reprezintă tuberculoza. Bronșiectaziile asociate altor boli pulmonare – în special BPOC – devin din ce în ce mai recunoscute.

Tablou clinic

Caracteristicile clinice sunt prezentate în **Cadranul 28.58**.

Investigații

Investigațiile au drept scop confirmarea diagnosticului, excluderea unei cauze subiacente, identificarea unor factori reversibili și excluderea complicațiilor.

- ***Tomografia computerizată de înaltă rezoluție*** *(HRCT, high-resolution computed tomography)* reprezintă investigația de elecție. În mod caracteristic, pot fi observate căile respiratorii în „șină de tramvai" și un raport bronho-arterial crescut, denumit semnul „inelului cu pecete" (**Fig. 28.35**).
- ***Radiografia toracică*** poate fi adesea normală, însă pot fi observate căi respiratorii în „șină de tramvai", opacități inelare și chisturi.
- ***Examenul sputei*** este util pentru stabilirea unui plan specific de tratament cu antibiotice, precum și pentru excluderea infecției cu micobacterii non-tuberculoase. Deseori este necesară efectuarea unei culturi microbiologice extinse, care trebuie solicitată în mod special.
- ***Evaluarea imunologică*** include următoarele teste de bază: imunoglobulinele, răspunsul imun la vaccinurile Hib *(Haemophilus influenzae tip b)*, tetanos și pneumococic. Pot fi necesare investigații imunologice suplimentare, de a doua linie, realizate de către un imunolog.
- ***Testul sudorii și evaluarea genetică a fibrozei chistice*** (vezi p. 984) trebuie efectuate în cazul tuturor pacienților cu vârsta sub 40 de ani, dar și al pacienților care prezintă un nivel ridicat de suspiciune, indiferent de vârstă.
- ***Oxidul nitric nazal*** este un test util pentru screeningul dischineziei ciliare primare (PCD, primary ciliary dyskinesia). Este foarte scăzut în PCD. Pot fi necesare investigații suplimentare, într-un centru specializat.
- ***IgE total și IgE specific la Aspergillus*** sau ***testarea cutanată prin înțepare (prick test) la Aspergillus*** trebuie efectuate pentru a exclude aspergiloza bronho-pulmonară alergică.

Tratament

Tratamentul urmărește în linii mari clearance-ul căilor respiratorii, administrarea medicației cu efect antiinflamator, precum și tratamentul infecțiilor și complicațiilor.

Clearance-ul căilor respiratorii

Se recomandă terapii zilnice de clearance al căilor respiratorii. Ciclul activ al tehnicilor de respirație, ***drenajul autogen (self)*** și drenajul postural sunt utilizate în mod frecvent. Sunt disponibile o serie de dispozitive ajutătoare, precum Flutter sau Acapella, care asigură o presiune expiratorie pozitivă, cu sau fără oscilații ale căilor respiratorii.

Soluția salină hipertonică nebulizată este, de asemenea, aprobată pentru tratamentul bronșiectaziilor, funcționând ca agent mucoactiv.

Antiinflamatoarele

Cadranul 28.57 Cauze ale bronșiectaziilor

Congenitale
- Deficiența elementelor de la nivelul peretelui bronșic
- Sechestru pulmonar

Obstrucția bronșică mecanică

Intrinsecă
- Corp străin
- Mucus de consistență crescută
- Stenoză post-tuberculoasă
- Tumoră

Extrinsecă
- Ganglion limfatic
- Tumoră

Afectarea bronșică postinfecțioasă
- Pneumonie bacteriană și virală, incluzând pertussis, virusul rujeolei și pneumonia de aspirație

Granulom
- Tuberculoză, sarcoidoză

Bolile pulmonare parenchimatoase difuze
- ex. Fibroza pulmonară idiopatică

Răspunsul imun exagerat
- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Posttransplant pulmonar
- Boala grefă-contra-gazdă

Imunodeficiența

Primară
- Panhipogamaglobulinemia
- Deficiența selectivă de imunoglobulină (IgA și IgG_2)

Secundară
- Virusul imunodeficienței umane și neoplazia

Defecte ale clearance-ului mucociliar

Genetice
- Dischinezia ciliară primară (sindromul Kartagener cu dextrocardie și situs inversus)
- Fibroza chistică

Dobândite
- Sindromul Young – azoospermie, sinuzită

Cadranul 28.58 Simptome și semne în bronșiectazie

- *Tuse:* de obicei persistentă
- *Producție de spută:* în cantitate mare și purulentă
- *Dispnee:* pe măsură ce boala progresează
- *Hemoptizie:* de cele mai multe ori reprezintă un semn al infecției; de obicei sputa prezintă striuri cu sânge, însă hemoptizia masivă este o urgență medicală rară;
- *Infecție:* de obicei caracterizată prin creșterea volumului sputei și a aspectului purulent
- *Durere toracică pleuritică:* poate fi o caracteristică a infecției, precum și febra și tulburările sistemice
- *Raluri crepitante:* decelate la auscultație, însă examinarea poate fi normală
- *Degete hipocratice (clubbing):* mai ales în fibroza chistică

Azitromicina administrată pe termen lung are efect imunomodulator, fiind demonstrat faptul că reduce frecvența exacerbărilor. Corticosteroizii inhalatori sunt utili pentru o parte dintre pacienți.

Tratamentul infecțiilor

Tratamentul exacerbărilor durează de obicei 2 săptămâni și se bazează pe rezultatele obținute prin investigațiile microbiologice. În cazul infecției cu *Pseudomonas aeruginosa*, este folosită adesea o combinație de 2

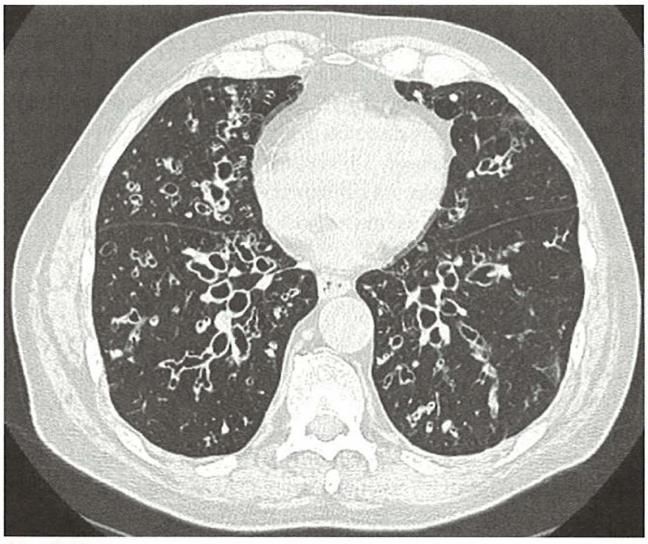


Fig. 28.35 Aspect CT de bronșiectazii. Se pot observa bronșii dilatate cu perete îngroșat, mai mari decât arterele adiacente, dând aspectul de „inel cu pecete".

antibiotice, atunci când există agenți patogeni multirezistenți și când este de așteptat să fie necesare mai multe cure de tratament antibiotic. Ciprofloxacina în doză mare (750 mg 2×/zi) este un medicament oral eficient pentru tratamentul Pseudomonas. Infecția cu *H. influenzae* se asociază frecvent cu bronșiectaziile și de obicei răspunde la antibiotice orale, cum ar fi amoxicilina, amoxicilină/acid clavulanic sau doxiciclina. Unele specii multirezistente necesită tratament intravenos cu cefalosporină.

Experiența în tratamentul fibrozei chistice a promovat utilizarea unor terapii agresive cu antibiotice în bronșiectazie, cu tratament de eradicare și tratament supresiv cronic prin nebulizare, cu colistin sau cu un aminoglicozid pentru *P. aeruginosa* (vezi p. 984).

Combinarea prin rotație a tratamentelor antibiotice nu mai este recomandată în mod curent. Administrarea pe termen lung a chinolonelor trebuie evitată.

Tratamentul complicațiilor

- Reabilitarea pulmonară trebuie recomandată pacienților care prezintă capacitate de efort scăzută și dispnee.
- Hemoptizia masivă este o urgență medicală amenințătoare de viață; tratamentul este reprezentat de reanimare, cu asigurarea căilor respiratorii până în momentul în care se poate realiza embolizarea arterei bronșice, cu scopul de a controla sângerarea. Dacă această procedură nu reușește, poate fi necesară intervenția chirurgicală.
- Tratamentul afecțiunilor pulmonare cu *Aspergillus* și micobacterii non-tuberculoase este descris la pagina 993.
- Insuficiența respiratorie trebuie tratată cu oxigenoterapie și ventilație non-invazivă. Pacienții selectați trebuie să fie direcționați către un centru de transplant pulmonar.
- Chirurgia este utilizată în cazul bolii localizate.

Prognostic

Prognosticul este variabil, în funcție de gravitatea bolii. Un volum expirator forțat (VEMS) scăzut și infecția cu *P. aeruginosa* sunt asociate cu o evoluție mai proastă.

Fibroza chistică

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune autosomal recesivă. În Marea Britanie, prevalența bolii la naștere este de 1 la 2.500, iar rata purtătorilor este de 1 la 25. Prevalența este puțin mai scăzută în America de Nord,

ratele fiind mult mai mici la populația non-caucaziană. FC nu mai determină decesul majorității pacienților la vârsta copilăriei: supraviețuirea s-a îmbunătățit considerabil. În prezent, supraviețuirea mediană este în jurul vârstei de 47 de ani. FC este o boală multisistemică, însă afectarea respiratorie este de obicei cea mai importantă. Un cerc vicios care include staza mucusului, inflamația și infecția conduce la insuficiență respiratorie și deces la majoritatea pacienților. Majoritatea indivizilor cu FC prezintă, de asemenea, insuficiență pancreatică.

Patogeneză

Gena FC este localizată pe brațul lung al cromozomului 7 la poziția 31.2 (vezi p. 18). Mutațiile determină anomalii în producția proteinei reglatoare a conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Această proteină este exprimată în membrana apicală a celulelor epiteliale și acționează ca un canal de clor. Au fost identificate peste 1.000 de mutații, majoritatea fiind rare. Cea mai frecventă este mutația F508del, reprezentând aproximativ 70% din cazuri. Mutațiile au fost împărțite în clase diferite, în funcție de efectul lor asupra CFTR (**Cadranul 28.59**). Această clasificare este utilizată în scop terapeutic, incluzând noi tratamente pentru FC care vizează îmbunătățirea funcției CFTR. Ivacaftor a fost primul medicament disponibil pentru FC care îmbunătățește funcția CFTR.

La nivelul plămânilor, disfuncția CFTR duce la deshidratarea suprafeței căilor respiratorii, staza mucusului, inflamația căilor respiratorii și infecția recurentă. Acest proces are originea în căile respiratorii mici, determinând obstrucția progresivă a căilor respiratorii și bronșiectazie (**Fig. 28.36**).

Tablou clinic și complicații

FC este o boală multisistemică, dar la 90% din pacienți cauza decesului este legată de afectarea respiratorie. Insuficiența pancreatică apare la majoritatea pacienților, iar diabetul asociat fibrozei chistice este din ce în ce mai frecvent pe măsură ce supraviețuirea se îmbunătățește, fiind prezentă în 50% din adulții mai în vârstă cu FC. Afectarea hepatică apare la aproximativ 20% din pacienții cu FC și poate evolua spre ciroză în aproximativ 2% din cazuri. Manifestările clinice și complicațiile sunt prezentate în **Cadranul 28.60**.

Diagnostic

În prezent, cele mai multe cazuri de FC sunt diagnosticate la screeningul nou-născutului. Testul implică măsurarea valorilor tripsinogenului imunoreactiv la testul de sânge obținut prin efectuarea unei înțepături la nivelul călcâiului nou-născutului. Dacă se decelează o concentrație crescută, se impune efectuarea testării specifice.

În afară de screeningul nou-născutului, diagnosticul în cazul copiilor și adulților se bazează pe următoarea strategie:

- Identificarea caracteristicilor clinice specifice (vezi **Cadranul 28.60**).
- Testarea pentru detectarea mutațiilor din gena CFTR. ***Testul sudorii*** (***iontoforeza cu pilocarpină***) măsoară concentrația de clor din transpirația recoltată și este efectuat în mod curent. Intervalul normal este <30 mmol/L, cu valori echivoce între 30–60 mmol/L. Aceste valori se întâlnesc adesea la pacienții care prezintă un fenotip „atipic", mai blând. În cazurile dificile, poate fi măsurată diferența potențialului nazal.
- Testare genetică pentru confirmarea diagnosticului.

Cadranul 28.59 Anomalii CFTR în FC

Clasa	Efecte CFTR	Exemplu de mutație
I	Defect de sinteză proteică. Nu există CFTR funcțional	G542X, R553X
II	Defect de pliere/transport. Nu ajunge la membrana apicală	F508del
III	Defect de deschidere	G551D
IV	Conductanță anormală datorită îngustării canalului	R117H
V	Defect de matisare	3849+10kbC>T
VI	Stabilitate redusă	4326delTC

Tratament

Gestionarea pacienților cu FC ar trebui facută într-un centru de specialitate, de către o echipă multidisciplinară de profesioniști din domeniul sănătății. Acești pacienți trebuie să fie consultați cel puțin la fiecare 3 luni și să beneficieze de o evaluare anuală. Funcția pulmonară (VEMS) și indicele de masă corporală (IMC) sunt înregistrate la fiecare evaluare, deoarece au o importanță prognostică.

Afectarea pulmonară

Scopul terapiilor în afecțiunea pulmonară cronică este de a reduce: declinul VEMS, simptomele zilnice și frecvența exacerbărilor.

- ***Tehnicile de clearance ale căilor respiratorii*** sunt o parte vitală a schemelor de tratament în FC, acestea fiind demonstrate pacienților și apartinătorilor/familiei de către fizioterapeuți specializați. Tehnicile includ percuția, vibrațiile, respirația profundă și tusea forțată; nu există un consens cu privire la cele mai bune tehnici, factorul principal fiind în funcție de preferința pacientului.
- ***Terapia cu aerosoli:***
  - Proteina umană recombinantă DNaza (rhDNaza) acționează prin lizarea ADN-ului bacterian și prin reducerea vâscozității sputei; se recomandă tratamentul de rutină încă din copilărie (indiferent

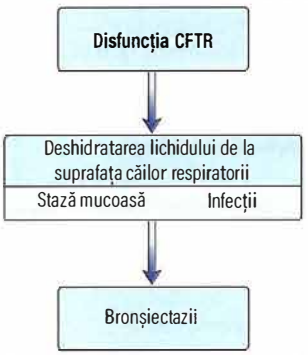


Fig. 28.36 Fibroza chistică: patogeneza bolii pulmonare.

Cadranul 28.60 Caracteristici clinice și complicații ale fibrozei chistice

Respiratorii
- Infecții respiratorii recurente
- Tuse cronică zilnică și producție de spută
- Dispnee
- Polipi nazali
- Hemoptizie (uneori masivă)
- Pneumotorace
- Insuficiență respiratorie și cord pulmonar
- Sinuzită recurentă

Gastrointestinale
- Deficitul de creștere în copilărie și indice de masă corporală redus la adulți
- Ileus meconial neonatal
- Sindromul obstructiv intestinal distal
- Steatoree secundară insuficienței pancreatice
- Afectarea hepatică asociată cu fibroza chistică și ciroză
- Risc crescut de afectare malignă gastrointestinală

Altele
- Diabet asociat fibrozei chistice
- Infertilitate masculină
- Osteoporoză
- Artropatie

de statusul bolii). Există dovezi clare de îmbunătățire a gradului de afectare pulmonară, terapia putând influența supraviețuirea.
- Soluția salină hipertonă funcționează ca un agent osmotic pentru a atrage apa la suprafața celulei, reducând vâscozitatea sputei.
- Administrarea inhalatorie de manitol crește, de asemenea, clearance-ul mucociliar.

- ***Tratamentul antiinflamator cu azitromicină*** administrat pe termen lung este utilizat pe scară largă în FC și are efect imunomodulator.

Infecțiile respiratorii

Răspândirea infecțiilor respiratorii reprezintă o mare amenințare pentru pacienții cu FC. Clinicile sunt organizate din punct de vedere microbiologic, pacienții fiind tratați în saloane cu un singur pat, nefiind permise evenimentele sociale pentru pacienți.

Infecția cu *P. aeruginosa* se întâlnește frecvent la pacienții cu FC și este asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare. Scopul tratamentului este de a eradica agentul patogen. Se poate administra o combinație de colistin administrat prin nebulizare și ciprofloxacină orală, sau tobramicină pe cale inhalatorie. De asemenea, este folosit tratamentul supresor al infecțiilor pulmonare cronice, administrat prin nebulizare, pe termen lung cu aceste medicamente, pentru a îmbunătăți statusul aparatului respirator.

Alți agenți patogeni, precum *Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA) și *Stenotrophomonas maltophilia*, au fost asociați cu deteriorarea funcției respiratorii și astfel se utilizează regimuri de eradicare pentru aceste bacterii. Infecția cu micobacteriile non-tuberculoase, în special *M. abscessus*, poate fi asociată cu un declin rapid, iar infecția activă poate împiedica transplantul.

În exacerbări, antibioterapia intravenoasă se bazează pe istoricul anterior al infecției. Pentru *Pseudomonas aeruginosa*, alegerea de primă linie o reprezintă combinația dintre un antibiotic β-lactamic, cum ar fi ceftazidima, cu un aminoglicozid, cum ar fi tobramicina. Sensibilitatea *in vitro* este mai puțin utilă în cazul FC. Mulți pacienți cu FC au o cameră implantată pentru accesul venos permanent, pentru administrarea terapiei intravenoase.

Boala avansată

Pacienții cu insuficiență respiratorie trebuie tratați cu oxigen și ventilație non-invazivă. Aceștia trebuie îndrumați pentru luarea în considerare a transplantului pulmonar, atunci când VEMS scade la aproximativ 30% din prezis. În stadiul final al bolii, o parte esențială a tratamentului FC o reprezintă îngrijirea paliativă. Acest lucru poate fi dificil atunci când pacienții sunt pe lista de așteptare activă pentru transplantul pulmonar.

Complicațiile non-respiratorii

Enzimele pancreatice și suplimentele de vitamine sunt utilizate în tratamentul pacienților cu insuficiență pancreatică. O atenție deosebită se acordă dietelor și suplimentării calorice. Pentru menținerea valorilor IMC, unii pacienți pot necesita suport nutrițional enteral pe durata nopții.

Diabetul asociat FC necesită deseori tratament cu insulină și se recomandă evaluarea anuală a acestor pacienți. Se deosebește de diabetul de tip 1 și de cel de tip 2. Se recomandă screeningul și tratamentul osteoporozei. Tratamentul infertilității masculine este disponibil pentru pacienții cu FC. Femeile cu FC, care rămân însărcinate, sunt foarte atent monitorizate și îndrumate să nască în cadrul unui centru recunoscut pentru FC.

Direcții viitoare

Terapia de modulare a CFTR s-a dovedit a fi un avantaj terapeutic major, fiind în desfășurare studii pentru tratamentul pacienților cu mutația F508del. Recent s-au dovedit beneficiile aduse de lumacaftor (un corector al CFTR) în combinație cu ivacaftor, la pacienții care prezintă mutația CFTR p.Phe508del. Acest tratament este în prezent disponibil pe scară largă în SUA, însă nu a fost aprobat de NICE în Marea Britanie, unde este administrat doar în cadrul programelor de utilizare experimentală (folosirea de agenți terapeutici neaprobați pentru a trata pacienți gravi atunci când nu există altă variantă terapeutică) . Sunt în curs de desfășurare studii pentru tripla terapie (utilizând lumacaftor, ivacaftor și un alt agent care îmbunătățește, de asemenea, funcția CFTR), rezultatele inițiale fiind promițătoare.

Lecturi suplimentare

Chambers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med* 2018; 6:715–726.
Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388:2519–2531.
Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392:880–890.
Grasemann H. Modulator therapy for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377:2085–2088.

BOLILE PULMONARE INTERSTIȚIALE

Acest grup heterogen de afecțiuni, cunoscute și sub denumirea de ***boli pulmonare parenchimatoase difuze***, reprezintă aproximativ 15% din afecțiunile respiratorii întâlnite în practica clinică. Acestea se caracterizează prin diferite grade de inflamație și fibroză, care afectează inițial interstițiul pulmonar și se manifestă, de obicei, prin dispnee de efort, cu sau fără tuse. Clasificarea acestora este prezentată în **Fig. 28.37**.

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o afecțiune granulomatoasă, multisistemică; afectează frecvent adulții tineri, pacienții prezentându-se, de obicei, cu adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare și leziuni la nivelul pielii sau ochilor.

Epidemiologie și etiologie

Sarcoidoza este o boală întâlnită în mod obișnuit, de etiologie necunoscută, care este depistată frecvent prin efectuarea unei radiografii toracice de rutină. Este cel mai frecvent întâlnită în Europa de Nord (incidență anuală 5–40/100.000) și rar întâlnită în Japonia (incidența 1–2/100.000). Apare mai frecvent la pacienții afro-caraibieni, care au, de asemenea, mai multe șanse de a dezvolta manifestări extrapulmonare sau de a avea o evoluție cronică. Există o preponderență feminină, cu o incidență maximă în deceniile trei și patru. Nu există nicio legătură cu antigenul de histocompatibilitate, însă rudele de gradul întâi (în special în cazul rasei caucaziene) au un risc crescut de a dezvolta sarcoidoză.

Imunopatologie

- Granuloamele din sarcoidoză sunt formate, în mod tipic, din grupări focale de celule epitelioide, macrofage și limfocite, în principal celule T.
- Există o afectare a răspunsului imun mediat celular, cu scăderea reacției la tuberculină; testul Mantoux este de obicei negativ. Există limfopenie generalizată; Limfocitele T circulante sunt scăzute, dar celulele B sunt ușor crescute.
- Lavajul bronho-alveolar decelează o creștere semnificativă a celularității totale; limfocitoza (în special celule CD4 $^{+}$ T-helper) este frecventă.
- Biopsiile transbronșice identifică infiltrate leucocitare, în principal cu celule T, la nivelul pereților alveolari și interstițiului, apărute înaintea formării granulomului.

Tablou clinic

Sarcoidoza poate afecta orice organ (**Cadranul 28.61**), dar are predilecție pentru plămâni (implicare de până la 90%). Manifestările clinice în momentul prezentării pot fi reprezentate de simptomele respiratorii, dar nu este neobișnuit ca diagnosticul să fie stabilit întâmplător la un examen radiologic al plămânului. Manifestările extratoracice frecvente includ leziunile oculare, cutanate sau implicarea ganglionilor limfatici, iar simptomul general des întâlnit și care este de cele mai multe ori refractar îl reprezintă oboseala.

Atunci când se însoțește de adenopatii hilare bilaterale, eritem nodos, artralgii și febră, este cunoscută sub denumirea de sindrom Löfgren, cu remisie de obicei spontană, fără a fi nevoie de tratament.

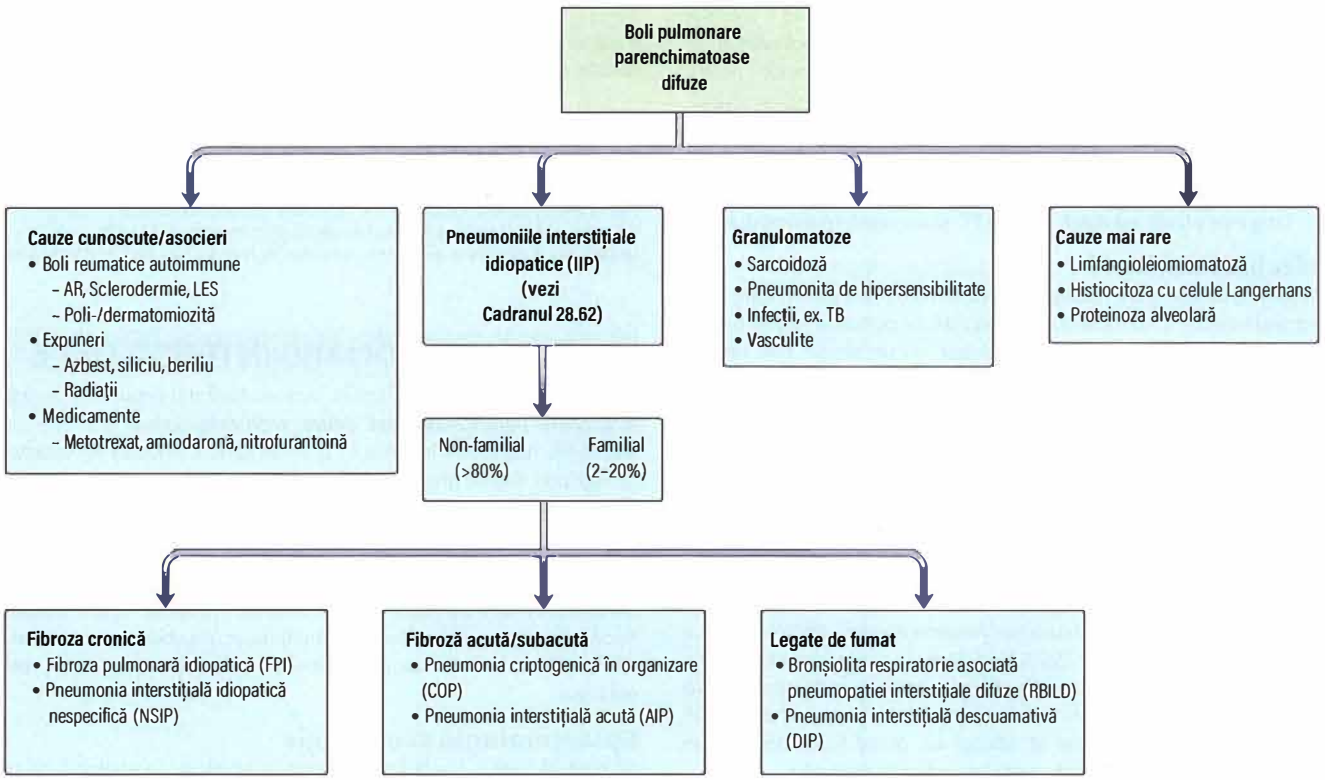


Fig. 28.37 Clasificarea bolilor pulmonare interstițiale. AR, artrită reumatoidă; LES, lupus eritematos sistemic; TB, tuberculoză.

În formele de prezentare mai puțin obișnuite, tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) poate sugera diagnosticul inițial de sarcoidoză, însă biopsia de la nivelul unui organ afectat este adesea efectuată, în vederea stabilirii diagnosticului definitiv (prezența granuloamelor necazeificate stabilește diagnosticul). Comparativ, biopsia cutanată este o investigație non-invazivă, fiind necesară efectuarea unei examinări atente a infiltratelor de la nivelul cicatricilor și tatuajelor, în vederea identificării celor potrivite pentru prelevarea de probe.

Manifestări pulmonare

Chiar dacă implicarea pulmonară poate fi descoperită întâmplător, manifestările frecvente sunt reprezentate de tuse, dispnee de efort și un discret disconfort toracic. Chiar și la persoanele simptomatice, auscultația pulmonară este frecvent normală, însă în cazul în care există o implicare semnificativă a căilor respiratorii cu afectare endobronșică, se poate evidenția wheezing. Există patru stadii radiologice de implicare a plămânilor, care ajută la stabilirea prognosticului:

- ***Stadiul 1:*** adenopatii hilare bilaterale (BHL, bilateral hilar lymphadenopathy) – remisiune spontană 55-90%.
- ***Stadiul 2:*** infiltrate pulmonare cu BHL – 40–70% remisiune spontană.
- ***Stadiul 3:*** infiltrate pulmonare fără BHL – 10–20% remisiune spontană.
- ***Stadiul 4:*** fibroză.

Pacienții se pot prezenta în orice stadiu al bolii și nu progresează neapărat secvențial dintr-o etapă în alta. Mai mult decât atât, extensia bolii pe radiografia toracică nu se corelează cu gradul de afectare la testarea funcțională respiratorie.

Adenopatiile hilare bilaterale

Adenopatiile hilare bilaterale simetrice (BHL, bilateral hilar lymphadenopathy) sunt o caracteristică a sarcoidozei și sunt de obicei asimptomatice. Ocazional, sunt asociate cu durere surdă în piept, stare de rău și febră ușoară. Diagnosticul diferențial al BHL include:

- ***Limfomul:*** afectează rareori izolat ganglionii limfatici.

Cadranul 28.61 Manifestări clinice ale sarcoidozei

Constituționale
- Febră
- Scădere în greutate
- Oboseală

Reticuloendoteliale
- Splenomegalie
- Limfadenopatie

Respiratorii
- Implicare pulmonară în stadiul 1–4
- Tuse
- Dispnee
- Respirație șuierătoare

Hepatice
- Tulburări ale funcției hepatice
- Hepatomegalie

Oculare
- Uveită anterioară
- Keratoconjunctivită sicca

Hipercalcemie/hipercalciurie
- Hipercalciurie
- Nefrocalcinoză
- Calculi
- Nefrită tubulointerstițială

Cutanate
- Eritem nodos
- Lupus pernio

Neurologice
- Disfuncție cognitivă
- Cefalee
- Paralizii ale nervilor cranieni
- Mononevrită multiplex
- Neuropatie periferică
- Convulsii

Cardiace
- Aritmii
- Bloc cardiac
- Cardiomiopatie
- Moarte subită

- ***TB pulmonară:*** ganglionii limfatici hilari sunt de obicei măriți asimetric.
- ***Carcinomul bronșic*** cu diseminare malignă la nivelul ganglionilor limfatici hilari: rareori implicarea ganglionară este simetrică.

Infiltrarea pulmonară

Deși câmpurile pulmonare pot apărea normale la radiografia toracică simplă, parenchimul pulmonar este frecvent implicat, modificările fiind decelabile prin examinarea CT (**Fig. 28.38**), biopsie transbronșică și lavajul bronhoalveolar. Simptomele pot fi minime (sau chiar absente), în ciuda anomaliilor radiografice destul de importante. Boala progresivă

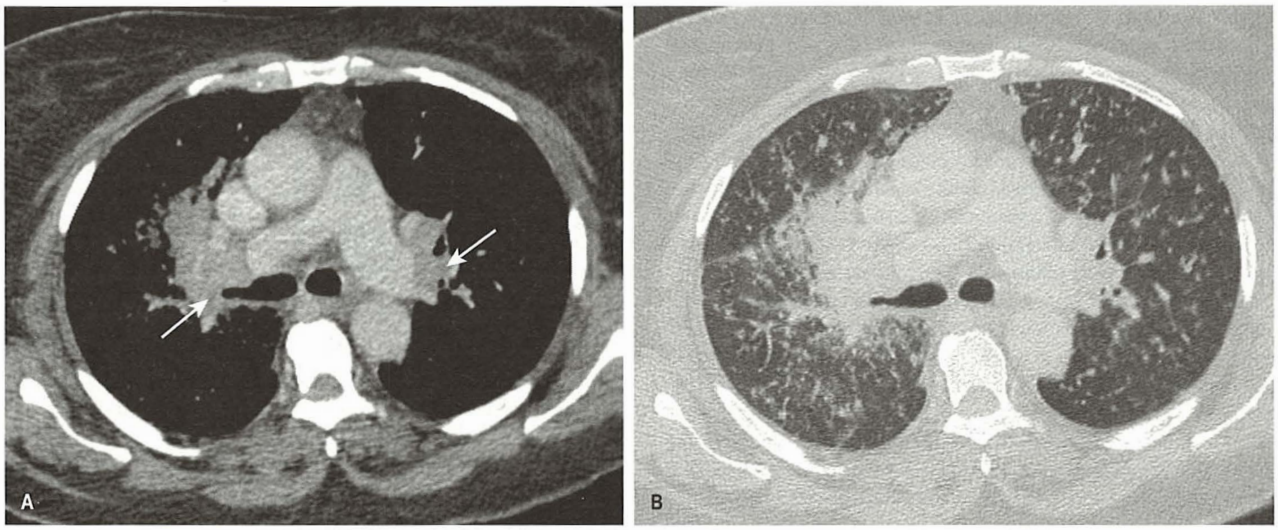


Fig. 28.38 CT toracic care prezintă sarcoidoza. (A) Fereastra de părți moi evidențiază limfadenopatie hilară bilaterală (*cu săgeată*). (B) Fereastra pulmonară evidențiază multipli noduli mici și reticulații în ambii plămâni.

Fig. 28.39 Forma lupus pernio a sarcoidozei. Se observă plăci violacee infiltrate pe nas, obraji și urechi. Această fată a fost disfonică din cauza implicării laringiene a sarcoidozei și a rămas cu cicatrici severe după tratament. *(Din Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence, 5th edn. Elsevier Inc.; 2016; Fig. 25-20.)*

poate conduce la fibroză ireversibilă în până la 20% dintre cazuri. Diagnosticul diferențial se efectuează în principal cu TB, pneumoconioză, fibroză pulmonară idiopatică și pneumonită de hipersensibilitate.

Manifestări extrapulmonare

Sarcoidoza poate afecta orice organ. Sarcoidoza cutanată și oculară sunt cele mai frecvente manifestări extrapulmonare, dar implicarea cardiacă și a SNC (sistem nervos central) sunt cele mai importante din punct de vedere clinic.

Leziunile pielii

Acestea apar în 10–30% din cazuri. Sarcoidoza este cea mai frecventă cauză a eritemului nodos (vezi p. 678). Lupus pernio (papule sau plăci eritematoase sau violacee indurate, **Fig. 28.39**) poate fi observat pe față și la nivelul urechilor.

Leziuni oculare

La 5% dintre pacienți, uveita anterioară sau, mai puțin frecventă cea posterioară, se manifestă prin vedere neclară, ochi roșu dureros sau pierderea progresivă a vederii. Uveita asimptomatică poate fi identificată la până la 25% din pacienții cu sarcoidoză și evaluarea oftalmologică trebuie luată în considerare la toți pacienții cu sarcoidoză nou diagnosticată. De asemenea, pot apărea eratoconjunctivita sicca și mărirea dimensiunilor glandei lacrimale.

Manifestări metabolice

Hipercalcemia și hipercalciuria pot determina dezvoltarea calculilor renali, nefrocalcinoză și, în final, insuficiența renală.

Sistemul nervos central

Implicarea SNC este rară (2%), dar poate duce la apariția bolii neurologice severe (vezi p. 868).

Implicarea osoasă și articulară

Artralgia neînsoțită de eritem nodos este observată în 5% din cazuri. Chisturi osoase afectând în special degetele, se pot asocia cu tumefacții și pot fi observate pe examinarea radiologică.

Hepatosplenomegalia

Sunt frecvent întâlnite tulburări ușoare ale testelor funcționale hepatice, iar granuloamele sunt observate în majoritatea probelor de biopsie, deși aceste constatări au rareori consecințe clinice. Progresia spre hipertensiunea portală sau insuficiența hepatică este mai puțin frecventă.

Implicarea renală

Sarcoidoza provoacă în mod clasic o nefrită tubulointerstițială granulomatoasă, deși se pot întâlni și leziuni renale secundare hipercalcemiei și nefrolitiazei.

Implicarea cardiacă

Aritmiile ventriculare, tulburările de conducere și cardiomiopatia cu insuficiență cardiacă congestivă sunt rare (3%). Severitatea variază de la tulburări benigne de ritm, la moartea cardiacă subită. Tuturor pacienților cu sarcoidoză ar trebui să li se efectueze o electrocardiogramă (ECG) la prezentare.

Investigații

- ***Imagistica.*** Radiografia toracică este investigația inițială necesară stadializării, urmată de HRCT, pentru evaluarea implicării parenchimului. Aceasta poate decela noduli cu diametrul de până la 10 mm care formează un aspect „mărgelat" caracteristic, de-a lungul căilor respiratorii, vaselor și scizurilor; nodulii se pot agrega în noduli mai mari sau mase de până la 3 cm; poate exista infiltrat reticulonodular datorat îngroșării septului; în cazuri severe se observă aspectul de fibroză în „fagure de miere".
- ***Hemoleucograma.*** Poate obiectiva o anemie normocromă, normocitară ușoară, cu VSH crescut.
- ***Biochimia.*** Afectarea renală se constată ocazional și poate necesita efectuarea biopsiei renale și instituirea tratamentului de primă intenție. Hipercalcemia apare în 10–20% din cazuri și hipercalciuria în 30–50% din cazuri. Macrofagele activate din plămâni și ganglionii

limfatici sunt capabile să hidroxileze în mod direct vitamina D (independent de nivelul hormonilor paratiroidieni), ceea ce duce la creșterea absorbției intestinale a calciului alimentar. Măsurarea excreției urinare de calciu/24 ore ar trebui efectuată la internare.

- ***Nivelul ACE (angiotensin convertaza) serice.*** Este crescut la peste 75% dintre pacienții cu sarcoidoza netratată. Niveluri ridicate (însă mai mici) sunt, de asemenea, observate la pacienții cu limfoame, tuberculoză pulmonară, asbestoză și silicoză, limitând valoarea diagnostică a testului. Utilitatea ACE serice în monitorizarea activității bolii și a răspunsului la tratament este controversată.
- ***Testele cardiace.*** ECG și ecocardiografia trebuie efectuate la internare. Dacă acestea ridică semne de îngrijorare cu privire la sarcoidoza cardiacă, se impune investigarea ulterioară cu RMN cardiacă.
- ***Bronhoscopia.*** Lavajul bronhoalveolar prezintă, de obicei, o limfocitoză cu raport CD4: CD8 crescut. Biopsia transbronșică a parenchimului pulmonar este pozitivă în până la 90% din cazurile de sarcoidoză pulmonară. Granuloamele pulmonare noncazeificate se întâlnesc la aproximativ 50% dintre pacienții cu sarcoidoză extrapulmonară care au o radiografie toracică normală. Dacă, în plus, este efectuată biopsia endobronșică (EBUS, **E**ndo**B**ronchial **U**ltra**S**ound – puncția aspirativă transbronșică ghidată ecografic) a limfoganglionilor toracici, se poate crește semnificativ randamentul, chiar dacă aspectele macroscopice sunt normale.
- ***Teste funcționale pulmonare.*** Acestea arată o disfuncție pulmonară restrictivă cu transfer gazos redus la pacienții cu infiltrare parenchimatoasă sau fibroză. Cu toate acestea, poate fi observată disfuncție obstructivă în boala endobronșică și de asemenea este posibilă existența unei disfuncții mixte. Funcția pulmonară este, de obicei, normală la pacienții cu adenopatie hilară izolată sau boală extrapulmonară.

Prognostic și tratament

Istoria naturală a sarcoidozei este imprevizibilă și variază de la remisiunea spontană până la o progresie inexorabilă și deces într-un număr redus de cazuri (1-5%). Recidivele sunt frecvente, chiar și după ce a fost obținută remisia. Rezultate mai reduse se observă la pacienții de origine afro-caraibiană și asiatică, precum și la cei care prezintă boală extratoracică. Tratamentul sistemic este indicat în cazul hipercalcemiei și al implicării majore a organelor extratoracice, în special în bolile neurologice, cardiace sau oculare rezistente la terapia topică. Tratamentul sarcoidozei pulmonare este mai puțin clar, deoarece rezoluția spontană este frecvent observată, de obicei în primele 6 luni. În plus, deși corticosteroizii îmbunătățesc aspectul radiologic, aceștia nu se reflectă în mod constant prin ameliorarea testelor funcționale pulmonare. Prin urmare, tratamentul este rezervat pacienților cu simptome supărătoare, cu deteriorarea funcției pulmonare sau cu dovezi radiologice ale progresiei bolii. Tratamentul de primă linie se realizează cu prednisolon (sau echivalent) 0,5 mg/kg timp de 4-6 săptămâni, reducându-se treptat la o doză de întreținere pentru cel puțin 12 luni. Terapiile imunosupresive alternative, incluzând metotrexat, azatioprină și hidroxicloroquină s-au utilizat în locul sau în asociere cu prednisolon. Recidivele sunt comune la întreruperea tratamentului. Transplantul pulmonar ar trebui luat în considerare la pacienții cu boală în stadiul IV și insuficiență respiratorie.

Pneumoniile interstițiale idiopatice

Terminologia folosită pentru a descrie pneumoniile interstițiale idiopatice poate fi confuză, dar trebuie făcută o distincție între subgrupuri, deoarece există diferențe semnificative în ceea ce privește prognosticul și opțiunile de tratament. Aspectele clinice sunt corelate de obicei, cu subtipurile histologice particulare; clasificarea lor este prezentată în **Cadranul 28.62**.

Cadranul 28.62 Clasificarea pneumoniilor interstițiale idiopatice

Diagnostic clinic	Model patologic
Fibroză pulmonară idiopatică (FPI)	Pneumonie interstițială obișnuită (UIP)
Pneumonie interstițială descuamativă (DIP)	Pneumonie interstițiala descuamativa (DIP)
Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze (RBILD)	Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze (RBILD)
Pneumonie interstițială acută (AIP)	Deteriorarea alveolară difuză (DAD)
Pneumonii interstițiale nespecifice (NSIP)	Pneumonii interstițiale nespecifice (NSIP)
Pneumonită criptogenică în organizare (COP)	Pneumonie organizată (OP)
Pneumonie interstițială limfoidă (LIP)	Pneumonie interstițială limfoidă (LIP)

(Din ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med *2002; 165:277.)*

Fibroza pulmonară idiopatică

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este cea mai frecventă dintre pneumoniile interstițiale idiopatice. Este o boală progresivă și în cele din urmă fatală, de cauză necunoscută. Există o variație semnificativă la nivel mondial în prevalența raportată, dar incidența pare să fie în creștere (6,8-8,8/100.000 în SUA). Debutul este, de obicei, în jurul vârstei de 60 ani și este rar sub vârsta de 50 de ani. Bărbații sunt de două ori mai susceptibili de a fi afectați.

Morfopatologie

Pneumonia interstițială uzuală (UIP, Usual interstitial pneumonia) este modificarea histologică specifică FPI. Caracteristic este aspectul heterogen cu zone normale ale plămânului însoțite de zone cu fibroză marcată, în „fagure de miere", în principal în zonele subpleurale și focare fibroblastice (proliferări dense ale fibroblastelor și miofibroblastelor). Termenii FPI și UIP sunt adesea utilizați în mod alternativ, dar *nu* sunt sinonimi, UIP fiind adesea modificarea histologică primară și în alte câteva boli pulmonare parenchimatoase difuze (ex. boala reumatică pulmonară autoimună).

Patogeneză

Se consideră că lezarea repetată a epiteliului alveolar, cauzată de factorii de mediu în prezent neidentificați, determină activarea mai multor căi responsabile de repararea țesutului deteriorat. Cu toate acestea, în FPI, mecanismele de vindecare a leziunilor devin necontrolate, ceea ce duce la supraproducția de fibroblaste și depunerea matricii extracelulare în exces în interstițiu, cu ușoară inflamație. Integritatea structurală a parenchimului pulmonar este, prin urmare, perturbată: apare pierderea elasticității și este afectată capacitatea de a realiza schimbul de gaze, ceea ce duce la insuficiență respiratorie progresivă.

Tablou clinic

Pacienții se prezintă, de obicei cu un debut insidios, dispnee progresivă, care poate fi însoțită de tuse, cu sau fără producție de spută. Examinarea toracelui decelează raluri crepitante bazal, bilateral, la sfârșitul inspirului și, prin urmare, nu este neobișnuit ca pacienții uneori să fie tratați în mod greșit pentru insuficiență cardiacă sau infecții toracice recurente înainte

de a fi diagnosticați cu FPI. Degetele hipocratice sunt observate în 25–50% din cazuri.

Insuficiența respiratorie progresivă poate fi complicată de hipertensiunea pulmonară. Deteriorarea treptată poate apărea din cauza pneumotoraceului, emboliei pulmonare sau a infecției intercurente, însă exacerbările acute fără nici o cauză identificabilă sunt bine recunoscute ca fiind asociate cu o mortalitate crescută. Uneori apare o formă acută (cunoscută și sub denumirea de sindromul Hamman–Rich) și are un prognostic extrem de rezervat.

Investigații

- ***Testele funcționale respiratorii*** prezintă de obicei o disfuncție restrictivă (raportul VEMS/FVC >70%) cu volume pulmonare și transfer gazos reduse. Cu toate acestea, spirometria poate fi normală în boala precoce, cu păstrarea volumele pulmonare dacă simultan este prezent și emfizemul.
- ***Testele de sânge***, inclusiv anticorpii antinucleari (ANA) și factorul reumatoid (FR) sunt efectuate pentru a exclude boala reumatică autoimună, dar nu există un test serologic specific pentru FPI.
- ***Radiografia toracică*** surprinde plămâni cu volum mic, un desen reticular accentuat bazal, dar poate fi normală în fazele precoce ale bolii.
- ***HRCT*** este examinarea imagistică de elecție. Un diagnostic FPI de încredere poate fi realizată la pacienții cu:
  - ***Distribuție bazală:*** modificările sunt mai accentuate la baze.
  - ***Îngroșarea reticulară subpleurală:*** desenul reticular este mai evident în câmpurile pulmonare periferice.
  - ***Bronșiectazii de tracțiune:*** procesul fibrotic modifică arhitectura normală a plămânilor, cu tracțiunea căilor respiratorii și dezvoltarea consecutivă a bronșiectaziilor.
  - ***Fagure de miere:*** existența bazală a spațiilor aeriene mici, chistice, cu pereți îngroșați neuniform, compuși din țesut fibros (**Fig. 28.40**).
- ***Lavajul bronhoalveolar*** este necesar numai dacă se suspicionează o cauză infecțioasă sau malignă. O citologie diferențială poate sprijini un diagnostic alternativ: o limfocitoză este sugestivă pentru o pneumonită de hipersensibilitate, în timp ce o neutrofilie (neutrofile >3%) este frecvent întâlnită în FPI.
- ***Confirmarea histologică*** este necesară la unii pacienți. Biopsia pulmonară chirurgicală, de obicei prin VATS, este cea mai fiabilă metodă de obținere a probelor histologice de diagnostic; biopsia transbronșică poate fi efectuată bronhoscopic, dar se pot obține doar probe mai mici.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial principal pentru FPI îl reprezintă celalalte boli pulmonare interstițiale. Alte diagnostice diferențiale pe baza aspectului radiografiei toracice includ edemul pulmonar interstițial, infecția și limfangita carcinomatoasă.

Prognostic și tratament

Durata medie de supraviețuire a pacienților cu FPI este de 2–5 ani. Evaluarea periodică a funcției pulmonare este utilizată pentru a monitoriza evoluția bolii, iar o scădere de 10% a capacității vitale forțate (FVC, forced ventilation capacity) sau 15% a transferului gazos (TLCO, transfer factor of the lung for carbon monoxide) în primele 6–12 luni conferă un prognostic mai rezervat. Perioadele de stabilitate intercalate cu intervale de declin mai accelerat, dar cu incapacitatea de a reveni la valoarea inițială în urma acestor episoade, reprezintă o evoluție comună. Mortalitatea este crescută în urma exacerbărilor acute.

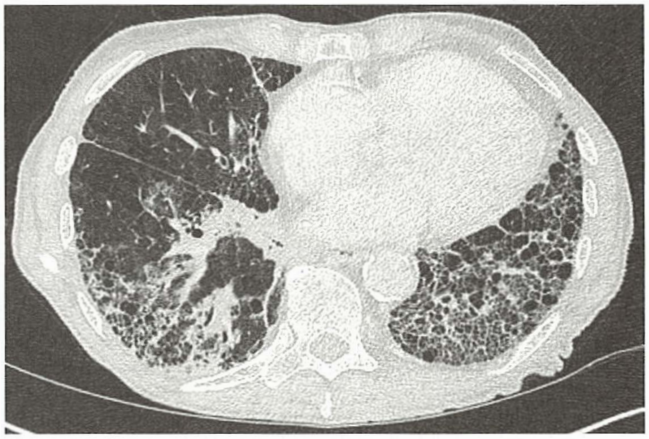


Fig. 28.40 CT toracic care demonstrează aspectul de fibroză pulmonară idiopatică. Se observă îngroșare reticulară subpleurală și aspectul de fagure de miere la baza ambilor plămâni.

Tratamentul imunosupresor este în general evitat în FPI, iar steroizii nu se mai recomandă în cazul în care boala este confirmată.

S-a dovedit că ***Pirfenidona***, un agent antifibrotic, încetinește rata de declin a FVC, cele mai frecvente efecte secundare fiind reacțiile cutanate reversibile de fotosensibilitate și tulburările gastro-intestinale. Alte tratamente includ ***nintedanib***, un inhibitor intracelular al tirozin kinazelor.

Boala de reflux gastro-esofagian trebuie tratată dacă este simptomatică.

Chiar și cu tratament, FPI este o boală care limitează viața, iar evaluarea unui transplant trebuie luată în considerare, în conformitate cu ghidurile locale. Toți pacienții trebuie să fie evaluați în ceea ce privește nevoia de îngrijire și suport necesar prin oxigenoterapie, reabilitare pulmonară și îngrijire paliativă.

Alte pneumonii interstițiale idiopatice

Acestea sunt descrise în **Cadranul 28.63**.

Pneumonita de hipersensibilitate

Pneumonita de hipersensibilitate (PH) este cauzată de o reacție alergică care afectează căile respiratorii mici și alveolele, ca răspuns la un antigen inhalat sau ocazional după ingestia unui medicament. Antigenii comuni sunt ilustrați în **Cadranul 28.64**.

Una dintre cele mai frecvente cauze la nivel mondial este plămânul fermierului, care poate afecta până la 9% din agricultorii din zonele cu climat umed. Fumătorii de țigarete au un risc redus de a dezvolta PH datorită scăderii reacției antigen-anticorp, dar odată ce boala s-a instalat, fumatul poate duce la o evoluție mai rapidă spre cronicizare sau o evoluție mai severă a bolii.

Patogeneză

Caracteristicile histologice includ infiltratele inflamatorii cronice și granuloamele interstițiale slab definite, împreună cu fibroza interstițială și modificări de tip „fagure de miere" în boala cronică.

Răspunsul alergic la antigenul inhalat implică atât imunitatea celulară, cât și depunerea complexelor imune, provocând focare de inflamație prin activarea complementului pe calea clasică.

Cadranul 28.63 Alte pneumonii interstițiale idiopatice (PII)

PII	Tablou clinic	HRCT	Morfopatologie	Tratament
Pneumonie interstițiala descuamativă (Desquamative interstitial pneumonia)	Fumători de vârstă mijlocie Bărbați > femei Dispnee și tuse care durează de la săptămâni până la luni	Opacități de tip „sticlă mată" difuze	Spații alveolare pline cu macrofage pigmentate (din cauza fumului de tutun)	Renunțarea la fumat – se poate obține remisie spontană Corticosteroizi în boală severă sau progresivă + imunosupresoare suplimentare Răspuns, în general, bun
Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze (Respiratory bronchiolotis interstitial lung disease)	Actuali sau ex-fumători Similar cu DIP	Noduli centrolobulari Opacități de tip „sticlă mată"	Macrofage pigmentate în lumenul bronșiolelor respiratorii	Renunțarea la fumat Niciun beneficiu clar cu corticosteroizi Rezultat mai bun decât în DIP
Pneumonie interstițială acută (Acute interstitial pneumonia, sindromul Hamman–Rich)	Dispnee și insuficiență respiratorie progresivă de-a lungul zilelor până la săptămâni Adesea precedată de prodrom viral	Opacități de tip „sticlă mată" Bronșiectazii de tracțiune Condensare Îngroșare septală	Deteriorarea alveolară difuză (DAD)	Metilprednisolon în puls terapie i.v. pentru 3 zile urmat de corticosteroizi pe cale orală în doză de întreținere Pot fi necesare imunosupresoare suplimentare Mortalitate 50–80%
Pneumonie interstițială nespecifică (Non-specific interstitial pneumonia)	Similar cu FPI, dar cu evoluție atipică Poate fi asociată cu boala de țesut conjunctiv	Similar cu FPI, dar cu zone intense de „sticlă mată" Minim aspect de fagure de miere	Infiltrat inflamator uniform cu sau fără fibroză (fibrotic vs. NSIP celular)	Corticosteroizi + imunosupresoare suplimentare (ex. azatioprină, ciclofosfamidă) Prognostic mai bun în formele celulare Rezultat favorabil față de FPI
Pneumonită criptogenică în organizare (Cryptogenic organizing pneumonia)	Sindrom influenza like, dispnee, tuse cu durată de săptămâni/luni OP secundară poate fi asociată de țesutul conjunctiv, boală autoimună sau medicamente	Zone bilaterale de condensare periferică/ migratorie Opacități variabile în „sticlă mată"	Muguri de țesut conjunctiv (corpii Masson) în alveole și conductele alveolare	De obicei, rapid responsiv la corticosteroizi, dar recidivează frecvent
Pneumonia interstițială limfoidă (Lymphoid interstitial pneumonia)	Frecvent, femei de vârstă mijlocie Dispnee insidioasă, tuse uscată, tulburări sistemice Poate fi asociat cu boală de țesut conjunctiv și infecție cu HIV	Opacități de tip „ sticlă mată" Chisturi perivasculare	Interstițiu infiltrat de limfocite, macrofage și celule plasmatice	Corticosteroizi Anti-retrovirale în HIV Mortalitate de până la 38%

HIV, virusul imunodeficienței umane; HRCT, CT de înaltă rezoluție; IPF, fibroza pulmonară idiopatică.

Cadranul 28.64 Cauze ale pneumonitei de hipersensibilitate

Boală	Sursă	Antigen cauzal
Plămânul de fermier	Fân sau grâu mucegăit, orice altă legumă mucegăită	Actinomycetes termophilic, ex *Micropolyspora faeni* Ciuperci, ex. *Aspergillus umbrosus*
Boala crescătorului de păsări	Manipularea porumbeilor, curățarea mansardelor sau a cuștilor de peruși	Proteine prezente în „floare", pe pene și în excremente
Plămânul lucrătorului cu malț	Orz germinat	*Aspergillus clavatus*
Febra cauzată de umidificare	Sisteme de umidificare contaminate în aparatele de aer condiționat sau umidificatoarele din fabrici (în special în lucrările de imprimare)	Posibil o varietate de bacterii sau amoeba (ex. *Naegleria gruberi*) Actinomycetes termophilic
Plămânul lucrătorului cu ciuperci	Compost de ciuperci mucegăit	Actinomycetes termophilic
Plămânul lucrătorului cu brânză	Brânză mucegăită	*Penicillium casei* *Aspergillus clavatus*
Plămânul viticultorului	Mucegai de pe struguri	Botrytis

Tablou clinic

PH poate fi clasificată în funcție de timpul de apariție al simptomelor, determinat de durata și intensitatea expunerii. Simptomele includ scădere în greutate, stare de rău, dispnee și tuse. Auscultația pulmonară decelează zgomote inspiratorii din cauza bronșiolitei și fine raluri crepitante bilateral. Wheezingul este mai puțin frecvent.

- ***Acut:*** debutul simptomelor la 4–6 ore după expunere. Febra este frecventă și pacienții pot fi diagnosticați eronat cu infecție pulmo-

nară. Rezoluția are loc la 24–48 ore după întreruperea expunerii la antigenul declanșator.
- ***Subacut:*** apare de obicei după expunere intermitentă sau de intensitate mai mică. Îmbunătățirea se observă în săptămâni și luni după întreruperea expunerii.
- ***Cronic:*** de obicei nu există istoric de simptome acute precedente. Este tipic debutul insidios al simptomelor respiratorii și generale. Pot fi prezente degetele hipocratice. Progresia spre fibroză ireversibilă este asociată cu creșterea mortalității.

Investigații

Diagnosticul poate fi adesea stabilit prin menținerea unui grad ridicat de suspiciune și cu o anamneză detaliată a istoricului de expunere. Identificarea unui antigen responsabil de modificările clinice și radiologice tipice face adeseori ca biopsia pulmonară să nu mai fie necesară.
- ***Radiografia toracică*** poate fi normală în formele acute și subacute. Când sunt prezente, anomaliile, includ noduli mici difuzi și creșterea opacităților reticulare.
- ***HRCT*** descrie noduli cu aspect de „sticlă mată" și zone de air – trapping. În boala avansată se observă un aspect reticulo-nodular accentuat și modificări de tip „fagure de miere". Modificările se localizează preponderent în zonele mijlocii sau superioare
- ***Testele funcționale pulmonare*** nu sunt diagnostice. În boala cronică se observă o disfuncție ventilatorie restrictivă cu transfer de monoxid de carbon scăzut.
- ***Anticorpii precipitanți*** sunt prezenți în ser. Un sfert din crescătorii de porumbei prezintă în serul lor anticorpi precipitanți de tip IgG, împotriva proteinelor și a excrementelor de porumbel, însă doar o proporție redusă prezintă afectare pulmonară. Anticorpii precipitanți sunt, prin urmare, dovezi de expunere, nu de boală.
- ***Lavajul bronhoalveolar*** arată limfocitoză. Un raport CD4:CD8 scăzut poate ajuta la diferențierea HP de sarcoidoză.
- ***Biopsia pulmonară*** decelează un infiltrat bogat în limfocite cu diferite grade de fibroză, în funcție de cronicitatea bolii.

Diagnosticul diferențial

Deși PH cauzată de inhalarea sporilor de *Micropolyspora faeni* este frecventă în rândul fermierilor (plămânul fermierului), probabil este mai obișnuit ca aceste persoane să sufere de astm legat de inhalarea antigenelor unor acarieni care infestează cerealele depozitate și alte materiale vegetale, cum ar fi *Lepidoglyphus domesticus, L. destructor* și *Acarus siro*.

Management

Cheia pentru un tratament de succes este evitarea expunerii la antigenul declanșator (dacă se cunoaște) și acest lucru poate fi obținut prin modificări la locul de muncă. Plămânul crescătorilor de porumbei este mai greu de controlat, deoarece persoanele afectate rămân puternic atașate de hobby-ul lor. Prednisolonul trebuie inițiat la pacienții ale căror simptome persistă în ciuda eliminării antigenului cauzal și în bolile severe. Fibroza formată nu va dispărea și, la unii pacienți, boala poate progresa inexorabil până la insuficiență respiratorie, în ciuda terapiei intensive. Plămânul fermierului este o boală profesională recunoscută în Marea Britanie, iar persoanele care suferă au dreptul la compensații, în funcție de gradul lor de handicap.

Bolile pulmonare interstițiale rare

Histiocitoza cu celule Langerhans

Această boală rară este caracterizată histologic prin proliferarea celulelor Langerhans. Există o gamă largă a manifestărilor clinice, de la leziuni osteolitice izolate până la boala multisistemică care implică pielea, ganglionii și organele majore (mai frecvent întâlnită la copii). Implicarea pulmonară apare în 10% din cazuri și este puternic asociată cu fumatul. Pneumotoracele spontan recurent este observat până la 25% din cazuri și este o formă frecventă de prezentare. HRCT arată îngroșarea interstițială caracteristică, noduli, chisturi și aspectul de „fagure de miere" cu predominanță în zona medie și superioară, acestea fiind suficiente pentru diagnostic la un tânăr fumător (vârsta obișnuită între 20 și 40 de ani). Renunțarea la fumat este esențială.

Au fost utilizate diferite strategii de tratament, inclusiv corticosteroizi, agenți chimioterapici și cladribina – un analog de purină, cu succes variabil. Transplantul pulmonar poate fi luat în considerare în boala avansată. Rezultatul variază de la remiterea spontană până la fibroza progresivă în stadiu final, dar supraviețuirea generală de 5 ani este de 75%.

Limfangioleiomiomatoza pulmonară

Limfangioleiomiomatoza pulmonară (LAM) este o afecțiune rară ce apare la femeile aflate în premenopauză, provocând infiltrarea plămânilor cu hamartoame (proliferarea non-malignă a celulelor musculare netede). Este frecventă implicarea extrapulmonară, în special a angiomiolipoamelor renale (hamartoame). Aproximativ 15% dintre pacienții cu LAM pulmonară prezintă scleroză tuberoasă. Manifestările la internare sunt dispneea, revărsatele pleurale chiloase și pneumotoracele.

HRCT arată chisturi cu pereți subțiri difuzi, diseminate pe toată aria pulmonară. Terapia hormonală sau ooforectomia prezintă rezultate variabile. Sirolimus (rapamicina) poate fi eficient, dar transplantul pulmonar poate fi necesar.

Proteinoza alveolară pulmonară

În această boală rară, materialul lipoproteic se acumulează în interiorul alveolelor. Poate fi o boală congenitală, dar majoritatea cazurilor sunt dobândite și par să aibă mecanism autoimun, cu anticorpi direcționați împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor).

Boala afectează mai ales bărbații și se manifestă prin dispnee progresivă de efort și tuse. În 50% din cazuri sunt prezente raluri crepitante inspiratorii. Diagnosticul se face prin lavajul bronhoalveolar, care prezintă un aspect lăptos și numeroase macrofage mari, spumoase, dar cu puține alte celule inflamatorii. Terapia inițială presupune lavajul întregului plămân.

Vasculitele vaselor mici

Vasculitele sunt un grup de boli autoimune caracterizate prin inflamația vaselor de sânge mari, medii și mici. Aceste vasculitele asociate cu ***anticorpi anti-citoplasmă neutrofile (ANCA)*** includ granulomatoza cu poliangeită (GPA, granulomatosis with polyangiitis, denumită anterior „granulomatoza Wegener"), poliangeita microscopică (MPA, microscopic polyangiitis) și granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, denumită anterior sindromul Churg–Strauss).

Colorația pentru ANCA arată fie un model difuz (c-ANCA) cu anticorpi îndreptați împotriva proteinazei 3 (PR3), fie un model perinuclear (p-ANCA) cu anticorpi împotriva mieloperoxidazei (MPO) (vezi de asemenea p. 416). Tractul respirator și rinichii sunt frecvent implicați, iar VSH-ul este adesea semnificativ crescut (>100 mm/h).

Granulomatoza cu poliangeită (GPA)

GPA afectează de obicei adulții în vârstă și este mai frecventă la caucazieni. c-ANCA sunt de obicei pozitivi cu anticorpi PR3 crescuți. Urechile și tractul respirator superior sunt frecvent afectate, prezentând secreție nazală sangvinolentă, crustă și distrugerea țesutului, sinuzită și otită medie. Dovezile de glomerulonefrită trebuie căutate în sumarul de urină (vezi p. 1352). Simptomele respiratorii includ tuse, dispnee și dureri toracice toracice de tip pleural. Hemoragia alveolară difuză

apare până la 45%, iar hemoptizia poate pune viața în pericol. Imagistica toracică prezintă în mod caracteristic numeroși noduli care adesea formează cavități, zone de consolidare și opacități în sticlă mată (poate să apară din cauza hemoragiei pulmonare). Diagnosticul trebuie confirmat prin biopsie de la nivelul sitului activ, dar uneori este necesar inițierea unui tratament empiric la pacienții cu afectare acută. Terapia imunosupresivă inițială se realizează cu o combinație de glucocorticoizi și ciclofosfamidă, rituximab sau metotrexat.

Poliangeita microscopică (MPA)

MPA este, în principal, asociată cu pozitivitatea p-ANCA. Manifestările clinice și tratamentul sunt similare cu cele ale granulomatozei cu poliangeită. Diagnosticul este stabilit pe baza biopsiei tisulare, în care absența formării granulomului o diferențiază de GPA.

Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA)

EGPA se manifestă în mod clasic la vârsta timpurie a adultului prin rinită alergică, astm, adesea dificil de controlat și eozinofilie în sângele periferic (>10%); Este ANCA pozitivă în până la 60% din cazuri (de obicei p-ANCA). Vasculita sistemică se dezvoltă ulterior, uneori, mulți ani mai târziu. Poate să apară implicarea pielii (noduli subcutanați sensibili, peteșii sau leziuni purpurice), sau a nervilor periferici (mononevrita multiplex), inimii, rinichilor și tractului gastrointestinal. Radiografia toracică prezintă opacități migratoare neuniforme, care pot fi însoțite de noduli și efuziuni pleurale. EGPA răspunde în general bine la corticosteroizi, deși sunt necesare imunosupresoare suplimentare pentru formele severe sau recurente. Ocazional, EGPA este „demascat" atunci când steroizii orali sunt întrerupți la pacienții tratați pentru astm.

Boala anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)

Boala anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM, glomerular basement membrane) se caracterizează prin triada hemoragie pulmonară, glomerulonefrită și prezența anticorpilor circulanți îndreptați împotriva unui antigen propriu al membranei bazale de la nivelul rinichilor și plămânilor.

Simptomele respiratorii pot preceda debutul glomerulonefritei cu săptămâni sau luni. Radiografia toracică prezintă opacități tranzitorii datorate hemoragiei intrapulmonare, deși hemoptizia poate varia de la neglijabilă până la amenințătoare de viață. Transferul monoxidului de carbon este crescut datorită prezenței hemoglobinei în alveole. Gradul de recuperare al funcției renale depinde de stabilirea diagnosticului și instituirea precoce a tratamentului. Tratamentul se realizează cu plasmafereză pentru a elimina anticorpii circulanți și imunosupresoare (prednisolon și ciclofosfamidă), pentru a preveni formarea de noi anticorpi.

Hemoragia alveolară difuză

Sângerarea în spațiile alveolare este asociată cu anumite medicamente, infecții și boli reumatice autoimune, inclusiv vasculită, dar pot apărea și fără o cauză identificabilă. Hemoptizia poate fi minimă (sau chiar absentă), în ciuda pierderilor importante de sânge în interiorul plămânilor. Este una dintre puținele cauze ale transferului crescut de monoxid de carbon (K_{CO}, vezi p. 943). Schimbul gazos este afectat de prezența sângelui în alveole și pacienții pot prezenta insuficiență respiratorie severă care necesită terapie intensivă. Tratamentul este direcționat către cauza de bază, dacă aceasta este cunoscută.

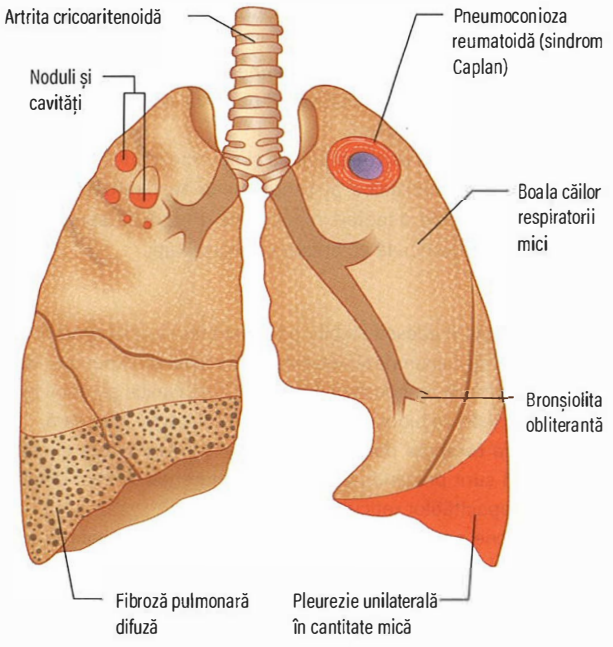


Fig. 28.41 Manifestări respiratorii ale bolii reumatoide. Multe medicamente afectează plămânii; vezi **Cadranul 18.32**.

Manifestări pulmonare ale afecțiunilor reumatice autoimune

Artrita reumatoidă

Plămânii pot fi afectați de artrita reumatoidă (AR) și, de asemenea, de unele medicamente utilizate în tratamentul său (**Fig. 28.41**; vezi de asemenea **Cadranul 18.32**).

- ***Revărsatele pleurale*** sunt adesea unilaterale și tind să fie cronice. Conținutul scăzut de glucoză este tipic, dar nu este specific.
- ***Fibroza pulmonară*** care apare în AR are caracteristici clinice similare cu forma idiopatică a bolii, însă are adesea o evoluție cronică (vezi p. 443). La pacienții care utilizează metotrexat, este adesea imposibil de stabilit dacă fibroza se datorează medicamentului sau bolii de bază; în orice caz, metotrexatul ar trebui să fie înlocuit cu un alt agent medicamentos.
- ***Nodulii reumatoizi*** care apar pe radiografia toracică pot fi unici sau multipli, variind ca mărime de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri. Cavitățile apar frecvent la nivelul nodulilor. De obicei nu produc simptome, dar pot da naștere unui pneumotorace sau unui revărsat pleural.
- ***Bronșiolita obliterantă*** care determină îngustarea concentrică a bronșiilor este o afecțiune rară, caracterizată prin dispnee progresivă și limitarea ireversibilă a fluxului aerian. Răspunsul la terapia imunosupresivă este în general slab, dar antibioticele macrolide pot avea un rol în terapie.
- ***Implicarea articulațiilor cricoaritenoide*** în AR evoluează cu dispnee, stridor și disfonie. Ocazional, obstrucția severă necesită traheostomie.
- ***Sindromul Caplan*** se datorează inhalării profesionale de praf la pacienții cu AR; apare în special în pneumoconioza lucrătorilor din minele de cărbune, dar poate fi cauzată și de expunerea la alte particule de praf, cum ar fi siliciu și azbest. De obicei, radiografiile toracice arată noduli rotunzi, de 0,5-5,0 cm diametru, dar uneori poate să apară fibroza progresivă. Aceste leziuni pot preceda dezvoltarea artritei. Factorul reumatoid este pozitiv la majoritatea pacienților.

- ***Medicamentele*** utilizate în tratamentul AR pot cauza afectare pulmonară, de ex. Pneumonita cauzată de metotrexat, aur și AINS; fibroza cauzată de metotrexat; bronhospasm datorat AINS; infecții favorizate de corticosteroizi și metotrexat; și reactivarea tuberculozei pe fondul terapiei anti-TNF.

Lupusul eritematos sistemic

Cea mai frecventă manifestare respiratorie este durerea pleuritică, apare în aproximativ două treimi din cazuri, însoțită sau nu de revărsat pleural (vezi, de asemenea, p. 458), care este de obicei în cantitate mică, bilateral. De asemenea, pneumonia apare fie din cauza infecției, fie din cauza progresului propriu-zis al bolii. Spre deosebire de AR, fibroza pulmonară difuză este mai puțin frecventă.

Scleroza sistemică

Un anumit grad de afectare pulmonară este prezent în majoritatea cazurilor de scleroză sistemică și complicațiile pulmonare sunt principala cauză de deces (vezi p. 462). Fibroza interstițială și hipertensiunea arterială pulmonară sunt cele mai frecvente patologii, iar testarea periodică a funcției pulmonare poate ajuta la detectarea precoce. Alte complicații includ bronșiectazia și pneumonita de aspirație, secundară dilatației esofagiene.

Infiltrarea pulmonară cu eozinofilie

Este un grup de afecțiuni respiratorii alergice, adesea îndreptate împotriva helminților sau medicamentelor; tipurile și caracteristicile comune sunt prezentate în **Cadranul 28.65**. Acestea variază de la eozinofilie pulmonară simplă până la sindromul hipereozinofilic, adesea fatal. ***Eozinofilia pulmonară simplă*** este o boală relativ ușoară, cu febră ușoară, tuse și durează de obicei mai puțin de 2 săptămâni. Dacă simptomele se prelungesc și există o eozinofilie sanguină, se numește ***eozinofilie pulmonară cronică***. În ambele condiții, radiografia toracică prezintă fie opacități localizate, fie difuze. Forma simplă se datorează probabil unei reacții alergice tranzitorii în alveole. Au fost implicați numeroși alergeni, incluzând *Ascaris lumbricoides, Ancylostoma, Trichuris, Trichinella, Taenia* și *Strongyloides*. De asemenea, au fost implicate medicamente precum aspirina, penicilina, nitrofurantoina și sulfonamidele. Adesea, însă, nu este identificat niciun alergen. Boala este autolimitată, nefiind necesar un tratament, în afară de eliminarea cauzei identificate. În forma cronică, se va sista toata medicația inutilă și este indicată terapia cu corticosteroizi, cu rezoluția bolii în săptămânile următoare.

Astmul pulmonar eozinofilic se caracterizează prin prezența astmului, opacități tranzitorii pe radiografia toracică și eozinofilie în sânge sau spută. De departe, cea mai frecventă cauză la nivel mondial este alergia la *Aspergillus fumigatus* (vezi mai jos), deși Candida albicans și alte micoze pot fi agenții cauzali identificați la un număr redus de pacienți. În multe cazuri, nici un alergen nu poate fi identificat. Este incert dacă sunt cauze intrinseci sau extrinseci. ***Eozinofilia pulmonară tropicală*** este termenul atribuit pentru o reacție alergică la microfilaria *Wuchereria bancrofti*.

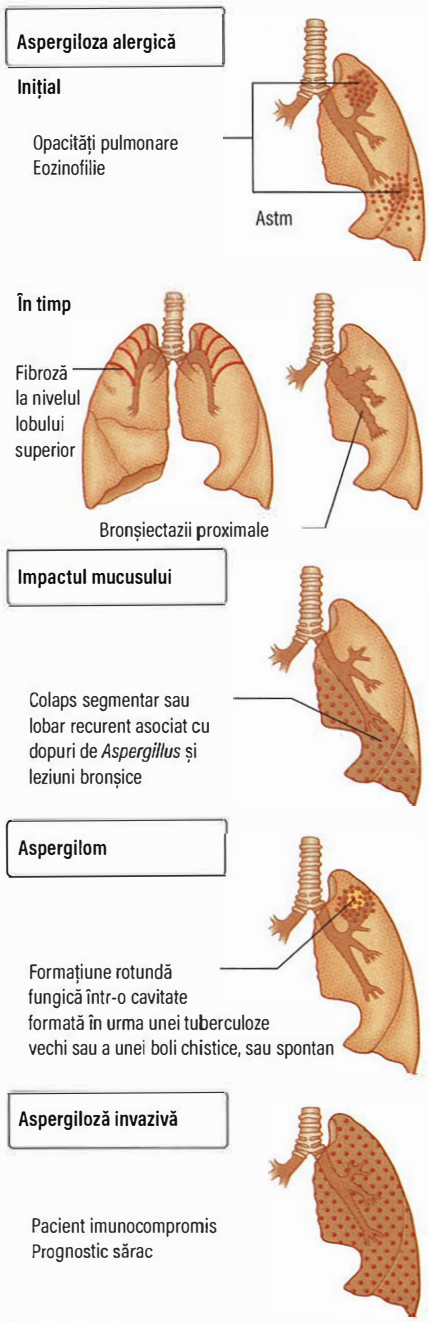


Fig. 28.42 Afecțiuni cauzate de *Aspergillus fumigatus*.

Sindromul hipereozinofilic se caracterizează printr-o infiltrare eozinofilică în diferite organe, uneori asociată cu o arterită eozinofilică. Este implicat, în special miocardul, dar afectarea pulmonară sub forma

Cadranul 28.65 Tipuri și caracteristici ale infiltrației pulmonare cu eozinofilie

Boala	Simptome	Eozinofilie în sânge (%)	Implicarea multisistemică	Durata	Prognostic
Eozinofilia pulmonară simplă	Ușoare	10	Nu	<1lună	Bun
Eozinofilia pulmonară prelungită	Ușoare/moderate	>20	Nu	>1lună	Bun
Astmul pulmonar eozinofilic	Moderate/severe	5–20	Nu	Ani de zile	Relativ bun
Eozinofilia pulmonară tropicală	Moderate/severe	>20	Nu	Ani de zile	Relativ bun
Sindromul hipereozinofilic	Severe	>20	Întotdeauna	Luni/ ani de zile	Rezervat

Cadranul 28.66 Reacții respiratorii induse de medicamente

Bronhospasm
- Peniciline, cefalosporine
- Sulfonamide
- Aspirina/AINS
- Anticorpi monoclonali, ex. infliximab
- Substanțe de contrast care conțin iod
- Medicamente care blochează β-Adrenoceptor (ex. propranolol)
- Relaxante musculare non-depolarizante
- Tiamina cu administrare intravenoasă
- Adenozina

Boala pulmonară interstițială și/sau fibroză
- Amiodarona
- Anakinra (antagonist al receptorului IL-1)
- Nitrofurantoina
- Paraquat (ierbicid de contact)
- Oxigeno-terapie cu adiministrare continuă
- Agenți citotoxici (în special busulfan, CCNU, bleomicină, metotrexat)

Eozinofilia pulmonară
- Antibiotice:
  - penicillină
  - tetraciclină
  - sulfonamide, ex. sulfasalazină
- AINS
- Agenți citotoxici

Leziuni pulmonare acute
- Intoxicație cu paraquat (ierbicid de contact)

Hipertensiunea pulmonară
- Fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina

Sindromul lupus eritematos sistemic-like include infiltrate pulmonare, revărsate și fibroză
- Hidralazina
- Procainamida
- Izoniazida
- Fenitoină
- IECA
- Anticorpi monoclonali

AINS - antiinflamatoare non-steroidiene; CCNU, chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea (lomustine); IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; IL-1, interleukina-1.

revărsatului pleural sau a bolii pulmonare interstițiale apare în aproximativ 40% din cazuri.

Boli cauzate de *Aspergillus fumigatus*

Diferitele tipuri de boli pulmonare cauzate de A. fumigatus sunt ilustrate în **Fig. 28.42**.

Sporii (diametrul de 5 mm) sunt ușor inhalați și sunt prezenți în atmosferă pe tot parcursul anului. *Aspergillus* poate fi cultivat din spută la până 15% dintre pacienții cu boală pulmonară cronică, la care nu produce boală fungică activă. Sunt o cauză a astmului extrinsec la persoanele cu atopie.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (astmul pulmonar eozinofilic)

Această boală rară este cauzată de o reacție de hipersensibilitate în momentul colonizării bronhiilor cu *Aspergillus*. Poate complica astmul și fibroza chistică. Pot apărea bronșiectazii proximale.

Episoadele de pneumonie eozinofilică sunt caracterizate prin wheezing, tuse, febră și stare de rău, asociate cu expectorația dopurilor ferme de spută care conțin miceliu fungic. Ocazional, dopuri mari de mucus obstruează lumenul bronșic, provocând atelectazia pulmonară. Netratate, episoadele repetate de pneumonie eozinofilică pot duce la fibroza pulmonară progresivă, cu afectarea de obicei a zonelor superioare.

Numărul de eozinofile din sângele periferic este de obicei crescut și nivelurile totale de IgE sunt de obicei extrem de mari, la peste 1.000 ng/mL (atât cele specifice Aspergillus, cât și nespecifice). Sputa poate prezenta eozinofile și micelii. Tratamentul este cu prednisolon 30 mg zilnic, ceea ce determină dispariția rapidă a infiltratelor pulmonare. Agenții antifungici trebuie utilizați la pacienții care primesc doze mari de steroizi. Componenta astmatică răspunde la corticosteroizii inhalatori, deși aceștia nu influențează dezvoltarea infiltratelor pulmonare.

Aspergilomul și aspergiloza invazivă

Aspergilomul reprezintă creșterea *A. fumigatus* în țesutul pulmonar afectat anterior, unde formează o aglomerare de miceliu în cavitățile pulmonare. De obicei, radiografia toracică prezintă o leziune rotundă cu un „halou" aerian deasupra ei. Aspergilomul în sine provoacă probleme minore, deși, ocazional, poate apărea hemoptizia masivă, necesitând rezecția plămânului deteriorat care conține aspergilomul. Tratamentul se face cu agenți antifungici orali, deși aspergiloza invazivă este o complicație bine cunoscută a imunosupresiei și necesită adesea terapie antifungică intravenoasă.

Reacții respiratorii induse de medicamente și radiații

Medicamentele care afectează sistemul respirator sunt prezentate în **Cadranul 28.66**, împreună cu tipurile de reacții pe care le produc. Infiltratele pulmonare cu fibroză pot fi cauzate de o serie de medicamente citotoxice utilizate în tratamentul cancerului. Cea mai frecventă cauză a acestor reacții este bleomicina, caz în care afectarea pulmonară este legată de doză. Cel mai sensibil test este scăderea transferului gazos cu monoxid de carbon și, prin urmare acesta trebuie măsurat în mod repetat în timpul tratamentului pentru neoplazii. Utilizarea corticosteroizilor poate ajuta la rezoluția bolii.

Iradierea plămânului în timpul radioterapiei poate provoca pneumonita de iradiere. Pacienții prezintă dispnee și tuse uscată. Pneumonita de iradiere reprezintă o disfuncție pulmonară restrictivă. Corticosteroizii trebuie administrați în stadiul acut.

Lecturi suplimentare

Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Resp Rev* 2011; 20:156–174.
Muthiah MP, El Gamal A. Sarcoidosis. *BMJ Best Practice*; https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/109.
Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:e44–e68.
Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.

TRANSPLANTUL PULMONAR ȘI CORD-PULMON

Indicații și selectarea donatorului

Principalele boli tratate prin transplant sunt:
- fibroza pulmonară
- hipertensiunea pulmonară primară

- fibroza chistică
- bronșiectazia
- emfizemul – în special cel cauzat de deficitul de inhibitor de α1-antitripsină
- Sindromul Eisenmenger.

Pacienții selectați pentru transplant au de obicei vârsta sub 60 de ani și o speranță de viață mai mică de 18 luni, nu prezintă patologie neoplazică și nici boală sistemică gravă.

Organele sunt prelevate de la donatori sub 40 de ani, cu funcții cardiacă și pulmonară bune, cu dimensiuni toracice ușor mai mici decât cele ale primitorului. Compatibilitatea grupului sanguin ABO este esențială, dar cea Rh nu este obligatorie. Deoarece numărul transplantelor este limitat, transplantul pulmonar unilateral este preferat transplantului bilateral sau celui cord-pulmon; acesta poate fi realizat cu succes pentru fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară și emfizem. Transplantul bilateral pulmonar este necesar în condiții infecțioase pentru a preveni răspândirea bacteriilor din plămânul bolnav către plămânul transplantat. Sindromul Eisenmenger necesită transplant cord-pulmon.

Imunosupresia se realizează cu ciclosporină (forma inhalatorie prezintă beneficii) sau tacrolimus, azatioprină sau micofenolat mofetil și prednisolon.

Complicații și tratamentul acestora

- ***Edemul pulmonar precoce post-transplant*** necesită diuretice și suport ventilator.
- ***Infecțiile*** sunt frecvente, în special în primele 3 luni și necesită un tratament prompt:
  - pneumonia bacteriană – antibiotice
  - infecția cu citomegalovirus – ganciclovir sau valganciclovir (adesea administrată ca profilaxie în perioada post-transplant timpurie)
  - virus herpes simplex – aciclovir
  - *Pneumocystis jirovecii* – cotrimoxazol (adesea administrat ca profilaxie).
- ***Rejetul de organ***:
  - precoce (primele câteva săptămâni) – corticosteroizi administrați intravenos în doze mari.
  - tardiv (după 3 luni) – produce adesea modificări histologic de bronșiolită obliterantă. Corticosteroizii administrați intravenos în doze mari sunt uneori eficienți în bronșiolita obliterantă.
- ***Boala limfoproliferativă post-transplant*** cuprinde o serie de limfoame observate la primitorii transplanturilor de organe solide; pot răspunde favorabil la rituximab, un anticorp monoclonal anti-celule B sau alte tipuri de chimioterapie.

Prognostic

Mai multe studii arată o îmbunătățire majoră a calității generale a vieții după transplant. Ratele de supraviețuire la un an sunt în jur de 80%, cu o rată anuală de mortalitate de aproximativ 10%. Decesul se datorează în principal bronșiolitei obliterante. Supraviețuirea generală variază în funcție de diagnosticul inițial, dar supraviețuirea mediană este de aproximativ 4 ani.

BOLILE PULMONARE PROFESIONALE

Expunerea la praf, gaze, vapori și toxice la locul de muncă poate provoca mai multe tipuri diferite de boli pulmonare:

- ***bronșita acută*** și chiar ***edemul pulmonar*** cauzat de iritanți, cum ar fi dioxidul de sulf, clorul, amoniacul sau oxizii de azot
- ***fibroza pulmonară*** cauzată de praful mineral

Cadranul 28.67 Luarea în evidență a unei boli profesionale

- Procedați cronologic. Majoritatea oamenilor nu își pot aminti la întâmplare, de exemplu, ceea ce au realizat în urmă cu 20 de ani sau, într-adevăr, dacă au fost intrebati în privat, când au lucrat într-un anumit loc de muncă. Dar, dacă începeți cu începutul vieții lor și înaintați, le este mult mai ușor să își amintească (încercați singur, începând cu examenele școlare).
- Începeți să întrebați pacientul ce vârstă avea când a terminat școala și ce loc de muncă sau educație ulterioară a urmat; apoi să-și povestească viața lor până în zilele noastre.
- În special pentru cei care au urmat studii superioare, întrebați despre job-urile part-time în timpul vacanței (s-ar putea să fiți surprinși de răspunsurile lor) și dacă au călătorit peste hotare în interes de serviciu, mai ales dacă au fost în armată.
- Nu presupuneți că toți pacienții de 80 de ani sunt pensionari sau că toți pacienții tineri sunt angajați.

- ***astmul profesional*** (vezi **Cadranul 28.18**), acum cea mai frecventă boală industrială pulmonară în lumea dezvoltată
- ***pneumonita de hipersensibilitate*** (vezi **Cadranul 28.64**)
- ***carcinomul bronșic*** datorat agenților industriali (ex. azbest, hidrocarburi policiclice, radonul în mine).

Gradul de fibroză provocat de inhalarea prafului mineral este variat. Deși fierul (sideroza), bariul (baritoza) și staniul (stanoza) determină opacități dense, nodulare pe radiografia toracică, efectul lor asupra funcției și simptomelor pulmonare este minim. În schimb, expunerea la siliciu sau azbest duce la o fibroză extinsă, dizabilitantă. Praful de cărbune are un efect fibrogen intermediar și este responsabil de 90% din toate bolile pulmonare industriale compensate din Marea Britanie.

Cadranul 28.67 prezintă modalitatea de realizare a un istoric profesional în bolile pulmonare.

Pneumoconioza minerului la cărbune

Această boală este cauzată de particulele de praf de cărbune cu diametrul de aproximativ 2–5 μm, reținute în căile respiratorii mici și în alveolele plămânului. Incidența este legată de expunerea totală la praf, care este cea mai ridicată pentru cărbune, în special dacă ventilația și eliminarea prafului sunt reduse. Îmbunătățirea ventilației și a condițiilor de muncă au redus riscul acestei boli.

Prin inhalarea cărbunelui pot rezulta două tipuri diferite de sindroame.

Pneumoconioza simplă

Această entitate reflectă pur și simplu depunerea prafului de cărbune în plămân, care produce infiltrate micronodulare fine pe radiografia toracică. Clasificarea în funcție de aspectul radiografiei toracice, în conformitate cu categoriile standard stabilite de Oficiul Internațional al Muncii, este:

- ***Categoria 1***: opacități rotunde mici prezente, în număr redus
- ***Categoria 2***: numeroase opacități rotunde mici, dar cu aspect pulmonar normal încă vizibil
- ***Categoria 3***: opacități rotunde foarte mici, cu zone pulmonare normale parțial sau în totalitate șterse.

Există dispute semnificative cu privire la efectele pneumoconiozei simple asupra funcției respiratorii și simptomelor. În multe cazuri, simptomele se pot datora BPOC care este legat de fumatul de țigarete coexistent, dar nu întotdeauna există această situație. Modificările aduse legislației de compensare a lucrătorilor din Marea Britanie constau în faptul că minerii din minele de cărbune care dezvoltă BPOC sunt compensați pentru dizabilitatea lor, indiferent de aspectul radiografiei toracice.

Pneumoconioza simplă poate progresa spre dezvoltarea fibrozei masive progresive (vezi secțiunea următoare). Aceasta din urmă practic nu apare niciodată pe fondul pneumoconiozei simple din

categoria 1, dar apare la aproximativ 7% dintre cei cu boală din categoria 2 și la 30% din cei cu boală din categoria 3. Este puțin probabil ca minerii cu pneumoconioză de categoria 1 să primească compensații, cu excepția cazului în care au dovada că suferă și de BPOC. Cei cu modificări radiologice mai extinse sunt compensați numai pe baza aspectului radiografiei toracice.

Fibroza masivă progresivă

În fibroza masivă progresivă (FMP), pacienții dezvoltă mase fibrotice rotunde, cu diametru de câțiva centimetri, situate aproape invariabil în lobii superiori, uneori cu cavități centrale necrotice. Factorul reumatoid și anticorpii antinucleari sunt adesea prezenți în serul pacienților cu FMP, precum și la cei care suferă de azbestoză sau silicoză. Din punct de vedere fiziopatologic, are loc distrugerea apicală și modificarea arhitecturii plămânului, ceea ce duce la emfizem și afectarea fluxului aerian. Testele funcționale pulmonare arată o disfuncție ventilatorie restrictivă și obstructivă mixtă, cu pierderea volumului pulmonar, limitarea ireversibilă a fluxului de aer și transferul gazos redus.

Pacientul cu FMP suferă de dispnee de efort considerabilă, însoțită de obicei de tuse. Sputa poate avea culoarea neagră. Boala poate progresa (sau chiar se poate dezvolta) și după ce expunerea la praful de cărbune a încetat și poate evolua cu insuficiență respiratorie.

Silicoza

Silicoza este cauzată de inhalarea siliciului (dioxid de siliciu). Deși este neobișnuită, acesta poate fi încă întâlnită la lucrătorii din carierele de piatră, industria sablării, ceramicii și la cei din turnătorie care sunt implicați în îndepărtarea nisipului din turnările metalice realizate în matrițele de nisip. Praful este foarte fibrogen; un miner de cărbune poate rămâne sănătos cu 30 g de praf de cărbune în plămâni, poate fi inofensiv, dar 3 g de siliciu sunt suficiente pentru a cauza decesul. Siliciul este deosebit de toxic pentru macrofagele alveolare și declanșează cu ușurință fibrogeneza. Aspectul radiografiei toracice și tabloul clinic ale silicozei sunt similare cu cele ale FMP, dar se pot observa calcificări în jurul nodulilor limfatici hilar (calcifierea „în coajă de ou").

Boli cauzate de azbest

Azbestul este un amestec de silicați de fier, magneziu, nichel, cadmiu și aluminiu și are proprietatea unică de a exista în mod natural sub formă de fibră. Este extrem de rezistent la căldură, acid și alcaline și a fost utilizat pe scară largă pentru acoperișuri, izolare și ignifugare. Azbestul a fost extras în sudul Africii, Canada, Australia și Europa de Est. Sunt recunoscute mai multe tipuri de azbest: aproximativ 90% din azbest este crisotil, 6% crocidolit și 4% amosită.

Crisotilul (azbestul alb) este cea mai moale fibră de azbest. Fiecare fibră este adesea lungă de 2 cm și doar câțiva microni grosime. Este mai puțin fibrogenă decât crocidolitul.

Crocidolitul (azbestul albastru) este deosebit de rezistent la distrugerea chimică și există în fibre drepte de până la 50 cm lungime și 1–2 μm grosime. Crocidolitul este tipul de azbest care poate produce azbestoză și mezoteliom.

Amositul (azbest maroniu) a fost utilizat în izolarea cimentului, a conductelor și are fibre ascuțite, asemănătoare acului; expunerea creează un risc mai mare de cancer în comparație cu azbestul crizotil comun.

Expunerea la azbest apare în special în șantierele de construcții navale și în stațiile electrice, dar a fost utilizat atât de larg încât niveluri scăzute de expunere au fost foarte frecvente. Există un decalaj considerabil între expunerea și dezvoltarea bolii, în special în cazul mezoteliomului (20–40 ani). Regulamentele din Regatul Unit interzic acum utilizarea crocidolitului și restricționează sever utilizarea crizotilului. Sunt aplicate măsuri de combatere a prafului, care ar trebui în cele din urmă să înlăture problema.

Riscul de cancer pulmonar (de obicei adenocarcinom) este crescut la persoanele expuse la azbest, chiar și la nefumători. Acest risc este de aproximativ 5–7 ori mai mare la cei care au asbestoză parenchimatoasă și de aproximativ 1,5 ori la cei cu plăci pleurale fără fibroză în parenchim. Există o relație sinergică între azbest și fumatul de țigară, riscul de

Cadranul 28.68 Efectele azbestului asupra plămânului

Efectul	Expunerea	Radiografia toracică	Functia respiratorie	Simptome	Prognostic
Corpi azbestoici	Ușoară	Normală	Normală	Asimptomatic	Expunere la azbest confirmată
Plăcile pleurale	Ușoară	Îngroșarea pleurală (pleura parietală) și calcifierea (în pleura diafragmatică)	Disfuncție respiratorie restrictivă ușoară	Dispnee de efort (rar)	Fără sechele
Pleurezie	Primele două decenii după expunere	Pleurezie	Disfuncție respiratorie restrictivă	Durere pleuritică, dispnee	Recurența bolii
Îngroșarea pleurală difuză bilaterală	Ușoară/moderată	Îngroșarea difuză bilaterală (atât a pleurei parietale, cât și a celei viscerale) >5 mm grosime și se întinde pe mai mult de ¼ de perete toracic	Disfuncție respiratorie restrictivă	Dispnee de efort	Poate progresa în absența unei expuneri suplimentare
Mezoteliom	Ușoară (interval de 20–40 ani de la expuner, la apariția bolii)	Revărsat pleural, de obicei unilateral	Disfuncție respiratorie restrictivă	Durere pleuritică, dispnee progresivă	Supraviețuirea medie 2 ani
Asbestoza	Mare (interval de 5–10 ani de la expunere, la apariția bolii)	Opacități difuzate bilateral, aspect în *fagure de miere* al plămânilor	Disfuncție respiratorie restrictivă severă și transfer redus de gaze	Dispnee progresivă	Rezervat, progresie în unele cazuri după expunere
Carcinomul bronșic legat de azbest	Caracteristicile azbestozei, îngroșarea pleurală difuză bilaterală sau plăci pleurale bilaterale, plus caracteristicile carcinomului bronșic				Fatal

carcinom bronșic fiind de aproximativ cinci ori mai mare, decât riscul atribuit doar fumatului.

Bolile cauzate de azbest sunt rezumate în **Cadranul 28.68**. Îngroșarea pleurală difuză bilaterală, azbestoza, mezoteliomul (vezi p. 980) și carcinomul bronșic asociate azbestului, sunt toate eligibile pentru boli profesionale în Marea Britanie.

Azbestoza

Azbestoza este definită ca fibroza plămânilor cauzată de praful de azbest, care poate fi sau nu asociată cu fibroza straturilor parietale sau viscerale ale pleurei. Este o boală progresivă, caracterizată de dispnee și însoțită de apariția degetelor hipocratice („finger clubbing") și a ralurilor crepitante în inspir, la nivel bazal bilateral. Gradele minore de fibroză care nu sunt vizibile pe radiografia toracică sunt adesea decelate la HRCT. Este cunoscut faptul că niciun tratament nu modifică progresia bolii, deși corticosteroizii sut adesea prescriși.

Bisinoza

Această boală este cauzată de praful de bumbac; este întâlnită în toate regiunile lumii, dar este în scădere rapidă în zonele în care numărul persoanelor angajate în fabricile de bumbac este tot mai redus. De obicei, simptomele încep din prima zi de lucru (luni) după weekend sau vacanță („Monday sickness"), dar regresează spre sfârșitul săptămânii. Simptomatologia este maximă la începutul reexpunerii în fiecare săptămână (în primele ore) și se caracterizează prin constricție toracică, tuse și dificultăți în respirație.

Natura exactă a bolii și etiologia acesteia rămân discutabile. Bumbacul pur nu provoacă boala, dar praful de bumbac are un efect asupra limitării fluxului de aer la toți cei expuși. Persoanele cu astm sunt în în mod special afectate de expunerea la praful de bumbac. Cel mai probabil mecanism fiziopatologic este constricția căilor respiratorii ale plămânului cauzată de endotoxinele din bacteriile prezente în bumbacul brut. Nu se decelează modificări pe radiografia toracică.

Berilioza

Aliajul de beriliu-cupru are o rezistență mare la tracțiune și este rezistent la corodare, temperaturi ridicate și coroziune. Este utilizat în industria aerospațială, în reactoarele atomice și în numeroase dispozitive electrice. Când beriliu este inhalat, poate provoca o boală sistemică cu un tablou clinic similar cu cel al sarcoidozei. Clinic, există dispnee progresivă cu fibroză pulmonară. Cu toate acestea, controlul strict al nivelului din atmosfera de lucru a făcut ca această boală să devină o raritate.

Lecturi suplimentare

Cullinan P, Muñoz X, Suojalehto H et al. Occupational lung disease: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med* 2017; 5:445–455.
European Respiratory Society. *Occupational Lung Disease*; https://www.erswhitebook.org.

TULBURĂRI RESPIRATORII DIVERSE

Chisturile pulmonare

Acestea pot fi congenitale, bronhogene sau rezultatul unui segment pulmonar sechestrat. Chisturile pulmonare au, prin urmare, un diagnostic diferențial larg, în funcție de prezentarea clinică. Cauzele includ:

- boala hidatică, care determină chisturi lichidiene.
- abcese pulmonare (chisturi cu pereți subțiri, care se găsesc în special în pneumonia stafilococică)
- tuberculoza cavitară
- infarctul pulmonar septic
- carcinomul primar bronhogenic sau neoplasme metastazate cavitare
- paragonimiaza cauzată de viermele plat *Paragonimus westermani*
- afecțiuni sistemice, cum ar fi sindromul Birt–Hogg–Dubé.

Traumatismele

Traumatismele peretelui toracic pot provoca leziuni penetrante și pot duce la pneumotorace sau hemotorace.

Fracturile costale

Fracturile costale sunt cauzate de traumatisme sau tuse (în special la vârstnici) și pot apărea la pacienții cu osteoporoză. Fracturile patologice ale coastelor se datorează determinărilor metastatice (cel mai adesea din carcinomul bronhopulmonar, sânului, rinichilor, prostatei sau tiroidei). De asemenea, mezoteliomul poate afecta secundar și coastele. Fracturile pot fi omise ușor pe radiografia toracică în incidența postero-anterioară și, prin urmare, pot fi necesare incidențe laterale și oblice.

Durerea împiedică expansionarea toracelui și tusea adecvată, acest lucru putând duce la pneumonie.

Tratamentul se realizează cu analgezice orale sau prin infiltrare locală sau prin anestezia în bloc a unui nerv intercostal.

Două fracturi într-o singură coastă pot duce la voletul costal cu mișcare paradoxală: o parte a peretelui toracic se mișcă spre interior în timpul inspirației. Aceasta poate produce o ventilație ineficientă, ce necesită ventilație intermitentă cu presiune pozitivă, mai ales dacă sunt afectate mai multe coaste simultan.

Ruptura traheei sau a unei bronhii principale

Ruptura traheei sau a unei bronhii principale poate apărea în timpul leziunilor de decelerație, ce conduc la pneumotorace, emfizem chirurgical, pneumomediastin și hemoptizie. Emfizemul chirurgical este cauzat de scurgerea de aer în țesutul conjunctiv subcutanat; acesta poate apărea și după introducerea unui tub de drenaj intercostal. Pneumomediastinul apare atunci când aerul iese din plămân în interiorul pleurei parietale și se extinde de-a lungul pereților bronșici.

Ruptura esofagului

Ruptura esofagului (vezi p. 1170) determină mediastinită, de obicei cu infecție bacteriană mixtă. Aceasta este o complicație gravă a leziunilor externe, a procedurilor endoscopice, a bugienajului sau carcinomului necrozat și necesită antibiotice cu spectru larg.

Contuzia pulmonară

Aceasta cauzează opacități ale parenchimului, din cauza hemoragiei intrapulmonare, cu distribuție pe întreaga radiografie toracică. Poate da naștere sindromului de detresă respiratorie acută (vezi p. 232).

Cifoscolioza

Cifoscolioza poate fi congenitală, din cauza bolilor vertebrelor, cum ar fi TB sau osteomalacia, sau din cauza bolilor neuromusculare, cum ar fi ataxia Friedreich sau poliomielita. Efectele respiratorii ale cifoscoliozelor severe sunt adesea mai pronunțate decât ar fi de așteptat, iar insuficiența respiratorie și decesul apar adesea în al patrulea sau al cincilea deceniu. Dacă este posibil, anomalia trebuie corectată într-un stadiu incipient. Ventilația cu presiune pozitivă pe mască nazală strânsă este tratamentul de elecție pentru insuficiența respiratorie (vezi p. 229).

Spondilita anchilozantă

Limitarea mișcării peretelui toracic este adesea bine compensată de mișcarea diafragmatică, astfel încât efectele respiratorii ale acestei boli sunt relativ ușoare (vezi, de asemenea, p. 448). Este asociată ocazional cu fibroza lobului superior.

Pectus excavatum și pectus carinatum

Pectus excavatum provoacă puține probleme, în afară de un disconfort cu privire la aspectul sternului, care poate fi corectat chirurgical. Cordul este localizat la stânga pe radiografia toracică. Pectus carinatum (pieptul de porumbel) este adesea rezultatul rahitismului, dar este rar întâlnit în Occident. Nu este necesar tratament.

Durerea pleuritică

Durerea pleuritică apare în contextul afectării pleurale. Inflamația localizată produce durere ascuțită, accentuată de inspirul profund, tuse și ocazional de mișcările de răsucire și aplecare ale pacientului. Cauzele comune sunt pneumonia, infarctul pulmonar și carcinomul. Cauzele mai rare includ artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic.

Mialgia epidemică (boala Bornholm - pleurodina epidemică) este cauzată de infecția cu virusul Coxsackie B. Această boală este frecventă la adulții tineri, la sfârșitul verii și toamna și se caracterizează printr-o afectare a tractului respirator superior urmată de dureri pleuritice la nivelul pieptului și abdomenului superior, iar mușchii afectați ai trunchiului pot deveni tumefiați și sensibili la palpare. Radiografia toracică rămâne normală și boala se vindecă într-o săptămână.

TULBURĂRI ALE DIAFRAGMULUI

Fatigabilitate diafragmatică

Fatigabilitatea diafragmului poate apărea dacă forța sa de contracție în timpul inspirului depășește 40% din forța pe care o poate dezvolta într-un efort static maximal. Când acest lucru apare acut, la pacienții cu exacerbări de BPOC sau fibroză chistică sau la cvadriplegici, este necesară ventilația cu presiune pozitivă. Reabilitarea ulterioară necesită exerciții pentru creșterea forței și rezistenței diafragmului prin exerciții de respirație împotriva unei rezistențe, timp de 30 de minute pe zi.

Paralizia diafragmatică unilaterală

Această entitate este frecventă și asimptomatică. Diafragmul afectat este de obicei ridicat și se deplasează paradoxal în inspirație. Poate fi diagnosticat prin ecografie atunci când un inspir forțat face ca diafragmul paralizat să se ridice, iar cel neafectat să coboare. Cauzele includ:

- intervenție chirurgicală
- carcinomul bronșic cu implicarea nervului frenic
- boală neurologică, inclusiv poliomielită și herpes zoster
- traume ale coloanei cervicale, leziuni la naștere sau puncția venei subclavia
- infecție, cum ar fi TB, sifilis sau pneumonie.

Paralizia diafragmatică bilaterală

Aceasta provoacă scurtarea respirației în decubit dorsal și poate duce la apnee în somn, cu cefalee diurnă și somnolență. Volumul curent este scăzut și frecvența respiratorie crescută. Capacitatea vitală este substanțial redusă in decubit dorsal, inspirul provocând o mișcare paradoxală spre interior a peretelui abdominal, cel mai bine observată în decubitul dorsal. Cauzele includ infecții virale, scleroză multiplă, afectarea de neuron motor, poliomielită, sindromul Guillain-Barré, cvadriplegia după traumatisme și boli musculare rare. Tratamentul este fie pacing-ul diafragmatic, fie ventilația asistată nocturnă.

Eventrația completă diafragmatică

Este o afecțiune congenitală (invariabil pe partea stângă) în care mușchiul este înlocuit de țesut fibros. Se remarcă prin ascensionarea marcată a hemidiafragmului stâng, uneori asociată cu simptome gastrointestinale. Eventrația parțială, de obicei pe partea dreaptă, determină pe radiografia toracică în incidența antero-posterioară o supradenivelare în formă de cocoașă (adesea anterioară) pe conturul diafragmatic.

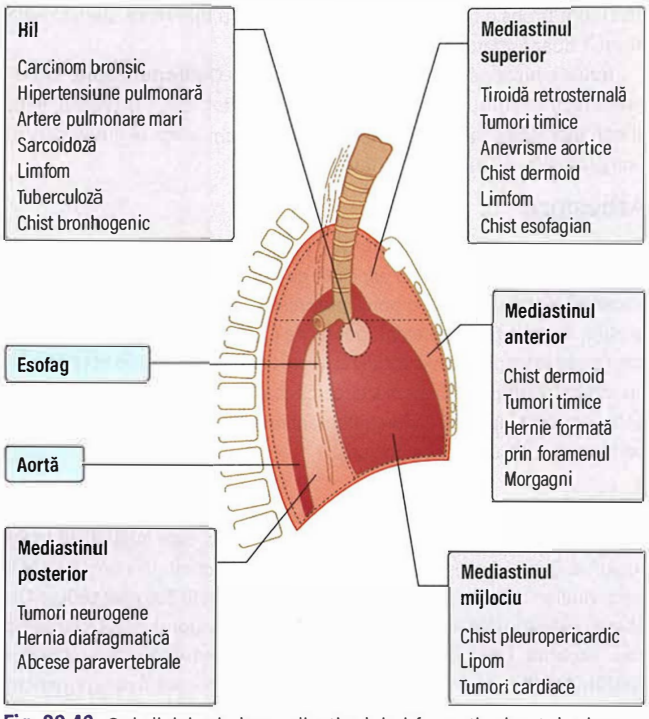


Fig. 28.43 Subdiviziuni ale mediastinului și formațiuni patologice.

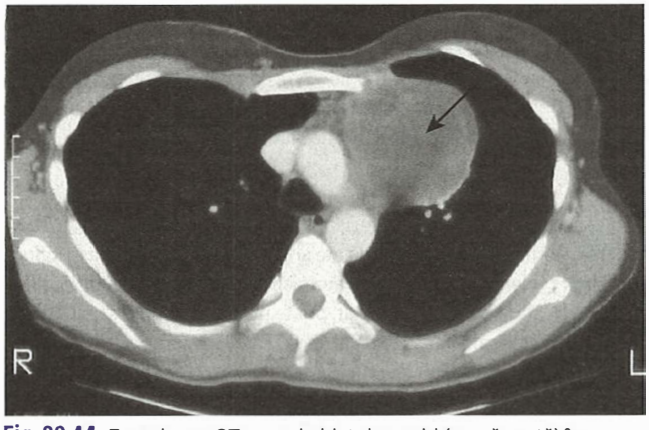


Fig. 28.44 Examinare CT a unui chist dermoid (*cu săgeată*) în mediastin.

Herniile diafragmatice

Acestea sunt mai frecvente la nivelul hiatusului esofagian, dar ocazional apar anterior, prin foramenul Morgagni, posterolateral prin foramenul Bochdalek, sau în orice loc în urma unor rupturi traumatice.

Sughițul

Sughițul se datorează contracțiilor diafragmatice involuntare cu închiderea glotei și sunt extrem de frecvente. Ocazional, pacienții se prezintă cu sughiț persistent. Aceasta poate fi ca urmare a iritației diafragmatice (ex. un abces subfrenic) sau poate avea o cauză metabolică (ex. uremia). Tratamentul pentru sughițul persistent este cu gabapentină 300 mg sau pregabalin 50 mg de trei ori pe zi. Cauza care stă la baza sughițului necesită tratament, dacă poate fi identificată.

Lecturi suplimentare

McCool ED, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012; 366:932–942.

LEZIUNILE MEDIASTINALE

Mediastinul este definit ca regiunea dintre cavitățile pleurale și este împărțit așa cum se arată în **Fig. 28.43**. Tumorile care afectează mediastinul sunt rare. Acestea sunt detectate cu acuratețe pe CT, precum și prin imagistica RMN (**Fig. 28.44**) și pot fi localizate în mediastinul anterior, mijlociu sau posterior. Poziția și caracteristicile leziunii vor ajuta la determinarea etiologiei subiacente.

Mediastinul anterior

Tiroida retrosternală sau intratoracică

Cea mai frecventă formațiune mediastinală este tiroida retrosternală sau intratoracică, care este aproape întotdeauna o extensie a tiroidei de la nivelul gâtului. Mărirea tiroidei în diferite afecțiuni (gușă nodulară, cancer tiroidian sau mai rar tireotoxicoză), poate provoca deplasarea traheei și a esofagului în partea opusă. Simptomele de compresie se dezvoltă insidios înainte de a surveni dispneea (simptom cardinal). Testele funcționale ventilatorii sunt utile pentru a evalua impactul fiziologic. Foarte rar, o tiroidă intratoracică poate provoca disfagie sau disfonie și paralizia corzilor vocale datorită afectării nervului laringeu recurent. Tratamentul este reprezentat de rezecția chirurgicală.

Tumorile timice (timoame)

Timusul se dezvoltă în copilărie, involuează cu vârsta și ocupă mediastinul superior și anterior. Poate fi mărit de chisturi, rareori simptomatice sau de tumori care pot provoca miastenia gravis, pot comprima traheea, sau mai rar esofagul. Tratamentul este chirurgical. Aproximativ jumătate dintre pacienții care prezintă tumoră timică au miastenia gravis. În 10% din timoame este prezent sindromul Good, un defect combinat al imunității umorale și celulare.

Mediastinul mijlociu

- ***Chistul bronhogen*** este un rest embrionar bening.
- ***Limfadenopatia mediastinală*** se poate datora mai multor afecțiuni, incluzând leziuni metastatice, cancer pulmonar primar, sarcoidoza și infecții, cum ar fi tuberculoza. Limfomul se prezintă în mod obișnuit cu mărirea ganglionilor mediastinali mijlocii și poate fi atât limfom Hodgkin, cât și non-Hodgkin (vezi p. 399 și 401).
- ***Chisturile pericardice***, care pot avea diametrul de până la 10 cm, conțin un lichid clar. Aproximativ 70% dintre ele sunt situate anterior în unghiul cardiofrenic pe partea dreaptă. Infecția este rară, fără tendință la malignizare. Diagnosticul poate fi stabilit prin IRM, dar poate fi necesară biospia cu ac fin dacă diagnosticul este incert. Tratamentul nu este necesar, dar pacienții trebuie urmăriți, deoarece o creștere în dimensiuni a chistului sugerează o altă patologie și este recomandată excizia chirurgicală.
- ***Anomaliile vasculare*** includ anevrismul aortic și disecția de aortă.
- ***Tumorile traheale*** au fost discutate mai devreme.

Mediastinul posterior

- ***Resturile embrionare*** includ chisturi neurogene și neuroenterice.
- ***Anomalii esofagiene***, de ex. tumori esofagiene și hernii hiatale, după cum am văzut mai sus.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Site-uri importante

http://www.asthma.org.uk *Asthma UK.*
http://www.brit-thoracic.org.uk *British Thoracic Society.*
http://www.nhs.uk/live-well/quit-smoking *Good site for those wanting to stop smoking or to help patients to stop.*
http://www.thoracic.org American Thoracic Society

29 Boala venoasă tromboembolică

Peter MacCallum și K. John Pasi

Introducere	1001	Tratament	1006
Patogeneza trombozei	1001	Investigarea cazurilor noi cu tromboză venoasă	1011
Epidemiologie și factori de risc	1002	Profilaxie	1013
Aspecte clinice	1002	Medicamente anticoagulante	1013

NOȚIUNI DE BAZĂ

Tromboembolismul venos (TEV) este frecvent, el apărând, pe parcursul vieții, la peste 5% din oameni. Riscul tromboembolic crește pe măsura înaintării în vârstă. Boala se poate manifesta sub forma unui episod acut de tromboză venoasă profundă (TVP) și/sau embolie pulmonară (EP) sau poate avea, în mod frecvent, caracter recurent.

Pacienții cu simptomatologie care ridică suspiciunea de TEV se pot prezenta la medicul lor de familie sau direct la spital, în departamentul de urgență. Boala poate să apară și la pacienții internați pentru alte probleme medicale. Prin urmare, în fazele inițiale ale diagnosticului și tratamentului, pot fi implicate mai multe echipe medicale însă, în cele mai multe cazuri, medicii specialiști în medicina de urgență sunt cei care îndeplinesc rolul principal. Hematologii dau adesea indicații referitoare la tratamentul episodului acut și supraveghează tratamentul pe termen lung. Medicii pneumologi se implică, în special, în tratamentul complicațiilor pe termen lung ale EP.

Obiectivele cheie ale studiului TEV la nivel de licență sunt următoarele:

- cunoașterea principalilor factori de risc pentru TEV și recunoașterea aspectelor clinice ale bolii
- învățarea gestionării stadiului acut al TEV în cazul bolnavilor care s-au prezentat cu această suspiciune
- înțelegerea farmacologiei diferitelor anticoagulante folosite în tratamentul TEV, utilizarea lor în practica clinică și tratamentul sângerărilor legate de aceste medicamente.

Oportunitățile de învățare despre TEV includ observarea modului în care se desfășoară munca într-un serviciu de diagnostic al TVP (aflat în relație, în cazul multor spitale, cu departamentul de urgență sau cu unitatea medicală de boli acute) sau participarea la activitatea unui serviciu ambulator de anticoagulare, supravegheat, în multe spitale, de către departamentul de hematologie.

INTRODUCERE

Embolia pulmonară (EP) este a treia cea mai frecventă cauză cardiovasculară de deces, după infarctul miocardic acut și accidentul vascular cerebral. Tromboza venoasă profundă (TVP) duce la apariția EP și, în mod frecvent, a sindromului post-trombotic, care este o cauză majoră a dizabilității pe termen lung (**vezi p. 1010**). Tromboembolismul venos (TEV) este termenul care descrie ambele boli. Etiologia TEV este multiplă. Boala apare adesea ca urmare a acțiunii unor factori provocatori tranzitori sau în contextul predispoziției ereditare sau dobândite. Etiologia rămâne necunoscută în aproape 50% din cazuri.

Clinicianul trebuie să fie familiarizat cu TEV, deoarece această boală:

- este frecventă, în special la pacienții spitalizați sau la cei care au avut o intervenție chirurgicală, au suferit un traumatism sau prezintă alte cauze de mobilitate redusă
- este amenințătoare de viață
- poate fi prevenită: EP este cea mai frecventă cauză de deces evitabilă la pacienții internați în spital și singura cauză directă de deces în timpul sarcinii și al perioadei puerperale, în Marea Britanie
- poate fi dificil de diagnosticat: aspectele clinice și investigațiile inițiale de rutină, în special pentru EP, sunt adesea nespecifice, iar acest lucru duce la stabilirea cu întârziere a diagnosticului, cu posibile consecințe grave
- tratamentul său poate fi periculos: terapia anticoagulantă, care poate fi administrată timp îndelungat, este eficientă, dar prezintă riscul de hemoragie majoră și chiar fatală. Anticoagularea poate fi deosebit de dificilă în cazul pacienților cu comorbidități
- este o cauză semnificativă de morbiditate: sechelele pe termen lung sunt frecvente și afectează, în mod semnificativ, calitatea vieții.

PATOGENEZA TROMBOZEI

Tromboza este procesul patologic prin care, în interiorul unui vas de sânge, apare o masă localizată solidă formată din constituenți ai sângelui (un cheag de sânge sau ***tromb***), în cea mai mare parte ca urmare a generării fibrinei și cu participarea, în proporție variabilă, a trombocitelor și a altor celule. Tromboza diferă de hemostaza fiziologică, procesul în care apare, ca urmare a unei leziuni, un cheag de sânge bogat în fibrină, situat în afara endoteliului (stratul care tapetează peretele vascular). Trombii se formează pe peretele vasului și sunt atașați de el, dar fragmente ale lor (***emboli***) se pot desprinde și obstruează vasele din aval.

Tromboza arterială și venoasă

Tromboza poate apărea atât în artere, cât și în vene (de exemplu, cauza obișnuită a infarctului miocardic este tromboza în interiorul unei artere coronare). Patogeneza trombozei apărute în aceste două localizări este diferită, reflectând forțele de forfecare diferite, prezente în artere și în vene, precum și contribuția pe care ruptura plăcilor ateromatoase o are la inițierea trombozei arteriale. Coagulii arteriali sunt descriși ca trombi albi, iar coagulii venoși ca trombi roșii, reflectând contribuția pe care o au trombocitele și fibrina la formarea trombilor albi și fibrina și hematiile, la formarea trombilor roșii. Se

crede că tromboza este cauza a aproximativ 25% din totalul deceselor din întreaga lume, în fiecare an.

Factorii care influențează tromboza

Se consideră că tromboza apare ca urmare a interacțiunii dintre trei factori, care constituie triada lui Virchow:

- modificări ale fluxului sanguin (staza sau turbulența)
- disfuncția peretelui vascular
- modificări ale componentelor sanguine, care duc la hipercoagulabilitate.

Importanța componentelor individuale ale triadei lui Virchow diferă în tromboza arterială și în cea venoasă:

- ***Turbulența*** și ***disfuncția peretelui vascular***, produse de plăcile ateromatoase, sunt factori ai trombozei arteriale.
- ***Staza*** și ***hipercoagulabilitatea*** sunt mai relevante pentru patogeneza trombozei venoase.

Lecturi suplimentare

Furie B, Furie BC. Mechanism of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938–949.
Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI et al. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:1–15.

DEFINIȚII

Cel mai frecvent, tromboza venoasă are originea în venele profunde ale membrului inferior: de aici termenul de ***TVP***. Se presupune că procesul începe în buzunarul uneia dintre valvele peretelui venos, unde fluxul poate fi turbulent și unde se poate dezvolta hipoxie localizată, ducând la disfuncție endotelială. Trombul poate rămâne localizat în venele membrului inferior sau poate migra prin circulație, rezultând un ***embol pulmonar***. Aproximativ 10% dintre episoadele de tromboză venoasă apar în alte sedii, cum ar fi membrul superior, sinusurile venoase cerebrale și venele splanhnice (hepatice, portă și mezenterice). În afara trombozei venoase a membrului superior, aceste ***tromboze cu localizări neobișnuite*** sunt descrise în alte capitole.

Trombul limitat la venele gambei definește ***TVP distală sau a gambei***. Netratat, trombul se poate extinde în sens proximal și, dacă ajunge la vena poplitee sau deasupra ei, definește ***TVP proximală***. Trombii de la acest nivel sunt mai mari și mai predispuși la embolizare și pot fi transportați de fluxul sanguin prin venele mari ale pelvisului și abdomenului în atriul drept și apoi în ventriculul drept. De acolo, ei sunt trimiși în arterele pulmonare, care se divid progresiv în artere mai mici, pe măsură ce străbat plămânii pentru a ajunge la alveole și a le iriga. Embolii se opresc acolo unde calibrul arterelor pulmonare nu le mai permite deplasarea. Astfel, ei blochează circulația sângelui în ramurile distale. Se consideră că este nevoie de cel puțin câteva zile pentru ca trombii venoși să producă manifestări clinice.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Incidența anuală a TEV în comunitate este estimată, în general, la 1 la 1.000 pe an și este dependentă de vârstă. Boala este neobișnuită în copilărie, afectează aproximativ 1 la 10.000 de adulți tineri pe an, 1 la 1.000 de adulți de vârstă medie pe an și se apropie de incidența de 1 la 100 de vârstnici pe an. Datele autopsice sugerează că aproximativ 10% dintre decesele pacienților internați în spital s-au produs din cauza EP. Peste 5% din populație va dezvolta, pe parcursul vieții, unul sau mai multe episoade de TEV. Din punct de vedere clinic, aproximativ 60% dintre episoadele de TEV se prezintă sub forma TVP. În celelalte 40% din cazuri, apare EP însoțită sau nu de manifestări clinice ale TVP.

i Cadranul 29.1 Factori de risc pentru TEV

Tranzitori

- Intervenții chirurgicale, în special majore, pe membrele inferioare/pelvis sau legate de cancer
- Traume, în special majore, pe membrele inferioare/pelvis
- Cancer activ
- Internare pentru urgențe medicale
- Imobilizare (repaus la pat >3 zile)
- Aparat gipsat
- Sarcina/perioada postnatală
- Administrare de estrogeni (combinații hormonale contraceptive, hormonoterapie orală)
- Călătorii recente >4 ore
- Cateter venos central
- Trombocitopenie indusă de heparină
- Tromboză venoasă superficială

Persistenți

- Vârstă avansată
- Indice de masă corporală >30 kg/m^2
- Etnie
- Istoric de tromboembolism venos
- Boli inflamatorie, ex. boală inflamatorie intestinală, lupus eritematos sistemic, sindromul Behçet
- Sindrom nefrotic
- Pareza membrului inferior, ex. după accident vascular cerebral
- Trombofilii ereditare (factorul V Leiden, mutația genei protrombinei, deficite de antitrombină, proteină C sau proteină S
- Sindrom antifosfolipidic
- Neoplasme mieloproliferative

Factorii de risc pentru TEV sunt prezentați în **Cadranul 29.1**. Ei pot fi clasificați în factori provocatori tranzitori (cum ar fi intervențiile chirurgicale majore) și factori predispozanți pe termen lung (de exemplu, obezitatea sau trombofiliile ereditare).

- ***Factorii în relație cu staza venoasă*** includ intervențiile chirurgicale, repausul la pat, imobilizarea în aparat gipsat, sarcina și călătoriile pe distanțe lungi.
- ***Hipercoagulabilitatea*** poate fi produsă de cancer, intervenții chirurgicale, sarcină și administrarea de estrogeni în contextul contracepției hormonale combinate și al terapiei de substituție hormonală, precum și de trombofiliile ereditare.

Factorii de risc diferă între ei în ceea ce privește gradul în care cresc probabilitatea de apariție a TEV:

- ***Factorii de risc puternici*** cresc riscul de 10–50 de ori și includ intervențiile chirurgicale majore, traumatismele și repausul absolut la pat.
- ***Factorii de risc moderați*** cresc riscul de 3–10 ori. Printre ei se numără sarcina, terapia cu estrogeni și intervențiile chirurgicale minore sub anestezie generală. Cele mai multe trombofilii ereditare cresc, de asemenea, riscul de 3–10 ori.
- ***Factorii de risc slabi*** cresc riscul de până la 3 ori și includ obezitatea și călătoriile pe distanțe lungi. Din motive care încă nu sunt evidente, cea mai mare incidență a TEV este întâlnită la persoanele cu descendență africană, iar cea mai scăzută, la asiatici. Populația albă prezintă o incidență intermediară.

ASPECTE CLINICE

Manifestările tipice ale ***TVP*** includ durerea și tumefierea unui membru inferior, care poate fi roșu și cald la palpare. Mai pot fi prezente

sensibilitatea de-a lungul traiectului venelor profunde, precum și dilatarea venelor superficiale.

EP se prezintă:

- În aproximativ 65% din cazuri, cu durere toracică de tip pleuritic și dispnee, însoțite uneori de hemoptizie. În mod tipic, tahipneea și tahicardia sunt prezente. Auscultația poate pune în evidență ralurile crepitante și frecătura pleurală, localizate în zona de proiecție a infarctului pulmonar.
- În alte 25% din cazuri, cu dispnee izolată, uneori evidentă doar în timpul efortului.
- În celelalte 10% din cazuri, cu aspect clinice de severitate crescută, inclusiv episoade sincopale, hipotensiune sistolică sau șoc și ischemie miocardică asociată cu durere medio-toracică. În această formă severă de prezentare, pacientul este tahipneic, tahicardic, cu vasoconstricție periferică, cu unda α proeminentă la înregistrarea pulsului venos jugular (PVJ), impuls ventricular drept (localizat parasternal stâng), ritm de galop și dedublare largă a zgomotului II. Poate apărea stopul cardiac, în mod tipic prin disociație electromecanică (fără puls, dar cu activitate electrică). Severitatea manifestărilor clinice depinde atât de masa trombotică implicată, cât și de rezerva cardiopulmonară individuală.

Cel puțin o treime dintre pacienții cu TVP au EP asimptomatică. Aproximativ 70% dintre persoanele care se prezintă cu EP simptomatică prezintă TVP asociată, care este simptomatică în aproximativ un sfert dintre cazuri.

DIAGNOSTIC

Din păcate, spectrul diagnosticului diferențial, în cazul suspiciunii de TVP sau EP este foarte larg (**Cadranul 29.2**). În cazul majorității pacienților (>80%) care se prezintă cu suspiciune de TEV, diagnosticul este mai degrabă de excludere decât de confirmare. Manifestările clinice sunt adesea nespecifice și majoritatea persoanelor care mor din cauza EP o fac pentru că au fost ratate semne precoce de avertizare, mai degrabă decât din cauza colapsului și morții subite sau a eșecului tratamentului.

Prin urmare, în cazul bolnavilor cu suspiciune de TVP și EP, investigați în vederea stabilirii diagnosticului, provocarea este de a identifica, rapid și precis, când anume este necesar un tratament urgent și de a distinge acești pacienți de cei care nu au aceste afecțiuni și în cazul cărora investigațiile și tratamentul ar fi inutile și chiar dăunătoare.

? Cadranul 29.2 Diagnosticul diferențial al TEV

Tromboza venoasă profundă

- Ruptură de chist Baker
- Trauma musculo-tenodinoasă, hematoame, miozită, tendinită
- Tromboză venoasă superficială
- Sindrom posttrombotic
- Celulită
- Osteoartrită, osteomielită, sinovită, fractură, tumori
- Ocluzie arterială acută
- Limfedem
- Insuficiență cardiacă congestivă și hipoalbuminemie - de obicei determină edem bilateral al piciorului

Embolie pulmonară

- Infecție la nivelul toracelui/pneumonie
- Exacerbarea bronhopneumopatiei cronice obstructive
- Astm bronșic
- Pneumotorace
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Sindrom coronarian acut
- Osteocondrită
- Dureri musculoscheletale sau fractură costală
- Disecție de aortă
- Tamponadă cardiacă
- Cancer pulmonar
- Hipertensiune pulmonară primară
- Anxietate/hiperventilație

Investigații inițiale

Investigațiile inițiale, care ar putea fi efectuate în caz de durere toracică sau dispnee, sunt adesea lipsite de valoare diagnostică la pacienții cu EP:

- ***ECG*** **(Fig. 29.1)**: Se poate vedea aspectul de suprasolicitare ventriculară dreaptă, cu inversarea undei T în derivațiile inferioare (II, III, AVF) și precordiale drepte (V1–V4). Aspectul ECG clasic, prezent doar la o minoritate de pacienți, este acela de „S1Q3T3", cu unda S proeminentă în derivația I, precum și unda Q proeminentă și unda T inversată în derivația III. Mai frecvent se observă tahicardie sinusală.
- ***Radiografia toracică***: Poate fi normală, dar cel mai adesea prezintă modificări nespecifice, cum ar fi atelectazia, anomalii parenchimatoase, cardiomegalia, ascensionarea hemidiafragmului sau colecția pleurală.
- ***Gazometria sângelui arterial***: În mod tipic, sunt depistate hipoxemia și hipocapnia, dar și acestea sunt nespecifice și nu apar întotdeauna.
- ***Biomarkeri ai lezării cardiace***: Nivelurile plasmatice ale peptidului natriuretic cerebral (BNP, brain natriuretic peptide) sau ale precursorului acestuia (NT-proBNP, amino-terminal pro-BNP) pot fi crescute din cauza supraîncărcării ventriculului drept, iar troponina poate fi crescută din cauza lezării ventriculului drept determinată de întindere, dar, încă o data trebuie menționat aceste modificări nu sunt specifice.

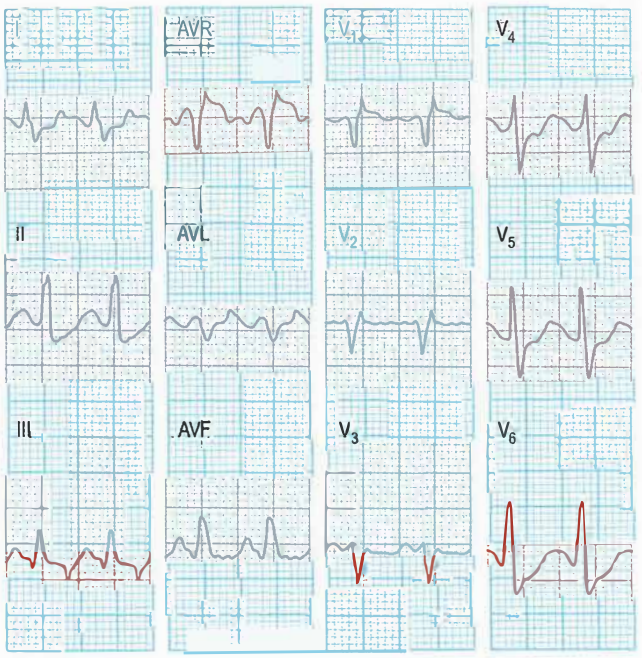


Fig. 29.1 **EP acută prezentă** pe un **ECG în 12 derivații.** Apare unda S în DI, unda Q în D III și unda T inversată în D III (modelul S1, Q3, T3). De asemenea se observă și tahicardie (160 bătăi/min) și un aspect de bloc de ramură dreaptă incomplet (unda R în AVR și V_1 și unda S în V_6).

Diagnosticul TVP și al EP

Pentru pacienții din Marea Britanie, alții decât cei cu șoc sau cu hipotensiune arterială în contextul suspiciunii de EP, este folosită, în general, abordarea diagnostică a TEV recomandată de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE, National Institute for Health and Care Excellence).

Scorul de risc

Procesul de stabilire a diagnosticului începe cu evaluarea probabilității clinice prin folosirea unui scor de predicție clinică ce ține cont de caracteristicile clinice ale pacientului, de prezența sau absența factorilor de risc pentru TEV și de posibilitatea ca simptomele și semnele să fie explicate în contextul unui diagnostic alternativ. Sunt disponibile mai multe scoruri de predicție clinică și NICE recomandă ***scorul Wells*** cu două niveluri modificat pentru TVP (the modified two-level ***Wells score*** for DVT) (**Cadranul 29.3**) și ***scorul Wells*** cu două niveluri pentru EP (the two-level ***Wells score*** for PE) (**Cadranul 29.4**). Aceste scoruri împart pacienții în două grupuri: cu TVP și EP probabile și, respective, improbabile. Scorurile de predicție clinică standardizează evaluarea clinică și cresc reproductibilitatea în cazul clinicienilor mai puțin experimentați. Totuși, în sine, ele nu confirmă și nici nu exclud diagnosticul de TEV, astfel încât este necesară o evaluare suplimentară.

Măsurarea D-dimerilor

În cazul pacienților la care scorul Wells arată că TEV este improbabil, următorul pas este testarea D-dimerilor. D-dimerii sunt produși de degradare a fibrinei, care pot fi determinați cantitativ în plasmă, prin teste de laborator cu sensibilitate înaltă, sau calitativ, prin analiza sângelui integral în afara laboratorului, în locul unde este preluat bolnavul. Nivelurile crescute indică activarea sistemului de coagulare, dar nu sunt specifice pentru TEV, ele fiind întâlnite, de exemplu, la vârstnici, în infecții și inflamații, postoperator, în cancer și în timpul sarcinii.

Importanța D-dimerilor în diagnosticul TEV se bazează pe valoarea lor predictivă negativă ridicată: adică TEV este foarte puțin probabilă la un pacient care are o probabilitate pre-test scăzută de TVP sau EP, pe baza scorului Wells, și la care D-dimerii, determinați printr-o metodă sensibilă, sunt sub valoarea prag predefinită (de obicei menționată drept „normală"). Acești pacienți nu necesită teste diagnostice suplimentare pentru TEV. Folosind această abordare, trebuie avut în vedere faptul că există o rată mică de eșec (<2% în 3 luni) și că nu se poate exclude complet TEV.

În schimb, pacienții al căror scor Wells arată că TEV este puțin probabilă, dar ai căror D-dimeri sunt crescuți (nivel deasupra valoriiprag) necesită imagistică de mare acuratețe pentru a confirma sau exclude TEV. În mod similar, examinarea imagistică este necesară și pentru toți pacienții al căror scor Wells arată că TEV este probabilă.

Examinarea imagistică a TVP

Diagnosticul de TVP este confirmat, în general, prin ***ultrasonografia*** sistemului venos profund care, fiind mai rapidă și neinvazivă, a înlocuit, de mult timp, standardul de aur-venografia. Explorarea ultrasonografică minimală presupune examinarea sistemului venos proximal prin comprimarea, cu ajutorul transductorului, a venelor poplitee și femurale pentru a determina dacă acestea sunt compresibile sau nu. Informațiile sunt completate, de obicei, prin vizualizarea directă a trombului și a venei dilatate, precum și prin evaluarea fluxului sanguin prin tehnica Doppler. Ultrasonografia este foarte sensibilă pentru diagnosticul TVP proximale (>95%), dar mai puțin pentru cel al TVP distale (70%). În termeni generali, o scanare pozitivă va confirma diagnosticul. Cu toate acestea, la cei cu un scor Wells care indică faptul că TVP este probabilă, o scanare negativă, dacă este limitată la sistemul venos proximal, nu va exclude diagnosticul, întrucât nu va identifica un număr de pacienți care au o TVP distală. Este necesară evaluarea suplimentară a acestor bolnavi (**Fig. 29.2**).

Alternativ, se poate efectua ultrasonografia întregului membru. Aceasta înlătură necesitatea repetării scanării, dar presupune mai mult timp și o expertiză mai mare.

Diagnosticul TVP la cei cu un eveniment anterior este adeseori problematic, din cauza prezenței unei ocluzii venoase reziduale. În acest caz, trebuie solicitat sfatul unui expert radiolog.

Examinarea imagistică a EP

În principiu, abordarea diagnostică a EP este similară cu cea a TVP (**Fig. 29.3**). Atunci când scorul Wells indică faptul că EP este puțin probabilă, D-dimerii negativi exclud diagnosticul fără a mai fi nevoie de investigații suplimentare. Totuși, examinarea imagistică este esențială

Cadranul 29.3 Scorul Wells pentru TVP (două niveluri)

Caracteristica clinică	Puncte
Cancer activ (sub tratament, în ultimele 6 luni, sau paleație)	1
Paralizie, pareză sau imobilizare recentă cu aparat gipsat a membrelor inferioare	1
Repaus la pat recent ≥3 zile sau intervenție chirurgicală majoră în ultimele 12 săptămâni, sub anestezie generală sau regională	1
Traiect dureros indurat în aria de distribuție a sistemului venos profund	1
Edem al întregului picior	1
Gambă edematiată, cu cel puțin 3 cm mai mare decât gamba asimptomatică	1
Edem cu godeu la nivelul membrului inferior simptomatic	1
Vene colaterale superficiale (nevaricoase)	1
Istoric documentat de TVP	1
Diagnostic alternativ la fel de probabil ca și TVP	−2
Scorul simplificat de probabilitate clinică	
TVP *probabilă*	≥2
TVP *improbabilă*	≤1

(Din Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med *2003; 349:1227–1235.)*

Cadranul 29.4 Scorul Wells pentru embolie pulmonară (EP) (două niveluri)

Caracteristica clinică	Puncte
Semne și simptome de TVP (cel puțin edem al piciorului si durere la palparea venelor profunde)	3
Diagnostic alternativ mai improbabil decât EP	3
Alura ventriculară >100/min	1.5
Imobilizare (>3 zile) sau intervenție chirurgicală în ultimele 4 săptămâni	1.5
Istoric de TVP/EP	1.5
Hemoptizie	1
Cancer (sub tratament în ultimele 6 luni sau paleație)	1
Scorul simplificat de probabilitate clinică	
EP *probabilă*	>4
EP *improbabilă*	≤4

(Din Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost *2000; 83:416–420.)*

la pacienții care au fie un nivel crescut al D-dimerilor, fie sunt clasificați, pe baza scorului Wells, ca fiind susceptibili de a prezenta EP.

Cea mai comună tehnică imagistică este ***angiografia pulmonară prin tomografie computerizată (CTPA, computed tomographic pulmonary angiography)*** (**Fig. 29.5**), care este sensibilă și disponibilă pe scară largă și care poate oferi diagnosticul alternativ atunci când este exclusă EP. Examinarea alternativă este reprezentată de ***scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) cu izotopi (ventilation-perfusion $\dot{V}/\dot{Q}$ isotope lung scanning)*** (**Fig. 29.6**). Acest test este efectuat în două etape:

- ***o fază de perfuzie***, în care se injectează, pe cale intravenoasă, agregate de albumină marcate cu technețiu și se evaluează fluxul de sânge spre plămâni
- ***o fază de ventilație***, în care pacienții inhalează xenon sau technețiu marcate radioactiv pentru a evalua aportul de aer în plămâni.

Diagnosticul de EP este stabilit dacă există anomalii de perfuzie, ce indică reducerea fluxului sanguin spre plămâni, contrastând cu ventilația normală, deoarece intrarea aerului în plămâni nu este afectată. Rezultatul normal al scintigrafiei pulmonare de ventilație-perfuzie exclude diagnosticul de EP. Această tehnică are avantajul unei doze mai mici de radiații și este preferată în cazul pacienților cu insuficiență renală și alergie la agenții de contrast administrați pe cale intravenoasă. Dezavantajele constau în faptul că tehnica este mai puțin disponibilă și că rezultatele adesea nu permit stabilirea diagnosticului, deoarece alte boli pulmonare pot produce defecte concordante sau mici anomalii neconcordante de ventilație-perfuzie.

Calendarul efectuării investigațiilor

Examinările necesare stabilirii diagnosticului de TEV trebuie efectuate de urgență și completate în primele 24 de ore de la prezentare. Atunci când se pune problema evaluării imagistice, trebuie administrată o primă doză de anticoagulant, dacă se anticipează că intervalul de timp necesar investigării va depăși o oră, în cazul suspiciunii de EP, și 4 ore, în cazul suspiciunii de TVP.

Abordările descrise se aplică doar pacienților care se prezintă la serviciile de asistență primară sau în departamentele de urgență. Dacă sunt suspectați de TVP sau EP, pacienții internați și femeile gravide trebuie considerați ca având risc înalt și, în consecință, necesită o examinare imagistică adecvată (**vezi p. 1457**).

Prezentările în urgență

În cazul unei minorități de pacienți cu suspiciune de EP care se prezintă cu hipotensiune, mortalitatea este ridicată. În consecință, stabilirea cu promptitudine a diagnosticului este esențială. Dacă nu este posibilă efectuarea unei CTPA de urgență, ecocardiografia transtoracică la patul bolnavului poate avea rol diagnostic, dovedind existența hipertensiunii pulmonare acute și a disfuncției ventriculare drepte (vezi **Fig. 29.4**).

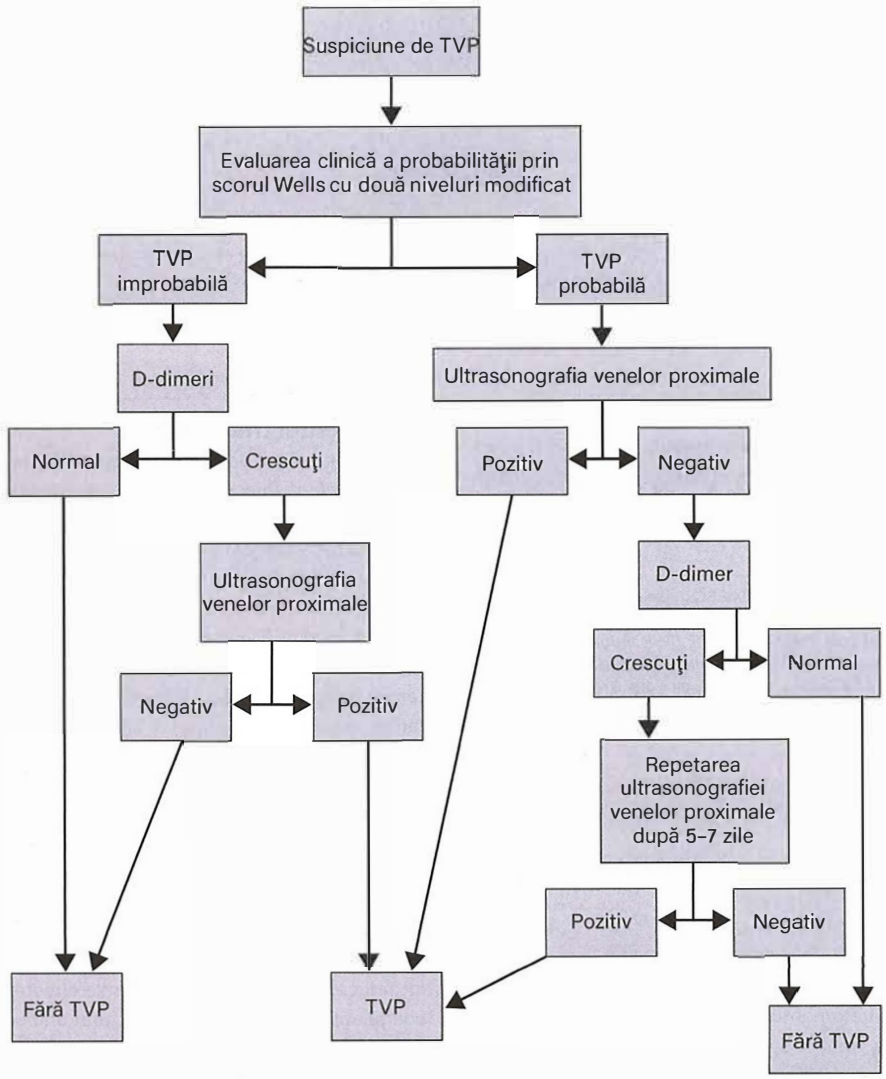


Fig. 29.2 Investigarea unei suspiciuni de TVP.

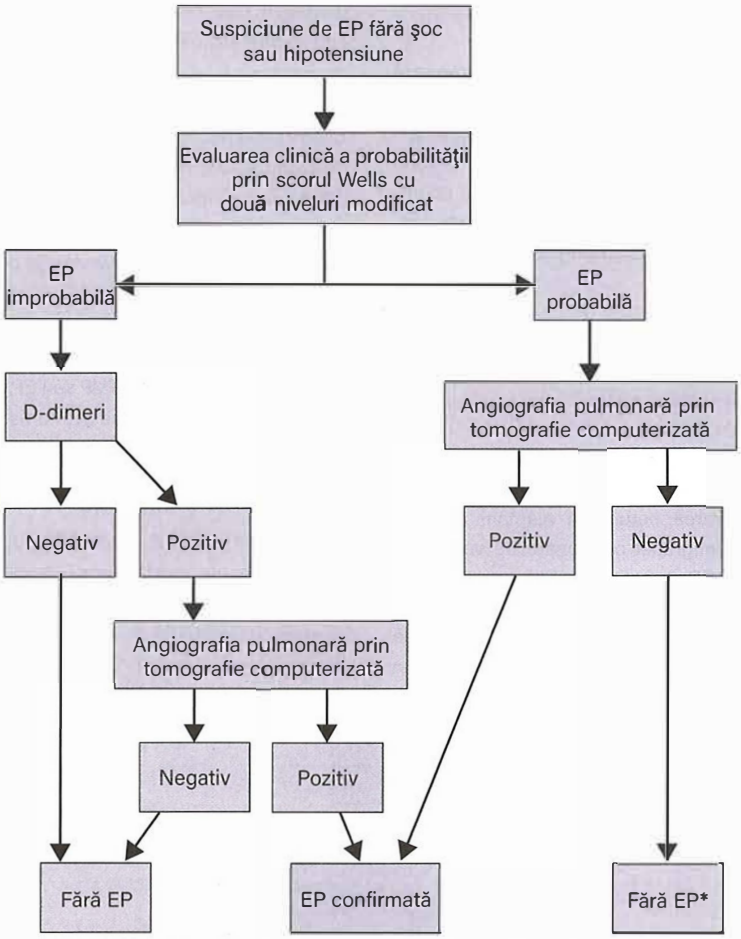


Fig. 29.3 Investigarea unei suspiciuni de EP fără instabilitate hemodinamică. *În cazuri selectate, în care suspiciunea clinică rămâne ridicată, poate fi necesar a se lua în considerare fie efectuarea unei ultrasonografii bilaterale a membrelor inferioare, fie efectuarea unei scintigrafii pulmonare (V/Q scan).

TVP a membrului superior

Algoritmul de diagnostic, în cazul suspiciunii de tromboză profundă a membrului superior, nu este așa de bine stabilit. Pacienții cu manifestări clinice sugestive (durere și edem la nivelul brațului) necesită, de regulă, o examinare ultrasonografică.

Lecturi suplimentare

Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 33:3033–3080.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 144: Venous Thromboembolic Diseases: Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and the Thrombophilia Testing*. NICE 2012; nice.org.uk/guidance/cg144.
Swan D, Hitchen S, Klok FA et al. The problem of under-diagnosis and over-diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2019; 177:122–129.

TRATAMENT

Terapia anticoagulantă reprezintă tratamentul standard pentru TEV. Ea este clasificată, în mod tradițional, în trei faze:

- faza acută, cu durata de 5–10 zile
- faza de menținere, cu durata de minimum 3 luni
- faza de lungă durată, dincolo de faza de menținere.

În prima fază, scopul tratamentului este de a preveni extinderea trombului și, prin urmare, de a reduce riscul de embolizare; scopul ulterior este de a preveni reapariția trombului (recurența).

Tratamentul inițial

Tratamentul tradițional

Tratamentul inițial de lungă durată al TEV implică administrarea unui ***anticoagulant injectabil***, cel mai frecvent o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH, low-molecular-weight heparin), pe cale subcutanată; alternativ, pot fi utilizate heparina nefracționată (UFH, unfractionated heparin), administrată intravenos, sau fondaparinux, pe cale subcutanată. În plus, este indicat un ***antagonist oral al vitaminei K***, cum ar fi warfarina.

Inițial, se folosesc anticoagulantele injectabile, deoarece activitatea lor anticoagulantă se instalează aproape imediat, în timp ce warfarina necesită cel puțin 5 zile pentru asigurarea anticoagulării terapeutice, apreciate prin impactul său asupra INR (***International Normalized Ratio***). Atunci când INR are valoarea 2,0 sau mai mult, timp de 2 zile consecutive, ceea ce arată că antagonistul vitaminei K asigură acum anticoagulare suficientă, se poate opri administrarea heparinei sau a fondaparinuxului și se continuă numai cu warfarina.

Medicamentele anticoagulante sunt descrise la paginile 1014–1016.

Anticoagulantele orale directe

Introducerea anticoagulantelor orale directe (DOAC, direct oral anticoagulant) în practica clinică, în jurul anului 2010, a avut un impact major asupra tratamentului TEV. În prezent, sunt patru DOAC autorizate pentru tratamentul TEV: trei inhibitori direcți ai factorului Xa

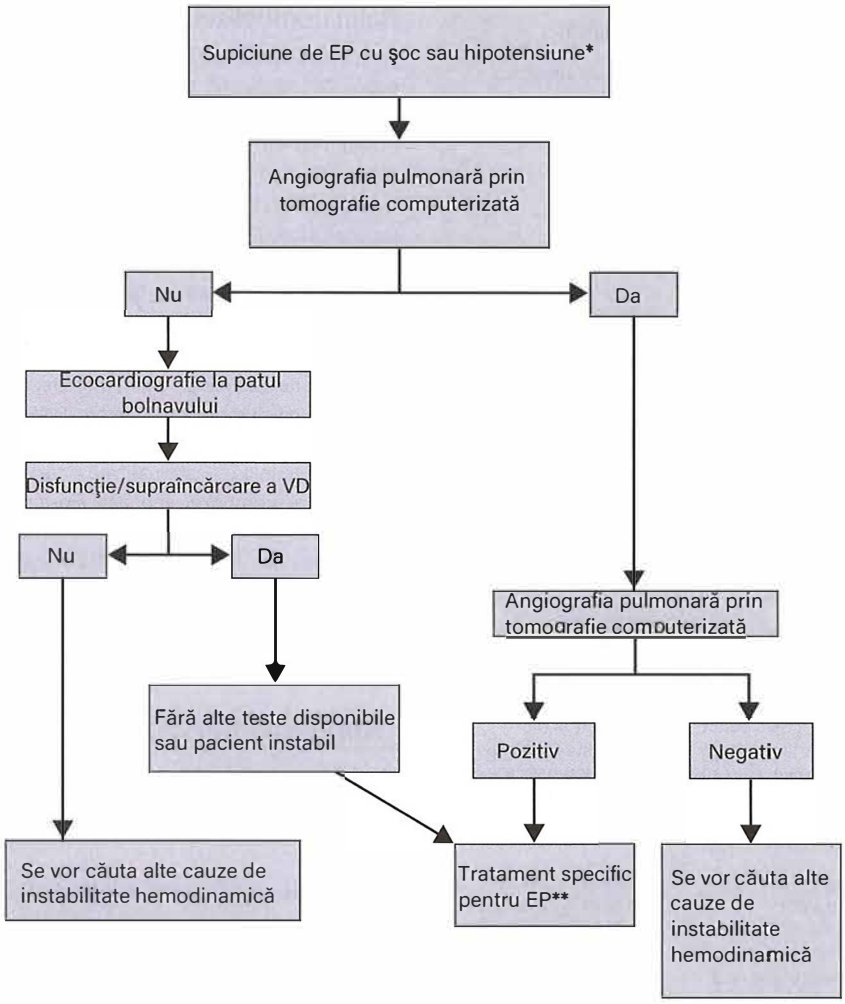


Fig. 29.4 Investigarea pacienților cu suspiciune de EP și șoc sau hipotensiune (EP cu risc crescut). *Tensiunea arterială sistolică <90 mmHg sau scăderea presiunii sistolice > 40mmHg pentru >15 minute, fără a fi cauzată de o aritmie nou instalată, hipovolemie sau sepsis. **Tromboliză, embolectomie chirurgicală sau tratament endovascular. VD, ventriculul drept. *(Din Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.* Eur Heart J *2014; 33:3033-3080.)*

(apixabanul, edoxabanul și rivaroxabanul) și un inhibitor direct al trombinei (dabigatranul). Există diferențe între DOAC în ceea ce privește momentul introducerii lor, bazate pe trialuri clinice randomizate mari care au condus la aprobarea utilizării lor.

- ***Edoxabanul și dabigatranul*** sunt precedate de anticoagularea parenterală (cum ar fi LMWH) timp de 5 zile anterior începerii administrării isolate a DOAC: aceasta înseamnă că se trece direct de la LMWH la edoxaban sau dabigatran în ziua a șasea, fără nicio suprapunere.
- ***Apixabanul și rivaroxabanul*** nu necesită anticoagulare parenterală și DOAC este utilizat singur de la început, deși în doză inițială mai mare, timp de 7 și, respectiv, 21 de zile.

Diferitele scheme de tratament sunt prezentate în **Fig. 29.7**. Medicamentele sunt descrise, în continuare, în paginile 1014-1016.

Îngrijirea în ambulatoriu

Mulți pacienți cu TVP pot fi îngrijiți în regim ambulatoriu, internarea fiind rezervată celor cu tablou clinic complex sau cu comorbidități semnificative. De asemenea, din ce în ce mai mult, EP cu risc scăzut poate fi gestionată în ambulatoriu sau printr-o externare precoce, după 24–48 de ore. Pacienții cu risc scăzut pot fi identificați folosind ***Indicele de Severitate al Embolismului Pulmonar (PESI, Pulmonary Embolism Severity Index)*** sau PESI simplificat (simplified PESI) (**Cadranul 29.5**); pentru acest grup de pacienți, pot fi luate în considerare tratamentul în ambulator sau externarea precoce. Pacienții cu risc mai crescut necesită internare pentru supraveghere atentă și administrare de oxigen cu flux înalt.

Situații speciale

O minoritate de pacienți vor avea nevoie de o abordare inițială diferită.

Femeile gravide

Warfarina și DOAC traversează placenta și nu trebuie utilizate în timpul sarcinii, astfel încât LMWH reprezintă tratamentul de elecție. Warfarina produce embriopatie între a 6-a și a 12-a săptămână de sarcină, însoțită de anomalii scheletice incluzând hipoplazia nazală și epifizele punctate; mai târziu, ea produce hemoragie fetală, însoțită de anomalii neurologice și un risc semnificativ de deces intrauterin. Cu toate acestea, la femeile care rămân însărcinate în timp ce iau warfarină, medicamentul este sigur până în cea de-a 6-a șasea săptămână; prin urmare, este importantă depistarea precoce a sarcinii și înlocuirea warfarinei, în săptămâna a 6-a de sarcină, cu LMWH, care nu traversează placenta și este sigură pentru făt. Consecința expunerii fătului la DOAC este, în acest moment, incertă. A se vedea pagina 1456 pentru detalii suplimentare despre anticoagularea în sarcină.

Cadranul 29.5 Scorurile PESI original și simplificat

Parametru	Versiunea originală	Versiunea simplificată
Vârstă	Vârsta în ani	1 punct (dacă vârsta >80 ani)
Sex masculin	+10 puncte	–
Cancer	+30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă congestivă	+10 puncte	1 punct
Boală pulmonară cronică	+10 puncte	
Alură ventriculară >110/min	+20 puncte	1 punct
Tensiune arterială sistolică <100 mmHg	+30 puncte	1 punct
Frecvență respiratorie >30/min	+20 puncte	–
Temperatură <36°C	+20 puncte	–
Status mental alterat	+60 puncte	–
Saturația oxigenului arterial <90%	+20 puncte	1 punct
Stratificarea riscului[a]		
	Clasa I: ≤65 puncte Risc foarte redus de mortalitate la 30 de zile (0–1,6%) **Clasa II: 66–85 puncte** Risc redus (1,7–3,5%)	**0 puncte** = mortalitatea la 30 de zile 1% (95% IC 0%-2,1%)
	Clasa III: 86–105 puncte Risc moderat de mortalitate (3,2–7,1%) **Clasa IV: 106–125 puncte** Risc crescut de mortalitate (4,0–11,4%) **Clasa V: >125 puncte** Risc foarte crescut de mortalitate (10,0–24,5%)	**≥1 punct** = mortalitatea la 30 de zile 10,9% (95% IC 8,5–30,2%)

[a]Bazat pe suma punctelor.
CI, confidence interval; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.
(Din Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J *2014; 33:3033–3080.)*

Mamele care alăptează

Atât warfarina, cât și LMWH sunt sigure pentru femeile care alăptează, dar acest lucru nu este bine stabilit pentru DOAC, astfel încât acestea ar trebui evitate (a se vedea și p. 1457).

Pacienții cu cancer

Studiile au arătat că LMWH este mai eficientă decât warfarina în tratamentul TEV la pacienții cu cancer activ, care prezintă un risc deosebit de mare de tromboză recurentă. Prin urmare, timp de mai mulți ani, LMWH a reprezentat tratamentul de elecție pentru tromboza asociată cancerului. Datele studiilor recente sugerează că, în contextul cancerului, DOAC pot fi cel puțin la fel de eficiente ca LMWH în prevenirea trombozei recurente, dar pot crește riscul de sângerare.

Rolul trombolizei

Anticoagulantele ajută la prevenirea extinderii și a recurenței trombozei, dar nu dizolvă trombii, spre deosebire de agenții trombolitici. Aceștia din urmă sunt rareori folosiți în tratamentul TEV, deoarece prezintă un risc mai mare de hemoragie majoră decât anticoagularea, inclusiv un risc de 2% de hemoragie intracraniană. Cu toate acestea, la pacienții cu EP masivă, caracterizată prin hipotensiune arterială sistolică (tensiunea arterială ≤90 mmHg), există un risc crescut de moarte precoce, iar tromboliza sistemică administrată intravenos sau, ocazional, prin infuzie prin cateter direct în tromb, poate salva viața prin restabilirea rapidă a perfuziei pulmonare.

Rolul trombolizei în tratamentul EP cu risc intermediar-adică fără hipotensiune sistolică, dar cu dovezi de disfuncție ventriculară dreaptă și niveluri crescute ale pro-BNP sau troponinei-rămâne controversat. Tromboliza – fie sistemică, direcționată pe cateter sau farmacomecanică – este utilizată ocazional în rarele cazuri de management al trombozei venoase ilio-femurale care pune în pericol membrul inferior. Tromboliza locală este, de asemenea, folosită uneori în tromboza ilio-femurală care nu amenință membrul, în încercarea de a reduce simptomele și de a preveni sindromul post-trombotic, deși există dovezi limitate de beneficii pe termen lung.

Abordări intervenționale

Embolectomia chirurgicală

Atunci când pacienții se prezintă cu EP masivă și tromboliza este contraindicată, embolectomia pulmonară de urgență poate salva viața.

Filtrele de venă cavă inferioară

Ocazional, pacienții recent diagnosticați cu TEV au o contraindicație de anticoagulare-de exemplu, o sângerare activă-sau un risc major de sângerare, cum ar fi necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență. În astfel de situații, poate fi inserat, de către un radiolog intervenționist, un filtru în vena cava inferioară (VCI), pentru a nu permite embolilor proveniți din venele profunde ale membrului inferior să ajungă în plămâni. Contraindicațiile anticoagulării sunt, de obicei, temporare, iar tratamentul anticoagulant trebuie început imediat ce acesta devine sigur, deoarece filtrele nu împiedică în totalitate embolii pulmonari și sunt asociate, în mod independent, cu un risc crescut de TVP. Filtrele VCI nu reduc riscul de EP recurentă, comparativ cu anticoagularea singură. Deoarece filtrele VCI pot da naștere unor complicații care includ migrarea și embolizarea, filtrele recuperabile sunt preferate față de cele permanente și ar trebui îndepărtate imediat ce anticoagularea este efectuată în condiții de siguranță.

Durata tratamentului

În cazul tuturor pacienților cu TVP proximală sau cu EP, anticoagularea trebuie să continue minimum 3 luni. Decizia de întrerupere mai devreme a anticoagulării este asociată cu un risc crescut de recurență. După 3 luni, decizia privind oprirea tratamentului sau continuarea anticoagulării pe termen lung, pentru prevenția secundară, ar trebui adoptată individualizat, luându-se în considerare riscul de recurență și de sângerare, precum și opinia pacientului.

Anticoagulantele reduc riscul relativ de tromboză recurentă cu 80–90%, dar prezintă un risc absolut de hemoragie majoră de 1–3% pe an. Atât episoadele trombotice recurente, cât și sângerarea majoră asociate anticoagulantului prezintă un risc semnificativ de morbiditate și mortalitate. Prin urmare, beneficiile anticoagulării pe termen

lung depășesc potențial riscurile de hemoragie majoră la cei cu risc mai mare de tromboză recurentă, în timp ce, în alte cazuri, riscurile unui tratament pe termen lung pot depăși beneficiile.

În cazul tuturor pacienților care primesc anticoagulare pentru TEV, dacă tratamentul este oprit după cel puțin 3 luni, riscul de tromboză recurentă este de aproximativ 5% în următorul an. S-a sugerat că, dacă riscul de recurență depășește această valoare, trebuie luată în considerare continuarea anticoagulării, în timp ce, dacă riscul de recurență este mai mic, anticoagularea ar trebui să fie oprită. Atât timp cât anticoagularea a fost continuată timp de cel puțin 3 luni, o durată mai lungă a tratamentului nu pare să reducă riscul de tromboză recurentă după încetarea anticoagulării.

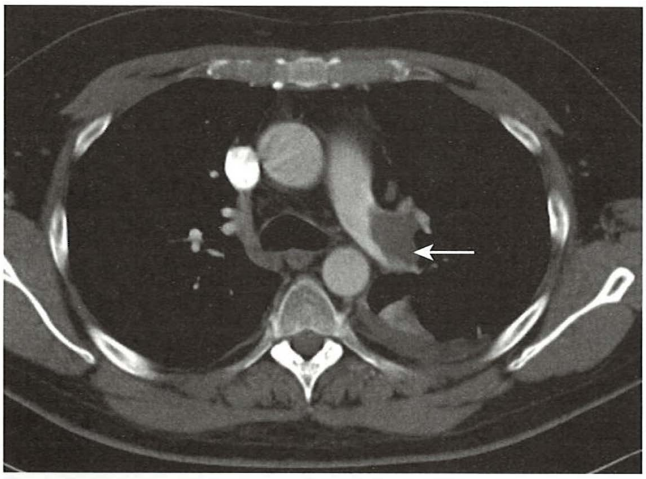


Fig. 29.5 Angiografie pulmonară CT în embolism pulmonar. Această imagine este realizată la nivelul arterelor pulmonare principale dreaptă și stângă și evidențiază un tromb mare (cu săgeată) în artera pulmonară stângă.

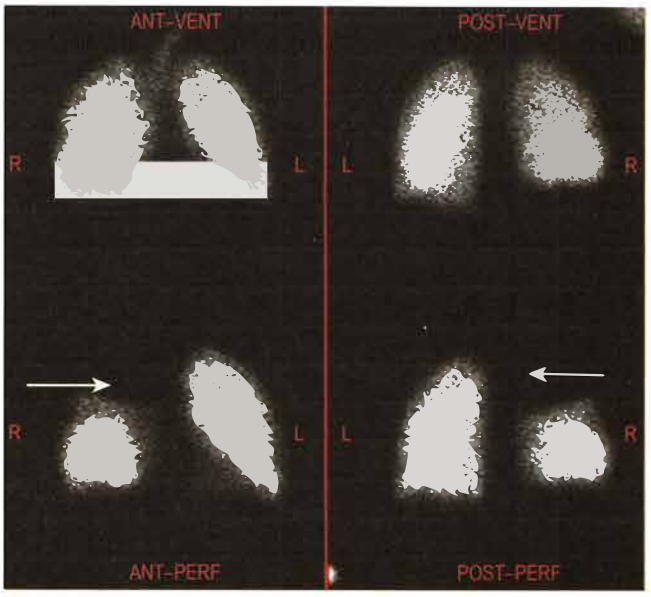


Fig. 29.6 Scintigrafie de ventilație/perfuzie cu radionuclid. Scintigrafie pulmonară de ventilație (sus) și perfuzie (jos) care demonstrează absența perfuziei în lobul superior drept: probabil embolie pulmonară dreaptă (cu săgeată).

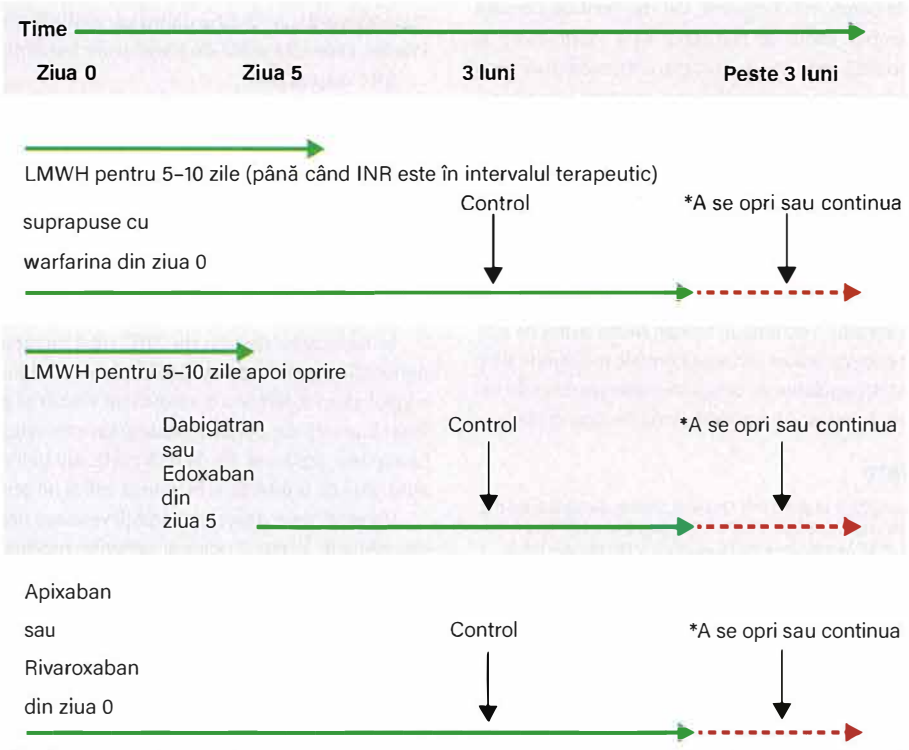


Fig. 29.7 Modele de management al anticoagulantelor pentru TEV nou diagnosticat. *Decizia de a opri sau de a continua tratamentul anticoagulant după 3 luni se bazează pe echilibrul riscurilor de reapariție a TEV dacă anticoagulantele sunt oprite și ale celor de sângerare dacă se decide continuarea tratamentului dar și după preferința pacientului. INR, International Normalized Ratio; LMWH, heparină cu greutate moleculară mică.

Riscul de recurență

Riscuri mai mari de recurență sunt observate la pacienții cu episoade de TEV neprovocate (aproximativ 10% la 1 an și 30% la 5 ani) și la cei cu factori de risc persistenți. Riscurile mai mici de recurență sunt observate la cei cu factori de risc provocatori tranzitorii, iar cu cât este mai puternic factorul provocator tranzitoriu, cu atât este mai mic riscul de recurență (cu condiția ca factorul provocator tranzitoriu să nu mai fie prezent). Riscurile de recurență sunt mai mari la bărbați decât la femei, la cei cu al doilea eveniment trombotic și la cei cu EP sau TVP proximală, spre deosebire de TVP distală. Riscul de EP recurentă este mai mare la cei a căror prezentare inițială este cu EP și nu cu TVP. Întrucât rata de fatalitate a cazului este mai mare la bolnavii cu EP decât la cei cu TVP, acest lucru sugerează că pragul pentru anticoagularea continuă ar putea fi mai mic la pacienții care prezintă EP. De asemenea, este relevantă rezerva cardiopulmonară a fiecărui pacient, deoarece aceia cu rezerve insuficiente sunt mai puțin capabili să compenseze efectele circulatorii acute ale EP.

Predicția cu acuratețe a riscului

O serie de reguli de predicție au fost concepute pentru a ajuta la determinarea riscului de recurență la pacienții cu TEV neprovocat. Acestea iau în considerare o serie de caracteristici clinice și, de multe ori, determinarea D-dimerilor la 1 lună după întreruperea warfarinei. Normele de predicție pentru riscul de hemoragie majoră au fost mai puțin dezvoltate. Mai mult decât atât, pragul de recurență al TEV, pentru luarea în considerare a anticoagulării pe termen lung, poate fi diferit la pacienții aflați în tratament cu DOAC decât la cei cu warfarină.

În linii mari, în Marea Britanie, abordarea tratamentului TEV neprovocate este descrisă în ghidurile NICE. Acestea recomandă luarea în considerare a anticoagulării pe termen lung la cei cu TVP proximală neprovocată. De asemenea, ele propun anticoagularea pe termen lung în cazul bolnavilor cu EP neprovocată.

Pacienții cu factori de risc persistenți pentru recurență trebuie luați în considerare pentru continuarea anticoagulării, din moment ce persistă factorul de risc. De exemplu, riscul de recurență este foarte mare la pacienții cu tromboză asociată cancerului, atât timp cât cancerul rămâne activ. De obicei, după minimum 6 luni și odată ce cancerul este în remisie, anticoagularea poate fi întreruptă.

În schimb, riscul de recurență este mai mic în cazul trombozei izolate a venelor gambiere. În practică, majoritatea TVP distale simptomatice sunt tratate timp de 3 luni, după care anticoagularea este oprită. La cei cu un risc scăzut de recurență datorat, de exemplu, unui factor provocator tranzitoriu care s-a rezolvat, se poate reduce această durată la 6 săptămâni.

Tratamentul TVP a membrelor superioare respectă aceleași principii ca și în cazul trombozei venelor membrului inferior. Multe astfel de episoade sunt asociate cu prezența liniilor venoase centrale menținute timp îndelungat; în general, anticoagularea ar trebui să continue timp de cel puțin 3 luni și chiar mai mult, în cazul în care cateterul rămâne *in situ*.

Lecturi suplimentare

Howard LSGE, Barden S, Condliffe R et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism. *Thorax* 2018; 73:ii1–ii29.
Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016; 149:315–352.
Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 33:3033–3080.
National Institute for Health and Care Excellence. *Clinical Guideline 144: Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing.* NICE 2012; nice.org.uk/guidance/cg144.

COMPLICAȚII

Mortalitatea

Odată stabilit diagnosticul și început tratamentul TEV, rata mortalității pe termen scurt este mai scăzută la pacienții cu TVP decât la cei cu EP. În cazul bolnavilor cu EP, rata mortalității la 1 lună este în jur de 5%, deși cel puțin jumătate dintre aceste decese se datorează, mai degrabă, afecțiunilor asociate (comorbidităților) decât EP. Cu toate acestea, în comparație cu persoanele fără TEV, pacienții cu TEV au o mortalitate crescută, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, cu rata de mortalitate observată de 10–20% la 1 an; cancerul este principala cauză de deces.

Cancerul asociat

Tromboza asociată cancerului, a cărei descriere inițială, în secolul al 19-lea, este adesea atribuită lui Trousseau (sindromul Trousseau), este comună, astfel încât 10–20% din toate episoadele de TEV sunt diagnosticate la persoane cu cancer. Patogeneza este multifactorială și include:

- hipercoagulabilitatea indusă direct de cancer
- impactul suplimentar al chirurgiei și/sau al chimioterapiei
- mobilitatea redusă
- utilizarea cateterelor venoase centrale care provoacă tromboză locală asociată cateterului.

Combinația dintre cancer și tromboză are un prognostic deosebit de nefavorabil. Până la 5% dintre pacienții care prezintă un episod aparent neprovocat de TEV sunt diagnosticați cu cancer în următoarele 12 luni.

Sindromul post-trombotic

În cazul multor pacienți cu TEV, după stabilirea diagnosticului și efectuarea tratamentului inițial, calitatea vieții este afectată, pe termen lung, prin dezvoltarea sindromului post-trombotic (SPT). Acesta apare la aproximativ 40% dintre persoane după TVP proximală și produce simptome de severitate variabilă la nivelul membrului inferior interesat, inclusiv durere, tumefiere, senzație de greutate, claudicație venoasă la efort, mâncărime și modificarea culorii. Simptomele pot fi persistente sau intermitente și reduc capacitatea funcțională și mobilitatea. În forma sa cea mai severă, SPT duce la afectarea permanentă a pielii, cu roșeață, hiperpigmentare, ectazii venoase și fibroză cutanată (lipodermatoscleroză), iar 5–10% dintre pacienți dezvoltă ulcerația membrului inferior, care este dificil de tratat și are tendința să reapară (**Fig. 29.8**).

SPT rezultă prin:

- ocluzia venoasă proximală cu blocarea circulației de întoarcere
- deteriorarea valvelor venoase care permit, în mod normal, trecerea fluxului de sânge din sistemul superficial în cel profund și de la segmentele distale la cele proximale
- dezvoltarea circulației colaterale
- hipertensiunea venoasă
- extravazarea plasmei la nivel capilar
- inflamația localizată.

În reducerea riscului de SPT, rolul ciorapilor cu lungime până la genunchi și cu compresie graduală, care asigură cel puțin 24 mmHg la nivelul gleznei, rămâne controversat. Pacienții care dezvoltă STP beneficiază uneori, din punct de vedere simptomatic, de efectul ciorapilor de compresie graduală. Pe de altă parte, alți bolnavi consideră că ciorapii sunt greu de îmbrăcat și incomozi, dificil de purtat.

Pacienții care dezvoltă ulcerații venoase necesită o abordare multidisciplinară. În cazul ocluziei venoase reziduale ilio-femurale, trebuie solicitată opinia unui chirurg vascular, deoarece unii pacienți pot beneficia de inserția unui stent venos.

Hipertensiunea pulmonară

După episodul de EP, până la 5% dintre pacienți rămân cu dispnee persistentă din cauza hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension), apărute în contextul rezoluției incomplete a embolilor pulmonari. Diagnosticul trebuie suspectat la cei cu simptome persistente și se bazează pe monitorizarea prin scintigrafie pulmonară de perfuzie, CTPA, care dovedește ocluzia reziduală și ecocardiografie, care sugerează hipertensiunea

Fig. 29.8 Ulcerație venoasă la nivelul gleznei. Aceste ulcere, adesea cu o colorație locală de tip venos a tegumentelor locale, sunt rezultatul unui drenaj venos slab, de la nivelul gambei. Imobilitatea, tromboza venoasă profundă anterioară și varicele pot contribui toate, la apariția acestora. *(From Cross SS. Underwood's Pathology: A Clinical Approach, 7th edn, Elsevier Ltd, 2019, Fig. 13.17.)*

pulmonară. Evaluarea este efectuată de specialiști în domeniul bolilor respiratorii. O parte dintre pacienți pot fi tratați chirurgical cu succes prin endarterectomie pulmonară.

INVESTIGAREA CAZURILOR NOI CU TROMBOZĂ VENOASĂ

Investigații generale

Toți pacienții cu TEV neprovocată recent diagnosticată trebuie să beneficieze de examenul clinic și de următoarele teste generale:

- hemoleucograma
- teste ale funcției renale și hepatice, inclusiv calciul seric
- coagulograma
- radiografia toracică
- analiza urinei.

În funcție de rezultatele examinărilor inițiale, poate fi necesară o evaluare suplimentară. Având în vedere frecvența cu care cancerul este diagnosticat ulterior la persoanele cu TEV neprovocată, recomandarea actuală a NICE este ca, la pacienții în vârstă de peste 40 de ani cu TEV neprovocată, să se ia în considerare evaluarea suplimentară, inclusiv scanarea CT a abdomenului și a pelvisului și, la femei, mamografia. Totuși, beneficiul acestor investigații suplimentare este incert, deoarece nu s-a stabilit dacă îmbunătățește supraviețuirea.

Testarea trombofiliei

Testarea trombofiliei este adesea luată în considerare la pacienții cu TEV, dar indicațiile rămân controversate. În acest context, termenul de trombofilie se referă la predispoziția la tromboză, ereditară sau dobândită, care poate fi identificată în laborator.

Trombofiliile ereditare

Trombofiliile ereditare pot fi depistate în aproximativ 20% din cazurile de TEV, dar nu joacă un rol semnificativ în tromboza arterială. Ele pot fi clasificate în mutații care determină fie creșterea activității factorilor procoagulanți, fie pierderea funcției factorilor anticoagulanți.

Creșterea activității factorilor procoagulanți

Factorul V Leiden rezultă printr-o mutație a factorului V al coagulării, care determină ca factorul V al coagulării activat (factorul Va) să devină rezistent la inactivarea sa de către proteina C activată și, prin urmare, să conducă la o creștere a generării trombinei. Factorul V Leiden heterozigot este prezent la aproximativ 5% dintre indivizii de origine europeană sau mediteraneană, dar nu se găsește în alte grupuri etnice, cum ar fi cele din estul Asiei. El crește riscul de apariție a TEV, de-a lungul vieții, de cinci ori și interacționează sinergic cu factorii de risc dobândiți, cum ar fi contraceptivele hormonale combinate și sarcina. Astfel, riscul de tromboză este crescut de aproximativ 30 de ori la purtătoarele heterozigote de factor V Leiden care consumă pilula contraceptivă orală combinată, în comparație cu non-purtătoarele care nu consumă această pilulă. Cu toate acestea, deoarece riscul absolut de TEV este scăzut la femeile tinere, chiar și o creștere de 30 de ori a riscului rămâne semnificativ sub 0,5% pe an pentru orice persoană. În general, factorul V Leiden este prezent la aproximativ 20% din cazurile de TEV. Persoanele care sunt homozigote pentru factorul V Leiden sunt mult mai rare, dar au un risc mai mare de tromboză (de aproximativ 10 ori mai mare) decât cele care sunt heterozigote.

O ***mutație în regiunea 3′ netranslatată a genei protrombinei*** (G20210A), care determină ridicarea nivelului de protrombină, crește riscul de TEV de 2–3 ori de-a lungul vieții. Această mutație este prezentă la aproximativ 2% din populația albă și la aproximativ 5% dintre persoanele cu TEV.

Pierderea funcției factorilor anticoagulanți

Siturile de acțiune ale anticoagulantelor naturale sunt prezentate în **Fig. 29.9**.

Antitrombina este o serpină (inhibitor de serin protează), care funcționează ca un anticoagulant, inhibând predominant reacțiile trombinei și ale factorului Xa, care sunt catalizate de heparină. Prin urmare, reducerea activității antitrombinei duce la creșterea generării și activității trombinei și, prin urmare, predispune la tromboză. Deficitul heterozigot de antitrombină este rar în populație, dar crește riscul de TEV de aproximativ 10 ori. Tulburarea este identificată prin măsurarea activității antitrombinei și nu prin testarea genetică, deoarece au fost descrise multiple mutații genetice. Unele dintre acestea reduc sinteza moleculei de antitrombină, în timp ce altele reduc, din cauza modificărilor conformaționale, funcția proteinei sintetizate. Diagnosticul de laborator nu este simplu, deoarece un nivel scăzut de antitrombină poate fi dobândit, de exemplu, după o boală acută sau după o intervenție chirurgicală, ca urmare a tratamentului cu heparină, în bolile hepatice și în alte boli, cum ar fi sindromul nefrotic. Persoanele cu deficiență de antitrombină prezintă adesea TEV la vârstă tânără și sunt mai susceptibile să aibă evenimente recurente. Deoarece antitrombina este necesară pentru acțiunea heparinei, cei cu deficit de antitrombină pot fi relativ rezistenți la heparină.

Proteina C și proteina S sunt anticoagulante naturale dependente de vitamina K. Împreună, ele inhibă formele activate ale cofactorilor sistemului de coagulare, factorul Va și factorul VIIIa; deficiența lor duce la creșterea generării trombinei și predispune la tromboză. Deficiențele heterozigote de proteina C și proteine S sunt mai puțin frecvente în populație și cresc riscul de tromboză venoasă de cel puțin 5 ori. Ca și în cazul deficitului de antitrombină, au fost descrise multiple mutații genetice care afectează fie sinteza, fie funcția proteinelor.

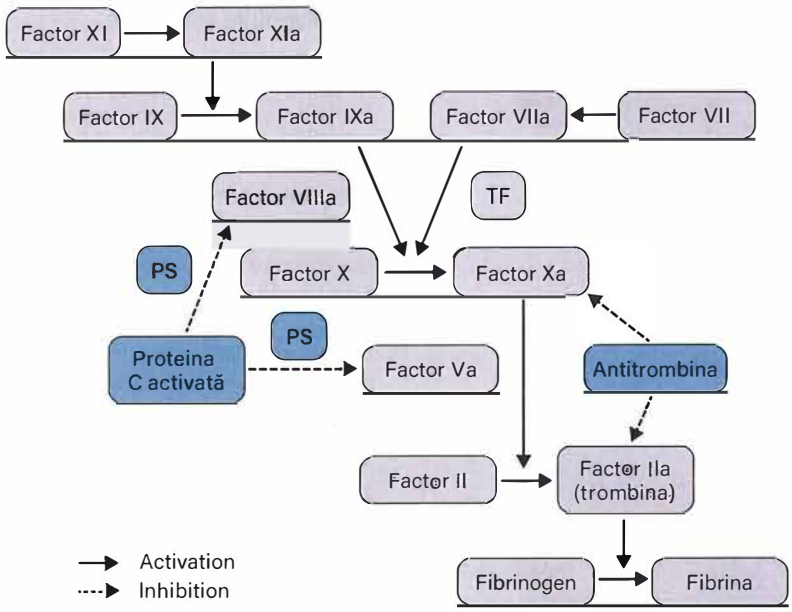


Fig. 29.9 Schema sistemului de coagulare, cu evidențierea locurilor de acțiune ale inhibitorilor naturali ai coagulării. Anticoagulantele care apar în mod natural sunt prezentate cu albastru. Proteina C activată rezultă din activarea (nu figurează aici) proteinei C de către trombină. PS, proteina S; TF, factor tisular. *(From MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. BMJ 2014; 349:g4387.)*

Prin urmare, diagnosticul se bazează pe măsurarea activității sau a concentrației proteinelor și este adesea dificil de realizat, deoarece nivelurile reduse pot fi și dobândite, de exemplu, în boli acute, boli hepatice, tratament cu warfarină sau deficit de vitamina K ori, în cazul proteinei S, din cauza sarcinii sau a terapiei cu estrogeni. Foarte rar, pot apărea deficiențe homozigote ale proteinelor C sau S, manifestate clinic prin purpura fulminantă neonatală.

Tratamentul trombofiliilor ereditare

În general, cele mai frecvente defecte ereditare determină o formă clinică mai ușoară decât cele rare, cum ar fi deficitul de antitrombină. Tratamentul TEV în faza acută nu este afectat de prezența sau absența trombofiliei ereditare, iar diagnosticul deficiențelor de antitrombină, proteină C și proteină S este problematic în condițiile TEV acute, deoarece nivelul acestor proteine este adesea redus fie de tromboza în sine, fie de anticoagulantele utilizate în tratament. Mai mult, în mare parte, identificarea unui defect trombofilic ereditar nu afectează tratamentul pe termen lung, deoarece majoritatea defectelor nu influențează riscul de TEV recurentă. Prin urmare, dacă se dorește căutarea unei trombofilii ereditare, aceasta ar trebui să se facă, de preferință, odată ce faza acută s-a încheiat și când pacientul a terminat anticoagularea de cel puțin 3 luni, iar tratamentul fie s-a încheiat, fie poate fi întrerupt în siguranță pentru a permite măsurarea nivelurilor de anticoagulante naturale. Testarea trombofiliilor ereditare poate fi luată în considerare în următoarele situații:

- persoanele cu TEV neprovocată care intenționează să oprească anticoagularea, în special dacă au antecedente familiale
- bolnavii cu TEV în vârstă de sub 50 de ani
- femeile de vârstă fertilă, pentru asistență în vederea gestionării sarcinilor viitoare
- pacienții cu tromboze cu localizări neobișnuite.

Trombofilia dobândită

Numeroși factori de risc pentru tromboză determină o stare de hipercoagulabilitate dobândită, dar, în practică, din punctul de vedere al investigațiilor de laborator, principala trombofilie dobândită este sindromul antifosfolipidic. Trombocitopenia indusă de heparină (HIT, heparin-induced thrombocytopenia) este prezentată la pagina 1014.

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune protrombotică dobândită care are caracteristici clinice și de laborator specifice. A se vedea pagina 459 pentru o descriere completă, inclusiv testarea în scop diagnostic.

Diagnosticul SAFL trebuie luat în considerare în cazul pacienților care se prezintă cu:

- ***TEV la vârstă tânără*** (<50 de ani), în special dacă este neprovocată sau provocată de un factor de risc minor.
- ***Tromboză venoasă cu localizare neobișnuită.***
- ***Episoade de tromboză venoasă recurente***, mai ales dacă apar sub tratament anticoagulant.
- ***Tromboză arterială*** la vârstă tânără (<50 de ani), inexplicabilă.
- ***Morbiditate în legătură cu sarcina*** – pierderea a trei sau mai multor embrioni înaintea celei de-a 10-a săptămână de sarcină (după excluderea altor cauze, cum ar fi anomaliile cromozomiale) și/sau unul sau mai multe decese fetale neexplicate, după cea de-a 10-a săptămână de sarcină și/sau nașterea prematură a unui nou-născut normal morfologic înainte de cea de-a 34-a săptămână de sarcină (din cauza eclampsiei, pre-eclampsiei severe sau insuficienței placentare).
- ***Anomalii detectate incidental cu ocazia testelor de coagulare*** efectuate din alte motive. În mod tipic, timpul de tromboplastină parțial activat (APTT, activated partial thromboplastin time) este prelungit; mai rar, timpul de protrombină este, și el, prelungit. Deși aceste modificări ar sugera o tendință la sângerare, în practică se observă tendința de a forma trombi.

Prezența SAFL la pacienții cu TEV este asociată cu un risc crescut de episoade recurente. Acest lucru poate influența deciziile privind durata anticoagulării după un episod de TEV. Există dovezi că DOAC ar putea fi mai puțin eficiente decât warfarina în prevenirea trombozei recurente în SAFL.

Tratamentul SAFL care se prezintă cu tromboză arterială este controversat. Există o dezbatere continuă cu privire la faptul că cea

mai bună abordare este anticoagularea cu warfarină, fie la intensitate standard (INR 2,0–3,0), fie la intensitate mai mare (INR 3,0–4,0) și/sau terapia antiplachetară.

Femeilor cu SAFL în context obstetrical li se administrează, în general, aspirină în doză mică și LMWH în doză profilactică, pe tot parcursul sarcinii.

Lecturi suplimentare

Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1177–1187.
Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:17103.

PROFILAXIA

Între o treime și o jumătate dintre toate episoadele de TEV sunt provocate prin intervenții chirurgicale și/sau internare în spital și sunt, în mare parte, diagnosticate în primele trei luni după externare. Studiile efectuate pe anumite grupuri de pacienți, cum ar fi cei care au suferit o intervenție chirurgicală ortopedică sau oncologică majoră, la care s-a realizat screeningul postoperator de rutină pentru tromboza venoasă, au raportat incidențe ale TVP asimptomatice de până la 50%. După cum s-a menționat deja, EP este cea mai frecventă cauză prevenibilă a decesului legat de spitalizare. Studiile clinice au arătat beneficiile și cost-eficacitatea tromboprofilaxiei în prevenirea TEV simptomatice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore și la pacienții cu risc ridicat, spitalizați pentru boli medicale.

Toți adulții internați în spital necesită o evaluare formală a riscului lor de TEV și de hemoragie. Factorii incluși în instrumentul Departamentului pentru Sănătate din Marea Britanie de evaluare a riscului (UK Department of Health risk assessment tool for venous thromboembolism-VTE and bleeding) sunt prezentați în **Cadranul 29.6**.

Măsurile profilactice pot fi mecanice sau farmacologice. Pentru pacienții considerați cu risc de VTE, dar care nu prezintă și risc de sângerare se recomandă profilaxia farmacologică, cu sau fără măsuri mecanice suplimentare. Pentru cei care prezintă risc de hemoragie, profilaxia farmacologică poate fi considerată improprie, dar, în aceste cazuri, se poate aplica profilaxia mecanică.

Profilaxia mecanică

Mijloacele se referă la:

- mobilizarea precoce
- ridicarea membrelor inferioare
- utilizarea ciorapilor anti-embolici cu lungime până la genunchi sau până la nivelul coapsei; aceștia nu trebuie folosiți la pacienții cu boală arterială periferică, accident vascular cerebral sau situații în care ar putea produce leziuni cutanate
- dispozitivele de compresie intermitentă, care pot fi aplicate pacienților în timpul operației sau pe parcursul repausului la pat și care au ca scop îmbunătățirea fluxului sanguin.

Profilaxia farmacologică

Aceasta presupune prescrierea de anticoagulante în doze mai mici decât cele terapeutice. Cel mai adesea, LMWH sunt folosite în timpul internării în spital, iar în unele cazuri – de exemplu, cele care urmează o intervenție chirurgicală abdominală importantă pentru cancer – administrarea lor este continuată pentru o perioadă de timp după externare. În doză mică, DOAC au fost aprobate pentru prevenirea TEV în urma unei intervenții chirurgicale majore de înlocuire a șoldului și a genunchiului (artroplastie), acestea fiind continuate timp de 2–5 săptămâni după operație. Deși, în mod tradițional, nu se crede că ar fi de folos în TEV, s-a descoperit că aspirina reduce riscul de tromboză venoasă după o intervenție chirurgicală majoră de înlocuire (artroplastie).

Cadranul 29.6 Scorul de evaluare a riscului de tromboembolism venos (TEV) și sângerare al Regatului Unit

Pacienți la risc de TEV

- Pacienți medicali la care se așteaptă să aibă mobilitate redusă comparativ cu normalul
- Pacienți chirurgicali

Risc de tromboză

Legat de pacient

- Cancer activ sau în tratament
- Vârstă >60 ani
- Deshidratare
- Trombofilii cunoscute
- Obezitate (indice de masă corporală >30 kg/m2)
- Una sau mai multe comorbidități medicale importante (ex. boală cardiacă, metabolică, endocrină sau respiratorie; boli infecțioase acute; boli inflamatorii)
- APP sau AHC (rudă de gradul 1) de TEV
- Terapie hormonală de înlocuire
- Terapie contraceptivă cu estrogeni
- Flebită varicoasă
- Sarcină sau <6 săptămâni postpartum

Legat de internare

- Mobilitate semnificativ redusă ≥3 zile
- Protezare de șold sau genunchi
- Fractură de șold
- Anestezie totală + durata operației >90 min
- Intervenție chirurgicală pe pelvis sau membru inferior cu anestezie totală + durata operației >60 min
- Intervenție chirurgicală de urgență cu boli inflamatorii sau intervenție pe abdomen
- Internare în secția de ATI
- Intervenție chirurgicală cu reducerea semnificativă a mobilității

Risc de sângerare

Legat de pacient

- Sângerare activă
- Coagulopatie (ex. insuficiență hepatică acută)
- Utilizare de anticoagulante cu risc crescut de sângerare (ex. warfarină cu INR>2)
- AVC acut
- Trombocitopenie (trombocite <75 × 109/L)
- Hipertensiune arterială sistolică necontrolată (≥230/120 mmHg)
- Patologii hemoragice ereditare (ex. hemofilie sau boala von Willebrand)

Legate de internare

- Intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică
- Alte proceduri cu risc mare de sângerare
- Puncție lombară/epidurală/spinală anestezică în următoarele 12 ore
- Puncție lombară/epidurală/spinală anestezică în ultimele 4 ore

INR, International Normalized Ratio.

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 89: Venous Thromboembolism in Over 16s: Reducing the Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*. NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng89.

MEDICAȚIA ANTICOAGULANTĂ

Rolul fiziologic al sistemului de coagulare este acela de a produce, rapid și local, enzima (sau serin proteaza) ***trombină***, care transformă

fibrinogenul plasmatic circulant, solubil, în fibrină insolubilă drept răspuns la o injurie vasculară, facilitând astfel hemostaza. Acest lucru se realizează printr-o serie complexă de reacții la nivelul suprafețelor celulare expuse și plachetelor activate, în care factorii de coagulare circulanți, inactivi, se activează local într-un mod secvențial și coordonat. Inițierea are loc în urma legării factorului VII circulant de factorul tisular, un receptor exprimat pe celulele subendoteliale și adventițiale ceea ce duce la producerea factorului X activat (cunoscut în mod tradițional sub denumirea de ***sistem extrinsec***, a se vedea p.371). La rândul său, acesta duce la o primă producere de trombină și amplificare ulterioară a procesului prin activarea ***sistemului intrinsec***, conducând la activarea suplimentară a factorului X și generarea trombinei.

Tromboza venoasă este caracterizată de formarea patologică, locală, a unui tromb bogat în fibrină. Medicamentele anticoagulante acționează prin inhibarea producerii și/sau a activității trombinei în diferite moduri (**Fig. 29.10** și **29.11**).

Anticoagulante injectabile

Principalele proprietăți farmacologice ale anticoagulantelor injectabile utilizate în tratamentul și prevenirea TVP sunt sintetizate în **Cadranul 29.7**.

Heparina

Heparina nu este o substanță pură, ci un amestec de polizaharide de origine biologică, cu greutăți moleculare diferite. În Marea Britanie, toate heparinele sunt derivate din procesarea mucoasei intestinale porcine. Heparinele sunt distruse în stomac fiind astfel necesară administrarea parenterală. Heparina este un anticoagulant indirect, deoarece nu acționează direct, ci prin legarea printr-o secvență pentazaharidică specifică, de antitrombina care este prezentă în mod normal în plasmă, inducând o modificare conformațională care crește activitatea inhibitoare a antitrombinei de cel puțin 1.000 de ori. Rezultatul este inhibarea mult mai rapidă a câtorva dintre factorii de coagulare activați din categoria serin proteazelor, mai ales a trombinei (factorului IIa) și a factorului Xa. Heparinele se clasifică în UFH și LMWH.

Heparina nefracționată (standard)

Timp de mai mulți ani, UFH a fost singura formă de heparină disponibilă pentru tratamentul și prevenirea TVP. În tratamentul TEV aceasta este administrată de obicei injectabil în bolus, urmată de o doză calculată în funcție de greutatea corporală în perfuzie. În practică, utilizarea acesteia este dificilă deoarece necesită monitorizarea cu regularitate a efectului asupra APTT și ajustarea ratei de perfuzie pentru a menține valoarea APTT-ului (valoarea APTT-ului probei pacientului raportată la jumătatea intervalului de valori normale) în intervalul terapeutic: de obicei o valoare a APTT-ului de 1,5–2,5 ori valoarea nivelului de control. UFH are un timp de înjumătățire scurt, de 1 oră și, dacă se impune, efectul poate fi inversat rapid cu sulfat de protamină, antidotul specific, excreția sa neavând loc la nivel renal. Aceasta prezintă un risc mic, dar semnificativ de sângerare majoră și de apariție a unei reacții adverse neobișnuite, ***trombocitopenia indusă de heparină*** (HIT, a se vedea mai jos), reacție adversă protrombotică importantă, mediată imunologic. În prezent, utilizarea sa în tratamentul TVP este în mare măsură limitată la cazuri particulare cu risc crescut, în care timpul de înjumătățire scurt, reversibilitatea și lipsa excreției renale reprezintă proprietăți favorabile. este rar utilizată pentru tromboprofilxie din cauza timpului scurt de înjumătățire, care implică administrare prin injectare subcutanată de două sau trei ori pe zi.

Heparina cu greutate moleculară mică

În prezent, LMWH sunt principalul tip de heparine care se administrează, datorită proprietăților farmacocinetice favorabile ale acestora, care le facilitează utilizarea în practica clinică. Acestea sunt produse prin degradarea chimică sau enzimatică a heparinei nefracționate, rezultând lanțuri polizaharidice mai scurte și cu greutate moleculară mai mică decât a UFH. Deoarece inhibarea trombinei de către antitrombină necesită prezența lanțurilor lungi cu cel puțin 18 zaharide, în timp ce factorul Xa este inhibat de lanțurile mai scurte, drept consecință, spre deosebire de UFH, LMWH inhibă factorul Xa într-un grad mai mare decât trombina. LMWH se administrează prin injecție subcutanată, iar activitatea maximă a fost observată la 4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al LMWH este mai lung decât cel al UFH, fiind de 4 ore. Acestea se excretă pe cale renală necesitând astfel prudență la administrarea la pacienții cu insuficiență renală.

Datorită biodisponibilității mai bune decât UFH, LMWH prezintă marele avantaj al unei administrări fixe, în doză bazată pe greutatea corporală, fără a fi necesară monitorizarea de laborator. Astfel, majoritatea pacienților cu TVP și mulți cu EP pot fi tratați prin ambulator, fără internare în spital. Alte avantaje ale LMWH față de UFH sunt reprezentate de eficiența și siguranța cel puțin cu ale acesteia, și prezența unui risc mai mic de HIT. Cu toate acestea, efectul LMWH este doar parțial reversibil prin administrare de sulfat de protamină.

Timp de mai mulți ani, pentru tratamentul standard al TVP în practica curentă s-a optat pentru administrarea unei injecții subcutanate inițiale de LMWH, în așteptarea confirmării radiologice a diagnosticului de TVP sau EP, urmată ulterior de tratament cu warfarină, care, datorită debutului lent al acțiunii, permite o anticoagulare eficientă pentru oprirea LMWH, în cel puțin 5 zile. În tot acest timp LMWH se administrează, adesea chiar de către pacient, prin injectare subcutanată o dată sau de două ori pe zi. La anumite grupuri de pacienți se preferă administrarea pe termen lung a LMWH în detrimentul anticoagulantelor orale:

- La femeile însărcinate, LMWH este utilizată în mod uzual deoarece nu traversează placenta
- La pacienți cu tromboză asociată unui cancer, LMWH sunt mai eficiente decât warfarina.

LMWH sunt de asemenea utilizate pe scară largă pentru tromboprofilaxia pacienților internați în spital sau la cei care sunt supuși unor intervenții chirurgicale, având spre deosebire de UFH avantajul unei administrări unice și risc mai scăzut de HIT. LMWH (sau un anticoagulant alternativ) pot fi utilizate, de asemenea, pentru a reduce

Cadranul 29.7 Proprietăți farmacologice ale anticoagulantelor injectabile

	Heparină nefracționată (standard)	Heparină cu greutate moleculară mică	Fondaparinux
Sursa	Biologică	Biologică	Sintetică
Greutate moleculară (Da)	3.000–30.000	2.000–9.000	1.500
Ținta (via antitrombină)	Xa = IIa	Xa > IIa	Xa
Timp de înjumătățire	1 oră	4 ore	18 ore
Monitorizare	APTT	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
Eliminare renală	Nu	(nu se utilizează de obicei)	(nu se utilizează de obicei)
Antidot	Protamină sulfat	Da	Da
		Protamină sulfat (reversibilitate parțială)	Nu există

APTT, timp de protrombină parțial activată; Da, Daltons

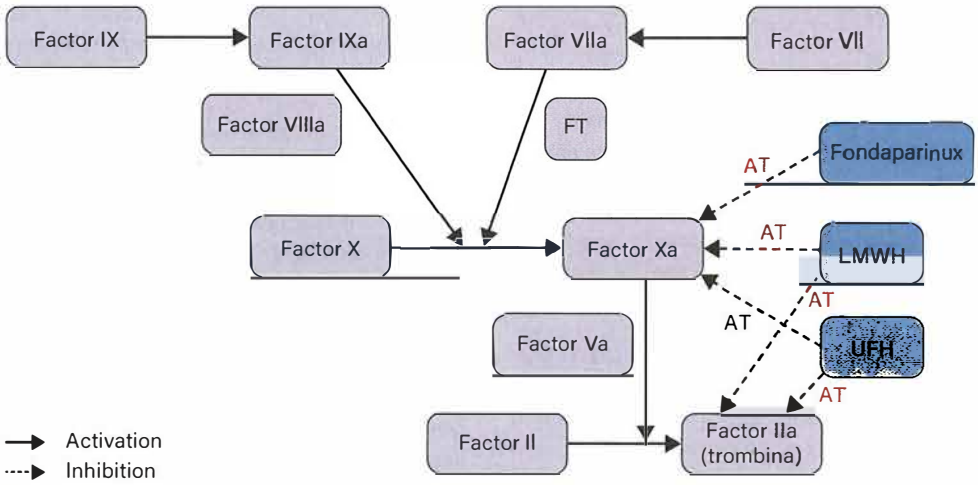


Fig. 29.10 Locurile de acțiune ale anticoagulantelor parenterale utilizate în tratamentul și prevenirea TEV. AT, antitrombină; LMWH, heparină cu greutate moleculară mică; FT, factor tisular; UFH, heparină nefracționată.

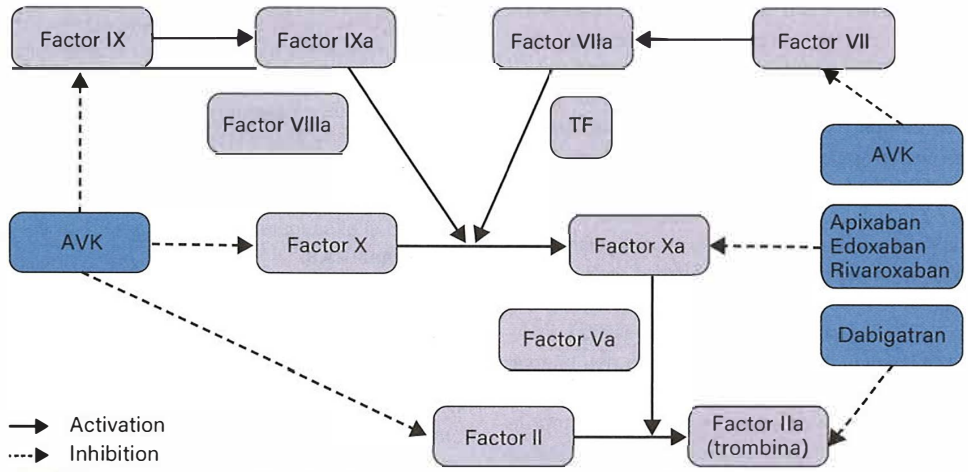


Fig. 29.11 Locurile de acțiune ale anticoagulantelor orale utilizate în tratamentul și prevenirea secundară a trombembolismului venos. TF, factor tisular; AVK, antagonist al vitaminei K, ex. warfarina.

morbiditatea și mortalitatea în sindromul coronarian acut, situație în care se administrează de obicei de două ori pe zi.

Trombocitopenia indusă de heparină

Un efect advers neobișnuit, dar important al administrării de heparină la unii pacienți este HIT. Trombocitopenia cauzează de obicei tendință la sângerare, dar cea observată în HIT este asociată cu o puternică tendință protrombotică din cauza activării atât a trombocitelor cât și a sistemului de coagulare. Reacția adversă apare de obicei la 5–14 zile de la administrarea de heparină, cu o scădere de peste 30% a numărului de trombocite care apare în decurs de 1 sau 2 zile. Trombocitopenia este de obicei ușoară până la moderată și rar se întâmplă ca trombocitele să scadă sub 20 × 10^9/L. HIT este mediată imunologic, prin dezvoltarea către organismul pacientului a unor anticorpi, imunglobuline G (IgG), la contactul cu un complex al heparinei cu factorul 4 plachetar (FP4) care se găsește și este eliberat din granulele trombocitare. În absența unui diagnostic și tratament prompte, riscul de tromboză, care poate fi atât venoasă cât și arterială, este de 50% în următoarele câteva zile. Diagnosticul se stabilește pe baza caracteristicilor clinice, completate de confirmarea de laborator a anticorpilor IgG îndreptați împotriva complexului heparină/FP4.

Dacă HIT este suspectată și/sau confirmată:

- Trebuie solicitat sfatul unui specialist
- Trebuie întrerupt orice tratament cu heparină (inclusiv cel administrat, de exemplu, pentru spălarea cateterelor)
- Reacția alergică trebuie consemnată în fișa pacientului
- Un tratament anticoagulant non-heparinic ar trebui administrat luând în considerare rata ridicată a trombozei.

Anticoagulantele alternative cel mai des utilizate în astfel de situații sunt reprezentate de ***danaparoid*** (un heparinoid), ***argatroban*** (inhibitor direct al trombinei cu administrare intravenoasă), și ***fondaparinux***. Pacienții care dezvoltă HIT nu trebuie expuși din nou la heparină pe viitor.

Fondaparinux

Spre deosebire de heparine, fondaparinux este un pentazaharid sintetic. Acesta se leagă de antitrombină, și, datorită lanțului său scurt, inhibă doar factorul Xa și nu trombina. Se administrează prin injecție subcutanată și are un timp de înjumătățire mai lung decât al heparinei, de aproximativ 18 ore. Se excretă pe cale renală și nu poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală importantă, iar efectul acestuia nu este inversat de sulfatul de protamină.

Anticoagulantele orale

Antagoniștii vitaminei K

Aceste medicamente sunt anticoagulante indirecte care inhibă etapa finală a sintezei hepatice de proteine, dependentă de vitamina K și anume: factorii de coagulare II (protrombina), VII, IX și X și a anticoagulantelor naturale produse de organism, proteina C și proteina S. Principalul antagonist al vitaminei K utilizat în Marea Britanie este ***warfarina***. Atingerea efectului anticoagulant complet durează cel puțin 5 zile, deoarece aceasta afectează doar sinteza de noi proteine; proteinele deja circulante sau complet sintetizate în hepatocite nu sunt afectate și scad în funcție de timpul lor de înjumătățire, care poate varia de la 6 ore (factorul VII) la 60 ore (protrombina). Astfel, la debutul tratamentului TVP, unde se dorește un efect anticoagulant imediat, este necesară începerea terapiei cu un anticoagulant cu acțiune rapidă precum heparina, și continuarea acestuia până când warfarina singură asigură o anticoagulare eficientă.

Efectul anticoagulant al antagoniștilor vitaminei K se evaluează prin determinarea ***timpului de protrombină (PT)***, care măsoară căile extrinsecă și comună ale sistemului de coagulare. Deoarece laboratoare diferite folosesc reactivi diferiți, cu sensibilități și intervale normale diferite pentru măsurarea PT, a fost elaborat un sistem de standardizare a evaluării gradului de anticoagulare al antagoniștilor de vitamină K. În acest sistem, PT al fiecărui pacient testat (comparat cu valoarea normală a PT în populația generală fără tratament anticoagulant) este convertit într-un raport standardizat, ***International Normalized Ratio (INR)***, ceea ce permite compararea rezultatelor obținute în diferite laboratoare cu diferite intervale țintă din cadrul trialurilor clinice, și luarea lor în calcul în practica clinică de rutină. Cu cât este mai crescut INR-ul, cu atât este mai mare intensitatea anticoagulării. Pentru majoritatea pacienților aflați sub tratament cu warfarină, valoarea țintă a INR-ului este cuprinsă între 2,0-3,0. O mică parte a pacienților – de exemplu, cei care suferă un nou episod de TEV, deși INR-ul se află în intervalul țintă – necesită o anticoagulare mai intensă, cu un nou interval țintă, cuprins între 3,0–4,0, reflectând o prelungire suplimentară a PT.

Warfarina este metabolizată pe cale hepatică și are un timp de înjumătățire de aproximativ 36 de ore. Are un indice terapeutic îngust și o varietate de interacțiuni cu factori alimentari, alcoolul și alte medicamente. Interacțiunile medicamentoase pot fi ***farmacocinetice*** sau ***farmacodinamice***. Primele care trebuie menționate sunt medicamentele care fie induc, fie inhibă metabolismul warfarinei prin sistemul citocromului P450, reducând sau crescând astfel nivelurile de warfarină și INR-ul. Celelalte interacțiuni sunt cele cu aspirina și clopidogrelul, care nu afectează nivelurile warfarinei, ci sporesc și mai mult riscul de sângerare al acesteia prin efectele lor antiplachetare. Din motive parțial genetice, există variații considerabile interindividuale, referitoare la doza necesară de warfarină pentru a obține același efect asupra INR-ului.

Monitorizarea tratamentului cu warfarină

Consecința administrării tratamentului este că, în perioada inițierii tratamentului anticoagulant cu warfarină, concomitent cu cel cu heparină, este necesară măsurarea frecventă a INR-ului (aproape zilnic), astfel încât doza de warfarină să poată fi ajustată și heparina să poată fi întreruptă atunci când valoarea INR-ului se află în intervalul țintă pentru 2 zile consecutive. După această perioadă inițială, frecvența monitorizării INR-ului poate fi redusă, dar pe termen lung, rămâne necesară cel puțin o dată la 8–12 săptămâni la pacienții al căror control INR este stabil și mai frecvent, în cazul celor cu INR instabil, pentru a permite ajustarea adecvată a dozei: prin creșterea dozei dacă INR-ul este sub țintă sau prin scăderea și/sau omiterea dozei dacă INR-ul este prea crescut.

Monitorizarea a INR-ului se efectuează de obicei, fie în cadrul clinicilor specializate pe anticoagulare, fie prin medicul de familie. Un număr mic de pacienți, pregătiți în acest sens și motivați, își măsoară singuri INR-ul, acasă, folosind coagulometre din centre de îngrijire. Pacienții care încep tratament cu warfarină trebuie să primească o consiliere completă, inclusiv informații despre necesitatea de a anunța medicul curant, înainte de a efectua proceduri invazive. Acest lucru permite luarea unor măsuri pentru a putea întrerupe tratamentul cu warfarină cu câteva zile în prealabil (din cauza timpului de înjumătățire lung) luând în considerare că aceasta trebuie înlocuită în perioada întreruperii, de exemplu, cu LMWH, care poate fi întreruptă la un moment mai apropiat de cel al procedurii, având în vedere timpul său de înjumătățire mai scurt.

Sarcina și alăptarea

În general, warfarina nu ar trebui utilizată în sarcină deoarece traversează placenta și este teratogenă între săptămânile 6 și 12 de sarcină, dar și din cauză că provoacă sângerări fetale mai târziu. Aceasta nu trece în laptele matern, fiind astfel sigură în perioada alăptării.

Riscurile tratamentului cu warfarină

Principalul risc al warfarinei este sângerarea. Majoritatea sângerărilor nu sunt majore, dar pot fi un pericol considerabil pentru pacient. Riscul unei sângerări majore este de 2% pe an, iar aproximativ 0,25% pacienți pe an vor avea o sângerare fatală, de obicei din cauza unei hemoragii intracraniene. Majoritatea sângerărilor apar atunci când INR-ul se află în intervalul terapeutic, dar cu cât crește mai mult, cu atât crește și riscul unei sângerări majore. Managementul valorilor ridicate ale INR-ului și al sângerărilor sub tratament cu warfarină este prezentat în **Cadranul 29.8**.

Anticoagulantele orale directe

DOAC, denumite și anticoagulante non-antagoniste de vitamină K (NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), sunt o clasă de anticoagulante care au modificat abordarea clinică a anticoagulării orale de la introducerea lor în jurul anului 2010. Având în vedere utilizarea lor în creștere, medicul trebuie să fie la curent cu proprietățile farmacologice ale acestora, care sunt foarte diferite de cele ale warfarinei (Cadranul 29.9). În prezent, în Marea Britanie sunt patru DOAC

Cadranul 29.8 Tratament INR-ului crescut și a sângerării cauzate de warfarină

INR >5,0, fără sângerare

1. Se oprește warfarina
2. Se reduce doza de întreținere
3. Se investighează cauza INR crescut

INR >8,0, fără sângerare sau sângerare minimă

1. Se oprește warfarina
2. Daca nu există sângerare, se administrează vitamină K 1–5 mg oral
3. Dacă există sângerare minimă, se administrează vitamină K 1–3 mg intravenos
4. Se va remăsura INR-ul în următoarele 24 ore

Sângerare majoră

1. Se oprește warfarina
2. Se va administra complex de protrombină concentrată (PCC) 25–50 u/kg sau plasmă proaspăt congelată 15 mL/kg dacă PCC nu este disponibil
3. Se va administra vitamină K 5 mg i.v.
4. Se va repeta INR după administrarea de PCC

În caz de sângerare se va căuta o cauza anatomică locală.

(Din Keeling D, Baglin T, Tait C et al. and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol 2011; 154:311–324.)

Cadranul 29.9 Proprietățile farmacologice ale anticoagulantelor orale

	Warfarină	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Țintă	II, VII, IX, X	Xa	Xa	Xa	IIa
Efect maxim	5 zile (variabil)	2 ore	2 ore	2 ore	2 ore
Timp de înjumătățire aproximativ	40 ore	12 ore	12 ore	9 ore	15 ore
Eliminare renală	Nu	25%	50%	33%	80%
Interacțiuni medicamentoase	Multiple	P-gp 3A4	P-gp	P-gp 3A4	P-gp
Interacțiuni cu dietă/alcool	Da	Nu	Nu	Nu[a]	Nu
Monitorizare	Da	Nu	Nu	Nu	Nu
Analiză	INR	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa	Timp de trombină diluată
Antidot	Vitamină K PCC	Andexanet (nu e autorizat)	Andexanet (nu e autorizat)	Andexanet (nu e autorizat)	Idarucizumab

[a]Rivaroxaban ar trebui consumat cu alimente pentru a îi crește biodisponibilitatea.

autorizate pentru tratamentul TVP: trei (apixaban, edoxaban și rivaroxaban) sunt inhibitori ai factorului Xa și unul (dabigatran) este inhibitor al factorului IIa (trombină). Spre deosebire de heparină și warfarină, acestea inhibă direct substraturile lor țintă. Toate se administrează pe cale orală, iar nivelurile lor maxime sunt observate la aproximativ 2 ore după ingestie.

- Au un indice terapeutic mai larg decât warfarina.
- Nu prezintă interacțiuni cu factori alimentari sau alcoolul.
- Prezintă interacțiuni limitate (în comparație cu warfarina) cu alte medicamente.
- Pot fi administrate în doză fixă fără monitorizare-un avantaj clinic major.
- Sunt eliminate variabil, pe cale renală și au un timp de înjumătățire de 12 ore.

Trialurile clinice au arătat că sunt la fel de eficiente ca heparina și warfarina în tratamentul și prevenirea secundară a TVP. Per global, acestea prezintă un risc similar sau mai scăzut de sângerare majoră, cu un risc redus de hemoragie intracraniană, parțial contrabalansate de un risc crescut de hemoragie gastrointestinală.

Utilizarea lor în tratamentul acut al TEV a fost deja menționată. Asocierea dintre eficacitate, siguranță, administrarea simplificată și evitarea monitorizării a dus la o creștere rapidă a utilizării DOAC pentru tratamentul TEV și prevenirea secundară.

Situații speciale

DOAC traversează placenta și nu ar trebui folosite de femeile însărcinate sau de cele care încearcă să conceapă. Nu trebuie utilizate nici în timpul alăptării. Inhibitorii factorului Xa sunt aprobați pentru tratamentul TEV până la un clearance de 15 mL/min, însă datele sunt încă limitate în cazul pacienților cu un clearance al creatininei mai mic de 30 mL/min, limita inferioară pentru dabigatran. Interacțiunile semnificative cu anumite medicamente precum inhibitorii de proteaze și multe antiepileptice împiedică administrarea lor la anumiți pacienți. De asemenea, sunt contraindicate și la pacienți care au suferit înlocuire mecanică a valvelor cardiace sau cu stenoză mitrală moderată sau severă. Trialurile recente, sugerează ca DOAC sunt la fel de eficiente ca LMWH în tratamentul trombozei asociate unui cancer. Cu toate acestea, DOAC cresc riscul de sângerare gastrointestinală, iar LMWH rămâne opțiunea de preferat la pacienții cu cancer, unde acesta este un risc.

Tratamentul sângerării la pacienții sub tratament cu DOAC

În cazul apariției unei ***hemoragii majore*** sub tratament cu DOAC, Tratamentul ar trebui, în general, să urmărească principii stabilite:

- Administrarea DOAC trebuie oprită
- Tratamentul suportiv, ex. cu lichide administrate intravenos și componente ale sângelui, cum ar fi masa eritrocitară, ar trebui administrat după caz
- Trebuie luată în considerare efectuarea unei intervenții specifice de specialitate, ex. endoscopia.

În cazul unei sângerări ***care poate pune viața în pericol***, antidoturile specifice pot fi opțiuni suplimentare. În cazul dabigatranului, un anticorp monoclonal, ***idarucizumab***, care se leagă rapid de dabigatran și antagonizează complet efectul, este în prezent, disponibil pe scară largă. Antidotul pentru inhibitorii factorului Xa, ***andexanet alfa***, este în prezent în curs de evaluare clinică.

Important!

Platforma online rezidentiat.com oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Elsebale MAT, van Es N, Langston A et al. Anticoagulantele orale directe la pacienți cu trombembolism venos și trombofilie: un rezumat sistematic și meta-analiză. *J Thromb Haemost* 2019; 17:645–656.
Greinacher A. Trombocitopenia indusă de heparină. *N Engl J Med* 2015; 373:252–261.
Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J et al. Farmacologia anticoagulantelor utilizate în tratamentul trombembolismului venos. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:15–31.

30 Cardiologie

Nicholas H. Bunce, Robin Ray, Hitesh Patel

Abilități clinice pentru cardiologie 1020
Anatomia, fiziologia și embriologia cardiacă 1023
Abordarea clinică a pacientului cu boală cardiacă 1028
Examinarea sistemului cardiovascular 1029
Investigații paraclinice 1032
Proceduri terapeutice 1045
Aritmiile cardiace 1051
Bradicardiile și tulburările de conducere 1052
Bradicardia 1052
Tulburările de conducere 1053
Tahicardiile supraventriculare 1057
Tahicardiile dependente de nodul atrioventricular 1057
Tahiaritmiile atriale 1059
Fibrilația atrială 1059
Aritmiile ventriculare 1063
Insuficiența cardiacă 1069
Boala coronariană 1079
Angina 1081
Sindroamele coronariene acute 1084
NSTEMI și angina instabilă 1085
Infarctul miocardic cu supra-denivelare de segment ST (STEMI) 1088
Valvulopatii 1091
Endocardita infecțioasă 1103
Bolile cardiace congenitale 1107
Sindromul Marfan 1113
Bolile cardiace de cauză pulmonară 1115
Hipertensiunea pulmonară 1115
Bolile miocardului și endocardului 1117
Tumorile cardiace 1117
Bolile miocardului 1118
Bolile pericardului 1125
Boala vasculară periferică 1128
Boala arterială periferică 1128
Ischemia membrelor 1128
Anevrismele 1129
Boala venoasă perifferică 1132

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Bolile cardiace rămân cea mai frecventă cauză de deces în țările dezvoltate și a treia cauză de deces în țările în curs de dezvoltare. Limitarea impactului acestei probleme necesită o colaborare îndeaproape între medicii generaliști, medicii clinicieni, medicii specialiști și ale altor specialități implicate în oferirea de servicii de sănătate, care să se bazeze pe scăderea ratei fumatului, dietă echilibrată, exercițiu fizic și tratamentul adecvat al hipertensiunii arteriale (Cap. 31) și a dislipidemiei (Cap. 24).

În mediul extraspitalicesc, trebuie evaluați pacienții cu boli cardiace stabile (ex. durere toracică de efort, palpitații sau edeme periferice), iar cei cu boală cardiacă constituită trebuie urmăriți pentru a optimiza schimbarea stilului de viață și a titra medicamentele.

Majoritatea cardiologilor sunt antrenați în diferite tehnici intervenționale (ex. cardioversie, angiografie coronariană sau implantarea de pacemaker) și lucrează îndeaproape cu chirugii cardiaci. Cardiologii de asemenea tratează și urgențele cardiace (ex. sindroame coronariene acute) în cadrul unităților coronariene.

Aptitudini esențiale în cardiologie sunt:

- tratamentul de rutină al urgențelor cardiace, inclusiv sindroame coronariene acute și tulburări de ritm cardiac amenințătoare de viață
- înțelegerea importanței reducerii riscului cardiovascular și tratamentului bolilor cardiace cornice, cum ar fi insuficiența cardiacă sau fibrilația atrială.
- siguranța în interpretarea electrocardiogramelor (ECG) și rapoartelor de ecocardiografie și înțelegerea rolului diferitelor forme de intervenții cardiace invazive.

Cardiologia poate fi cel mai bine învățată din ambulatorul de cardiologie, evaluarea pacienților din secțiile de terapie coronariană, urmărind procedurile intervenționale cum ar fi angiografiile coronariene sau cardioversiile și observând pacienții în comunitate în cadrul cabinetelor medicilor generaliști.

ABILITĂȚI CLINICE PENTRU CARDIOLOGIE

Anamneza

O anamneză cardiologică completă include informații detaliate despre simptomele relevante și factorii de risc pentru boala cardiacă și este țintită pe cauza care a generat simptomele. Este durerea toracică a pacientului de origine cardiacă? Este dispneea mai degrabă cauzată de insuficiența cardiacă, boala pulmonară sau de altă natură? O descriere mai în detaliu asupra modului de efectuare a anamnezei în bolile cardiace va fi efectuată la pagina 1028, iar **Cadranul 30.1** indică o metodologie pentru ca informațiile relevante să fie obținute sistematic.

Cadranul 30.1 Anamneza în bolile cardiace

Simptome

Durerea toracică

Gândire anatomică despre tipul de durere produs de o anumită afecțiune în diferitele structuri din torace:

- *Inima* – centrală, ca o strângere sau zdrobire, iradiază în brațul stâng sau mandibulă, asociată cu transpirații sau greață
- *Pericardul* – central, caracter ascuțit, retrosternal, poate iradia în spate, accentuare la ridicarea în ortostatism, asociată cu simptome virale sau anumite medicamente
- *Esofagul* – central, arsură sau strângere, agravată de clinostatism, accentuată post prandial, asociată cu eructații, discomfort epigastric sau gust modificat
- *Pleura* – localizată și frecvent periferică, ascuțită, agravată de inspirul profund sau tuse, asociată cu tuse reflexă, dispnee sau hemoptizie
- *Musculoscheletală* – frecvent localizată, intermitentă, legată de mișcare, posibil eveniment declanșator (ex. mișcare excesivă), reprodusă prin palpare sau mișcare

Dispneea

A se cuantifica severitatea (a se vedea Cadranul 30.23) și cauza probabilă:

- *Boli cardiace* – agravată de clinostatism, episoade de dispnee paroxistică nocturnă, edeme periferice
- *Boli pulmonare* – asociate cu simptome respiratorii (ex. tuse, wheezing, durere pleuritică sau hemoptizie

Palpitații

De obicei sunt episodice. Este necesară identificarea următoarelor:

- *Natura simptomelor* – rapide sau lente, senzație de „bătaie scăpată", asociate cu durere toracică sau constricție, dispnee sau amețeli
- *Tiparul simptomelor* – durata, frecvența atacurilor, asocierea cu exercițiu fizic, consumul de cafeină sau alcool
- *Severitatea simptomelor* – amețeală, presincopă sau pierderea stării de conștiență

Vertij sau colaps

Este necesară o anamneză completă asupra evenimentului, ideal ar fi să fie corelată cu relatarea unui martor dacă a existat pierderea stării de conștiență, pentru a diagnostica cauza probabilă:

- *Sincopă vasovagală tipică* – boală intercurentă sau deshidratare, medicație antihipertensivă, emoție sau efort fizic intens, precedate de simptome presincopale, recuperare rapidă
- *Sincopă posibil de cauză cardiacă* (disrtimii maligne sau boală valvulară) – precedată de durere toracică sau palpitații, pierdere bruscă de conștiență, lipsa unei explicații alternative pentru episod, istoric familial de colaps sau moarte subită
- *Sincopă posibil de cauză neurologică* – aură neurologică, mișcări anormale, incontinență urinară, leziuni ale limbii prin mușcare, fază post ictală

Factori de risc

- *Boală cardiovasculară preexistentă* – a se identifica sau a se cauta investigații sau intervenții anterioare
- *Fumatul* – cuantificat în pachete/an
- *Diabetul zaharat* – vechimea bolii, gradul de control glicemic
- *Hipertensiunea arterială* – vechimea bolii, gradul de control al valorilor tensionale, numărul de medicamente necesare pentru controlul tensiunii
- *Hiperlipidemia*
- *Boli inflamatorii cronice*
- *Istoric familial de boală cardiovasculară la vârste tinere*
- *Consumul de cocaină*

Statusul de performanță și gradul de handicap

- *Condiții de viață și depre locuință* – unde locuiește pacientul și cu cine
- *Activitatea fizică* – este complet activ, limitat de simptomatologie, este limitat de simptomologie în a pleca din casă, scaun rulant, pat?
- *Cuantificarea simptomelor* – durerea toracică sau dispneea (a se încerca de a cuantifica – cât de mult pot merge, pot urca un etaj?)
- *Nivelul de îngrijire* – de la independență totală până la vizite intermitente ale personalului specializat de îngriire sau azil sau îngrijire permanentă

Examinarea

Multe caracteristici ale bolilor cardiovasculare pot fi evidențiate în cadrul examinării fizice (a se vedea imaginea de pe pagina următoare). Acestea includ:

- Semne despre boli cardiace amenințătoare de viață ce necesita resuscitare imediată: șoc, aritmii/disritmii, edem pulmonar acut
- Semne despre boli de fond care contribuie la bolile cardiovasculare (ex. hiperlipidemia, sindromul Marfan)
- Semne de insuficiență cardiacă
- Sufluri și semne specifice asociate cu forme particulare de boală cardiacă valvulară

Interpretarea ECG

ECG este o investigatie uzuală esențială, efectuată la patul pacientului, la toți pacienții cu boală cardiacă. O evaluare sistematică și cunoștințele care stau la baza interpretării se vor regăsi începând cu pagina 1033, iar în **Cadranul 30.2** se regăsește evaluarea sistematică a ECG care să se asigure că eventualele anomalii nu sunt scăpate.

Cadranul 30.2 Abordarea sistematică a interpretării ECG

Pasul 1: Evaluare preliminară

- Este pacientul corect?
- Data și ora sunt corecte?
- Viteza standard (25 mm/sec)?
- Amplitudinea standard (10 mm/mV)?

Pasul 2: Structura cardiacă

- Axul (deviație axială stângă dacă <-30°; deviație axială dreaptă dacă >90°)?
- Hipertrofie ventriculară stângă (diferite criterii, a se vedea Fig. 30.79)?
- Semne de hipertrofie atrială?

Pasul 3: Frecvența cardiacă și ritmul

- Frecvența cardiacă?
- Regulată sau neregulată?
- Ritm sinusal (P-QRS-T)?
- Întârzierea conducerii nodului atrioventricular (durata intervalului PR ar trebui să fie 120–200 ms)?
- Întârzierea conducerii ventriculare (durata complexului QRS ar trebui să fie <120 ms)?
- Întârzierea repolarizării ventriculare (intervalul QTc ar trebui să fie <450 ms)?

Pasul 4: Ischemia

- Caracteristicile includ:
  - Unde Q
  - Supradenivelare segment ST sau subdenivelare segment ST
  - Inversarea undelor T
- Teritorii anatomice:
  - Anterior (V_1/V_2)
  - Septal (V_3/V_4)
  - Lateral (V_5/V_6)
  - Interior (II, III, AVF)
  - Lateral înalt (I, AVL)

Pasul 5: Caracteristici globale

- Pericardită (supradenivelare „în șa" globală a segmentului ST)?
- Diselectrolitemii ex. hiperpotasemie (unde T înalte)
- Pre-excitare (complexe QRS tipice)
- Cauze mai rare de anomalii globale sunt hipotermia, boala tiroidiană și efecte ale medicamentelor.

Examinare

Examen general
Dispnee
Poziția - ortostatism?
Culoare - cianozat
(centrală)
- paloare
- eritem malar
(stenoză mitrală)
Durere
Obezitate/cașexie
Semne ale altor afecțiuni, ex. sindrom Marfan
Temperatura
Transpirații

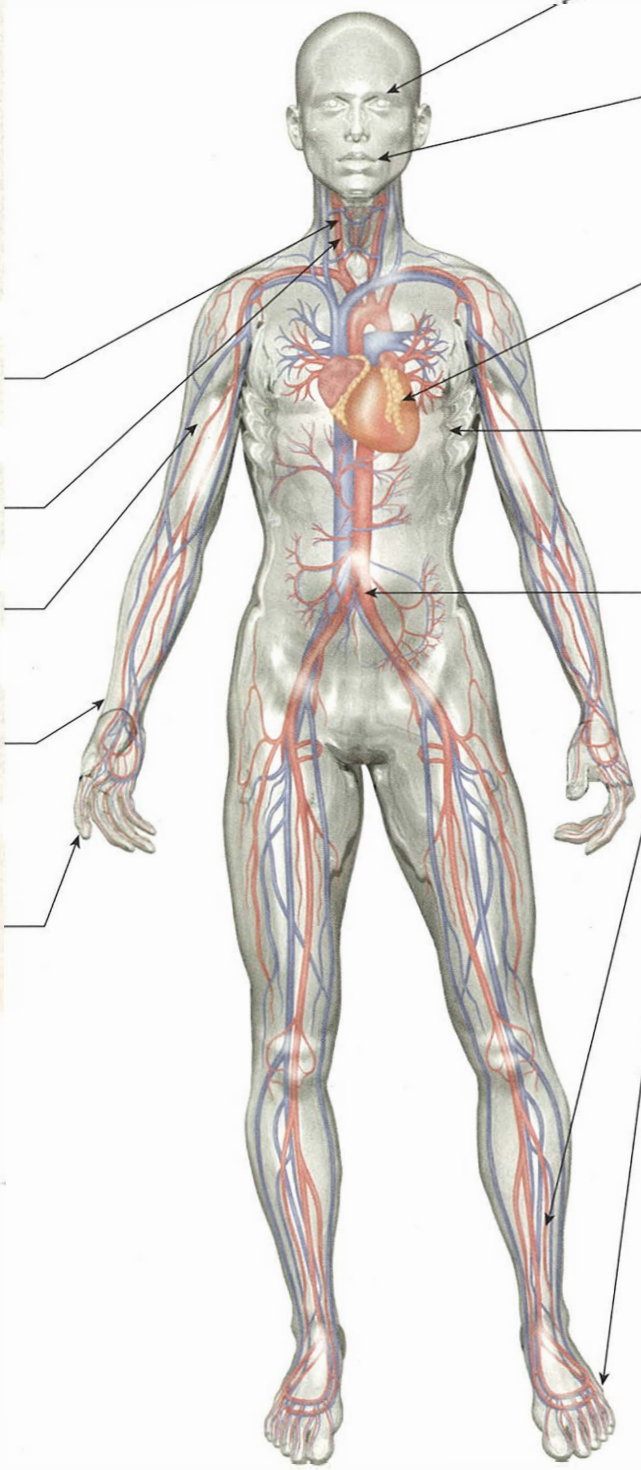
Pulsații ale venelor jugulare
Înălțime
Aspect

Pulsul carotidian
- Aspect
- Suflu

Tensiunea arterială

Pulsul la artera radială
Frecvența cardiacă
Ritmul
Volumul

Mâinile
Hemoragii în așchie
Clubbing
Cianoză periferică
Xantoame tendinoase (hiperlipidemie)



Xantelasmă

Gura
Igiena orală
Dentiție deficitară

Zona precordială
Inspecție - a se căuta cicatrici
Palpare - apexul
- murmur
- palpitații
Auscultația
- sunete supraadăugate
- sufluri

Torace
Raluri crepitante bazale

Abdomen
Hepatomegalie (pulsatil în regurgitarea tricuspidiană)
Ascită
Anevrism aortic

Gambe
Edeme
A se căuta pulsurile periferice

Picioare
A se căuta ischemia
- A se căuta pulsurile
- Temperatura
Erupție vasculitică

Hemoragii în așchie

Endocardita infecțioasă, embolizare septică

(Din Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd edn. St. Louis, Mosby; 2000, cu permisiune.)

Cadranul 30.3 Afecțiuni principale și obiective de învățare în cardiologie

Afecțiunea	Contactul cu pacientul	Obiective adiționale de învățare	Medicația
Urgențe			
Sindroame coronariene acute (vezi p. 1084)	Unitate coronariană	Interpretare ECG Observarea unei angiografii coronariane Cursuri de reabilitare cardiacă	Aspirină Tienopiridine Heparine Inhibitori de Gp 2b/3A
Edem pulmonar acut (p. 1076)	Unitate coronariană	Interpretare radiografii toracice Observarea utilizării CPAP	Furosemid Nitrați Morfină Dobutamină Milrinonă
Bloc atrioventricular de grad înalt simptomatic (p. 1053)	Unitate coronariană	Intrepretarea ECG Observarea implantarii unui pacemaker definitiv/temporar	Atropină Isoprenalină Adrenalină
Tahicardie ventriculară/ fibrilație ventriculară (p. 1063)	Unitate coronariană Echipa multidisciplinară Observarea echipei de resuscitare	Intrepretare ECG Observarea defibrilării cu curent direct Observarea implantării unui defibrilator implantabil	Amiodaronă Lidocaină Mexiletină
Tamponadă/ efuzie pericardică (p. 1126)	Unitate coronariană	Aspecte ecocardiografice Observarea inserției drenajului pericardic	
Non-urgențe			
Angina pectorala (p. 1081)	Clinică de durere toracică Clinică de cardiologie Echipa multidisciplinară	Observarea ecocardiografiei de stres angiografia coronariana CT, explorari cu radionuclizi, angiografie coronariana	Beta blocante Blocante ale canalelor de calciu nitrați Activatoare ale canalelor de calciu Ivabradină Ranolazină
Fibrilația atrială/flutter (p. 1059)	Clinică de cardiologie	Interpretarea ECG Observarea cardioversiei electrice Observarea ecografiei transesofagiene Observarea ablației pe cateter	Betablocante Blocante ale canalelor de calciu Digoxin Warfarină Anticoagulante orale directe Flecainidă Sotalol Amiodarină
Insuficiența cardiacă congestivă (p. 1071)	Clinică de insuficiență cardiacă Clinică de insuficiență cardiacă în comunitate sub coordonare personal mediu Echipă multidisciplinară	Observarea ecocardiografiei transtoracice	Betablocante Inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei Blocanți ai receptorilor de aldosteron Inhibitori ai receptorilor de angiotensină-neprilisină Blocanți ai receptorilor de angiotensină II Diuretice Nitrați Hidralazină
Boala valvulară (p. 1091)	Clinică de cardiologie Clinici specializate în boli valvulare Unități de cardiologie specializate în tratatrea endocarditei infecțioase	Observarea de ecocardiografii de stres, ecografii transesofagiene și transtoracice pentru evaluarea bolii valvulare	Diuretice Vasodilatatoare Antibiotice (în caz de endocardită infecțioasă)
Hipertensiunea/dislipidemia (Cap. 24)	Clinică de cardiologie Clinică de hipertensiune Clinică de dislipidemie	Participarea în cadrul unor clinici pentru modificările stilului de viață bazate pe dietă, exercițiu fizic și renunțarea la fumat	locante ale canalelor de calciu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei Blocante ale receptorilor de angiotensină Blocante ale receptorilor de aldosteron Diuretice tiazidice Alfablocante Betablocante Statine Ezetimib Fibrați Inhibitori de PCSK9

CCU, coronary care unit; CPAP, continuous positive airways pressure; MDT, multidisciplinary team meeting; PCSK9, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

ANATOMIA, FIZIOLOGIA ŞI EMBRIOLOGIA CARDIACĂ

Celulele miocardice constituie 75% din masa cardiacă, dar reprezintă doar 25% din numărul celulelor cardiace. Aceste celule sunt construite să asigure două funcții fundamentale: inițierea și conducerea impulsurilor electrice și contracţia inimii. Deși majoritatea celulelor sunt capabile să îndeplinească ambele funcții, marea majoritate sunt celule cu funcție predominant contractilă (miocite) și un număr mic de celule sunt proiectate ca celule electrice. Cele din urmă formează așa numitul sistem conductor al inimii și nu sunt celule nervoase, ci miocite modificate cărora le lipsesc miofibrilele. Aceste celule au capacitatea de a genera impulsuri electrice, care sunt ulterior conduse spre miocite, inițiind contracția printr-un proces numit cuplajul excitare–contracție. Frecvența generării impusurilor electrice și forța contracției miocardice sunt modificate de numeroși factori, inclusiv controlul nervos autonom și întinderea musculară.

Trei artere coronare epicardice asigura perfuzia sanguina a miocardului și un sistem și mai complex de vene asigură drenajul. În fața unor fluctuații continue de presiune sanguină, vasele de sânge, în special cele din circulația cerebrală, mențin perfuzia tisulară constantă printr-un proces numit ***„autoreglare"***; controlul vascular este totuși complex, implicând suplimentar și mecanisme locale sau centrale.

Sistemul de conducere al inimii

Nodul sinusal (nodul sinoatrial)

Nodul sinusal (NS) este o structură complexă, fusiformă, localizată pe peretele lateral, versantul epicardic a joncțiunii dintre vena cavă superioară şi atriul drept (**Fig. 30.1**). Fiziologic, el generează impulsuri automat prin depolarizare spontană a membranelor la o frecvență mai mare decât a celorlalte celule cardiace. Nodul sinusal este așadar ***pacemakerul natural al inimii***.

Un număr de factori sunt responsabili de declinul spontan al potențialului de membrană al nodului sinusal (potențialul de pacemaker), cel mai semnificativ dintre ele fiind un influx mic de ioni de sodiu intracelular. Acest curent de sodiu are două componente: curentul intracelular de fond (I_b) și curentul „funny" (I_f) (sau curentul de pacemaker) (**Fig. 30.2**). Termenul de curent „funny" denotă un flux ionic prin canale activate în celule ***hiperpolarizate*** (–60 mV sau mai mult) spre deosebire de alte canale voltaj dependente sau timp dependente care sunt activate de ***depolarizare***. Frecvența de depolarizare a nodului sinusal este modulată de tonusul autonom (controlul nervos simpatic şi parasimpatic), întindere, temperatură, hipoxie, pH-ul sanguin și răspunde la alte influențe hormonale (ex. tri-iodotironina și serotonina).

Potențialele de acțiune de la nivelul miocitelir atriale si ventriculare

Potențialele de acțiune din nodul sinusal declanșează depolarizarea miocitelor atriale și ulterior ale miocitelor ventriculare. Aceste celule (a se vedea **Fig. 30.2**) au un potențial de acțiune diferit de cele din nodul sinusal. Potențialul lor membranar de acțiune este o consecință a unui flux mic de ioni de potasiu spre interiorul celulei prin canalele rectificatoare (inward rectifier channels) (I_{Ki}); în această etapă canalele de sodiu și calciu sunt închise. Unda potențialului de acțiune declanșează deschiderea canalelor de sodiu voltaj dependente, rapide, autoactivate, rezultând o depolarizare rapidă, bruscă (spike). Următoarea etapă presupune o repolarizare parțială a membranei prin activarea canalelor de potasiu tranzitorii spre exterior (transient outward).

Faza de platou care urmează este specifică miocitelor şi rezultă dintr-un flux mic, dar susținut al curentului de calciu spre interiorul celulei prin canalele de calciul tipul L (I_{CaL}) ce durează 200–400 ms. Acest influx de calciu este cauzat de o creștere combinată a permeabilităţii celulei, în special a permeabilității sarcolemei pentru calciu (a se vedea **Fig. 30.3**). Această fază de platou (sau perioadă refractară) în cadrul potențialului de acțiune miocitar previne reactivarea precoce a miocitelor şi determină direct forţa contracţiei. Inactivarea graduală a canalelor de calciu activează curentul rectificator tardiv de potasiu (I_K), repolarizând membrana celulară. Țesutul atrial este activat din aproape în aproape, dar odată ce unda de depolarizare ajunge la țesutul fibros, izolator dintre atrii si ventriculi, aceasta se stinge. Există controverse dacă impusurile de la nodul sinusal (NS) sunt conduse prin căi de conducere specializate în atrii sau prin miocardul atrial de lucru.

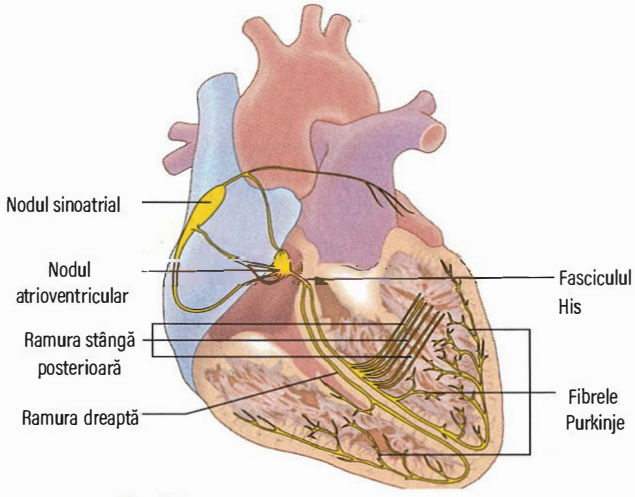


Fig. 30.1 Sistemul excitoconductor al inimii.

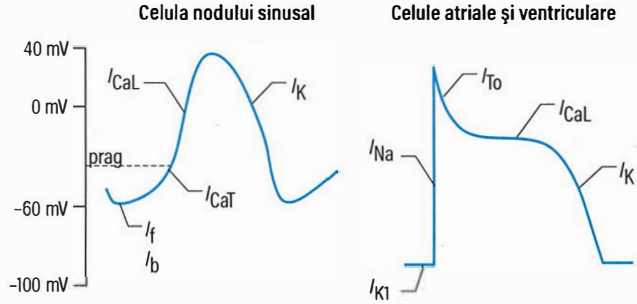


Fig. 30.2 Potențialele de acțiune miocardice. I_b, curentul bazal de intrare de sodiu; I_{CaL}, canalul de calciu (tip L) cu durată lungă; I_{CaT}, canalul de calciu tranzitor (tip T); I_f, curentul „funny"; I_K, curentul tardiv rectificator de potasiu; I_{K1}, curentul de intrare rectificator de potasiu; I_{Na}, curentul intern de sodiu; I_{To}, curentul tranzitor de ieșire de potasiut.

Nodul atrioventricular, fasciculul His și fibrele Purkinje

Depolarizarea atrială continuă să fie condusă încet spre nodul atrioventricular (NAV). Această structură în forma de bob de fasole, mică, este localizată imediat sub endocardul atrial drept în interiorul septului interatrial, în porțiunea inferioară. NAV se continuă cu fasciculul His, care pătrunde prin inelul fibros și conduce impusurile cardiace rapid spre ventriculi. Fasciculul His ajunge în vârful septului interventricular și se bifurcă în două ramuri dreaptă, respectiv stângă.

Ramura dreaptă continuă în lungul marginii drepte a septului interventricular până spre apex; de aici se desparte și radiază prin formarea rețelei Purkinje, ce se întinde prin tot subendocardul ventriculului drept. ***Ramura stângă principală*** este o structură scurtă, ce se împarte în mai multe fascicule pe marginea stângă a septului interventricular. Aceste fascicule pot fi împărtite într-un grup antero-superior (hemifasciculul anterior) și un grup postero-inferior (hemifasciculul posterior).

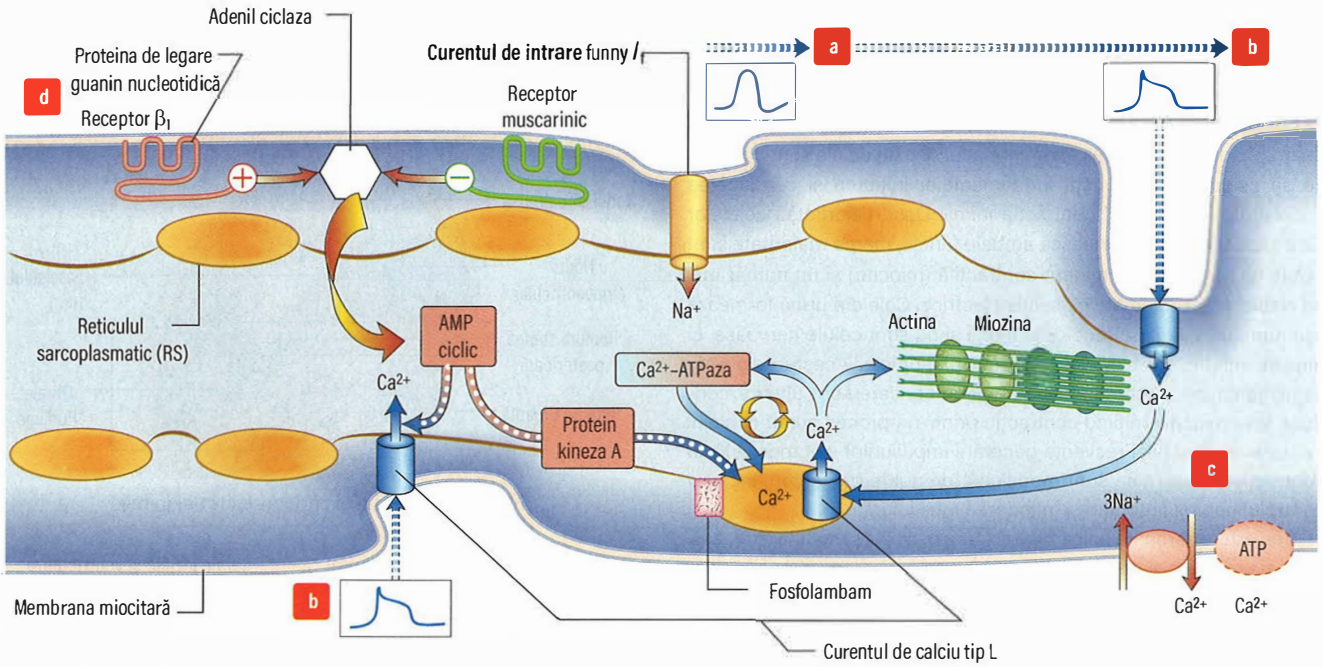


Fig. 30.3 Ciclul cardiac „complet". (a) *Depolarizarea spontană* în celulele nodului sinusal, datorită influxului de sodiu (Na) prin curentul „funny" generează potențialul de „pacemaker". (b) Acesta activează alte miocite atriale și ventriculare, declanșând *potențiale de acțiune* și activând canalele de calciu tipul L (Ca) de pe suprafață și la nivelul membranei tubulilor transversi (sus și jos în imagine). (c) *Influxul de Ca* rezultat acționează pe canalele eliberatoare de Ca^{2+}, calciu activate (RyR2) de la nivelul reticulului sarcoplasmatic (SR), ceea ce determină eliberarea apoi a calciului stocat, ce acționează pe filamentele de actină și miozină și determină contracția. Pompele de recaptare a Ca^{2+} de la nivelul SR sunt reglate de fosfolambam, restabilind depozitele; alte pompe elimină Ca^{2+} din celulă. (d) Inputul autonomic are fie un efect cronotrop/inotrop direct (receptori β_1) sau un efect cronotrop/inotrop negativ (receptori muscarinici). AMP, adenozin monofosfat; ATP, adenozintrifosfat..

Hemifasciculul anterior asigură fibrele Purkinje subendocardice pentru zona anterioară și superioară a ventriculului stâng, iar hemifasciculul posterior-inferior asigură inervarea pentru zonele inferioare și posterioare ale ventriculului stâng. Conducerea impusului prin NAV este lentă și depinde de potențialele de acțiune, în principal fiind produs de un flux transmembranar lent de calciu. În atrii, ventriculi și sistemul His-Purkinje, conducerea este rapidă și este cauzată de potentialele de acțiune generate de difuzia rapidă transmembranară de sodiu.

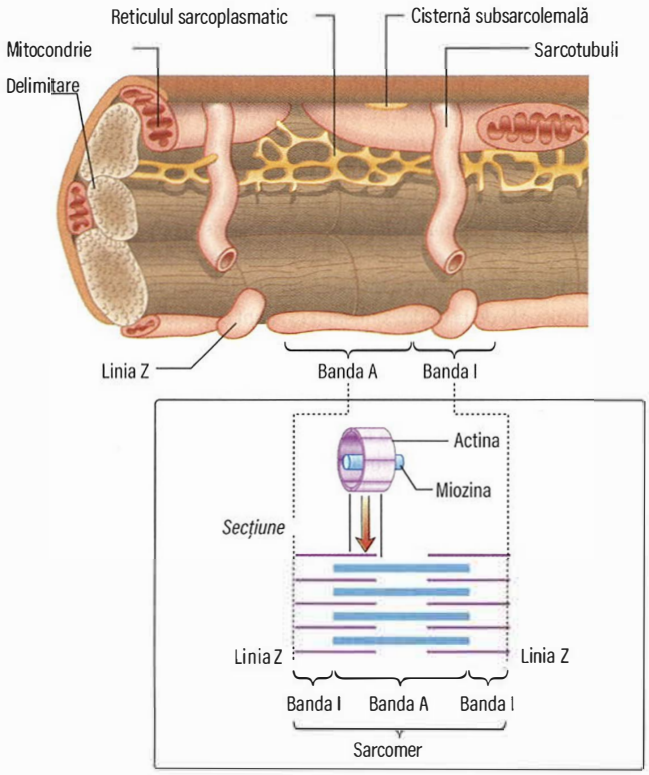


Fig. 30.4 Structura unei miofibrile dintr-un miocit. Miofibrilele sunt formate dintr-o serie de sarcomere unite la nivelul liniei Z.

Baza celulară a cuplajului contracție-excitație-contracție miocardic

Fiecare miocit are o lungime de aproximativ 100 μm, se ramifică și se întrepătrunde cu celulele adiacente. Un disc intercalat permite conducerea electrică la celulele adiacente. Miocitele conțin mănunchiuri de miofibrile paralele. Fiecare miofibrilă este alcătuită dintr-o serie de sarcomere (**Fig. 30.4**). Un sarcomer (unitatea structurală de bază a contracției) este delimitat prin două linii Z transverse, fiecare linie având atașată perpendicular un filament de actină. Filamentele de actină de la fiecare capăt de linie Z se suprapun cu filamente mai groase proteice paralele numite filamente de miozină. Filamentele de actină și miozină sunt atașate unele de celelalte prin punți ce conțin adenozin trifosfatază (ATP-aza), care degradează adenozin trifosfatul (ATP) pentru a genera energia necesară contracției.

Două lanțuri de molecule de actină formează o structură helicoidală cu o altă moleculă, tropomiozina, în șanturile create de helixul de actină; o altă moleculă, troponina, este atașată la fiecare a șaptea moleculă de actină. În timpul contracției cardiace, lungimea monofilamentelor de actină și miozină nu se modifică, ci filamentele de actină gliseaza în lungul filamentelor de miozină atunci când ATP-aza rupe o legatură de ATP cu încărcare energetică mare. Pentru a asigura ATP, miocitul (care de altfel nu se oprește din metabolism) are o densitate mare mitocondrială (35% din volumul celular). Pe măsura ce ionii de calciu se leagă de troponina C, activitatea troponinei I este inhibată,

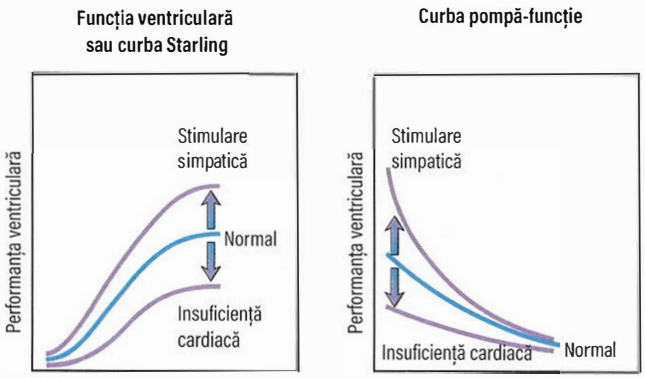


Fig. 30.5 Mecanismul Frank–Starling. Efectul asupra contracției ventriculare în cazul alterării presiunilor de umplere și a impedanței vasculare într-o inimă normală, cu insuficiență cardiacă și în cazul stimuării simpatice.

fapt ce induce o modificare conformațională a tropomiozinei. Acest eveninment deblochează situl activ dintre actină și miozină permitând inițierea contracției.

Calciul este disponibil din timpul fazei de platou a potențialului de acțiune, când ionii de calciu intră în celulă și sunt mobilizați din reticulul sarcoplasmatic (RS) prin canalul eliberator de calciu al receptorul de rianodină (RyR2, ryanodine receptor calcium release channel, a se vedea pagina 1121). Activitatea RyR2 este reglată prin proteina calstabina-2 și oxidul nitric. Forța contracției miocardice (inotropismul) este așadar reglată prin influxul ionilor de calciu în celulă prin canalele de calciu (**Fig. 30.3**). Canalele de calciu T (tranzitorii) se deschid când mușchiul este mai depolarizat, în timp ce canalele de calciu L (long lasting) necesită depolarizare mai puțină. Gradul până la care sarcomerul se scurtează determină volumul bătaie ventricular, fiind maximal scurtat ca răspuns la agenți inotropi puternici sau exercițiu fizic foarte intens.

Legea Starling

Funcția contractilă a unei zone izolate de țesut cardiac poate fi descrisă ca relația dintre viteza contracției musculare, sarcina care este deplasată de contracția musculară și gradul de întindere al mușchiului de dinaintea contracției. La fel ca în cazul altor tipuri de mușchi, viteza contracției țesutului miocardic este redusă prin creșterea sarcinii împotriva căreia trebuie să acționeze țesutul care se contractă. Totuși, într-o inimă normală, fără insuficiență cardiacă, întinderea miocardului îmbunătățește relația dintre forță și contracției (**Fig. 30.5**).

Acest fenomen a fost descris în inima normală ca și o creștere a volumului bătaie (performanța ventriculară) cu creșterea volumui diastolic (presarcina) și este cunoscut ca „legea Starling a inimii" sau „mecanismul Frank–Starling". A fost ulterior transpus în indici mai relevanți din punct de vedere clinic. Așadar, lucrul mecanic contractil (presiunea aortică × volumul bătaie) crește pe măsură ce volumul telediastolic crește. Concomitent, între anumite limite, debitul cardiac crește pe măsură ce presiunea capilară pulmonară blocată crește. Această relație clinică este descrisă de curba funcțională ventriculară (vezi **Fig. 30.5**), care arată și efectul stimulării simpatice.

Inervația miocardică

Stimularea adrenergică asigură inervația fibrelor musculare atriale și ventriculare, cât și a sistemului de conducere. Receptorii beta$_1$ predomină în inimă, atât adrenalina (epinefrina) cât și noradrenalina (norepinefrina) având un efect pozitiv inotrop și cronotrop. Inervația colinergică din nervul vag asigură inervația NS și NAV prin receptori M_2 muscarinici. Miocardul ventricular este foarte puțin inervat de

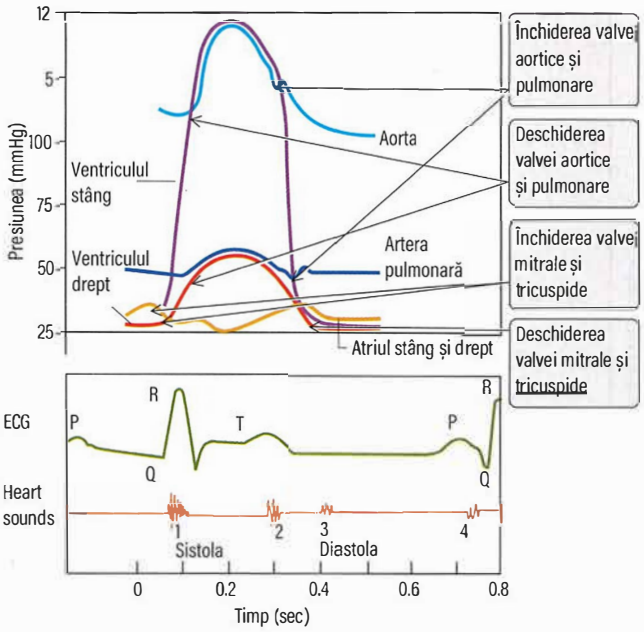


Fig. 30.6 Ciclul cardiac.

sistemul vagal. În condiții bazale, efectele vagale inhibitorii predomină asupra efectelor excitatorii simpatice, având ca efect frecvență cardiacă redusă.

Stimularea adrenergică și semnalizarea celulară

Stimularea beta1-adrenergică îmbunătățește fluxul de Ca^{2+} în miocite și crește forța de contracție (**Fig. 30.3**). Legarea catecolaminelor, de exemplu noradrenalina, de receptorul β1 miocitar stimulează adenilatkinazele membranare. Aceste enzime cresc producția de adenozinmonofosfat ciclic (AMPc), care activează protein-kinazele intracelulare; acestea la rândul lor, fosforilează proteinele celulare, inclusiv canalele de calciu L din membrana celulară. Stimularea beta$_1$ adrenergică a miocitelor îmbunătățeşte de asemenea și relaxarea miocitară.

Întoarcerea calciului din citosol în RS este reglată de fosfolambam (PL), o proteină cu greutate moleculară mică din membrana RS. În starea defosforilată, PL inhibă captarea de Ca^{2+} de către pompa ATP-ază dependentă din RS (**Fig. 30.3**). Totuși, activarea β1 adrenergică a protein-kinazelor fosforilează PL și amputează efectul lui inhibitor. În consecință captarea crescută de ioni de Ca^{2+} de către RS crește clearence-ul de Ca^{2+} din citosol și induce relaxarea miocitară.

Activitatea crescută a AMPc induce de asemnea fosforilarea troponinei I, ce are ca rezultat inhibarea cuplării actinei cu miozina, contribuind suplimentar la relaxarea miocitară.

Ciclul cardiac

Ciclul cardiac (**Fig. 30.6**) reprezintă succesiunea ritmică exactă de evenimente electrice și mecanice ce au că rezultat propulsia sângelui din inimă în circulația sistemică și pulmonară. Primul eveniment din ciclul cardiac este depolarizarea atrială (unda P pe ECG de suprafață), urmată de contracția atrială dreaptă și apoi de contracția atrială stângă. Activarea ventriculară (complexul QRS pe ECG de suprafață) urmează după un interval scurt (intervalul PR). Se inițiază contracția ventriculara stângă și imediat apoi începe contracția ventriculară dreaptă. Presiunea crescută intraventriculară depășește presiunile atriale și închide inițial valva mitrală și apoi valva tricuspidă.

Până când se deschid valvele aortice și pulmonare, ventriculii se contractă fară a modificarea volumului ventricular (contracție izovolumetrică). Atunci când presiunea intraventriculară depășește presiunea

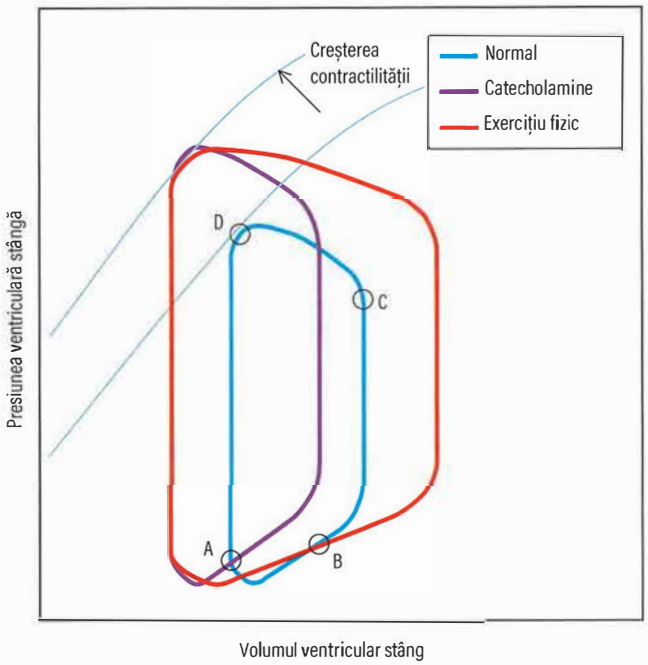


Fig. 30.7 Curba presiune–volum. AB, diastola: umplerea ventriculară; BC, sistola: contracție ventriculară isovolumetrică; CD, sistola: golirea ventriculară; DA, diastola: relaxarea ventriculară izovolumetrică.

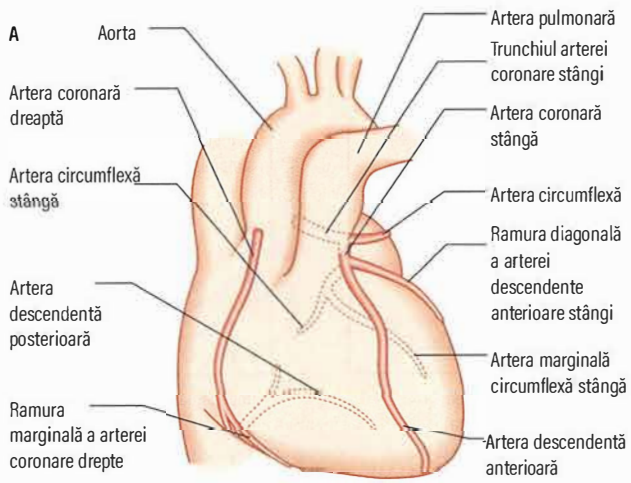
din aortă și artera pulmonară, valva pulmonară se deschide, prima fiind urmată apoi de valva aotică, având loc ejecția ventriculară. Pe măsură ce ventriculii încep să se relaxeze, presiunile intracavitare scad sub presiunea din artera aortă și artera pulmonară, ceea ce determină închiderea valvei aortice, iar apoi a celei pulmonare. Urmează apoi relaxarea izovolumetrică. După ce presiunile intraventriculare au scăzut sub presiunile din atriul stâng și atriul drept, valva tricuspidă și mitrală se deschid. Ciclul cardiac poate fi reprezentat grafic ca relația dintre presiunea și volumul ventricular (**Fig. 30.7**), ilustrând modificările de relație presiune-volum ca răspuns la creșterea contractilității sau a exercițiului fizic.

Circulația coronariană

Sistemul coronarian (**Fig. 30.88**) constă din cele două artere coronare: dreaptă și stânga. Aceste artere ce se ramifică din aortă își au originea imediat deasupra celor doua cuspe ale valvei aortice. Artera coronară dreaptă și stânga sunt unice, prin faptul că se umplu în diastolă, când nu sunt ocluzate de către cuspele valvulare sau apăsate de către contracția miocardică. Artera coronară dreaptă își are originea în sinusul coronarian drept având traiectul în șanțul atrioventricular drept, cu ramificații ce asigură irigarea atriului drept și a ventriculului drept. Acest vas se continuă de obicei cu artera descendentă posterioara, care își are traiectul prin șanțul interventricular posterior și asigură irigarea peretelui posterior ventricular stâng și a porțiunii posterioare a septului interventricular.

În primii 2,5 cm de la originea din sinusul coronar stâng, artera coronariană stângă se divide în artera descendenta anterioara stangă și artera circumflexa. Artera descendenta anterioară stângă își are traiectul prin șanțul interventricular anterior și asigură irigarea septului interventricular anterior și porțiunea anterioară a peretelui ventricular stâng. Artera circumflexa stangă își are traiectul prin șanțul atrio-ventricular stâng și se ramifică asigurând irigarea atriului stâng și a ventriculului stâng (ramuri marginale).

Nodul sinusal și atrio-ventricular sunt irigate de către artera coronară dreaptă în aproximativ 60%, respectiv 90% dintre oameni. Așadar afecțiuni ale acestei artere pot cauza bradicardie sinusală și bloc atrio-ventricular. Majoritatea ventriculului stâng este irigată de artera coronară stângă, iar afectarea acestui vas poate cauza disfuncție cardiacă severă.



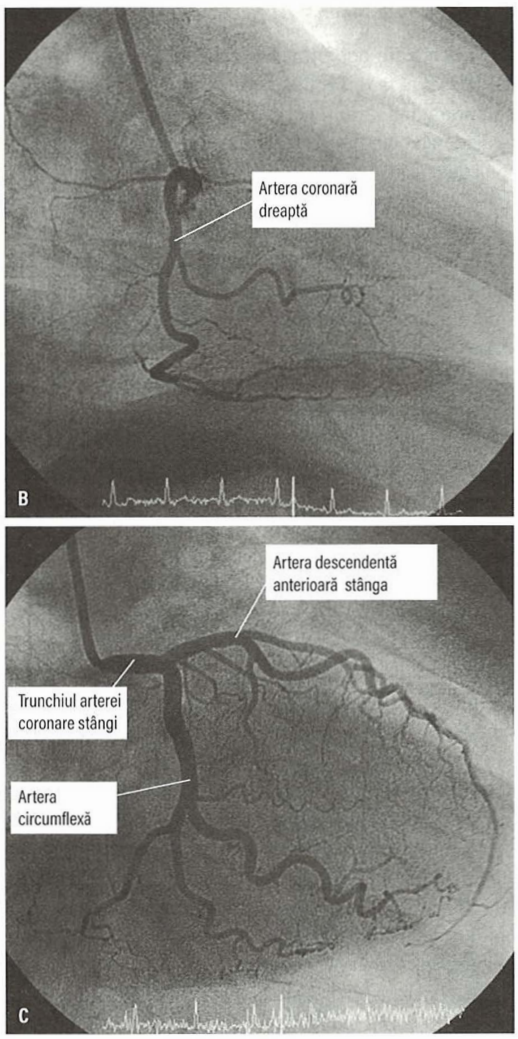


Fig. 30.8 Circulația coronariană. (A) Anatomia arterială coronariană normală. (B) Angiografie a sistemului coronarian drept, (C) Angiografie a sistemului coronarian stâng de la acelaşi pacient (incidență oblică anterioară dreaptă).

O cantitate de sânge capilar se drenează direct în cavitatea cardiacă prin venele cardiace mici, dar majoritatea sângelui se întoarce prin venele omoime arterelor și se varsă în atriul drept via sinusul coronar. Un sistem limfatic extins drenează în vasele ce acompaniază arterele coronare și ulterior în ductul toracic.

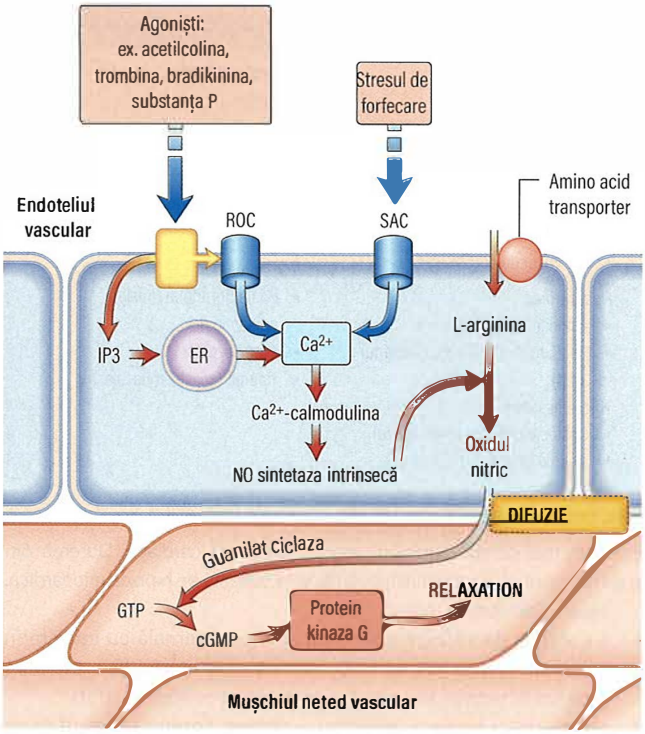


Fig. 30.9 Producerea și funcția oxidului nitric (NO). Stimuli variați conduc la producerea NO via calciu/calmodulină citoplasmatică. NO declanșează relaxarea musculaturii netede prin activarea guanilatciclazei. GMPc, guaninmonofosfat ciclic; RE, reticul endoplasmatic; GTP, guanozin trifosfat; IP3, inozitol trifosfat; ROC, canalul de Ca^{2+} receptor dependent; SAC, canalul de Ca^{2+} activat de stresul mecanic.

Controlul vascular și funcțiile endoteliului vascular

În termeni funcționali, tunica internă cu endoteliul vascular și tunica medie cu celule musculare netede reprezintă părțile majoritare din peretele vascular. Aceste două structuri sunt într-o interrelație strânsă printr-o serie de mecanisme ce reglează tonusul vascular. Controlul central al tonusului vascular este obținut prin sistemul neuroendocrin. Vasoconstricția nervoasă simpatică și vasodilatația nervoasă parasimpatică reglează tonusul vascular ca răspuns al activității zilnice. Când controlul nervos este afectat sau în cazul unor stări patologice ca în cazul unei hemoragii, controlul endocrin al vaselor de sânge, mediat prin adrenalină (epinefrină), angiotensină și vasopresină este dominant.

La nivel local, perfuzia tisulară este menținută prin automatisme și prin efectul diferiților factori sintetizați și/sau eliberați în vecinătatea imediată. În fața fluctuațiilor de presiune arterială, vasele de sânge se contractă independent de controul nervos, când tensiunea arterială scade și vice-versa. Acest proces de ***autoreglare*** este o consecință a:

- reflexului ***miogenic Bayliss*** – abilitatea vaselor de sânge să se contracte când sunt destinse
- efectului ***vasodilatator de „wash-out"*** – vasoconstricția este declanșată de o scădere a concentrațiilor de metaboliți tisulari.

Endoteliul vascular este un organ endocrin cardiovascular, ce ocupă un loc strategic la interfață dintre sânge și alte țesuturi. Produce compuși diferiți (ex. oxidul nitric (NO), prostaciclină (PGI_2), endotelină, factorul de hiperpolarizare derivat endotelial (EDHF, endothelial-derived hyperpolarizing factor), molecule de adeziune, factor de creștere al endoteliului vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor) și enzime localizate pe suprafață, ce controlează nivelele de compuși circulatori ca angiotensină, bradikinină și serotonină. Prezintă o multitudine de roluri regulatoare.

Cadranul 30.4 Câțiva produși de la nivelul endoteliului vascular și funcțiile lor

Produsul endotelial	Funcții	Stimului
Oxidul nitric	Vasodilatație Inhibarea agregării plachetare Inhibiția transcripției moleculelor de adeziune Inhibiția proliferării musculaturii netede vasculare	Stresul de forfecare, ex. în caz de efort fizic Agoniști: trombină, acetilcolină, endotelină, bradikinină, serotonină, substanta P Inflamație/șoc endotoxinic
Prostaciclina (PGI2)	Vasodilatație Inhibiția agregării plachetare	Agonist: trombină Inflamația
Prostanoide	Vasoconstricție	Hipoxia
Endotelina	Vasoconstricție	Trombina, agiotensina II, vasopresină Hipoxia *Notă:* Este inhibată de stresul de forfecare
Factorul de hiperpolarizare derivat din endoteliu	Vasodilatație	Agoniști: bradikinină, acetilcolina
Enzima de conversie a angiotensinei	Vasoconstricție	Sintetizată în mod curent
Factorul von Willebrand	Inducerea agregarii plachetare Stabilizarea factorului VIII	Agoniști: trombin, adrenalina
Molecule de adeziune		
Selectine P, L, E ICAM, VCAM, PECAM	Marginația leucocitelor Legarea și diapedeza leucocitelor prin peretele vascular	Mediatori inflamatori: histamina, trombina, TNF, IL-6
Factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF)	Angiogeneza Vasodilatație Creșterea permeabilității vasculare	Sarcina Hipoxia Inflamația, ex. artrita reumatoidă Trauma Tumori

ICAM, molecule de adeziune intracelulară; IL, interleukina; PECAM, molecula de adeziune plachetară/endotelială; TNF, factorul de necroză tumorală; VCAM, molecule de adeziune vasculară.

Controlul vasomotor

- ***Oxidul nitric*** este un gaz difuzabil, cu un timp de înjumătățire foarte scurt; este produs în celulele endoteliale din aminoacidul L-arginină prin acțiunea NO-sintetazei (NOS), care este controlată de calciul citoplasmatic/calmodulină (**Fig. 30.9**). Este produs ca răspuns la stimuli variați (**Cadranul 30.4**), declanșând relaxare musculară nedetă vasculară prin activarea guanilat ciclazei; aceast lucru duce la creșterea nivelelor intracelulare de 3,5-guaninmonofosfat ciclic (GMPc). Efectul cardiovascular este de protejare împotriva aterosclerozei, a tensiunii arteriale crescute, insuficienței cardiace și împotriva trombozei. NO este de asemenea un neurotransmițător în diferiți nervi „nitrergici" în cadrul sistemului nervos central și periferic și poate avea un rol în reglarea tonusului vascular. Clasa de medicamente utilizată pentru a trata disfuncția erectila, inhibitorii de fosfodiesterază (PDE_5) previn degraderea GMPc și induc vasodilatație.
- ***PGI_2*** acționează sinergic cu NO și de asemenea joacă un rol în reglarea tonusului vasomotor.

- ***Endotelina*** este un peptid alcătuit din 21 de aminoacizi care contracarează efectele NO. Producerea ei este inhibată de stresul de forfecare (stresul mecanic exercitat la nivelul peretelui vascular cauzat de curgerea sângelui) și cauzează atât vasoconstricție marcată cât și hipertrofie musculară netedă vasculară. Se crede că este implicată în patogeneza hipertensiunii și a ateroamelor.
- ***Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)***, localizată la nivelul membranei celulare endoteliale transformă angiotensina I (sintetizată prin acțiunea reninei asupra angiotensinogenului) în angiotensină II, ce are un efect vasocontrictor și induce la rândul ei eliberarea de aldosteron (**Fig. 30.6**). Aldosteronul determină reabsorbția de sodiu la nivel renal și împreună cu vasoconstricția indusă de angiotensină asigură stabilitatea hemodinamică.
- ***Alți factori*** ce influențează tonusul vasomotor sunt reprezentați de histamină (eliberată din mastocite), bradikinină (sintetizată din kininogen prin acțiunea factorului de coagulare XIIa) și serotonină (eliberată de trombocite).

Mecanisme anti- și protrombotice

PGI_2 produsă din acidul arahidonic la nivelul membranei celulare endoteliale prin acțiunea ciclooxigenazei, inhibă agregarea plachetară. Aspirina în doza mică previne activarea căii ciclooxigenazei la nivel plachetar, dar până la punctul în care nu inhibă și producția de PGI2 observată la administrarea de doze mari. Acest efect este determinat și de alți agenți antitrombotici, de exemplu clopidogrelul (un antagonist de receptor de adenozin difosfat (ADP) și inhibitorii de glicoproteina IIb/IIIA, prin acțiune directă pe receptori. Efectul antitrombotic al PGI_2 este potențat de NO, afectând plachetele prin activarea guanilatciclazei. Membrana celulară endotelială produce și alte molecule anticoagulante, de exemplu trombmodulina, heparină sulfatată și diferiți factori fibrinolitici. Derivații de heparină cu efect rapid utilizați în practică clinică curentă sunt identici ca structură moleculară cu această moleculă naturală.

În plus față de abilitatea de a preveni coagularea, celulele endoteliale ajută și în cazul trombozei. Sunt responsabile de producerea factorului von Willebrand printr-un organit celular unic numit corpuscul Weibel–Palade, care nu acționează doar ca și transportor al factorului VIII, dar și induce agregarea plachetară prin legarea de colagenul expus (a se vedea pagina 367).

Lecturi suplimentare

Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*, 6th edn. London: Arnold; 2018.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU BOALĂ CARDIACĂ

Tabloul clinic al bolii cardiace

Următoarele simptome apar în caz de boală cardiacă:

- durere toracică
- dispnee (lipsa de aer)
- palpitații
- sincopă
- oboseală
- edeme periferice.

Severitatea simptomelor cardiace sau oboseala sunt clasificate conform clasificării NYHA (New York Heart Association) de stadializare a statusului cardiac (a se vedea **Cadranul 30.23**). Diagnosticul diferențial a durerii toracice se găsește în **Cadranul 30.5**.

? Cadranul 30.5 Diagnosticul diferențial a durerii toracice

Central

Cardiac
- Boala cardiacă ischemică (infarct sau angină)
- Spasm coronarian
- Pericardită/miocardită
- Prolaps de valva mitrală
- Anevrism de aortă/disecție

Non-cardiac
- Embolie pulmonară
- Boală esofagiană (vezi Cadranul 32.11)
- Mediastinită
- Costocondrită (sindrom Tietze)
- Traumă (țesuturi moi, coaste)

Lateral periferic

Pulmonar
- Infarct
- Pneumonie
- Pneumotorax
- Cancer pulmonar
- Mezoteliom

Non-pulmonar
- Boala Bornholm (mialgie epidemică)
- Herpes zoster
- Traumă (coaste, muscular)

Durerea toracică centrală

Este cel mai comun simptom asociat cu boala cardiacă. Durerea din angina pectorală și infarctul miocardic este cauzată de hipoxia miocardică.

Tipurile de durere includ:

- o senzație de strângere sau apăsare retrosternală cu iradiere în brațul stâng sau gât, ce este provocată de efortul fizic sau care cedează la repaus sau nitrați – ***angină*** (a se vedea p. 1081)
- caracteristici similare în repaus – ***sidrom coronarian acut*** (a se vedea p. 1084)
- durere toracică severă, cu caracter de sfâșiere (rupere) ce iradiază în spate – ***disecție aortică*** (a se vedea p. 1130)
- durere centrală, acută, ce este agravată de respirație sau mișcare și care este ameliorată de aplecarea înainte – ***pericardită acută*** (a se vedea p. 1125)
- durere acută că o înțepătură, submamar stâng, asociată cu anxietate – ***sindromul da Costa.***

Dispneea

Insuficiența vetriculară stângă cauzează dispnee ca o consecință a edemului pulmonar interstițial și alveolar. Acest edem rigidizează plămânul (complianță scăzută), ceea ce necesită o creștere a efortului respirator pentru a asigura ventilația adecvată. ***Tahipneea*** (creșterea frecvenței respiratorii) este frecvent prezentă ca un efect al stimulării receptorilor de întindere pulmonari.

Ortopneea se referă la dispneea de decubit. Sângele este redistribuit de la nivelul membrelor inferioare spre torace ceea ce conduce la o creșterea a volumului sanguin central și pulmonar. Acest fapt determină bolnavul să folosească un număr mai mare de perne pe care doarme.

În ***dispneea paroxistică nocturnă (PND)***, pacientul este trezit noaptea din somn datorită dispneei. Este cauzată de același mecanism că și ortopneea. Totuși, capacitatea senzorială fiind redusă în timpul somnului, edemul pulmonar poate fi sever înainte ca acesta să trezească bolnavul din somn.

Hiperventilația cu alternarea de episoade de apnee ***(respirație Cheyne–Stokes)*** apare în insuficiență cardiacă severă.

Dacă hipopneea apare mai mult decât apneea, acest fenomen se numește „respirație periodică", dar ambele reprezintă ***variații ale sindromului de apnee centrală de somn (CSAS)***. Acest sindrom apare că și o consecință a disfuncției centrului respirator cerebral, cauzat de debitul cardiac scăzut concomitent cu boala cerebrovasculară. Simptomele CSAS, de exemplu somnolență diurnă și oboseală sunt similare cu cele ale sindromului de apnee de somn de tip obstructiv (OSAS, a se vedea p. 960) și există o suprapunere considerabilă a acestor doua sindroame cu insuficiența cardiacă. Se crede că CSAS induce hipertrofie ventriculară și fibroză, deteriorarea funcției

cardiace și aritmii complexe, inclusiv tahicardie ventriculară nesusținută, hipertensiune sau atac vascular cerebral. Pacienții cu CSAS au un prognostic mai prost comparativ cu pacienții fără CSAS.

Palpitațiile

Reprezintă o percepție accentuată a bătăilor cardiace normale sau o senzație de ritm cardiac lent, rapid sau neregulat. Cele mai comune aritmii sesizate ca palpitații sunt contracțiile premature ectopice și tahicardiile paroxistice. Un indiciu este ca pacienții să bată în masă sau să indice cu degetul rata și ritmul palpitațiilor percepute, deoarece diversele aritmii au caracteristici diferite:

- ***Bătăile premature (ectopice)*** sunt resimțite de pacient ca o pauză urmată de o contracție mai intensă. Acest fapt se întâmplă deoarece bătăile premature sunt urmate de obicei de o pauză înainte de următoarea bătaie normală, în timp ce inima își resetează ritmul. Următoarea bătaie cardiacă este percepută mai intens deoarece a existat o perioadă diastolică mai lungă, iar umplerea cardiacă este mai mare, fiind ejectată o cantitate de sânge mai mare.
- ***Tahicardiile paroxistice*** (a se vedea p 1057) sunt resimțite brusc, cu frecvență cardiacă mare
- ***Bradicardiile*** (a se vedea p. 1052) pot fi apreciate ca lente, regulate, ca bătăi puternice, intense. Totuși, în cele mai multe cazuri, nu sunt resimțite. Toate palpitațiile pot fi cunatificate prin aprecierea statusului NYHA (a se vedea **Cadranul 30.23**).

Sincopa

Sincopa reprezintă o pierdere de cunoștință tranzitorie datorita unui flux cerebral inadecvat. Cauzele cardiovasculare sunt rezumate în **Cadranul 30.6**.

Sincopa vasculară

- ***Sincopa vaso-vagală*** este o piedere simplă de cunoștință (leșin) și este cea mai comună cauză de sincopă. Mecanismul începe cu vasodilatație periferică, stagnarea sângelui în sistemul venos, ceea ce produce scaderea întoarcerii sanguine spre inima. Inima raspunde printr-o contracție puternică, deoarece umplerea diastolică este ineficientă, stimulând mecanoreceptorii (receptori de întindere) din peretele inferoposterior al ventriculului stâng. Acești receptori la rândul lor declanșează reflexe via sistem nervos central, ce acționează pentru a reduce întinderea ventriculară (vasodilatație suplimentară și uneori bradicardie severă), ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale, având ca efect sincopa. Aceste episoade sunt de obicei asociate cu un prodrom asociat ce se poate manifesta cu vertij, greață, transpirații, tinitus, căscat și o senzație de cădere. Recuperarea apare în câteva secunde, în special dacă pacientul este în clinostatism.
- ***Hipotensiunea posturală (ortostatică)*** reprezintă o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 20 mmHg sau mai mult, la schimbarea de poziție, din poziția așezat în ortostatism. De obicei, vasoconstricția reflexă împiedică această scădere, dar acest reflex este absent când pacientul este depletizat volemic, când se utilizează medicamente vasodilatatoare sau diuretice.
- ***Hipotensiunea postprandială*** reprezintă o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 20 mmHg sau mai mult sau o scădere a tensiunii arteriale sistolice de la peste 100 mmHg la sub 90 mmHg în primele 2 ore după masă. Mecanismul este necunoscut, dar probabil implică stagnarea sângelui în sistemul venos visceral. La persoanele sănătoase, acest fapt induce prin activarea baroreceptorilor și a sistemului simpatic, un răspuns homeostatic normal prin vasoconstricție periferică și creșterea debitului cardiac.
- ***Sincopa cu micțiune asociată*** se referă la pierderea cunoștinței cu eliminare de urină.
- ***Sincopa carotidiană*** se referă la un răspuns vagal exagerat când există stimulare carotidiană produsă de compresiunea asupra sinusului carotidian (haine strâmte, privitul în sus, întoarcerea capului).

Sincopa obtructivă

Cauzele obstructive cardiace care sunt prezentate în **Cadranul 30.6** conduc toate la sincopă prin reducerea fluxului cardiac de la inimă în restul arborelui circulator sau în interiorul cavităților cardiace.

Sincopa aritmică

Atacurile Adams-Stokes (a se vedea p. 1055) reprezintă o pierdere bruscă de cunoștință nelegată de postură și este cauzată de un bloc atrioventricular intermitent de grad înalt, bradicardie extremă sau lipsa contracției ventriculare. Pacientul cade fără a exista semne de avertizare, este palid și cu o stare de conștientă profund alterată. Pulsul este fie foarte lent fie absent. După câteva secunde pacientul își recapătă culoarea tegumentară, revine starea de conștientă pe măsură ce crește frecvența pulsului. De obicei nu sunt sechele post sincopă, dar pacientul se poate lovi în cădere. Ocazional, poate apărea un episod de convulsii generalizate, daca există o perioadă de hipoxie cerebrală mai prelungită, ce poate fi confundată cu epilepsia.

? Cadranul 30.6 Cauze cardiovasculare de sincopă

Vasculară
- Neurocardiogenică (vasovagală)
- Hipotensiune posturală
- Hipotensiune postprandială
- Sincopa cu micțiune
- Sincopa carotidiană

Obstructivă
- Stenoză aortică
- Cardiomiopatia hipertrofică
- Stenoza pulmonară
- Tetralogia Fallot
- Hipertensiunea pulmonară/embolia
- Mixomul atrial/tromb
- Valva prostetică nefuncțională

Aritmică
- Tahicardii severe
- Bradicardii severe (Adams-Stokes)
- Pauze cardiace (la nivel de ritm)
- Pacemaker cardiac nefuncțional

Oboseala

Oboseala poate fi un simptom de perfuzie sistemica inadecvată în insuficiența cardiacă. Alți factori care contribuie la aparitia sa, sunt:

- somnul deficient
- efectele secundare ale unor medicamente, în special betablocante
- tulburările electrolitice cauzate de diuretice
- manifestare a unei infecții sistemice, de exemplu endocardita infecțioasă.

Edemele periferice

Insuficiența cardiacă conduce la retenție hidrică și salină prin hipoperfuzie renală și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (a se vedea pagina 1346). Acest fapt conduce la apariția de edeme cu godeu.

Lecturi suplimentare

Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39:1883–1948.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 109: Transient Loss of Consciousness ('Blackouts') in Over-16s*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/cg109.

Examinarea sistemului cardiovascular

Examenul general

Caracteristicile generale ale pacientului ar trebui notate, la fel ca și prezența de paloare conjunctivală, obezitatea, icterul sau cașexia.

- ***Degetele hiopcratice (clubbing)*** (a se vedea p. 937) sunt observate în bolile cardiace congenitale cianogene, în special în tetralogia Fallot, dar și în 10% din pacienții cu endocardită infecțioasă subacută.

- ***Hemoragiile în aşchie*** sunt hemoragii mici, subunghiale, liniare ce sunt cauzate frecvent de traumă sau în context de endocardită infecțioasă.
- ***Cianoza*** reprezintă o colorație cu tentă albastră a pielii sau a mucoaselor ce apare atunci când saturația de oxigen scade sub 85%. Cianoza centrală (a se vedea p. 937) apare atunci când există șuntarea sângelui venos neoxigenat în circulația sistemica, în prezența unui șunt cardiac dreapta-stânga. ***Cianoza periferică*** se poate observa la extremități (picioare și mâini) care sunt reci. Se datorează vasoconstricției periferice și stazei sanguine de la nivelul extremităților, cu extragerea crescută a oxigenului. Apare în insuficiența cardiacă, șocul circulator, expunerea la rece și anomalii de circulație periferică cum ar fi fenomenul Raynaud (a se vedea p. 1131).

Pulsul arterial

Primul puls arterial ce ar trebui examinat ar trebui să fie pulsul radial drept. Un puls femural întârziat apare datorită unei stenoze proximale, în special a aortei (coarctație).

Frecvența

Frecvența pulsului ar trebui să fie cuprinsă între 60 și 80 de bătăi pe minut (bpm) la un adult care stă liniștit, în clinostatism.

Ritmul

Ritmul este regulat, cu excepția unei accelerări slabe în inspirul inițial și o încetinire ușoară în expir (aritmia respiratorie sinusală).

- ***Bătăile premature*** apar ocazional sau repetitiv suprapuse peste un puls regulat. Similar, blocul cardiac intermitent este decelat ca bătăi cardiace ocazionale scăpate în cadrul unui ritm de altfel regulat.
- ***Fibrilația atrială*** produce un puls „neregulat intermitent". Acest aspect neregulat persistă și când pulsul crește ca răspuns la exercițiu, în contrast cu bătăile ectopice ce dispar la efort.

Caracterul

- ***Pulsațiile carotide*** nu sunt în mod normal evidente la inspecție, dar pot fi vizibile (semnul Corrigan) în cazul unor boli asociate cu puls cu volum mare, inclusiv stări cu debit cardiac crescut (tireotoxicoză, anemie, febră) sau în caz de regurgitare aortică.
- ***Pulsul „colapsant"*** (**Fig. 30.10**) este un puls cu volum mare cu durată scurtă cu creștere bruscă și scădere rapidă. Este cel mai bine obiectivat prin palparea arterei radiale cu baza degetelor în timp ce pacientul are mâna ridicată deasupra nivelului inimii. Un puls colapsant este specific regurgitării aortice sau în cazul unui duct arterial.
- ***Pulsul cu volum mic*** este observat în insuficiența cardică, șoc și în cazul unei obstrucții valvulare sau boala arterială. Poate fi prezent și în tahiartimii.
- ***Pulsul în platou*** (a se vedea **Fig. 30.10**) este un puls cu volum mic ce crește lent; se datoreza stenozei aortice.
- ***Pulsul alternant (pulsus alternans)*** (vezi **Fig. 30.10**) este caracterizat de bătăi regulate alternante slabe și intense. Se observă în insuficiența cardiacă severă și se datorează timpului crescut de recuperare a miocardului lezat. Arată un prognostic slab. Este ușor de observat când se ia tensiunea arterială deoarece presiunea sistolică poate varia de la o bătaie la alta cu până și 50 mmHg.
- ***Pulsul bigeminat (pulsus bigeminus)*** (vezi **Fig. 30.10**) este cauzat de o bătaie ectopică urmată de o bătaie normală. Ritmul este neregulat deoarece fiecare puls slab este prematur.
- ***Pulsul bisferiens*** (vezi **Fig. 30.10**) este observat în cardiomiopatie hipertrofică și în boala aortică (regugitare și stenoza aortică). Prima undă sistolică este unda de percuție produsă de transmiterea presiunii sistolice ventriculare în prima parte a sistolei. Al doilea vârf este unda de flux cauzată de reculul patului vascular. Acest lucru se întâmplă în mod normal în diastolă (unda dicrotă), dar când ventriculul stâng se golește încet sau este obstrucționat și nu poate fi golit complet, unda de flux apare în sistola tardivă. Se percepe ca un puls dublu
- ***Pulsul dicrot*** (vezi **Fig. 30.10**) rezultă din accentuarea undei dicrote. Apare în sepsis și în şocul hipovolemic sau după înlocuire valvulară aortică
- ***Pulsul paradoxal*** este o denumire improprie, el fiind o exagerare a unui aspect normal. La pacienții normali, presiunea sistolică și presiunea pulsului (diferență între presiunea sistolică și diastolică) scad în inspir. Scăderea normală a presiunii sistolice este mai puțin de 10 mmHg, iar acest lucru poate fi măsurat folosit un sfingomanometru. Este cauzat de creșterea volumului intravascular în timpul inspirului. În limitarea severă a fluxului (în astmul sever), există o presiune intratoracică negativă crescută, ce accentuează scăderea normală din inspir. La pacienții cu tamponadă cardiacă, lichidul din pericard crește presiunea intrapericardica, împiedicând umplerea diastolică normală. Creșterea returului venos în timpul inspirului se face pe seama ventriculului stâng, ambii ventriculi fiind supuși unei constricții cauzate de acumularea lichidiană intrapericardică. Același mecanism paradoxal apare și în pericardita constrictivă, dar este mai puțin frecvent.

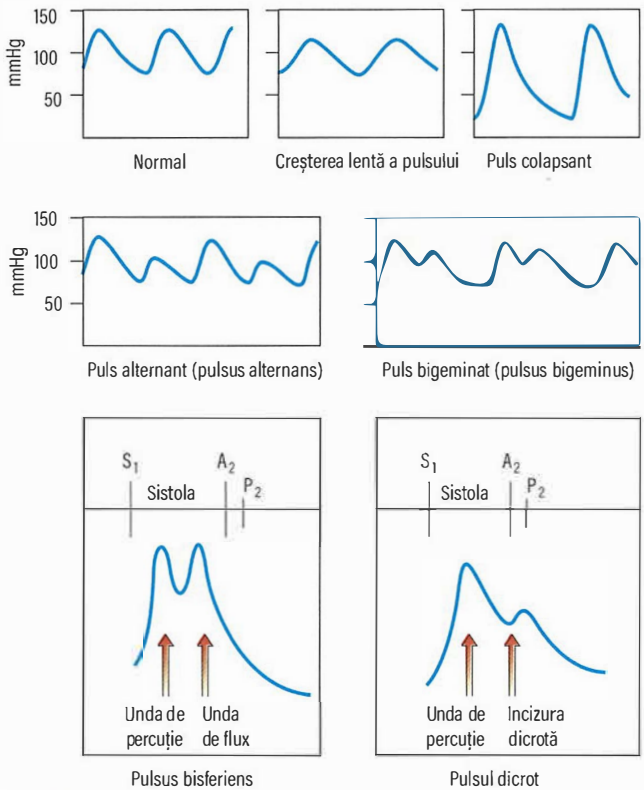


Fig. 30.10 Undele arteriale. A_2, componenta aortică al celui de-al doilea zgomot cardiac; P_2, componenta pulmonară al celui de-al doilea zgomot cardiac; S_1, primul zgomot cardiac.

Cadranul 30.7 Măsurarea tensiunii arteriale

Utilizați un aparat corect calibrat.

1. Luați tensiunea arterială la brațul drept, cu pacientul relaxat și așezat confortabil.
2. Înfășurați manșeta sfingomanometrului în porțiunea superioară a brațului și plasați deasupra arterei brahiale.
3. Umflați manșetă până când presiunea depășește presiunea arterială – când pulsul radial nu mai este perceput.
4. Poziționați diafragma stetoscopului deasupra arterei brahiale imediat sub manșetă.
5. Eliberați lent presiunea din manșetă până când sunetele (zgomotele Korotkoff) pot fi auzite (*faza 1*). Aceasta este tensiunea sistolică.
6. Permiteți presiunii să scadă până când zgomotele Korotkoff se aud slab (*faza 4*).
7. Permiteți presiunii să scadă în continuare până la dispariția completă a sunetelor (*faza 5*).
8. Presiunea diastolică este de obicei în *faza 5*, pentru că această faza este cel mai ușor reproductibilă și cel mai aproape de presiunea diastolică intravasculară. Zgomotele Korotkoff pot dispărea (în *faza 2*) și reapare (în *faza 3*) între presiunea sistolică și diastolică. Nu confundați *faza 2* cu presiunea diastolică sau *faza 3* cu presiunea sistolică.

Tensiunea arterială

Maximul tensiunii arteriale sistemice este produs prin transmiterea presiunii sistolice a ventriculului stâng. Tonusul vascular și o valvă aortica intactă mențin tensiunea diastolică. Măsurarea tensiunii arteriale se face conform instrucțiunilor din **Cadranul 30.7**.

Presiunea venoasă jugulară

Între vena jugulară internă și atriul drept nu există valve. Observând coloana de sânge din sistemul jugular intern este un indicator bun de măsurare a presiunii atriale drepte. Vena jugulară externă nu poate fi luată că indicator datorită valvelor și poate fi obstrucționată de către straturile musculare și fasciile printre care trece; poate fi utilizată doar dacă există pulsații venoase tipice ce indică absența obstrucției la flux.

Măsurarea presiunii venoase jugulare

A se vedea **Cadranul 30.8**.

Creșterea presiunii venoase jugulare (JVP) apare în ***insuficiența cardiacă***. Creșterea JVP apare și în:

- pericardiata constrictivă și tamponada cardiacă (crește în inspir – ***semn Kussmaul***)
- boala renală cu retenție hidrică și salină
- transfuzii excesive sau administrare excesiva de soluții perfuzabile
- insuficiența cardiacă congestivă
- obstrucție de venă cava superioară.

Reducerea JVP apare în hipovolemie.

Unda presiunii venoase jugulare

Unda este formată din 3 vârfuri și 2 adâncituri (**Fig. 30.11**). Vârfurile sunt descrise ca undele ***a***, ***c*** și ***v***, iar adâncîturile sunt descrise ca undele ***x*** și ***y***:

- ***Unda a*** este produsă de sistola atrială și este crescută în caz de hipertrofie ventriculară dreaptă secundar hipertensiunii pulmonare sau stenozei pulmonare. Unde gigant apar în blocul atrioventricular complet sau în tahicardia ventriculară.
- ***Unda x*** apare când contracția atrială se încheie.
- ***Unda c*** apare în timpul undei ***x*** și este cauzată de transmiterea ventriculară a presiunii sistolice înainte de închiderea valvei tricuspide.
- ***Unda v*** apare odată cu umplerea venoasă a atriului drept. Unde ***v*** gigant apar în regurgitarea tricuspidiană.
- ***Unda y*** urmează după unda v când valva tricuspidă se deschide. Unda ***y*** adâncă este observată în pericardita constrictivă sau regurgitarea tricuspidiană.

Cadranul 30.8 Măsurarea presiunii venoase jugulare

- Pacientul este poziționat la aproximativ 45 grade față de orizontală (între 30 și 60 de grade), unde porțiunea superioară a pulsației venoase se observă în lumina optimă.
- JVP se măsoară ca distanța verticală între unghiul manubriosternal și vârful coloanei din vena jugulară.
- Presiunea jugulară normală este <3 cmH_2O, ea este echivalentă cu o presiune atrială dreaptă de 8 cm H_2O, când se măsoară ca referință ca un punct de mijloc între suprafețele anterioare și posterioare ale toracelui.
- Pulsațiile venoase nu sunt de obicei palpabile (cu excepția distensiei venoase asociate cu regurgitarea tricuspidiană).
- Compresiunea cadranului superior drept al abdomenului induce o creștere temporară a presiunii venoase și face ca pulsul jugular venos să fie mai vizibil (reflux hepatojugular).

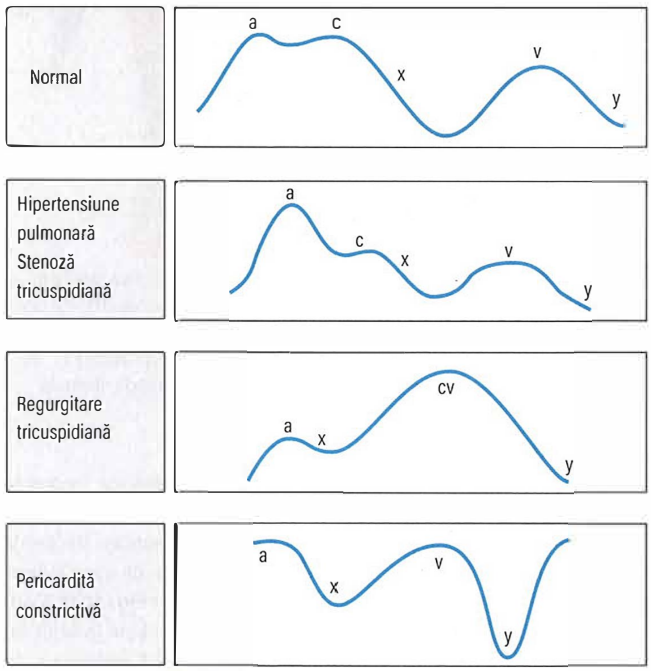


Fig. 30.11 Undele venoase jugulare.

Regiunea precordială

- Cu pacientul cu toracele înclinat la 45 de grade, apexul cardiac este localizat în spațiul 5 intercostal stâng pe linia medioclaviculară. Dilatarea ventriculară stângă va disloca apexul în jos și spre lateral. Poate fi nepalpat la pacienții obezi, cu emfizem sau cu colecție pericardică sau pleurală.
- ***Un șoc apexian*** ce lovește scurt poate fi perceput ca primul zgomot cardiac în cadrul stenozelor mitrale.
- ***Un șoc apexian*** intens poate fi asociat cu boli în care există suprasarcină de volum, ex. regurgitare aortică.
- ***Un șoc apexian*** susținut apare în hipertrofia ventriculară stângă, stenoza aortică, hipertensiune arterială sistemică sau cardiomiopatie hipertrofică.
- ***Un șoc apexian dublat*** apare în cardiomiopatia hipertrofică.
- ***O pulsație susținută parasternală stângă*** apare în hipertrofia ventriculară dreaptă sau dilatare atrială stângă.
- ***Trill-ul palpabil*** poate fi perceput deasupra unei valve cardiace anormale, ex. trill sistolic asociat stenozei aortice.

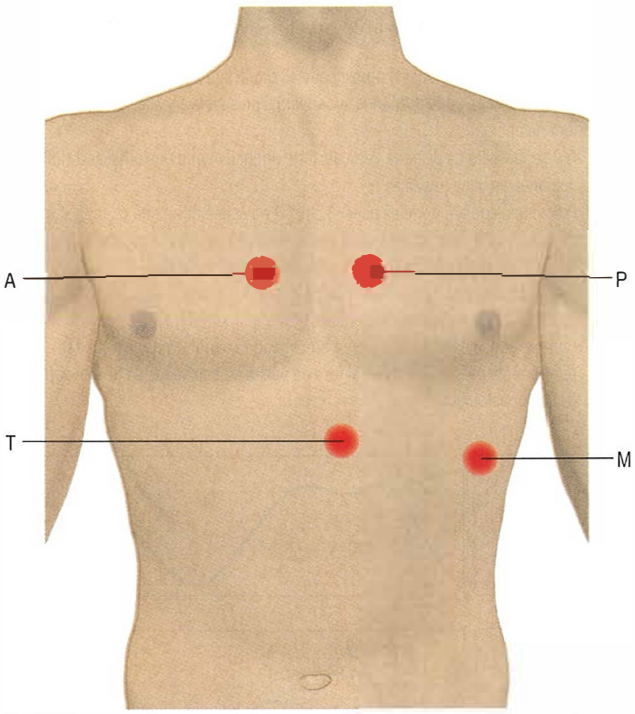


Fig. 30.12 Auscultația cordului. Focarul aortic (A) – al doilea spațiu intercostal (ICS) marginea sternală dreaptă. Focarul pulmonar (P) – al doilea spațiu ICS marginea sternală stângă. Focarul mitral (M) – al cincilea spațiu ICS pe linia medioclaviculară stângă. Focarul tricupidian (T) – de la al treilea până la al cincilea spațiu ICS pe marginea stângă sternală.

Auscultația

Clopotul stetoscopului se utilizează pentru zgomote cu frecvență joasă (zgomote cardiace și murmur mezodiastolic în stenoza mitrală). ***Diafragmul*** stetoscopului se utilizează pentru zgomote cu frecvența înaltă (murmur sistolic, regurgitare aortică, clicuri de deschidere, clacmente). Zonele de auscultație sunt prezentate în **Fig. 30.12**. Zgomotele de auscultație ale inimii stângi se percep mai bine în expir, iar cele ale inimii drepte în inspir. Murmurul mitral poate fi mai bine auzit cu pacientul culcat pe partea stângă.

Primul zgomot cardiac (S1)

Este cauzat de închiderea valvei mitrale și tricuspide. Un zgomot S1 puternic se aude la pacienții slabi, în caz de circulație hieprdinamica, tahicardii, stenoza mitrală ușoară spre moderată. Un zgomot S1 slab se aude în caz de obezitate, stenoza mitrală severă calcificată, regurgitarea mitrală sau tricuspidiană, insuficiența cardiacă, șoc, emfizem, bradicardie, bloc AV grad I.

Al doilea zgomot cardiac (S2)

Este cauzat de închiderea valvei aortice și pulmonare. Dedublarea fiziologică a zgomotului 2 apare la copii și adulții tineri.

Al treilea și al patrulea zgomot cardiac

Acestea sunt patologice:

- ***Al treilea zgomot cardiac (încărcare de volum)*** este cauzat de umplerea rapidă ventriculară și este prezent în insuficiența cardiacă
- ***Al patrulea zgomot cardiac (încărcare de presiune)*** apare în diastola tardivă și este asociat cu contracția atrială. Cauzele includ stenoza aortică, hipertensiunea severă sistemică, obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng, de exemplu în cardiomiopatia obstructivă.

  Împreună sau separat produc un ritm de galop.

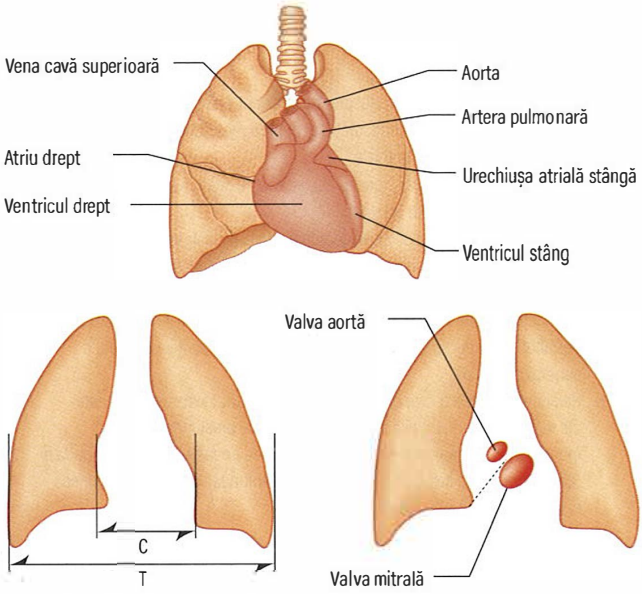


Fig. 30.13 Silueta cardiacă evidențiată pe radiografia de torace. Măsurarea indicelui cardiotoracic (ICT) și localizarea valvelor cardiace sunt de asemenea evidențiate. Linia punctată este o linie arbitrară de la hilul pulmonar stâng la unghiul cardiofrenic drept; o valvă aortică cacificată este observată deasupra acestei linii. CTR = (C/T) × 100%; CTR normal <50%.

Suflurile cardiace

Sunt cauzate de fluxul turbulent și apar în stările hiperdinamice cu valve anormale. Suflurile inocente sunt slabe, în sistola inițială, scurte și nu iradiază. Sunt cel mai bine auzite la copii și adulții tineri. Suflurile cardiace pot fi cuantificate astfel:

- 1/6: foarte slab; nu se aude în toate pozițiile
- 2/6: slab, dar nu dificil de auzit
- 3/6: moderat audibil
- 4/6: intens cu sau fără tril asociat
- 5/6: foarte intens, cu sau fără tril asociat; audibil cu stetoscopul parțial ridicat de pe torace
- 6/6: cu sau fără tril asociat; audibil cu stetoscopul complet ridicat de pe torace.

  Suflurile cardiace sunt prezentate în cadrul bolilor valvulare.

Investigații paraclinice

Analizele de sânge

Acestea includ:

- investigații hematologice de rutină
- creatinina serică și electroliți
- biochimie hepatică
- enzime cardiace (troponina; creatin kinaza, aspartat aminotransferaza (ASAT), lactat dehidrogenaza (LDH) pot fi de asemenea crescute)
- funcția tiroidiană
- peptide natriuretice tip B (BNP).

Radiografia toracică

Ideal este efectuată în incidența postero-anterioară (PA) în inspir maxim, cu inima cât mai aproape de filmul radiografic pentru a reduce mărirea artificială. Structurile cardiace și marile vase ce pot fi observate sunt în **Fig. 30.13.** Incidența antero-posterioară (AP) este de obicei efectuată în serviciile de urgență.

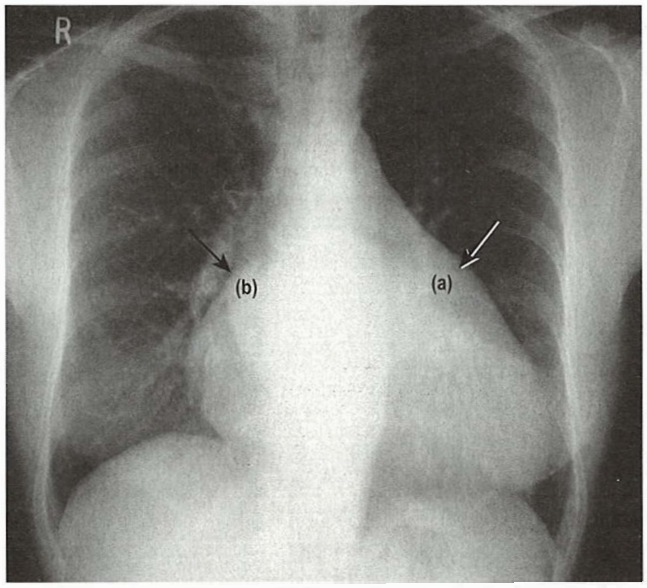


Fig. 30.14 O radiografie simplă PA a unui pacient cu boală mitrală. Atriul stâng (a) este marcat crescut în dimensiuni. Observați proeminența mare pe marginea stângă cardiacă (atriul stâng). Dedublarea marginii atriale drepte și stângi (b) este observată pe marginea dreaptă a inimii. De asemenea, se observă creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng cauzat de regurgitarea mitrală.

Dimensiunile cardiace

Dimensiunile cardiace pot fi apreciate în mod corect pe radiografia toracică doar din incidență PA. Diametrul transvers maxim al inimii este comparat cu diametrul transvers maxim al toracelui, măsurat din marginea interioară a coastelor (ICT, indicele cardiotoracic). ICT este de obicei mai mic de 50%, cu excepția nou născuților, copiilor, atleților și pacienților cu anomalii musculoscheletale ca de exemplu scolioză sau torace escavat. Un diametru cardiac transvers mai mare de 15,5 cm este anormal. Acumularea de lichid pericardic sau dilatarea cardiacă cresc acest raport.

Acumularea de ***lichid pericardic*** determină un aspect de inimă globulară (**Fig. 30.120**). Această mărire poate apărea brusc și spre deosebire de insuficiență cardiacă, nu exista modificări ale vascularizației pulmonare. Ecocardiografia este mai specifică (**Fig. 30.121**).

Anumite aspecte tipice de creștere în dimensiuni a cavităților cardiace pot fi observate pe radiografia toracică:

- ***Dilatarea atrială stângă*** conduce la proeminența urechiușii atriale stângi și o aplatizare sau protruzia convexă a marginii superioare stângi cardiace, o dedublare a umbrei atriale la dreapta sternului și o evazare a carinei deoarece atriul stâng mărit ridică bronhia principală stângă (**Fig. 30.14**). Pe radiografia toracică laterală apare un atriu stâng mărit care proemină posterior și comprimă esofagul.
- ***Creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng*** cauzează o creștere a ICT și o alungire lină cu o convexitate crescută a marginii stângi cardiace.
- ***Dilatarea atrială dreaptă*** rezultă în proiectarea marginii drepte a inimii peste câmpul pulmonar drept.
- ***Creșterea în dimensiuni a ventriculului drept*** rezultă în creșterea ICT și o ridicare a vârfului cardiac, deoarece ventriculul drept mărit împinge inițial spre stânga ventriculul stâng, apoi în sus și în final înapoi. Diferențierea între mărirea ventriculară stângă și dreaptă poate fi dificilă utilizând doar forma marginii cardiace stângi, dar vederea laterală arată mărirea anterioară a ventriculului drept și posterior pentru ventriculul stâng.
- ***Dilatarea sau mărirea aortei ascendente*** este observată ca o proeminență a umbrei aortice la dreapta mediastinului între atriul drept și vena cavă superioară.
- ***Disecția de aortă ascendentă*** se observă ca o lărgire a mediastinului pe radiografia de torace, dar sunt necesare efectuarea unei ecografii/rezonanțe magnetice nucleare.
- ***Dilatarea arterelor pulmonare*** în caz de hipertensiune pulmonară, stenoză de arteră pulmonară sau șunturi stânga-dreapta produc o proeminență pe marginea stângă a mediastinului sub butonul aortic.

Calcificările

Calcificarea în sistemul cardiovascular apare datorită degenerării tisulare. Calcificarea este vizibilă pe incidența laterală sau PA, dar este cel mai bine cuantificată prin CT.

Câmpurile pulmonare

- ***Pletora pulmonară*** rezultă din șunturile stânga-dreapta (ex. defecte septale atriale sau ventriculare). Este observată ca o creștere generalizată a vascularizației câmpurilor pulmonare și o creștere a diametrului vaselor hilare, care în mod normal nu ar trebui să depășească 16 mm diametru.
- ***Oligoemia pulmonară*** reprezintă o scădere a desenului vascular și o reducere a lățimii arterelor. Apare în situații când există flux pulmonar redus că și în cazul emboliei pulmonare, stenozei pulmonare severe sau tetralogiei Fallot.
- ***Hipertensiunea pulmonară*** se poate datora emboliei pulmonare, bolilor cronice pulmonare sau insuficienței cardiace stângi, de exemplu insuficiența ventriculară stângă, stenozei mitrale sau șunturilor cauzate de un defect septal ventricular. În plus pe lângă caracteristicile tipice ale acestor boli, arterele pulmonare pot fi proeminente aproape de hil, dar sunt reduse ca dimensiuni în periferie. Acest aspect este de obicei simetric. Presiunea pulmonară capilară în repaus este de 14–15 mmHg. Hipertensiunea capilară pulmonară medie (15–20 mmHg) produce o dilatare izolată a vaselor din zonele superioare.
- ***Edemul interstițial*** apare când presiunea este între 21 şi 30 mmHg. Acesta se manifestă că și acumulare lichidiană în fisurile interlobare, septele interlobulare (linii Kerley B) și spații pleurale, apare astfel, aspectul de regiune hilară indiferentă asociată cu câmpuri pulmonare încețoșate.
- ***Edemul alveolar*** apare când presiunea depășește 30 mmHg, având un aspect de zone de consolidare și vătuire a câmpurilor pulmonare (**Fig. 30.15**) cât și de efuzii pleurale. Pacienții cu presiune crescută la nivelul capilarelor de lungă durată au o îngroșare reactivă a intimei arteriolare, ce protejează alveolele de edemul pulmonar. Așadar, la acești pacienți, presiunea venoasă poate să crească mult peste 30 mmHg până să apară edemul pulmonar franc.

Electrocardiografia

ECG reprezintă o înregistrare a activității electrice a inimii. Reprezintă suma vectorilor potențialelor de depolarizare și repolarizare a tuturor celulelor miocardice (**Fig. 30.2**). La suprafață corpului, acești vectori generează diferențe de potențial de aproximativ 1 mV, iar fluctuațiile în aceste potențiale generează aspectul familiar de P-QRS-T. În repaus, voltajul intracelular la nivel miocardic este de -90 mV, comparativ cu mediul extracelular. Diferența de voltaj în diastolă apare datorită concentrației marcate de potasiu intracelular, ce este menținut prin pompa sodiu-potasiu cu toate că membrana celulară este permeabilă pentru potasiu. Depolarizarea celulelor cardiace apare când există o creștere bruscă a permeabilității pentru sodiu. Sodiul intră în celulă, iar potențialul negativ de repaus este pierdut (faza 0 pe **Fig. 30.38**). Această depolarizare a unei celule miocardice, determină depolarizarea celulelor adiacente, astfel că într-o inima sănătoasă, întregul miocard este depolarizat într-un mod coordonat.

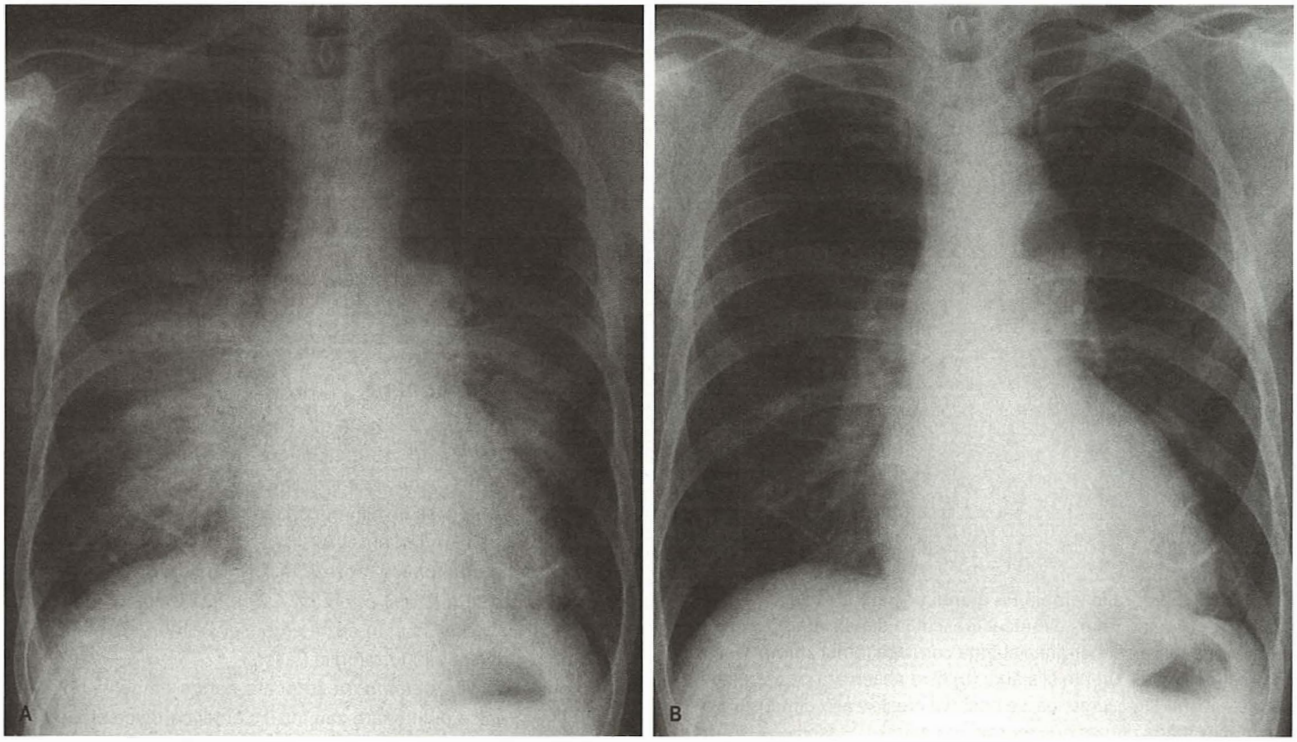


Fig. 30.15 Edem pulmonar acut: radiografie de torace pre și post tratament. (A) Radiografia efectuată în prezența edemului demonstrează ștergerea hilurilor pulmonare, linii Kerley B, evidențiere venoasă a lobilor superiori și lichid în fisura orizontală interlobară dreaptă. (B) Aceste anomalii s-au remis după aplicarea tratamentului.

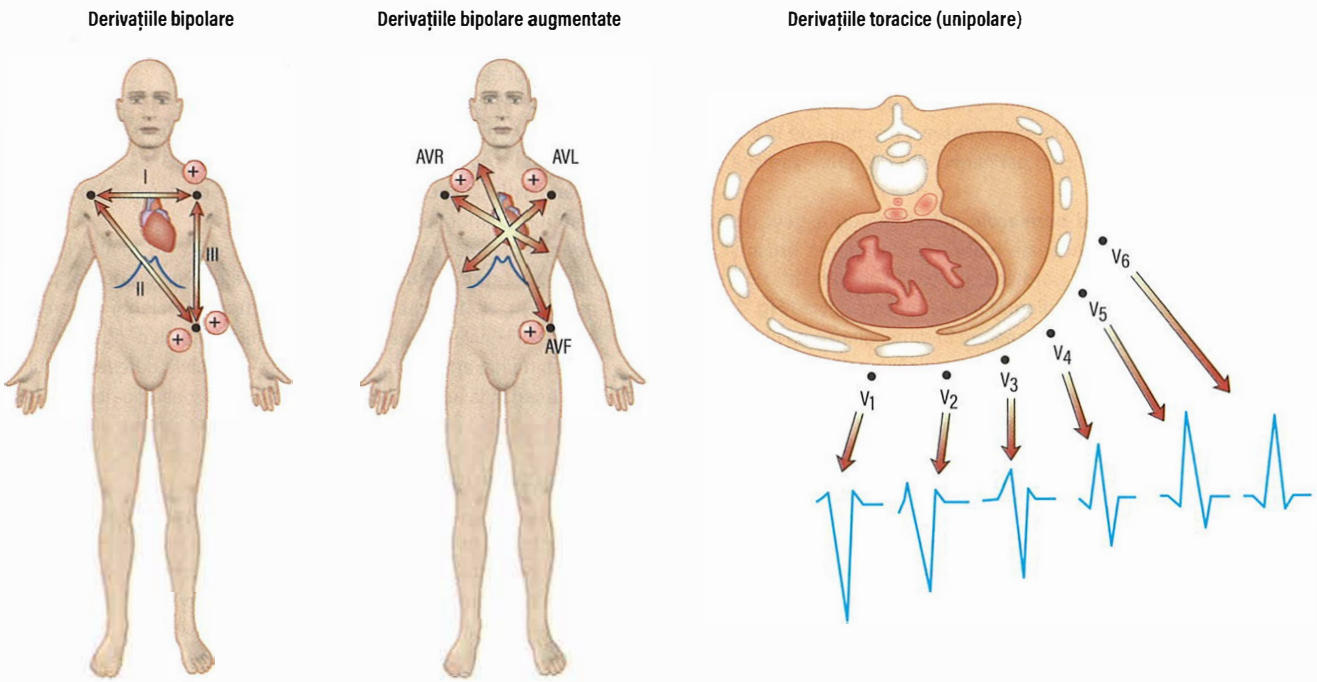


Fig. 30.16 Conexiunile sau direcțiile ce alcătuiesc electrocardiograma cu 12 derivații.

În timpul repolarizarii, echilibrul electrolitic celular este încet restabilit (fazele 1, 2 și 3). Depolarizarea lentă diastolică (faza 4) urmează până când pragul potențialului de acțiune este atins. Urmează un alt potențial de acțiune.

ECG este înregistrat din două sau mai multe puncte simultan de contact cutanat (electrozi). Când activarea cardiacă se deplasează spre contactul pozitiv, pe ECG se înregistrează o deflexiune pozitivă. Reprezentarea corectă a unui spațiu vectorial tridimensional necesită înregistari de la trei axe perpendiculare între ele (sistem ortogonal). Conformația toracelui uman nu ajută această proiecție, astfel că sunt necesare utilizarea a 12 proiecții vectoriale, denumite derivaţii (**Fig. 30.16**).

Șase din derivații sunt obținute prin înregistrarea voltajelor de la membre (I, II, III, AVR, AVL și AVF). Celelalte șase înregistrează potențiale de acțiune de la suprafață toracelui și o medie de la 3 membre: RA, LA, LL. Acestea sunt denumite V_1–V6 și au scopul de a colecta activitatea electrică de la ventriculul drept (V_1–V_2), septul interventricular (V_3–V_4) și ventriculul stâng (V_5–V_6). Observați că derivațiile AVR și V_1 sunt orientate spre cavitățile inimii, derivațiile II, III și AVF sunt orientate spre suprafețele inferioare, derivațiile DI, AVL și V_6 sunt orientate spre peretele lateral al ventriculului stâng. O derivație V_4R aplicat pe hemitoracele drept (V_4R) este utilă în diagnosticarea infarctului de ventricul drept.

Majoritatea aparatelor ECG înregistrează simultan trei canale, fie ca înregistrare continuă, fie cu schimb automat de canale. Multe aparate fac și o interpretare pe care o printează. De obicei interpretarea este corectă, dar multe aritmii nu sunt depistate sau sunt depistate eronat de către analiza automată.

Înregistrarea electrocardiografică

Aspectul înregistrării grafice a ECG-ului normal (**Fig. 30.17**) are similitudini indiferent de orientarea vectorilor. Prima deflecțiune este cauzată de depolarizarea atrială; este o deflecțiune de amplitudine joasă, denumite ***unda P. Complexul QRS*** reprezintă activarea ventriculară sau depolarizarea, este mai amplă și mai mare decât unda P. Prima componentă, ***unda Q*** este orientată în jos, urmată de o deflexiune în sus denumită ***unda R*** și în final de ***unda S. Unda T*** este o altă deflexiune de amplitudine joasă rezultată din repolarizarea ventriculară.

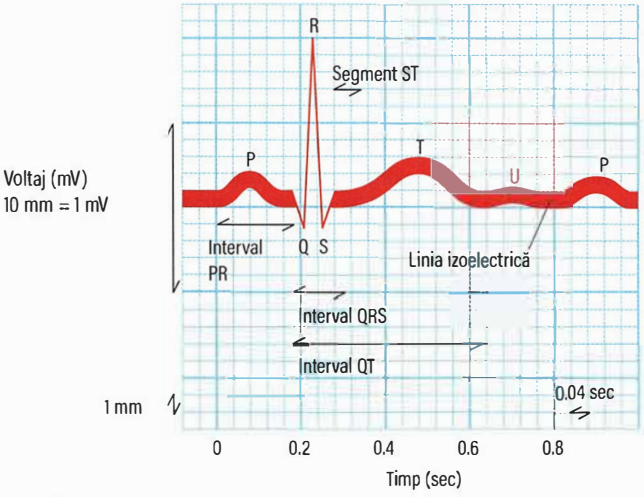


Fig. 30.17 Undele și aspectul normal al electrocardiogramei.

Intervalul PR este durata de timp de la începutul undei P până la începutul complexului QRS. Este timpul necesar ca activarea să treacă de la nodul sinusal, prin atrii la nodul atrioventricular și sistemul His-Purkinje spre ventriculi.

Intervalul QT se întinde la începutul complexului QRS până la finalul undei T. Acest interval reprezintă timpul necesar de depolarizare și repolarizare a miocardului ventricular. Intervalul QT variază în funcție de frecvență cardiacă și este frecvent reprezentat ca un interval corectat (QTc) pentru o anumită frecvență cardiacă. Există o serie de formule de calcul al QTc, dar cele mai acceptate sunt formula Bazett și corecția lui Fridericia (**Cadranul 30.9**).

O prelungire anormală a intervalului QTc poate predispune la un risc de aritmii ventriculare maligne. Prelungirea QTc poate fi și congenitală, dar poate fi dobândită (**Cadranul 30.18**).

Segmentul ST este perioada cuprinsă între sfârșitul complexului QRS și începutul undei T. În inima normală toate celulele sunt depolarizate în această fază a ECG, astfel segmentul ST reprezintă repolarizarea ventriculară.

O ECG normală cu 12 derivații este evidențiată în **Fig. 30.18**, iar valorile normale pentru intervalele electrocardiografice sunt indicate în **Cadranul 30.9**. Derivațiile pentru peretele lateral al ventriculului stâng au predominant deflexiuni pozitive, iar derivațiile ce privesc spre interiorul inimii au deflexiuni negative. Diferite aspecte pot fi

Cadranul 30.9 Normal ECG intervals

Parametru	Intervalul
Durata undei P	≤0,12 sec
Intervalul PR	0,12–0,20 sec
Durata complexului QRS	≤0,10 sec
Intervalul QT corectat (QTc)	≤0,44 sec la barbați
	≤0,46 sec la femei
$QT_{cB} = QT\sqrt{}^{2}$ (R–R)	Formula Bazett (rădăcina pătrată)
$QT_{cF} = QT\sqrt{}^{3}$ (R–R)	Formula Fridericia (rădăcina cubică)

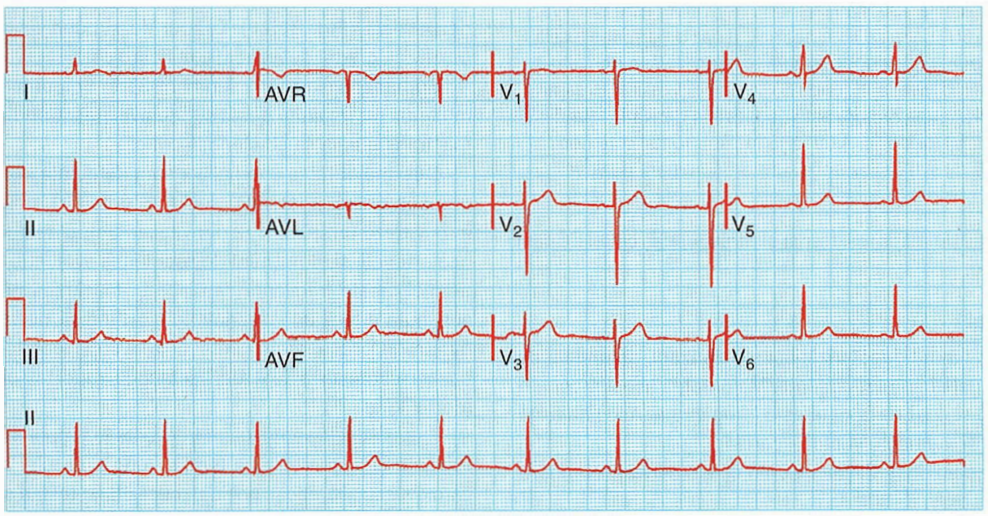


Fig. 30.18 Electrocardiograma normală cu 12 derivații.

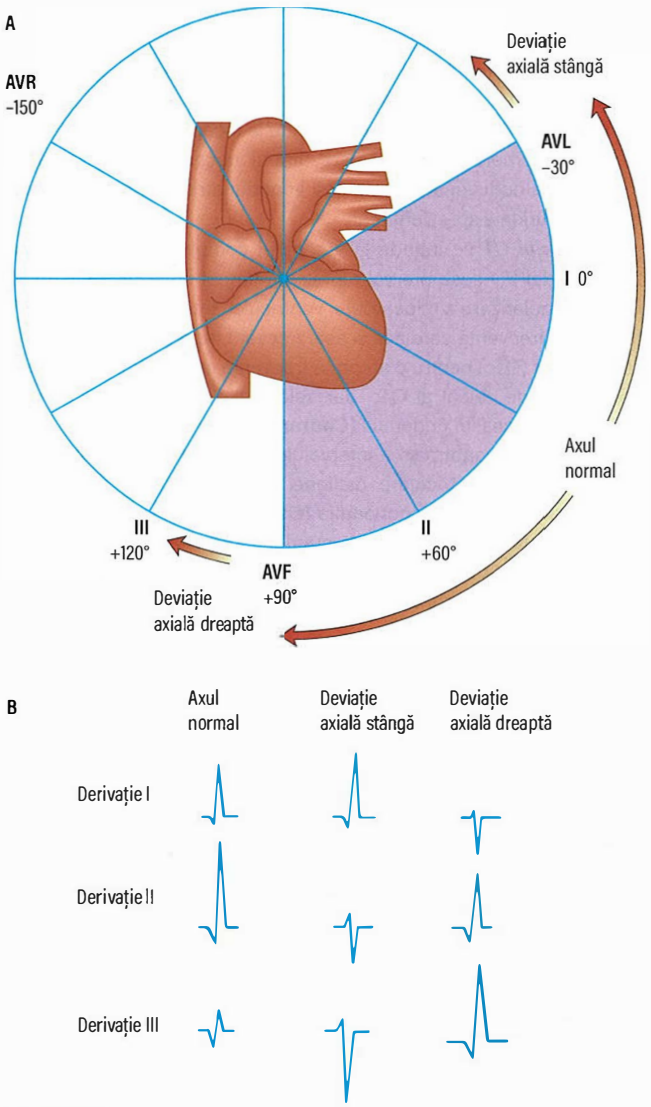


Fig. 30.19 Vectorii cardiaci. (A) Sistemul de referință hexaxial, ce ilustrează cele 6 derivații din plan frontal; de exemplu derivația I este la zero grade, derivația II este la 60°, iar derivația III este la 120°. (B) Calcularea direcției vectorului cardiac. În prima coloană, complexul QRS cu amplitudine netă egală cu zero (deflexiunile pozitive și negative sunt egale) este observată în derivația III. Vectorul QRS este așadar perpendicular pe III și nu poate fi decât la -30° sau la +150°. Derivația 1 este pozitivă, așadar axul este la +30°, ceea ce este normal. În caz de deviație axială stangă (coloana a doua) deflexiunea majoră este pozitivă în derivația I (unda R) și negativă în derivația III (unda S). În derivația axială dreaptă (coloana a treia) deflexiunea majoră este negativă în derivația I (unda S) și pozitivă în derivația III (unda R). Axul QRS în plan frontal este normal doar dacă în derivațiile I și II deflexiunile sunt predominant pozitive.

evidențiate în funcție de mărimea, forma și ritmul inimii, cât și de caracteristicile toracice.

Vectorii cardiaci

În orice moment în timpul depolarizării și repolarizarii, potențiale de acțiune sunt propagate în direcții diferite. Majoritatea acestor vectori se anulează între ei și doar forța netă este înregistrată. Această forță netă în plan frontal se numește vectorul cardiac.

Vectorul QRS mediu poate fi calculat din cele 6 derivații standard (**Fig. 30.19**):

- ***Normal:*** între -30° și +90°
- ***Deviație axială stângă:*** între -30° și -90°
- ***Deviație axială dreaptă:*** între +90° și +150°.

Calcularea acestui vector este util în diagnosticul unor afecțiuni cardiace.

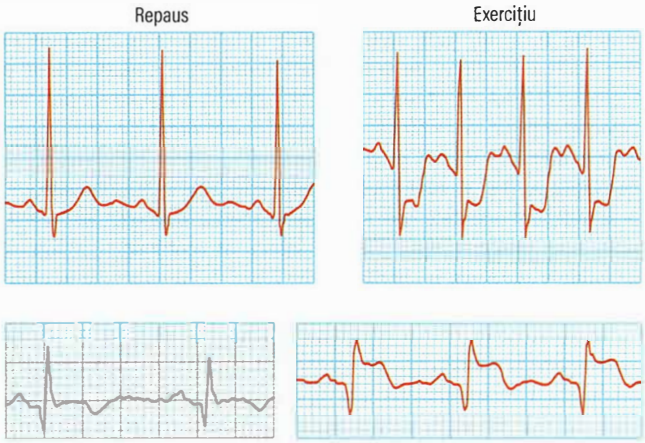


Fig. 30.20 Modificările electrocardiografice în timpul efortului. Traseele superioare arată modifcări de subdenivelare orizontală semnificative de segment ST. Traseele inferioare arată supradenivelare de segment ST în cursul exercițiului.

Electrocardiografia de efort

Această metodă de explorare este utilizată mai puțin decât ECG simplă deoarece are o sensibilitate scăzută. ECG este înregistrată în timp ce pacientul merge sau fuge pe o bandă electrică. Testul este bazat pe principiul că exercițiul crește cererea miocardică de oxigen la nivel coronarian care poate fi inadecvată în timpul efortului. Majoritatea testelor de efort sunt efectuate în concordanță cu un protocol standardizat denumit protocol Bruce. În mod normal, în timpul efortului, unda T și segmentul ST nu se modifică.

Capacitatea de efort a pacientului (timpul total de efort) depinde de mai mulți factori; totuși indivizii care nu pot finaliza un test de efort de minim 6 minute au în general un prognostic mai prost.

Ischemia miocardică produsă de efort determină subdenivelare de segment ST (>1 mm) în derivațiile corespunzătoare teritoriul afectat. Subdenivelarea segmentului ST de tip ischemic este caracteristică fie orizontală fie, descendentă. Subdenivelarea ascendentă este nespecifică (**Fig. 30.20**). Gradul de subdenivelare ST este corelat pozitiv cu gradul de ischemie miocardică.

Supradenivelarea de segment ST în timpul testului de efort este mult mai rar întâlnită decât subdenivelarea. Când apare, arată ischemie transmurala sau o stenoză critică.

Deși majoritatea anomaliilor sunt detectate în derivația V5 (ischemie anterioară și laterală) sau AVF (inferior) este de preferat să se înregistreze un ECG în 12 derivații. În timpul testului de efort tensiunea arterială și ritmul sunt de asemenea evaluate. Efortul fizic în mod normal crește frecvența cardiacă și tensiunea arterială. O scădere susținută a tensiunii arteriale la efort indică disfuncție severă coronariană. O recuperare lentă a frecvenței cardiace spre frecvența bazală cardiacă a fost de asemenea raportat ca un predictor de mortalitate.

Extrasistolele ventriculare frecvente în timpul testului de efort sunt asociate cu o creștere pe termen lung a riscului de deces de cauze cardiovasculare, acești pacienți necesitând testări suplimentare.

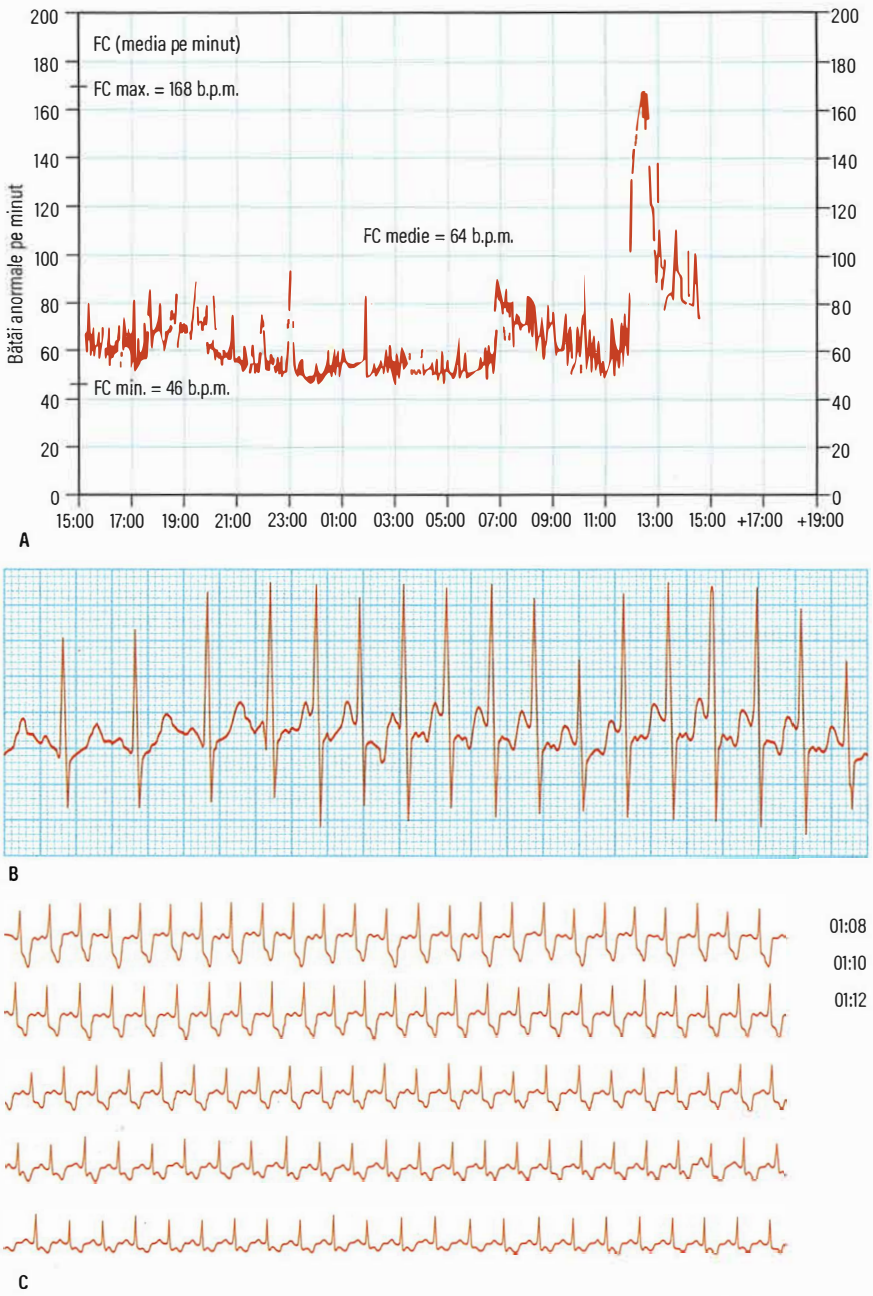


Fig. 30.21 Exemple de înregistrări Holter. (A) O tahografie ce arată creșterea bruscă a frecvenței cardiace (FC) între ora 11:00 şi 13:00. (B) O înregistrare ECG ambulatorie a aceluiași pacient, ce identifică tahicardie supraventriculară. (C) O înregistrare ECG ambulatorie ce arată o subdenivelare segment ST la un pacient cu ischemie miocardică.

Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie pe 24 ore

Această explorare înregistrează modificări tranzitorii, ca de exemplu paroxisme sau tahicardii, pauze ocazionale în ritm sau modificări intermitente de segment ST (**Fig. 30.21**). Un ECG convențional este înregistrat în mai puțin de un minut și înscrie grafic aproximativ 20 de complexe. Într-o perioadă de 24 de ore, sunt înregistrate peste 100.000 de complexe, iar acest volum mare de date necesită a fi analizat în mod automat sau semiautomat. Aceasta tehnică se numește ***electrocardiografie Holter***, după numele inventatorului.

Înregistrarea de evenimente este un alt tip de înregistrare care este utilizată pentru a identifica aritmii frecvente. Pacientului îi este dat un aparat care poate înregistra și memora un segment scurt de ECG. Acesta aparat poate fi menținut pentru câteva zile sau chiar săptămâni până când este înregistrată aritmia. Majoritatea aparatelor de acest tip pot transmite datele telefonic, astefel că un medic poate determina necesitatea tratamentului sau de a continua monitorizarea.

Alte teste

Metodele neinvazive care utilizează înregistrarile digitale de tip Holter, care să identifice riscul crescut de aritmii ventriculare includ evaluarea variabilității frecvenței cardiace, ECG cu semnal modulat şi alternanţa undei T.

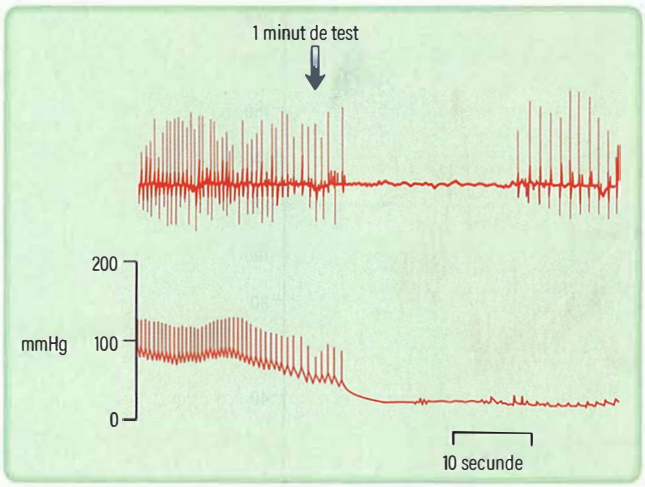


Fig. 30.22 Testul mesei înclinate (tilt test). ECG (înregistrarea de sus) şi tensiunea arterială (înregistrarea inferioară) efectuate în timpul unui test cu masa înclinată. Dupa 1 minut de la înclinare apar hipotensiune, bradicardie şi sincopă..

- ***Variabilitatea frecvenţei cardiace*** (HRV, heart rate variability) poate fi evaluată din ECG pe 24 ore. HRV este scăzută la pacientii care au suferit un infarct miocardic şi reprezintă o anomalie a sistemului nervos autonom sau al răspunsului cardiac la stimuli. HRV joasă are un risc major de moarte subită şi aritmii ventriculare la pacienţii externaţi după un episod de infarct miocardic.
- ***ECG cu semnale modulate*** (SAECG, signal-averaged ECG) reprezintă o tehnică ce necesită amplificarea şi măsurarea unei medii a semnalelor de amplitudine joasă anormale ce apar dupa terminarea complexului QRS şi se extind în segmentul ST. Aceste semnale se numesc potentiale tardive şi sunt de intensitate prea mică pentru a fi detectate de ECG de suprafata. Apar în zonele de conducere lentă din miocard, ca de exemplu în zonele din jurul ariilor de infarct, unde îşi pot avea originea aritmiile de reintrare ventriculare
- ***Alternanţa undelor T*** (TWA) este o tehnică valoroasă utilizată ca marker de susceptibilitate pentru aritmiile cardiace şi de moarte subită. TWA reprezintă modificări la nivel de microvoltaj în morfologia undei T ce se modifică de la o unda T la alta şi poate fi detectată în timpul unui infarct miocardic utilizand tehnici de amplificare. TWA vizibilă pe un ECG standard este un fenomen destul de rar, cu excepţia pacienţilor cu QT lung sau în timpul unor emoţii sau exerciţiu fizic.

Testul mesei inclinate (tilt test)

Pacienţii la care se ridică suspiciunea de sincopă neurogenică (vasovagală) ar trebui investigaţi prin testul mesei înclinate. Pacientul este poziţionat pe o masă care este înclinată la +60° faţă de verticală timp de 45 de minute sau mai mult. ECG si tensiunea arterială sunt monitorizate pe tot parcursul examinării. Daca nu apar simptome sau semne, poate fi infuzată lent isoprenalină sau inhalata nitroglicerină şi repetat testul. Un test este pozitiv dacă determină hipotensiune, uneori bradicardie (**Fig. 30.22**) sau presincopă/sincopă. Daca apar simptome şi semne, bolnavul vai fi plasat în poziţie orizontală, ceea ce determina amelioarea lor imediată. Efectul tratamentului poate şi el să fie evaluat prin repetarea testului, dar testul mesei înclinate nu este întotdeauna reproductibil. Sensibilitatea, specificitatea şi reproductibilitatea sunt per total scăzute.

Masajul de sinus carotidian

Masajul de sinus carotidian (**Cadranul 30.10**) poate provoca asistolă (>3 sec) şi/sau o scădere a tensiunii arteriale sistolice (>50 mmHg).

Cadranul 30.10 Masajul de sinus carotidian

- Explicaţi procedura pacientului şi obţineţi consimţământul informat.
- Asiguraţi-vă că nu exista boală carotidiană semnificativă sau sufluri carotidiene.
- Asiguraţi monitorizare ECG continuă.
- Aşezaţi pacientul în poziţie orizontală cu capul uşor extins.
- Începeţi masajul sinusului carotidian drept.
- Aplicaţi o presiune fermă la nivelul arterei carortide la nivelul celei de a treia vertebre cervicale pentru 5 secunde.
- Aplicaţi presiune alternativ.
- Dacă nu există răspuns masaţi sinusul carotidian stâng.
- În mod normal, masajul carotidian drept scade descărcarea nodului sinusal, iar masajul carotidian stâng scade conducerea atrioventriculară.
- Nu se masează ambele sinusuri în acelaşi timp.
- Masajul unic este eficient în 20–30% din cazuri la pacienţii cu tahicardie supraventriculară, masajul repetat este eficient în 50%.
- Asistola este o complicaţie potenţială rară.

Acest răspuns exagerat apare frecvent în populaţia normală (în special la vârstnici) şi poate fi răspunzător pentru episoadele de pierdere a stării de cunoştienţă la unii pacienţi cu boală de sinus carotidian (a se vedea p. 1052). Într-o treime din cazuri, masajul de sinus carotidian este pozitiv doar la pacienţii ce stau în picioare. Ateroscleroza cauzează o îngustare şi o stenoză a arterelor carotide. Masajul de sinus carotidian ar trebui aşadar evitat la pacienţii cu sufluri carotidiene.

Ecocardiografia

Ecocardiografia este o metodă de diagnostic noninvazivă care este larg utilizată în cardiologia clinică. Implică utilizarea ultrasunetelor (fie singure sau în asociere cu substanţe de contrast) pentru a analiza structura şi funcţia cardiacă. Un medic sau un tehnician efectuează investigaţia, o investigaţie completă durând între 15 şi 45 de minute. Aparatele de ecografie sunt fie portabile pe roţi sau dispozitive ce se pot fi ţinute în mână.

Fizica

Ecocardiografia utilizează ultrasunete cu lungimi de undă de 1 mm sau mai mici, ce corespund unor frecvenţe de 2 MHz sau mai mari (două milioane de cicluri pe secundă sau mai mult). La asemenea frecvenţe înalte, ultrasunetele pot fi concentrate într-un fascicul ce poate fi ţintit într-o anumită regiune a inimii. Undele sunt generate în pulsaţii scurte de câteva microsecunde de un transductor cu cristale, care de asemenea detectează şi ecourile şi le converteşte în semnale electrice.

Când transductor-ul cu cristale este plasat pe suprafaţă corpului, ultrasunetele emise întâlnesc pe măsură ce traversează interfeţe diferitele ţesuturi. Prin trecerea prin aceste structuri, o parte din energie undei este reflectată şi dacă fasciculul este la aproximativ 90° faţa de planul interfeţei, unda reflectată se întoarce ca şi ecou înapoi la transductor. Deoarece viteza sunetului în ţesuturi este aproximativ constantă (1.550 m/s), timpul necesar ca ecoul să se întoarcă la sursa de emisie măsoară distanţa suprafeţei reflectate, astfel, dacă un singur puls de ultrasunete este transmis, o serie de ecouri se întorc, iar primul care se întoarce este cel de la interfaţa cea mai apropiată.

Moduri ecocardiografice

Ecocardiografia în mod M şi ecocardiografia bidimensională

Ecocardiografia în mod M este o tehnică ce detaliază modificările de mişcare a structurilor de a lungul fasciolului de ultrasunete în unitatea de timp. Aşadar, mişcarea septului interventricular în timpul ciclului cardiac (fie spre transductor, fie în direcţia opusă transductorului) poate fi evaluată şi cuantificată. Structuri staţionare generează linii drepte orizontale; distanţa faţă de porţiunea superioară a imaginii

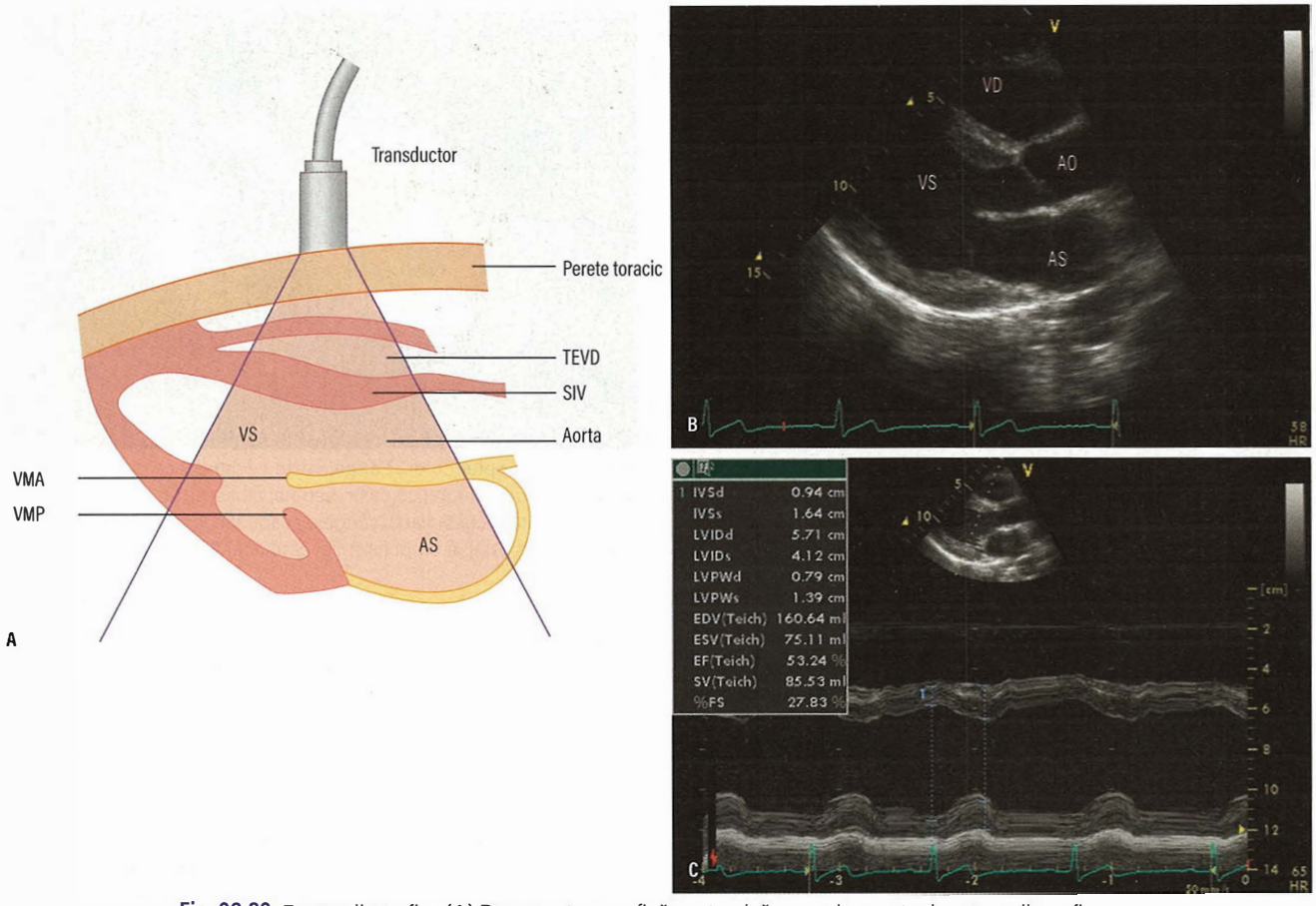


Fig. 30.23 Ecocardiografie. (A) Reprezentare grafică anatomică a zonei scanate de ecocardiografie. (B) Înregistrare 2D ax lung a unui subiect normal. (C) Înregistrare în mod M a unui subiect normal cu un fascicul de ultrasunete la nivelul ventriculului stâng, imediat sub valva mitrală. VMA, valva mitrală anterioară; AO, aorta; SIV, septul interventricular; AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; VMP, valva mitrală posterioară; VD, ventriculul drept; TEVD, tractul de ejecție al ventriculului drept.

generate arată adâncimea structurilor și mișcarea lor, ca de exemplu valvele cardiace care arată ca niște linii cu aspect de zig-zag (**Fig. 30.23C**). Alternativ o serie de incidențe din diferite poziții pot fi obținute sub forma unei imagini bidimensionale (ecocardiografie bidimensională cross-secțională; **Fig. 30.23A**). Această metodă este utilă pentru delimitarea structurilor anatomice și cuantificarea volumelor cavităților cardiace. Modul M poate fi utilizat pentru a estima funcția sistolică ventriculară stângă prin compararea dimensiunilor telediastolice cu cele telesistolice. De exemplu, scăderea procentuală a dimensiunilor cavității ventriculare stângi (fracția de scurtare) este dată de formula:

$$FS = \frac{VSDD - VDDS}{VDDS} \times 100\%$$

unde VSDD reprezintă diametrul diastolic al ventriculului stâng și VDDS reprezintă diametrul sistolic al ventriculului stâng, măsurate la baza cordului. Intervalul normal este 30–45%.

Această metodă este ușor de efectuat, dar este o măsurătoare inexactă a ***fracției de ejecție (FE)***, deoarece nu ia în considerare reducerea funcției regionale a zonei medii și apicale a miocardului, de exemplu în infarct. Din această cauză, estimarea fracției de ejecție bazată pe diferența de volume între sistolă și diastolă derivată din măsurătoarea planimetrică în cel puțin două planuri este mult mai exactă. O fracție de ejecție normală este peste 55%. Această metodă este utilă în a evalua răspunsul pacientului cu insuficiență cardiacă la tratament și permite estimarea masei ventriculului stâng.

Ecocardiografia tridimensională

Ecocardiografia tridimensională este o dezvoltare nouă în imagistica cardiacă în care un set de date volumetrice este obținut prin rotația multiplanară a unei sonde în jurul unui ax fix. Utilitatea clinică constă în evaluarea volumetrică exactă a funcției și masei ventriculare, evaluarea afectării valvulare mitrale și aortice și evaluarea bolii cardiace congenitale la adult (**Fig. 30.24**).

Ecocardiografia Doppler

Imagistica ecocardiografică utilizează ecourile generate la interfață dintre țesuturi. Utilizând amplificare înaltă, este de asemenea posibil să se detecteze și ecouri slabe, împrăștiate de structuri de dimensiuni mici, inclusiv cele generate de eritrocite. Viteza sângelui în cavitățile cardiace este mult mai mare (>1 m/s) decât mișcarea țesutului cardiac. Dacă sângele se deplasează în aceiași direcție ca și direcția fasciculului de ultrasunete, frecvența ecourilor va fi modificată conform fenomenului Doppler. Schimbarea de frecvență Doppler este direct proporțională cu viteza sângelui. Viteza sângelui poate fi achiziționată și transpusă în mai multe moduri.

Doppler-ul pulsat (PW, pulsed wave) măsoară viteza din ecourile recepționate ce formează imaginea bidimensională și oferă informații utile calitative. Ecourile PW pot fi extrase exact dintr-o imagine

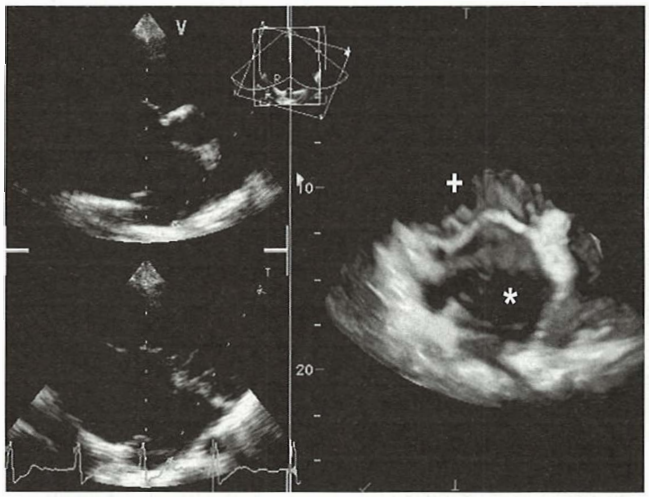


Fig. 30.24 Ecografie tridimensională la un pacient cu defect septal atrial (*). Valva mitrală (+) și anatomia atrială stângă sunt bine delimitate.

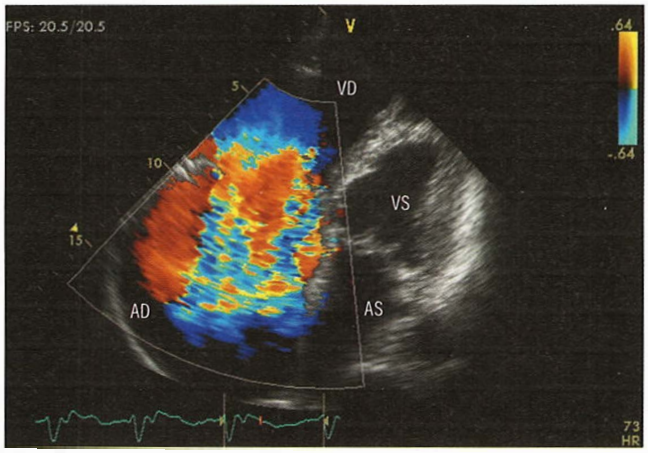


Fig. 30.25 Doppler color. Sângele este evidențiat ca depărtându-se de sonda ecocardiografică ca un semnal albastru. La acest pacient cu regurgitare tricuspidiană, sângele scapă din ventriculul drept (VD) în atriul drept (AD) în timpul sistolei cardiace. AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng.

identificată utilizând un cursor plasat pe ecran. Asemenea informații obținute din tractul de ejecție al ventriculului stâng sau drept oferă informațiile necesare pentru a calcula debitul cardiac (DC) și de a cuantifica șunturile intracardiace. Debitul cardiac poate fi aflat utilzand formula:

$$DC = \text{volumul bătaie} \times \text{frecvența cardiacă}$$

Volumul bătaie este integrala velocitate-timp multiplicată cu aria tractului de ejecție a ventricului stâng, care și ea poate fi măsurată ecocardiografic. Dopplerul PW măsurat la nivelul valvei mitrale și la nivelul venelor pulmonare poate fi utilizat pentru a estima presiunile de umplere ventriculară.

Dopplerul color utilizează o culoare pentru fluxul de sânge ce se deplasează spre transductor și o altă culoare pentru fluxul de sânge ce se îndepărtează de transductor. Aceasta tehnică permite măsurarea direcției, vitezei și timpului simultan cu observarea structurilor cardiace și a funcției. Dopplerul color este util în evaluarea regurgitărilor valvulare (**Fig. 30.25**) și poate fi util în evaluarea fluxului sanguin coronarian.

Dopplerul continuu (CW, continuous wave) colectează toate datele despre viteza din cadrul undei de ultrasunete și le analizează pentru a genera o imagine spectrală. Spre deosebire de PW care oferă informații despre o singură probă volumetrică de-a lungul unei linii într-o singură locație, CW nu oferă informații despre adâncime.

Conturul spectral este utilizat pentru a estima vitezele maxime în timpul unui ciclu cardiac. CW este de obicei folosit pentru a evalua obstrucția valvulară, ce cauzează creșterea vitezelor. De exemplu, vitezele de flux normale sunt în jurul a 1 m/s, la nivelul valvei aortice, dar dacă există o leziune obstructivă severă pot apărea viteze de peste 4 m/s. Aceste viteze sunt generate de un gradient de presiune ce există în zona leziunii.

În concordantă cu ecuația Bernoulli, diferențele de presiune dintre două cavități sunt calculate după formula: 4 înmulțit cu pătratul vitezei măsurate cu Dopplerul CW. Așadar o viteză de 5 m/s la nivelul valvei aortice sugerează un gradient maxim de $4 \times 5^2 = 100$ mmHg între aorta ascendenta și ventriculul stâng. Această ecuație a fost validată într-o serie de scenarii clinice inclusiv stenoze valvulare, defecte septale ventriculare și obstrucții intraventriculare (cardiomiopatii hipertrofice). Frecvent nu este necesară recurgerea la măsurători invazive a gradientului presional.

Similar, atât presiunea sistolică în artera pulmonară, cât și presiunea diastolică a ventricului drept pot fi măsurate utilizând ecuația Bernoulli. În acest caz, trasarea spectrală prin Doppler CW a jetului de regurgitare tricuspidian este utilizată pentru a estima gradientul de presiune între ventriculul drept și atriul drept. Presiunea sistolică în artera pulmonară este apoi calculată prin adăugarea presiunii atriale estimate la gradientul de presiune calculat.

Dopplerul tisular este similar cu PW Doppler. Măsoară vitezele țesutului miocardic într-o anumită zonă din imaginea selectată. Aceste viteze sunt de ordinul 1 cm/s, actual Dopplerul tisular la nivelul inelului mitral este utilizat pentru a estima presiunile de umplere ventriculară.

Alte modalități de evaluare ecografică includ harmonic power Doppler, pulse inversion Doppler sau ultraarmonici care sunt utilizate petru a amplifica semnale microsferice specifice ca și componente ale evaluării ecocardiografice ale perfuziei miocardice.

Ecocardiografia transesofagiană

În ecografia transesofagiană (ETE, vezi **Fig. 30.8**) un transductor este montat pe un tub flexibil ce se introduce în esofagul pacientului. Implică utilizarea unui anestezic local și uneori sedare intravenoasă. Se pot obține imagini de rezoluție înaltă datorită proximității transductorului de inimă și datorită frecvențelor mai înalte decât cele din ecografia transtoracica. ETE este cel mai frecvent utilizată pentru a evalua funcția valvulară și structura valvelor (evaluarea procedurilor reparatorii ale prolapsului de valvă mitrală), aspectele și complicațiile endocarditei infecțioase și aortei (disecția de aorta); este de asemenea utilă pentru a caută sursa cardiacă a unui embol.

Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia poate fi utilizată clinic pentru a evalua prezența cicatricilor miocardice și a ischemiei cardiace. Deoarece ultrasunetele nu pot detecta direct eritrocitele din capilare, mișcarea peretelui cardiac este considerat un surogat pentru perfuzie. Segmentele miocardice care arată o modificare de funcție (definită că o mișcare redusă sau reducere a grosimii) de la repaus la efort pot fi considerate că sunt irigate de un vas cu o stenoză cu limitare a fluxului, fie în vasul epicardic fie în vas grefat.

Testul de efort pentru această indicație este necesar a fi inotrop pentru a induce ischemia. Efortul fiziologic indus poate fi o bandă de

mers, dar pentru că este dificil de a obține imagini imediate ce pacientul se dă jos de pe bandă și până ca frecvența cardiacă să nu revină la nivele submaximale se pot utiliza teste farmacologice de stres cu dobutamina. Acest test este sigur, dar au fost raportate efecte adverse ca aritmii ventriculare. Această tehnică evaluează și viabilitatea miocardului, a miocardului hibernant sau a miocardului siderat (vezi p. 1075).

Ecocardiografia miocardică de perfuzie

Pentru evaluarea ecocardiografică a perfuziei miocardice (EPM) se folosesc microsfere cu dimensiuni asemănătoare cu cele ale eritrocitelor ca agent de contrast intravenos. Moduri speciale de ecografie pentru aceste microsfere ca power Doppler armonic sunt utilizare pentru detecție. EMP necesită utilizarea unui agent de contrast care să opacifieze miocardul, apoi un puls distruge microsferele din capilare (nu și din cavitatea cardiacă), iar timpul necesar până la umplerea capilarelor este un indicator al fluxului sanguin miocardic. Timpul necesar de umplere este semnificativ mai redus la efort comparativ cu repausul.

Ecografia de contrast pentru opacifierea ventriculară stângă

Agenți intravenoși de contrast opacifiază ventriculul stâng și delimitează endocardul. Utilitatea clinică s-a redus odată cu apariția tehnicilor cu armonici, având o calitate a imaginilor superioară inclusiv la pacienții care înainte erau dificil de evaluat.

Ultrasonografia intravasculară (coronariană)

Sondele de ultrasonografie (coronariană) pot fi utilizate pentru a obține imagini proximale ale arterelor coronariene că parte din efectuarea procedurilor de angioplastie transluminală percutană (PTCA): de exemplu, evaluarea adecvată a plasării stentului.

Imagistica nucleară

Imagistica nucleară este utilizată pentru a detecta infarctul miocardic sau pentru a obține date despre funcția cardiacă, perfuzie sau viabilitate în funcție de agentul radiofarmaceutic folosit și în funcție de tehnica imagistică aleasă. Aceste date sunt în special valoroase când sunt utilizate în combinație, dar implică o doză semnificativă de radiație.

Tipul imaginii

Camere gamma produc o imagine planară, în care structurile sunt suprapuse că într-o radiografie simplă. Computer tomografia cu emisie de pozitroni (SPECT, single-photon emission computed tomography) utilizează date similare prin care se face reconstrucția tomografică, la fel că în cazul computer tomografiei standard. Acest fapt oferă o rezoluție anatomică mai mare, dar cu o tehnica de execuție mai laborioasă. Aceste metode pot fi folosite cu orice tip de agent radiofarmaceutic.

Perfuzia miocardică și viabilitatea

Taliul-201 este rapid captat de miocard, astfel că o imagine captată imediat post administrare arată distribuția sanguină la nivel miocardic. Zonele de ischemie sau infarct captează mai puțin ^{201}Tl și apar întunecate. Între 2 și 24 ore de la injecție ^{201}Tl este redistribuit astfel că toate miocitele conțin o concentrație comparabilă. Imaginile obținute în acest interval arată zone închise la culoare unde infarctul este constituit, dar densitate normală unde există doar ischemie. Comparând imaginile precoce cu cele tardive este o metodă de a prezice dacă o zona ischemică de miocard conține destul țesut miocardic viabil care să se preteze la bypass sau angioplastie. Technețiul-99 tetrofosmin (**Fig. 30.26**) este de asemenea captat rapid de miocitele cardiace dar nu este redistribuit. Când aceasta substanță este injectată în timpul exercițiului fizic, distribuția lui la nivel miocardic reflectă distribuția sanguină la momentul testului de efort, chiar dacă imaginea este efectuată câteva ore mai târziu. Aceasta este o metodă sensibilă de evalua viabilitatea miocardică. Imaginile produse după o injecție cu [^{99}Tc]tetrofosmin în timpul exercițiului pot fi comparate cu imaginile obținute după o injectare în repaus și pot evalua ce zone de ischemie sunt reversibile (vezi p. 1075). În cazul pacienților care nu pot efectua test de efort, inima poate fi testată utilizând dipiridamol sau dobutamina.

Imagistica zonelor de infarct

Imaginile de perfuzie produse utilizând ^{201}Tl sau [^{99}Tc]sestamibi arată zona de infarct că un defect de perfuzie sau zonă rece. Aceste metode sunt sensibile în a detecta și a localiza infarctul, dar nu oferă informații despre vechimea lui. [^{99}Tc]pirofosfat este preferențial captat de miocardul infarctat în urmă cu câteva zile, dar imaginile sunt dificil de interpretat deoarece este concentrat și de os și de cartilaj.

Computer tomografia cardiacă

Computer tomografia (CT) este utilă în evaluarea aortei toracice și a mediastinului. Dezvoltarea de CT multidetector de 512 slice-uri (MDCT) a permis evaluarea de imagistică noninvazivă exactă a arterelor coronare.

Calcificarea arterelor coronare

Calciul este absent în mod normal în arterele coronare, dar este prezent în ateroscleroză și crește cu vârsta. Studiile au demonstrat o corelare pozitivă între procesul de calcificare și prezența de stenoze coronariene, desi relația este non-liniară. CT cu emisie de rază de electroni (EBT, electron beam CT) și MDCT sunt folosite pentru a obține slice-uri subțiri prin inima și apoi folosite pentru calcularea scorului de calciu. Scorul de calciu este bazat pe coeficientul de atenuare a razelor X, denumite și exprimat în unități Hounsfield. Meta-analizele au demostrat că un scor de calciu mai mare este asociat cu o rată mai mare de evenimente și riscuri relative mai mari, dar nici un studiu până în prezent nu a arătat un efect net asupra sănătății prin măsurarea scorurilor de calciu. Ghidurile NICE de durere toracică (National Institute for Health and Care Excellence) recomandă utilizarea scorului de calciu măsurat CT la pacienții cu durere toracică și probabilitate de 10–29% de boală coronariană (vezi p. 1082).

Angiografia CT coronariană

Angiografia CT coronariană este efectuată cu pacientul culcat, conectat la un ECG cu trei derivații pentru sincronizare. MDCT de 4 de sliceuri au o rezoluție temporală de 15–210 ms cu o calitate a imaginii optimă la o frecvență cardiacă <5–70 bpm ce pot fi obținute prin administrarea de betablocante intravenoase. Nitroglicerina sulingual (0,4–0,8 mg) poate îmbunătăți vizualizarea lumenului. Un singur set de date poate fi achiziționat prin administrea unui volum de 60–80 mL substanță iodată cu o viteză de 4-6 mL/sec, pacientul fiind necesar să își țină respirația. Doza de radiații în timpul examinării este de 11–22 mSv, care poate fi redusă la 7–11 mSv dacă se folosește controlul ECG, comparativ cu 2,5–5 mSv pentru o angiocoronarografie diagnostică și 15–20 mSv pentru SPECT. Imaginile achiziționate sunt ulterior analizate prin reformatare multiplanară pentru identificarea stenozelor coronariene (**Fig. 30.27**). Studiile au raportat o sensibilitate înaltă (>85%) și specificitate (>90%) pentru detecția bolii coronariene, cu o valoare predictiva negativă foarte mare (>95%). Angiografia CT coronariană poate deveni parte din evaluarea durerii toracice în departamentele de urgență pentru a exclude disecția de aortă, embolia pulmonară sau boala coronariană, dar această investigație expune pacientul la radiație ionizantă.

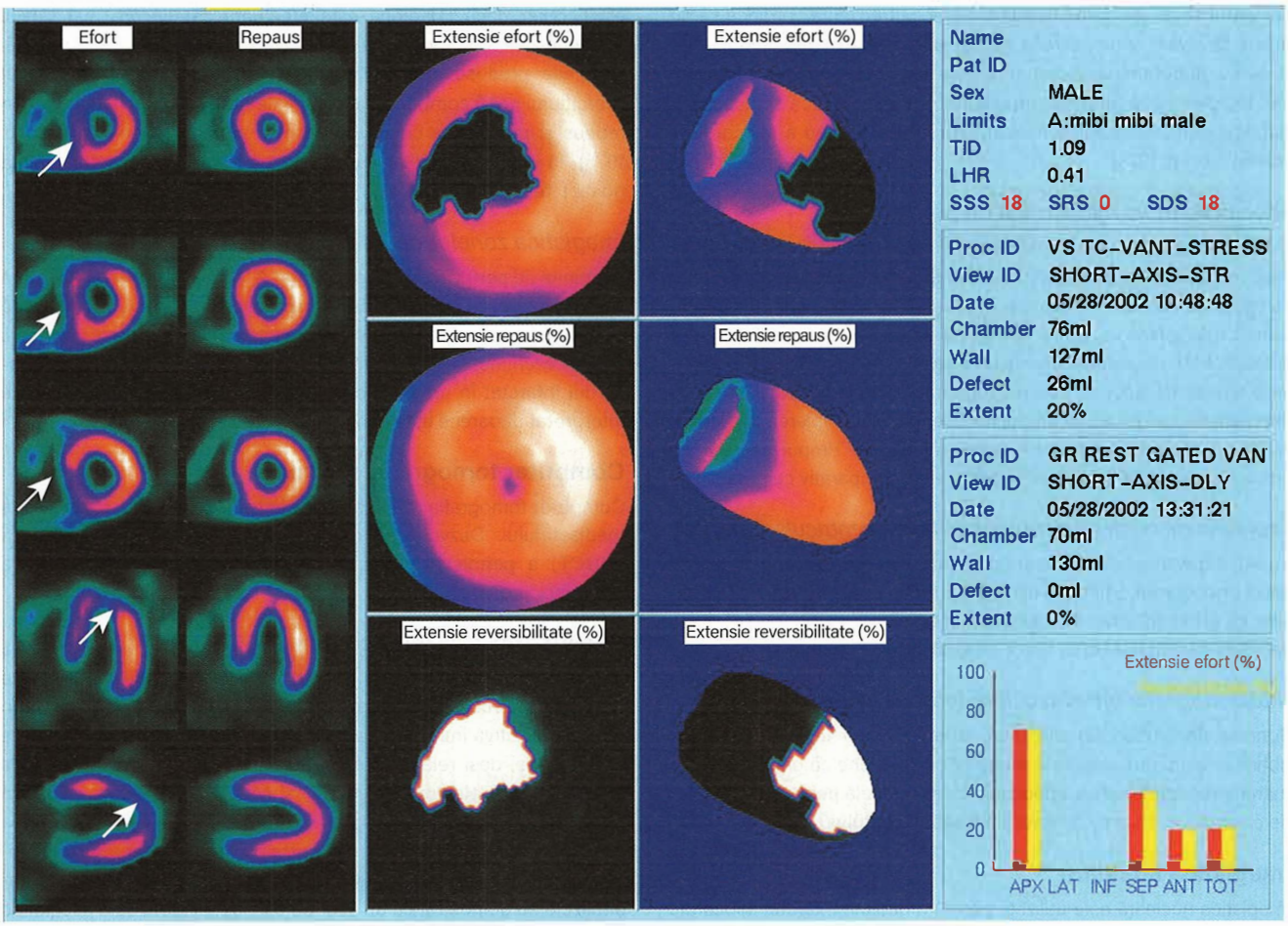


Fig. 30.26 SPECT miocardic efectuat cu [^{99}Tc]tetrofosmin. *În stânga:* Trei slice-uri în ax scurt și un plan axial horizontal și vertical a ventriculului stâng după test de efort și o reinjectare de trasor în repaus. În repaus se observă o captare normală a trasorului în toată masa ventriculului stâng (portocaliu). În cadrul testului de efort se observă o reducere a captării trasorului (săgeți, zona mov-albastră) la nivelul pereților anterior și septal corespunzător unei stenoze semnificative la nivelul arterei descendente anterioare. *În mijloc:* Hărți polare a întregului miocard pot localiza teritoriul ischemic. *În dreapta:* Analiza cantitativă poate măsură gradul afectării și reversibilitatea ischemiei.

Rezonanța magnetică cardiovasculară

Rezonanța magnetică cardiovasculară (IRM) este o tehnică noninvazivă ce nu iradiază și este tot mai mult folosită în investigarea pacienților cu boli cardiovasculare.

IRM este efectuată prin multiple episoade de menținere a respirației, pentru a minimaliza artefactele de mișcare și de a avea o fereastră cardiacă maximă prin evitarea estompării imaginilor. Câteva secvențe diferite oferă informații anatomice și funcționale, majoritatea secvențelor nu necesită administrarea de agent de contrast, dar administrarea intravenoasă de gadoliniu este necesară pentru angiografie, sau evaluarea perfuziei miocardice, a zonelor de infarct sau de fibroză. Contraindicațiile majore sunt reprezentate de pacemaker permanent sau defibrilator, clipsuri intracerebrale și claustrofobie severă. Pacienții cu stenturi coronariene și proteze valvulare pot fi investigați.

Utilizare clinică

Indicațiile clinice ale IRM sunt rezumate în **Cadranul 30.11**.

Boli cardiace congenitale

IRM oferă informații suplimentare și complementare la ecocardiografie la pacienții cu boli congenitale. Imagistica poate oferi informații exacte asupra funcției ventriculare și masei, iar comunicări aberante, întoarcere venoasă pulmonară aberantă sau evaluarea coarctației de aortă înainte și postoperator, pot fi eficient evaluate și repetate fără a expune pacientul la radiații ionizante.

Cardiomiopatii, boala pericardică sau formațiuni cardiace

În cardiomiopatii hipertrofice, IRM identifică gradul și distribuția hipertrofiei miocardice și poate fi efectuată la pacienții cu ecografie suboptimală. Gadoliniul intravenos este utilizat să demonstreze regiunile fibrotice miocardice este asociat cu un prognostic mai slab. La pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept, IRM este investigația de elecție pentru a detecta anomalii de cinetică globală sau regională a ventriculului drept și ale tractului de ejecție ale ventriculului drept și pentru a detecta infiltrare grăsoasă sau fibro-grăsoasă a ventriculilor. În pericardita constrictivă și cardiomiopatia

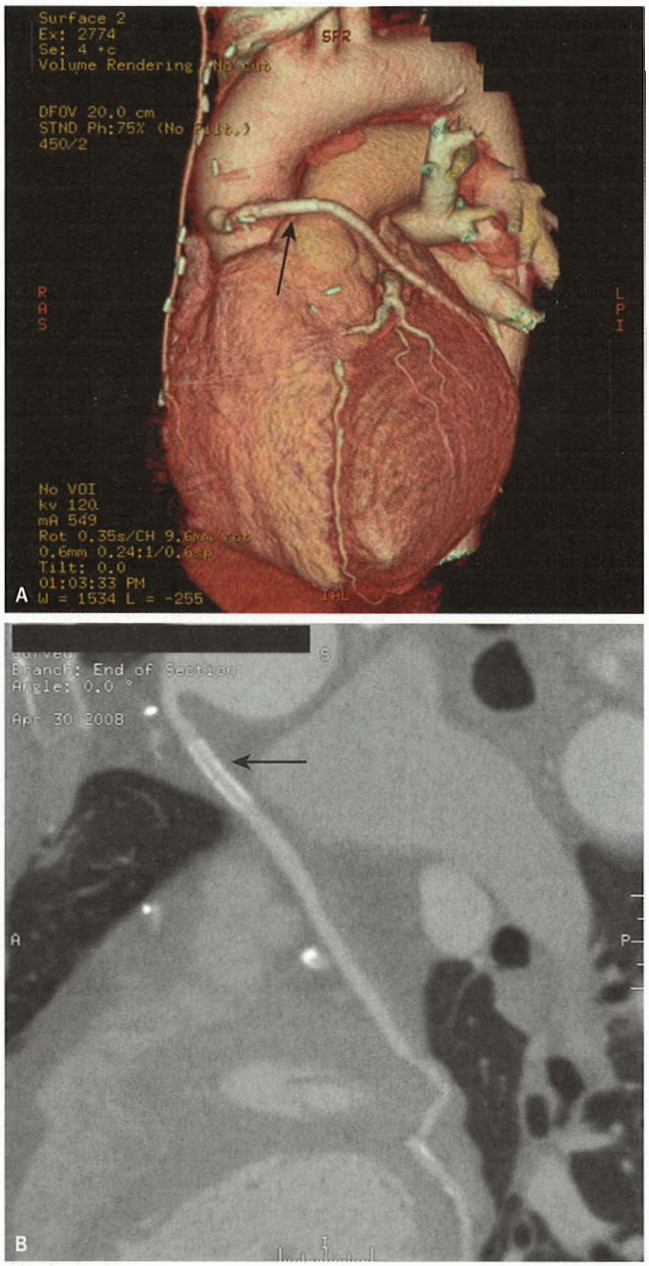


Fig. 30.27 Computer tomografie multislice: stent coronarian. (A) Imagine volumetrică a unui pacient cu plasare de stent coronarian (săgeată) într-un grefon venos safen pe artera coronară circumflexă. (B) Imagine planară reformatată demonstrează patența stentului (săgeată) și inserția grefei la nivelul arterei coronare circumflexe.

restrictivă, IRM poate demonstra efectele umplerii ventriculare alterate comune ambelor entități (dilatare atriu drept și vena cavă inferioară) și poate măsură grosimea pericardului (normal 4 mm la indivizii sănătoși) (**Fig. 30.2**8). La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, IRM poate cuantifica exact funcția biventriculară și la administrarea de gadoliniu, poate demonstra fibroză miocardică. În afecțiunile infiltrative și inflamatorii ale miocardului, ca de exemplu amiloidoza și miocardita (vezi p. 1357), IRM este din ce în ce mai mult utilizată că investigație de diagnostic datorită aspectelor diferite ale semnalului observate la administrarea de gadoliniu. La pacienții cu talasemie, IRM poate detecta depozite de fier în miocard și poate ghida terapia chelatoare. IRM poate fi utilă la pacienții cu formațiuni cardiace

Cadranul 30.11 Indicații pentru rezonanța magnetică cardiovasculară (IRM)

- Boală cardiacă congenitală:
  - Evaluarea anatomică după o ecocardiografie, în special la pacienții cu boală congenitală complexă sau după intervenția chirurgicală
  - Urmărire
  - Retur venos pulmonar aberant
  - Evaluarea funcției/dilatării ventriculului stâng sau drept
- Cardiomiopatii/infiltrare cardiacă/boală pericardică
- Bolile aortei, inclusiv disecție de aortă, anevrism, coarctație
- Boală valvulară :
  - Cuantificarea stenozei și regurgitării
  - Dimesiunea și funcția exactă ventriculară
  - Planimetrie a stenozei valvulare
- Boală coronariană:
  - Funcția ventriculară stângă și dreaptă
  - Evaluarea cineticii parietale în timpul testului cu dobutamină
  - Perfuzia miocardică în timpul testului cu adenozină
  - Evaluarea grafturilor și by-pass-urilor arteriale
  - Evaluarea prin IRM cu dobutamină a zonelor de infarct cât și a viabilității
- Imagistica vaselor pulmonare

pentru a diferenția caracterul benign sau malign și a vizualiza trombi care nu sunt vizibili ecocardiografic.

Bolile aortei

IRM este o tehnică excelentă de a investiga pacienții cu disecție de aortă și poate detecta aspectele clinice ale unei disecții: ruptură intimală, tromboză în lumenul fals, regurgitarea aortică, efuzia pericardică și dilatarea aortică. Deoarece nu implică radiații sau necesită contrast, IRM este o metoda ideală de supraveghere a pacienților cu dilatare aortică și coarctații reparate.

Boala valvulară cardiacă

Stenozele valvulare produc un vid de semnal în IRM. IRM poate cuantifica viteza la nivelul unei valve stenozante utilizând tehnica specifică de contrast de faza (phase contrast velocity mapping). Regurgitarea valvulară poate fi corect cuantificată prin aceiași tehnica sau prin măsurarea volumelor bătaie a ambilor ventriculi care în mod normal sunt egale în absența unor regurgitări semnificative. Totuși la majoritatea pacienților, ecografia transtoracică și transesofagiană sunt suficiente în a oferi informațiile necesare.

Boala coronariană

IRM poate fi utilizată pentru a evalua anatomia coronariană, funcția ventriculară stânga, perfuzia miocardică și viabilitatea într-o singură investigație la pacienții cu boală coronariană. Anatomia coronariană și stenozele pot fi identificate cu secvențe ultrarapide cu menținerea respirației cu acuratețe mare. Funcția globală ventriculară și anomaliile de cinetică parietală pot fi detectate atât în repaus cât și în caz de test de efort cu dobutamina. Perfuzia miocardică poate fi evaluată cu gadoliniu și imagistica inițială; ischemia poate fi demonstrată cu adenozină pentru vasodilatație coronariană. Viabilitatea miocardică poate fi evaluată cu gadoliniu și imagini achiziționate tardiv. IRM este din ce în ce mai mult utilizată pentru a evalua atât ischemia la pacienți suspectați a avea boală coronariană cât și în evaluarea viabilității miocardice înainte de revascularizare la indivizii cu afectare cardiacă (**Fig. 30.29** și **30.30**).

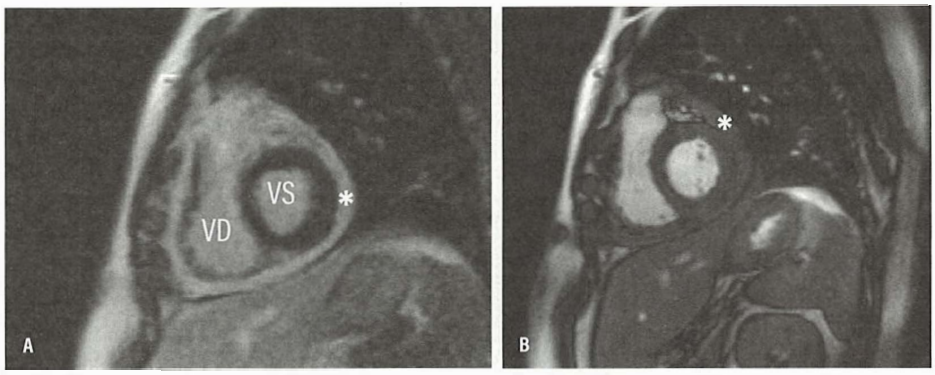


Fig. 30.28 Rezonanță magnetică (IRM) în ax scurt la un pacient cu pericardită constrictivă. Ambele imagini arată îngroșarea pericardului (VS, ventricul stâng; VD, ventricul drept).

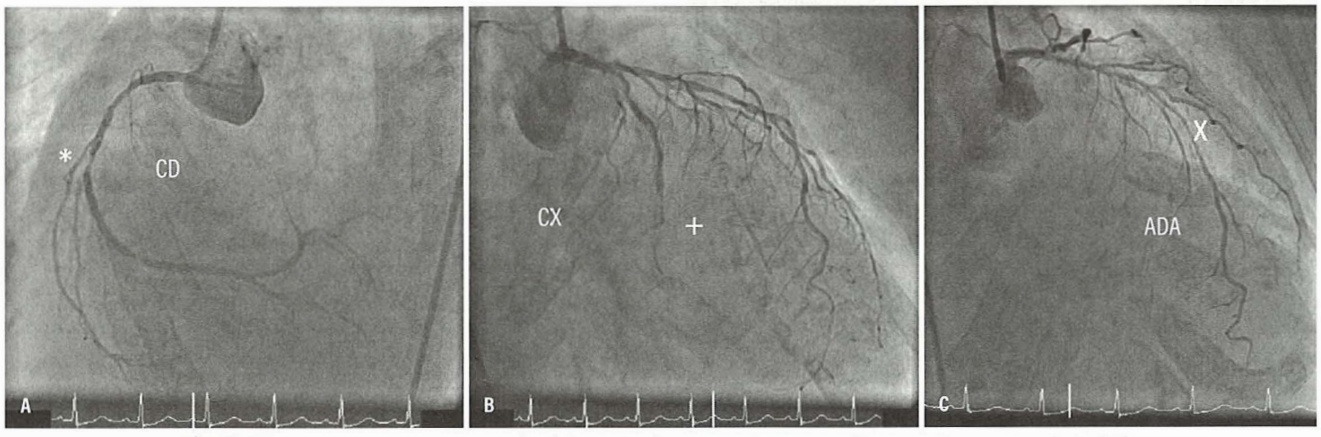


Fig. 30.29 Angiografie coronariană (AC) la un pacient cu diabet zaharat tip 2 și dispnee de efort. (A) Angiografie coronariană ce demonstrează o stenoză severă (*) în artera coronară dreaptă (CD). (B) Este identificată o stenoză subocluzivă (+) a arterei circumflexe (CX). (C) Un segment lung cu modificări (X) este observat în artera descendentă anterioară (ADA).

Vasele pulmonare

Angiografia prin rezonantă magnetică nucleară cu gadoliniu poate oferi informații înalt calitatitive asupra venelor pulmonare care pot fi coroborate cu date din timpul izolării venelor pulmonare în cazul tratamentului pentru fibrilație atrială.

Tomografia cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este bazată pe detecția de emisii cu energie înaltă rezultată din anihilarea pozitronilor emiși de izotopi instabili. PET are câteva avantaje asupra altor investigații și anume: o rezoluție spațială mai bună, cuantificare mai exactă și utilizarea de izotopi biologici de carbon, oxigen sau azot. Totuși este o investigație scumpă și necesită prezenta unui ciclotron pentru a produce trasori cu durată scurtă de viață. PET/CT a devenit o metodă utilă în depistarea zonelor viabile de miocard la pacienții care sunt susceptibili de revascularizare.

Ischemia miocardică și perfuzia pot fi evidențiate prin PET utilizând trasori 13N sau 15O cu o mai mare sensibilitate decât SPECT. Metabolismul miocardic și viabilitatea pot fi detectate utilizând 18F-fluorodeoxiglucoza (FDG), pe care miocitele o utilizează pentru generarea de energie în caz de reducere a ofertei de oxigen sau a perfuziei sanguine. De asemenea poate exista o reducere a perfuziei în prezența zonelor de miocard infarctat sau fibrotic, dar și captarea de FDG este redusă. În miocardul hibernant, cu miocard viabil dar disfuncțional PET poate demonstra reducerea perfuziei miocardice dar cu menținerea sau creșterea captării de FDG.

Cateterizarea cardiacă

Cateterizarea cardiacă presupune introducerea unui tub (cateter) radioopac în arborele circulator. Inima dreaptă este cateterizată prin introducerea unui cateter într-o vena periferică (de obicei vena femurală dreaptă sau vena jugulară internă) și avansarea lui până la nivelul atriului drept, ventriculului drept și arterelor pulmonare. Presiunile din cavitățile cardiace și artera pulmonară pot fi măsurate direct. O măsurătoare indirectă a presiunilor atriale stângi poate fi efectuată prin introducerea unui cateter cu balon în artera pulmonară distală (**Fig. 10.15**). În această poziție presiunea din ventriculul stâng este obstruată de cateter și doar presiunea pulmonară venoasă și presiunea atrială sunt măsurate. Cateterizarea inimii stângi este efectuată de obicei prin artera femurală dreaptă sau artera radială. Un cateter este avansat în aortă și manipulat prin valva aortică până în ventriculul stâng. Măsurarea presiunilor este efectuată în interiorul ventriculului stâng, presiunea telediastolică fiind mărită la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Injectarea de material radioopac permite măsurarea funcției sistolice ventriculare. Cateterul este retras, putând fi măsurată presiunea de retragere a cateterului la nivelul valvei aortice (pullback gradient). De asemenea poate fi injectată substanță de contrast la nivelul bazei aortei realizând o aortografie, ce oferă detalii asupra prezenței și severității regurgitării aortice.

Lecturi suplimentare

Gongora CA, Bavishi C, Uretsky S et al. Acute chest pain evaluation using coronary computed tomography angiography compared with standard of care: a meta-

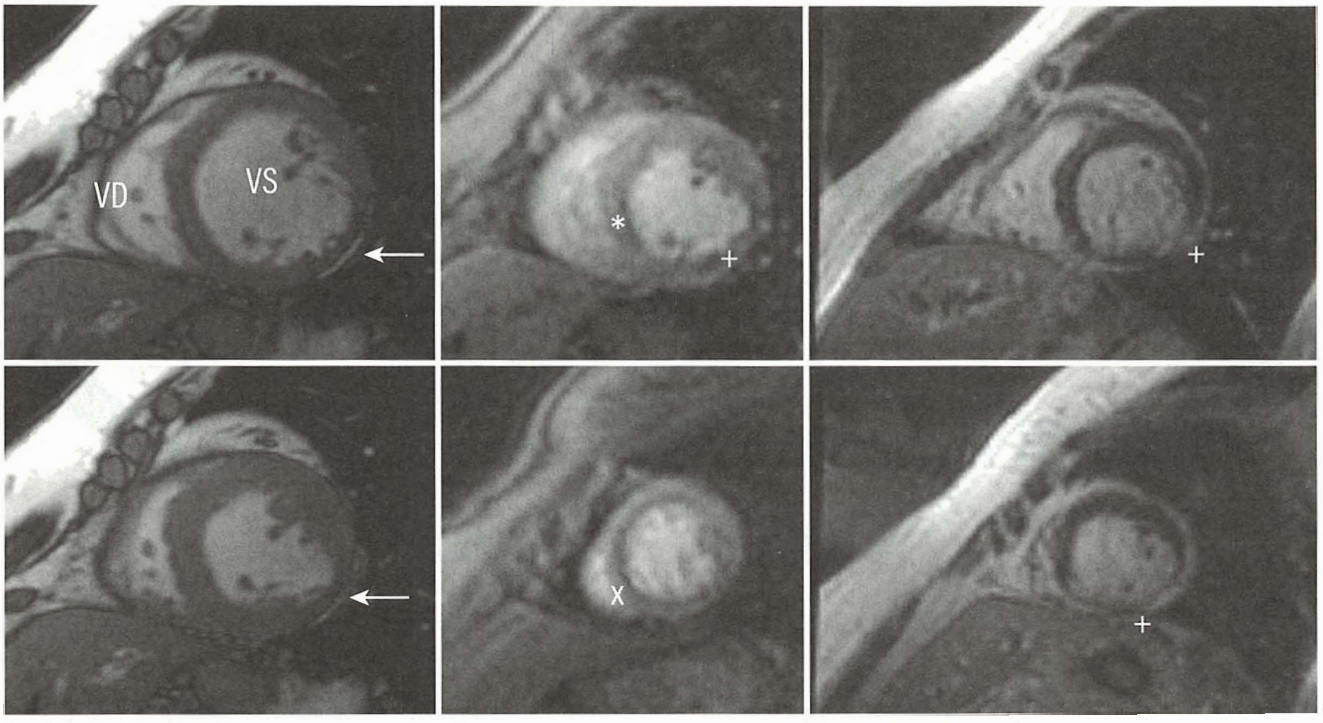


Fig. 30.30 Imagistică de rezonanță magnetică cardiacă (IRM). (A) secvență ax scurt cine (sus diastolă, jos sistolă, care arată subțiere și hipokinezie a peretelui inferolateral (săgeată), însă cu păstrarea funcției celorlalte segmente miocardice. VS, ventricul stâng; VD, ventricul drept. (B) secvență de perfuzie miocardică (sus VS mediu, jos VS apical), cu defecte de perfuzie la nivelul peretelui inferolateral (+), a septului inferior (*) și a segmentelor apicale (X). (C) Secvență de captare întârziată a substanței de contrast care confirmă infarctul miocardic transmural la nivelul peretelui inferolateral mediu și apical (+) secundar unui infarct miocardic vechi în teritoriul arterei circumflexe, și care demonstrează ischemie inductibilă în teritoriul coronarei drepte și stângi.

analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2018; 104:215.
Grayburn PA. Interpreting the coronary-artery calcium score. *N Engl J Med* 2012; 366:294–296.
Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121:2462–2508.
Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167–184.
http://bsecho.org/toe-minimum-dataset/. *Minimum dataset for a standard transoesophageal echocardiogram, British Society of Echocardiography Education Committee.*

PROCEDURI TERAPEUTICE

Resuscitarea cardiacă

În fiecare an în Marea Britanie până la 100.000 de decese se produc în primele 24 ore de la debutul simptolatologiei cardiace. Aproape jumătate dintre aceste decese survin rapid. Majoritatea deceselor sunt cauzate de fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară rapidă; o proporție mai mică sunt cauzate de bradiaritmii severe. Boala arterială coronariană reprezintă aproximativ 88% din cauzele de moarte subită în țările occidentale. Cu toate că ischemia tranzitorie este suspectată că fiind factor declanșator major, doar o mică proporție din supraviețuitori prezintă semne și simptome evidente ale infarctului miocardic acut.

Când pacientul prezintă stop cardiac, suportul vital de bază (BLS, basic life suport) trebuie inițiat imediat. Cu cât durata stopului cardio-respirator este mai lungă, cu atât șansa de revenire este mai mică. Lanțul supraviețuirii (**Fig. 30.31**) cuprinde:

- recunoașterea timpurie a unui stop cardiac
- alertarea rapidă a serviciilor de urgență
- resuscitarea cardiopulmonară imediată
- defibrilarea rapidă și suportul vital avansat
- îngrijirea post resuscitare.

Suportul vital de bază

Primul pas în inițierea BLS este evitarea expunerii la pericole suplimentare. Pasul următor îl constituie testarea la stimuli verbali sau dureroși. Daca nu se obține nici un răspuns, trebuie solicitat ajutor imediat. Dacă victima nu respiră sau respiră anormal, atunci BLS trebuie inițiat imediat (**Cadranul 30.12**).

Căile aeriene

Obstacole (ex. sânge, mucus etc.) din cavitatea bucală sau faringe trebuie eliminate, iar protezele dentare mobile trebuie îndepărtate. Căile aerine trebuie deschise atent, prin flexia gâtului și extensia capului. Această manevră nu este recomandată dacă este suspicionată o leziune a coloanei cervicale. Orice obstrucție în cavitatea bucală posterioară sau în căile aeriene superioare trebuie eliminată prin compresiuni abdominale și/sau toracice (manevra Heimlich, vezi **Cadranul 28.16**).

Circulația

Majoritatea stopurilor cardiorespiratorii sunt cauzate de patologii cu origine cardiacă, precum sindromul coronarian acut. Detectarea pulsului poate fi uneori dificilă. Dacă pacientul este neresponsiv, sau cu respirații

Fig. 30.31 Lanțul supraviețuirii în resucitarea cardiopulmonară.

Cadranul 30.12 Suportul vital de bază la adult (în afara spitalului)

DAE, defibrilator extern automat; RCP, resuscitare cardiopulmonară. (Cu permisiunea Resuscitation Council UK; http://www.resus.org.uk.)

anormale, compresiunile toracice externe trebuie inițiate imediat. Baza palmei unei mâini este plasată pe centrul toracelui, iar baza palmei celeilalte mâini peste aceasta, cu degetele intercalate. Brațele sunt menținute în linie dreaptă, iar sternul este comprimat ritmic la o adâncime de 5–6 cm și o frecvență de 100–120 minut, permițând revenirea sternului la poziția inițială după fiecare compresiune. Compresiunile toracice acționează ca o pompă, astfel încât cordul asigură un sistem unidirecțional pentru a propulsa sângele mai departe. Suportul respirator și circulator este susținut în continuare prin doua respirații eficiente la fiecare 30 de compresii toracice (30:2 la adulți, 15:2 la pacienții pediatrici). Este mai ușor pentru persoanele neinițiate să efectueze doar compresiuni toracice până la asigurarea de către personal calificat a BLS (hands only BLS). Acest aspect menține perfuzia cerebrală și coronariană. Inițierea resuscitării cardiopulmonare la locul evenimentului salvează vieți. Dovezile arată că oboseala dezvoltată în timpul efectuării compresiunilor toracice scade eficiența acestora, iar calitatea resucitării scade. Resucitarea cardiopulmonara mecanică este posibilă dar nu este utilizată încă de rutină.

Respirația

După efectuarea a 30 de compresiuni, salvatorul deschide calea aeriană prin lăsarea capului victimei spre posterior și tragerea bărbiei înainte, urmat de compresia narinelor. Salvatorul efectuează un inspir profund, urmat de expir prin aplicarea fermă a buzelor salvatorului pe buzele victimei. Două respirații eficiente timp de 1 secundă fiecare sunt necesare. La pacienții pediatrici, stopul respirator este mai frecvent decât cel cardiac, iar pacienților trebuie să li se aplice respirații de salvare și cel puțin un minut de resuscitare cardiopulmonara (RCP) înainte ca salvatorul unic să solicite ajutor specializat. RCP nu trebuie întreruptă pentru reevaluarea stării victimei, decât dacă aceasta prezintă semne de viață și reîncepe să respire normal.

Suportul vital cardiac avansat

Până în momentul în care suportul vital de bază a fost asigurat, ajutorul suplimentar ar trebui să fie deja disponibil, iar suportul vital cardiac avansat (ACLS, advanced cardiac life support) poate fi inițiat. Acesta constă în monitorizare ECG, management avansat al căilor aeriene (intubare endotraheală sau dispositive supraglotice) și montare de catetere venoase în vene periferice mari sau într-o venă centrală (abordul intraosos poate fi folosit în caz de imposibilitate de obținere a abordului venos). Odată ce este posibil, trebuie stabilit tipul de ritm pe monitor, acesta determinând abordarea ulterioară în conformitate cu consensul Consiliului European de Resuscitare prin algoritmul ACLS (**Fig. 30.32**). Ritmul poate fi vizualizat cu un defibrilator automat extern (DAE) sau cu un defibrilator standard.

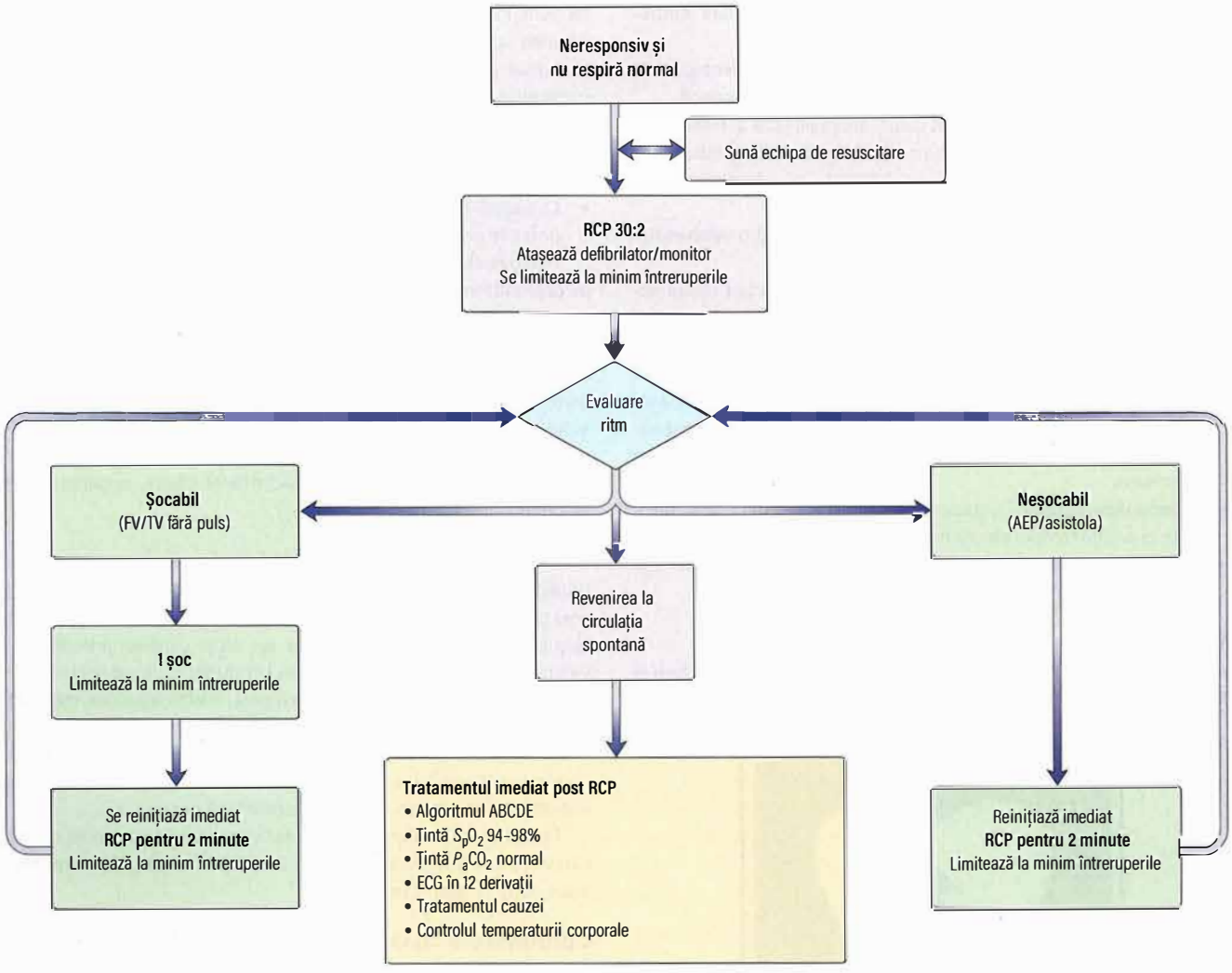


Fig. 30.32 Algoritmul suportului vital avansat la adult. (ABCDE, Căi aeriene, Respirație, Circulație, Dizabilitate, Expunere); FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară; AEP, activitate electrică fără puls. *(Reprodus cu permisiune de la Resuscitation Council; http://www.resus.org.uk.)*

Dacă ECG arată un ritm șocabil – fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls – se administrează fără întârziere un șoc bifazic nesincronizat de 150–200 J (360 J monofazic) prin padelele defibrilatorului sau prin padele autoadezive, urmate imediat de 2 minute de resuscitare cardiopulmonară. În cazul ritmurilor nesocabile – asistola sau activitate electrică fară puls – se administrează 1 mg adrenalină (epinefrină) la intervale de minute de resuscitare cardiopulmonară.

Pentru ambele brațe ale algoritmului, este vital să se mențină RCP, oxigenarea și să se excludă sau trata cauzele reversibile – cei ***„patru H și patru T"***:

- ***Hipoxia*** trebuie limitată prin ventilarea pacientului cu oxigen suplimentar pe mască cu rezervor sau prin intubare endotraheală sau dispositive supraglotice, asigurând că ambele arii pulmonare se ventilează. Suportul respirator avansat odată stabilit, RCP

trebuie să continue cu rată de ventilație de 10/minut fară a întrerupe masajul cardiac.

- ***Hipovolemia*** este o cauză frecventă de activitate electrică fară puls pe fond de hemoragie. Este necesară repleția volemică.
- ***Hipo-*** sau ***hiperpotasemia*** pot cauza anomalii ECG și trebuie detectate prin metode biochimice. Clorura de calciu intravenos poate fi utilă în hiperpotasemie sau hipocalcemie. Acidoza trebuie combătută prin ventilație eficientă.
- ***Hipotermia*** trebuie exclusă cu un termometru pentru temperaturi scăzute și tratată prin încălzire externă și internă.
- ***Tromboembolismul*** și embolia pulmonară masivă pot cauza activitate electrică fară puls, iar pacienții trebuie evaluați în vederea trombolizei intravenoase.
- ***Pneumotoracele în tensiune*** poate apărea în timpul canulării venoase centrale sau post-traumatic. Diagnosticul clinic (deviere traheală, hipersonoritate toracică, absența zgomotelor respiratorii, ecografie) și toracocenteza cu ac sau toracostomia pot fi necesare.
- ***Tamponada cardiacă*** trebuie exclusă prin ecocardiografie; dacă este prezentă trebuie efectuată pericardocenteză.
- ***Toxinele*** pot fi ingerate accidental sau voluntar, iar antidoturile specifice trebuie utilizate în caz de necesitate.

Defibrilarea

Această tehnică este utilizată pentru conversia fibrilației ventriculare la ritm sinusal. Când defibrilatorul este descărcat, un câmp electric cu tensiune înalta înconjoară cordul, depolarizând miocardul și permițând reluarea unui ritm cardiac organizat. Energia electrică este descărcată prin două padele cu gel sau padele autoadezive aplicate pe toracele pacientului.

Fig. 30.33 Semn ce indică locația unui defibrilator automat extern.

Padelele sunt plasate într-una din cele două poziții:

- O padelă este plasată la dreapta sternului superior și cealaltă deasupra apexului cardiac.
- O padelă este plasată sub vârful scapulei stângi și cealaltă pe peretele anterior al hemitoracelui stâng.

Persoanele care nu manevrează aparatul trebuie să se îndepărteze de pacient. Persoana care efectuează procedura poartă responsabilitatea siguranței pacientului și a persoanelor din jur. Defibrilatoarele convenționale utilizează un curent monofazic. Defibrilatoarele bifazice necesită energie mai puțină și sunt din ce în ce mai utilizate. DAE care recunosc automat fibrilația ventriculară descarcă șoc dacă este indicat. Acestea sunt disponibile în anumite locuri publice, fiind indicate printr-un semn specific (**Fig. 30.33**). Este datoria persoanelor care asigură servicii de sănătate să fie familiarizate cu gama variată de defibrilatoare.

Post resuscitare - hipotermia terapeutică

Studiile au arătat că hipotermia terapeutică (32–34°C pentru 12–24 ore) poate îmbunătăți prognosticul la pacienții adulți inconștienți cu circulație spontană reluată după un stop cardiac prin fibrilație ventriculară suferit în afara spitalului. Un studiu multinațional din 2013 a demonstrat rezultate similare ale hipotermiei terapeutice moderate (33°C) față de normotermie (37°C) , aceasta fiind asociată cu rezultate neurologice mai bune (dar nu și mortalitate), într-un grup de pacienți care a supraviețuit unui stop cardiac cu ritmuri nesocabile. Așadar importanța hipotermiei terapeutice este încă neclară.

Recuperarea neurologică pare să fie mai bună la pacienții cu mișcări voluntare și activitate electroencefalografică prezentă în primele 3 zile după un stop cardiac.

Cardioversia cu curent direct

Tahiaritmiile care nu răspund la tratamentul medicamentos sau sunt asociate cu instabilitate hemodinamică (hipotensiune, insuficiență cardiacă agravată) pot fi convertite la ritm sinusal printr-un șoc electric extern. Este utilizat un anestezic cu acțiune scurtă. Miorelaxantele nu sunt utilizate de rutină.

Când aritmia prezintă complexe QRS, transmiterea șocului trebuie să coincidă cu panta descendentă a complexului QRS (sincron, **Fig. 30.34**). Aparatul este construit în așa fel încât în momentul în care este apăsat butonul de eliberare a curentului de cardioversie direct (CD), acesta declanșează automat șocul (sincron). Între defibrilare și cardioversie există o diferență fundamentală: un șoc

Fig. 30.34 Cardioversie cu curent direct (CD) a unei tahicardii supraventriculare la ritm sinusal. Șocul cu curent direct este eliberat sincron cu complexul QRS.

nesincronizat este folosit pentru defibrilare. Defibrilarea accidentală a unui pacient poate precipita o fibrilație ventriculară.

Indicațiile tipice de CD includ:

- fibrilația atrială
- flutter atrial
- tahicardia ventriculară susținută
- tahiaritmiile joncționale.

Dacă fibrilația atrială sau flutterul atrial au o durată de peste 48 ore, este necesară anticoagularea adecvată a pacientului timp de 3 săptămâni, înainte de a efectua o cardioversie electivă. Acest aspect este necesar pentru a limita riscul de embolizare. Durata anticoagulării după o cardioversie reușită pentru fibrilație atrială este de cel puțin 4 săptămâni după procedură și poate fi prelungită pentru un timp mult mai lung.

Toxicitatea digitalică poate conduce la aritmii ventriculare sau asistolă după cardioversie. Digitalizarea terapeutică nu crește riscul cardioversiei, dar în mod frecvent administrarea digoxinului se omite câteva zile înainte de cardioversie pentru a se asigura că nu există o eventuală acumulare toxică.

După cardioversie, enzimele cardiace pot crește.

Cardiostimularea temporară

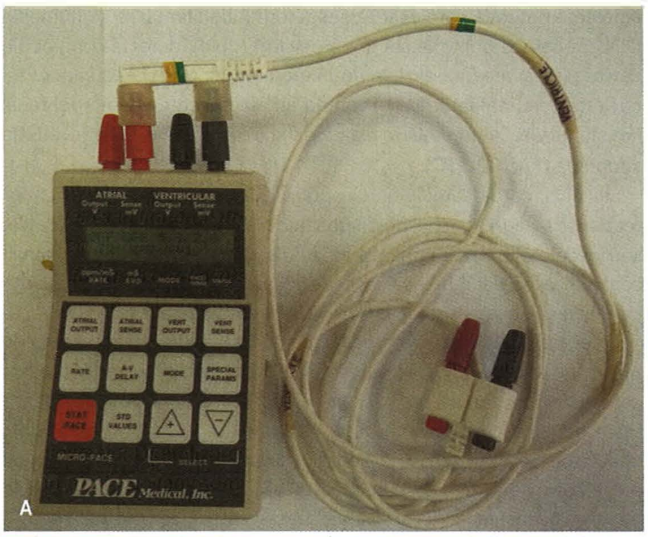
Stimularea cardiacă terapeutică este utilizată în cazul oricărui pacient cu bradicardie simptomatică susținută sau cu instabilitate hemodinamică. Bradicardiile pot fi cauzate fie de frecvență cardiacă intrinsecă lentă (disfuncție de nod sinusal), fie de bloc atrioventricular. Stimularea cardiacă profilactică este utilizată la pacienții asimptomatici cu bradicardie sau anomalii de conducere, din cazua riscului de progresie spre bradicardie simptomatică.

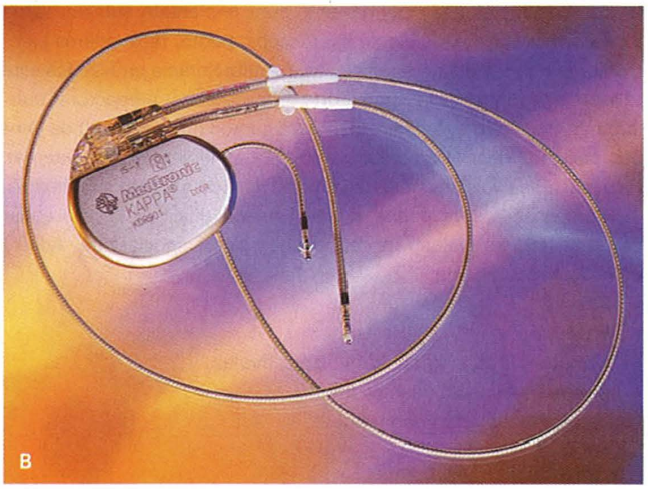
Stimularea transvenoasă este metoda preferată la pacienții cu bradicardii simptomatice. Pe scurt, un electrod de stimulare bipolar subțire (calibru 5 sau 6 French) este inserat prin vena jugulară internă, vena femurală sau vena subclavie și este poziționat la vârful ventriculului drept sub control fluoroscopic. Energia necesară pentru stimulare (pragul de stimulare) este stabilită prin reducerea energiei până când cardiostimulatorul nu mai reușește să stimuleze țesutul (pierderea capturii). Ulterior se setează energia la un nivel de 3 ori mai mare decât pragul de stimulare pentru a evita pierderea involuntară a capturilor. Dacă pragul necesar crește peste 5 V, electrodul trebuie repoziționat. Un cardiostimulator temporar (**Fig. 30.35A**) este aproape întotdeauna setat să declanșeze un stimul doar în absența unei bătăi spontane. Frecvența de stimulare temporară este cuprinsă între 60–80 bătăi pe minut.

Stimularea cardiacă transcutanată este metoda preferată pentru anumiți pacienți cu bradicardie asimptomatică sau anomalii de conducere și poate fi o procedură salvatoare atunci când un stop cardiac este precipitat de o bradicardie. În această procedură miocardul este depolarizat de doi electrozi adezivi mari poziționați pe peretele toracic anterior și posterior. Stimularea cardiacă transcutanată este inconfortabilă pentru pacientul conștient, dar de obicei este tolerată până la implantarea unui cardiostimulator temporar transvenos.

Cardiostimularea permanentă

Cardiostimulatorul permanent este conectat la cord prin unul sau doi electrozi (**Fig. 30.35B**). Cardiostimulatorul este alimentat de o baterie cu litiu solidă, care are o durată de viață de 5–10 ani. Dispozitivele sunt „programabile", iar caracteristicile lor de operare (ex. frecvența de stimulare) pot fi modificate printr-un programator ce transmite semnale electromagnetice prin piele. Electrozii cardiostimulatorului sunt plasați transvenos până în cavitățile drepte. Mai recent au apărut cardiostimulatore fără electrozi, care nu sunt recomadate însă de ghidurile NICE în afara studiilor de cercetare.





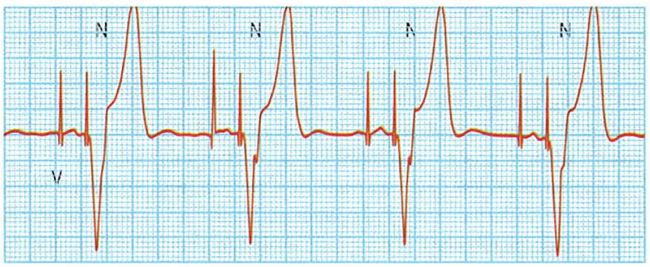


Fig. 30.35 Tipuri de stimulatoare cardiace. (A) Stimulator cardiac temporar. (B) Stimulator cardiac permanent cu electrod atrial și ventricular. (C) Electrocardiogramă ce evidențiază ritm de stimulare atrial și ventricular. Un complex QRS larg rezultă din activarea anormală a ventriculilor dinspre apexul ventriculului drept.

Cardiostimulatoarele au capacitatea de a detecta cât și stimula activitatea ventriculară, atrială sau ambele simultan. Un cardiostimulator unicameral este descris ca tip „VVI" deoarece poate stimula ventriculul (V), detecta ventriculul (V) și este inhibat (I) de activitatea spontană ventriculară. Ocazional (ex. în cazul bradicardiei sinusale simptomatice) un cardiostimulator atrial (AAI) poate fi implantat. Cardiostimulatoarele conectate atât la atriul drept cât și la ventriculul drept (cardiostimulator „bicameral") sunt utilizate să simuleze

activarea naturală cardiacă. Această formă de stimulare se numește DDD deoarece controlează două cavități (dual), detectează ambele cavități (D) și reacționează în două moduri (D): stimularea în aceeași cavitate este inhibată de activitatea atrială și ventriculară spontană, iar stimularea ventriculară este declanșată de evenimente atriale spontane (**Fig. 30.35C**).

În plus, cardiostimulatoarele pot fi adaptate la frecvență („rate-responsive", R). Un astfel de dispozitiv detectează mișcarea (vibrațiile sau accelerația), respirația, modificările de interval QT; prin acești senzori se poate modifica rata de stimulare astfel încât frecvența cardiacă să se adapteze la efortul fizic efectuat de către pacient.

Alegerea cardiostimulatorului depinde în principal de tulburarea de ritm și de statusul clinic al pacientului. De exemplu, pacienții cu bloc complet în ritm sinusal beneficiază de cardiostimulator bicameral pentru a menține sincronizarea atrio-ventriculară, în timp ce pacienții imobilizați sau cu activitate limitată beneficiază de dispozitive mai puțin sofisticate. Cardiostimulatorele biventriculare sunt utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută.

Cardiostimulatoarele permanente sunt implantate sub anestezie locală și sub control radiologic fluoroscopic pentru poziționarea electrozilor prin vena cefalică sau subclavie. Antibioterapia profilactică este utilizată de rutină. Cardiostimulatorul este poziționat prepectoral, subcutanat. Ulterior intervenției, ce durează în mod normal 60–90 de minute, pacientul necesită monitorizare 6–12 ore, înainte de a fi externat. Pacienții nu au voie să conducă vehicule timp de minim o săptămână.

Complicațiile sunt puține și pot fi uneori dificil de controlat, iar pacienții trebuie evaluați în cadrul unor clinici specializate. Aceste complicații pot include:

- infecție
- eroziune
- hematom la locul implantării dispozitivului
- deplasarea sondei (electrodului)
- interferența electromagnetică.

Pericardocenteza

O efuziune pericardică reprezintă acumularea de fluid între pericardul visceral și pericardul parietal. Lichidul este evacuat în vederea ameliorării clinice la pacienții cu instabilitate hemodinamică sau pentru teste diagnostice. Tehnica poate fi uneori mai dificil de efectuat, în special în context acut și trebuie efectuat într-un cadru adecvat. În caz de urgență poate fi efectuată la patul pacientului.

Aspirarea pericardică sau pericardocenteza (**Fig. 30.36**) se efectuează prin inserția unui ac în spațiul pericardic prin abord de obicei subxifoidian și sub control ecografic. Anumite acumulări de fluide, în special cele posterioare necesită drenaj chirurgical sub anestezie generală. Dacă este necesară evacuarea unui volum mai mare de lichid, se utilizează un ac de calibru mare și o canulă. Acul poate fi extras și canula păstrată *in situ* pentru drenaj suplimentar. Pentru lichidul extras se efectuează analiză biochimică, microscopie, inclusiv citologie, colorație Gram și culturi. Dacă se anticipează reacumularea de fluid, există două variante: fie se păstrează canula pentru câteva zile, fie se efectuează o procedură suplimentară operatorie prin care se detașează o bucată de pericard parietal (fereastră pleuro-pericardică).

Cateterizarea cavităților drepte la patul pacientului

Cateterizarea la patul pacientului (**Fig. 10.15**) a arterei pulmonare cu un cateter cu balon (cateter Swan–Ganz) este rar efectuată în prezent, dar poate fi utilizată la pacienții cu:

- insuficiență cardiacă
- șoc cardiogen
- status volemic neconcludent.

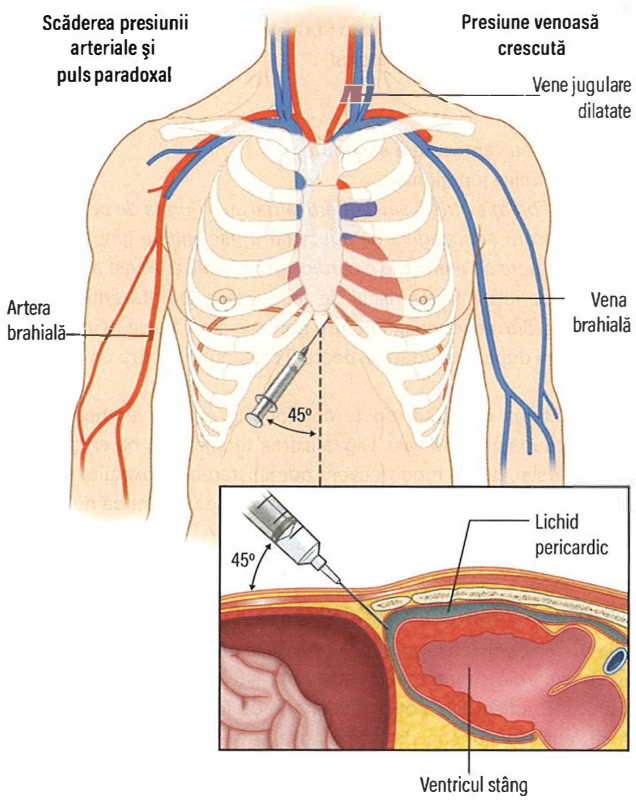


Fig. 30.36 Pericardiocenteză.

Balonul de contrapulsație aortic

Această tehnică este utilizată pentru a asista temporar ventriculul stâng nefuncțional. Un cateter special care prezintă un balon lung distal este introdus pe cale percutană în artera femurală și ulterior este poziționat sub control radiologic astfel încât balonul să fie localizat la nivelul aortei descendente imediat sub arcul aortic (**Fig. 30.37**). Se efectuează ritmic inflație și deflație cu dioxid de carbon. Utilizând ECG și presiunea intraaortică, inflația balonului este programată în timpul diastolei ventriculare pentru a crește presiunea diastolică și în consecință pentru ameliorarea presiunii de perfuzie coronariene și cerebrale. În timpul sistolei, se efectuează deflația balonului, rezultând o reducere a rezistenței de golire a ventriculului stâng. Balonul de contrapulsație aortică se folosește în următoarele situații:

- ***Insuficiența cardiacă acută.*** Se utilizează pentru a crește debitul cardiac în prezența unei cauze reversibile de scădere a funcției ventriculare stângi, precum la pacienții cu regurgitare mitrală severă în așteptarea înlocuirii chirurgicale sau la pacienții cu defect septal ventricular secundar unui infarct miocardic. Poate fi de asemenea utilizat la pacienții de pe lista de așteptare pentru transplant cardiac.
- ***Angina pectorală instabilă.*** Balonul aortic se utilizează în acest caz pentru a îmbunătăți fluxul coronarian și a scădea consumul miocardic de oxigen prin reducerea postsarcinii. Această tehnică poate fi utilizată cu succes, chiar și când terapia medicală a eșuat. Poate fi urmată de angiografie și tratament specific, precum angioplastia coronariană sau chirurgia cardiacă.

Balonul aortic nu trebuie utilizat atunci în absența unei cauze reversibile de disfuncție cardiacă. Nu este util nici la pacienții cu regurgitare aortică severă, disecție de aortă sau boală vasculară arterială periferică severă.

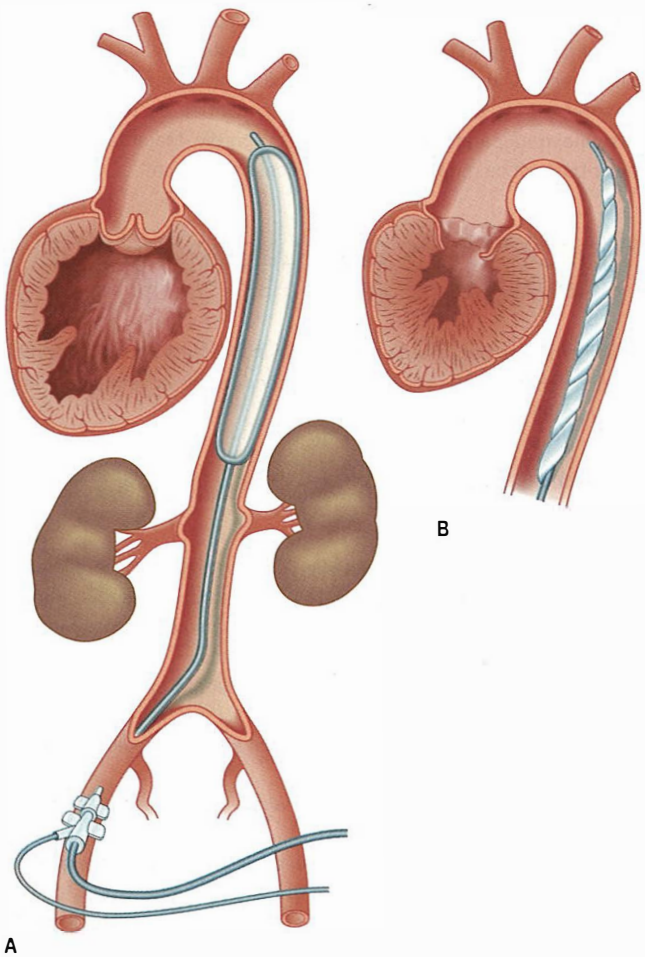


Fig. 30.37 Balonul de contrapulsație aortică. (A) Balonul este expandat în aortă în timpul diastolei. (B) Balonul este dezumflat în timpul sistolei.

Complicațiile utilizării balonului aortic apar la aproximativ 20% din pacienți și includ disecția de aortă, ischemia de membru, embolizarea de la nivelul balonului și ruptura de balon. Complicațiile embolice sunt rare dacă se utilizează anticoagulare cu heparină.

Lecturi suplimentare

Nielsen N, Wettersley J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369:2197–2206.
Soar J, Donnino MW, Maconochie I et al. 2018 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations Summary. *Circulation* 2018; 133:194–206.
http://www.resus.org.uk. *Resuscitation Council (UK) Resuscitation Guidelines 2015.*

ARITMIILE CARDIACE

Tulburările de ritm cardiac se numesc aritmii cardiace. Aritmiile pot cauza moarte subită, sincopă, insuficiență cardiacă, durere toracică, palpitații sau pot fi asimptomatice. Există două categorii majore de aritmii:

- ***Bradicardia***: frecvența cardiacă este scăzută (<60 b.p.m. în timpul zilei sau <50 b.p.m. nocturn).
- ***Tahicardia***: frecvența cardiacă este rapidă (>100 b.p.m.).

Cu cât sunt mai rapide și mai susținute, tahicardiile tind sa fie mai simptomatice. Acestea se clasifică în ***tahicardii supraventriculare***, care iau naștere la nivelul atriilor sau a joncțiunii AV și ***tahicardii ventriculare*** care apar la nivel ventricular. Unele aritmii pot apărea la pacienți cu cord structural aparent normal, în timp ce altele sunt cauzate de o afectare cardiacă structurală, precum țesutul cicatricial. Atunci când funcția miocardică este depreciată, aritmiile sunt mai simptomatice și influențează prognosticul vital.

Funcția nodului sinusal

Pacemakerul cardiac fiziologic este nodul sinusal (vezi p. 1023) care, la fel ca majoritatea țesuturilor cardiace, se depolarizează spontan.

Rata de descărcare a impulsurilor la nivelul nodului sinusal este modulată de către sistemul nervos vegetativ autonom. În mod normal, sistemul nervos parasimpatic are rol predominant la acest nivel, determinând scăderea ratei de descărcare a impulsurilor de la 100 la aproximativ 70 b.p.m. Reducerea tonusului vagal sau creșterea tonusului simpatic determină tahicardie, iar viceversa, creșterea tonusului parasimpatic sau reducerea celui simpatic vor cauza bradicardie. Frecvența nodului sinusal este ușor mai crescută la femei. Ritmul sinusal normal este caracterizat de prezența undelor P pe ECG care sunt pozitive în DI și DII (vezi **Fig. 30.18**), dar negative în AVR.

Aritmia sinusală

Fluctuațiile tonusului vegetativ determină schimbări ale ratei de descărcare a nodului sinusal. În inspir, tonusul parasimpatic scade și frecvența cardiacă crește, iar în expir frecvența cardiacă scade. Această variație este normală, în special la copii și la tineri. În general, aritmia sinusală determină tulburări predictibile ale pulsului.

Bradicardia sinusală

Frecvențele cardiace diurne mai mici de 60 b.p.m. și <50 b.p.m. în cursul nopții, în prezența ritmului sinusal, sunt definite ca bradicardii sinusale. Bradicardia sinusală este de obicei asimptomatică, cu excepția frecvențelor cardiace foarte joase și este considerată fiziologică la sportivi la care apare datorită tonusului vagal crescut. Alte cauze ale bradicardiei sinusale pot fi clasificate în cauze sistemice și cardiace și sunt discutate la pagina 1052.

Tahicardia sinusală

Tahicardia sinusală este definită ca ritm sinusal cu o frecvență cardiacă peste 100 b.p.m. Și în acest caz, etiologia poate fi sistemică sau cardiacă (a se vedea pagina 1057).

Mecanismele de producere a aritmiilor

Atât bradicardiile, cât și tahicardiile sunt produse fie prin tulburări ale automatismului cardiac, care pot lua naștere la nivelul unei singure celule, fie prin tulburări de conducere, care apar în urma interacțiunii anormale dintre celule. Bradicardia sinusală are ca mecanism modificarea automatismului celular normal, pe când bradicardia din blocurile atrioventriculare (BAV) este cauzată de conducerea anormală la nivelul nodului AV sau a sistemului de conducere intraventricular. Mecanismele fiziopatologice ale tahicardiilor sunt redate în **Fig. 30.38**.

Automatismul accelerat

Automatismul cardiac normal este caracterizat prin depolarizarea diastolică lentă până la atingerea potențialului prag, urmată de potențialul de acțiune al celulelor de tip pacemaker. Acest mecansim poate fi accelerat fie prin creșterea pantei depolarizării diastolice sau prin modificarea potențialului prag (**Fig. 30.38A**). De exemplu, stimularea simpatică crește automatismul secundar eliberării de adrenalină (epinefrină), acestă schimbare determinând tachicardie sinusală, ritmuri de scăpare și ritmuri atrio-ventriculare (joncționale) accelerate.

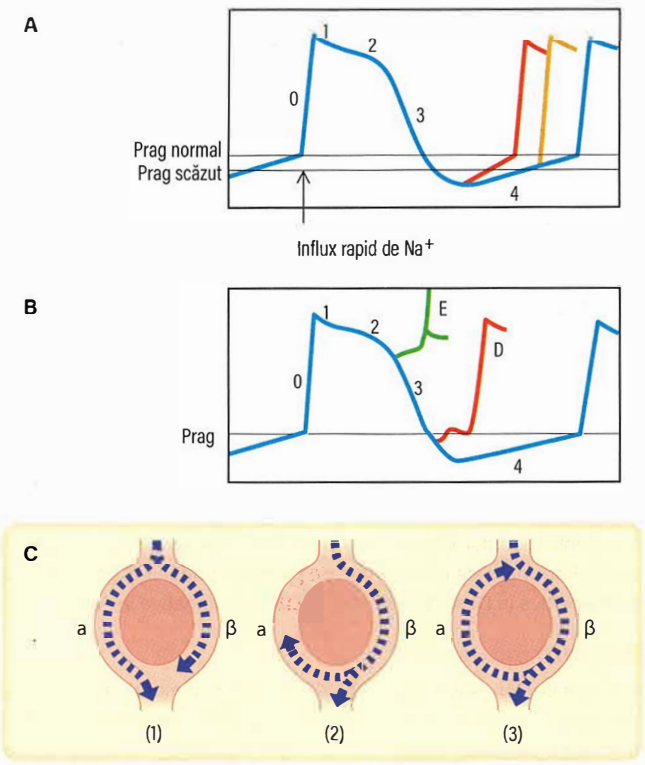


Fig. 30.38 **Mecanismele aritmogenezei.** (A–B) Potențialele de acțiune (diferențele de potențial dintre spațiul intra- și extra-celular) ale miocardului ventricular după stimulare. (A) Automatism crescut (accelerat) secundar reducerii potențialului prag sau creșterii pantei fazei 4 a depolarizării (vezi p. 1033). (B) Activitate declanșată (trigger) ca urmare a post-potențialelor precoce (E) sau tardive (D) care ating potențialul prag. (C) Reintrarea – în panoul 1 impulsul se propagă la nivelul ambelor căi ale circuitului. În panoul 2 impulsul este blocat la nivelul unei căi (α) dar se propagă lent pe calea β, întorcându-se pe calea α până la nivelul țesutului aflat în perioadă refractară. În panoul 3 impulsul traversează atât de lent calea β încât se poate întoarce pe calea α și să completeze circuitul de reintrare, producând o tahicardie prin reintrare.

Activitatea declanșată (trigger)

Afectarea miocardică poate determina oscilații ale potențialului transmembranar la sfârșitul potențialului de acțiune. Aceste oscilații, numite „postdepolarizări", pot atinge potențialul prag și pot produce astfel aritmii. Dacă apar înainte ca potențialul transmembranar să atingă valoarea prag (de obicei la sfârșitul fazei 3) se numesc „post-potențiale precoce" (E în **Fig. 30.38B**), iar atunci când apar după ce potențialul transmembranar atinge potențialul prag se numesc „post-potențiale tardive" (D în **Fig. 30.38B**).

Aceste oscilații anormale pot fi agravate de către catecolamine, tulburări hidroelectrolitice, hipoxie, acidoză și anumite medicamente sau cardiostimulare, ulterior ducând la apariția aritmiilor. Tahicardiile atriale din intoxicația digitalică au ca mecanism activitatea declanșată (trigger). De asemenea, inițierea aritmiilor ventriculare în sindroamele de QT lung poate avea la bază acest mecanism (vezi p. 1064).

Reintrarea

Reintrarea (**Fig. 30.38C**) apare atunci când există țesut miocardic normal dispus circular în jurul unui „miez" inexcitabil (ex. la nivelul unei regiuni cicatriciale). Tahicardia poate fi inițiată de către o extrasistolă, dacă aceasta găsește una dintre căile ce formează circuitul în perioda refractară (α), ceea ce determină un bloc unidirectional, iar cealaltă cale este excitabilă. Dacă conducerea prin calea (β) este suficient de lentă, calea (α) va ieși din perioada refractară, permițând activarea retrogradă a miocardului și închiderea circuitului. Dacă timpul necesar conducerii la nivelul circuitului este mai lung decât perioadele refractare, conducerea la nivelul circuitului de reintrare se va menține, traducându-se prin pase de tahicardie. Majoritatea tahicardiilor paroxistice regulate au la bază acest mecanism.

BRADICARDIILE ȘI TULBURĂRILE DE CONDUCERE

Bradicardiile se pot datora unei tulburări în formarea impulsului (bradicardia sinusală) sau unei tulburări în conducerea acestuia de la atrii la ventriculi (blocul atrioventricular).

Bradicardia

Bradicardia sinusală

Bradicardia sinusală este cauzată fie de factori extrinseci care influențează nodul sinusal, fie de existența unei afectări intrinseci a nodului sinusal. Mecanismul poate fi acut și reversibil sau cronic și degenerativ.

Cauzele ***extrinseci*** cele mai frecvente sunt:

- hipotermia, hipotiroidismul, icterul colestatic și hipertensiunea intracraniană
- tratamentul cu betablocante, digitalice sau alte medicamente antiaritmice
- sindroamele mediate neural (a se vedea secțiunea următoare).

Cauzele ***intrinseci*** includ:

- ischemia acută și infarctul nodului sinusal (complicație a infarctului miocardic acut)
- modificări degenerative cronice, cum ar fi fibroza la nivelul atriului și a nodului sinusal (boala de nod sinusal).

Boala de nod sinusal sau ***sindromul bradi/tahi*** apare ca urmare a fibrozei idiopatice a nodului sinusal. Alte cauze de fibroză, cum ar fi cardiopatia ischemică, miocardita sau cardiomiopatiile pot determina de asemenea acest sindrom. Pacienții dezvoltă episoade de bradicardie sau pauze sinusale (**Fig. 30.39B**), și episoade de tahiaritmii atriale paroxistice cauzate de afectarea atrială difuză.

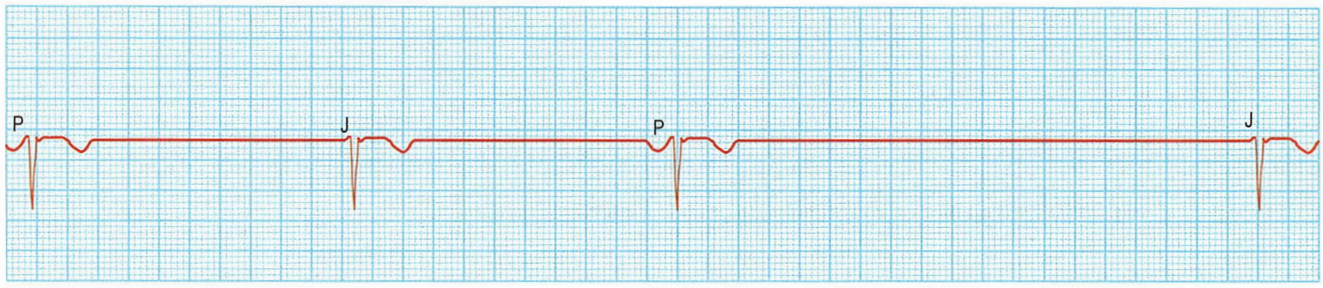
Sindroame mediate neural/neurogen

Sindroamele mediate neural apar ca urmare a reflexului Bezold– Jarisch, care poate determina atât bradicardie (bradicardie sinusală, oprire sinusală sau BAV), cât și vasodilatație periferică reflexă. Aceste sindroame se manifestă de obicei prin sincopă sau presincopă (lipotimie).

- ***Sindromul de sinus carotidian*** apare la vârstnici și determină frecvent bradicardie. Poate determina sincopă (vezi p. 1029).
- ***Sincopa reflexă (vasovagală)*** afectează mai frecvent adulții tineri, dar poate aparea ca prim episod și la pacienții vârstnici (vezi p. 1029). Are ca substrat o varietate de situații (fizice și/sau emoționale) care afectează sistemul nervos autonom. Răspunsul hemodinamic poate fi predominant bradicardic (cardioinhibitor), vasodilatator (vasodepresor) sau mixt.
- ***Sindromul de tahicardie ortostatică posturală (POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome)*** reprezintă o creștere acută și semnificativă a frecvenței cardiace asociată cu valori TA normale sau ușor reduse la trecerea în ortostatism. Mecanismul fiziopatologic este reprezentat de vasoconstricția periferică insuficientă în contextul stresului ortostatic, care este compensată prin creșterea frecvenței cardiace.

Mai multe medicamente pot cauza sincopă, în special la vârstnici (ex. medicația antihipertensivă, antidepresivele triciclice și neuroleptice). Sincopa iatrogenă poate fi evitată prin adaptarea posologiei și

A



B

Fig. 30.39 Nodul sinusal. (A) ECG cu ritm sinusal normal (interval PR <0,2 sec). O undă P precede fiecare complex QRS. (B) Pacient cu boală de nod sinusal. ECG cu oprire sinusală (unde P sinusale ocazionale) și ritm de scăpare joncțional (J). Undele P sunt negative în derivațiile expuse.

evitarea asocierii a două medicamente care pot avea ca efect secundar pierderea stării de conștiență.

Tratament

Tratamentul bradicardiei sinusale este reprezentat de identificarea și corectarea, pe cât posibil a cauzelor extrinseci. Cardiostimularea temporară poate fi indicată fie pacienților cu cauze reversibile până la restaurarea ritmului sinusal, fie pacienților cu afectare cronică, degenerativă până la implantarea unui cardiostimulator permanent.

Boala de nod sinusal simptomatică poate necesita cardiostimulare permanentă (DDD), în asociere cu tratament antiaritmic (sau ablație) pentru a controla evenimentele tahicardice.

Pacienții cu hipersensibilitate carotidiană (asistolă >3 sec), în special cu simptomatologie reproductibilă la masajul sinusului carotidian și după excluderea cauzelor de sincopă cu impact asupra prognosticului vital, pot beneficia de cardiostimulare permanentă.

Tratamentul sincopei vasovagale include evitarea pe cât posibil a situațiilor care pot provoca sincopa, respectiv clinostatism sau poziție șezândă, precum si aplicarea manevrelor de contra-presiune (exercitarea unei presiuni între cele două palme, încrucișarea picioarelor) în cazul apariției prodromului.

Alte recomandări se referă la aportul crescut de sare, purtarea ciorapilor de compresie și administrarea unor medicamente precum alfa-agoniștii (ex. midodrina), beta-blocantele sau alte medicamente cu efect inotrop negativ (ex. disopiramida).

La anumiți pacienți cu sincopă reflexă „malignă" (sincopă asociată cu traumatisme și asistolă documentată) se poate indica cardiostimularea permanentă bicamerală cu o funcție adaptativă specială („rate drop response") care, o dată activată, va stimula cu o frecvență cardiacă crescută pentru o perioadă fixă de timp pentru a preveni sincopa.

Tulburările de conducere

Tulburările de conducere pot apărea la orice nivel al sistemului de conducere. Blocurile la nivelul nodului AV sau la nivelul fasciculului His se numesc blocuri atrio-ventriculare, iar tulburările survenite inferior de fasciculul His se numesc blocuri de ramură.

Blocurile atrioventriculare (BAV)

Există trei forme de bloc atroventricular.

BAV de gradul I

Se definește prin prelungirea intervalului PR peste 0,20 sec. Fiecare depolarizare atrială este condusă la ventriculi, dar cu o anumită întârziere (**Fig. 30.40**).

BAV de gradul II

Apare atunci când unele unde P sunt conduse, iar altele sunt blocate. Există mai multe subtipuri (**Fig. 30.41**):

- ***BAV de gradul II tip Mobitz I*** (Wenckebach) reprezintă prelungirea progresivă a intervalului PR până când o undă P este blocată. Intervalul PR care precede unda P este mult mai lung comparativ cu intervalul PR care urmează după unda P blocată.
- ***BAV de gradul II tip Mobitz II*** apare atunci când o undă P blocată nu este precedată de prelungirea progresivă a intervalului PR. De obicei apare un complex QRS larg (>0,12 sec).
- ***BAV de gradul II cu conducere 2 : 1 sau 3 : 1*** apare atunci când tot a doua sau tot a treia undă P este condusă la ventricul. Această formă aparte de BAV de grad II nu se clasifică nici ca Mobitz I, nici ca Mobitz II.

Blocul AV tip Wenckebach este cauzat în general de o tulburare de conducere la nivelul nodului AV, în timp ce blocul AV de tip Mobitz II este localizat infranodal, cum ar fi la nivelul fasciculului His. Riscul de progresie spre BAV complet este mai mare în cazul blocului de tip Mobitz II, ritmul de scăpare fiind mai puțin eficient. În consecință, pacienții cu BAV grad II Mobitz II au de cele mai multe ori indicație de cardiostimulare, iar pentru cei cu BAV grad II Mobitz I se recomandă monitorizarea.

Infarctul miocardic acut se poate complica ***cu BAV de gradul II.*** La pacienții cu BAV grad II secundar unui infarct miocardic inferior se recomandă monitorizare și cardiostimulare temporară. BAV de gradul II din infarctul miocardic anterior are risc mai mare de

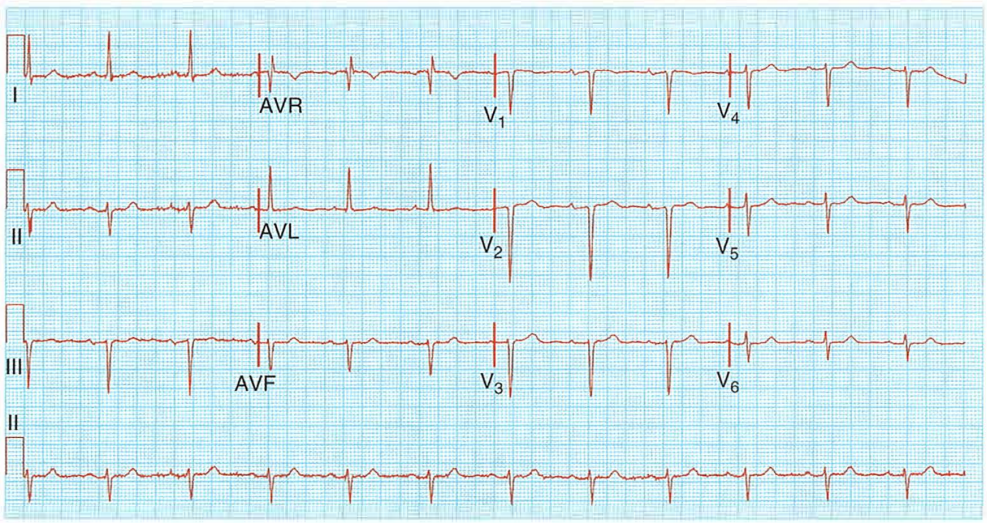


Fig. 30.40 ECG cu bloc atrioventricular de gradul I – interval PR prelungit.

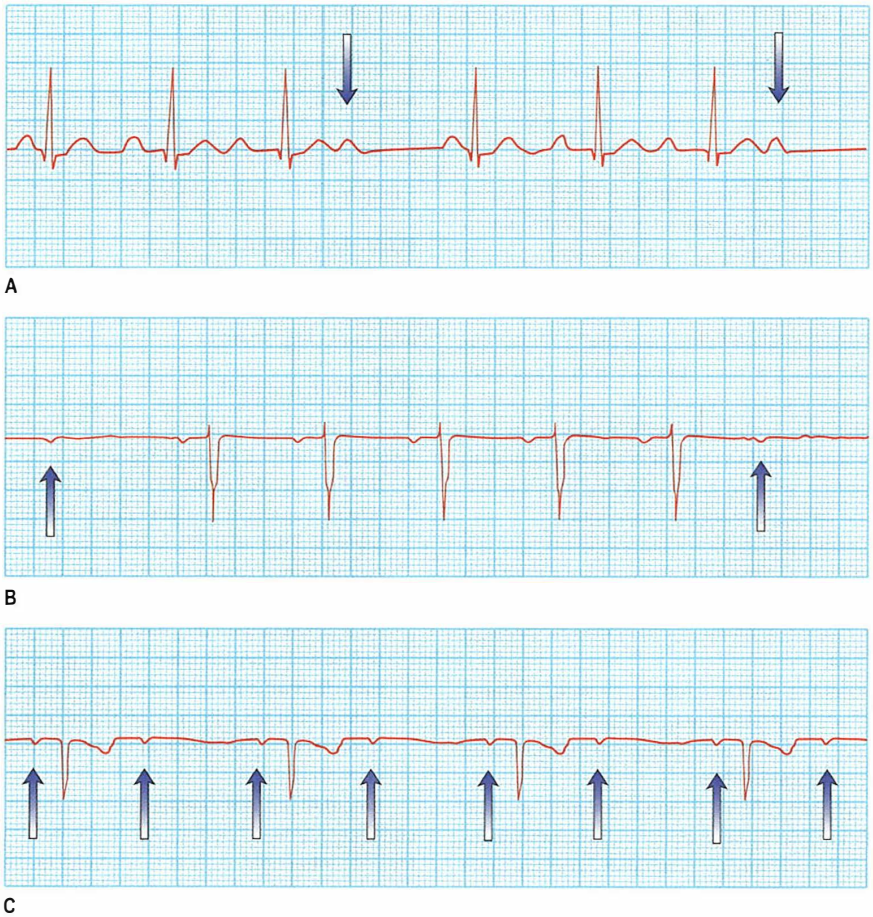


Fig. 30.41 **Cele trei subtipuri de bloc atrioventricular de grad II.** (A) BAV grad II Mobitz I (cu perioadă Wenckebach). Intervalul PR se prelungește gradual până la blocarea unei unde P (vezi săgeata). (B) BAV grad II Mobitz II. Unda P blocată (vezi săgeata) nu este precedată de un interval PR care se prelungește progresiv. (C) Două unde P pentru fiecare complex QRS. Intervalul PR care precede unda P blocată este constant. Aspectul ECG nu se încadrează în definiția pentru BAV tip II tip Mobitz I, nici Mobitz II, deci este vorba despre o formă aparte de BAV grad II – cu conducere 2:1 (săgețile indică undele P blocate).

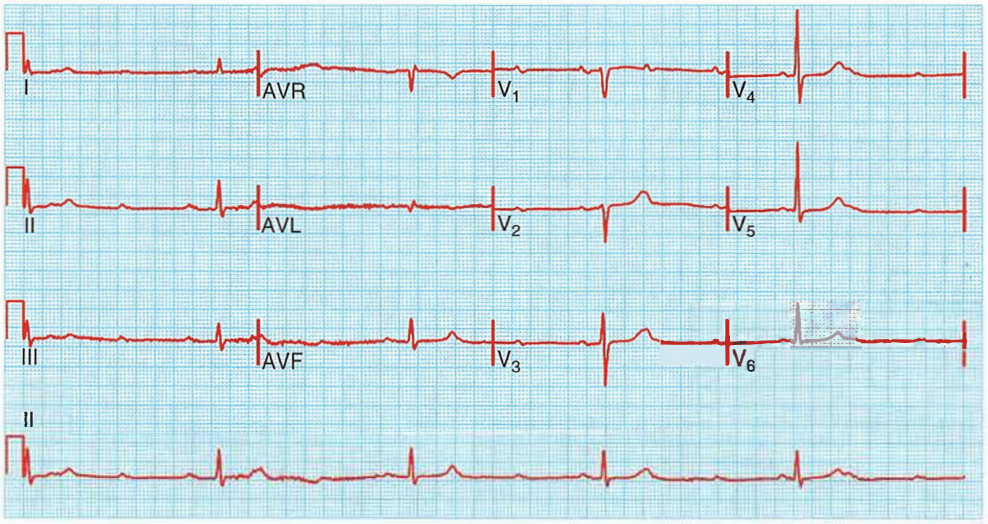


Fig. 30.42 **BAV complet.** În acest exemplu complexele QRS sunt înguste (0,08 sec) și există disociație atrio-ventriculară completă.

progresiune spre BAV complet, în acest caz indicându-se cardiostimularea percutană temporară până la implantarea unui cardiostimulator permanent. Blocurile cu conducere 2:1 se pot localiza atât la nivelul nodului AV, cât și la nivel infranodal. Tratamentul variază în funcție de contextul clinic în care acestea apar.

Bloc AV gradul III (complet)

Blocul atrioventricular complet apare atunci când niciun impuls electric atrial nu este condus la ventriculi (**Fig. 30.42**). În cazul pacienților cu bloc atrioventricular complet, este necesară identificarea etiologiei blocului (**Cadranul 30.13**). În această situație, ritmul de scăpare spontan este cel care asigură supraviețuirea.

Ritmul de scăpare cu complexe QRS înguste (complex QRS <0,12 sec) își are originea în fasciculul His, prin urmare blocul este localizat mai aproape de nodul AV. Acest ritm de scăpare are o frecvență cardiacă adecvată (50–60 b.p.m), fiind relativ stabil. Tratamentul variază în funcție de etiologie. BAV cu complexe înguste, debut recent și cauze tranzitorii poate răspunde la administrarea de atropină intravenos, dar mijloacele de cardiostimulare temporară trebuie să fie disponibile în orice moment. BAV cronic cu complexe înguste necesită cardiostimulare permanentă (bicamerală; vezi p. 1049) în cazul în care este simptomatic sau se asociază cu altă patologie cardiacă. Cardiostimularea este de asemenea recomandată pentru BAV congenitale, chiar dacă sunt asimptomatice.

Ritmul de scăpare cu complexe QRS largi (complex QRS >0,12 sec) are originea sub fasciculul His și prin urmare sediul blocului este mai distal în sistemul His-Purkinje. Acest ritm este lent (15–40 b.p.m) și relativ instabil. Adesea apar amețeli și sincope (***sincopa Stokes-Adams***). Cauza poate varia în funcție de vârstă: la vârstnici o cauză frecventă este calcifierea și fibroza degenerativă a sistemului de conducere distal (Boala Lev), pe când în cazul tinerilor poate fi prezentă ***boala Lenegre***, caracterizată printr-un proces inflamator la nivelul sistemului de conducere proximal. În ambele cazuri au fost identificate anomalii ale canalelor de sodiu. BAV cu complexe largi poate fi de asemenea cauzat de boala cardiacă ischemică, miocardite sau cardiomiopatii. Cardiostimularea permanentă (vezi p. 1049) este indicată, întrucât reduce semnificativ mortalitatea. Având în vedere riscul considerabil de aritmii ventriculare la acești pacienți, implantarea unui cardiodefibrilator (***ICD, implantable cardioverter-defibrillator***) poate fi indicată la cei cu disfuncție ventriculară stângă severă (durata QRS >0,30 sec).

? Cadranul 30.13 Cauze ale blocului atrioventricular complet

Congenitale
- Autoimun (ex. LES matern)
- Boală cardiacă structurală (ex. transpoziția de vase mari)

Fibroza idiopatică
- Boala Lev (fibroză progresivă distală a sistemului His-Purkinje la vârstnici)
- Boala Lenegre (fibroză proximală a sisternului His-Purkinje la tineri)

Boală cardiacă ischemică
- Infarct miocardic acut
- Cardiomiopatie ischemică

Boală cardiacă non-ischemică
- Stenoza aortică calcifică
- Cardiomiopatia dilatativă idiopatică
- Infiltrativă (ex. amiloidoză, sarcoidoză, neoplazie)

Chirurgia cardiacă
- ex. Post-înlocuire de valvă aortică, By-pass coronarian, corectarea DSV

Iatrogene
- Ablația cu radiofrecvență a nodului AV și implantarea de stimulator cardiac

Indus medicamentos
- ex. Digoxin, beta-blocante, blocante de canale de calciu non-dihidropiridinice, amiodaronă

Infecții
- Endocardita
- Boala Lyme
- Boala Chagas

Boli reumatice autoimune
- Ex. LES, artrita reumatoidă

Boli neuromusculare
- ex. Distrofia musculară Duchenne

AV, atrioventricular; DSV, defect de sept ventricular; LES, lupus eritematos sistemic.

Blocul de ramură

Fasciculul His se bifurcă într-un ram drept și un ram stâng. Ramul stâng se bifurcă la rândul său, într-un fascicul anterior și unul posterior. La nivelul acestora pot apărea tulburări de conducere variate.

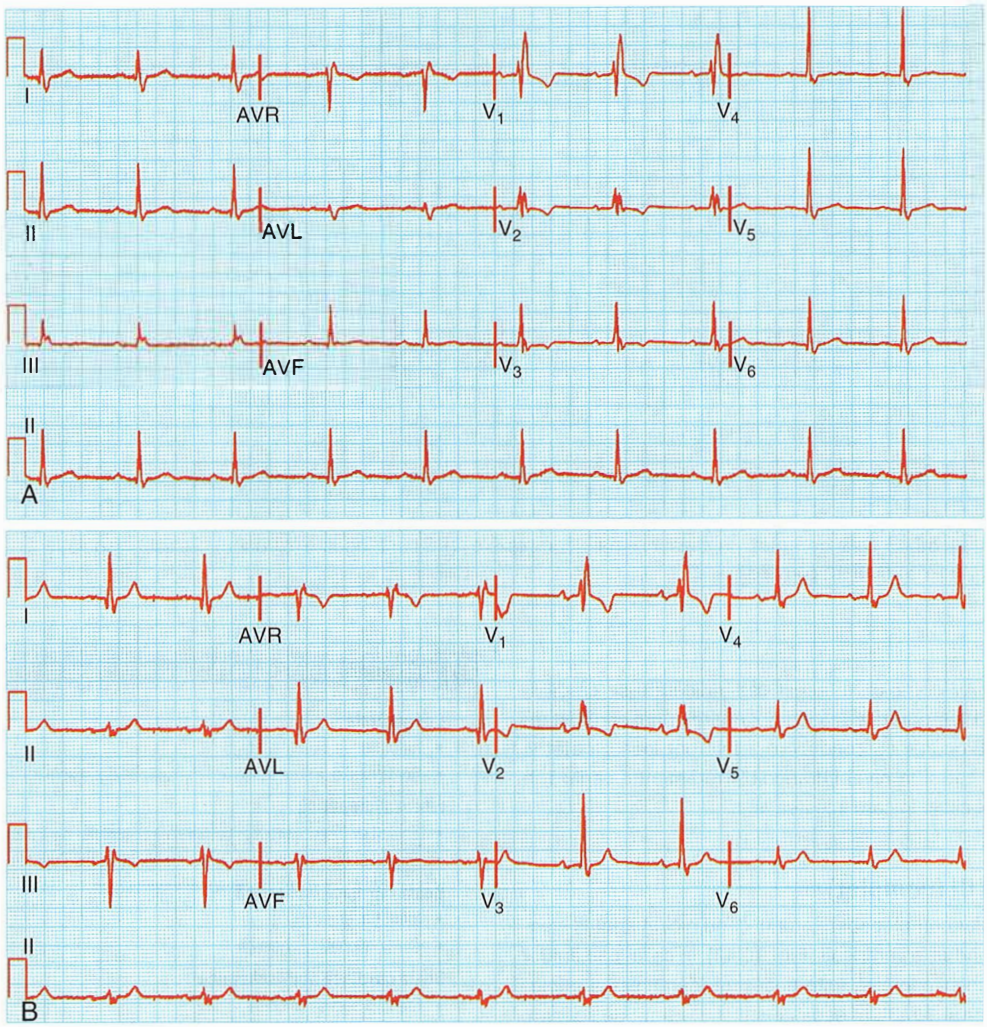


Fig. 30.43 Bloc de ramură dreaptă versus bloc bifascicular. (A) Traseu ECG în 12 derivații ilustrând blocul de ramură dreaptă. A se observa aspectul rsR' cu unde R' înalte în V_1–V_2 și unde S înguste în D1 și V_5–V_6. (B) Comparați cu acest traseu ECG al unui bloc bifascicular. Adițional blocului de ramură dreaptă, se remarcă deviația axială stângă și undele S adânci în DIII și AVF, aspect tipic pentu hemiblocul stâng anterior.

Întârzierea de conducere la nivelul ramurilor fasciculului His

Acest fenomen produce o ușoară alungire a complexului QRS (până la 0,12 sec) și este cunoscut sub numele de bloc de ramură incomplet.

Blocul complet al unei ramuri a fasciculului His

Presupune existenţa un complex QRS mai larg (≥0,12 sec), aspectul complexului depinzând de care ram este blocat, cel stâng sau cel drept.

Blocul de ramură dreaptă (**Fig. 30.43A**) determină activarea tardivă a ventriculului drept. Este caracterizat prin unde S adânci în DI și V6, și prin unde R ample, tardive în V1 (vectorul de activare se deplasează spre derivațiile drepte, respectiv se depărtează de cele stângi).

Blocul de ramură stângă (**Fig.30.44**) determină modificări opuse: undă S adâncă în V1 și undă R amplă, tardivă în DI și V6. Întrucât ramul stâng este cel care inițiază activarea ventriculară, blocul de ramură stângă determină și apariția de unde Q anormale.

Hemiblocul

Întârzierea sau blocarea conducerii în fasciculele ramului stâng determină o abatere în direcția de depolarizare (ax electric). Când este blocat fasciculul anterior (hemibloc antero-superior), activarea ventriculului stâng se face dinspre regiunea inferioară spre cea superioară, determinând o orientare superioară și spre stânga a axului electrical a inimii (deviație axială stângă). Întârzierea sau blocarea conducerii în fasciculul postero-inferior determină orientarea axului QRS inferior și spre dreapta (deviație axială dreaptă).

Blocul bifascicular

Blocul bifascicular (vezi **Fig. 30.43B**) presupune o combinație între următoarele tipuri de bloc: bloc de ramură dreaptă și hemibloc antero-superior sau hemibloc postero-inferior. Blocul la nivelul fasciculului inițial neafectat va determina apariția unui BAV complet.

Tablou clinic în blocurile cardiace

Blocurile de ramură sunt de regulă asimptomatice. Blocul de ramură dreaptă determină o dedublare distanțată dar fiziologică, în timp ce blocul de ramură stângă poate cauza dedublarea inversată a zgomotului doi cardiac. Pacienții cu tulburări de conducere intraventriculare pot prezenta sincope. Acest lucru se datorează fie unui bloc complet intermitent, fie apariției unor tahiaritmii ventriculare. Monitorizarea ECG și studiul electrofiziologic sunt necesare pentru a identifica cauza sincopei la acești pacienți.

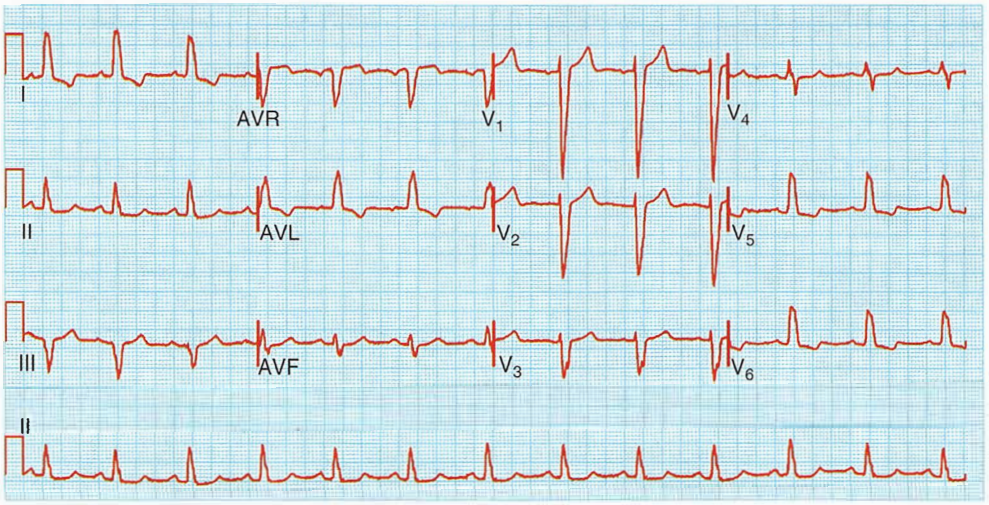


Fig. 30.44 Bloc de ramură stângă pe ECG în 12 derivații. Durata QRS este mai mare de 0,12 sec. Observați undele R largi, crestate și subdenivelarea segmentului ST în derivațiile DI, AVL și V_6, și undele QS largi în V_1–V_3.

Etiologie

Blocul de ramură dreaptă poate apărea ca anomalie congenitală izolată, prezentă la 5% din populația sănătoasă, sau asociat unor patologii cardiace sau respiratorii. Printre patologiile frecvent asociate cu blocul de ramură dreaptă se numară bolile cardiace congenitale, cum ar fi defectul de sept atrial sau ventricular, stenoza pulmonară sau tetralogia Fallot, embolia pulmonară, hipertensiunea pulmonară, infarctul miocardic, fibroza țesutului de conducere sau boala Chagas. Blocul de ramură dreaptă izolat nu afectează în general axul electric al inimii, cu excepția cazurilor în care se asociază cu hipertrofie ventriculară dreaptă, supraîncărcarea ventriculului drept sau cu bloc fascicular. Asocierea blocului de ramură dreaptă cu deviația axială stângă este întâlnită la pacienții cu defect septal atrial tip ostium primum, cel mai frecvent semnificând afectare difuză a țesutului de conducere cuprinzând ramura dreaptă și fasciculul antero-superior. Blocul complet de ramură stângă este frecvent asociat cu insuficiența ventriculara stângă. Printre cele mai frecvente cauze se numără stenoza aortică, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și boala coronariană severă, cauze similare cu cele întalnite în blocul atrioventricular complet.

TAHICARDIILE SUPRAVENTRICULARE

Tahicardiile supraventriculare (TSV) iau naștere la nivelul atriilor sau a joncțiunii atrioventriculare. Conducerea se realizează prin sistemul His-Purkinje, prin urmare, morfologia complexului QRS în timpul tahicardiei este de obicei similară cu cea prezentă la același pacient în ritm sinusal. O clasificare a tahicardiilor supraventriculare se regăsește în **Cadranul 30.14**. Unele dintre aceste tahicardii sunt detaliate în secțiunile următoare.

Tahicardia sinusală inadecvantă

Tahicardia sinusală inadecvată reprezintă o creștere persistentă a frecvenței cardiace de repaus nelegată de nivelul de stres fizic sau emoțional sau disproporționată în raport cu acesta. Apare mai frecvent la femeile tinere. Tahicardia sinusală cauzată de disfuncții intrinseci ale nodului sinusal precum automatism crescut sau disfuncția sistemului autonom cardiac, cu stimulare simpatică crescută și parasimaptică redusă, este extrem de rară.

În general, tahicardia sinusală este un fenomen secundar ale cărui cauze trebuie investigate în mod particular. În funcție de contextul clinic, cauzele acute includ efortul fizic, emoțiile, durerea, febra, infecțiile, insuficiența cardiacă acută, embolia pulmonară acută și hipovolemia. Printre cauzele cronice se numără sarcina, anemia, hipertiroidismul și excesul de catecolamine. Identificarea și tratarea factorului declanșator este preferabilă în fața tratamentului răspunsului fiziologic compensator. Dacă este necesară prescrierea unui tratament farmacologic, se pot utiliza beta-blocantele pentru scăderea frecvenței sinusale – de exemplu în hipertiroidism (vezi **Cadranul 21.30**); ivabradina, un blocant If (al curentului de pacemaker) poate fi utilizată atunci când betablocantele nu sunt tolerate.

Tahicardiile dependente de nodul atrioventricular

Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular (AV) și cea prin reintrare AV sunt definite ca TSV paroxistice și apar frecvent la pacienți tineri, fără boală structurală cardiacă sau cu afectare cardiacă minimă, deși, la un număr foarte mic de pacienți se pot asocia cu anomalii cardiace congenitale. Debutul acestora este de obicei între 12 și 30 de ani, iar prevalența este de aproximativ 2,5/1.000.

În aceste aritmii, nodul AV reprezintă o componentă esențială a circuitului de reintrare.

Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular

Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular (AVNRT, atrioventricular nodal reentry tachycardia) este de două ori mai frecventă la femei. Clinic, tahicardia apare brusc, fără un factor declanșator evident, însă poate fi agravată sau chiar indusă de extenure, stres emoțional, consum de cafea, ceai sau alcool. Un episod poate remite spontan sau poate continua indefinit, până la intervenția terapeutică.

În AVNRT există două căi diferite din punct de vedere funcțional și anatomic la nivelul nodului AV: una este caracterizată de o perioadă refractară efectivă scurtă și conducere lentă, iar cealaltă de o perioadă refractară efectivă mai lungă și o conducere mai rapidă. În ritm sinusal, impulsul atrial care depolarizează ventriculii este condus de obicei pe calea rapidă. Dacă un impuls electric atrial apare mai devreme (ex. o extrasistolă atrială), când calea rapidă este încă refractară, acesta va fi condus pe calea lentă către ventriculi. Va fi apoi transmis retrograd pe calea rapidă, care și-a recuperat deja excitabilitatea, inițiind astfel cel mai frecvent tip de AVNRT – „slow-fast", sau AVNRT tipică.

Cadranul 30.14 Cauze de tahicardie supraventriculară (TSV)

Tahicardia	Caracteristici ECG	Comentarii
Tahicardia sinusală	Morfologia undei P este similară cu cea din ritm sinusal; undele P preced întotdeauna complexele QRS	Trebuie diagnosticată etiologia
Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular (AVNRT, atrioventricular nodal reentry tachycardia)	Absența undelor P sau unde P inversate, imediat înaintea sau după complexul QRS	Cea mai comună cauză de palpitații la pacienții cu cord normal
Tahicardia prin reintrare atrioventriculară (AVRT, arioventricular reentrant tachycardia)	Unde P vizibile între complexul QRS și unda T	Datorată unei căi accesorii; dacă calea conduce în ambele direcții, poate apărea preexcitație pe ECG în ritm sinusal
Fibrilația atrială	Intervale RR „neregulate neregulat" și absența activității atriale organizate	Cea mai frecventă tahicardie la pacienții >65 ani
Flutterul atrial	Unde de flutter vizibile cu 300 b.p.m. (în dinți de fierăstrău), de cele mai multe ori cu conducere AV 2:1	De luat în considerare la orice pacient cu TSV regulată cu 150 b.p.m.
Tahicardia atrială	Activitate atrială organizată cu unde P cu morfologie diferită față de ritm sinusal, precedând complexele QRS	De obicei apare la pacienți cu boală structurală cardiacă sau post-ablații extinse atriale
Tahicardia atrială multifocală	Unde P cu morfologii diferite (≥3) și intervale RR neregulate	Aritmie rară; cel mai frecvent asociată cu boală pulmonară cronică semnificativă
Tahicardia joncțională accelerată	ECG similar cu cel din AVNRT	Rară la adulți

Pe ECG, ritmul AVNRT se caracterizează prin complexe QRS normale, regulate, având de obicei o frecvență de 140-240/min (**Fig. 30.45A**). Uneori poate apărea aspectul unui bloc de ramură tipic. Undele P fie nu sunt vizibile, fie se regăsesc imediat înainte sau după complexul QRS, datorită activării simultane a atriului și a ventriculului. Mai puțin frecvent, în 5–10% din cazuri, tahicardia poate apărea când impulsul atrial este condus anterograd pe calea rapidă și retrograd pe calea lentă, producând astfel un interval RP' lung (tahicardie cu RP lung sau „fast-slow").

Tahicardia prin reintrare atrioventriculară

Circuitul acestei tahicardii cuprinde nodul atrioventricular, rețeaua His, ventriculul și o conexiune anormală realizată prin fibre miocardice de la ventricul înapoi către atriu. Aceasta poartă numele de cale accesorie sau aberantă și rezultă din separarea incompletă a atriului de ventriculi în perioada dezvoltării fetale.

Spre deosebire de AVNRT, tahicardia prin reintrare atrioventriculară (AVRT, atrioventricular reentry tahycardia) se datorează unui circuit de macro-reintrare, fiecare parte a circuitului fiind activată secvențial. Astfel, activarea atrială se petrece după activarea ventriculară iar unda P este de obicei vizibilă între complexul QRS și unda T (**Fig. 30.45B**).

Căile accesorii sunt cel mai frecvent localizate pe partea stângă, dar pot apărea oriunde în apropierea șanțului atrioventricular. Cele mai frecvente căi accesorii, cunoscute sub numele de ***fascicule Kent***, sunt localizate în peretele liber sau septal. În aproximativ 10% din cazuri pot fi prezente multiple căi accesorii. ***Fibrele Mahaim*** sunt fibre atriofasciculare sau nodofasciculare care pătrund în miocardul ventricular în regiunea ramurii drepte. Căile accesorii care conduc doar dinspre ventricul spre atriu nu sunt vizibile pe ECG-ul de suprafață în ritm sinusal, din acest motiv fiind denumite căi ascunse. Cele care conduc bidirecțional sunt de cele mai multe ori vizibile pe ECG-ul de suprafață, fiind denumite căi manifeste. Dacă o cale accesorie conduce dinspre atriu spre ventricul în ritm sinusal, impulsul electric poate fi condus rapid pe această cale anormală, depolarizând anormal părți din ventricul (pre-excitație). Un ECG cu preexcitație este caracterizat printr-un interval PR scurt și un complex QRS larg prin lărgirea pantei ascendente, cunoscută ca ***undă delta*** (**Fig. 30.45C**). Pacienții cu istoric de palpitații și cu preexcitație pe ECG prezintă o patologie cunoscută ca sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW).

Pe durata AVRT, nodul AV și ventriculii sunt activați pe cale normală ***(AVRT ortodromică),*** rezultând de obicei o tahicardie cu

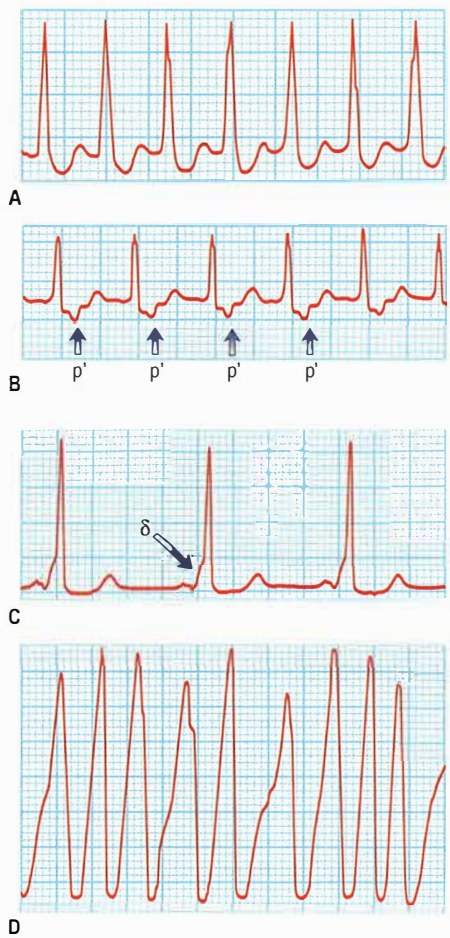


Fig. 30.45 **Tahicardii dependente de nodul atrioventricular.** (A)) Tahicardie prin reintrare în nodul atrioventricular (AVNRT). Complexele QRS sunt înguste și undele P sunt absente. (B) Tahicardie prin reintrare atrioventriculară (AVRT) (Sindromul Wolff–Parkinson–White, WPW). Undele P în tahicardie (săgeți) pot fi clar vizualizate după complexele QRS înguste. (C) ECG în ritm sinusal la un pacient cu sindrom WPW. Observați intervalul PR scurt și unda δ (săgeată). (D) Fibrilație atrială și sindrom WPW. Observați tahicardia cu complexe QRS largi și frecvența ventriculară rapidă și neregulată.

complexe QRS înguste. Mai puțin frecvent, circuitul tahicardiei poate fi în sens invers, cu activarea ventriculilor pe calea accesorie și activare atrială retrogradă prin nodului AV ***(AVRT antidromică)***. Va rezulta astfel o tahicardie cu complexe QRS largi. Acești pacienți sunt de asemenea predispuși să dezvolte fibrilație atrială.

La cei care dezvoltă fibrilație atrială, depolarizarea ventriculară se poate produce prin impulsuri electrice transmise atât prin nodul AV cât și pe calea accesorie. Va rezulta fibrilație atrială pre-excitată, o tahicardie caracterizată prin complexe QRS neregulate (**Fig. 30.45D**). Dacă calea accesorie are o perioadă refractară efectivă anterogradă scurtă (<250 ms), poate conduce la ventriculi cu o frecvență foarte înaltă, cu riscul apariției fibrilației ventriculare. Incidența morții subite cardiace este de 0,15-0,39% per pacient-an, putând fi prima manifestare a acestei patologii la tineri. Utilizarea de Verapamil sau Digoxin poate cauza o conducere mai rapidă pe calea accesorie, precipitând apariția fibrilației ventriculare. Astfel, acestea nu ar trebui utilizate pentru tratamentul fibrilației atriale asociate cu sindrom WPW.

Tablou clinic în AVNRT și AVRT

Simptomul dominant al majorității TSV, în special AVNRT și AVRT, sunt palpitațiile cu ritm rapid, regulat, de cele mai multe ori cu debut și final brusc, care pot apărea spontan sau pot fi precipitate de mișcări simple. O caracteristică obișnuită este terminarea acestora prin manevra Valsalva. La subiecții tineri, fără boală structurală cardiacă, frecvențele cardiace crescute pot fi principala descoperire patologică.

Palpitațiile pot avea caracter neregulat în condiții de extrasistole atriale preexistente, flutter atrial sau bloc atrioventricular cu transmitere variabilă, fibrilație atrială sau tahicardie atrială multi-focală. La pacienții cu funcție ventriculară depreciată, fibrilația atrială necontrolată poate reduce debitul cardiac cauzând hipotensiune și insuficiență cardiacă congestivă.

Alte simptome pot include anxietate, amețeli, dispnee, pulsații în zona gâtului, dureri toracice și slăbiciune. Poate apărea poliurie consecutiv eliberării de peptid natriuretic atrial ca răspuns la creșterea presiunilor atriale în timpul tahicardiei, mai ales în timpul AVNRT și fibrilației atriale. De asemenea, în AVNRT pot fi observate pulsații venoase jugulare proeminente cauzate de contracțiile atriale împotriva unor valve AV închise.

Aproximativ 10–15% dintre pacienți prezintă sincope, cel mai des imediat după debutul aritmiei sau în asociere cu o pauză prelungită post-terminare. De cele mai multe ori apare când pacientul se află în ortostatism. La pacienții vârstnici cu boală cardiacă preexistentă precum stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică sau boală cerebrovasculară, pot apărea hipotensiune și sincopă chiar în condiții de frecvențe cardiace moderat crescute.

Tratamentul AVNRT și AVRT

Tratamentul în faza acută

În urgență, diagnosticul diferențial între AVNRT și AVRT poate fi dificil de stabilit, dar de cele mai multe ori acesta nu este esențial, amândouă tahicardiile răspunzând la același tratament. Pacienții care prezintă TSV și instabilitate hemodinamică (ex. hipotensiune, edem pulmonar) necesită cardioversie de urgență. În cazul pacienților stabili hemodinamic, manevrele vagale, incluzând masajul sinusului carotidian (vezi **Cadranul 30.10**), manevra Valsalva sau imersia feței în apă rece pot avea rezultate favorabile.

În lipsa succesului terapeutic după efectuarea manevrelor fizice, se administrează adenozină intravenos (inițial 6 mg i.v. bolus, urmate de 12 mg dacă este nevoie). Adenozina este o nucleozidă purinică naturală cu acțiune de scurtă durată care cauzează BAV complet pentru o fracțiune de secundă după administrarea intravenoasă. Este foarte eficientă în terminarea AVNRT și AVRT sau pentru demascarea activității atriale subiacente, dar influențează foarte rar tahicariile ventriculare. Efectele adverse ale adenozinei au o durată foarte scurtă, putând include dureri toracice, senzație de moarte iminentă, bronhospasm, roșeață sau senzație de greutate a membrelor. Adenozina trebuie utilizată cu precauție la pacienții astmatici. Alternativ se pot administra Verapamil 5–10 mg i.v. în 5–10 minute sau beta-blocante (esmolol, propranolol, metoprolol). Verapamil nu trebuie administrat după beta-blocante sau în cazul tahicardiilor cu complexe QRS largi (>0,12 sec).

Tratamentul pe termen lung

Pacienții cu aritmii cardiace trebuie întotdeauna direcționați către un serviciu de cardiologie pentru evaluare electrofiziologică și tratament de durată, atât tratamentul farmacologic cât și cel non-farmacologic, incluzând ablația căilor accesorii, fiind disponibile. Verapamilul, Diltiazemul și betablocantele și-au dovedit eficinete în 60–80% dintre cazuri. Blocantele de canale de sodiu (flecainidă sau propafenonă), ale canalelor de potasiu (sotalol, dofetilide, azimilide) și amiodarona, un blocant de canale multiple, pot de asemenea preveni recurența tahicardiei.

Dezvoltarea tehnicilor de ablație cu cateter a făcut ca multe tahicardii dependente de nodul AV să fie curabile. Modificarea căii lente este eficientă la 96% din pacienții cu AVNRT, chiar dacă există un risc de 1% de bloc AV complet. La pacienții cu AVRT ținta ablației este reprezentată de calea/căile accesorii. Ablația unei singure căi accesorii are o rată de succes de 95%, cu o recurență de 5%, care necesită repetarea procedurii.

Tahiaritmiile atriale

Tahiaritmiile atriale, incluzând fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardia atrială și extrasistolele atriale sunt inițiate din miocardul atrial. Acestea prezintă etiologii comune, cele mai întâlnite în practica de zi cu zi fiind vârsta avansată, infarctul miocardic, hipertensiunea, obezitatea, diabetul zaharat, cardiomiopatia hipertrofică, insuficiența cardiacă, valvulopatiile, miocardita, pericardita, chirurgia cardio-toracică, dezechilibrele electrolitice, consumul de alcool, boala pulmonară obstructivă, infecțiile toracice și hipertiroidismul.

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială este o aritmie frecventă, apărând la 1–2% din populația generală și 5–15% din populația peste 75 ani. Aceasta poate apărea și la pacienții tineri, mai ales în forma paroxistică. Poate fi cauzată de orice factor care produce creșterea presiunii atriale, a masei musculare atriale, fibroză atrială sau inflamația și infiltrarea atrială.

Chiar dacă boala cardiacă reumatică, intoxicația cu alcool și tireotoxicoza reprezintă cauzele clasice de fibrilație atrială, hipertensiunea și insuficiența cardiacă sunt cele mai frecvente cauze în țările dezvoltate. La pacienții cu hipertirodism fibrilația atrială poate fi singura manifestare a bolii, testarea funcției tiroidiene fiind obligatorie în lipsa altei etiologii evidente. Fibrilația atrială apare la o treime din pacienții post-chirurgie cardiacă.

În cazurile în care nu poate fi identificată etiologia fibrilației atriale, pacienții sunt diagnosticați cu fibrilație atrială „izolată". Patogeneza fibrilației atriale „izolate" sau „idiopatice" este necunoscută, deși predispoziția genetică sau chiar forme genetice specifice predeterminate au fost propuse. Aproximativ 30–40% dintre pacienții cu fibrilație atrială, în special cei tineri, au cel puțin un părinte diagnosticat cu această aritmie, iar genele implicate sunt cele asociate canalelor de sodiu, potasiu, proteinelor de joncțiune „gap" și izomerismului

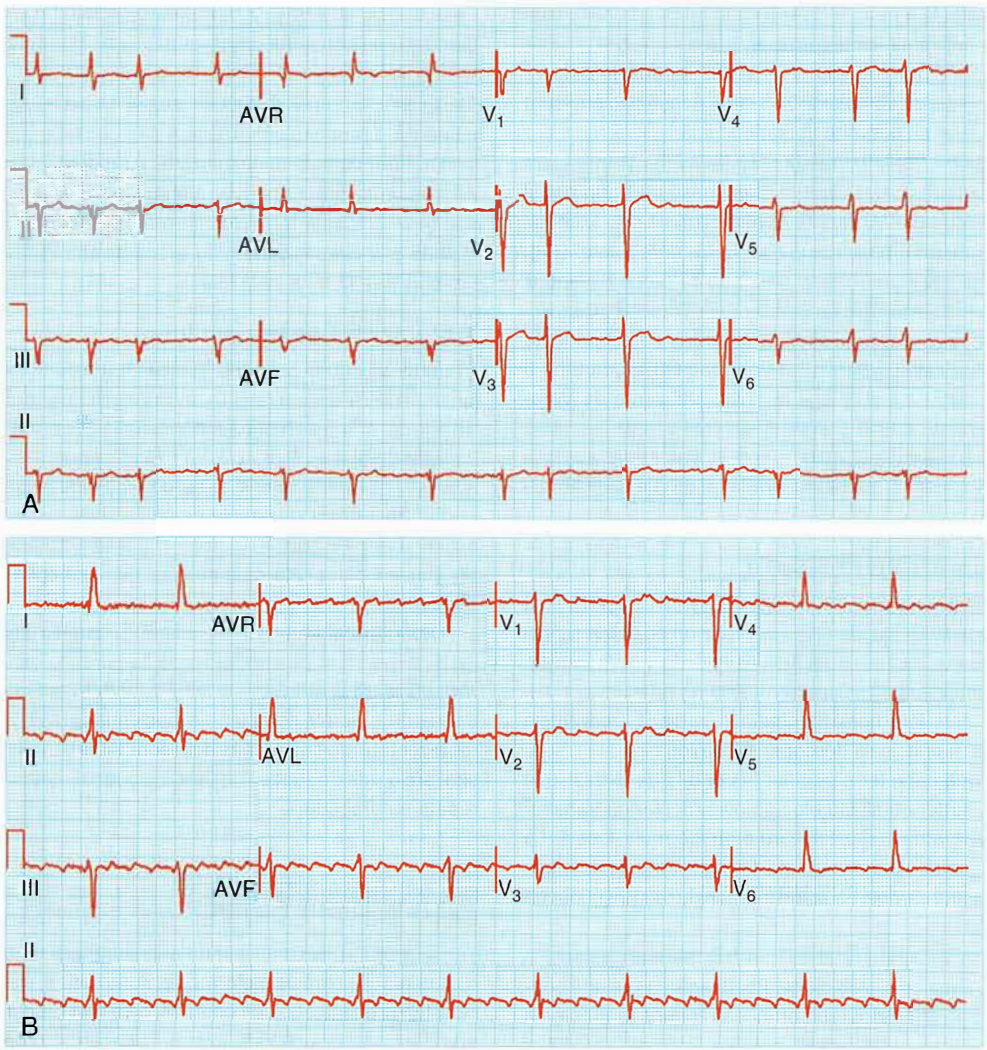


Fig. 30.46 ECG în 12 derivații cu fibrilație atrială și flutter atrial. (A) Fibrilație atrială. A se observa ritmul complet neregulat. Pe ECG se observă fine oscilații ale liniei izoelectrice (unde de fibrilație) și absența undelor P. (B) Flutter atrial, cu unde F regulate, în formă de dinți de ferăstrău între complexele QRS. Frecvența flutter-ului este 300/min. Fiecare a patra undă de flutter este transmisă spre ventriculi, așadar frecvența ventriculară este 75/min.

dreapta-stânga. Defectele genelor legate de cromozomii 10, 6, 5 şi 4 se asociază cu fibrilația atrială familială.

Fibrilația atrială este caracterizată printr-o activare continuă, rapidă (300–600 b.p.m.) a atriilor declanșată de multiple unde de depolarizare, deseori cauzate de focare de depolarizare rapidă, localizate predominant la nivelul venelor pulmonare. Atriile prezintă activitate electrică la această frecvență, însă doar o parte dintre aceste impulsuri electrice sunt conduse către ventriculi, rezultând o activitate mecanică necoordonată între atrii și ventriculi. Răspunsul ventricular depinde de fecvența și regularitatea activității atriale, în mod particular la intrarea în nodul AV, de proprietățile electrice ale acestuia și de echilibrul între tonusul simpatic și parasimpatic.

Tablou clinic

Simptomele ce pot fi atribuite fibrilației atriale sunt foarte variate. La aproximativ 30% dintre pacienți este o descoperire incidentală, în timp ce alți pacienți se prezintă la spital acuzând palpitații cu frecvență crescută, dispnee și/sau durere toracică, simptome corespunzătoare debutului fibrilației atriale. Majoritatea pacienților ce prezintă fibrilație atrială acuză o deteriorare a capacității de efort sau a stării generale, dar acestea pot fi apreciate doar odată cu restabilirea ritmului sinusal. Când este cauzată de o stenoză mitrală reumatismală, debutul fibrilației atriale corespunde unei agravări considerabile a insuficienței cardiace.

Pacientul prezintă un puls complet neregulat, față de un puls regulat cu neregularități ocazionale (ex. extrasistole) sau față de un pattern recurent neregulat (ex. blocul Wenckebach). Caracterul neregulat al pulsului în fibrilația atrială se menține în timpul efortului fizic.

Electrocardiograma evidențiază oscilații fine ale liniei de bază (așa numita fibrilație sau unde *f*) și absența undelor P (**Fig. 30.46A**). Ritmul complexelor QRS este rapid și neregulat. În absența tratamentului, frecvența ventriculară este de obicei de 120–180 b.p.m., dar scade odată cu administrarea tratamentului.

Din punct de vedere clinic, fibrilația atrială poate fi clasificată astfel:

- nou diagnosticată – indiferent de durata sau severitatea simptomelor
- paroxistică – convertită spontan în cel mult 7 zile
- persistentă – continuă, durată >7 zile
- persistentă îndelungată – continuă, durată >1 an

- permanentă – continuă, cu decizia comună a pacientului și medicului de a abandona încercările de reconversie la ritm sinusal.

Clasificarea este utilă pentru alegerea între strategia de conversie la ritm sinusal și cea de control al frecvenței. Fibrilația atrială poate fi asimptomatică și primul episod diagnosticat nu trebuie considerat întotdeauna debutul real al aritmiei.

Tratament

Tratamentul în faza acută

Când fibrilația atrială este declanșată de un eveniment precipitant acut, cum ar fi toxicitatea etanolică, infecțiile sau hipertiroidismul, ar trebui tratate aceste cauze. Strategiile pentru tratamentul acut al fibrilației atriale sunt:

- ***Controlul frecvenței ventriculare***, obținută prin medicamente ce blochează nodul AV (vezi mai jos).
- ***Cardioversia***, realizată prin șoc electric extern (vezi p. 1048) sau medicamentos prin administrarea intravenoasă a unui antiaritmic, cum ar fi flecainida, propafenona, vernakalant sau amiodaronă. Cardioversia poate fi obținută de asemena prin administrarea unui antiartimic pe cale orală (flecainidă sau propafenonă) testat în prealabil în spital și considerat a fi sigur pentru un anume pacient (metoda „pill in pocket").

Alegerea depinde de:

- cât de bine este tolerată artimia (este cardioversia urgentă?)
- necesitatea anticoagulării prealabile având in vedere o cardioversie electivă
- probabilitatea unei cardioversii spontane (antecedente?, cauze reversibile?).

Conversia la ritm sinusal poate fi obținută prin cardioversie electrică la aproximativ 80% dintre pacienți. Defibrilarea cu undă bifazică este mai eficientă decât defibrilarea convențională (monofazică), astfel că defibrilatoarele bifazice reprezintă standardul în prezent. Pentru a reduce la minim riscul tromboembolic associat cardioversiei, pacienții sunt anticoagulați cu warfarină (INR, International Normalized Ratio de 2,0-3,0) sau utilizând DOAC (direct oral anticoagulant) timp de 3 săptămâni anterior cardioversiei (exceptând situația în care fibrilația atrială are o durată mai mică de 48 de ore) și cel puțin 4 săptămâni după procedură. Ulterior, se analizează necesitatea anticoagulării pacientului pe termen lung pe baza scorului de risc tromboembolic individual. În cazul în care cardioversia reprezintă o urgență și pacientul nu este anticoagulat, se utilizează ecografia transesofagiană pentru a exclude prezența trombilor intraatriali.

Tratamentul pe termen lung

Sunt disponibile două strategii:

- controlul frecvenței cardiace (încetinirea la nivelul nodului AV ***plus anticoagulare orală***)
- controlul ritmului cardiac (medicamente antiaritmice plus cardioversie electrică ***plus anticoagulare orală***).

Studiile randomizate majore pe pacienții peste 65 de ani (AFFIRM) sau pacienții cu insuficiență cardiacă (AF-CHF) au arătat că nu există o diferență netă privind mortalitatea sau beneficiul privind simptomatologia comparând cele două strategii. Adoptarea strategiei de folosit trebuie aleasă pentru fiecare pacient în parte. Factorii care trebuie luați în considerare includ probabilitatea de a menține ritmul sinusal, precum și siguranța/tolerabilitatea agenților antiaritmici în cazul fiecărui pacient.

Controlul ritmului

Această strategie se aplică cu predilecție în cazul pacienților tineri, simptomatici și activi fizic. ***Paroxismele recurente*** pot fi prevenite cu medicație orală. În general, pacienții fără boală cardiacă semnficativă pot fi tratați utilizând orice antiaritmic de clasă Ia, Ic sau III, deși este recomandat ca amiodarona (datorită profilului de efecte adverse extracardiace) să fie rezervată cazurilor în care celelalte antiaritmice au eșuat. Pentru pacienții cu ***insuficiență cardiacă*** sau ***hipertrofie ventriculară stângă***, se recomandă doar amiodarona. Pacienții cu ***boală coronariană ischemică*** pot fi tratați cu sotalol sau amiodaronă. Pentru tratarea pacienților cu ***fibrilație atrială paroxistică*** sau cu ***fibrilație atrială persistentă recentă*** (dilatare atrială minimă) se poate folosi ablația la nivelul atriului stâng. Focarele ectopice în fibrilația atrială sunt localizate în general la nivelul venelor pulmonare, care pot fi izolate de atriu folosind radiofrecvența sau energia criotermică. Ocazional, este nevoie de o ablație mai extinsă la nivelul atriului stâng. Aceste tehnici au o rată de succes mai mare decât medicamentele antiaritmice și pot reprezenta tratamentul curativ în unele cazuri. Pe de altă parte, această procedură este una invazivă și prezintă anumite riscuri, cum ar fi accidentul vascular cerebral și sângerările în aproximativ 2% din cazuri. Pe termen lung pot apărea recurențe, iar o ablație aparent reușită nu elimină obligativitatea unei anticoagulări eficiente. Deși nu s-a demonstrat că îmbunătățește rezultatele cardiovasculare pe termen lung, ablația tratează cu succes simptomatologia cauzată de fibrilația atrială.

Controlul frecvenței cardiace

Ca strategie primară, aceasta se poate folosi la pacienții care:

- prezintă forma permanentă a aritmiei, asociată cu simptome care ar putea fi ameliorate prin scăderea frecvenței cardiace, sau care au vârsta peste 65 de ani și prezintă tahiaritmii atriale recurente (fibrilația atrială „acceptată")
- prezintă o formă persistentă a aritmiei, după eșecul cardioversiei (cardioversiilor) și tratamentului profilactic cu mai multe antiaritmice, la care raportul risc/beneficiu pentru utilizarea unor medicamente antiaritmice specifice înclină spre un risc crescut.

Controlul frecvenței cardiace se obține, în general, printr-o combinație de ***digoxin, betablocante*** sau ***blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice*** (***verapamil*** sau ***diltiazem***). Digoxinul în monoterapie poate fi suficient pentru pacienții vârstnici, inactivi fizic. În cazul pacienților mai tineri, efectul vagotonic al digoxinului este ușor anulat de efectul catecolaminelor, așadar, este necesară administrarea adițională a antiaritmicelor cu efect asupra nodului AV. Se consideră, în general, că frecvența ventriculară este controlată atunci când frecvența cardiacă de repaus este sub 110 b.p.m, dar în cazul în care simptomatologia persistă, se recomandă un control mai strict, de 60–80 b.p.m. în repaus și sub 110 b.p.m. în timpul efortului fizic moderat. Pentru a urmări eficiența tratamentului, în cazul pacienților vârstnici înregistrarea unui traseu ECG poate fi suficientă, în timp ce pentru pacienții mai tineri este nevoie de monitorizare Holter-ECG pe 24 de ore și test de efort. În cazul pacienților vârstnici cu control slab al frecvenței cardiace în ciuda terapiei medicale optimale, ar trebui luată în considerare ablația nodului AV și implantarea unui stimulator cardiac (strategia ***„ablate and pace"***). Acești pacienți descriu de obicei o ameliorare semnificativă a simptomatologiei, dar necesită tratament anticoagulant pe viață datorită riscului permanent de trombembolism.

Tratamentul anticoagulant

Pentru evaluarea necesității tratamentului anticoagulant se folosește ca prim pas un sistem de cuantificare a riscului, cunoscut ca scorul CHA_2DS_2VASc (**Cadranul 30.15**).

Profilaxia pe termen lung a accidentului vascular cerebral ischemic folosind anticaogulantele orale trebuie pusă în balanță cu riscul hemoragic. Folosirea scorului HAS-BLED este recomandată de către ghidurile European, Canadian și din Marea Britanie (NICE). Un scor HAS-BLED crescut indentifică pacienții cu risc crescut de hemoragie (**Cadranul 30.16** și **Fig. 30.47**), iar unde există factori de risc, se poate tenta modificarea acestora, spre exemplu, prin controlul tensiunii arteriale și scăderea consumului de alcool.

Cadranul 30.15 Scorul CHA_2DS_2-VASc pentru fibrilația atrială non-valvulară

	Factori de risc	Scor/puncte
C	Insuficiență cardiacă congestivă	1
H	Hipertensiune arterială	1
A_2	Vârsta (age) ≥75 ani	2
D	Diabet zaharat	1
S_2	AVC/AIT/tromboembolism (stroke)	2
V	Boală vasculară (aorta, arterele coronare sau arterele periferice)	1
A	Vârsta de 65–74 ani (age)	1
Sc	Sex: Feminin (sex category)	1

Riscul anual de AVC ischemic

0 puncte = 0% risc: Fără profilaxie
1 puncte = 1,3% risc: A se lua în considerare anticoagularea la bărbați
2+ puncte = 2,2% risc: Anticoagulare orală

AIT, atac ischemic tranzitor; AVC, atac vascular cerebral.

Cadranul 30.16 Scorul HAS-BLED pentru aprecierea riscului hemoragic în anticoagularea pacienților cu fibrilație atrială

Caracteristica clinică	Scor/puncte
Hipertensiune arterială (sistolică ≥160 mmHg)	1
Funcție renală anormală	1
Funcție hepatică anormală	1
AVC în antecedente	1
Hemoragie	1
INR labil	1
Vârstnic ≥65 ani	1
Medicație concomitentă	1
Consum de alcool	1

Riscul anual de apariție a unei hemoragii majore sub anticoagulante crește cu creșterea scorului, de la 1% la un scor de 0 (risc scăzut), până la >5% la un scor de 3 sau mai mult (risc crescut). AVC, atac vascular cerebral; INR, International Normalized Ratio.
(Adaptat după European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J *2012; 33:2719–2747.)*

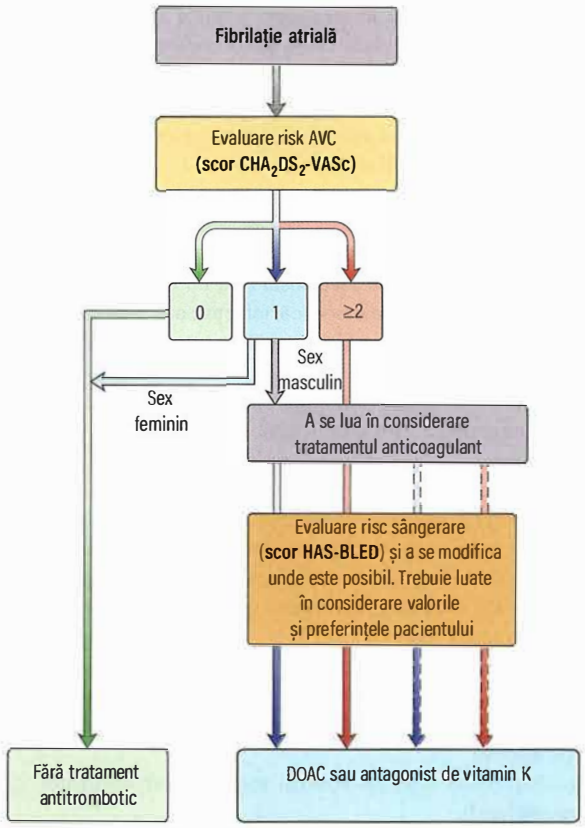


Fig. 30.47 Anticoagularea în fibrilația atrială. Bazat pe *Atrial fibrillation: management* (2014) NICE Guidance CG180.

Atunci când este necesară anticoagularea orală, se poate folosi warfarina (cu doza ajustată pentru a menține un INR de 2,0-3,0), sau unul dintre anticoagulantele orale directe (DOAC, direct oral anticoagulants). Acestea din urmă se împart în două clase: inhibitorii direcți ai trombinei (ex. dabigatran) și inhibitori orali direcți ai factorului Xa (ex. rivaroxaban și apixaban). DOAC blochează specific o singură treaptă a cascadei caoagulării, spre deosebire de warfarină, care acționează asupra mai multor factori vitamina K-dependenți (factorul II, VII, IX și X). În comparație cu warfarina, DOAC au un timp de acțiune mai rapid, timp de înjumătățire mai scurt, mai puține interacțiuni medicamentoase sau cu alimentația și nu necesită monitorizarea INR. Date din studii arată că acestea sunt la fel de eficiente și probabil mai sigure decât warfarina. În ceea ce privește antiagregantele plachetare pentru prevenția accidentului vascular cerebral, folosirea acestora nu este recomandată. În cazul în care există contraindicații ale anticoagulării, sau aceasta nu este tolerată, se poate lua în considerare închiderea percutantă a urechiușei atriale stângi (LAAO, percutaneous left atrial appendage occlusion).

Flutterul atrial

Flutterul atrial este deseori asociat cu fibrilația atrială și necesită frecvent o abordare terapeutică similară. Flutterul atrial este de obicei un ritm atrial organizat, cu o frecvență atrială de 250–350 b.p.m. Flutterul atrial tipic, sau dependent de istm, implică existența unui circuit de macroreintrare atrial drept, în jurul inelului tricuspidian. Unda de depolarizare se propagă de-a lungul peretelui lateral al atriului drept, prin creasta lui Eustachio, între inelul tricuspidian și vena cavă inferioară și superior prin septul interatrial, realizând astfel cel mai frecvent model, cunoscut și ca flutter antiorar. Reintrarea se poate produce de asemenea și în direcția opusă (flutter invers sau orar).

Pe ECG se descriu unde regulate „în dinți de fierăstrău", (unde F), între complexele QRS (vezi **Fig. 30.46B**). În flutterul tipic, antiorar, undele F sunt negative în derivațiile inferioare și pozitive în derivațiile V1 și V2. În flutterul atrial orar, orientarea undelor F este inversă. Dacă undele F nu sunt clar vizibile, se poate încerca demascarea lor prin încetinirea conducerii AV prin efectuarea masajului de sinus carotidian sau prin administrarea de blocante ale nodului AV, cum ar fi verapamil sau adenozină.

Simptomatologia este în strânsă legatură cu gradul de bloc la nivelul nodului AV. Cel mai frecvent, fiecare a doua undă de flutter este condusă, rezultând astfel o frecvență ventriculară de 150 b.p.m. Ocazional, fiecare undă de flutter poate fi condusă spre ventriculi, în acest caz frecvența cardiacă fiind de 300 b.p.m. Deseori, la pacienții aflați sub tratament, conducerea AV este încetinită, frecvența cardiacă fiind de aproximativ 75 b.p.m.

Tratament

Tratamentul crizelor acute simptomatice este reprezentat de ***cardioversia*** electrică. Pacienții care prezintă flutter atrial de mai mult de 1–2 zile ar trebui tratați asemănător celor cu fibrilație atrială și anticoagulați timp de 3 săptămâni anterior efectuării cardioversiei. Cardioversia farmacologică în regim acut poate fi efectuată folosind antiaritmice de

clasa Ic (flecainidă, propafenonă) sau anumiți reprezentanți de clasă III (dofetilidă, ibutilidă – acestea au o eficacitate superioară față de fibrilația atrială, dar nu sunt disponibile în numeroase țări).

Recurențele pot fi prevenite prin admnistrarea antiaritmicelor de ***clasa III*** (sotalol, amiodaronă). ***Blocantele nodului AV*** pot fi utilizate pentru controlul frecvenței ventriculare în caz de persistență a aritmiei. Cu toate acestea, terapia de elecție pentru pacienții cu flutter atrial recurent este ***ablația*** cu cateter (vezi p. 1059), care întrerupe permanent circuitul de reintrare prin crearea unui bloc de conducere în istmul dintre vena cavă inferioară și inelul tricuspidian. Această tehnică oferă o terapie aproape sigur definitivă în cazul pacienților cu flutter atrial tipic, deși există situații în care pacienții pot dezvolta fibrilație atrială la distanța de ablație.

Tahicardia atrială

Nu este un tip frecvent de aritmie. Prevalența este de sub 1% din toate tipurile de aritmii. De obicei se asociază cu boli cardiace structurale, dar în multe cazuri este idiopatică. Tahicardia prin macroreintrare apare frecvent după intervențiile chirurgicale pentru boli cardiace congenitale. Tahicardia atrială cu bloc este de multe ori rezultatul intoxicației digitalice.

Mecanismele tahicardiei atriale sunt reprezentate de automatismul crescut, activitatea declanșată și reintrare. Tahicardia atrială prin reintrare este de obicei mai lentă (125–150 b.p.m.) și poate fi inițiată sau terminată de extrasistole atriale. Intervalele P'P' sunt regulate. Intervalul PR depinde de frecvența tahicardiei și este mai lung decât în ritm sinusal la aceeași frecvență.

Tahicardia prin automatism crescut prezintă frecvențe cardiace mai mari (125–250 b.p.m.) și se caracterizează frecvent printr-o creștere („warm-up") respectiv o scădere („cool-down") progresivă a frecvenței atriale. Este de obicei cauzată de un focar cel mai frecvent situat la nivelul cristei terminalis din atriul drept, în apropierea unei vene pulmonare în atriul stâng, sau în jurul uneia dintre urechiușele atriale. Tahicardia atrială prin automatism crescut poate fi și incesantă în unele cazuri, conducând la cardiomiopatie tahiaritmică. Pasele scurte de tahicardie atrială pot conduce la episoade susținute de fibrilație atrială.

Masajul de sinus carotidian poate crește gradul de bloc atrioventriuclar în timpul tahicardiei, ajutând la diagnosticarea acestui tip de tahicardie, pe care însă nu o oprește. Tratamentul include ***cardioversia, medicația antiaritmică*** pentru menținerea ritmului sinusal, ***blocantele nodului atrioventricular*** pentru controlul frecvenței, și în anumite cazuri ***ablația*** cu radiofrecvență.

Extrasistolele atriale

Acești pacienți sunt cel mai frecvent asimptomatici, deși uneori extrasistolele atriale pot fi resimțite ca bătăi cardiace neregulate sau puternice. Pe ECG sunt reprezentate de unde P precoce sau cu morfologie anormală care de cele mai multe ori (dar nu întotdeauna) sunt urmate de complexe QRS normale. Tratamentul nu este de obicei necesar, cu excepția extrasistolelor care conduc la aritmii semnificative, caz în care beta-blocantele pot fi eficiente.

ARITMIILE VENTRICULARE

Aritmiile ventriculare pot fi discutate sub următoarele forme:

- aritmii ventriculare amenințătoare de viață (tahicardia ventriculară susținută, fibrilația ventriculară, torsada vârfurilor)
- tahicardia ventriculară pe cord structural normal
- tahicardia ventriculară nesusținută
- extrasistolele ventriculare.

Unele dintre acestea sunt cauzate de canalopatii, boli congenitale datorate mutațiilor care afecteaza funcția canalelor ionice cardiace și activitatea electrică cardiacă. Sunt incluse în această categorie: sindromul Brugada, sindromul QT lung congenital, sindromul QT scurt congenital, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tahicardia) și fibrilația ventriculară idiopatică.

Cadranul 30.17 Diferențe ECG între tahicardia supraventriculară cu bloc de ramură și tahicardia ventriculară

Diagnostic mai probabil de tahicardie ventriculară decât supraventriculară cu bloc de ramură dacă există:

- complex QRS foarte larg (>0,14 sec)
- disociație atrioventriculară
- complex QRS bifid, pozitiv, cu primul vârf mai înalt în V1
- undă S adâncă în V6
- concordanță QRS (aceeași polaritate în toate derivațiile precordiale (V_1–V_6)

Tahicardia ventriculară susținută

Tahicardia ventriculară susținută (>30 sec) conduce frecvent la ***presincopă*** (amețeli), ***sincopă, hipotensiune*** și ***stop cardiac***, deși poate fi tolerată foarte bine de unii pacienți. Frecvența cardiacă este de 120–220 b.p.m. De obicei există semne clinice de disociație atrioventriculară (unde „a" intermitente la nivelul jugularelor și variabilitate a intensității zgomotului 1).

Pe ECG se vizualizează un ritm ventricular rapid cu complexe QRS largi (frecvent ≥0,14 sec), complexe QRS anormale. Disociația AV poate rezulta în unde P vizibile, apărute aleator pe traseul ECG, capturi ventriculare (complexe QRS înguste intermitente datorate activării venticulare normale prin nodul AV și sistemul de conducere) și bătăi de fuziune (aspect intermediar între complexe QRS din cadrul tahicardiei și capturile ventriculare).

TSV cu bloc de ramură se poate asemăna cu tahicardia ventriculară pe ECG. Cu toate acestea, dacă o tahicardie cu complexe largi este supraventriculară, morfologia QRS trebuie să prezinte un aspect tipic de bloc de ramură (stângă sau dreaptă) (**Fig 30.43A** și **30.44**). Alte criterii ECG de diferențiere între tahicardia ventriculară și TSV cu aberanță se pot observa în **Cadranul 30.17.** 80% din toate tahicardiile cu complexe largi sunt ventriculare și proporția este și mai mare la pacienții cu boli cardiace structurale. Așadar, în caz de incertitudine, se va considera tahicardia ca fiind ventriculară.

Tratament

În funcție de stabilitatea hemodinamică a pacientului, tratamentul trebuie uneori efectuat urgent. Dacă pacientul este instabil hemodinamic (ex. hipotensiune sau edem pulmonar acut), este necesară cardioversia electrică de urgență. Pe de altă parte, dacă tensiunea arterială și debitul cardiac sunt menținute, se poate utiliza tratament intravenos cu betablocante (esmolol), antiaritmice de clasa I sau amiodaronă. Dacă tratamentul medicamentos eșuează, este necesară cardioversia electrică și în aceste cazuri.

Fibrilația ventriculară

Acest tip de aritmie implică activare ventriculară foarte rapidă și neregulată, fără activitate mecanică. Pacientul este fără puls și devine rapid inconștient (stop cardiac). Pe ECG se observă oscilații rapide, cu forme diferite, fără organizare (**Fig. 30.48**). De obicei este inițiată de o extrasistolă ventriculară. Fibrilația ventriculară se convertește spontan doar în cazuri rare. Singurul tratament eficient este defibrilarea electrică. Este necesar suport vital de bază și avansat (vezi p. 1045).

Dacă episodul de fibrilație ventriculară apare în primele 1–2 zile după un infarct miocardic acut, este probabil ca terapia profilactică să nu fie necesară. Dacă epsiodul nu este însă legat de un infarct miocardic acut, riscul pe termen lung de stop cardiac și moarte subită cardiacă este mare.

Supraviețuitorii acestor aritmii ventriculare au risc crescut de moarte subită cardiacă în absența identificării unor cauze reversibile (ex. infarct miocardic acut, tulburări metabolice severe). Defibrilatoarele implantabile reprezintă un tratament de primă linie a acestor pacienți (vezi p. 1068).

Sindromul Brugada

Acest tip de aritmie moștenită este diagnosticată la un grup de pacienți cu fibrilație ventriculară idiopatică pe cord structural normal. Se întâlnește mai frecvent la tineri de sex masculin și în Asia de sud-est. Diagnosticul se face pe baza modificărilor ECG clasice, care apar fie spontan, fie printr-un test de provocare cu adminsitrare de antiaritmic de clasa I (flecainidă sau ajmalină – utilizată în special pentru diagnosticul pacienților cu suspiciune de sindrom Brugada): bloc de ramură dreaptă cu supradenivelare ST concavă în V1–V3 (**Fig. 30.49**). Poate apărea ca răspuns și fibrilația atrială.

În 20% din cazuri, această patologie este moștenită, fiind cauzată de o mutație a genei *SCN5A*, care duce la pierderea funcției canalelor de sodiu. Mai recent, alte mutații precum cea a genei *SCN5B*, a genei glycerol-3-fosfat dehidrogenazei-1-like (*GPD1L*-type, glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1-like), sau a genelor legate de subunitățile *CACNA1C* și *CACNB2* ale canalelor de calciu, au fost de asemenea implicate în geneza acestui sindrom. Modalitățile de prezentare sunt: moartea subită în timpul somnului, stopul cardiac resuscitat și sincopa, dar pacientul poate fi și asimptomatic și descoperirea să se facă incidental sau când se efectuează evaluarea familiei. Există un risc crescut de moarte subită cardiacă, în special la pacienții simptomatici sau la cei cu modificări ECG spontane. Singurul tratament eficient este implantarea defibrilatorului cardiac (ICD, implantable cardioverter-defibrilator). Betablocantele nu sunt utile, putând fi chiar nocive.

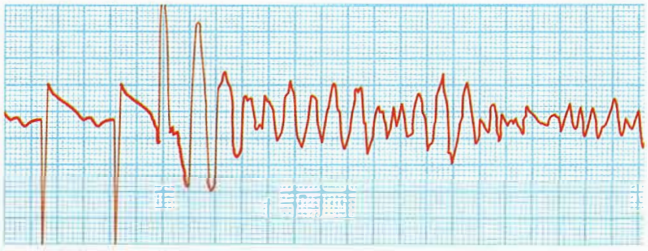


Fig. 30.48 **Fibrilație ventriculară.** Două bătăi sinusale sunt urmate de o extrasistolă ventriculară care inițiază fibrilația ventriculară. Există supradenivelare ST în timpul ritmului sinusal, care se datorează unui infarct miocardic acut în acest caz.

Sindromul QT lung

Descrie un ECG unde repolarizarea ventriculară (intervalul QT) este mult prelungită. Cauzele de sindrom QT lung se găsesc în **Cadranul 30.18**.

Sindromul QT lung congenital

Au fost descrise două sindroame majore, unul asociat cu surditate congenitală (sindromul Jervell-Lange-Nielsen) și celălalt fără (sindromul Romano-Ward).

Biologia moleculară a sindromului QT lung congenital s-a dovedit heterogenă. Este de obicei o patologie monogenică și se asociază cu mutații în genele canalelor de potasiu și sodiu. Gene diferite se asociază cu fenotipuri diferite (**Fig. 30.50A**) care pot prezenta o penetranță

? Cadranul 30.18 Cauze de sindrom QT lung

Congenitale
- Sindromul Jervell-Lange-Nielsen (autozomal recesiv)
- Sindromul Romano-Ward (autozomal dominant)

Dobândite

Tulburări electrolitice
- Hipopotasemia
- Hipomagnezemia
- Hipocalcemia

Medicamente
- Quinidină, disopiramidă
- Sotalol, amiodaronă
- Antideprsive triciclice, ex. amitriptilină
- Fenothiazine, ex. clorpromazină
- Antipsihotice, ex. haloperidol, olanzapină
- Macrolide, ex. erithromicină
- Quinolone, ex. ciprofloxacină
- Metadonă

Toxice
- Organofosforice

Diverse
- Bradicardia
- Prolapsul de valvă mitrală
- Infarctul miocardic acut
- Diabetul
- Postul prelungit și regimul proteic (termen lung)
- Boli ale sistemului nervos central, ex. distrofia miotonică

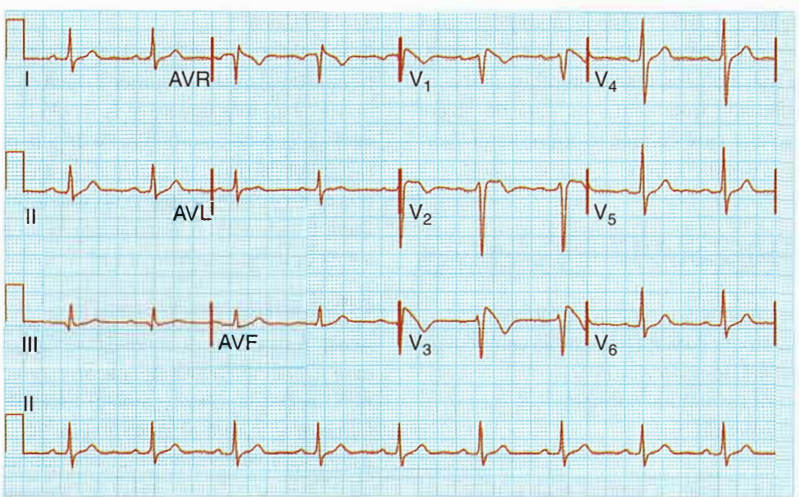


Fig. 30.49 **ECG cu sindrom Brugada.** Supradenivelare ST (V1, V2, V3) cu bloc de ramură dreaptă.

variabilă, astfel încât unii purtători pot avea un ECG complet normal. Până în prezent, au fost identificate 13 tipuri de sindrom QT lung (LQT, long QT syndrome), dar 3 dintre ele sunt întâlnite în majoritatea cazurilor. Acestea sunt:

- ***LQT1*** (mutația genei *KCNQ1* care afecteaza subunitatea $I_{ks}\alpha$), în care aritmiile sunt provocate de exercițiu fizic, în special înot
- ***LQT2*** (mutația genei *KCNH2* care afecteaza subunitatea $I_{kr}\alpha$), în care aritmiile sunt provocate de emoții sau stimuli acustici
- ***LQT3*** (mutația genei *SCN5A* care afecteaza subunitatea $I_{Na}\alpha$), în care aritmiile apar în repaus sau în timpul somnului.

Este foarte probabil ca identificarea mutației implicate nu doar să îmbunătățească acuratețea diagnosticului (în special la familiile afectate unde se efectueaza screening în cascadă), dar și să ghideze terapii viitoare pentru sindromul LQT congenital.

Sindromul QT lung dobândit

Prelungirea QT și torsada vârfurilor sunt provocate de obicei de bradicardie.

Tablou clinic

Pacienții cu QT lung prezintă de obicei sincopă și palpitații ca și consecință a tahicardiilor ventriculare polimorfe (torsada vârfurilor). Aceste aritmii se convertesc de obicei spontan, însă există și cazuri când pacienții dezvoltă fibrilație ventriculară și moarte subită cardiacă.

Torsada vârfurilor se caracterizează prin complexe QRS rapide, neregulate, care se își modifică în mod continuu polaritatea în jurul liniei izoelectrice (**Fig. 30.50B**).

Între episoadele de tahicardie, sau imediat înaintea inițierii tahicardiei, pe ECG se poate observa un interval QT prelungit; intervalul QT corectat (**Cadranul 30.9**) măsoară de obicei peste 0,50 sec.

Tratament

Sindromul QT lung dobândit se trateaza astfel:

- Corectarea oricărei tulburări electrolitice.
- Sistarea medicamentelor care pot induce QT lung.
- Menținerea frecvenței cardiace prin stimulare atrială sau ventriculară.
- Administrare de sulfat de magneziu 8 mmol (Mg^{2+}) în 10–15 min pentru QT lung dobândit.
- Administrarea intravenoasă de Isoprenalină poate fi eficientă în caz de QT lung dobândit (Isoprenalina este contraindicată la pacienții cu QT lung congenital).

Pe termen lung, sindromul QT lung congenital se tratează în general cu betablocante, implantare de stimulator cardiac, și, uneori prin denervare simpatică cardiacă stângă. Pacienții cu sindrom LQT1 răspund bine la betablocante, în timp ce pacienții cu LQT3 răspund mai bine la blocante ale canalelor de sodiu. Toți pacienții cu sindrom QT lung trebuie să evite medicația care prelungește intervalul QT. Cei care rămân simptomatici în ciuda terapiei convenționale, cu prelungire QT marcată și cei cu istoric familial de moarte subită cardiacă necesită de obicei implantare de ICD.

Fig. 30.50 Sindrom QT lung. (A) Trei exemple de interval QT prelungit la 3 cazuri diferite de sindrom QT lung. (B) Ritm supraventricular cu interval QT lung, care conduce la tahicardie ventriculară atipică (torsada vârfurilor). Tahicardia are durată scurtă și este urmată de o perioadă scurtă de ritm idioventricular.

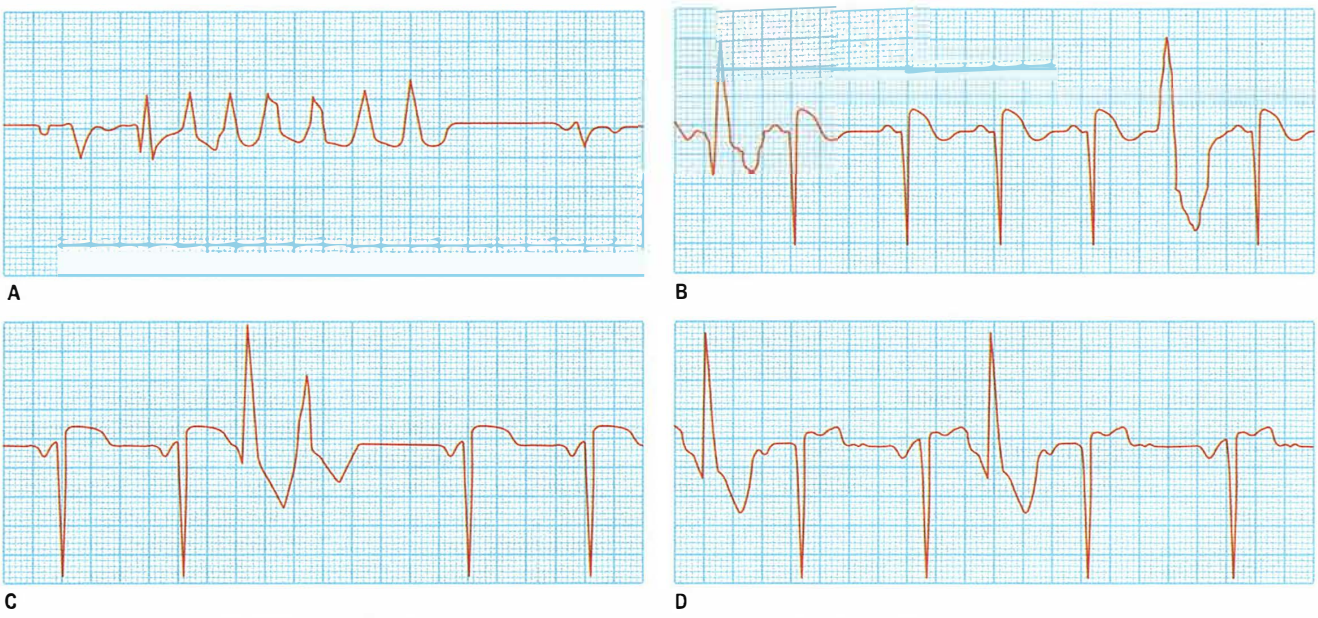


Fig. 30.51 Exemple de activități ectopice ventriculare. (A) O scurtă pasă de tahicardie ventriculară (tahicardie ventriculară nesusținută) care urmează unei activități ectopice preexistente. (B) Două extrasistole ventriculare de morfologii diferite (polimorfe). (C) Două extrasistole ventriculare consecutive (cuplet ventricular). (D) Extrasistole ventriculare repetitive de aceeași morfologie.

Sindromul QT scurt

Sunt descrise 5 tipuri; sunt cauzate de anomalii genetice care determină o repolarizare mai rapidă. Pot predispune la aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă, iar implantarea ICD este tratamentul optim.

Tahicardia ventriculară pe cord structural normal

Tahicardia ventriculară monomorfă la pacienții cu cord structural normal (tahicardia ventriculară idiopatică) este de obicei benignă, având un prognostic excelent pe termen lung. Există cazuri când aceasta este incesantă (numită tahicardia Gallavardin) și, netratată, poate conduce la dezvoltarea cardiomiopatiei.

Poate să aibă origine în tractul de ejecție al ventriculului drept sau la nivelul ventriculului stâng septal. Tratamentul simptomelor se face de obicei cu betablocante. Există o formă specială de tahicardie ventriculară sensibilă la verapamil, care răspunde bine la blocantele de calciu nondihidropiridinice. La pacienții simptomatici, ablația aritmiei cu radiofrecvență este foarte eficientă, fiind curativă în 90% din cazuri. Câteodată poate fi dificilă diferențierea acestei patologii aparent benigne de cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (vezi p. 1121).

Tahicardia ventriculară nesusținută

Tahicardia ventriculară nesusținută (TVNS) este definită ca o succesiune de 5 sau mai multe bătăi consecutive de origine ventriculară, cu durată sub 30 secunde (**Fig. 30.51A**). TVNS poate apărea la 6% din pacienții cu cord structural normal și, de regulă, nu necesită tratament. Apare la 60–80% din pacienții cu boală cardiacă structurală. Nu există date suficiente referitoare la prognostic, dar s-a demonstrat că terapia cu ICD a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu fracție de ejecție <30% prin prevenirea morții de cauză aritmică. Supresia tahicardiei cu antiaritmice nu este necesară, dar betablocantele pot îmbunătăți calitatea vieții la pacienții simptomatici.

Extrasistolele ventriculare

Pot fi inconfortabile, mai ales dacă sunt frecvente. Pacienții acuză bătăi în plus, bătăi omise sau bătăi mai puternice, datorită extrasistolei ventriculare, a pauzei postextrasistolice sau a bătăii normale sinusale ce urmează pauzei post-extrasistolice. Ritmul cardiac este neregulat datorită acestor bătăi premature, iar unele nu se pot decela la palparea pulsului în periferie. Atunci când după fiecare bătaie sinusală urmează în mod regulat o extrasistolă, poate apărea „pulsus bigeminus". În caz de extrasistole ventriculare simptomatice tratamentul cu betablocante poate fi util. O frecvență crescută a bătăilor premature predispune la disfuncție de ventricul stâng; dacă extrasistolele au originea dintr-un singur focar, ablația cu cateter poate fi foarte eficientă, mai ales dacă focarul este situat în ventriculul drept.

Extrasistolele ventriculare (**Fig. 30.51 B-D**) apar sub forma unui complex QRS larg (>0,12 sec) deoarece provin dintr-un situs anormal (ectopic) de la nivelul miocardului ventricular. După o bătaie extrasistolică, de obicei urmează o pauză compensatorie completă, deoarece nodul atrioventricular sau ventriculul este refractar la următorul impuls sinusal. Fenomenul „R pe T" (extrasistole ventriculare care apar simultan cu panta ascendentă sau vârful undei T ale bătăii precedente) poate duce la fibrilație ventriculară la pacienții cu boală cardiacă, în special post-infarct miocardic.

Extrasistolele ventriculare se tratează doar în cazul în care devin simptomatice. Măsuri simple precum terapia betablocantă sunt de obicei suficiente.

Tratamentul pe termen lung al tahiaritmiilor

Opțiunile pentru tratamentul pe termen lung al tahiaritmiilor includ:

- tratamentul medicamentos antiaritmic
- terapia prin ablație
- terapia cu dispozitive cardiace implantabile.

Medicamentele antiaritmice

În tratarea aritmiilor sunt utilizate medicamente care modifică ritmul cardiac și conducerea impulsului electric. Aceste medicamente pot agrava sau chiar cauza aritmii (proaritmice) sau pot diminua contractilitatea ventriculară și trebuie folosite cu prudență. Sunt clasificate în funcție de efectele asupra potențialului de acțiune (clasificarea Vaughan Williams; **Cadranul 30.19** și **Fig. 30.52**).

Cadranul 30.19 Clasificarea Vaughan Williams a medicamentelor antiaritmice

Clasă/acțiune	Medicament
Clasa I	Blocante ale canalelor de sodiu
Ia Prelungesc potențialul de acțiune	Disopiramidă
Ib Scurtează potențialul de acțiune	Lidocaină, mexiletină
Ic Nu afectează potențialul de acțiune	Flecainidă, propafenonă
Clasa II Beta-blocantele	Atenolol, acebutolol, bisoprolol, propranolol, esmolol
Clasa III Prelungesc potențialul de acțiune	Amiodaronă, dronedaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, vernakalant
Clasa IV Scurtează potențialul de acțiune (faza de platou)	Blocante ale canalelor de calciu, ex. verapamil, diltiazem
Altele	Adenozină, digoxin

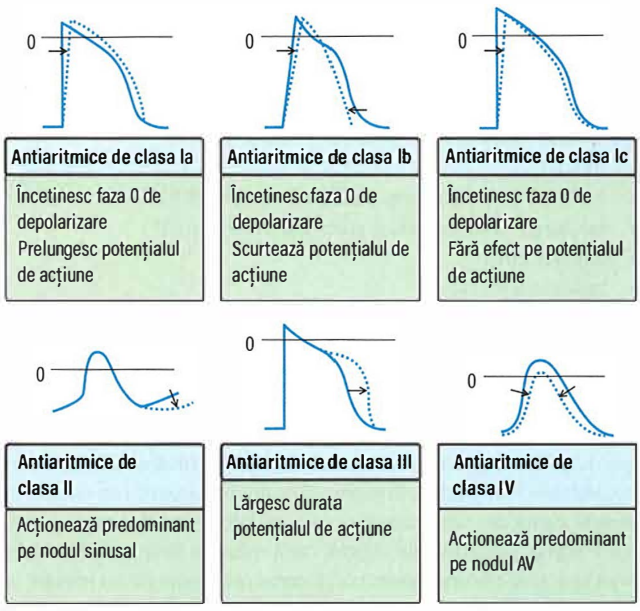


Fig. 30.52 Clasificarea Vaughan Williams a antiaritmicelor pe baza efectului lor asupra potențialului de acțiune (vezi și **Fig. 30.38**). (0 = 0 mV. Curbele punctate indică efectele medicamentelor).

Antiaritmicele de clasă I

Acestea sunt medicamente care reduc influxul sodiului în celulă (blocante ale canalelor de sodiu). Pot încetini conducerea, prelungi repolarizarea și pot reduce rata descărcării spontane a celulelor miocardice. Antiaritmicele de clasă I cresc mortalitatea comparativ cu tratamentul placebo la pacienții cu extrasistole ventriculare care au suferit infarct miocardic în antecedente (trialurile CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) – agenții de clasa Ic) precum și la pacientii tratați pentru fibrilație atrială (clasa Ia – chinidina). Din aceste considerente, utilizarea agenților de clasa Ic precum flecainida, si a tuturor celorlalte medicamente de clasă I ar trebui limitată la pacienții fără boală coronariană, disfuncție de ventricul stâng sau alte forme de boală cardiacă structurală semnificativă.

Antiaritmicele de clasă II

Aceste medicamente simpaticolitice acționează prin prevenirea efectelor catecolaminelor asupra potențialului de acțiune. Majoritatea sunt antagoniști ai receptorilor β-adrenergici. Beta-blocantele cardioselective (β1) includ metoprolol, bisoprolol, atenolol și acebutolol. Beta-blocantele încetinesc conducerea la nivelul nodului AV, efect care poate fi eficient în prevenirea crizelor în tahicardiile dependente de nodul AV, și este util în controlul frecvenței ventriculare în timpul altor forme de TSV (ex. fibrilația atrială). În general, betablocantele sunt medicamente antiischemice și antiadrenergice; s-a dovedit că au efecte benefice la pacienții post-infarct miocardic (prin prevenirea fibrilației ventriculare) și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Betablocantele sunt așadar recomandate ca monoterapie sau în combinație cu alte antiaritmice la pacienții cu tahiaritmii simptomatice, în special la cei cu boală coronariană ischemică.

Antiaritmicele de clasă III

Aceste medicamente prelungesc potențialul de acțiune prin blocarea componentei rapide a curentului de potasiu (I_{Kr}), ele neafectând transportul sodiului prin membrana celulară. Din această clasă fac parte amiodarona și sotalolul, acesta din urmă având și acțiune betablocantă.

Utilizarea sotalolului predispune la sindrom QT lung dobândit și la torsada vârfurilor. Riscul de torsadă este crescut dacă pacientul prezintă și hipopotasemie, o atenție deosebită necesitând pacienții care urmează tratament diuretic concomitent. Terapia cu amiodaronă prezintă un risc scăzut proaritmic la pacienții cu boală cardiacă structurală semnificativă (în comparație cu restul antiaritmicelor), dar utilizarea ei poate fi limitată de efectele toxice și de potențialele efecte adverse. Dronedarona, un blocant al mai multor canale membranare, scade recurența fibrilației atriale și reduce rata spitalizărilor la pacienții cu risc cardiovascular crescut. Cu toate acestea, este nocivă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și este contraindicată în insuficiența cardiacă.

Vernakalant este un blocant al mai multor canale membranare, aprobat pentru cardioversia medicamentoasă a fibrilației atriale paroxistice, prin administrare intravenoasă.

Antiaritmicele de clasă IV

Blocantele de calciu nondihidropiridinice sunt eficiente în scăderea conducerii la nivelul nodului atrioventricular. Aceste medicamente pot preveni crizele de tahicardie dependentă de nodul AV (AVNRT și AVRT) și sunt utile pentru controlul frecvenței ventriculare în timpul crizelor în alte forme de TSV (ex. fibrilația atrială).

Utilizarea clinică a medicamentelor antiaritmice

Medicamentele antiaritmice nu au arătat efecte considerabile asupra prelungirii supraviețuirii. În alegerea medicației antiaritmice, siguranța pacientului este un factor important, riscurile proaritmice trebuind evaluate atent anterior inițierii terapiei. Ca o regulă generală, agenții de clasă Ic se pot administra pacienților cu cord structural normal, iar agenții de clasă III în rândul pacienților cu boli cardiace structurale, deși există unele excepții.

Pacienții cu cord structural normal și interval QT normal, sau cei cu defibrilatoare cardiace implantabile sunt fie la risc foarte scăzut de evenimente proaritmice, fie sunt protejați de eventuale consecințe amenințătoare de viață; la acești pacienți se poate continua terapia medicamentoasă antiaritmică.

Ablația cu cateter

Ablația cu cateter (cu radiofrecvență sau crioablație) este o metodă frecvent utilizată în terapia tahiaritmiilor simptomatice. Ablațiile se

efectuează percutan prin plasarea unor catetere în interiorul cordului, de obicei prin abord la nivelul vaselor femurale. Succesul ablației depinde de identificarea acurată a locului de origine al tahicardiei focale sau a circuitului de macroreintrare al unei tahicardii. Este foarte eficientă în tratamentul următoarelor tahiaritmii:

- AVNRT
- AVRT cu cale accesorie, inclusiv sindromul WPW
- tahicardia ventriculară pe cord structural normal
- flutterul atrial
- tahicardia atrială
- fibrilația atrială paroxistică (izolarea venelor pulmonare).

Pacienții simptomatici care prezintă un traseu ECG cu ***pre-excitație*** datorită conducerii pe cale accesorie (sindrom WPW) sunt sfătuiți să recurgă la ablație ca terapie de primă linie, din cauza riscului crescut de moarte subită asociat sindromului WPW. Este în principal cazul pacienților cu preexcitație și fibrilație atrială. Pacienții cu căi accesorii care conduc exclusiv retrograd, de la ventriculi la atrii, nu prezintă risc crescut de moarte subită, dar pot prezenta simptome datorită AVRT. Acești pacienți pot fi supuși procedurii de ablație, dacă măsurile simple precum folosirea agenților care încetinesc conducerea prin nodul AV nu reușesc să oprească tahicardia. Profilactic, se recomandă ablația căii accesorii la pacienții asimptomatici cu traseu ECG sugestiv WPW. La cei cu cale accesorie stângă, riscul principal al procedurii de ablație a căii accesorii este trombembolismul. Rata succesului ablației de AVNRT și de cale accesorie este mai mare de 95%.

Pacienții cu ***cord structural normal și tahicardie ventriculară documentată*** ar trebui îndrumați către o evaluare de specialitate. Spre deosebire de tahicardia ventriculară la pacienții cu boală cardiacă structurală, pacienții care au această aritmie și prezintă cord structural normal nu prezintă risc crescut de moarte subită și pot fi ușor tratați prin ablație.

Ablația prin cateter se recomandă pacienților cu ***flutter atrial***, dacă tratamentul medicamentos nu este eficient. Ablația flutterului tipic este eficientă în 90–95% din cazuri. Rata recurenței aritmiei este semnificativ scăzută post ablație comparativ cu tratamentul medicamentos. Tahicardia atrială, în special la pacienții cu cord structural normal, poate fi de asemenea tratată prin ablație. În cazul fibrilației atriale, controlul frecvenței ventriculare poate fi câteodata imposibil, în ciuda tratamentului medicamentos optim. Acești pacienți prezintă o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere al simptomatologiei după ablația de nod atrioventricular și implantarea de cardiostimulator (ablația nodului AV conduce la bloc atrioventricular complet).

La ***pacienții tineri*** cu cord structural normal, ***extrasistolele atriale*** care au originea într-un focar situat la nivelul venelor pulmonare pot predispune la fibrilație atrială. Ablația acestui focar ectopic presupune aplicarea energiei de radiofrecvență în jurul venelor pulmonare cu scopul de a elimina conexiunea dintre venele pulmonare și miocardul atrial aritmogen (izolare de vene pulmonare). Factorul declanșator este așadar eliminat și aritmia nu mai apare. Aceste tehnici sunt eficiente mai ales în rândul pacienților tineri cu fibrilație atrială paroxistică, cu dimensiuni normale ale atriului stâng și fără boală cardiacă structurală (rata de succes pe termen lung 70–80%), dar sunt proceduri care necesită timp îndelungat (mai mult de 4 ore) și, în cazuri limitate (în centrele experimentate <2% în total), prezintă risc de complicații importante precum accident vascular cerebral, pericardită hemoragică, stenoză de vene pulmonare, fistule atrio-esofagiene.

Defibrilatorul cardiac implantabil (ICD)

Aritmiile ventriculare amenințătoare de viață (fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară rapidă cu colaps hemodinamic) pot duce la deces în aproximativ 40% cazuri în primul an de la diagnostic. Trialuri mari multicentrice prospective, precum trialul AVID (Antiaritmice versus defibrilator cardiac implantabil) au demonstrat ca ICD-urile îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții care au prezentat un episod de tahiaritmie ventriculară amenințătoare de viață.

ICD-ul recunoaște tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară și descarcă automat stimuli sau șoc electric intern pentru a efectua conversia la ritm sinusal. ICD-urile moderne au dimensiuni ușor mai mari decât a stimulatoarelor cardiace, iar generatorul este implantat la nivel pectoral (**Fig. 30.53.**), deși la pacienții tineri dispozitivele subcutanate pot fi mai potrivite. Dispozitivul poate avea sonde pentru sensing și pacing, atât în atriul drept cât și în ventriculul drept, iar bateria pe bază de litiu eliberează energie pentru circa 100 șocuri de 30 J. Șocurile defibrilatorului cardiac sunt dureroase dacă pacientul este conștient. Tahicardia ventriculară poate fi suprimată și prin overdrive pacing, procedură lipsită de durere. În prevenția morții subite, ICD-ul este superior tuturor celorlalte metode terapeutice. Utilizarea acestui dispozitiv a dus la scăderea ratei morții subite la pacienții cu istoric de aritmii ventriculare severe la 2% pe an. Majoritatea acestor pacienți au boală cardiacă structurală semnificativă și rata mortalității datorate insuficienței cardiace rămâne ridicată. Așadar, ICD-ul este terapia de primă linie în prevenția secundară a morții subite cardiace.

Defibrilatoarele cardiace implantabile au rol și în prevenția primară a morții subite cardiace. Șansele de supraviețuire a unui stop cardiac în afara spitalului sunt de doar 10%. Așadar, pacienții aflați la risc crescut de moarte cardiacă subită, care nu au suferit niciodată episoade spontane de tahiaritmii ventriculare amenințătoare de viață, au indicație de implantare de ICD. În două trialuri mari care abordează prevenția primară cu ICD (MADIT II și SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) terapia cu defibrilator cardiac implantabil a redus mortalitatea cu 23–31% față de tratamentul convențional (care include revascularizarea miocardică, terapia cu beta-blocante și IECA). ICD-ul în combinație cu terapia de resincronizare cardiacă poate îmbunătăți simptomele și speranța de viață a pacienților cu orice grad de insuficiență cardiacă (trialurile COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT).

Următoarele grupuri de pacienți ar putea beneficia de implantarea de ICD în prevenție primară:

- Pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție mai mică sau egală cu 35%, încadrați în clasa funcțională NYHA <IV (vezi **Cadranul 30.23**). Dacă acești pacienți prezintă asociat bloc major de ramură stângă (QRS >120 ms), un beneficiu adițional ar aduce combinarea ICD cu terapia de resincronizare cardiacă (CRT-D; vezi p. 1075).
- Pacienții cu predispoziție familială și risc crescut de moarte subită cardiacă, precum cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia hipertrofică, sindromul QT lung, sindromul Brugada sau alte canalopatii, care au istoric familial puternic de moarte cardiacă subită, și displazie aritmogenă de ventricul drept.

Lecturi suplimentare

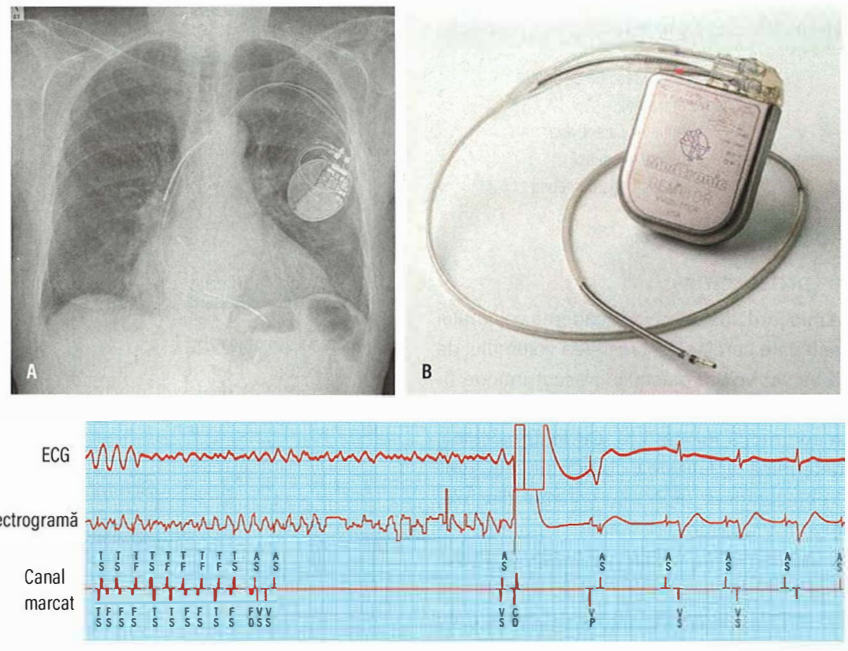
Brignole M, Arruchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34:2281–2329.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37:2893–2962.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 180: Atrial Fibrillation: Management*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/CG180.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Technology Appraisal 314: Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronisation Therapy for Arrhythmias and Heart Failure*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/ta314.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Interventional*



C

Fig. 30.53 Defibrilatorul cardiac implantabil. (A) Radiografie a unui defibrilator în poziție pectorală stângă, cu 2 sonde (una la nivelul atriului și una la nivelul ventriculului). (B) defibrilator Medtronic GEM® III DR. (C) Electrocardiograma evidențiază oprirea fibrilației ventriculare prin un șoc direct 20 J. Electrograma înregistrată intern de la nivelul uneia din sondele ICD-ului, evidențiază activitate ventriculară haotică, care pledează pentru fibrilație ventriculară. Aceasta este confirmată prin ECG (derivația V2). Înregistrarea ICD demonstrează că dispozitivul detectează fibrilația ventriculară corect (FS, detecția fibrilației) și descarcă un șoc electric intern care cupează aritmia și restabilește ritmul sinusal (VS, detecția ventriculară). Incidental, anterior livrării șocului electric se poate detecta fibrilația atrială.

Procedures Guidance 603: Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Insertion for Preventing Sudden Cardiac Death. NICE 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ipg603.
Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzant A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36:2793–2867.
Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15:1389–1406.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă este un sindrom complex care poate fi determinat de orice modificări structurale sau funcționale cardiace care afectează funcția de pompă a inimii, funcție necesară pentru susținerea circulației în limite fiziologice. Incidența insuficienței cardiace variază la nivel mondial, dar crește cu înaintarea în vârstă și afectează aproximativ 26 de milioane de persoane. În Marea Britanie, incidența globală este de aproximativ 2 din 1.000. Prognosticul insuficienței cardiace s-a îmbunătățit în ultimii 10 ani datorită terapiei bazate pe dovezi, dar rata mortalității rămâne totuși ridicată, aproximativ 50% dintre pacienți decedând la 5 ani. Insuficiența cardiacă este cauza principala de spitalizări după vârsta de 65 de ani și reprezintă 5% din internările în secțiile medicale. În Marea Britanie, costul managementului insuficienței cardiace depășește 1 miliard de lire sterline pe an. În țările occidentale cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă este boala coronariană.

Cauzele insuficienței cardiace sunt prezentate în **Cadranul 30.20.**

Fiziopatologie

Modificările hemodinamice asociate cu insuficiența cardiacă determină o serie de adaptări ale inimii și sistemului vascular periferic

? Cadranul 30.20 Cauzele insuficienței cardiace

Cauze principale

- Boală cardiacă ischemică (35–40%)
- Cardiomiopatie (dilatativă) (30–34%)
- Hipertensiune (15–20%)

Alte cauze

- Cardiomiopatie (non-dilatativă): hipertrofică, restrictivă (amiloidoză, sarcoidoză)
- Valvulopatii (mitrale, aortice, tricuspide)
- Boli cardiace congenitale (defect septal atrial, defect septal ventricular)
- Alcool și medicamente (chimioterapie – trastuzumab, imatinib)
- Circulație hiperdinamică (anemie, tireotoxicoză, hemocromatoză, boala Paget)
- Insuficiență cardiacă dreaptă (infarct de ventricul drept, hipertensiune pulmonară, embolie pulmonară, bronhopneumopatie obstructivă cronică)
- Aritmii (fibrilație atrială), bradicardie (bloc atrioventricular complet, boală de nod sinusal)
- Boli pericardice (pericardită constrictivă, pericardită lichidiană)
- Infecții, ex. miocardită, boală Chagas

(**Cadranul 30.21**). Aceste modificări fiziologice sunt compensatorii și mențin debitul cardiac și perfuzia periferică. Pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează, aceste mecanisme sunt depășite și devin patologice. Vasoconstricția periferică patologică și retenția de sodiu din insuficiența cardiacă care sunt determinate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duc la pierderea mecanismelor compensatorii favorabile și semnifică decompensare cardiacă. Factorii implicați sunt întoarcerea venoasă, rezistența la ieșire, contractilitatea miocardică și retenția de sare și apă.

Cadranul 30.21 Modificări fiziopatologice în insuficiența cardiacă

- Dilatare ventriculară
- Hipertrofie miocitară
- Sinteză crescută de colagen
- Alterarea expresiei genei miozinei
- Alterarea densității adenozintrifosfatazei sarcoplasmatice Ca2+ dependente
- Secreție crescută de peptid natriuretic atrial
- Retenție de sare si apă
- Stimulare simpatică
- Vasoconstricție periferică

Întoarcerea venoasă (presarcina)

Pe cordul intact, disfuncția miocardică determină scăderea volumului de sânge ejectat cu fiecare bătaie cardiacă și creșterea volumului de sânge rămas după sistolă. Acest volum diastolic crescut întinde fibrele miocardului și, conform legii inimii Starling (vezi p. 1025), în acest mod se restabilește contracția miocardică. Cu toate acestea, miocardul disfuncțional determină aplatizarea curbei funcției ventriculare (debitul cardiac reprezentat în raport cu volumul diastolic ventricular) (vezi **Fig. 10.8**).

În disfuncția miocardică ușoară debitul cardiac nu scade, deoarece este menținut prin creșterea presiunii venoase (și astfel se menține volumul diastolic). Cu toate acestea proporția de sânge evacuat cu fiecare bătaie cardiacă (fracția de ejecție) scade precoce în insuficiență cardiacă. Tahicardia sinusală, prin creșterea frecvenței cardiace, compensează scăderea volumului bătaie; se menține astfel debitul cardiac (volumul bătaie × frecvența cardiacă).

Când disfuncția miocardică este mai severă, debitul cardiac se poate menține numai prin creșterea importantă a presiunii venoase și/sau prin tahicardie sinusală marcată. Creșterea presiunii venoase contribuie la apariția dispneei prin acumulare de lichid interstițial și alveolar, iar creșterea presiunii venoase sistemice determină apariția ascitei, hepatomegaliei și edemelor declive. Deși debitul cardiac poate să nu fie mult scăzut în repaus, reducerea rezervei miocardice și hemodinamice determină o creștere inadecvată a debitului cardiac la efort. În insuficiență cardiacă foarte severă, deși presiunile venoase sunt mari, debitul cardiac scade și în repaus. Scăderea debitului cardiac determină redistribuția sângelui pentru menținerea perfuziei organelor vitale, cum sunt inima, creierul și rinichii, în detrimentul tegumentelor și mușchilor.

Rezistența la ieșire (postsarcina)

Rezistența la ieșire (postsarcina) (vezi **Fig. 30.5**) este sarcina sau rezistența împotriva căreia se contractă ventriculul. Postsarcina este formată din:

- rezistențele pulmonare și sistemice
- caracteristicile fizice ale pereților vaselor
- volumul de sânge ejectat.

Creșterea postsarcinii determină scăderea debitului cardiac, contribuind suplimentar la creșterea volumului telediastolic și la dilatarea ventriculară, și astfel la creșterea în plus a postsarcinii. Aceste relații sunt exprimate de legea Laplace: tensiunea în miocard (T) este proporțională cu presiunea intraventriculară (P) înmulțită cu raza cavității ventriculare (R) – adică $T \propto PR$.

Contractilitatea miocardică (inotropismul)

Starea miocardului influențează la rândul său performanța cardiacă. În insuficiența cardiacă sistemul nervos simpatic este activat precoce prin intermediul baroreceptorilor ca un mecanism compensator de creștere a inotropismului pentru menținerea debitului cardiac. Activarea simpatică cronică are însă efecte nocive, deoarece determină activare neurohormonală suplimentară și apoptoza miocitelor. Aceasta este compensată prin scăderea (*down-regulation*) receptorilor-β. Creșterea activității simpatice poate determina creșterea contractilității

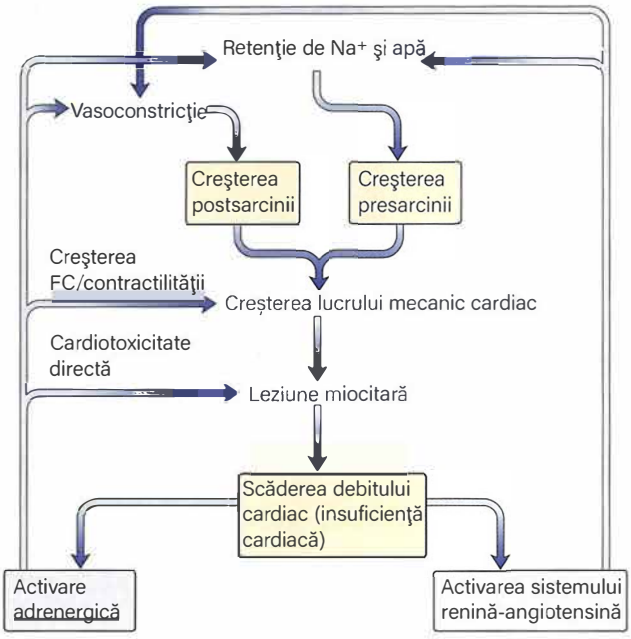


Fig. 30.54 Răspunsul fiziologic compensator în insuficiența cardiacă. Activarea cronică a sistemelor renină-angiotensină și adrenergic determină un „cerc vicios" de deteriorare cardiacă, care exacerbează suplimentar răspunsul fiziologic. FC, frecvență cardiacă.

(inotropism pozitiv), care este o componentă normală a relației Frank-Starling (vezi **Fig. 30.5**). În schimb inhibitorii funcției miocardice (ex. hipoxia) scad contractilitatea miocardică (inotropism negativ).

Activarea sistemului neurohormonal și simpatic: retenția de sare și apă

Creșterea presiunii venoase care apare în disfuncția ventriculară duce la retenția de sare și apă, la acumularea lor în interstițiu, și contribuie la numeroase manifestări clinice ale insuficienței cardiace. Scăderea debitului cardiac determină la randul său scăderea perfuziei renale și activarea sistemului renină-angiotensină, contribuind în plus la retenția de sare și apă (vezi **Fig. 36.6**), și consecutiv la creșterea suplimentară a presiunii venoase (**Fig. 30.54**). Retenția de sodiu este parțial compensată de acțiunea peptidelor natriuretice atriale și a hormonului antidiuretic circulante (vezi p. 176).

Remodelarea miocardică în insuficiența cardiacă

Remodelarea ventriculului stâng este un proces progresiv prin care se modifică dimensiunea, forma și funcția ventriculară în urma influenței unor factori mecanici, neurohormonali și posibil genetici din diferite boli, inclusiv infarct miocardic, cardiomiopatie, hipertensiune arterială și boli valvulare. Elementele definitorii ale remodelării sunt hipertrofia, pierderea miocitelor și fibroza miocadică crescută. Procesul de remodelare continuă luni de zile după leziunea inițială, iar modificarea formei ventriculului poate determina consecutiv scăderea funcției cardiace globale (**Fig. 30.55A**). În cardiomiopatii procesul progresiv de dilatare sau hipertrofia ventriculară se produce în absența ischemiei miocardice sau a infarctului miocardic (**Fig. 30.55B**).

Homeostazia anormală a calciului

Un rol esențial în reglarea funcției contractile îl are fluxul ionilor de calciu în miocite. Excitarea membranei miocitare determină intrarea rapidă a calciului din spațiul extracelular în miocite prin canalele de calciu. Acesta declanșează eliberarea calciului intracelular din reticulul sarcoplasmic și inițiază contracția (vezi **Fig. 30.3**). Relaxarea se

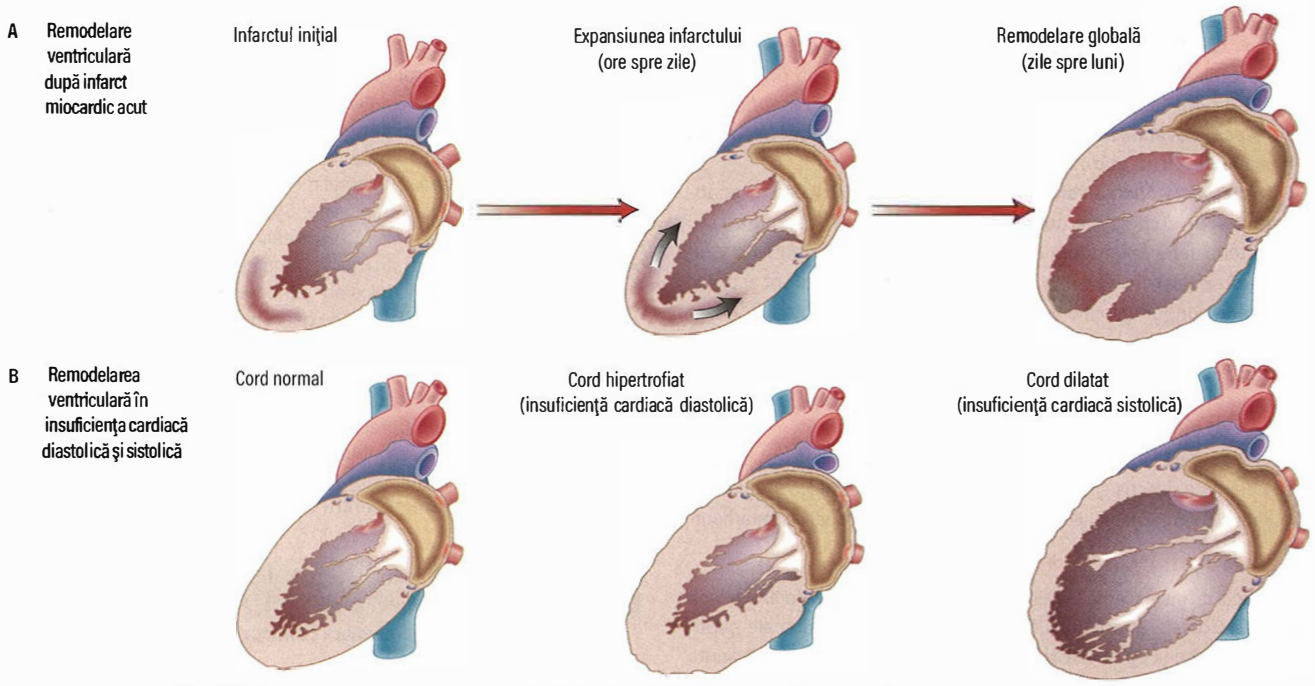


Fig. 30.55 Remodelarea ventriculară. (A) În insuficiența cardiacă ischemică (infarct miocardic). (B) În insuficiența cardiacă non-ischemică (ex. în cardiomiopatie).

produce după recaptarea și stocarea calciului de către reticulul sarcoplasmic (vezi **Fig. 30.9**), process controlat de modificările oxidului nitric. În insuficiența cardiacă curentul de calciu este prelungit și se asociază cu prelungirea contracției și a relaxării.

Peptidele natriuretice (ANP, BNP și CNP)

- ***Peptidul natriuric atrial (ANP, atrial natriuretic peptide)*** este eliberat din miocitele atriale ca răspuns la întindere *(strech)*. ANP induce diureză, natriureză, vasodilatație și suprimarea sistemului renină-angiotensină. Nivelul ANP-ului din circulație este crescut în insuficiența cardiacă congestivă și se corelează cu clasa funcțională, cu prognosticul și cu statusul hemodinamic.
- ***Peptidul natriuretic de tip B (BNP, B-type natriurtic peptide)*** este secretat predominant de ventriculi ca răspuns la stresul crescut din peretele miocardic. N-terminal (NT)-proBNP este o proteină inactivă care este scindată din proBNP pentru ca să fie eliberat BNP. Atât BNP cât și NT-proBNP sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă, iar nivelele lor serice se corelează cu stresul peretelui ventricular și cu severitatea insuficienței cardiace. BNP și NT-proBNP sunt buni predictori de evenimente cardiovasculare și de mortalitate, deși monitorizarea concentrațiilor serice nu se folosește de rutină pentru ghidarea tratamentului insuficienței cardiace.
- ***Peptidul natriuretic de tip C (CNP, C-type natriuretic peptide)***, care este limitat la endoteliul vascular și la sistemul nervos central are efecte similare cu cele ale ANP și BNP.

Funcția endotelială în insuficiență cardiacă

Endoteliul are un rol central în reglarea tonusului vasomotor. La pacienții cu insuficiență cardiacă, vasodilatația dependentă de endoteliu este afectată în vasele periferice și poate fi unul din mecanismele care determină scăderea toleranței la efort fizic. Reacția endotelială patologică se referă la eliberarea anormală a oxidului nitric și a substanțelor vasoconstrictoare, cum este endotelina (ET). Activitatea oxidului nitric, un vasodilatator puternic, este insuficientă în insuficiența cardiacă. Secreția de ET din diferite țesuturi este stimulată de numeroși factori, cum sunt hipoxia, catecolaminele și angiotensina II. Concentrația plasmatică de ET este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă, iar nivelurile serice se corelează cu severitatea tulburărilor hemodinamice.

ET are numeroase efecte care pot contribui potențial la fiziopatologia insuficienței cardiace: vasoconstricție, stimulare simpatică, activarea sistemului renină-angiotensină și hipertrofie ventriculară stângă. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă administrarea acută intravenos de antagoniști de ET ameliorează tulburările hemodinamice.

Hormonul antidiuretic (vasopresina)

Hormonul antidiuretic (ADH) crește în insuficiență cardiacă cronică severă, în special la pacienții tratați cu diuretice. Concentrația crescută de ADH precipită hiponatremia, care este un indicator prognostic nefavorabil.

Sindroame clinice de insuficiență cardiacă

Cauzele numeroase de insuficiență cardiacă (vezi **Cadranul 30.20**) pot să se manifeste brusc, cu insuficiență cardiacă acută (ICA), sau mai insidios, cu insuficiență cardiacă cronică (ICC). Insuficiența cardiacă este clasificată frecvent în funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS):

- ***Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (HFREF, heart failure with reduced ejection fraction)*** (fracție de ejecție <40%) este determinată frecvent de boala cardiacă ischemică, dar poate să apară și în valvulopatii și hipertensiune arterială. Terapiile care au redus morbiditatea și mortalitatea în insuficiența cardiacă au avut beneficii doar la acest grup de pacienți.
- ***Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HFPEF, heart failure with preserved ejection fraction)*** este un sindrom cu simptome și semne de insuficiență cardiacă și cu fracție de ejecție >50%. Rigiditatea crescută a peretelui ventricular și scăderea complianței ventriculului stâng împiedică umplerea diastolică ventriculară și ca urmare scade debitul cardiac. Ecocardiografia poate evidenția creșterea grosimii peretelui ventricular stâng, creșterea dimensiunii atriului stâng și relaxare ventriculară stângă anormală, cu un volum ventricular stâng normal sau aproape normal. ***Insu-***

ficiența cardiacă diastolică este mai frecventă la pacienții hipertensivi vârstnici, dar poate să apară și în cardiomiopatii primare (hipertrofice, restrictive, infiltrative). Pacienții din zona gri care au FEVS de 40–50% au fost recent clasificați ca având ***insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară (mid-range) (HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction***).

- ***Disfuncția sistolică a ventriculului drept (DSVD)*** poate fi secundară bolilor cronice ale cordului stâng, dar poate să apară și în hipertensiunea pulmonară primară și secundară, infarctul de ventricul drept, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept și bolile cardiace congenitale ale adultului.

Caracteristicile clinice ale insuficienței cardiace

Simptomele și semnele insuficienței cardiace sunt prezentate în **Cadranul 30.22**.

Clasificarea NYHA a insuficienței cardiace (**Cadranul 30.23**) poate fi folosită pentru a descrie simptomele de insuficiență cardiacă și limitarea capacității de efort și este utilă pentru evaluarea răspunsului la tratament.

Diagnosticul insuficienței cardiace

Diagnosticul de insuficiență cardiacă trebuie să se bazeze pe o anamneză detaliată, pe datele examenului fizic, pe concentrațiile serice ale peptidelor natriuretice și pe datele obiective ale disfuncției cardiace obținute prin determinările structurii și funcției ventriculare stângi (de obicei prin examen ecocardiografic). La toți pacienții trebuie stabilită cauză principală care a determinat insuficiența cardiacă (**Cadranul 30.24** și **Fig. 30.56**).

Investigațiile în insuficiență cardiacă

- ***Analize sanguine.*** Trebuie determinate hemograma completă, creatinina și electroliții serici, testele hepatice, enzimele cardiace (ex. troponina) în insuficiență cardiacă acută, BNP sau NT-proBNP și funcția tiroidiană.
- ***Radiografie toracică.*** Evaluează prezența cardiomegaliei, a congestiei venoase pulmonare cu redistribuția circulației către lobii superiori, a revărsatului pleural la nivelul scizurilor, a liniilor Kerley B și a edemului pulmonar.
- ***ECG.*** Evaluează prezența ischemiei, a hipertrofiei ventriculare sau a aritmiilor.

Cadranul 30.22 Tabloul clinic în insuficiența cardiacă

Simptome
- Dispnee de efort
- Ortopnee
- Dispnee paroxistică nocturnă
- Fatigabilitate

Semne
- Tachicardie
- Presiune venoasă jugulară crescută
- Cardiomegalie
- Zgomote cardiace trei și patru
- Raluri pulmonare subcrepitante bazale bilateral
- Revărsat pleural
- Edeme periferice gambiere
- Ascită
- Hepatomegalie dureroasă

Cadranul 30.23 Clasificarea New York Heart Association (NYHA) a insuficienței cardiace

Clasă	Descriere
Clasa I	Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu determină oboseală, dispnee sau palpitații
Clasa II	Limitare ușoară a activității fizice. Fără simptome în repaus, dar la activitatea fizică obișnuită apar oboseală, dispnee, palpitații
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Fără simptome în repaus, dar la activitate fizică mai scăzută decât cea obișnuită apar oboseală, dispnee, palpitații
Clasa IV	Simptomele de insuficiență cardiacă apar în repaus și sunt exacerbate de orice activitate fizică

- ***Ecocardiografie.*** Evaluează dimensiunea cavităților cardiace, funcția sistolică și diastolică, tulburările cineticii parietale regionale, bolile valvulare și cardiomiopatiile.
- ***Ecocardiografie de stres.*** Evaluează viabilitatea miocardului disfuncțional prin testul cu dobutamină care identifică rezerva contractilă a miocardului siderat sau hibernant.
- ***Cardiologie nucleară.*** Angiografia cu radionuclizi (ARN) poate cuantifica fracția de ejecție ventriculară; SPECT sau PET pot identifica ischemia miocardică și prezența viabilității miocardului disfuncțional.
- ***IRM cardiac.*** Evaluează structura și funcția cardiacă și viabilitatea miocardului disfuncțional folosind fie dobutamină pentru rezerva contractilă, fie captarea tardivă de gadoliniu (în „imagistica de infarct").
- ***Cateterism cardiac.*** Se folosește pentru diagnosticul insuficienței cardiace ischemice (și a posibilității de revascularizare) și pentru măsurarea presiunii în artera pulmonară, a presiunii atriale stângi (presiunea capilară blocată), a presiunii telediastolice ventriculare stângi.
- ***Biopsie cardiacă.*** Este utilizată pentru diagnosticul cardiomiopatiilor, cum este amiloidoza (vezi p. 1357) și pentru urmărirea pacienților transplantați pentru detectarea apariției rejetului.

Cadranul 30.24 Diagnosticul insuficienței cardiace (Ghidul Societății Europene de Cardiologie)

Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă, HFREF, necesită prezența a trei condiții
1. Simptome caracteristice de insuficiență cardiacă
2. Semne caracteristice de insuficiență cardiacă
3. Fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută

Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată (HFPEF) necesită prezența a patru condiții
1. Simptome caracteristice de insuficiență cardiacă
2. Semne caracteristice de insuficiență cardiacă
3. Fracția de ejecție a ventriculului stâng normală sau ușor redusă și ventriculul stâng nedilatat
4. Modificări structurale cardiace relevante (hipertrofie de ventricul stâng/dilatare de atriu stâng) și/sau disfuncție diastolică

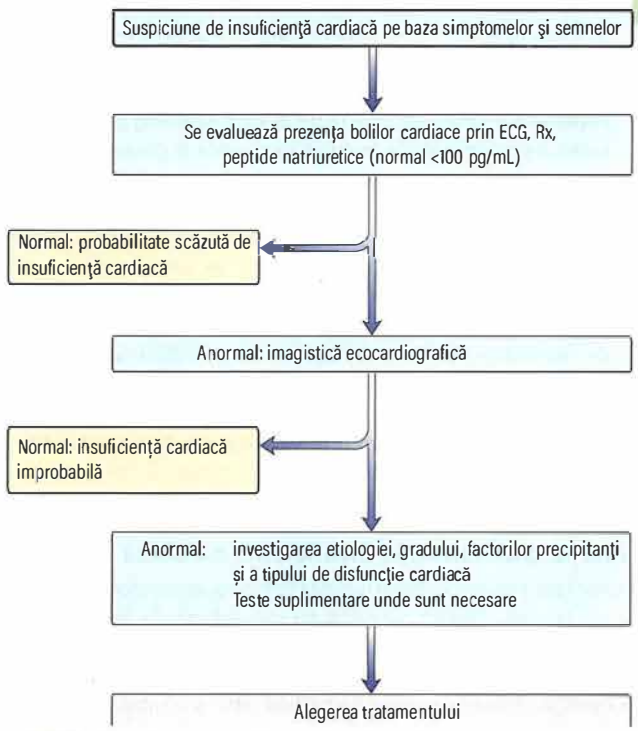


Fig. 30.56 Algoritm pentru diagnosticul insuficienței cardiace. *(Bazat pe ghidurile European Society of Cardiology și NICE – National Institute for Health and Care Excellenc.)*

- ***Test de efort cardiopulmonar.*** În insuficiența cardiacă consumul maxim de oxigen (VO_2) este predictiv pentru spitalizări și mortalitate. Testul de mers de 6 minute reprezintă o alternativă la testul de efort cardiopulmonar.
- ***Monitorizare ECG ambulatorie 24 de ore (Holter).*** Este folosită la pacienții cu suspiciune de aritmii și poate fi utilizată la bolnavii cu insuficiență cardiacă severă sau cu cardiomiopatii ereditare pentru a determina necesitatea implantării de defibrilator (tahicardie ventriculară susținută).

Tratamentul insuficienței cardiace

Tratamentul are ca scop ameliorarea simptomelor, prevenirea și controlul bolii care determină disfuncția cardiacă și insuficiență cardiacă, încetinirea progresiei bolii și îmbunătățirea calității și duratei vieții.

Măsurile pentru prevenirea insuficienței cardiace includ renunțarea la fumat, alcool și droguri ilicite, tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și hipercolesterolemiei și terapia farmacologică după infarctul miocardic.

Tratamentul insuficienței cardiace necesită identificarea și tratarea oricărui factor care o agravează. Trebuie de asemenea determinată cauza insuficienței cardiace și, dacă este posibil, corectată. Programele comunitare de *nursing* pentru creșterea complianței la tratamentul medicamentos și pentru a detecta precoce agravarea bolii pot preveni spitalizările pentru decompensări acute.

Recomandări generale privind stilul de viață

- ***Educație.*** Consilierea eficientă a pacienților și a familiei, mai ales despre importanța monitorizării greutății și a ajustării dozei de diuretice, poate să prevină spitalizările. Consilierea se face de obicei de către medicii de familie și de asistenții medicali specializați în insuficiență cardiacă.
- ***Modificarea dietei.*** Este necesară restricția de sare și trebuie evitate alimentele sărate sau adăugarea de sare în timpul preparării mâncării sau în timpul mesei. În insuficiența cardiacă severă trebuie redus aportul de lichide, iar pacienții ar trebui să se cântărească zilnic. Pacienții cu insuficiență cardiacă ar trebui să consume alcool cu moderație, datorită efectului inotrop negativ.
- ***Fumatul.*** Fumatul trebuie întrerupt și se poate apela la ajutorul clinicilor anti-fumat dacă este necesar (vezi p. 963).
- ***Activitate fizică, antrenamentul fizic și reabilitarea.*** Pacienții cu insuficiență cardiacă compensată trebuie încurajați în mod activ să facă exerciții de anduranță de nivel scăzut (ex. 20-30 min de mers pe jos de 3–5 ori pe săptămână sau 20 de min cu bicicleta, până când se atinge 70–80% din frecvența cardiacă maximă, de 5 ori pe săptămână) pentru a reversa „decondiționarea" metabolismului muscular periferic. Activitatea izometrică intensă trebuie evitată. Pacienții spitalizați pentru agravări ale insuficienței cardiace congestive trebuie să își reducă activitatea pentru a scădea solicitarea cordului. Repausul prelungit la pat poate determina tromboza venelor profunde (TVP); aceasta poate fi evitată prin exerciții fizice zilnice ale membrele inferioase, prin heparină în doză mică administrată subcutanat și prin ciorapi elastici de contenție.
- ***Vaccinarea.*** Se recomandă ca pacienții cu insuficiență cardiacă să fie vaccinați împotriva infecției pneumococice și a gripei (vezi p. 948).
- ***Activitate sexuală.*** Pacienții sub tratament cu nitrați nu trebuie să ia concomitent inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (ex. sildenafil), deoarece aceștia pot induce hipotensiune arterială severă.
- ***Conducerea autovehiculelor.*** Bolnavii care conduc mașini și motociclete pot continua să conducă dacă nu au simptome care să distragă atenția șoferului. În Marea Britanie pacienții cu insuficiența cardiacă simptomatică sau cu FEVS mai mică de 40% au interdicție de a conduce camioane mari și autobuze.

Monitorizarea

Starea clinică a unei persoane cu insuficiență cardiacă este variabilă; spitalizările de lungă durată și repetate sunt frecvente, iar durata medie de internare este între 5 și 10 zile. Este necesară monitorizarea stării clinice, iar această responsabilitate ar trebui împărțită între cadrele medicale de îngrijire primară și secundară.

Elementele esențiale ale monitorizării sunt:

- capacitatea funcțională (ex. clasa funcțională NYHA, testul de toleranță la efort, ecocardiografia)
- statusul fluidelor (greutate corporală, evaluare clinică, creatinina și electroliții serici)
- frecvența cardiacă (ECG, monitorizare Holter).

Abordarea în echipă multidisciplinară

Îngrijirea insuficienței cardiace ar trebui făcută de o echipă multidisciplinară, iar abordarea trebuie integrată de toată comunitatea medicală. Echipa ar trebui formată din specialiști din domeniul sănătății: cardiolog sau medic specializat în insuficiență cardiacă, asistentă de insuficiență cardiacă, dietetician, farmacist, terapeut ocupațional, fizioterapeut și consilier în îngrijiri paliative. Este vital să se înțeleagă necesitatea de a oferi informații pacienților și persoanelor care îi îngrijesc. O bună comunicare este esențială pentru un management clinic optim, care ar trebui să includă și sfaturi privind anxietatea, depresia și problematica legată de „sfârșitul vieții".

Terapia medicamentoasă

Cadranul 30.25 prezintă medicamentele utilizate în insuficiența cardiacă. În **Fig. 30.57** sunt prezentate etapele insuficienței cardiace și opțiunile de tratament.

Diureticele

Diureticele cresc excreția renală de sare și apă prin blocarea reabsorbției tubulare de sodiu și clor (vezi p. 178). Diureticele de ansă (ex. furosemid și bumetanid) și diureticele tiazidice (ex. bendroflumetiazidă, hidroclorotiazidă) trebuie administrate pacienților care au supraîncărcare de fluide. Deși diureticele ameliorează dispneea și îmbunătățesc toleranța la efort, dovezile privind efectul asupra supraviețuirii sunt limitate. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă poate fi necesară combinația unui diuretic de ansă cu un diuretic tiazidic, inclusiv utilizarea metolazonei. Electroliții serici și funcția renală trebuie monitorizați regulat (risc de hipokaliemie și de hipomagneziemie).

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Numeroase studii mari randomizate, controlate (CONSENS, SOLVD) au demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) ameliorează simptomele și reduce semnificativ mortalitatea. Pacienții cu insuficiență cardiacă asimptomatică secundară infarctului miocardic beneficiază de asemenea de tratamentul cu IECA. Prin urmare IECA îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă din toate clasele funcționale (NYHA I-IV) și sunt recomandați de asemenea la toți pacienții care sunt la risc de apariție a insuficienței cardiace. Principalele efecte adverse ale IECA sunt tusea, hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și disfuncția renală. Utilizarea lor este contraindicată în stenoza de arteră renală, sarcină și în antecedente de angio-edem. La pacienții cu insuficiență cardiacă IECA trebuie inițiați în doză mică și ulterior doza trebuie crescută treptat, cu monitorizarea regulată a tensiunii arteriale și a funcției renale.

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA; candesartan, losartan, valsartan) sunt indicați ca tratament de linia doua la pacienții intoleranți la IECA. Spre deosebire de IECA, ARA nu afectează metabolismul bradikininei și nu determină tuse. În studiul CHARM alternativ candesartan-ul a redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă comparativ cu placebo la pacienții intoleranți la IECA. Alte studii (Val-HeFT și ELITE II) au evaluat diferite ARA. Combinația de valsartan cu un inhibitor al neprilisinei, sacubitril, a fost eficace în tratamentul insuficienței cardiace.

Cadranul 30.25 Medicaţia folosită în insuficienţa cardiacă

Medicament	Doză (iniţială/maximă)	Precauţii
IECA/ARA		
Ramipril	1,25–2,5 mg zilnic/10 mg zilnic	Monitorizarea funcţiei renale şi utilizarea cu prudenţă dacă creatinina serică >250 µmol/L (>2,83 mg/dL) sau tensiunea arterială <90 mmHg
Enalapril	2,5 mg zilnic/10 mg × 2 zilnic	
Captopril	6,25 mg × 3 zilnic/50 mg × 3 zilnic	
Candesartan	4 mg zilnic/32 mg zilnic	
Lisinopril	2,5–5 mg zilnic/20–40 mg zilnic	
Perindopril	2 mg zilnic/8–16 mg zilnic	
Valsartan	80 mg zilnic/320 mg zilnic	
Losartan	50 mg zilnic/100 mg zilnic	
Beta-blocantele		
Bisoprolol	1,25 mg zilnic/10 mg zilnic	Folosirea cu precauţie în boli pulmonare obstructive, bradiaritmii De evitat în insuficienţa cardiacă acută, până când pacientul este stabil cardiovascular
Carvedilol	3,125 mg × 2 zilnic/50 mg × 2 zilnic	
Metoprolol succinat (CR/XL)	12,5–25 mg zilnic/200 mg zilnic	
Nebivolol	1,25 mg zilnic/10 mg zilnic	
ARNI		
Inhibitorul de receptori de angiotensină şi de neprilizină Sacubitril/valsartan	24/26–49/51 mg × 2 zilnic/ 97/103 mg × zilnic	Monitorizarea funcţiei renale, evaluare pentru hiperpotasemie. Oprirea IECA cu 3 zile înainte de a începe administrarea, oprirea ARA în ziua administrării.
Diuretice		
Furosemid	20–40 mg zilnic/250–500 mg zilnic	Monitorizarea funcţiei renale şi evaluare pentru hiperpotasemie şi hipomagneziemie
Bumetanid	0,5–1,0 mg zilnic/5–10 mg zilnic	
Bendroflumetiazid	2,5 mg zilnic/10 mg zilnic	Rareori sunt necesare peste 2,5 mg zilnic. Eficienţă redusă când eRFG <30 mL/min/1,73 m^2)
Metolazonă	2,5 mg zilnic/10 mg zilnic	Se foloseşte în insuficienţa cardiacă severă
Antagonişti de aldosterone		
Spironolactonă	12,5–25 mg zilnic/50 mg zilnic	Monitorizarea funcţiei renale, evaluare pentru hiperpotasemie, iar pentru spironolactonă evaluare pentru ginecomastie
Eplerenonă	25 mg zilnic/50 mg zilnic	
Glicozide cardiace		
Digoxin	0,125–0,25 mg zilnic (reducerea dozei la vârstnici sau în disfuncţia renală)	Utilizarea cu prudenţă în disfuncţia renală sau în tulburări de conducere şi în asociere cu amiodarona
Vasodilatatoare		
Isosorbid dinitrate	20–40 mg × 3 zilnic	
Hidralazină	37,5–75 mg × 3 zilnic	
Blocantele canalelor I_f		
Ivabradină	5 mg zilnic/7,5 mg × 2 zilnic	Utilizarea cu prudenţă în boala de nod sinusal şi în bloc AV

IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; ARA, antagoniştii receptorilor de angiotensină II; AV, atrioventricular; ARNI, inhibitorii de receptori de angiotensină şi de neprilizină.

Beta-blocantele

S-a demonstrat faptul că beta-blocantele îmbunătăţesc statusul funcţional şi scad morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Mai multe studii (CIBIS, CIBIS II, MERIT-HF, COMET) au evaluat efectele beta-blocantelor în insuficienţa cardiacă cu grade diferite de severitate. Bisoprololul şi carvedilolul reduc mortalitatea în insuficienţa cardiacă în toate gradele de severitate ale bolii. Nebivololul se utilizează în tratamentul insuficienţei cardiace stabile, uşoare sau moderate, la pacienţi cu vârsta peste 70 de ani. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă semnificativă, beta-blocantele trebuie iniţiate în doză mică, iar doza trebuie crescută treptat, cu monitorizarea frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale.

Antagonişti de aldosteron

S-a demonstrat faptul că antagonistii de aldosteron, spironolactona şi eplerenona, îmbunătăţesc supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În studiul RALES spironolactona a redus mortalitatea totală cu 30% în insuficienţă cardiacă severă. Sub tratament cu spironolactonă au apărut însă ginecomastie sau durere mamară la 1 din 10 bărbaţi. În studiul EPHESUS eplerenona administrată pacienţilor cu infarct miocardic acut şi insuficienţă cardiacă a redus mortalitatea totală cu 15% şi moartea subită cardiacă cu 21%, fără apariţia ginecomastiei.

Inhibitorii de receptori de angiotensină şi de neprilizină

Inhibitorii de receptori de angiotensină şi de neprilizină (ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) sunt o nouă clasă de medicamente care produc dubla inhibiţie a receptorului de angiotensină (AT1) şi a sistemului natriuretic. Studiul PARADIGM-HF a studiat combinaţia sacubitril/valsartan la pacienţi diagnosticaţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică şi fracţie de ejecţie redusă şi a demonstrat superioritate în scăderea morbidităţii şi mortalităţii comparativ cu tratamentul cu IECA.

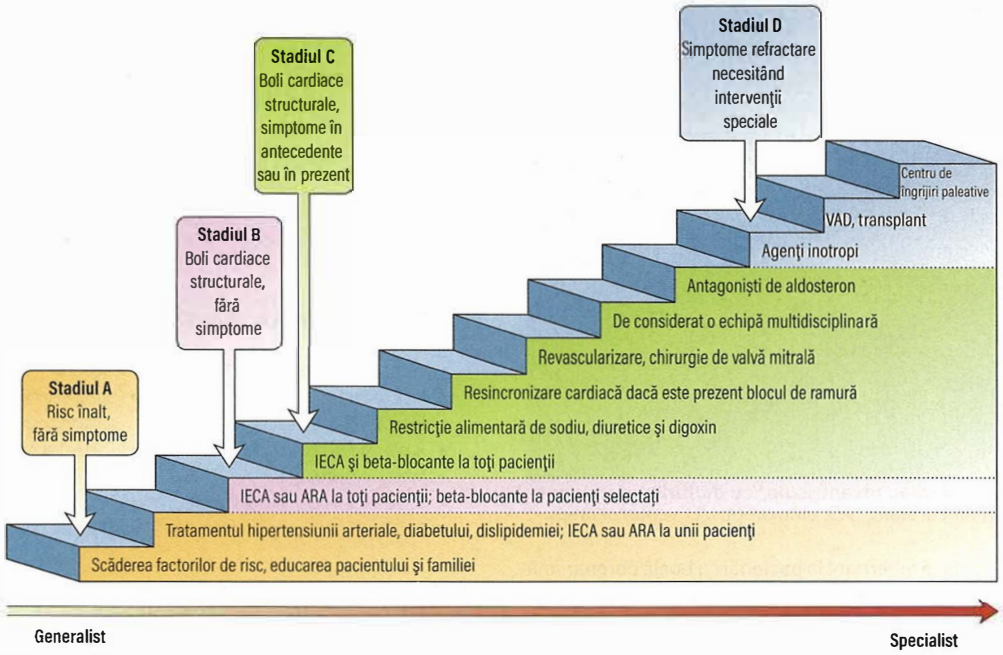


Fig. 30.57 Stadiile insuficienței cardiace și opțiuni de tratament pentru insuficiența cardiacă sistolică. IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; ARA, antagoniștii receptorilor de angiotensină II; VAD, dispozitiv de asistare ventriculară.

Glicozidele cardiace

Digoxinul este un glicozid cardiac indicat pacienților cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă. La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică tratați cu IECA și beta-blocante, digoxinul se administrează mai puțin frecvent ca terapie asociată. Deși studiul DIG a demonstrat că digoxinul a redus spitalizările la pacienții cu insuficiență cardiacă, o subanaliză din studiul ROCKET AF a sugerat că mortalitatea poate fi, de fapt, crescută.

Vasodilatatoarele și nitrații

Combinația de hidralazină și nitrați reduce presarcina și postsarcina și se folosește la pacienții intoleranți la IECA sau ARA. The Veterans Administration Cooperative Study a demonstrat că această combinație a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Studiul A-HeFT a arătat că aceeași combinație a redus mortalitatea și spitalizările pentru insuficiență cardiacă la pacienții afro-americani cu insuficiență cardiacă.

Medicamente inotrope și vasopresoare

Medicamentele inotrope administrate intravenos și medicamentele vasopresoare (vezi **Cadranul 30.29**) sunt utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă acută care asociază deteriorare hemodinamică severă. Deși acestea determină ameliorare hemodinamică, nu s-a dovedit că scad mortalitatea pe termen lung în comparație cu placebo.

Alte medicamente

Toți pacienții spitalizați necesită anticoagulare profilactică. Insuficiența cardiacă se asociază cu creșterea de patru ori a riscului de accident vascular cerebral. Anticoagulantele orale sunt recomandate la pacienții cu fibrilație atrială și la cei în ritm sinusal care au istoric de tromboembolism, anevrism ventricular stâng sau tromb. La persoanele cunoscute cu boală cardiacă ischemică trebuie continuată terapia antiplachetară (aspirină, clopidogrel) și statina. În insuficiența cardiacă aritmiile sunt frecvente și pot contribui la apariția mortii subite. Deși ar fi fost de așteptat ca tratamentul aritmiilor ventriculare complexe să crească supraviețuirea, nu există dovezi în acest sens, iar tratamentul antiaritmic poate să crească mortalitatea. În studiul SCD-HeFT amiodaronă nu a avut nici un beneficiu în comparație cu placebo la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă ușoară sau moderată, (spre deosebire de ICD, care a redus mortalitatea cu 23% comparativ cu placebo). Pacienții cu insuficiență cardiacă și aritmii ventriculare simptomatice ar trebui evaluați pentru indicația de implantare de ICD.

Ivabradina, prin inhibarea canalelor If din nodul sinoatrial, scade selectiv frecvența cardiacă fără să influențeze tensiunea arterială (vezi p. 1023). La pacienții cu insuficiență cardiacă, creșterea frecvenței cardiace are consecințe cardiovasculare mai grave. Studiul SHIFT a raportat scăderea deceselor cardiovasculare și a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție ventriculară stângă (FEVS ≤35%) în ritm sinusal. Ivabradina poate fi utilizată la pacienții în ritm sinusal la care frecvență cardiacă rămâne crescută deși se află sub tratament cu beta-blocante, sau la cei care nu tolerează beta-blocantele.

Tratamentul non-farmacologic

Revascularizarea

În condițiile în care boala coronariană este cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă, nu este clarificat rolul revascularizării la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu angină și disfuncție ventriculară stângă au o mortalitate mai mare în urma intervenției chirurgicale (10–20%), dar au cel mai mult de câștigat ulterior deoarece simptomele și prognosticul se ameliorează. Factorii care trebuie luați în considerare înainte de a recomanda intervenția chirurgicală includ simptomele, vârsta, comorbiditățile și dovada existenței ischemiei miocardice reversibile.

Miocardul hibernant și miocardul siderat

Miocardul „hibernant" este definit ca o disfuncție reversibilă a ventriculului stâng determinată de boala coronariană cronică, care răspunde pozitiv la testul de stres cu inotrope indicând prezența miocardului viabil care poate să recupereze după revascularizare. Este determinat de scăderea perfuziei miocardice, care este suficientă doar pentru a menține viabilitatea mușchiului cardiac. Hibernarea miocardică este consecința episoadelor repetate de siderare miocardică care apar, de exemplu, la un pacient cu boală coronariană în timpul efortului fizic repetat.

Miocardul siderat este definit ca o disfuncție ventriculară reversibilă care persistă după un episod de ischemie, deși fluxul sanguin a revenit la normal: cu alte cuvinte există o nepotrivire (*mismatch*) între flux și funcția miocardică.

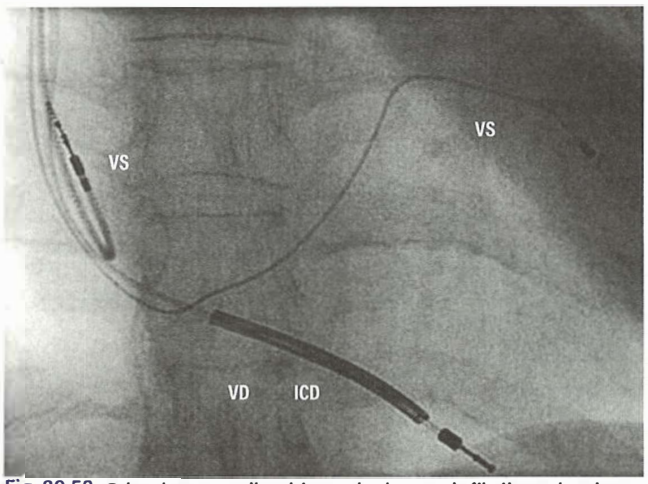


Fig. 30.58 Stimulator cardiac biventricular cu defibrilator implantabil (CRT-D). VS, ventricul stâng; AD, atriu drept; VD, ventricul drept.

Prevalența miocardului hibernant la pacienții cu boală coronariană poate fi estimată prin frecvența cu care se ameliorează tulburările de cinetică regională ale peretelui miocardic după revascularizare; se estimează că miocardul hibernant este prezent la 33% dintre acești de pacienți. Tehnicile de identificare ale miocardului hibernant includ ecocardiografia de stres, imagistica nucleară, IRM și PET.

Relevanța clinică a miocardului hibernant și siderat rezidă în faptul că disfuncția ventriculară determinată de aceste mecanisme poate fi atribuită în mod greșit necrozei și cicatricii miocardice, care nu pot fi tratate, spre deosebire de miocardul hibernant și siderat, care răspunde la revascularizarea coronariană.

Terapia de resincronizare cardiacă sau defibrilatorul implantabil

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT, cardiac resyncronization therapy) presupune stimulare simultană în ambii ventriculi (stimulare biventriculară) folosind un electrod plasat în ventriculul drept și un alt electrod în sinusul coronarian pentru stimularea ventriculului stâng (**Fig. 30.58**). CRT este o terapie eficientă care se asociază tratamentului medical optim la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă și interval QRS prelungit (bloc de ramură stânga). Resincronizarea poate reversa procesul de remodelare ventriculară, poate reduce regurgitarea mitrală funcțională și poate îmbunătăți funcția ventriculului stâng. Studiile CARE-HF și COMPANION au raportat ameliorarea simptomelor, reducerea evenimentelor determinate de insuficiență cardiacă și scăderea mortalității după implantarea de CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă în clasele III și IV NYHA. Constatări similare au fost observate în studii mai recente la pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară sau fără simptome.

Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă cărora li se implantează CRT întrunesc și criteriile pentru implantarea unui ICD și ar trebui să primească un dispozitiv combinat (CRT-D). Pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu final (NYHA IV) sau cei care au co-morbidități care pot reduce semnificativ durata de viață nu sunt, în general, candidați la ICD.

Transplantul cardiac

Transplantul cardiac a devenit tratamentul de elecție la pacienții mai tineri cu insuficiență cardiacă severă ireductibilă la care speranța de viață este mai mică de 6 luni. Dacă pacienții receptori sunt selectați atent, speranța de supraviețuire a pacienților transplantați este de peste 90% la 1 an și de 75% la 5 ani. Indiferent de durata supraviețuirii, calitatea vieții se îmbunătățește dramatic la majoritatea pacienților transplantați. Disponibilitatea transplantului cardiac este însă limitată.

Alogrefele cardiace nu funcționează ca un cord normal, deoarece denervarea cardiacă determină creșterea frecvenței cardiace de repaus, pierderea variabilității tensiunii arteriale diurne și afectează reglarea

Cadranul 30.26 Complicațiile transplantului cardiac

- Rejetul alogrefei:
  - Umoral
  - Vascular
  - Mediat celular
- Infecții:
  - Precoce: microorganisme de spital - stafilococi; bacterii Gram-negative
  - Tardive (2–6 luni): germeni oportuniști (toxoplasmoză, citomegalovirus, fungi, *Pneumocystis*)
- Vasculopatie de alogrefă
- Hipertensiune arterială
- Hipercolesterolemie
- Cancer

Cadranul 30.27 Contraindicațiile transplantului cardiac

- Vârsta >60 ani (există diferențe între centre)
- Exces de alcool/droguri
- Boală psihică necontrolată
- Infecție necontrolată
- Insuficiență renală/hepatică severe
- Rezistențe vasculare pulmonare crescute
- Boală sistemică cu afectare multiorganică
- Cancer tratat care este în remisiune, dar care are <5 ani de urmărire
- Tromboembolism recent
- Altă boală care are prognostic sever

sistemului renină – angiotensină – aldosteron. Unii pacienți dezvoltă sindromul de „inimă rigidă", determinat de rejetul grefei, de denervare și de leziunile ischemice din timpul recoltării și implantării cordului. Transplantul unei inimi donatoare mai mici decât ar fi fost necesară poate de asemenea să determine creșterea presiunilor cardiace drepte și stângi.

Complicațiile transplantului cardiac sunt sintetizate în Cadranul 30.26. Multe dintre complicații (infecții, cancer, hipertensiune arterială și hiperlipidemie) sunt legate de imunosupresie. Ateroscleroza coronariană a alogrefei este principala cauză de insuficiență a grefei pe termen lung și apare la 30–50% dintre pacienți la 5 ani. Ateroscleroza alogrefei se datorează procesului de rejet „vascular" asociat cu hipertensiunea arterială și hiperlipidemia.

Transplantul cardiac are contraindicații specifice (**Cadranul 30.27**); creșterea rezistențelor vasculare pulmonare și cancerul activ sunt contraindicații absolute.

Insuficiență cardiacă acută

Insuficiența cardiacă acută (ICA) se caracterizează prin debutul rapid al simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă ca urmare a funcției cardiace anormale care determină creșterea presiunilor de umplere cardiace. Acestea induc dispnee severă prin acumulare de fluide în spațiul interstițial și alveolar pulmonar (edem pulmonar). ICA este cauza principală de spitalizare la persoanele cu vârsta peste 65 de ani; are un prognostic grav, cu o rată a mortalității de aproape 10% la 60 de zile și cu o rată a mortalității sau a respitalizării de 35% la 60 de zile. La pacienții cu ***edem pulmonar acut***, rata mortalității în spital este de 12% și crește la 30% în următoarele 12 luni. Indicatorii de prognostic nefavorabil includ creșterea presiunii capilare pulmonare blocate (>16 mmHg), scăderea concentrației sodiului seric, creșterea dimensiunii telediastolice a ventriculului stâng la ecografia cardiacă și scăderea consumului miocardic de oxigen.

Etiologia ICA este similară cu cea a insuficienței cardiace cronice:

- Pacienții cu ***boală cardiacă ischemică*** dezvoltă ICA prin sindrom coronarian acut sau printr-o complicație a infarctului miocardic, ex. ruptură de mușchi papilari sau defect septal ventricular, care necesită intervenție chirurgicală.
- Pacienții cu ***valvulopatii*** dezvoltă ICA prin regurgitări valvulare în endocardita infecțioasă sau prin tromboze ale protezelor valvulare. Disecția de aortă toracică poate determina regurgitare aortică severă.
- Pacienții cu ***hipertensiune arterială*** pot avea episoade de edem pulmonar „flash", deși funcția sistolică a ventriculului stâng este păstrată.
- ***Boala renală acută și cronică*** determină edem pulmonar datorită încărcării cu fluide și a scăderii excreției renale.
- ***Fibrilația atrială*** este frecvent asociată cu ICA și poate necesita cardioversie de urgență.

Se pot defini mai multe sindroame clinice de ICA (**Cadranul 30.28**). În practica clinică, scorul Killip (bazat pe evaluarea clinică cardiorespiratorie,

Cadranul 30.28 Sindroame clinice în insuficiența cardiacă acută (ICA)

Tip	Tablou clinic
Decompensarea acută a insuficienței cardiace cronice	Manifestări clinice ușoare – moderate de insuficiență cardiacă, ex. dispnee
ICA hipertensivă	Tensiune arterială crescută, funcție ventriculară stângă păstrată, edem pulmonar la radiografia cord-pulmon
Edem pulmonar acut	Tahipnee, ortopnee, raluri pulmonare subcrepitante, saturație în oxigen <90% în aerul atmosferic, edem pulmonar la radiografia cord-pulmon
Șoc cardiogen	Tensiune arterială sistolică <90 mmHg, tensiune arterială medie >30 mmHg, diureză <0,5 mL/kg pe oră, frecvența cardiacă >60 b.p.m.
Insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut	Periferie caldă, congestie pulmonară, tensiunea arterială poate fi scăzută, ex. șoc septic
Insuficiență cardiacă dreaptă	Debit cardiac scăzut, presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie, hipotensiune

(Modificat după Societatea Europeană de Cardiologie.)

vezi p. 1090) și clasificarea Forrester (bazată pe datele de la cateterismul cardiac drept) oferă informații terapeutice și prognostice.

Fiziopatologie

Fiziopatologia ICA, care este similară cu cea a insuficienței cardiace cronice, se caracterizează prin activarea axei renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic. În plus, ischemia prelungită (ex. în sindroamele coronariene acute) determină apariția miocardului siderat (vezi p. 1075) care agravează disfuncția miocardică, dar care poate răspunde la suport inotrop. Dacă ischemia miocardică persistă, miocardul poate deveni hibernant (cu funcție scăzută persistent ca urmare a scăderii fluxului sanguin coronarian), care însă poate recupera printr-o revascularizare eficientă.

Diagnostic

La o persoană care are simptome și semne de insuficiență cardiacă, evaluarea ar trebui să fie structurată pentru stabilirea diagnosticului clinic de ICA, iar tratamentul inițial să urmărească stabilizarea pacientului. Investigațiile inițiale efectuate în departamentul de primiri urgențe ar trebui să includă:

- ***ECG cu 12 derivații*** pentru a identifica sindroamele coronariene acute, hipertrofia ventriculului stâng, fibrilația atrială, bolile valvulare și blocul de ramură stâng.
- ***Radiografia toracică*** poate evidenția cardiomegalie, edem pulmonar, revărsate pleurale sau boală non-cardiacă.
- ***Analizele de sânge*** trebuie să includă creatinina și electroliții serici, hemoleucograma, glicemia, enzimele cardiace, proteina C-reactivă (CRP) și D-dimerii.
- ***BNP sau NT-proBNP*** plasmatice (BNP >100 pg/mL sau NT-proBNP >300 pg/mL) sunt sugestive pentru insuficiență cardiacă.
- **ETT** trebuie efectuată fără întârziere pentru confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă (vezi p. 1038) și, dacă este posibil, pentru identificarea cauzei.

Dacă investigațiile de bază confirmă ICA, se inițiază tratamentul.

Tratament

Obiectivele tratamentului unui pacient cu ICA includ:

- ameliorarea imediată a simptomelor și stabilizarea hemodinamică (cu beneficii pe termen scurt)
- scăderea duratei de spitalizare și a respitalizărilor.
- reducerea mortalității prin insuficiență cardiacă.

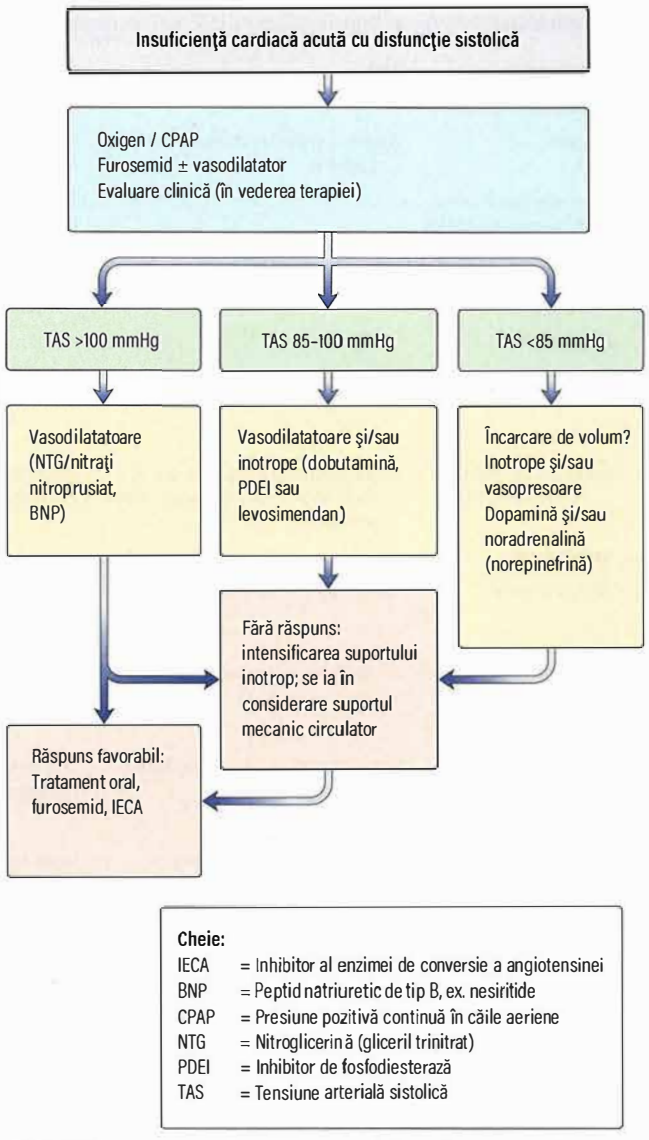


Fig. 30.59 Algoritm pentru managementul insuficienței cardiace acute cu disfuncție sistolică (*De la Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J *2005; 26:384–416, Fig. 6, cu permisiune de la Oxford University Press și Societatea Europeană de Cardiologie*).

Tratamentul pacienților cu ICA trebuie făcut într-o zonă de supraveghere intensivă, cu măsurarea repetată a temperaturii, frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și cu monitorizare cardiacă. Toți pacienții necesită anticoagulare profilactică cu heparină cu greutate moleculară mică.

Pacienții care au deteriorare hemodinamică pot avea nevoie de linii arteriale pentru monitorizarea invazivă a tensiunii arteriale și pentru prelevare de probe ale gazelor arteriale, de cateter venos central (medicație intravenoasă, suport inotrop, monitorizarea presiunii venoase centrale) și de cateterizarea arterei pulmonare (pentru calculul debitului/indicelui cardiac, a vasoconstricției periferice și a presiunii capilare pulmonare blocate).

Terapia inițială (Fig. 30.59 și Cadranul 30.29) include oxigen și diuretice (ex. furosemid 50 mg i.v.). Dacă sunt necesari nitrați intravenous (ex. în ischemia miocardică concomitentă, sau în hipertensiunea arterială severă), este obligatorie monitorizarea atentă a tensiunii arteriale (ex. perfuzie de gliceril trinitrat de 10–200 µg/min). Suportul inotrop (vezi p. 222) cu dobutamină, inhibitori de fosfodiesterază sau

Cadranul 30.29 Terapia farmacologică în insuficienţa cardiacă acută

Medicament	Doză	Indicaţii/mecanism de acţiune
Oxigenarea miocardică		
Oxigen	Oxigen inspirat în concentraţie de 35–50%	Se va asigura permeabilitatea căilor aeriene şi se va menţine saturaţia arterială între 95–98%
Ventilaţie non-invazivă cu presiune pozitivă (NIPPV), ex. CPAP		Se va folosi când nu se poate menţine saturaţia arterială Favorizează redeschiderea alveolelor pulmonare colabate şi creşte capacitatea reziduală funcţională – reduce efortul respirator
Intubaţie/ventilaţie mecanică		Se va folosi când nu se poate menţine saturaţia arterială şi pacientul este epuizat (frecvenţă respiratorie scăzută, CO2 arterial crescut, stare de confuzie)
Opiacee		
Morfină	2,5–5,0 mg i.v. (cu antiemetic metoclopramid 10 mg i.v.)	Se va folosi la pacienţii agitaţi Ameliorează dispneea, determină vasodilataţie venoasă şi arterială
Antitrombinice		
Heparina cu greutate moleculară mică	Ex. Enoxaparină 1 mg/kg s.c. × 2 zilnic în SCA sau 40 mg s.c. zilnic profilactic	Se va folosi la pacienţii cu ICA, SCA sau fibrilaţie atrială, sau pentru profilaxia TVP Prudenţă la clearance de creatinină <30 mL/min
Vasodilatoare		
Gliceril trinitrat	10–200 µg/min i.v. în perfuzie	Reduce congestia pulmonară; la doze mici determină venodilataţie, reducând presarcina; la doze mari determină vasodilataţie arterială, reducând postsarcina Se asigură TA >85–90 mmHg
Nitroprusiat de sodiu	0,3–5 µg/kg pe min i.v. în perfuzie	Se va folosi în ICA severă la care este crescută predominant postsarcina ex. ICA hipertensivă Necesită monitorizarea TA pentru evitarea hipotensiuii severe
Diuretic		
Furosemid	Bolus 40–100 mg i.v. sau perfuzie 5–40 mg/h	Dozele mici produc vasodilataţie, reduc presiunea în atriul drept şi PCWP prin provocarea diurezei Necesită monitorizarea sodiului, potasiului şi creatininei
Agenţi inotropi		
Dopamină	Doză mică <2 µg/kg pe min	Doza mică acţionează asupra receptorilor periferici ai dopaminei producând vasodilataţie (renală, splanhnică, coronariană, cerebrovasculară) şi poate ameliora diureza, deşi nu există dovezi de ameliorare semnificativă a prognosticului
	Doză medie >2 µg/kg pe min	Doza medie acţionează asupra receptorilor β crescând contractilitatea miocardică şi debitul cardiac
	Doză mare >5 µg/kg pe min	Doza mare acţionează asupra receptorilor α, determinând vasoconstricţie şi crescând rezistenţele periferice totale (creşte postsarcina şi creşte PAP)
Dobutamină	2–20 µg/kg pe min (pacienţii sub tratament cu beta-blocante pot necesita doze mari)	Stimulează receptorii β_1 şi β_2, producând vasodilataţie. Creşte frecvenţa cardiacă si debitul cardiac, creşte diureza prin ameliorarea hemodinamică
Milrinonă	Bolus 25–75 µg/kg în 10–20 min, apoi 0,375–0,75 µg/kg pe min	Inhibă fosfodiesteraza şi menţine AMPc. Creşte debitul cardiac şi volumul-bătaie, reduce PAP/PCWP/rezistenţa periferică totală/TA
Levosimendan	Bolus 12–24 µg/kg în 10 min apoi 0,05–2 µg/kg pe min	Medicament inotrop pozitiv cu efecte vasodilatatoare prin creşterea sensibilităţii proteinelor contractile la calciu si deschiderea canalelor de potasiu Creşte debitul cardiac şi reduce PCWP
Vasopresoare		
Noradrenalină (norepinefrină)	0,2–1,0 µg/kg pe min	Stimulează receptorii α Creşte rezistenţele periferice totale şi TA
Adrenalină (epinefrină)	Bolus 1 mg în resuscitare apoi 0,05–0,5 µg/kg pe min	Stimulează receptorii α, β_1 şi β_2 Creşte debitul cardiac, frecvenţa cardiacă, rezistenţele periferice totale şi TA
Glicozide cardiace		
Digoxin	0,5 mg i.v. repetat după 2–6h	Inhibă ATPaza de sodiu/potasiu miocardică, determinând creşterea schimbului de calciu şi sodiu Creşte debitul cardiac şi încetineşte conducerea AV De utilizat în FA; de evitat în SCA

SCA, sindrom coronarian acut; FA fibrilaţie atrială; ICA, insuficienţă cardiacă acută; ATPaza, adenozin trifosfatază; AV, atrioventricular; TA, tensiune arterială; AMPc, cyclic adenosine monophosphate, adenozin monofosfat ciclic; CPAP, presiune pozitivă continuă în căile aeriene; TVP, tromboză venoasă profundă; i.v., intravenos; PAP, presiunea în artera pulmonară; PCWP, presiunea capilară pulmonară blocată; s.c., subcutanat.

levosimendan se poate adăuga pacienţilor care nu răspund la terapia iniţială. Nesiritida (peptidul natriuretic uman recombinant de tip B) poate fi de asemenea utilizată în ICA, iniţial în bolus intravenos urmat de perfuzie. Pacienţii cu hipotensiune arterială severă pot necesita inotrope şi vasopresoare pentru ameliorarea stării hemodinamice şi a simptomelor, dar nu s-a demonstrat că acestea scad mortalitatea. S-a dovedit că ventilaţia non-invazivă cu presiune pozitivă continuă/presiune pozitivă (CPAP/NIPPV; vezi p. 229) ameliorează precoce dispneea şi detresa respiratorie faţă de tratamentul standard cu oxigen administrat pe mască; mortalitatea nu este însă afectată.

Dispozitivele de asistare mecanică

Dispozitivele de asistare mecanică pot fi utilizate la pacienţii care nu răspund la terapia medicamentoasă standard, fie în situaţia în care

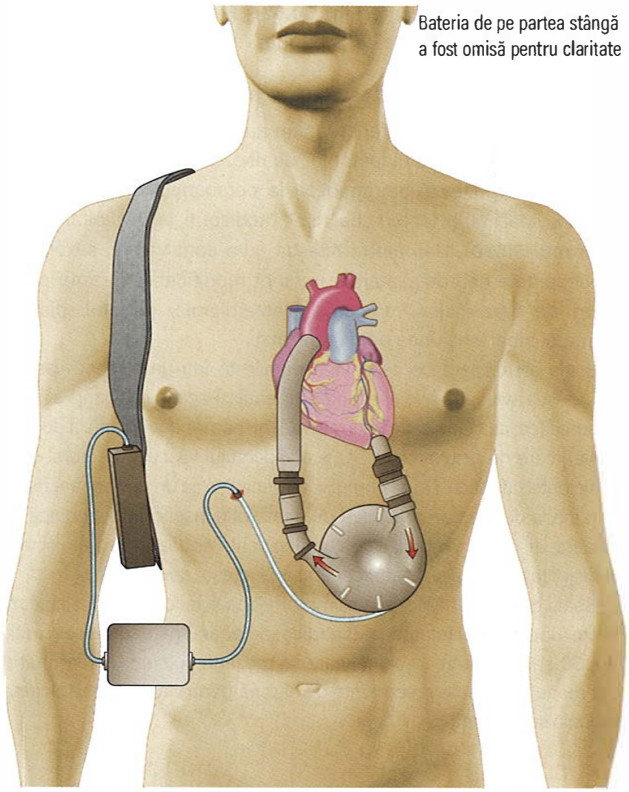


Fig. 30.60 Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng. (*Din Moser DK, Riegel B.* Cardiac Nursing. *Philadelphia: Saunders; 2007, p. 981, cu permisiunea Elsevier.*)

disfuncția miocardică este tranzitorie, dar cu probabilitate de recuperare (ex. infarct miocardic anterior după angioplastie coronariană), fie ca o punte către chirurgia cardiacă, inclusiv transplant.

Dispozitive de asistare ventriculară

Dispozitivele de asistare ventriculară (VAD, ventrivular assist devices; **Fig. 30.60**) sunt sisteme mecanice care înlocuiesc sau ajută ventriculii ineficienți la distribuirea sângelui în organism. Un dispozitiv de asistare a ventriculului stâng (LVAD) primește sânge din ventriculul stâng și îl trimite în aortă; un dispozitiv de asistare a ventriculului drept (RVAD) primește sânge din ventriculul drept și îl trimite în artera pulmonară. Dispozitivele pot fi extracorporale (indicate pentru asistare de scurtă durată) sau intracorporale (indicate pentru suport pe termen lung, fie ca punte către transplant, fie ca terapie de destinație la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu final care nu sunt candidați pentru transplant). Principalele complicații ale VAD-urilor sunt tromboembolismul, sângerările, infecțiile și defecțiunile dispozitivului.

Bibliografie

Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377:1964–1975
Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Failure* 2016; 37:2129–2200.

BOALA CORONARIANĂ

Ischemia miocardică apare în condițiile unui dezechilibru între aportul și necesarul miocardic de oxigen (și alte substanțe nutritive esențiale).

Fluxul sanguin coronarian într-un segment miocardic poate fi redus prin obstrucția mecanică a unui vas determinată de:

- boala aterosclerotică a vaselor coronare
- tromboza supra-adăugată
- spasmul coronar
- embolia coronară
- stenoze ostiale coronare
- vasculitele coronare (ex. în lupusul eritematos sistemic).

Următoarele afecțiuni pot duce la scăderea fluxului coronarian de sânge oxigenat:

- anemia
- carboxihemoglobinemia
- hipotensiunea arterială prin scăderea presiunii de perfuzie coronară.

Creșterea necesarului de oxigen poate apărea datorită creșterii debitului cardiac (ex. în tireotoxicoză) sau în hipertrofia miocardică (ex. stenoza aortică sau hipertensiunea arterială sistemică).

Ischemia miocardică apare cel mai frecvent ca rezultat al bolii coronariene (BC) stenozante cauzată de ateroscleroza coronariană. La această obstrucție aterosclerotică fixă se poate adăuga un grad de obstrucție dinamică sau variabilă, cauzată de variațiile tonusului țesutului muscular neted vascular din media arterelor coronare.

BC este cea mai frecventă cauză de deces în Marea Britanie și în multe alte regiuni ale lumii. În 2010 bolile cardiovasculare au reprezentat cauza cea mai frecventă de mortalitate în Marea Britanie, fiind responsabile de peste 180.000 de decese. BC a produs 1 din 5 decese la bărbați și 1 din 10 decese la femei (aprox. 80.000 de decese). Moartea subită cardiacă este o complicație redutabilă a BC, 1 din 6 infarcte miocardice acute prezentând moartea subită ca prim, ultim și unic simptom.

Fiziopatologia aterosclerozei coronare

Ateroscleroza coronariană este o boală inflamatorie complexă a peretelui arterial caracterizată prin acumularea de lipide, macrofage și celule musculare netede sub forma plăcilor sub-intimale în arterele coronare epicardice de dimensiuni mari și medii. Endoteliul vascular joacă un rol important în menținerea integrității și homeostaziei vasculare. Stresul mecanic de forfecare („shear stress") (ex. în hipertensiunea arterială severă), modificările biochimice (ex. creșterea lipoproteinelor cu densitate scăzută – LDL, low-density lipoproteins, diabetul zaharat), factorii imunologici (ex. radicalii liberi la fumători), inflamația și anomaliile genetice pot contribui la leziunea sau disfuncția inițială a endoteliului, care se presupune că declanșează procesul aterosclerotic.

Dezvoltarea aterosclerozei este consecința disfuncției endoteliale, cu creșterea permeabilității și acumularea de lipoproteine oxidate care sunt preluate de macrofage în situsuri focale sub-endoteliale, ducând la apariția celulelor spumoase încărcate în citoplasmă cu LDL. Macroscopic aceste leziuni se prezintă ca pete sau leziuni lineare pe endoteliul arterial cunoscute sub numele de ***„strii lipidice" („fatty streaks")***. Stria lipidică poate progresa prin apariția lipidelor extracelulare sub-endotelial, sub forma ***„plăcii de tranziție" („transitional plaque")***. Eliberarea locală de citokine, cum sunt factorul de creștere derivat din plachete (PDGF, platelet derived growth factor), factorul de creștere și transformare-beta (TGF-β, transforming growth factor beta) de către monocite, macrofage sau endoteliul lezat stimulează în plus acumularea de macrofage, precum și migrarea și proliferarea celulelor musculare netede din medie. Proliferarea celulelor musculare netede duce la formarea unui strat celular care acoperă lipidele extracelulare și le separă de endoteliul disfuncțional supraiacent. Celulele musculare netede continuă să producă colagen în cantitate tot mai mare, această secvență de acumulare a celulelor inflamatorii, lipidelor extracelulare, a celulelor musculare netede și a colagenului ducând la apariția ***„plăcii fibroase avansate"***. Placa aterosclerotică avansată poate crește progresiv până la obstrucția lumenului vascular sau poate deveni instabilă prin ulcerare, tromboză, producând ocluzia acută a vasului (***„placă complicată"***).

Tromboza plăcilor aterosclerotice se poate produce prin două mecanisme (**Fig. 30.61**):

- ***Primul mecanism*** este reprezentat de eroziunea endotelială superficială a stratului intimal care acoperă placa aterosclerotică. Matricea de ţesut conjunctiv subendotelial este expusă contactului cu sângele şi este iniţiată adeziunea plachetelor la colagen. Trombusul care se formează este aderent la suprafaţa plăcii.
- ***Al doilea mecanism*** este legat de ulcerarea plăcii avansate, care conţine miez lipidic. Capişonul plăcii fibroase se rupe, se ulcerează sau se fisurează, iar sângele pătrunde din lumenul vascular în interiorul plăcii. Miezul lipidic, factorul tisular produs de macrofage (care activează coagularea şi agregarea plachetară) şi colagenul plăcii au potenţial trombogenic major. Formarea trombusului în spaţiul sub-intimal al plăcii măreşte volumul acesteia, îi schimbă forma, iar apoi tromboza se extinde în lumenul vascular.

Reducerea cu 50% a diametrului luminal (ce corespunde cu o reducere a suprafeţei vasului la acelaşi nivel de cca 70%) determină o stenoză coronară semnificativă hemodinamic. În această situaţie arterele distale intramiocardice şi arteriolele sunt dilatate maximal de către metaboliţii ischemici miocardici (rezerva coronariană de flux este zero) şi orice creştere a necesarului miocardic de oxigen induce ischemie semnificativă clinic.

BC produce o mare varietate de forme clinice, de la angina stabilă până la sindroamele coronariene acute sub forma anginei instabile şi infarctului miocardic acut (**Fig. 30.62**). **Fig. 30.63** demonstrează aspectul unei plăci aterosclerotice rupte.

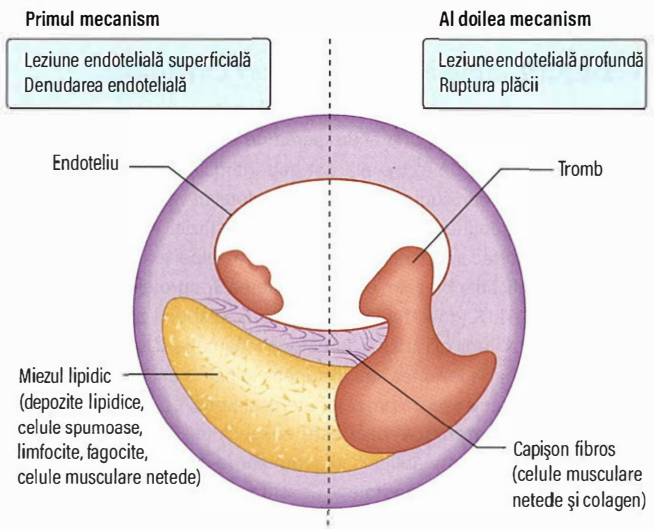


Fig. 30.61 Mecanismele care duc la apariţia trombozei pe placa aterosclerotică.

Factorii de risc pentru boala coronariană

BC sub forma aterosclerozei coronare are patogenie multifactorială, dând naştere conceptului factorilor de risc. Stilul de viaţă şi obiceiurile zilnice favorizează aterogeneza la persoanele cu predispoziţie genetică. Mai mulţi factori „de risc" predispun la dezvoltarea bolii (**Cadranul 30.30**). Unii dintre aceştia cum sunt vârsta, sexul, rasa, antecedentele heredocolaterale nu sunt modificabili, în timp ce alţi factori de risc majori, precum colesterolemia, fumatul, diabetul zaharat şi hipertensiunea pot fi controlaţi.

Boala aterosclerotică ce devine manifestă într-un teritoriu vascular este adesea avansată și în alte teritorii arteriale. Pacienţii cu boală arterială periferică (cei cu claudicaţie intermitentă) au risc de două până la de patru ori mai mare de dezvoltare a BC, a accidentului vascular cerebral sau a insuficienţei cardiace. După primul infarct miocardic un pacient are risc de trei până la de şase ori mai mare de a dezvolta insuficienţă cardiacă sau accident vascular cerebral. După un accident vascular cerebral riscul de insuficienţă cardiacă şi de infarct miocardic creşte de două ori.

Boala coronariană poate fi asimptomatică și în formele sale cele mai severe, unul din trei infarcte miocardice rămânând nerecunoscute iniţial. Între 30 şi 40% dintre pacienţii care se prezintă cu sindrom coronarian acut nu au simptome precedente de alarmă pentru a ridica suspiciunea de boală subiacentă.

Diagnostic

Evaluarea riscului cardiovascular – prevenţia primară şi secundară a bolilor cardiovasculare

Prevenţia primară se defineşte prin împiedicarea apariţiei şi dezvoltării procesului aterosclerotic, iar ***prevenţia secundară*** ca tratamentul bolii aterosclerotice simptomatice (tratamentul bolii şi a complicaţiilor sale). Scopul prevenţiei este reducerea incidenţei primului eveniment cardiovascular major sau a celor succesive determinate de BC, accidentul vascular cerebral ischemic sau de boală arterială periferică.

În Marea Britanie, ghidurile NICE recomandă ca prevenţia primară să utilizeze ca sistem de evaluare a riscului scala QRISK®3 (vezi secţiunea Lecturi recomandate) pentru identificarea pacienţilor cu risc înalt (risc de dezvoltare a bolii cardiovasculare ≥10% la 10 ani de urmărire).

Lipidele

Se recomandă obţinerea unui tabloul lipidic complet, care include colesterolul total, lipoproteinele cu densitate mare (HDL, high-density lipoprotein), colesterolul non-HDL şi trigliceridele serice. Pacienţii cu colesterolemie de peste 7,5 mmol/L şi istoric familial de BC precoce pot avea ***hipercolesterolemie familială***.

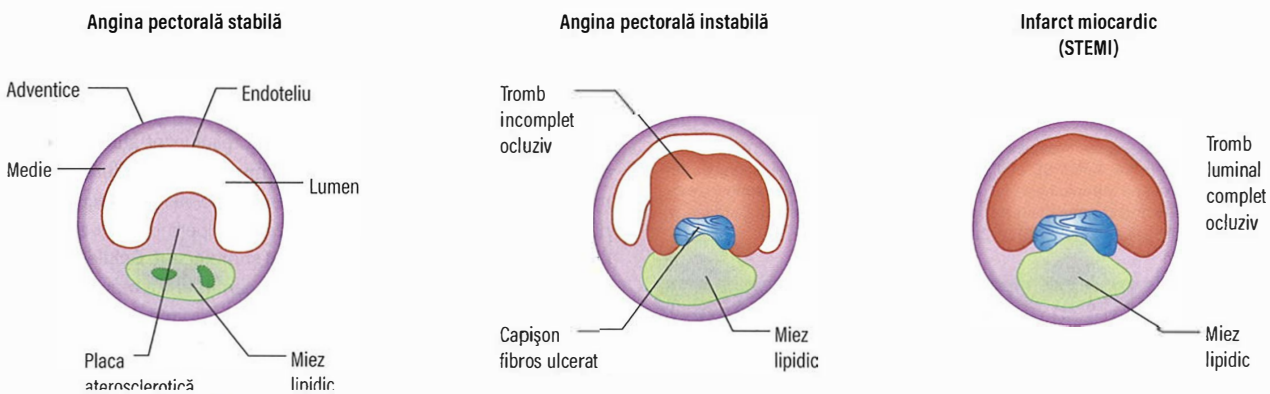


Fig. 30.62 Mecanismele care duc la apariţia trombozei pe plăcile aterosclerotice în diferitele sindroame clinice. Relaţia dintre starea histopatologică a peretelui coronarian şi diferitele sindroame clinice. STEMI, infarct micoardic cu supradenivelare de segment ST.

Modificări ale stilului de viaţă

Dieta acestor pacienţi trebuie să conţină o cantitate redusă de grăsimi (≤30% din totalul de calorii, grăsimi saturate ≤7% din totalul de calorii) cu un aport de colesterol mai mic de 300 mg/zi. Grăsimile saturate din alimentaţie trebuie înlocuite cu grăsimi mono- şi poli-nesaturate (ulei de rapiţă sau de măsline). Aportul de dulciuri şi de alte alimente care conţin zaharuri rafinate (ex. fructoză) trebuie limitat, recomandându-se aportul a cel puţin cinci porţii de fructe şi legume pe zi, două porţii de peşte pe săptămână şi patru-cinci porţii de nuci, seminţe şi legume nesărate pe săptămână. Recomandările de efort fizic săptămânal sunt de 150 minute sau mai mult sub formă de activitate aerobică cu intensitate moderată sau de 75 minute de activitate aerobică de intensitate crescută. Indicele de masă corporală (IMC) trebuie să fie <25 kg/m² (vezi p. 1247). În Marea Britanie se recomandă consumul de mai puţin de 14 măsuri de alcool pe săptămână (atât pentru bărbaţi cât şi pentru femei), distribuite în mod egal în trei zile sau mai mult, precum şi abandonul fumatului. Tensiunea arterială şi diabetul zaharat trebuie controlate conform recomandărilor NICE din Marea Britanie.

Tratamentul cu statine

Atorvastatina 20 mg este recomandată pentru prevenţia primară a bolilor cardiovasculare la pacienţii cu un risc de boală cardiovasculară la 10 ani de 10% sau mai mare. La pacienţii cu boală cardiovasculară confirmată, NICE recomandă atorvastatina de 80 mg, dacă nu există interacţiuni medicamentoase potenţiale, risc crescut de reacţii adverse sau preferinţe diferite ale pacientului.

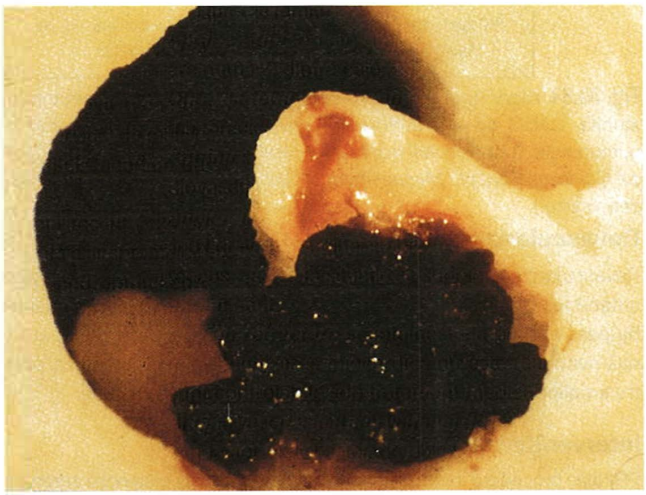


Fig. 30.63 Tromboza coronariană acută. Secţiune transversală (30×) a unei artere coronare epicardice, în care este evidentă ruptura plăcii în zona de joncţiune cu segmentul arterial normal („umărul plăcii") cu tromboză intraluminală.

Cadranul 30.30 Factorii de risc pentru boala coronariană

Nemodificabili
- Vârsta
- Sexul masculin
- Antecedentele heredo-colaterale
- Deleţia polimorfismului genic al genei (DD) a enzimei de conversie a angiotensinei

Potenţial modificabili
- Hiperlipidemia
- Fumatul
- Hipertensiunea
- Diabetul zaharat
- Sedentarismul
- Factorii coagulării (creşterea fibrinogenului şi a factorului VII plasmatic)
- Creşterea proteinei C reactive
- Hiper-homocisteinemia
- Obezitatea
- Guta
- Duritatea redusă a apei
- Reacţiile adverse medicamentoase (contraceptivele orale, analogii de nucleozide, inhibitorii de ciclo-oxigenază 2 (COX-2), rosiglitazona)
- Alcoolismul cronic

ANGINA

Ischemia miocardică la pacienţii cu BC stabilă apare când se produce un dezechilibru între aportul şi necesarul miocardic de sânge oxigenat. Aceasta determină tulburări de cinetică segmentară, modificări ale segmentului ST-T pe ECG în 12 derivaţii şi durere cardiacă ischemică – angina pectorală. Metaboliţii rezultaţi în urma ischemiei miocardice, incluzând adenozina, stimulează terminaţiile nervoase libere miocardice şi induc apariţia durerii.

Epidemiologie

Prevalenţa anginei creşte cu vârsta la ambele sexe: la femei apare la 5–7% între 45 şi 64 ani faţă de 10–12% între 65 şi 84 ani, în timp ce dintre bărbaţi 4–7% au angină între 45 şi 64 ani, faţă de 12–14% între 65 şi 84 ani. Mortalitatea anuală variază între 1,2 şi 2,4% cu o incidenţă a decesului cardiac între 0,6 şi 1,4%. Factorii de risc includ hipertensiunea, hiperlipidemia, diabetul zaharat, sedentarismul, obezitatea, fumatul şi istoricul familial.

Diagnostic

Diagnosticul de angină pectorală se bazează în principal pe anamneză.

- ***Angina clasică*** se caracterizează prin durere toracică:
  - Durere retrosternală sau toracică centrală cu caracter de „apăsare", „strângere" sau „prindere" care poate iradia către mandibulă şi/sau în braţe.
  - Durerea apare la efort fizic sau la stress emoţional.
  - Durerea remite rapid în repaus sau după nitroglicerină sublingual.
- ***Angina atipică*** este descrisă de NICE ca durerea toracică care are numai 2 dintre cele 3 caracteristici de mai sus.
- ***Durerea toracică non-anginoasă*** este descrisă de NICE ca durerea toracică care are numai 1 dintre cele 3 caracteristici de mai sus.
- ***Angina stabilă*** se poate clasifica conform ghidului Canadian Cardiovascular Society (**Cadranul 30.31**).
- ***Angina instabilă*** este angina pectorală cu debut recent (<24 ore) sau agravarea anginei stabile, cu apariţia frecventă a simptomelor în repaus – această situaţie se suprapune definiţiei **sindromului coronarian acut.**
- ***Angina refractară*** se întâlneşte la pacienţii cu BC severă la care revascularizarea miocardică nu este realizabilă şi simptomele nu sunt controlabile sub tratament medicamentos.
- ***Angina vasopastică sau variantă (Prinzmetal)*** este angina care apare fără factor declanşator, de obicei în repaus, ca rezultat al spasmului coronarian. Apare mai frecvent la femei. Se caracterizează prin supradenivelare tranzitorie a segmentului ST pe ECG în timpul durerii.
- ***Angina microvasculară*** apare la pacienţii cu angină de efort în lipsa stenozelor coronariene semnificative (la angiografie sau angio-CT coronarian). Administrarea de acetilcolină intracoronarian poate determina spasm coronarian. Deşi aceşti pacienţi au un prognostic favorabil,

Cadranul 30.31 Clasificarea funcţională a anginei pectorale după CCS (Canadian Cardiovascular Society)

Clasa	Descriere
Clasa I	Fără angină la activităţile zilnice obişnuite; angina la efort intens
Clasa II	Angină în timpul activităţilor zilnice obişnuite, ex. mersul în pantă, urcatul rapid al scărilor; limitarea minimă a activităţilor zilnice
Clasa III	Angină la activităţi de intensitate redusă, ex. mersul a 50–100 m pe teren plat, urcarea unui etaj; limitarea marcată a activităţii zilnice
Clasa IV	Angină în repaus sau la orice nivel de activitate fizică

Cadranul 30.32 Investigaţiile iniţiale în angina pectorală stabilă

Teste de laborator
- Hemoleucograma completă
- Hormonii tiroidieni
- Glicemia bazală
- HbA_{1c} (vezi p. 710)
- Profilul lipidic „a jeun"
- Rata filtrării glomerulare
- Troponina serică în condiţii de angină frecventă

ECG în 12 derivaţii
- Excluderea sindromului coronarian acut, unde Q patologice, hipertrofie ventriculară, bloc de ramură stângă

Ecocardiografia
- Apreciază tulburările de cinetică segmentară
- Evaluarea fracţiei de ejecţie a VS
- Apreciază funcţia diastolică
- Alte cauze de durere toracică anterioară

Monitorizarea ECG ambulatorie
- Tahiaritmii paroxistice
- Angină vasospastică

Radiografia toracică
- În cazul anginei atipice
- Boli pulmonare asociate
- Insuficienţă cardiacă

sunt frecvent simptomatici şi răspund incomplet la tratament. Femeile care au acest sindrom dezvoltă un răspuns metabolic anormal în condiţii de stress, sugerând că ischemia miocardică se produce printr-un răspuns vasodilatator anormal al microcirculaţiei coronariene.

Examenul obiectiv

De cele mai multe ori, în angina pectorală examenul clinic este normal. Este importantă identificarea semnelor clinice de anemie, hipertiroidism sau hiperlipidemie (ex. gerontoxon, xantelasmă sau xantoame tendinoase). Excluderea stenozei aortice drept cauză posibilă a anginei pectorale (ex. pulsus tardus et parvus şi suflu sistolic de ejecţie iradiat în carotide) este esenţială. Măsurarea tensiunii arteriale este necesară pentru a identifica hipertensiunea ca factor de risc. IMC-ul sau circumferinţa abdominală trebuie măsurate.

Investigaţii

Pacienţii la care se suspectează angina pectorală prin anamneză vor fi supuşi explorărilor iniţiale (**Cadranul 30.32**). Diagnosticul de angină stabilă se poate face numai pe baza evaluării clinice *sau* prin evaluarea clinică asociată cu probe de imagistică anatomică (coronarografie sau angio-CT coronarian) sau funcţională (SPECT, ecocardiografie de stress, IRM de stress).

Pacienţii *fără BC cunoscută* care se prezintă pentru dureri toracice pot fi clasificaţi în categoriile de angină tipică, atipică sau durere toracică non-anginoasă.

- Pacienţii cu ***angină tipică sau atipică*** sau pacienţii cu ***durere toracică non-anginoasă dar cu modificări de segment ST sau unde Q*** trebuie îndrumaţi pentru a efectua angio-CT coronarian multi-slice cu 64 slice-uri (sau mai multe).
- Dacă rezultatele angio-CT sunt neconcludente, pacientul trebuie explorat pentru efectuarea de teste funcţionale neinvazive (SPECT, ecocardiografie de stress, IRM de stress).
- Dacă angina stabilă nu poate fi diagnosticată la pacienţii cu boală coronariană cunoscută, se recomandă efectuarea testelor funcţionale neinvazive.
- Pacienţii cu ***durere toracică non-anginoasă*** (probabilă dacă durerea este continuă, nelegată de efort, accentuată cu mişcările respiratorii sau asociată cu ameţeli, palpitaţii sau disfagie) care au ECG normală sunt îndrumaţi pentru investigarea altor diagnostice alternative.

Tratamentul anginei stabile

Pacienţii trebuie informaţi despre patologia pe care o prezintă şi asiguraţi că prognosticul vital este bun (mortalitatea anuală <2%). Trebuie începută modificarea stilului de viaţă, aplicată în acelaşi mod ca pentru profilaxia primară a BC. Se aplică algoritmul de tratament iniţial al anginei stabile prezentat în **Fig. 30.64**, iar tratamentul medicamentos este prezentat în **Cadranul 30.33**.

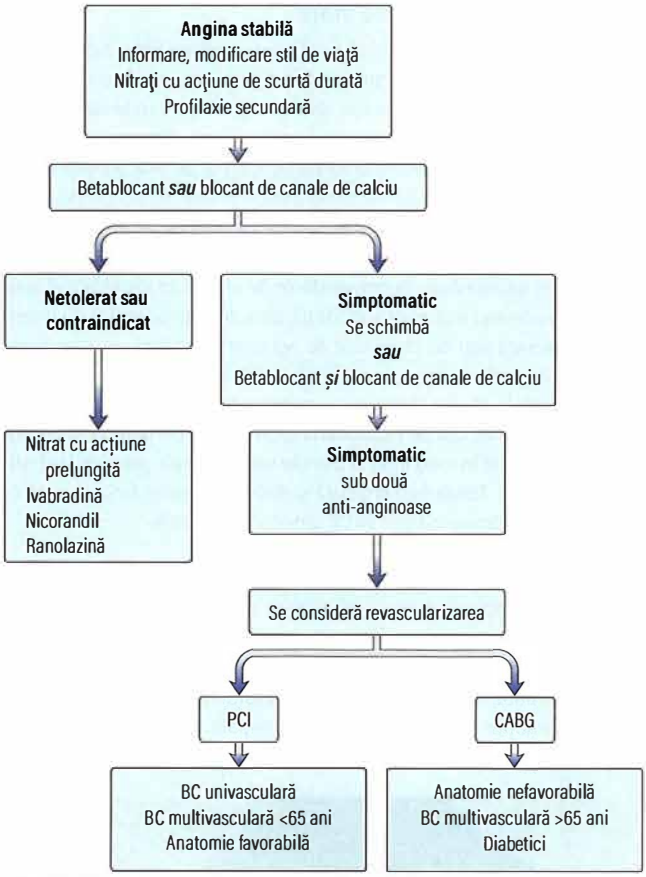


Fig. 30.64 Algoritmul de tratament al pacienţilor cu angină pectorală stabilă. CABG, by-pass aorto-coronarian; PCI, intervenţie coronariană percutanată. (*Din National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline CG126L: Management of Stable Angina. NICE July 2011, cu permisiune.*)

Revascularizarea

Revascularizarea prin intervenţie coronariană percutanată (PCI, percutaneous coronary intervention) sau prin intervenţia chirurgicală de by-pass aorto-coronarian este indicată la pacienţii cu angină pectorală necontrolată în ciuda tratamentului medicamentos corect, pentru ameliorarea simptomelor şi îmbunătăţirea prognosticului.

Intervenţia coronariană percutanată

PCI este procedura intervenţională prin care se dilată o stenoză coronariană prin introducerea la acest nivel a unui balon expandabil şi a unui stent metalic (**Fig. 30.65**) prin abord arterial la nivelul unei artere radiale, femurale sau brahiale (**Fig. 30.66**); abordul la nivelul arterei radiale este preferat în prezent (vezi mai jos). Măsurarea rezervei fracţionate de flux (FFR, fractional flow reserve) poate fi utilizată pentru evaluarea severităţii funcţionale a unei stenoze înainte de efectuarea PCI. Leziunile care demonstrează un FFR mai mare de 0,80 pot fi tratate medicamentos (fără implantare de stent) şi se asociază cu prognostic bun. Complicaţiile PCI includ reacţiile hemoragice, hematoamele, disecţiile arteriale şi formarea de pseudo-anevrisme la locul puncţiei arteriale, utilizarea abordului arterial radial reducând aceste riscuri fiind tehnica standard în Marea Britanie. Complicaţiile majore includ infarctul miocardic acut (2%), accidentul vascular cerebral (0,4%) şi decesul (1%). ***Stenturile metalice simple*** (BMS, bare-metal stent) determină un risc de restenoză de 20–30% în primele 6–9 luni de la implantare. Prima generaţie de ***stenturi farmacologic active*** (DES, drug-eluting stent) cu ***sirolimus*** şi ***paclitaxel*** au redus rata de restenoză, dar determinau tromboză tardivă de stent. A doua generaţie de DES (cu reţea metalică mai subţire şi polimeri biodegradabili sau biocompatibili) au

Cadranul 30.33 Tratamentul farmacologic al anginei stabile

Medicament	Doză	Indicaţii/mecanism de acţiune/precauţii
Vasodilatoarele		
Nitroglicerina	0,3–1,0 mg sublingual 2,0–3,0 mg PO	Profilaxia şi tratamentul crizei anginoase – debut rapid Se repetă după 5 min, dacă angina persistă Vasodilatator (produce cefalee şi înroşirea feţei)
Isosorbid mononitrat	10–60 mg 2× pe zi (sunt dispnibile preparate cu eliberare prelungită)	Profilaxia anginei Reacţii adverse – cefalee şi înroşirea feţei Contraindicat în asociere cu inhibitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, valdenafil)
Betablocante		
Bisoprolol	2,5–10 mg pe zi	Inhibă β-adrenoreceptorii, reduce frecvenţa cardiacă şi TA, reduce consumul miocardic de oxigen Precauţii – BPOC, insuficienţa cardiacă acută, tulburări de conducere AV Reacţii adverse – astenie, vasoconstricţie periferică (picioare şi mâini reci), disfuncţie sexuală, bronhospasm
Blocantele canalelor de calciu		
Verapamil (fenilalkilamine)	80–120 mg 3× pe zi (sau 240–480 mg pe zi cu eliberare prelungită)	Inhibă canalele de calciu din miocard, ţesutul de conducere şi muşchiul neted vascular Diltiazem şi verapamil – contraindicate în bradicardia severă, insuficienţa ventriculară stângă cu stază pulmonară, bloc AV de gradul II sau III Reacţii adverse – constipaţie (verapamil), edeme retromaleolare (amlodipina, diltiazem), tahicardie reflexă (amlodipina)
Diltiazem (benzotiapine)	60–120 mg 3× pe zi (sunt disponibile preparate cu eliberare prelungită)	
Amlodipina (dihidropiridine)	5–10 mg pe zi	
Alte medicamente anti-anginoase		
Ivabradina	2,5–7,5 mg 2× pe zi	Inhibă potenţialul de pacemaker If în nodul sino-atrial Se utilizează în ritm sinusal ± beta-blocante Reacţii adverse – bradicardie, fosfene Contraindicaţii – boală de nod sinusal, blocurile AV
Nicorandil	5–30 mg 2× pe zi	Activator de canale de potasiu sensibile la ATP şi are proprietăţi de nitrat –vasodilataţie coronară şi periferică Se foloseşte ca tratament adjuvant Reacţii adverse – cefalee, înroşirea feţei, ulceraţii orale
Ranolazina	375–750 mg 2× pe zi	Inhibă canalelele de sodiu din cardiomiocite Se foloseşte ca tratament adjuvant Metabolizat de citocrome P450 3A4 Reacţii adverse – constipaţie, ameţeală, QT lung
Medicamentele care reduc riscul de evenimente majore CV		
Antiplachetarele	Aspirina 75–100 mg pe zi	Inhibiţia reversibilă a COX-1 plachetare şi sinteza de tromboxan
	Clopidogrel 75 mg pe zi	Tienopiridină care blochează receptorul plachetar pentru ADP – P2Y12. Se foloseşte în intoleranţa la aspirină
Inhibitorul ECA sau BRA	Enalapril 10 mg pe zi	Indicaţi în tratamentul bolilor asociate, ex. hipertensiunea, insuficienţa cardiacă, boala renală cronică
Statinele	Atorvastatina 80 mg pe zi	Utilizat ptr reducerea colesterolului LDL la <1,8 mmol/L

ECA, enzima de conversie a angiotensinei; ADP, adenosine difosfate; BRA, blocant de receptor al angiotensinei; ATP, adenosine trifosfat; AV, atrioventricular; TA, tensiune arterială; BPOC, bronhopneumopatia obstructivă cronică; COX-1, ciclo-oxigenaza-1; LDL, lipoproteinele cu densitate redusă; SA, sinoatrial.

demonstrat profil de siguranţă şi eficienţă superior şi sunt recomandate în prezent la majoritatea pacienţilor (BMS pot fi preferate la pacienţii care necesită anticoagulare prelungită sau intervenţii chirurgicale precoce după PCI). Tratamentul anti-plachetar dual (aspirina şi un inhibitor P2Y12, ex. clopidogrel) trebuie administrat pentru 6–12 luni după stentare.

By-pass-ul aortocoronarian (CABG)

Intervenţia chirurgicală de by-pass aortocoronarian (CABG, coronary artery bypass grafting) se realizează prin anastomozarea unor artere sau vene autologe între aorta ascendentă şi artera coronară afectată, distal regiunii stenotice (**Fig. 30.67**). O durată mai lungă de funcţionare a grafturilor de by-pass poate fi obţinută prin utilizarea arterelor mamare interne *in situ* şi a celor gastro-epiploice anastomozate cu vasele coronare, comparativ cu grafturile venoase. Mortalitatea chirurgicală este sub 1% la pacienţii cu funcţie sistolică a ventriculului stâng normală.

PCI versus CABG

Echipa de specialişti – „The Heart Team" – formată din cardiologi intervenţionişti şi clinicieni, chirurgi cardio-vasculari şi anestezişti decide dacă pacientul cu angină trebuie să continue tratamentul medicamentos sau trebuie revascularizat prin PCI sau CABG. Scorurile STS şi/sau EuroSCORE II (vezi secţiunea Lecturi recomandate) pot fi utilizate pentru evaluarea mortalităţii şi morbidităţii intra-spitaliceşti pentru pacienţii îndrumaţi către intervenţia chirurgicală de CABG. Scorul SYNTAX trebuie folosit în cazul bolii coronare complexe pentru evaluarea mortalităţii şi morbidităţii pe termen lung la pacienţii trataţi cu PCI. În ghidurile actuale de revascularizare ale Societăţii Europene de Cardiologie (vezi secţiunea Lecturi recomandate), PCI este preferată faţă de CABG la pacienţii cu boală uni- sau bi-vasculară care nu interesează artera interventriculară anterioară (IVA) sau trunchiul comun (TC). CABG şi PCI pot fi ambele utilizate la pacienţii cu stenoze de IVA proximală, de TC sau boală tri-vasculară (în lipsa diabetului zaharat) şi scor SYNTAX scăzut (între 0 şi 22). CABG este preferat faţă de PCI la pacienţii cu boală tri-vasculară şi diabet zaharat sau scor SYNTAX >22. Caracteristicile individuale ale pacientului (comorbidităţi severe, speranţă de viaţă redusă, aortă

de porţelan (sever calcificată), necesar de intervenţie chirurgicală pe aorta ascendentă sau pe valve) pot influenţa decizia de revascularizare între CABG şi PCI.

Pacienţii cu angină refractară

Unii pacienţi rămân simptomatici în ciuda tratamentului medicamentos şi nu pot fi trataţi prin alte proceduri de revascularizare. Aceşti pacienţi necesită includerea în programe de tratament al durerii (gestionate de medicii anestezişti).

Lecturi suplimentare

Mehran R, Baber U, Sharma SK et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381:2032–2042.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 95: Chest Pain of Recent Onset: Assessment and Diagnosis*. NICE 2010; https://www.nice.org.uk/guidance/cg95.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 126: Stable Angina: Management*. NICE 2011; https://www.nice.org.uk/guidance/cg126.
Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87–165.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN National Clinical Guideline 151: Management of Stable Angina*. SIGN 2018; https://www.sign.ac.uk/assets/sign151.pdf.
Xaplanteris P, Fournier S, Pijls, NHJ et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379:250–259.
http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate. *Society of Thoracic Surgeons (STS) score*.
http://www.euroscore.org/calc.html. *EuroSCORE II*.
http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm. *SYNTAX score*.

SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Sindroamele coronariene acute (SCA) includ:

- ***infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI, ST-elevation myocardial infarction)***
- ***infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction)***
- ***angina instabilă (AI).***

Diferenţa între AI şi NSTEMI constă în apariţia trombusului ocluziv care duce la instalarea necrozei miocardice şi creşterea troponinei sau a creatin-kinazei-MB (CK-MB) în cazul NSTEMI. Infarctul miocardic (IM) se instalează când cardiomiocitele se lizează datorită ischemiei miocardice. Acesta poate fi diagnosticat pe baza anamnezei, a ECG standard în 12 derivaţii şi a creşterii markerilor biochimici de necroză: troponina T, I şi a CK-MB.

Se descriu 5 tipuri de IM:

- ***tipul 1 – IM spontan cu ischemie miocardică*** determinată de un eveniment coronarian primar, ex. eroziunea/ruptura, fisura sau disecţia plăcii de aterom
- ***tipul 2 – IM secundar ischemiei miocardice*** determinate de creşterea necesarului miocardic de oxigen sau scăderii aportului, precum în spasmul coronar, embolia coronară, anemia severă, aritmii, hipertensiune sau hipotensiune
- ***tipul 3 – IM cu moarte cardiacă subită***
- ***tipul 4a – IM determinat de PCI***
- ***tipul 4b – IM asociat trombozei de stent***
- ***tipul 5 – IM determinat de CABG.***

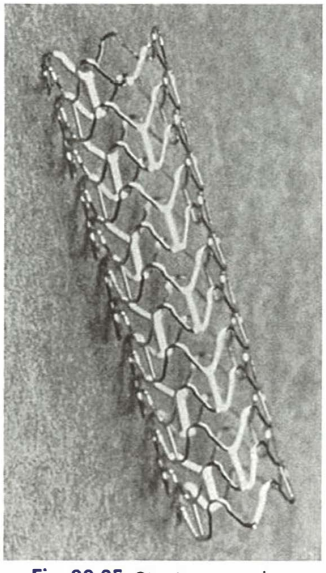


Fig. 30.65 Stent coronarian.

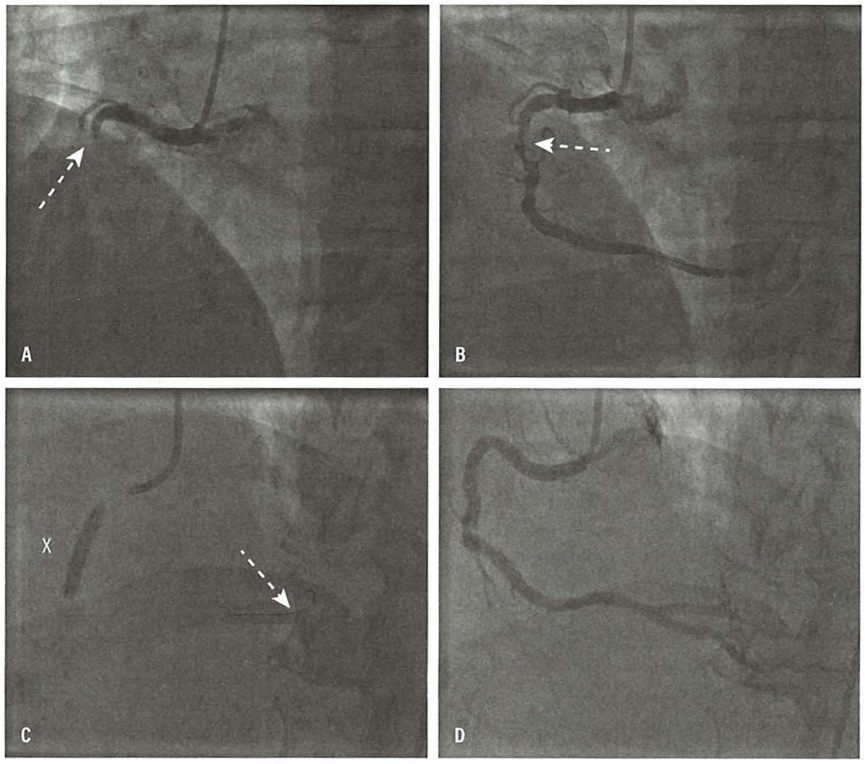


Fig. 30.66 Angioplastia coronariană (intervenţia coronariană percutanată, PCI – percutaneous coronary intervention). (A) Coronarografia demonstrează ocluzia coronarei drepte (săgeata). (B) Un ghid metalic avansat din cateterul ghid prin ocluzia coronară deschide vasul, dar se remarcă stenoza coronariană critică (săgeata). (C) O sondă cu balonaş (X) este umflată pentru dilatarea stenozei. Se remarcă ghidul metalic poziţionat distal în artera interventriculară posterioară (săgeata). (D) Coronara dreaptă deschisă cu succes şi cu flux coronarian aterograd bun.

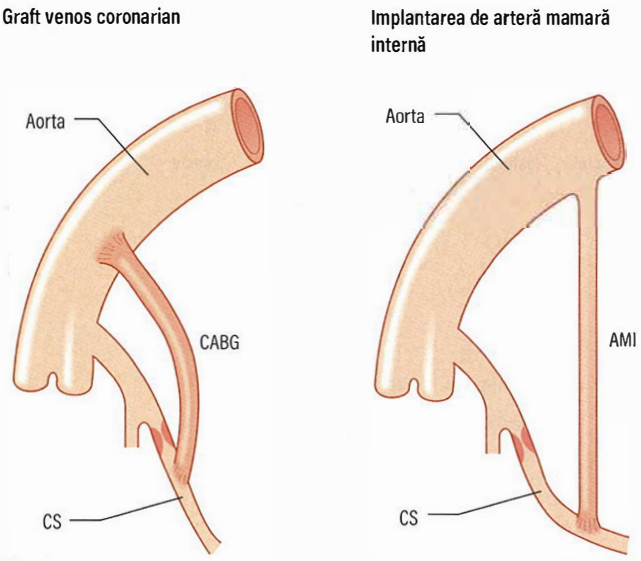


Fig. 30.67 Tratamentul chirurgical al stenozelor coronare prin tehnica chirurgicală: by-pass-ul aorto-coronarian (CABG, coronary artery by-pass grafting) cu implantarea de arteră mamară internă (AMI). În ambele exemple grafturile ocolesc o stenoză a coronarei stângi (CS).

Fiziopatologie

Mecanismul comun pentru toate SCA este ruptura sau eroziunea capişonului fibros al plăcii arteriale coronare. Aceasta conduce la agregare şi aderare plachetară, tromboză locală, vasoconstricţie şi embolizare distală. Prezenţa în interiorul plăcii a unui miez lipidic abundent asociată cu un capişon fibros subţire se asociază cu risc crescut de ruptură. Formarea trombusului şi vasconstricţia determinată de eliberarea din plachete a serotoninei şi tromboxanului A_2 duce la ischemie miocardică prin reducerea fluxului sanguin coronar.

Tablou clinic

Pacienţii cu SCA dezvoltă ***durere toracică*** cu debut acut, în repaus, sau agravarea anginei pectorale pre-existente. Unii pacienţi se prezintă cu simptome atipice, incluzând indigestia, durerea pleuritică sau dispneea. Examenul clinic poate identifica alte boli cu simptome similare, cum sunt disecţia de aortă, embolia pulmonară sau boala ulceroasă. În plus, la examenul clinic se pot identifica elemente de prognostic negativ precum hipotensiunea arterială, ralurile de stază, zgomotul de galop sau suflurile cardiace.

Explorări paraclinice şi de laborator

Electrocardiograma

Deşi ECG standard în 12 derivaţii poate fi normală, subdenivelarea de segment ST şi undele T negative sunt înalt sugestive pentru SCA, mai ales în asociere cu durerea anginoasă. ECG trebuie repetată în cazul durerii anginoase persistente cu recomandarea monitorizării continue a segmentului ST. În STEMI, ocluzia completă a unui vas coronar epicardic produce supradenivelarea persistentă a segmentului ST sau aspect de bloc major de ramură stângă, deşi un aspect similar, cu supradenivelare pasageră a segmentului ST poate fi întâlnit și în angina vasospastică sau angina Prinzmetal.

Markerii biochimici

Complexul troponinelor cardiace este format din trei proteine distincte (I, T şi C), cuplate cu tropomiozina pe fibrele subţiri de actină ce formează structura miofibrilelor din cardiomiocite. Troponina T este cea care ataşează complexul la tropomiozină, troponina C fixează calciul în timpul procesului de cuplare excitaţie-contracţie şi troponina I inhibă situsul de fixare a miozinei pe actină. Testele de troponină înalt sensibile – „highly sensitive" – pot depista nivele de troponină serică şi la persoanele sănătoase. Există multe asemenea teste iar rezultatele trebuie interpretate în contextul clinic particular şi al ECG. Un rezultat al troponinei serice sub 5 ng/L are valoare predictivă negativă de 99,4%, ceea ce a fost demonstrat la un grup foarte heterogen de pacienţi. Dacă rezultatul primului test de troponină este negativ, acesta trebuie repetat după 3 ore. Testul de troponină are valoare prognostică: nivelul crescut al troponinei serice este asociat cu creşterea mortalităţii în SCA (**Cadranul 30.34**). De asemenea, acesta stabileşte pacienţii care pot beneficia de tratament medical agresiv şi de revascularizare coronariană precoce.

Cadranul 30.34 Relaţia dintre nivelul seric de troponină I şi riscul de deces în aindroamele coronariene acute

Nivelul de troponină serică (ng/mL)	Mortalitatea la 42 zile (%pacienţi)
0 până la <0,4	1,0
0,4 până la <1,0	1,7
1,0 până la <2,0	3,4
2,0 până la <5,0	3,7
5,0 până la <9,0	6,0
>9,0	7,5

(Adaptat după Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med *1996; 335:1342–1349.)*

Cadranul 30.35 Scorul de risc TIMI în sindroamele coronariene acute (NSTEMI/AI)

Factorul de risc	Scor
Vârsta >65 ani	1
>3 factori de risc ptr BC – hipertensiune, hiperlipidemie, antecedente familiale, diabet, fumat	1
BC cunoscută (stenoze coronare la angiografie >50%)	1
Tratamentul cu aspirină cu cel puţin 7 zile înainte	1
Angina severă (>2 episoade de angină în repaus în ultimele 24 ore)	1
Modificarea segmentului ST pe ECG (subdenivelare ST orizontală sau supradenivelare pasageră de ST >1 mm)	1
Creşterea enzimelor de necroză cardiomiocitară (CK-MB sau troponină)	1
Scor total	
0–1: rata de deces/IM la 14 zile 3%; rata de deces/IM/revascularizare urgentă 4,75% 2: 3%; 8,3% 3: 5%; 13,2% 4: 7%; 19,9% 5: 12%; 26,2% 6–7: 19%; 40,9%	

BC, boală coronariană; CK-MB, creatin kinaza, izoenzima MB; IM, infarct miocardic; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; AI, angina intsabilă.

NSTEMI şi angina instabilă

Stratificarea riscului

Scorurile predictive Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) (**Cadranul 30.35**) şi Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) se pot utiliza la pacienţii cu SCA pentru evaluarea riscului vital. Scorul GRACE include vârsta, frecvenţa cardiacă, tensiunea

Cadranul 30.36 Scorul de risc pentru mortalitatea la 6 luni după externarea din spital pentru un sindrom coronarian acut (scorul GRACE)

Vârsta		Date clinice la internarea inițială în spital		Date în timpul spitalizării		Antecedente de ICC	Antecedente de IM	TA sistolică		Enzime cardiace crescute	Sudenivelare de segment ST	Fără PCI în spital
Vârsta (ani)	Puncte	Frcvența cardiacă de repaus (bpm.)	Puncte	Creatinina serică inițială (mg/dL)	Puncte	Puncte	Puncte	(mmHg)	Puncte	Puncte	Puncte	Puncte
≤29	0	≤49,9	0	0–0,39	1	24	12	≤79,9	24	15	11	14
30–39	0	50–69,9	3	0,4–0,79	3			80–99,9	22			
40–49	18	70–89,9	9	0,8–1,19	5			100–119,9	18			
50–59	36	90–109,9	14	1,2–1,59	7			120–139,9	14			
60–69	55	110–149,9	23	1,6–1,99	9			140–159,9	10			
70–79	73	150–199,9	35	2–3,99	15			160–199,9	4			
80–89	91	≥200	43	>4	20			≥200	0			
≥90	100											

TA, tensiunea arterială; ICC, insuficiența cardiacă congestivă; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutană.

Cadranul 30.37 Mortalitatea în categoriile de risc redus, mediu și înalt după scorul GRACE

Sindromul/momentul	Categoria de risc	Scor GRACE	Decese (%)
NSTEMI			
În spital	Scăzut	≤108	<1
	Mediu	109–140	1–3
	Înalt	>140	>3
La 6 luni de la externare	Scăzut	≤88	<3
	Mediu	89–118	3–8
	Înalt	>118	>8
STEMI			
În spital	Scăzut	49–125	<2
	Mediu	126–154	2–5
	Înalt	155–319	>5
La 6 luni de la externare	Scăzut	27–99	<3
	Mediu	100–127	3–8
	Înalt	128–263	>8

GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. *(După http://www.outcomes-umassmed.org/grace/grace_risk_table.aspx.)*

arterială sistolică, creatinina serică și clasa Killip la prezentare (**Cadranules 30.36** și **30.37**).

Medicația antiplachetară

Trombocitele reprezintă unul dintre elementele fundamentale ale cascadei trombozei implicate în patogenia SCA. Ruptura plăcii de aterom determină expunerea plachetelor circulante la colagenul subendotelial, trombină și factor tisular și induce degranularea plachetelor cu secreția de adenozin-difosfat (ADP), tromboxan A_2 (TxA_2), și adrenalină (epinefrină). Toate acestea amplifică agregarea plachetară, trombina fiind un stimulator puternic al acesteia. Activarea plachetară determină expresia de receptori glicoproteici (GP) IIb/IIIa pe membrana plachetară. Aceștia sunt receptori pentru fibrinogen care leagă plachetele între ele și inițiază agregarea plachetară **Fig. 16.32**). Pacienții cu SCA trebuie să primească tratament antiplachetar dublu:

- ***aspirină 300 mg*** doză de încărcare, apoi 75–100 mg pe zi *și*
- un inhibitor de receptori pentru ADP (P2Y12):
  - ***Clopidogrel 300–600 mg*** doză de încărcare apoi 75 mg pe zi *sau*
  - ***Prasugrel 60 mg*** doza de încărcare apoi 10 mg pe zi *sau*
  - ***Ticagrelor 180 mg*** doza de încărcare apoi 90 mg de două ori pe zi.

Medicația anti-trombinică

Un medicament anti-trombinic trebuie adăugat tratamentului anti-plachetar la pacienții cu SCA. ***Heparina nefracționată (HNF)*** necesită monitorizarea frecventă a eficienței (aPTT la 6–12 oră); ***enoxaparina***, o heparină cu masă moleculară cu greutate mică, este superioară HNF și poate fi administrată subcutanat de două ori pe zi. ***Bivalirudina*** este un inhibitor direct al trombinei care se leagă reversibil de trombină și inhibă fixarea acesteia de cheag. În studiul ACUITY, bivalirudina a demonstrat rezultate similare din punct de vedere al eficacității comparativ cu heparina asociată cu inhibitori GPIIb/IIIa pentru reducerea evenimentelor ischemice la pacienții pre-tratați cu o tienopiridină, care efectuează coronarografie diagnostică sau PCI, dar cu un risc hemoragic mai redus. ***Fondaparinux*** este un pentazaharid sintetic care se leagă selectiv de antitrombină, pe care o activează; aceasta inactivează factorul Xa, ceea ce duce la inhibarea puternică a generării trombinei și formării trombusului. Fondaparinux nu inactivează trombina direct și nu are efecte anti-plachetare.

Inhibitorii receptorilor GpIIb/IIIa activați. Receptorii GPIIb/IIIa activați de pe plachete leagă fibrinogenul și inițiază agregrea plachetară. Inhibitorii GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) sunt antagoniști puternici ai agregării plachetare. Utilizarea lor în SCA este restrânsă pentru pacienții cu încărcare trombotică marcată observată la coronarografie și în cazul complicațiilor PCI (ex. embolizarea distală).

Medicamentele anti-ischemice

Beta-blocantele se administrează oral la pacienții fără contra-indicații (astm bronșic, bloc atrio-ventricular, edem pulmonar acut), pentru reducerea ischemiei miocardice prin blocarea receptorilor adrenergici și reducerea catecolaminelor circulante. Va rezulta scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, cu scăderea consecutivă a consumului miocardic de oxigen. Dozele se pot titra în sus pentru a obține o frecvență cardiacă în repaus de 50–60 pe minut. La pacienții cu angină continuă se vor administra nitrați sublingual sau intravenos. Aceștia reduc eficient presarcina și determină vasodilatație coronariană, dar toleranța la nitrați poate reprezenta o problemă relevantă clinic, iar tratamentul intravenos continuu trebuie oprit dacă simptomele anginoase remit.

Cadranul 30.38 Tratamentul farmacologic în sindromul coronarian acut

Medicamentul	Doza	Observaţii
Medicamente antiplachetare		
Aspirina	150–300 mg mestecabilă sau solubilă, apoi 75–100 mg oral zilnic	Precauţii în caz de boală ulceroasă activă
Clopidogrel	600 mg încărcare orală, apoi 75 mg oral zilnic	Precauţii: risc crescut de sângerare; se evită dacă se estimează efectuarea intervenţiei chirurgicale de CABG
Prasugrel	60 mg încărcare orală, apoi 10 mg oral zilnic (5 mg zilnic dacă pacientul are <60 kg sau >75 ani)	
Ticagrelor	Iniţial 180 mg, apoi 90 mg 2× pe zi	
Medicamente antitrombinice		
Heparina	5.000 unităţi i.v. bolus, apoi 0,25 unităţi/kg pe oră	Efectul anticoagulant se apreciază cu APTT la 6 ore
Heparine cu masă moleculară mică, ex. enoxaparina	1 mg/kg s.c. 2× pe zi	Risc de sângerare
Bivalirudina	0,75 mg/kg bolus i.v., apoi 1,75 mg/kg pe oră ptr 4 ore post PCI	
Fondaparinux	2,5 mg s.c. pe zi, până la 8 zile	
Rivaroxaban	Oral 2,5–10 mg pe zi	
Inhibitorii de glicoproteină IIB/IIIA[a]		
Abciximab	0,25 mg/kg bolus i.v., apoi 0,125 μg/kg pe min până la 10 μg/min i.v. pentru 12 ore	Indicat dacă se anticipează efectuarea intervenţiei coronariene în primele 24 ore
Eptifibatida	180 μg/kg bolus i.v., apoi 2 vg/kg pe min pentru 18 ore	Indicată la pacienţii cu risc înalt trataţi medicamentos sau în timpul PCI
Tirofiban	25 μg/kg 5 min, apor 0,15 μg/kg pe min pentru 18 ore	Indicat la pacienţii cu risc înalt trataţi medicamentos sau în timpul PCI
Analgezice		
Diamorfina sau morfina	2,5–5,0 mg i.v.	Administrat în asociere cu un antiemetic, ex. metoclopramid 10 mg i.v.
Reducerea consumului miocardic de oxigen		
Atenolol	5 mg i.v. repetat după 15 min, apoi 25–50 mg oral zilnic	Contraindicate în astm, insuficienţă cardiacă, hipotensiune, bradiaritmii
Metoprolol	5 mg i.v. repetat până la maximum 15 mg, apoi 25–50 mg oral × 2 pe zi	
Vasodilatatoare coronare		
Nitroglicerină	2–10 mg/oră i.v./oral/sublingual	TA sistolică menţinută peste >90 mmHg
Stabilizarea plăcii/remodelarea ventriculară		
Inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine)		
Rosuvastatina	20–40 mg oral	Se asociază cu recomandări de modificare a dietei
Pravastatina	20–40 mg oral	
Atorvastatina	80mg oral	
IECA		
Ramipril	2.5–10 mg oral	Monitorizarea funcţei renale
Lisinopril	5–10mg oral	

[a]Nu se mai foloseşte la pacienţii pre-trataţi cu clopidogrel şi aspirină înainte de intervenţiile coronare percutane. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; APTT, timpul de tromboplastină parţial activată; TA, tensiune arterială; CABG, bypass aorto-coronarian; i.v., intravenos; PCI, intervenţie coronariană percutană; s.c., subcutan.

Stabilizarea plăcii

Inhibitorii de HMG-CoA reductază (statinele) şi inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) se administrează de rutină pacienţilor cu SCA. Aceste medicamente stabilizează placa de aterom, ameliorează remodelarea vasculară şi miocardică (IECA) şi reduc evenimentele CV succesive. Instituirea cât mai precoce a tratamentului încă de pe parcursul internării creşte probabilitatea tratamentului corect de prevenţie secundară.

Coronarografia şi intervenţia coronariană percutanată

Pacienţii cu risc foarte înalt necesită coronarografie de urgenţă (<2 ore). În această categorie intră pacienţii cu angină persistentă sau recurentă care nu răspund la tratament medicamentos, cei cu insuficienţă cardiacă, instabilitate hemodinamică sau şoc cardiogen şi cei cu aritmii ventriculare maligne (fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară).

Pacienţii cu risc înalt sunt consideraţi cei cu creştere progresivă a troponinei, modificări în dinamică ale segmentului ST sau a undelor T sau cu scor GRACE crescut (>140); aceştia necesită efectuarea coronarografiei în primele 24 ore.

Pacienţii cu risc moderat, intermediar, sunt pacienţii diabetici, cu disfuncţie renală (rata estimată a filtrării glomerulare <60 mL/min), fracţia de ejecţie ventriculului stâng sub 40% sau insuficienţă cardiacă congestivă, angina precoce post-infarct, antecedentele de PCI sau CABG sau un scor GRACE între 109 şi 140. Aceştia necesită efectuarea coronarografiei în primele 72 ore.

Cadranul 30.39 Scorul de risc TIMI în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI)

Factorul de risc	Scor
Vârsta >65 ani	2
Vârsta >75 ani	3
Antecedentele de angină	1
Antecedentele de hipertensiune	1
Antecedentele de diabet	1
TA sistolică <100 mmHg	3
Frecvența cardiacă >100 b.p.m.	2
Clasele Killip II–IV	2
Greutatea >67 kg	1
IM anterior sau MRS	1
Întârzierea tratamentului >4 oră	1
Scor total	
0: risc de deces la 30 zile 0,8% 1: 1,6% 2: 2,2% 3: 4,4% 4: 7,3% 5: 12,4% 6: 16,1% 7: 23,4% 8: 26,8% 9–16: 35,9%	

TA, tensiunea arterială; BRS, bloc de ramură stângă; IM, infarct miocardic; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction. TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Pacienții cu risc redus pot fi tratați inițial cu terapie medicamentoasă optimă, dar strategia invazivă cu efectuarea coronarografiei este preferată în majoritatea cazurilor.

Infarctul miocardic cu supra-denivelare de segment ST (STEMI)

Infarctul miocardic se produce când cardiomiocitele se distrug datorită ischemiei miocardice prelungite. În Europa mor anual aprox 1,8 milioane de oameni din cauza bolii cardiace ischemice.

Fiziopatologie

Ruptura sau eroziunea unei plăci aterosclerotice vulnerabile poate produce ocluzia trombotică a unei artere coronare, ceea ce duce la necroză miocardică în 15–30 minute. Primul afectat este miocardul subendocardic, dar pe măsură ce durata ischemiei se prelungește, zona de necroză se extinde la miocardul subepicardic și produce un infarct transmural cu undă Q. Reperfuzia precoce poate salva o parte a miocardului ceea ce reduce mortalitatea și morbiditatea post-infarct.

Mortalitatea intra-spitalicească este între 6 și 14%. Au fost identificați mai mulți factori de risc care prezic riscul de mortalitate la 30 zile (scorul de risc TIMI pentru STEMI, **Cadranul 30.39**).

Tablou clinic

Orice pacient care se prezintă pentru durere toracică intensă, cu durată de mai mult de 20 de minute, poate avea infarct miocardic (IM). Durerea nu cedează de obicei la nitroglicerină sublingual și poate necesita administrarea de opiacee. Durerea poate iradia în brațul stâng, în gât sau în mandibulă. La unii pacienți, mai ales cei vârstnici sau diabetici, simptomele pot fi atipice și includ dispnee, astenie, presincopă sau sincopă. Simptomele vegetative sunt frecvente, iar la examenul clinic pacienții sunt palizi, cu transpirații profuze. Pulsul poate fi filiform în condiții de hipotensiune, bradicardie sau tahicardie.

Cadranul 30.40 Modificările ECG tipice care se întâlnesc în infarctul miocardic

Localizarea infarctului	Derivațiile cu supradenivelare ST
Anterior	
Mic	V_3–V_4
Întins	V_2–V_5
Subendocardic	V_1–V_3
Anterolateral	V_4–V_6, I, AVL
Lateral	I, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V_1, V_2 modificări în oglindă, ex. subdenivelare ST
Subendocardic	Orice derivație
Ventricul drept	VR_4

Investigații paraclinice

Electrocardiograma

Pacienților care se prezintă pentru dureri toracice de intensitate crescută trebuie să li se efectueze ECG în primele 10 minute de la primul contact medical (de către ambulanță sau la camera de gardă). Prima ECG este rareori normală, dar dacă nu prezintă modificări trebuie repetată la fiecare 15 minute dacă durerea persistă. Monitorizarea permanentă a ritmului cardiac este necesară datorită riscului crescut de aritmii ventriculare potențial severe. Modificările ECG (**Cadranul 30.40**) sunt cele mai exprimate în teritoriul coronarian în care se produce infarctul. Prezența supradenivelării de segment ST nou apărută (prin deschiderea canalelor sarcolemale de K^+) de ≥0,2 mV la punctul J în derivațiile V_1–V_3 și de 0,1 mV sau mai mult în alte derivații sugerează IM cu localizare anterioară (**Fig. 30.68**). IM inferior este diagnosticat când supradenivelarea de segment ST apare în derivațiile DII, DIII și aVF (**Fig. 30.69**). IM lateral produce modificări ale segmentului ST-T în derivațiile DI, aVL și V_5/V_6. La pacienții cu IM posterior se înregistrează subdenivelare de segment ST în derivațiile V_1–V_3 cu undă R amplă și supradenivelare ST în V_5/V_6. Blocul major de ramură stângă nou apărut sau presupus nou apărut se poate asocia cu ocluzia coronariană în IM acut și necesită tratament urgent de reperfuzie. Diagnosticul de IM acut nu este posibil pe ECG la pacienții cu ritm cardiostimulat electric sau în prezența BRD major, în prezența simptomelor aceștia fiind incluși la triaj în grupul celor suspecți de IM. Modificările ECG în evoluția IM sunt ilustrate în **Fig. 30.70**.

Probele de laborator și diagnosticul imagistic

Se recoltează probe de sânge pentru determinarea troponinei I sau T serice, dar tratamentul nu trebuie întârziat până când devin disponibile rezultatele de laborator. Se efectuează de asemenea hemoleucograma completă, electroliții serici, glicemia și profilul lipidic complet, precum și creatinina serică și se calculează rata de filtrare glomerulară. Ecocardiografia trans-toracică (ETT) poate fi utilizată pentru confirmarea diagnosticului de IM, datorită apariției precoce a tulburărilor de cinetică segmentară în STEMI. ETT permite diagnosticul diferențial al altor boli cu durere toracică, precum disecția acută de aortă, pericardita acută sau embolia pulmonară.

Tratament

Tratamentul medicamentos precoce

Evaluarea inițială implică triajul rapid pentru cauza durerii toracice (după principiul „time is muscle") și îndrumarea rapidă către terapie de reperfuzie (PCI primară sau tromboliză). Tratamentul medicamentos inițial include oxigenoterapia pe mască (daca saturația de oxigen este mai mică de 90%), administrarea de antialgice intravenos–opioide (morfină IV pentru ameliorarea durerii) și de aspirină (300 mg) (vezi **Cadranul 30.38**).

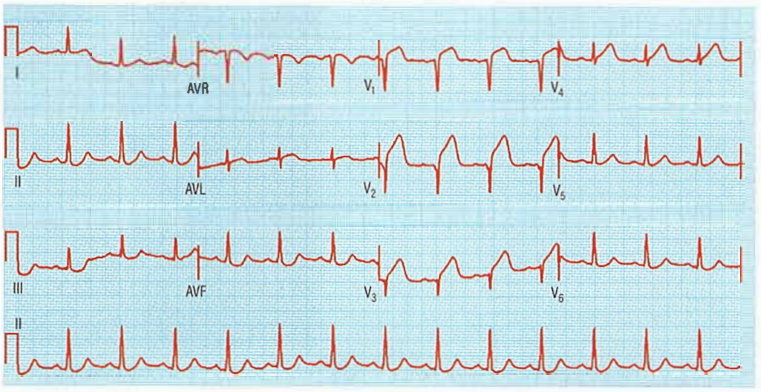


Fig. 30.68 Exemplu de infarct miocardic acut anteroseptal pe ECG standard în 12 derivaţii. Se observă supradenivelarea de segment ST şi undel Q patologice în derivaţiile V1–V3. Modificări ischemice în oglindă se pot remarca în derivaţiile inferioare (DII, DIII şi aVF).

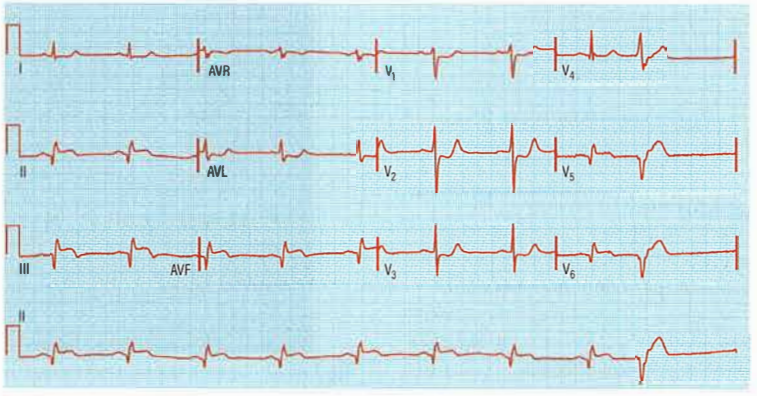


Fig. 30.69 Exemplu de infarct miocardic acut inferior pe ECG standard în 12 derivaţii. Se remarcă supradenivelarea segmentului ST şi undele Q din derivaţiile inferioare (DII, DIII şi aVF).

Angioplastia primară percutană (Primary PCI)

Metoda de reperfuzie preferată ca tratament pentru STEMI în centrele care dispun de laboratoare de cardiologie intervenţională este PCI primară cu introducerea ghidului metalic distal de ocluzia trombotică în primele 60 de minute de la prezentare. Ghidurile Societăţii Europene de Cardiologie revizuite recent recomandă efectuarea revascularizării complete în timpul spitalizării iniţiale pentru STEMI, înainte de externare. Rezultatele studiilor RIVAL şi RIFLE STEACS au demonstrat că artera radială trebuie să constituie calea de acces arterial preferată, deoarece reduce complicaţiile arteriale şi poate ameliora supravieţuirea. Implantarea de stenturi farmacologic active este de asemenea preferată faţă de stenturile metalice simple în timpul PCI primare. Tromboaspiraţia de rutină în toate cazurile nu este recomandată. Terapia anti-agregantă preferată este cea cu asocierea dintre aspirină şi un blocant de receptori plachetari ai ADP (prasugrel sau ticagrelor). Tratamentul anticoagulant intraprocedural include heparina nefracţionată, enoxaparina sau bivalirudina. Utilizarea de rutină a inhibitorilor de GP IIb/IIIa nu mai este recomandată în prezent.

Trombolizа sistemică

Medicamentele trombolitice (vezi p. 370) lizează trombusul coronar ocluziv prin transformarea plasminogenului endogen în plasmină, care poate liza cheagul de fibrină cu reluarea fluxului sanguin coronarian. Trombolizа este indicată dacă PCI primară nu poate fi efectuată în primele 120 minute de la diagnosticul de STEMI. O meta-analiză a demonstrat că trombolizа efectuată în primele 6 ore de la debutul STEMI sau a IMA cu bloc de ramură stângă poate preveni 30 de decese la fiecare 1.000 de pacienţi trataţi. Între 7 şi 12 ore de la debut, pot fi prevenite 20 de decese la 1.000 de pacienţi trataţi. După 12 ore de la debutul STEMI beneficiile trombolizei sunt limitate, iar datele disponibile sugerează un beneficiu mai redus pentru pacienţii vârstnici, cel mai probabil prin creşterea riscului de accident vascular cerebral. Scopul tratamentului de reperfuzie prin trombolizа sistemică este administrarea bolusului de medicament în primele 10 minute de la diagnosticul STEMI. Pacienţii la care nu se obţine reperfuzia, apreciată prin scăderea supradenivelării segmentului ST cu mai mult de 50% faţă de cea de referinţă după 60–90 minute de la administrarea tromboliticului, trebuie îndrumaţi către PCI de salvare în centru de cardiologie intervenţională. Contraindicaţiile trombolizei sunt descrise în **Cadranul 30.41**. Aspirina şi clopidogrelul sunt antigregantele indicate la pacienţii trombolizaţi. Opţiunile de tratament anticoagulant includ heparina nefracţionată, enoxaparina sau fondaparinux pentru 5–7 zile de la trombolizа.

By-pass-ul aorto-coronarian

Intervenţia chirurgicală este indicată în cazul complicaţiilor mecanice ale infarctului miocardic acut, precum defectul septal ventricular prin ruptura acută sau insuficienţa mitrală acută prin ruptură de muşchi papilar. Mortalitatea perioperatorie este cea mai mare când intervenţia chirurgicală este efectuată în primele 72 ore de la debutul STEMI.

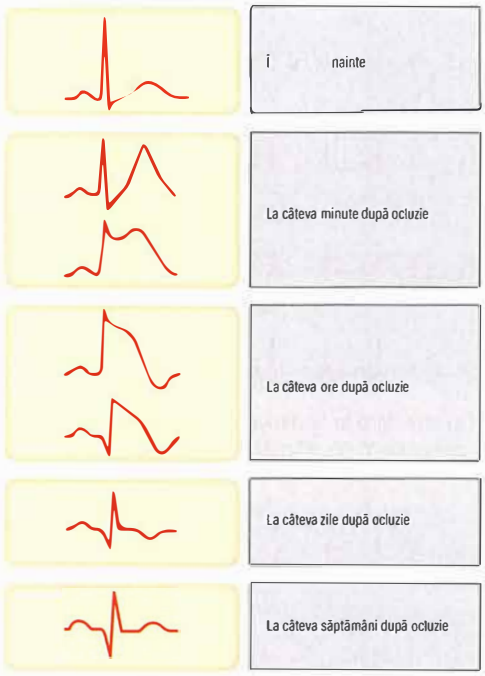


Fig. 30.70 Evoluţia electrocardiografică a infarctului miocardic cu supradenivelare ST (STEMI). După primele câteva minute de la ocluzia coronară, undeleT devin ample, ascuţite şi simetrice şi apare supradenivelarea segmentului ST. După primele câteva ore unde T se negativează, voltajul undelor R se reduce şi apar undele Q. După câteva zile segmentul ST redevine izoelectric. După câteva săptămâni sau luni se normalizează şi undele T, care redevin pozitive, dar undele Q rămân evidente.

Cadranul 30.41 Contraindicaţiile trombolizei sistemice

Contraindicaţii absolute
- Accidentul vascular hemoragic sau de cauză neclară în antecedente de orice durată
- Accidentul vascular ischemic cu 3 luni în urmă
- Boli ale sistemului nervos central/neoplazii/malformaţii vasculare
- Trauma majoră recentă/chirurgie mare/traumă craniană (cu trei săptămâni anterior)
- Sângerare gastrointestinală în luna precedentă
- Discrazie sanguină hemoragică cunoscută
- Disecţia de aortă

Contraindicaţii relative
- Accidentul vascular ischemic cu trei luni în urmă
- Tratamentul anticoagulant oral
- Sarcina în evoluţie; în prima săptămână postpartum
- Puncţii vasculare necompresibile
- Traumatic resuscitation
- Hipertensiunea refractară (tensiunea arterială sistolică >180 mmHg)
- Boala hepatică avansată
- Hemoragia internă, ex. boală ulceroasă activă
- Demenţa

Complicaţiile infarctului miocardic

Insuficienţa cardiacă

Insuficienţa cardiacă apărută post-STEMI se asociază cu prognostic nefavorabil, necesitând tratament medicamentos şi invaziv agresiv pentru a reduce mortalitatea. Clasificarea Killip este utilizată pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă post-STEMI:

- **Clasa *Killip I*** – fără raluri de stază şi fără zgomot de galop ventricular, protodiastolic
- **Clasa *Killip II*** – raluri de stază în mai puţin de jumătatea inferioară a bazelor pulmonare sau prezenţa zgomotului de galop
- **Clasa *Killip III*** – raluri de stază pe mai mult de 50% din câmpurile pulmonare de la bază spre vârfuri

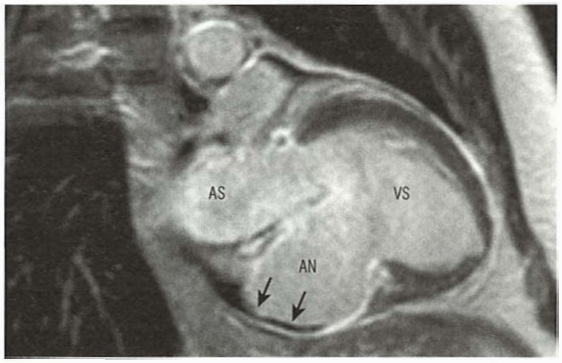


Fig. 30.71 Examen de rezonanţă magnetică cardiacă (ax lung vertical) care arată un anevrism de perete inferior al ventriculului stâng. Anevrismul a fost rezecat chirurgical cu succes (AN, săgeată). AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng.

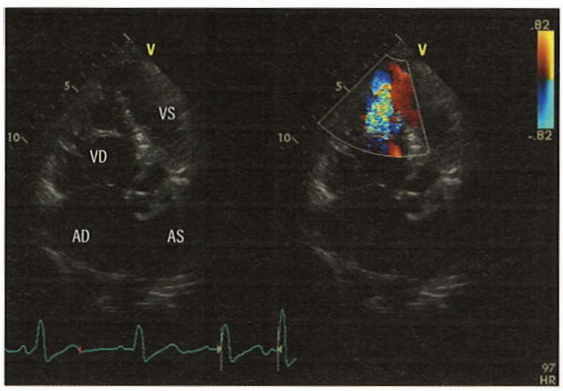


Fig. 30.72 Defect septal ventricular post-IM. AS, atriu stâng. VS, ventricul stâng. AD, atriu drept. VD, ventricul drept.

- **Clasa *Killip IV*** – şoc cardiogen.

Insuficienţa cardiacă uşoară poate răspunde la furosemid 40–80 mg în bolus IV şi nitroglicerină în perfuzie IV continuă dacă tensiunea arterială permite administrarea acestora. Administrarea de oxigen pe mască poate fi necesară cu monitorizarea continuă prin pulsoximetrie. Un inhibitor de enzimă de conversie poate fi administrat din primele 24–48 ore dacă tensiunea arterială este normală. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută severă pot necesita inserţia unui cateter Swan–Ganz în artera pulmonară pentru determinarea presiunii capilare pulmonare blocate, ca indicator al presiunii telediastolice din ventriculul stâng. Medicamentele inotrop pozitive IV, precum dobutamina, noradrenalina sau dopamina sunt utilizate în insuficienţa cardiacă acută severă. Dacă pacientul dezvoltă şoc cardiogen, revascularizarea cu sau fără suport mecanic circulator poate fi necesară.

Ruptura miocardică şi formarea de anevrisme

Ruptura peretelui liber al ventriculului stâng este o complicaţie mecanică precoce, fiind cel mai frecvent fatală. Pacientul dezvoltă colaps hemodinamic şi apoi stop cardiac prin disociaţie electromecanică. În forma subacută, pericardiocenteza urmată de tratamentul chirurgical precoce al rupturii pot fi salvatoare de viaţă. Anevrismul ventricular în regiunea infarctizată (**Fig. 30.71**) este o complicaţie tardivă care poate necesita reparare chirurgicală.

Defectul septal ventricular

Defectul septal ventricular poate apărea la 1–2% dintre pacienţii cu STEMI (**Fig. 30.72**) şi poate fi asociat cu fibrinoliza tardivă sau ineficace. Mortalitatea este foarte mare, la 12 luni putând ajunge la 92%, în lipsa intervenţiei chirurgicale pentru corecţie. Inserţia unui balon de contra-pulsaţie aortică şi angiografia coronară pot permite diagnosticul complet înainte de intervenţia chirurgicală.

Insuficienţa mitrală

Insuficienţa mitrală severă poate apărea precoce în evoluţia STEMI. Sunt trei mecanisme care pot fi responsabile, iar ecocardiografia trans-esofagiană este necesară pentru stabilirea cu precizie a etiologiei:

- disfuncţia severă şi dilatarea ventriculului stâng, cauzând dilatarea inelului valvular mitral şi cu regurgitaţie consecutivă
- infarctul miocardic inferior care cauzează disfuncţia unui muşchi papilar şi care poate răspunde la revascularizare prin intervenţie coronariană percutană
- infarctul miocardic cu ruptură de muşchi papilar, cu instalarea bruscă a edemului pulmonar acut sever şi a şocului cardiogen (terapia cu balon de contra-pulsaţie aortică, coronarografia de urgenţă şi corecţia chirurgicală precoce pot ameliora supravieţuirea).

Aritmiile cardiace

Tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară sunt frecvent întâlnite în STEMI, mai ales ca fenomen de reperfuzie. Ele pot induce stop cardio-respirator şi necesită defibrilare electrică de urgenţă. Tahicardia ventriculară se poate trata cu betablocante i.v. (metoprolol 5 mg sau esmolol 50–200 microg/kgc/min), xilină 50–100 mg bolus, apoi 1–2 mg i.v. pe min sau amiodaronă 900–1.200 mg/24 ore. Dacă pacientul este hipotensiv, se efectuează cardioversia cu şoc electric extern sincron. Este important să ne asigurăm că potasiul seric este mai mare de 4,5 mmol/L. Tahicardia şi fibrilaţia ventriculară incesantă sau recurentă pot răspunde la administrarea de magneziu IV 8 mmol/L în 15 minute i.v.

Fibrilaţia atrială este altă complicaţie aritmică frecventă, care necesită controlul frecvenţei cardiace cu betablocante sau digoxin. Cardioversia la ritm sinusal poate fi efectuată, dar recurenţa artimiei este frecventă.

Bradiaritmiile pot fi tratate iniţial cu atropină 0,5 mg i.v., repetată de până la șase ori în 4 ore. Cardiostimularea temporară transcutană sau transvenoasă poate fi necesară la pacienţii cu blocuri atrio-ventriculare simptomatice.

Tulburările de conducere

Tulburările de conducere sunt frecvente post-infarct miocardic. Blocurile AV pot apărea la pacienţii cu IMA, mai ales în cele inferioare (artera coronară dreaptă vascularizează nodurile sinoatrial şi atrio-ventricular). În cazul în care tulburările de conducere determină tulburări hemodinamice, pot necesita administrarea de atropină sau cardio-stimulare temporară. Acestea pot dura câteva minute, dar mult mai frecvent persistă pentru mai multe zile. Cardio-stimularea permanentă poate fi necesară daca blocul AV persistă peste 2 săptămâni de post-IMA.

Pericardita post-infarct şi sindromul Dressler

Vezi pagina 1126.

Modificarea stilului de viaţă după SCA

După convalescenţa SCA, pacienţii trebuie înrolaţi în programe de reabilitare cardio-vasculară care oferă informaţii şi educaţie medicală după nevoile individuale. Un program de activitate fizică face parte din reabilitarea post-SCA.

- Recomandările de dietă includ controlul aportului caloric în obezitate, creşterea consumului de fructe şi legume, reducerea grăsimilor saturate şi *trans* şi reducerea consumului de sare la pacienţii hipertensivi.
- Consumul de alcool trebuie menţinut în limitele acceptabile (sub 14 măsuri pe săptămână atât pentru femei cât şi pentru bărbaţi), cu evitarea consumului acut excesiv („binge drinking").
- Pacienţii trebuie fie activi fizic (cel puţin 30 min de efort fizic aerob de intensitate moderată de 5 ori pe săptămână).
- Fumatul trebuie oprit complet (plasturii de nicotină şi buprenorfină pot fi utilizaţi în siguranţă).
- Greutatea corporală trebuie menţinută pentru un indice de masă corporală de sub 25 kg/m^2.
- Tensiunea arterială sistolică trebuie redusă sub 140 mmHg.
- Pacienţii diabetici trebuie trataţi pentru a îşi menţine HbA_{1c} <7% (53 mmol/mol).

Tratamentul medicamentos şi evaluarea după SCA

Mai multe clase de medicamente s-au dovedite a fi eficiente pentru reducerea mortalităţii la pacienţii post-IMA în urma datelor adunate din numeroase studii clinice randomizate. În urma acestora a reieşit că post-IMA pacienţii trebuie trataţi cu următoarele medicamente, în lipsa contraindicaţiilor:

- aspirină 75 mg zilnic
- blocant al receptorilor de ADP
- betablocant oral pentru menţinerea frecvenţei cardiace <60 bpm
- inhibitor de pompă de protoni la pacienţii cu risc înalt de hemoragie digestivă superioară sub tratament anti-plachetar dual
- inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei sau un blocant de receptori de angiotensină (sartan), în special la cei cu FEVS <40%
- statină cu potenţă înaltă cu o ţintă pentru LDL-colesterol <1.8 mmol/L
- Un antagonist de aldosteron, dacă există semne de insuficienţă cardiacă şi FEVS este <40%, creatinina serică este <221 μmol/L (bărbaţi) sau <177 μmol/L (femei) şi potasemia este<5.0 mEq/L.

La pacienţii cu fibrilaţie atrială permanentă care sunt trataţi medicamentos sau prin CABG se recomandă terapie anti-trombotică dual: aspirină sau clopidogrel plus anticoagulare orală cu anti-vitamine K sau un anticoagulant direct (DOAC, direct oral anticoagulant).

Pacienţii cu fibrilaţie atrială permanentă care sunt trataţi prin stentare trebuie evaluaţi pentru riscul hemoragic folosind scorul HAS-BLED (vezi **Cadranul 30.16**):

- Dacă scorul HAS-BLED este între 0–2 pacienţii pot primi terapie triplă pentru 6 luni (aspirină, clopidogrel şi anti-vitamine K) şi apoi terapie dublă (aspirină sau clopidogrel şi cu anticoagulare orală cu anti-vitamine K sau un anticoagulant direct (DOAC).
- Dacă scorul HAS-BLED este mai mare de 2, pacienţii primesc terapie triplă pentru 4 săptămâni (aspirină, clopidogrel şi anti-vitamine K) şi apoi terapie dublă (aspirină sau clopidogrel şi cu anticoagulare orală cu anti-vitamine K sau un anticoagulant direct (DOAC) pentru încă 11 luni.

Lecturi suplimentare

Berry JD, Dyer A, Cal X et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321–329.
Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119–177.
Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2949–3003.
Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267–315.
Shah AS, Anand A, Sandoval Y et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015; 386:2481–2488.
Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40:237–269.
https://qrisk.org/three/. *QRISK®3-2018 Cardiovascular disease risk assessment tool.*

VALVULOPATII

VALVA MITRALĂ

Aparatul valvular mitral este format dintr-un inel fibros, cele două cuspe – anterioară și posterioară, cordajele tendinoase și mușchii papilari (**Fig. 30.73**).

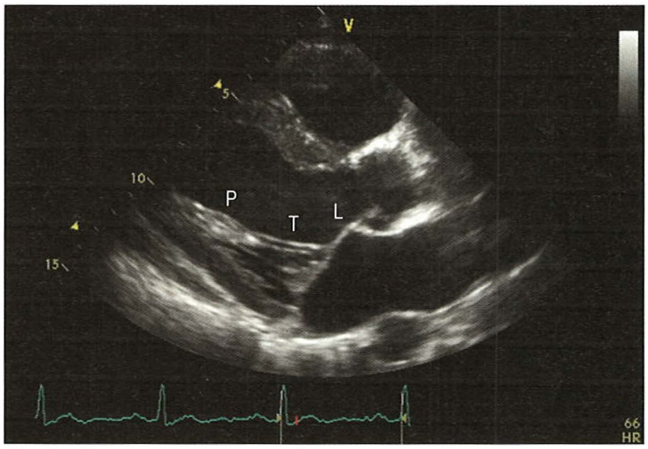


Fig. 30.73 Secțiune parasternală ax lung – aparatul valvular mitral. C, cuspe; P, mușchi papilari; T, cordaje tendinoase.

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală se datorează cel mai frecvent bolii cardiace reumatismale, consecință a reumatismului articular acut (RAA), având ca etiologie infecția cu Streptococ β-hemolitic de grup A; în țările cu venituri mici-medii, aceasta afectează aproximativ 20 de milioane de oameni. Această patologie afectează mai frecvent femeile decât bărbații. Inflamația determină fuziunea comisurilor cu reducerea ariei orificiului valvular mitral și aspectul caracteristic de „deschidere în dom" vizibil la examinarea ecografică. Afecțiunea evoluează pe durata mai multor ani cu îngroșarea valvelor, fuzionarea cuspelor, apariția depozitelor de calciu cu imobilizarea progresivă a cuspelor și îngustarea severă (stenoză) a orificiului valvular.

Alte etiologii ale stenozei mitrale sunt reprezentate de:

- stenoza mitrală congenitală;
- sindromul Lutembacher (asocierea stenozei mitrale dobândite cu defect septal atrial);
- calcificarea inelului mitral – rareori poate determina stenoză mitrală prin calcificare extensivă, mai frecvent la vârstnici și la pacienții cu boală renală avansată;
- tumori carcinoide cu metastazare pulmonară sau carcinoid primar bronșic.

Fiziopatologie

Orificiul valvular mitral normal are o arie de 4–6 cm^2, stenoza mitrală severă fiind definită ca reducerea acestuia sub 1 cm2. Prețul menținerii unui debit cardiac adecvat este reprezentat în aceste condiții de creșterea presiunii atriale stângi cu apariția hipertrofiei și dilatării atriului stâng (AS). Secundar, va crește presiunea din venele pulmonare, arterele pulmonare și atriul drept. Creșterea presiunii din capilarul pulmonar poate duce la apariția edemului pulmonar acut, mai ales odată cu instalarea fibrilației atriale cu alură ventriculară rapidă, prin pierderea contracției atriale stângi. Acest lucru este parțial prevenit prin îngroșarea pereților capilarelor pulmonare și vasoconstricția arteriolară pulmonară (hipertensiune pulmonară reactivă). Hipertensiunea pulmonară va conduce la hipertrofierea, dilatarea și disfuncția ventriculului drept și apariția regurgitării tricuspidiene secundare.

Tablou clinic

Simptome

De obicei, pacienții se mențin asimptomatici până când aria orificiului valvular mitral devine moderat stenotică (aria <2 cm^2). În Europa, acest lucru se întâmplă la câteva decenii de la primul episod de reumatism articular acut, în timp de în statele sub- și mediu-dezvoltate, stenoza mitrală severă se poate întâlni de la vârste de 10–20 de ani.

Progresiv, pacientul dezvoltă ***dispnee importantă***, determinată de creșterea presiunii atriale stângi cu apariția congestiei pulmonare și a edemului interstițial. De asemenea, poate apărea tuse productivă, spumoasă, cu striuri sangvinolente până la hemoptizie francă. Apariția hipertensiunii pulmonare conduce la ***insuficiență cardiacă dreaptă***, cu simptomele specifice de slăbiciune, fatigabilitate și edeme ale membrelor inferioare și abdomenului.

Remodelarea atriului stâng predispune la apariția ***fibrilației atriale***, resimțită de pacient sub formă de palpitații. Fibrilația atrială poate determina ***embolii sistemice***, cel mai frecvent cerebrale, provocând sechele neurologice, dar emboliile pot afecta și alte teritorii vasculare cum ar fi arterele mezenterice, renale sau periferice.

Semne

Vezi **Fig. 30.74**.

Faciesul

Stenoza mitrală severă cu hipertensiune pulmonară se asociază cu un facies caracteristic, cunoscut și ca „facies mitral" sau flush malar. Acesta se caracterizează prin prezența de pete roșiatice sau cianotice la nivelul pomeților bilateral, din cauza stazei vasculare și anastomozelor arterio-venoase.

Pulsul

În stenoza mitrală apare în mod caracteristic un puls cu amplitudine redusă. În fazele incipiente ale bolii, acesta poate fi regulat (pacient în ritm sinusal), dar pe măsură ce boala avansează acesta poate deveni complet neregulat (semn al instalării fibrilației atriale), fiind responsabil pentru apariția simptomelor și a deteriorării clinice.

Venele jugulare

Odată cu apariția insuficienței cardiace drepte se poate observa turgescența venelor jugulare. Jugulograma poate evidenția o undă „a" proeminentă, ca rezultat al hipertensiunii pulmonare sau a stenozei tricuspidiene, cât timp pacientul nu dezvoltă fibrilație atrială.

Palparea

La palpare se resimte o pulsație amplă localizată parasternal stâng. Aceasta corespunde zgomotului 1 în condițiile deplasării posterioare a ventriculului stâng în prezența unui ventricul drept dilatat. Se poate palpa de asemenea o pulsație parasternală susținută datorată hipertrofiei ventriculare drepte.

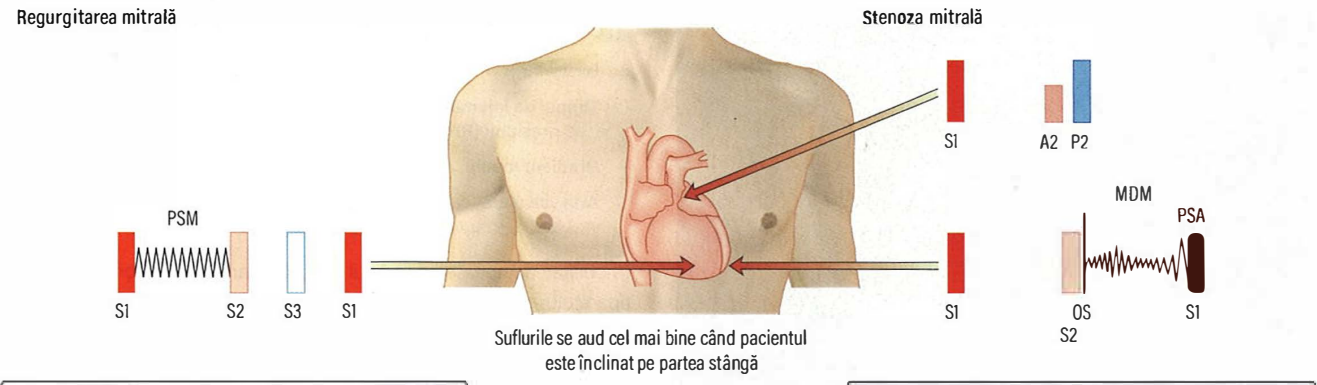
Auscultația

Auscultator (vezi **Fig. 30.74**) se remarcă întărirea zgomotului 1 dacă valvele mitrale sunt mobile, ceea ce nu se întâmplă în cazul stenozei mitrale calcificate. Deschiderea bruscă a valvei prin presiune atrială stângă crescută determină auscultarea unui „clacment de deschidere". Acesta este urmat de un suflu diastolic de tonalitate joasă, „uruitură diastolică", ce se ascultă cel mai bine cu pâlnia stetoscopului poziționată la nivelul apexului, cu pacientul în decubit lateral stâng, în expir. La pacienții în ritm sinusal, suflul este accentuat în telediastolă ca rezultat al contracției atriale stângi (accentuare presistolică). În cazul apariției hipertensiunii pulmonare, se poate ausculta un suflu diastolic în focarul pulmonar corespunzător regurgitării pulmonare, cunoscut sub numele de suflu Graham-Steell.

Investigații

Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază dilatarea atriului stâng cu contur rectiliniu al marginii stângii a siluetei cardiace și dublu contur al arcului inferior drept (vezi Fig. 30.14). În stadiile avansate ale bolii se poate remarca o valvă mitrală calcificată pe o radiografie cu penetranță crescută sau de profil. La pacienții cu afectare valvulară severă, se pot observa de asemenea semne de congestie pulmonară și dilatarea arterelor pulmonare principale.



Regurgitarea mitrală	
Puls:	Ritm sinusal sau fibrilație atrială
Șoc apexian:	Puternic, deplasat, freamăt sistolic
Zgomote:	S1, S3 diminuate
Suflu:	Holosistolic

Stenoza mitrală	
Facies:	Facies mitral
Puls:	Fibrilație atrială
VD:	Puternic, susținut
Șoc apexian:	Localizat
Zgomote:	S1 intens, P2 intens (hipertensiune pulmonară), clacment de deschidere
Suflu:	Uruitură mezodiastolică la apex

Fig. 30.74 Caracteristici ale regurgitării mitrale și stenozei mitrale. A2, componenta aortică a zgomotului 2; MDM, suflu mezodiastolic; OS, clacment de deschidere; P2, componenta pulmonară a zgomotului 2 (intens în hipertensiunea pulmonară); PSA, accentuare presistolică; PSM, suflu holosistolic; RV, ventricul drept; S1, zgomotul 1; S2, zgomotul 2; S3, zgomotul 3.

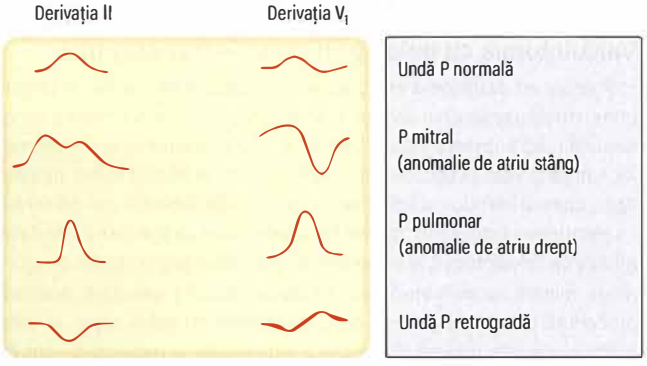


Fig. 30.75 Undă P bifidă, vizibilă pe ECG în stenoza mitrală (P mitral). Sunt exemplificate și alte anomalii ale undei P pentru comparație.

ECG

În prezența ritmului sinusal, apare aspectul de undă P „bifidă", datorat activării întârziate a atriului stâng (**Fig. 30.75**). Fibrilația atrială este frecvent întâlnită. Pe măsură ce boala evoluează, pot apărea semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (deviație axială dreaptă, undă R înaltă în derivația V_1) (**Fig. 30.76**).

Ecografia cardiacă

ETT permite evaluarea dimensiunilor atriului stâng, a îngroșării, a gradului de calcificare și a mobilității cuspelor mitrale, precum și gradul fuziunii comisurale (**Fig. 30.77**). Severitatea stenozei mitrale (**Cadranul 30.42**) poate fi evaluată la examinarea ecografică bidimensională prin măsurarea ariei anatomice a orificiului valvular mitral utilizând metoda planimetrică. Examinarea Doppler continuu (CW, continuous wave) permite calcularea ariei valvulare mitrale (AVM) prin măsurarea timpului de înjumătățire a presiunii (PHT, pressure half-time) – intervalul de timp necesar reducerii la jumătate a gradientului transmitral maxim inițial și prin calcularea gradientului presional transvalvular mediu. Examinarea CW Doppler poate fi de asemenea folosită pentru estimarea presiunii din artera pulmonară pe baza velocității maxime a anvelopei jetului de regurgitare tricuspidiană.

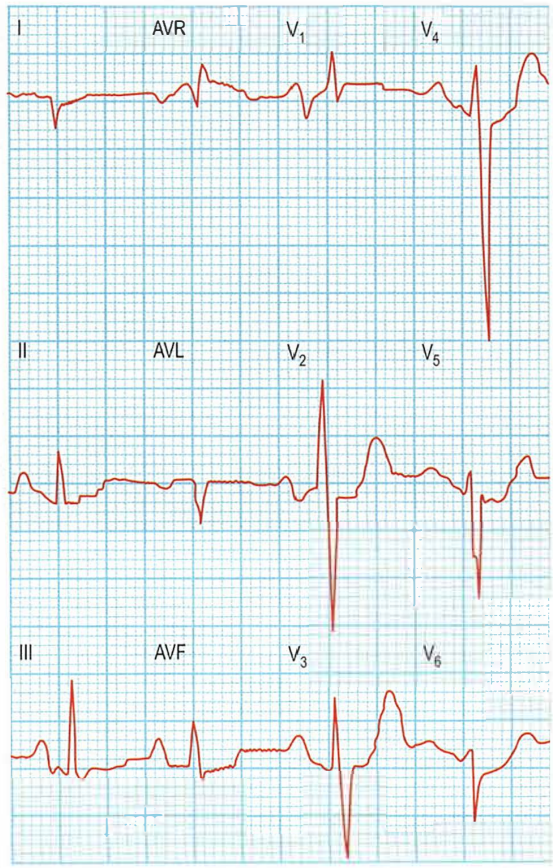


Fig. 30.76 Pacient cu stenoză mitrală severă. **Electrocardiograma** în 12 derivații evidențiază deviație axială dreaptă (ax QRS la +120°), anomalie de atriu stâng (componenta terminală negativă largă în V_1) și hipertrofie ventriculară dreaptă (undă R în V_1 și deviație axială dreaptă).

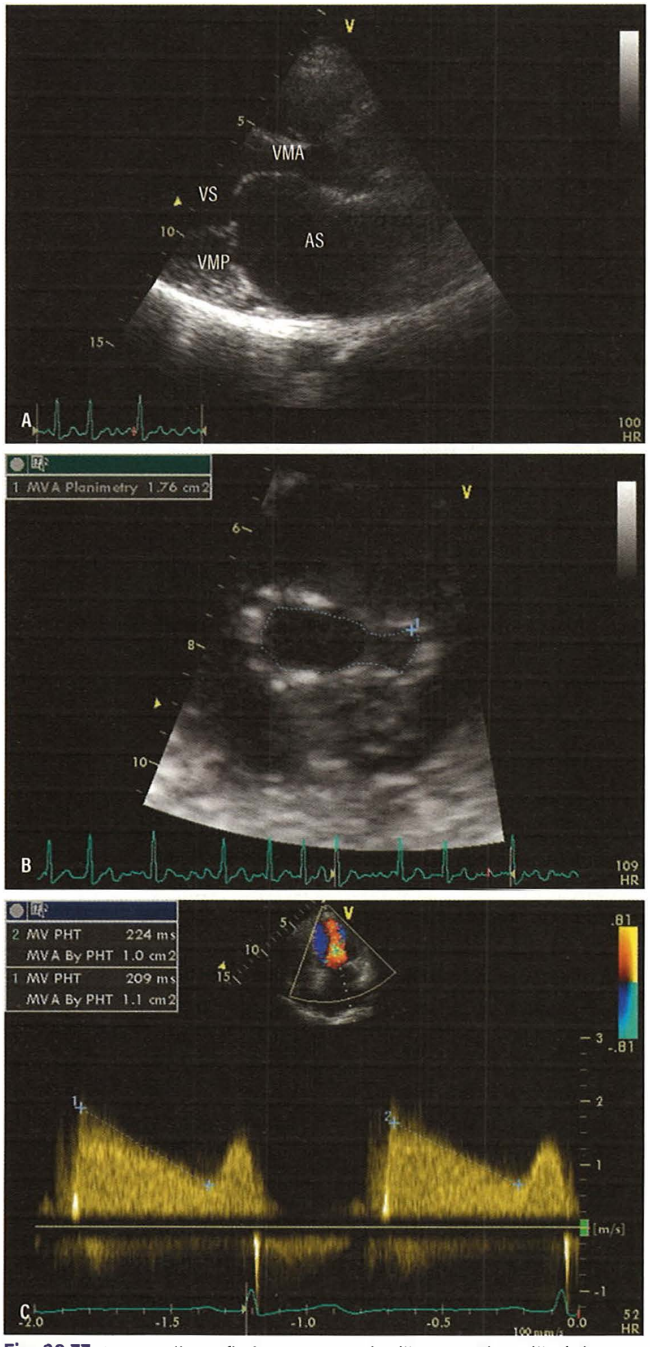


Fig. 30.77 Ecocardiografie în stenoza mitrală reumatismală. (A) Examinarea 2D, secțiune parasternală ax lung, evidențiază dilatarea de atriu stâng și aspectul deschiderii în dom a cuspelor mitrale ca urmare a fuziunii comisurale. (B) Secțiunea parasternală ax scurt mărită evidențiază orificiul valvular mitral văzut din atriul stâng. Aria orificiului valvular mitral măsurată planimetric are o valoare de 1,5 cm², indicând o stenoză moderat-severă. (C) Examinarea Doppler continuu (CW, continuous-wave) evidențiază o rată lentă de scădere a velocității fluxului sangvin dinspre atriul stâng spre ventriculul stâng în diastolă. Se poate calcula aria orificiului valvular mitral folosind rata de scădere a velocității fluxului transvalvular. VMA, cuspa mitrală anterioară; AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; VMP, cuspa mitrală posterioară.

ETE se efectuează pentru detectarea unui posibil tromb atrial stâng (vezi p. 1040) sau pentru o evaluare mai acurată a morfologiei valvei mitrale înaintea deciziei de intervenție chirurgicală sau de comisurotomie percutană. Scorul Wilkins de evaluare ecografică a valvei mitrale (mobilitatea, îngroșarea, gradul de calcificare a cuspelor și îngroșarea aparatului subvalvular) este utilizat pentru determinarea fezabilității valvuloplastiei mitrale percutane.

Cadranul 30.42 Evaluarea ecografică a severității stenozei mitrale

Parametru	Normal	Ușoară	Moderată	Severă
Timpul de înjumătățire a presiunii (PHT (ms)	40–70	71–139	140–219	>219
Gradient mediu (mmHg)		<5.0	5–10	>10
Aria valvulară (cm²)	4.0–6.0	1,5–2,0	1,0–1,5	<1,0

(Sursa: Societatea Britanică de Ecocardiografie.)

Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac drept și stâng pot fi necesare la pacienții cu indicație de corecție a stenozei valvulare mitrale.

Tratament

Simptomele timpurii ale stenozei mitrale, precum dispneea ușoară, pot fi tratate cu diuretice în doză mică. Instalarea fibrilației atriale necesită tratament cu beta-blocante sau cardioversie electrică și tratament anticoagulant pentru prevenirea formării de trombi intraatriali și a embolizării sistemice. Pacienții simptomatici cu stenoză mitrală severă sau cei care dezvoltă hipertensiune pulmonară au indicație de corecție a valvulopatiei. Există 4 metode de corecție.

Valvulotomia cu balon prin puncție transseptală

Procedura se desfășoară în laboratorul de cateterism cardiac și presupune introducerea unui cateter în atriul drept prin puncționarea venei femurale sub anestezie locală. Ulterior, septul interatrial este puncționat, iar cateterul este avansat în atriul stâng, până la nivelul valvei mitrale. Apoi, balonul introdus utilizând acest ghidaj, este umflat la nivelul valvei, cu fracturarea comisurilor mitrale fuzionate. La fel ca și în cazul celorlalte tehnici de valvulotomie, în urma acestei proceduri poate rezulta o regurgitare mitrală semnificativă care necesită înlocuire valvulară. Această procedură este preferabilă în cazul pacienților cu valve suple, la care există o afectare minimă a aparatului subvalvular si regurgitare mitrală minimă. Contraindicațiile sunt reprezentate de prezența calcificărilor valvulare importante, a regurgitării mitrale mai mult decât ușoare sau a trombozei atriale stângi. Ecografia transesofagiană efectuată înaintea acestei proceduri permite excluderea trombozei atriale stângi.

Valvulotomia pe cord închis

Acest tip de intervenție este recomandată pacienților cu valve mobile, fără calcificări, în absența regurgitării mitrale. Cuspele fuzionate sunt separate prin intermediul unui dilatator avansat prin apexul ventriculului stâng și ghidat în poziția corectă de degetul chirurgului introdus prin urechiușa atrială stângă. Acest tip de intervenție nu necesită by-pass cardiopulmonar. Valvulotomia pe cord închis poate avea un rezultat bun pentru cel puțin 10 ani. Cuspele valvei pot refuziona în timp, făcând necesară o nouă intervenție.

Valvulotomia pe cord deschis

Acest tip de intervenție este adesea preferat în locul valvulotomiei pe cord închis. Cuspele sunt separate prin vizualizare directă de către chirurg. În acest caz este necesar by-pass-ul cardiopulmonar. Intervenția deschisă scade riscul regurgitării mitrale traumatice.

Protezarea mitrală

Înlocuirea valvei mitrale este necesară în cazul:

- coexistenței regurgitării mitrale;
- afectării valvulare severe sau calcificării valvulare importante care

împiedică corecția leziunii stenozante fără provocarea unei regurgitari semnificative;
- stenozei mitrale severe cu tromboză atrială stângă coexistentă în ciuda tratamentului anticoagulant.

Protezele valvulare (vezi p. 1102) pot avea o durabilitate de peste 20 de ani. Tratamentul anticoagulant este necesar în cazul protezelor mecanice pentru prevenirea trombozării acestora, cu riscul de obstrucționare a protezei sau de embolizare.

Regurgitarea mitrală

Regurgitarea mitrală poate apărea ca o consecință a afectării cuspelor mitrale, a inelului mitral, a cordajelor tendinoase sau mușchilor papilari, precum și a ventriculului stâng. Cele mai frecvente cauze ale regurgitării mitrale sunt reprezentate de afectarea degenerativă (mixomatoasă) a valvei, de boala cardiacă ischemică, de afectarea reumatismală și de endocardita infecțioasă. Regurgitarea mitrală este de asemenea întâlnită în bolile ce afectează miocardul (cardiomiopatiile dilatativă și hipertrofică), în bolile autoimune (ex. lupus eritematos sistemic), în bolile de colagen (ex. sindroamele Marfan și Ehlers-Danlos) și în contextul utilizării anumitor medicamente, precum inhibitorii centrali ai apetitului alimentar (fenfluramină) sau agoniști dopaminergici (cabergolină).

Fiziopatologie

Regurgitarea mitrală determină dilatarea atriului stâng, cu o creștere minimă a presiunii intraatriale în cazul regurgitării cronice, datorită complianței crescute a unui atriu dilatat progresiv. În schimb, în cazul regurgitării mitrale acute, complianța unui atriu stâng de dimensiuni normale nu permite o dilatare suficientă a acestuia, astfel încât se produce o creștere importantă a presiunii intraatriale. Astfel, în regurgitarea mitrală acută, unda „v" a atriului stâng este semnificativ crescută, cu creșterea presiunii din venele pulmonare și apariția edemului pulmonar acut. Având în vedere că o parte din volumul-bătaie este transmis retrograd către atriul stâng, pentru menținerea unui debit cardiac eficient, volumul-bătaie crește progresiv, ceea ce conduce la dilatarea ventriculului stâng.

Clasificarea Carpentier (**Fig. 30.78**) folosește mobilitatea cuspelor mitrale pentru încadrarea regurgitării mitrale în funcție de mecanism. Clasificarea este utilă pentru evaluarea pacientului în vederea intervenției chirurgicale.

Tablou clinic

Simptome

Regurgitarea mitrală poate fi mult timp asimptomatică, câțiva ani, interval de timp în care se poate produce și dilatarea cavităților cardiace.
- ***Dispneea*** și ***ortopneea*** pot apărea în contextul presiunii crescute din venele pulmonare, consecință directă a regurgitării mitrale sau secundară disfuncției ventriculare stângi.
- ***Fatigabilitatea*** apare ca o consecință a scăderii debitului cardiac.
- În stadiile avansate ale bolii apar simptomele asociate cu ***disfuncția ventriculară dreaptă*** și tabloul clinic de insuficiență cardiacă congestivă.
- ***Cașexia*** poate fi de asemenea prezentă.
- Tromboembolia este mai rar întâlnită decât în stenoza mitrală, în schimb ***endocardita infecțioasă subacută*** este mai frecventă.

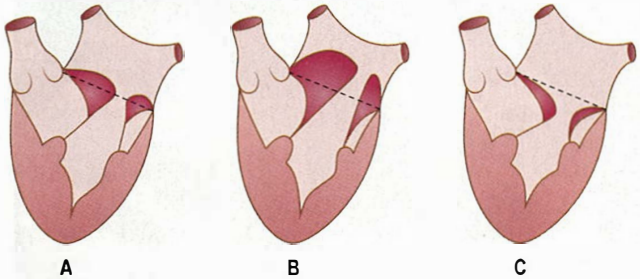


Fig. 30.78 Clasificarea Carpentier și mecanismul regurgitării mitrale. (A) Mobilitate normală a cuspelor. (B) Mobilitate crescută a cuspelor/prolaps. (C) Mobilitate restricționată a cuspelor. (*Reproducere din Tuladhar SM, Punjabi PP. Surgical reconstruction of the mitral valve.* Heart *2006; 92:1373–1377, cu permisune.*)

Semne

Vezi **Fig. 30.74**.

Semnele regurgitării mitrale necomplicate sunt:
- Șoc apexian difuz (puternic) deplasat lateral însoțit de freamăt sistolic (în regurgitarea severă).
- Zgomot 1 diminuat din cauza apoziției incomplete a cuspelor mitrale și închiderii parțiale la debutul sistolei ventriculare.
- ***Suflu holosistolic*** de regurgitare audibil pe toată durata sistolei, cu intensitate maximă la apex, cu iradiere în aria precordială și în axilă.
- ***Clic mezosistolic***, în cazul valvelor mitrale mixomatoase; este produs de prolabarea bruscă a valvei și tensionarea cordajelor tendinoase în timpul sistolei. Poate fi urmat de un suflu telesistolic în cazul unei regurgitări semnificative.
- ***Zgomot 3 accentuat*** (S3) datorat umplerii rapide în protodiastolă a unui ventricul dilatat (uneori un suflu mezodiastolic scurt poate urma zgomotului 3.

Semnele datorate fibrilației atriale, hipertensiunii pulmonare și insuficienței cardiace stângi și drepte apar în stadiile avansate ale bolii. Debutul fibrilației atriale are un răsunet clinic mai puțin dramatic decât în stenoza mitrală.

Investigații

Radiografia toracică

Radiografia toracică poate evidenția dilatarea atriului stâng și a ventriculului stâng. Se remarcă o creștere a indicelui cardiotoracic și pot fi prezente calcificările valvulare.

ECG

Electrocardiograma evidențiază semne de suprasolicitare atrială stângă (undă P bifidă) și hipertrofie ventriculară stângă (**Fig. 30.79**) exprimată prin unde R înalte în derivațiile laterale stângi (ex. D_I și V_6) și unde S adânci în derivațiile precordiale drepte (ex. V_1 și V_2). (Suma dintre adâncimea undei S în derivația V_1 și amplitudinea undei R în derivațiile V_5 sau V_6 >35 mm indică hipertrofie ventriculară stângă.) Hipertrofia ventriculară stângă apare la 50% dintre pacienții cu regurgitare mitrală. De asemenea, se poate evidenția fibrilație atrială.

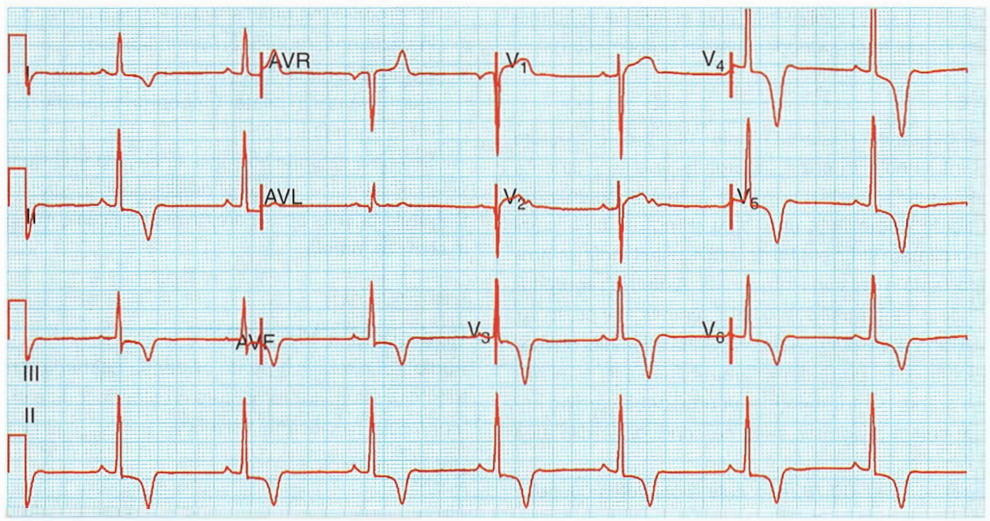
Ecocardiografia

Examinarea ecocardiografică (**Fig. 30.80**) poate arăta dilatarea atriului stâng și a ventriculului stâng. Se pot evidenția aspecte caracteristice pentru ruptura unor cordaje sau a unor mușchi papilari. Severitatea regurgitării poate fi evaluată cu ajutorul ecocardiografiei Doppler color, prin măsurarea diametrului celei mai înguste zone a jetului de regurgitare (vena contracta), a ariei jetului și prin calcularea ariei orificiului de regurgitare, a volumului regurgitant și a fracției regurgitante. Informații utile privind severitatea regurgitării pot fi obținute indirect prin evaluarea funcției ventriculare stângi. ***Ecografia transesofagiană*** (ETE) poate fi utilă în identificarea anomaliilor structurale ale valvei preoperator (vezi **Fig. 30.80**), iar ETE intraoperatorie permite aprecierea rezultatului procedurii de reparare a valvei.

Cateterismul cardiac

La pacienții cu indicație de reparare chirurgicală sau înlocuire valvulară mitrală poate fi necesară evaluarea prin cateterism cardiac drept și stâng.

A



B

Fig. 30.79 Electrocardiograma în 12 derivații evidențiind hipertrofie ventriculară stângă. (A) Undă S adâncă în V_1 (26 mm); S în V_1 + R în V_6 >35 mm; (B) Hipertrofie ventriculară stângă la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică, cu modificări secundare de repolarizare, unde T adânci inversate în V_3–V_6, DI, DII, DIII și AVF.

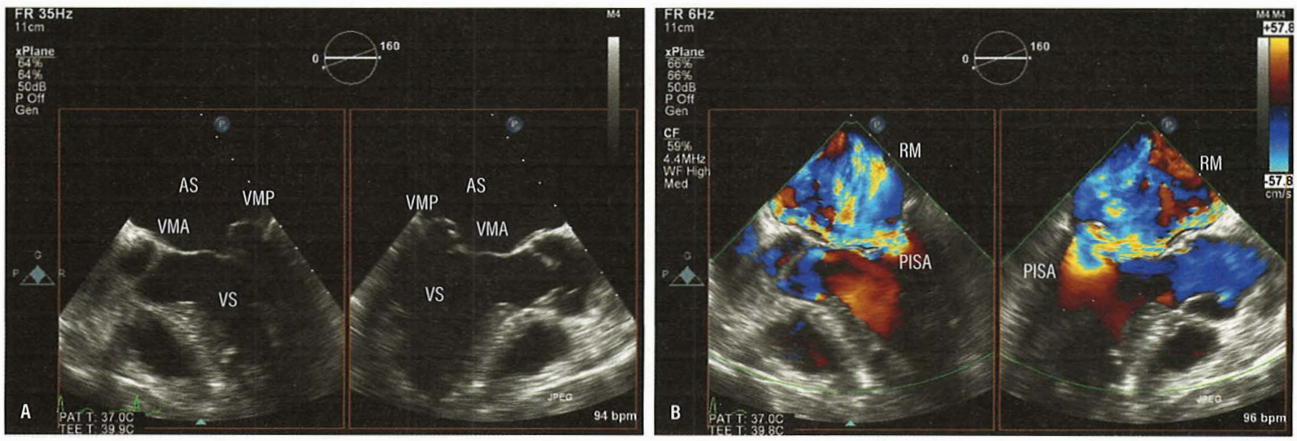


Fig. 30.80 Regurgitare mitrală. (A) Ecocardiografie transesofagiană; se vizualizează prolapsul marcat al cuspei mitrale posterioare (VMP); (B) Examinarea Doppler color suprapusă peste secțiunile din imaginea A ce evidențiază regurgitare mitrală (RM) severă în atriul stâng (AS). VMA, cuspa mitrală anterioară; VS, ventriculul stâng; PISA, aria zonei de izovelocitate proximală (proximal isovelocity surface area).

Tratament

Regurgitarea mitrală ușoară și moderată pot fi tratate conservator, cu urmărirea ecocardiografică periodică a pacientului. Profilaxia endocarditei infecțioase este discutată la prezentată 1106.

Ghidurile actuale ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă intervenția chirurgicală la pacienții cu regurgitare mitrală severă simptomatică, cu FEVS >30% și diametrul telediastolic al ventriculului stâng <55 mm și la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă (diametrul telesistolic >45 mm și/sau FEVS <60%). Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare și la pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală severă, cu funcție ventriculară stângă prezervată, și fibrilație atrială și/sau hipertensiune pulmonară. Avantajele intervenției chirurgicale sunt cu atât mai diminuate cu cât boala este mai avansată. (*Regurgitarea mitrală severă acută, întâlnită, de exemplu, în ruptura de mușchi papilari sau cordaje tendinoase sau în endocardita infecțioasă, impune intervenție chirurgicală de înlocuire valvulară de urgență*). Când pacienții nu sunt eligibili pentru intervenție chirugicală sau când aceasta urmează a fi efectuată în regim programat, tratamentul pacienților constă în administrarea de diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și în anumite cazuri anticoagulante. Repararea valvulară percutană (MitraClip) poate reprezenta o opțiune la anumiți pacienți la care nu se poate efectua intervenția chirurgicală.

Prolapsul de valvă mitrală

Este de asemenea cunoscut ca boală Barlow. Se caracterizează prin cuspe mitrale cu țesut valvular în exces, dilatare de inel mitral, cordaje alungite sau contracție dezordonată a mușchilor papilari. Histologic se observă degenerescența mixomatoasă a cuspelor mitrale. Prolapsul de valvă mitrală este mai des întâlnit la femeile tinere decât la bărbați sau la femeile în vârstă și poate avea transmitere familială. Cauza este necunoscută, se cunoaşte însă asocierea cu boli de țesut conjunctiv (sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, pseudoxanthoma elasticum).

VALVA AORTICĂ

Stenoza aortică

Stenoza aortică este o boală cronică progresivă care limitează golirea ventriculul stâng în aortă, ducând la simptome ca durerea toracică, dispneea, sincopa, presincopa și fatigabilitatea.

Stenoza valvulară aortică cuprinde stenoza pe valvă aortică tricuspidă calcificată, stenoza pe o valvă bicuspidă congenital și stenoza aortică reumatismală.

Boala aortică cu valve calcificate (BAVC) reprezintă cea mai frecventă cauză de stenoză aortică și apare cu precădere la vârstnici. Se dezvoltă ca un proces inflamator cu implicarea macrofagelor și a limfocitelor T, inițial cu îngroșare subendotelială și fibroză adiacentă. Leziunile conțin lipoproteine ce suferă un proces de calcificare, care crește rigiditatea cuspelor și reduce deschiderea sistolică a valvei. Poate afecta atât valvele tricuspide, cât și pe cele bicuspide. Factorii de risc pentru BAVC sunt reprezentați de vârsta avansată, sexul masculin, nivelul crescut de lipoproteină(a) și LDL colesterol, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și fumatul.

Bicuspidia aortică ***(BA)*** (**Fig. 30.81**) este cea mai frecventă anomalie congenitală, afectând 1–2% din nou-născuți; la aproximativ 9% din cazuri are transmitere familială. Pacienții cu BA familială tind să se prezine la medic de la o vârstă mai tânără. Bicuspidia aortică se poate asocia cu coarctația de aortă, dilatarea rădăcinii aortei și uneori cu disecția de aortă, pacienții având indicație de evaluare ecocardiografică periodică.

Reumatismul articular acut poate duce la fuziunea, îngroșarea și calcificarea progresivă a valvei aortice. Afectarea valvei aortice se

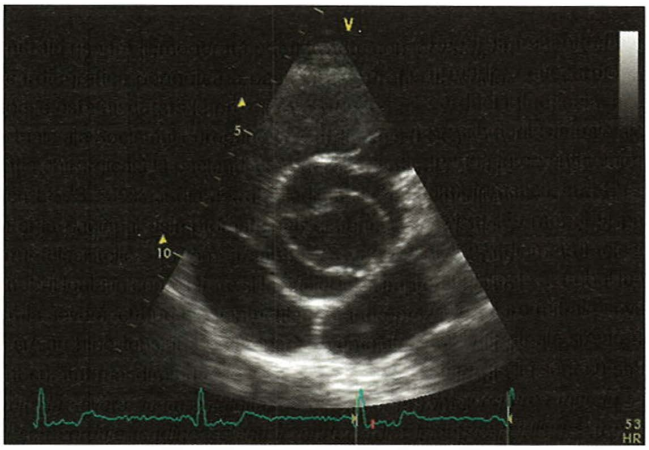


Fig. 30.81 Valvă aortică bicuspidă.

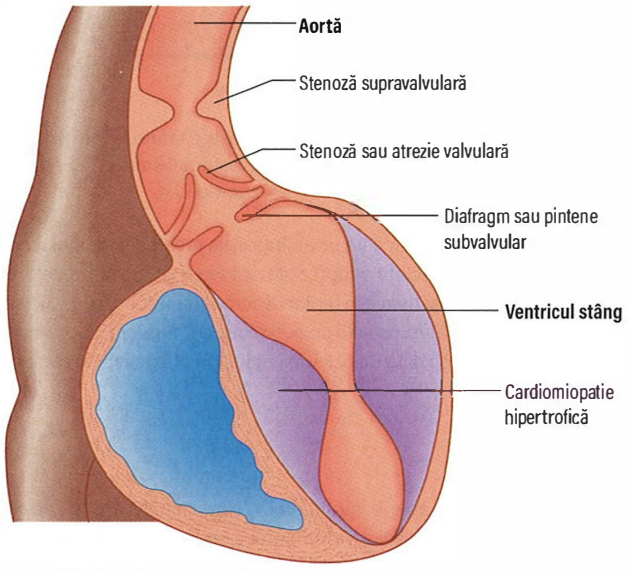


Fig. 30.82 Tipuri de obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng.

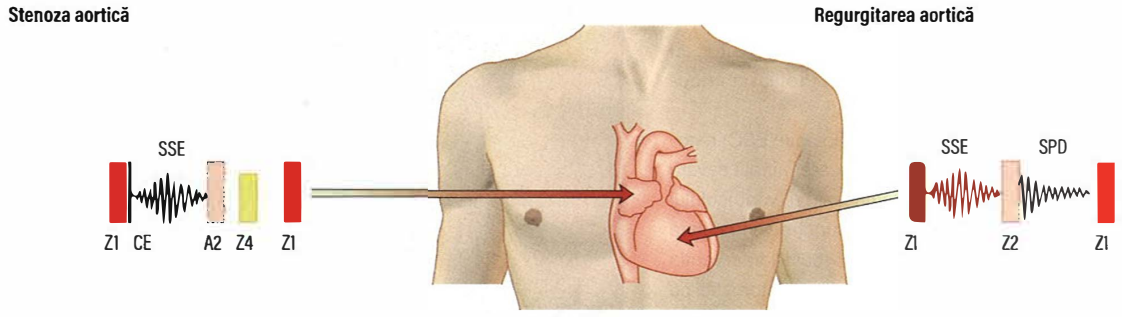
întâlnește la 30–40% din pacienții cu boală cardiacă reumatismală și de obicei se asociază cu afectarea valvei mitrale.

Alte cauze de stenoză valvulară aortică sunt: boala renală cronică, boala Paget, expunerea la radiații în antecedente și lupusul eritematos sistemic. Stenoza valvulară aortică trebuie diferențiată de alte cauze de obstrucție la golirea ventriculului stâng (**Fig. 30.82**), precum:

- obstrucția supravalvulară – diafragm fibros congenital situat deasupra valvei aortice, frecvent asociat cu dificultăți de învățare și hipercalcemie (sindrom Williams);
- stenoza aortică subvalvulară – boală congenitală caracterizată prin prezența unui diafragm sau a unui pintene fibros imediat sub valva aortică;
- cardiomiopatia hipertrofică – hipertrofia septală ce obstrucționează tractul de ejecție al ventriculului stâng.

Fiziopatologie

Obstrucția la golirea ventriculului stâng conduce la presiuni intraventriculare crescute și hipertrofie ventriculară stângă compensatorie. Ca urmare apare o ischemie miocardică relativă, având drept consecință angina, aritmiile și fenomenele de insuficiență ventriculară stângă. Semnificația funcțională a obstrucției este mai mare la efort. În mod normal, efortul determină creșterea de câteva ori a debitului cardiac, însă atunci



Suflurile se aud cel mai bine cu pacientul înclinat în față în timpul expirului

Stenoza aortică	
Puls:	Ritm sinusal, amplitudine mică, creștere lentă
Focar aortic:	Freamăt sistolic
Șoc apexian:	Nedeplasat, susținut
Zgomote:	Clic de ejecție, A2, S4 diminuate
Suflu:	Sistolic de ejecție, de tonalitate joasă, cu iradiere pe carotide

Regurgitarea aortică	
Puls:	Ritm sinusal, volum crescut, colaps rapid
Tensiune arterială:	Presiunea pulsului crescută
Șoc apexian:	Deplasat, difuz, puternic
Sufluri:	(1) Tonalitate înaltă, protodiastolic, PSS (2) Suflu sistolic de ejecție, la baza cordului, cu iradiere pe carotide (flux crescut) (3) Uruitură mezodiastolică la apex (suflu Austin-Flint) (nu se vizualizează)

Fig. 30.83 Caracteristici ale stenozei aortice și regurgitării aortice. CE, clic de ejecție; SPD, suflu protodiastolic; PSS, parasternal stâng; SSE, suflu sistolic de ejecție; A2, componenta aortică a zgomotului 2; Z1, zgomotul 1; Z4, zgomotul 4.

când orificiul valvular aortic este sever îngustat, creșterea debitului cardiac este limitată. Consecința o reprezintă scăderea tensiunii arteriale, cu creșterea gradului de ischemie în teritoriul coronarian, apariția insuficienței ventriculare și creșterea riscului de dezvoltare a aritmiilor. Funcția sistolică ventriculară stângă este de cele mai multe ori prezervată la pacienții cu stenoză aortică.

Tablou clinic

Simptome

De obicei, simptomele apar în momentul în care stenoza aortică devine moderat-severă (când orificiul valvei aortice se reduce la o treime din dimensiunile sale normale). În acest stadiu pot apărea ***sincopa indusă de efort, angina*** și ***dispneea***. Din momentul apariției simptomelor prognosticul este rezervat, decesul survine în medie la 2–3 ani din acest moment, în absența corecției valvulopatiei.

Semne

Vezi **Fig. 30.83**.

Pulsul

Pulsul carotidian are amplitudine mică, crește lent și are un aspect de platou (vezi p. 1030).

Palparea ariei precordiale

Șocul apexian nu este deplasat, având în vedere că hipertrofia (spre deosebire de dilatare) nu produce o cardiomegalie semnificativă. Totuși, șocul apexian este susținut și amplu. Uneori se poate palpa un dublu impuls apical, datorat contracției atriale (zgomotul 4). În focarul aortic se poate palpa un freamăt sistolic.

Auscultația

Cel mai specific semn auscultator al stenozei aortice este suflul sistolic de ejecție de tip crescendo-descrescendo (*„diamond-shaped"*). Cu creșterea severității stenozei crește si durata suflului, având în vedere creșterea timpului de ejecție sistolică. Suflul de stenoză aortică este aspru și se auscultă cel mai bine în focarul aortic. Iradiază pe arterele carotide și la nivelul ariei precordiale. Între intensitatea suflului și severitatea leziunii nu există o bună corelație, intensitatea suflului fiind diminuată în prezența unui debit cardiac scăzut. În cazul stenozelor foarte severe, suflul poate fi inaudibil.

Alte semne ce pot fi întâlnite sunt:

- ***clicul ejecțional***, cu excepția cazurilor în care valvele sunt imobile, calcificate
- ***zgomot 2 diminuat sau inaudibil***, când valva aortică devine imobilă
- ***dedublarea paradoxală a zgomotului 2*** (dedublare în expir) (vezi p. 1032)
- ***zgomot 4 intens***, datorat unei contracții atriale viguroase, audibil doar în absența stenozei mitrale.

Investigații

Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază de regulă un cord cu dimensiuni relativ scăzute și o aortă ascendentă proeminentă, dilatată. Acest lucru se datorează fluxului sangvin turbulent în aorta ascendentă care produce așa-numita „dilatare poststenotică". Se pot evidenția calcificări ale valvei aortice. Indicele cardiotoracic crește odată cu apariția insuficienței cardiace.

ECG

Electrocardiograma decelează hipertrofie ventriculară stângă și anomalie atrială stângă. Aspectul de tip forțare (*„strain"*) de ventricul stâng (subdenivelare de segment ST și inversarea undelor T în derivațiile care privesc ventriculul stâng – DI, aVL, V_5, V_6), determinat de suprasolicitarea de presiune, este frecvent în stenoza aortică severă. Ritmul cardiac este în general sinusal, dar pot apărea aritmii ventriculare.

Ecocardiografia

Ecocardiografia poate evidenția cuspele aortice îngroșate, calcificate, imobile, precum și prezența hipertrofiei ventriculare stângi; este utilă pentru evaluarea severității stenozei aortice (**Cadranul 30.43** și **Fig. 30.84**). Ecocardiografia transesofagiană este rareori indicată.

Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac este rareori indicat având în vedere că tehnicile de imagistica neinvazivă precum ecocardiografia și IRM oferă toate informațiile necesare. Evaluarea prin coronarografie este recomandată preoperator.

IRM și CT cardiac

Aceste tehnici sunt indicate pentru evaluarea aortei toracice în vederea detectării unor posibile anevrisme, disecții sau coarctații de aortă, dar sunt rareori necesare.

Tratament

La pacienții cu stenoză aortică, prezența simptomelor reprezintă un bun indicator al severității și toți pacienții simptomatici ar trebui să beneficieze de ***înlocuirea valvulară aortică***. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare și la pacienții cu bicuspidie aortică și aortă ascendentă de peste 50 mm sau cu o creștere a diamentrului aortei de peste 5 mm/an. Pacienții asimptomatici au indicație de monitorizare periodică pentru decelarea simptomelor și urmărire ecocardiografică. Se recomandă intervenția chirurgicală la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă în următoarele situații:

- apariția simptomelor sau scăderea tensiunii arteriale la testul de efort
- FEVS sub 50%
- pacienții cu indicație de IBCG, intervenție chirurgicală pentru aorta ascendentă sau altă valvulopatie care asociază stenoză aortică moderată sau severă.
  - velocitate maximă transaortică >5,5 m/s
  - presiune sistolică în artera pulmonară >60 mmHg
  - creșterea velocității maxime cu >0,3 m/s/an

Profilaxia antibiotică a endocarditei infecțioase este prezentată la pagina 1106. Stenoza aortică critică la copii şi adolescenți poate fi tratată prin valvulotomie (efectuată de chirurg, cu vizualizarea directă a valvei, sau prin dilatare cu balon sub ghidaj radiologic), cât timp valva nu este sever modificată sau calcificată. Această procedură reprezintă o soluție temporară de rezolvare a obstrucției. Înlocuirea valvei aortice devine de obicei necesară după câțiva ani. Dilatarea cu balon (valvuloplastia) a fost încercată și la adulți, cu precădere la vârstnici, ca alternativă la intervenția chirurgicală. Rezultatele au fost însă slabe, astfel că această procedură este rezevată pentru pacienții la care nu se poate interveni chirurgical sau ca punte până la intervenția chirurgicală (în condițiile ameliorării funcției sistolice ventriculare).

Cadranul 30.43 Evaluarea ecografică a severității stenozei aortice

Parametru	Normal	Ușoară	Moderată	Severă
Velocitate maximă (m/s)	<1,7	1,7–2,9	3,0–4,0	>4,0
Gradient maxim (mmHg)		<36	36–64	>64
Gradient mediu (mmHg)		<25	25–40	>40
Arie valvulară (cm^2)	>2,0	1,5–2,0	1,0–1,4	<1,0

(Sursa: Societatea Britanică de Ecocardiografie.)

Înlocuirea valvulară percutană

O nouă metodă de tratament a pacienților la care nu se poate interveni chirurgical pentru înlocuirea valvei aortice este implantarea transcateter a valvei aortice (TAVI, transcatheter aortic valve implantation), utilizând o valvă expandabilă pe balon. Acest tip de procedură s-a dovedit a fi de succes (86%) cu o mortalitatea periprocedurală de 2% și o mortalitate la 30 de zile de 12%. Studiile au raportat rezultate bune pe termen lung la acești pacienți, tehnica reprezentând o alternativă a intervenției chirurgicale clasice.

Regurgitarea aortică

Regurgitarea aortică poate apărea atât în boli care afectează valva aortică, cum ar fi endocardita infecțioasă cât și în boli care afectează rădăcina aortei, cum ar fi sindromul Marfan (**Cadranul 30.44**).

Fiziopatologie

Regurgitarea aortică reprezintă refluxul sângelui din aortă în ventriculul stâng prin valva aortică în timpul diastolei. Pentru a se putea menține debitul cardiac net, volumul total de sânge ejectat în aortă trebuie să crească, fapt ce determină dilatarea secundară a ventriculului stâng. Datorită faptului că regurgitarea aortică are loc în timpul diastolei, tensiunea arterială diastolică va scădea, scăzând în consecință și perfuzia coronariană. În plus, un ventricul stâng dilatat este mai puțin eficient din punct de vedere mecanic, astfel încât necesarul de oxigen va fi mai mare, ducând la apariția ischemiei miocardice.

Tablou clinic

Simptome

În regurgitarea aortică simptomele semnificative apar târziu în evoluția bolii, dezvoltându-se o dată cu apariția ***insuficienței ventriculare stângi***. ***Angina pectorală*** poate fi unul dintre simptome. ***Dispneea*** poate fi prezentă în diverse grade, în funcție de severitatea dilatării și a disfuncției ventriculului stâng. ***Aritmiile*** sunt relativ rare.

Semne

Vezi **Fig. 30.83**. Semnele clinice ale regurgitării aortice sunt multiple și se pot datora circulației hiperdinamice, refluxului de sânge în ventriculul stâng și dilatării secundare a acestuia.

Pulsul este amplu, saltăreț și rapid depresibil (vezi p. 1030). De asemenea, există și alte semne clinice mai rar întâlnite în practica clinică,

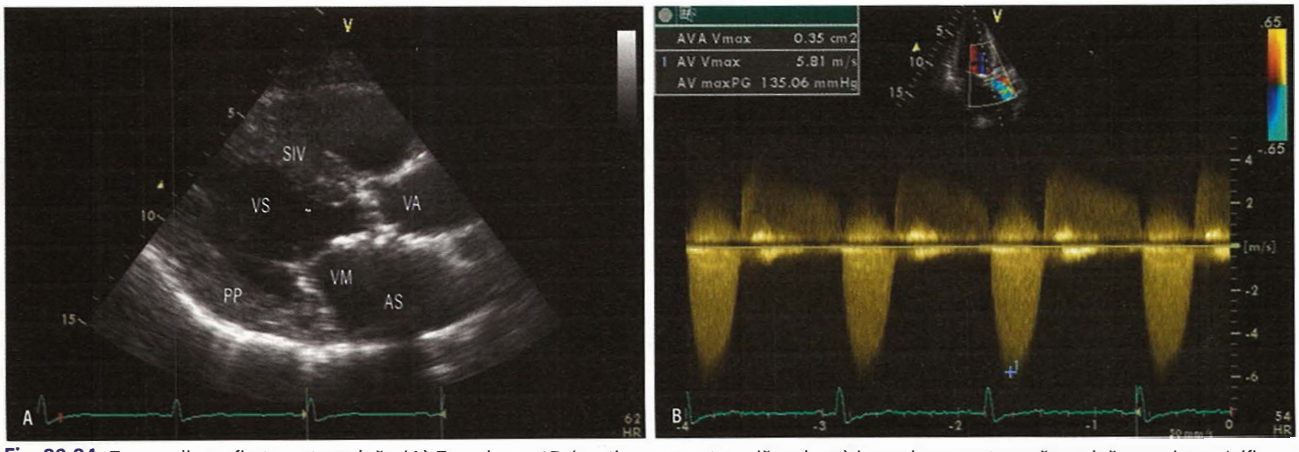


Fig. 30.84 Ecocardiografie transtoracică. (A) Examinare 2D (secțiune parasternală ax lung) la pacient cu stenoză aortică pe valve calcificate. Se vizualizează ecogenitatea crescuta a valvei datorată calcificărilor. De asemenea se evidențiază hipertrofia ventriculară stângă. (B) Examinare Doppler continuu (CW) (secțiune apicală 3 camere) cu măsurarea velocității maxime transvalvulare, sugestivă pentru stenoză aortică severă. VA, valva aortică; SIV, septul interventricular; AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; VM, valva mitrală; PP, peretele ventricular posterior.

Cadranul 30.44 Cauze și asocieri ale regurgitării aortice

Regurgitarea aortică acută
- Reumatism articular acut
- Endocardită infecțioasă
- Disecție de aortă
- Anevrism de sinus Valsalva rupt
- Proteză valvulară disfuncțională

Regurgitarea aortică cronică
- Afectare reumatismală
- Sifilis
- Artrite:
  - Artrita reactivă
  - Spondilita ankilopoietică
  - Artrita reumatoidă
- Hipertesiune arterială (severă)
- Bicuspidie aortică
- Endocardită de valvă aortică
- Sindrom Marfan
- Osteogenesis imperfecta

ce pot indica o circulație hiperdinamică:
- ***Semnul Quincke*** – pulsații ale capilarelor la nivelul patului unghial
- ***Semnul de Musset*** – mișcarea capului cu fiecare bătaie cardiacă
- ***Semnul Duroziez*** – prezența unui suflu continuu de tip „du-te vino" la auscultația arterelor femurale când acestea sunt comprimate distal (semn de regurgitare aortică severă),
- ***artere femurale în „foc de armă"*** – zgomot intens apărut la fiecare bătaie cardiacă la auscultația arterelor femurale.

Șocul apexian este hiperdinamic și deplasat inferior și lateral. La auscultația cardiacă se identifică un suflu proto-diastolic, de intensitate înaltă, cel mai bine audibil la nivelul marginii sternale stângi în spațiul IV intercostal, cu pacientul în apnee postexpiratorie și aplecat în față. Datorită supraîncărcării de volum, se poate auzi și un suflu sistolic ejecțional. Jetul regurgitant poate împiedica deschiderea valvei mitrale anterioare, ducând la apariția unui suflu mezodiastolic (uruitura Austin Flint).

Investigații paraclinice

Radiografia toracică

Modificările radiologice caracteristice sunt determinate de dilatarea ventriculului stâng și eventual, dilatarea aortei ascendente. Peretele aortei ascendente poate fi calcificat în sifilis, iar valva aortică poate fi calcificată în regurgitare aortică prin afectare valvulară.

Electrocardiograma

Modificările ECG sunt reprezentate de hipertrofia ventriculului stâng datorată supraîncărcării de volum a acestuia: prezența undelor R înalte și a undelor T negative, adânci în derivațiile precordiale stângi, precum și a undelor S adânci în derivațiile precordiale drepte. În cele mai multe cazuri pacienții se mențin în ritm sinusal.

Ecocardiografia

Ecocardiografia (**Fig. 30.85**) pune în evidență un ventricul stâng dilatat, dar cu contractilitate crescută. Rădăcina aortică poate fi și ea dilatată. Mișcarea vibratorie diastolică a foițelor mitrale sau a septului poate fi întâlnită în regurgitarea aortică severă (producând uruitura Austin Flint). Severitatea regurgitării aortice este evaluată prin coroborarea datelor oferite de examinarea Doppler Color (mărimea jetului regurgitant, grosimea acestuia la vena contracta; **Fig. 30.85**) și Doppler spectral (refluxul diastolic în aorta descendentă toracică, timpul de înjumătățire a presiunii). Ecografia transesofagiană poate furniza informații suplimentare despre valvă și rădăcina aortei.

Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac este indicat pacienților care necesită intervenție valvulară, deși angiografia CT poate reprezenta o alternativă la pacienții tineri.

IRM și CT cardiac

Aceste investigații pot fi indicate pentru evaluarea aortei toracice în cazurile ce asociază dilatare sau disecție aortică. IRM poate fi utilizat pentru a cuantifica volumul regurgitant.

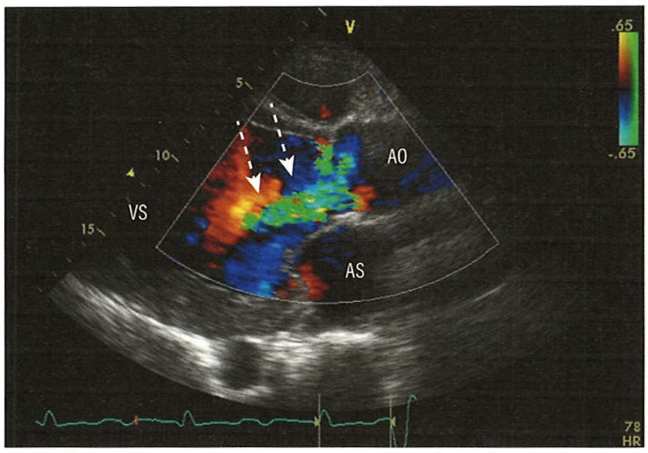


Fig. 30.85 Regurgitare aortică: examinare Doppler color. Se poate observa un jet de regurgitare (verde) cu direcție retrogradă de la nivelul aortei către ventriculul stâng. AO, aorta; AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng.

Tratament

Cauza care stă la baza regurgitării aortice (ex. aortita sifilitică sau endocardită infecțioasă) poate necesita un tratament specific. Pacienții cu regurgitare aortică acută pot avea nevoie de tratament cu agenți vasodilatatori și inotrop pozitivi. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt utili la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, iar betablocantele pot încetini dilatarea aortei la pacienții cu sindrom Marfan. Deoarece simptomele nu se dezvoltă până la momentul apariției insuficienței ventriculare stângi și deoarece miocardul nu se reface complet după tratament chirurgical, înlocuirea valvei aortice poate fi efectuată înaintea apariției simptomelor semnificative.

Chirurgia aortică este indicată în următoarele cazuri:
- regurgitare aortică severă acută, ex. endocardită acută infecțioasă
- regurgitare aortică severă cronică la pacienți simptomatici (dispnee, clasă NYHA II-IV, angină)
- pacienți asimptomatici cu FEVS ≤50%
- pacienți asimptomatici cu FEVS >50% în prezența dilatării ventriculului stâng (diametru telediastolic >70 mm sau telesistolic >50 mm)
- pacienți ce necesită revascularizare miocardică chirurgicală prin by-pass aorto-coronarian, chirurgia aortei ascendente sau a altor valve cardiace.

Pentru corecție chirurgicală pot fi folosite atât proteze mecanice cât și valve biologice. Valvele biologice sunt preferate la vârstnici și în cazurile în care trebuie evitate anticoagulantele, dar sunt contraindicate la copii și la adulții tineri, din cauza calcificării și degenerării rapide.

Profilaxia antibiotică a endocarditei infecțioase (vezi p. 1106) nu este recomandată.

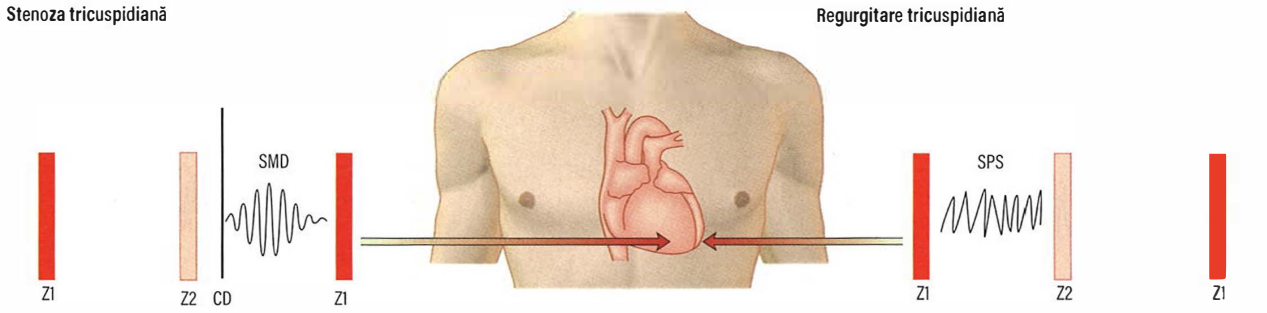
VALVA TRICUSPIDĂ

Stenoza tricuspidiană

Această leziune mai puțin întâlnită a valvei tricuspide este mai frecventă la femei decât la bărbați și apare de obicei în afectarea cardiacă reumatismală, fiind de obicei asociată cu valvulopatiile mitrale și/sau aortice. Stenoza tricuspidiană poate fi observată și în cadrul sindromul carcinoid.

Fiziopatologie

Stenoza valvei tricuspide determină reducerea debitului cardiac care este readus la normal odată cu creșterea presiunii în atriul drept. Congestia venoasă sistemică rezultată este responsabilă de apariția hepatomegaliei, ascitei și edemelor declive.



Stenoza tricuspidiană	
Aspect general:	Ascită, edeme periferice
Puls:	Ritm sinusal sau fibrilație atrială
Zgomote cardiace:	Clacment de deschidere
Sufluri cardiace:	Suflu mezodiastolic rugos la nivelul marginii sternale stângi accentuat în inspir

Regurgitare tricuspidiană	
Aspect general:	Unda venoasa jugulara cv
Puls:	Ritm sinusal sau fibrilație atrială
Zgomote cardiace:	Impulsul ventriculului drept
Sufluri cardiace:	Suflu holosistolic șuierător la nivelul marginii sternale stângi accentuat în inspir

Fig. 30.86 Caracteristicile stenozei și regurgitării tricuspidiene. SMD, suflu mid-diastolic; CD, clacment de deschidere; SPS, suflu pan-sistolic; zgomotul 1 cardiac; Z2, zgomotul 2 cardiac.

Tablou clinic

Simptome

Este foarte probabil ca pacienții cu stenoză tricuspidiană să prezinte o afectare reumatismală și la nivelul valvelor cordului stâng, fapt ce poate reprezenta principala cauză de apariție a simptomelor. Simptomele stenozei tricuspidiene semnificative sunt dureri abdominale (prin hepatomegalie), distensie abdominală (prin ascită) și edeme periferice.

Semne

Vezi **Fig. 30.86**. În cazurile mai rare în care pacientul rămâne în ritm sinusal, poate fi prezentă unda venoasă jugulară „a" proeminentă. Această pulsație pre-sistolică poate fi resimțită și la nivelul ficatului. De obicei există un suflu mezodiastolic, care se aude cel mai bine la nivelul marginii sternale inferioare stângi și se accentuează în inspir. Acest suflu poate fi acoperit de suflul stenozei mitrale coexistente. Clacmentul de deschidere a valvei tricuspide poate fi auzit ocazional. Hepatomegalia, ascita și edemele declive se pot asocia frecvent.

Investigații paraclinice

Radiografia toracice poate evidenția un atriu drept dilatat. Pe traseul ECG, dilatarea atriului drept este reprezentată de undele P înalte (>3 mm) în derivația II. Ecocardiografia poate arăta o valvă tricuspidă îngroșată, cu mobilitate scăzută, dar modificările nu sunt atât de evidente ca în cazul unei valve mitrale anormale.

Tratament

Tratamentul medical constă în terapia diuretică și restricția aportului de sare. Plastia valvulară tricuspidiană este doar uneori posibilă, înlocuirea valvei tricuspide fiind adesea necesară. De obicei acești pacienți necesită și înlocuirea altor valve cardiace, stenoza tricuspidiană fiind rareori o afecțiune izolată.

Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană funcțională (vezi **Fig. 30.25**) poate fi determinată de dilatarea cordului drept: de exemplu, în cordul pulmonar cronic, infact miocardic sau hipertensiunea pulmonară.

Regurgitarea tricuspidiană ***organică*** poate apărea în cadrul bolilor reumatismale, endocarditei infecțioase, sindromului carcinoid, bolii Ebstein (malpoziție congenitală a valvei tricuspide) și în cadrul altor anomalii congenitale ale valvelor AV.

Tablou clinic

Regurgitarea valvulară conduce la apariția unor presiuni atriale și venoase sistemice înalte. Pacienții pot prezenta simptome ale ***insuficienței cardiace drepte*** (vezi p. 1092).

Semnele clinice (vezi **Fig. 30.86**) includ o undă venoasă jugulară „cv" mare și un ficat palpabil, pulsatil în sistolă. Impulsul ventriculului drept poate fi palpat la nivelul marginii sternale stângi, iar suflul holosistolic poate fi audibil la nivelul marginii sternale inferioare stângi, mai ales în inspir. Fibrilația atrială este frecvent întâlnită.

Investigații paraclinice

Ecocardiografia evidențiază dilatarea ventriculului drept și îngroșarea valvei tricuspide.

Tratament

Regurgitarea tricuspidiană funcțională dispare de obicei în urma tratamentului medicamentos. Regurgitarea tricuspidiană organică severă poate necesita repararea chirurgicală a valvei tricuspide (anuloplastie sau plicatura inelului). Foarte rar poate fi necesară înlocuirea valvei tricuspide. La consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă și endocardită infecțioasă a valvei tricuspide se recomandă îndepărtarea chirurgicală a valvei pentru eradicarea infecției. Această intervenție este de obicei bine tolerată pe termen scurt. Uneori este necesară protezarea valvulară pentru această afecțiune.

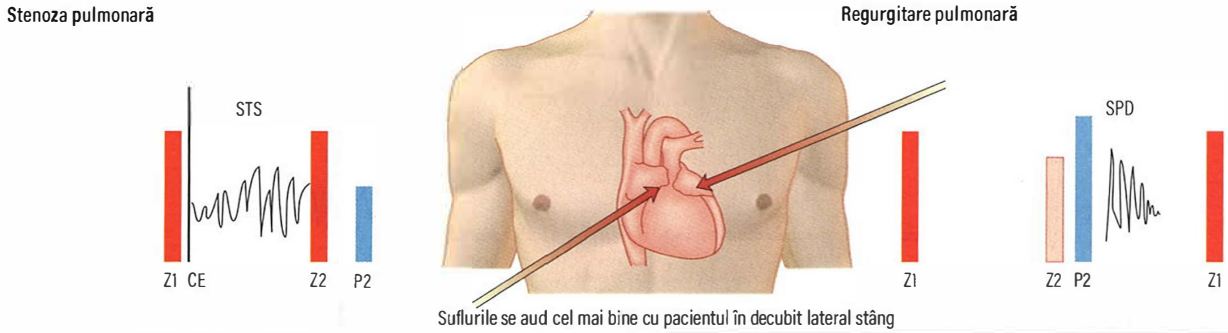
VALVA PULMONARĂ

Stenoza pulmonară

Este de obicei o leziune congenitală, dar poate apărea mai rar în cadrul bolii reumatismale sau a sindromului carcinoid. Stenoza pulmonară congenitală poate fi asociată cu tetralogia Fallot, sindromul Noonan sau cu rubeola congenitală. Stenoza pulmonară poate fi valvulară, subvalvulară sau supravalvulară.

Tablou clinic

Obstrucția la ejecția ventriculului drept are ca rezultat o hipertrofie ventriculară dreaptă, care determină dilatarea atrială dreaptă. ***Obstrucția pulmonară*** severă poate fi incompatibilă cu viața, dar grade mai mici de obstrucție conduc la apariția ***fatigabilității, sincopei*** și simptomelor de



Stenoza pulmonară	
Aspect general:	Pacient tânăr (congenital)
Puls:	Ritm sinusal
VD (ventricul drept):	Pulsație hiperdinamică palpabilă la nivel parasternal stâng
Zgomote cardiace:	Clic ejecțional, zgomot 2 dedublat, componenta P2 diminuată
Sufluri cardiace:	Suflu ejecțional în al doilea SICS

Regurgitare pulmonară	
Aspect general:	Jugulare turgescente
Puls:	Ritm sinusal
VD (ventricul drept):	Impuls hiperdinamic palpabil parasternal stâng
Zgomote cardiace:	Componenta P2 întărită (în prezența hipertensiunii pulmonare)
Sufluri cardiace:	Suflu protodiastolic în SICS 2-4, accentuat în inspir (Graham Steell)

Fig. 30.87 Caracteristicile stenozei și regurgitării pulmonare. SPD, suflu protodiastolic; STS, suflu telesistolic; SIC, spațiu intercostal; SICS, spațiu intercostal stâng; PVJ, puls venos jugular; P2, componenta pulmonară a zgomotului 2 cardiac; Z1, zgomotul 1 cardiac; Z2, zgomotul 2 cardiac.

insuficiență cardiacă dreaptă. Stenoza pulmonară ușoară poate fi asimptomatică.

Semnele clinice (**Fig. 30.87**) includ suflu mezosistolic, rugos, de ejecție, cel mai bine audibil în inspir, la nivelul marginii stângi a sternului, în spațiul II intercostal. Acest suflu se asociază adesea cu un freamăt. Componenta zgomotul II de închidere a valvei pulmonare este de obicei întârziată și diminuată. Poate exista un zgomot de ejecție pulmonară dacă obstrucția este la nivel valvular. În stenoza moderată sau severă pot fi prezente zgomotul IV ventricular drept și unda venoasă jugulară proeminentă. De asemenea, poate fi palpat impulsul ventriculului drept.

Investigații paraclinice

Radiografia toracică poate evidenția arteră pulmonară proeminentă din cauza dilatării post-stenotice. Traseul ECG poate arăta atât prezența hipertrofiei ventriculare drepte, cât și dilatarea atriului drept; uneori traseul ECG nu prezintă modificări chiar și în cazul unei stenoze pulmonare severe. Investigația de primă alegere rămâne ecocardiografia.

Tratament

Tratamentul stenozei pulmonare severe constă în valvulotomie pulmonară (cu balon sau chirurgicală).

Regurgitarea pulmonară

Reprezintă cea mai frecventă leziune dobândită a valvei pulmonare. Ea rezultă din dilatarea inelului valvei pulmonare determinată de hipertensiunea pulmonară (suflu Graham Steell). Poate apărea și în urma corecției chirurgicale a tetralogiei Fallot. Se caracterizează printr-un suflu diastolic descrescendo, care începe imediat după componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac și este dificil de diferențiat de suflul regurgitării aortice („Memo clinic", **Fig. 30.87**). Regurgitarea pulmonară nu determină de obicei simptome, iar tratamentul este rareori necesar.

PROTEZELE VALVULARE

Nu există niciun înlocuitor ideal pentru valvele native normofuncționale. Protezele valvulare pot fi: mecanice (**Fig. 30.88**) sau tisulare (biologice).

Protezele valvulare sunt alcătuite din două componente de bază: un orificiu care să permită curgerea sângelui și un mecanism de închidere-deschidere pentru a regla fluxul, denumit ocluder. Protezele mecanice

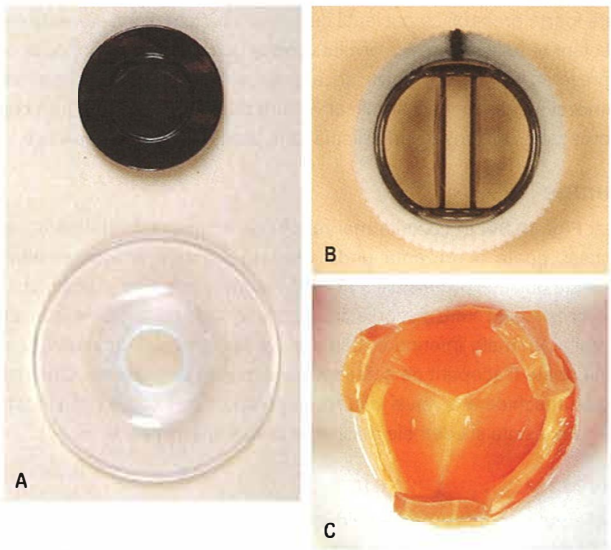


Fig. 30.88 Proteze valvulare. **(A)** Proteză mecanică Björk-Shiley. **(B)** Proteză mecanică bidisc St Jude. **(C)** Proteză biologică aortică (fața aortică).

se bazează pe ocludere artificiale: bilă-cușcă (Starr-Edwards), monodisc (Björk-Shiley) sau bidisc (St. Jude). Protezele biologice sunt derivate din surse umane (homograft) sau porcine și bovine (xenograft). Înlocuirea unei valve cu una nativă a aceluiași pacient (valvă pulmonară în locul celei aortice) este denumită autograft.

Valvele mecanice versus biologice

Valvele mecanice, fiind structuri artificiale, sunt mai durabile decât cele biologice, care degenerează după 10 ani. Cu toate acestea, structurile artificiale sunt mai trombogene. Valvele mecanice necesită anticoagulare pentru toată viața. INR țintă este determinat de tipul protezei valvulare, poziție și de asocierea factorilor de risc suplimentari pentru tromboembolism (valvulopatie mitrală, tricuspidiană, pulmonară; tromboembolism în antecedente; fibrilație atrială; diametrul atriului stâng >50 mm; stenoză mitrală; FEVS <35%; status hipercoagulant, vezi p. 1002):

- ***valve slab trombogene*** (Carbomedics (în poziție aortică), Medtronic Hall, St Jude Medical (fără tipul St Jude Silzone)): INR 2,5 fără factori de risc adiționali și 3,0 în prezența factorilor adiționali de risc pentru trombembolism.
- ***valve moderat trombogene*** (Björk–Shiley, alte proteze bidisc): INR 3,0 fără factori de risc adiționali și 3,5 în prezența factorilor adiționali de risc pentru trombembolism.
- ***valve înalt trombogene*** (Lillehei–Kaster, Omniscience, Starr–Edwards): INR 3,5 fără factori de risc adiționali și 4,0 în prezența factorilor adiționali de risc pentru trombembolism.

Valvele biologice necesită anticoagulare doar pentru o perioadă limitată postoperator, timp în care liniile de sutură se endotelializează (Societatea Europeană de Cardiologie recomandă tratament anticoagulant 3 luni cu un INR țintă de 2,5, dar unele centre recomandă doar doze mici de aspirină 75–100 mg zilnic). Ulterior acest tratament poate fi apoi întrerupt dacă nu persistă un alt factor de risc pentru tromboembolism (ex. fibrilația atrială). În prezent nu există nicio indicație pentru folosirea anticoagulantelor orale directe (DOAC, direct oral anticoagulants) în cazul protezelor valvulare.

La auscultație zgomotele cardiace ale valvelor biologice sunt comparabile cu cele ale unei valve native. Zgomotele valvelor mecanice sunt în general mai puternice și se pot auzi atât la deschidere, cât și la închidere.

Complicații

Protezele valvulare prezintă risc de infecție. Endocardita pe proteză valvulară este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative, prevenția acesteia fiind piatra de temelie a managementului acestor pacienți. Educația pacienților referitor la profilaxia antibiotică este vitală și trebuie consolidată la fiecare control. Detalii despre profilaxia antibiotică indicată la pacienții supuși diferitelor tipuri de proceduri intervenționale sunt prezentate la pag. 161 și în **Cadranul 8.7**. Profilaxia suplimentară indicată la pacienții cu risc mai mare de endocardită este discutată la pag. 1106. Acest lucru trebuie avut în vedere la gestionarea unui pacient cu proteză valvulară și trebuie luate măsuri pentru a minimiza riscul de infecție. Funcționarea mecanismul de închidere-deschidere a valvei protetice poate fi întreruptă de vegetații, dar și de tromboză sau calcificări, putând rezulta fie stenoză, fie regurgitare. Proteza se poate detașa de inelul valvei, rezultând o ***regurgitare paraprotetică***. Dovada unei anomalii structurale poate fi detectată printr-o simplă auscultație, ecocardiografia rămânând investigația de prima linie pentru confirmare. Ecocardiografia transtoracică este o examinare neinvazivă, dar artefactele determinate de valvele mecanice fac evaluarea lor dificilă. Ecografia transesofagiană oferă secțiuni alternative și o rezoluție mai bună a imaginii, ceea ce o face investigația preferată atunci când este suspectată endocardita pe proteze valvulare.

Întreruperea tratamentului anticoagulant

Pentru intervențiile chirurgicale minore, inclusiv pentru extracții dentare și endoscopie diagnostică, anticoagularea nu trebuie întreruptă, deși INR țintă trebuie redus la 2,0. Puncția arterială este sigură la un INR sub 2,0, deși cateterismul prin abord radial poate fi efectuat la niveluri mai mari ale INR. Pentru procedurile chirurgicale majore, anticoagularea trebuie întreruptă cu 5 zile înaintea procedurii, iar tratamentul cu heparină nefracționată administrată intravenos sau heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutan trebuie inițiat atunci când INR este sub 2,0.

Sarcina și protezele valvulare

Tipurile de proteze valvulare utilizate la femeile aflate la vârsta fertilă sunt următoarele:

- ***Valvele biologice*** care sunt de preferat în timpul sarcinii, deoarece sunt mai puțin trombogene și nu necesită anticoagulare. Cu toate acestea, degradarea valvei la femeile aflate la vârsta fertilă s-a dovedit a fi de 50% la 10 ani și 90% la 15 ani. Prin urmare femeile cu o valvă biologică pot necesita reintervenție chirurgicală.
- ***Valvele mecanice*** care au o durabilitate excelentă, dar sunt trombogene și necesită anticoagulare cu warfarină pe toată durata vieții. Sarcina reprezinta un status hipercoagulant datorită creșterii nivelului de fibrinogen și a factorilor VII, VIII și X, a nivelurilor scăzute ale activității proteinei S, a hipertensiunii și a stazei venoase.

Sarcina la femeile cu o proteză valvulară mecanică este asociată cu creșterea mortalității materne (1–4%) din cauza riscului de tromboză valvulară, anticoagularea sigură la aceste paciente fiind complexă. Warfarina traversează bariera placentară și este asociată cu un risc de 5–12% de embriopatie în primul trimestru. De asemenea, warfarina are efect anticoagulant la făt, ceea ce poate duce la hemoragie intracraniană fetală spontană. Heparina nefracționată sau heparina cu greutate moleculară mică pot reprezenta opțiuni terapeutice în aceste cazuri, deoarece nu traversează placenta și nu cauzează embriopatii fetale. Totuși heparina nefracționată poate să nu ofere anticoagulare terapeutică consecventă în timpul sarcinii și există o incidență ridicată (25%) a trombozei valvulare. Heparina cu greutate moleculară mică oferă un efect anticoagulant mai consistent atunci când este administrată de două ori pe zi, cu ajustarea dozei pentru a menține nivelul anti-Xa de 0,8–1,2 U / mL la 4 ore după administrare.

Lecturi suplimentare

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38:2739–2791.
Lancellotti P, Vannan MA. Timing of Intervention in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020; 382:191–193
Nishimura RA, Holmes DR. Treatment after TAVR — discordance and clinical implications. *N Engl J Med* 2020; 382:193–194

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Endocardita infecțioasă este o infecție endovasculară a structurilor cardiovasculare, inclusiv a valvelor cardiace, endocardului atrial și ventricular, vaselor intratoracice mari și corpilor străini intracardiaci – proteze valvulare, sonde de stimulator cardiac și șunturi chirurgicale. Incidența anuală este de 6-7/100.000 în Marea Britanie și mai mare în țările în curs de dezvoltare. Fără tratament, mortalitatea se apropie de 100% și, chiar cu tratament, morbiditatea și mortalitatea sunt mari.

Etiologie

Endocardita este, de regulă, consecința a doi factori: prezența unui microorganism în torentul circulator și anomaliile endoteliului cardiac, care favorizează aderența și multiplicarea acestuia.

Bacteriemia poate fi datorată unor factori dependenți de pacient (igienă dentară deficitară, consum de droguri intravenoase, infecții de părți moi) sau poate fi asociată unor proceduri diagnostice sau terapeutice (tratamente stomatologice, cateterizare endovasculară, chirurgie cardiacă sau cardiostimulare permanentă).

Lezarea endocardului favorizează depunerea de plachete și fibrină, ceea ce permite aderența și multiplicarea microorganismelor, ducând la formarea de vegetații infectate. Afectarea valvulară generează fluxuri turbulente, iar jeturile de sânge anormale din defectele septale sau persistența de canal arterial cauzează leziuni ale endocardului. Valvele aortică și mitrală sunt cel mai frecvent afectate de endocardită; fac excepție consumatorii de droguri intravenoase, la care leziunile cordului drept sunt mai frecvente.

Microorganisme

Cele mai comune microorganisme și surse de infecție sunt cuprinse în **Fig. 30.89**.

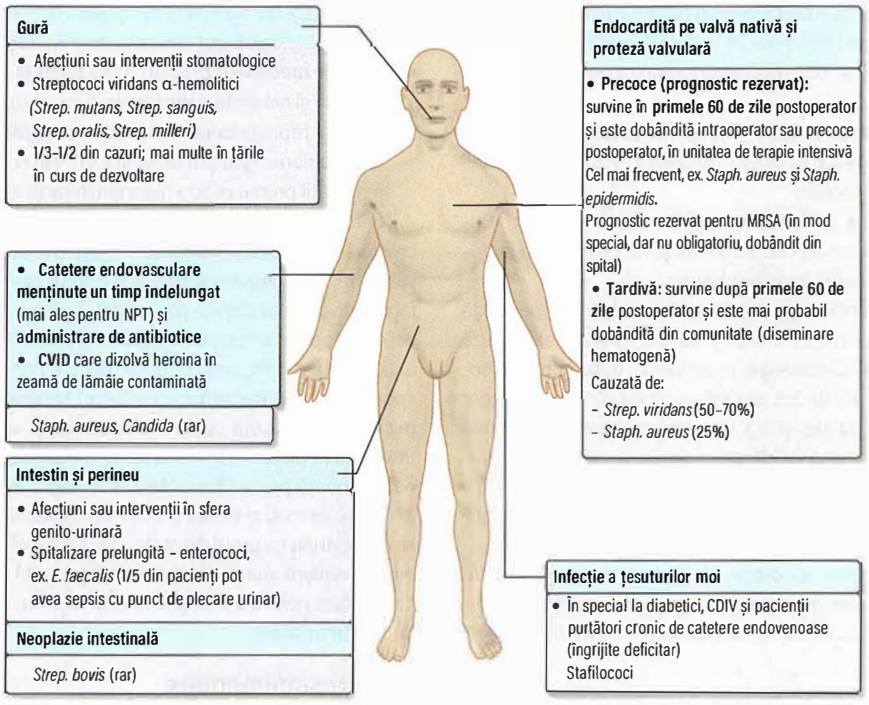


Fig. 30.89 Endocardita infecțioasă: etiologie și surse de infecție. CDIV, consumator de droguri intravenoase; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent; NPT, nutriție parenterală totală.

Cadranul 30.45 Criteriile Duke modificate[a]

Criterii majore

- Două hemoculturi pozitive cu izolarea unui microorganism tipic pentru endocardita infecțioasă în absența unei localizări primare (streptococi *viridans*, *Abiotrophia* species și *Granulicatella* species; *Streptococcus bovis*, bacterii din grupul HACEK[b], sau *Staphylococcus aureus* comunitar sau Enterococcus species) *sau*
- Hemoculturi persistent pozitive (izolarea aceluiași microorganism din hemoculturi recoltate la un interval de minimum 12 ore, în toate din 3 hemoculturi sau majoritatea din ≥4 hemoculturi, prima și ultima recolatate la interval de cel puțin o oră) *sau*
- Un test serologic de imunofluorescență pozitiv pentru febra Q cu anticorpi IgG de fază 1 în titru >1:800 *sau*
- Dovezi ecocardiografice de afectare endocardică:
  - masă intracardiacă cu mobilitate proprie pe valve sau structurile vecine, în calea jeturilor de regurgitare sau atașată materialelor prostetice, în absența altor explicații anatomice *sau*
  - un abces *sau*
- Dehiscență parțială de proteză nou documentată *sau*
- Regurgitare valvulară nou documentată

Criterii minore

- Factori predispozanți: leziune cardiacă predispozantă sau consum de droguri intravenoase
- Febră: temperatură ≥38°C
- Fenomene vasculare: embolii arteriale majore, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
- Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
- Dovezi microbiologice: hemocultură pozitivă, dar care nu întrunește caracteristicile unui criteriu major sau dovadă serologică a unei infecții cu un microorganism tipic pentru endocardită infecțioasă[c]
- Ecocardiografie: elemente sugestive de endocardită infecțioasă, dar care nu întrunesc criteriile majore menționate anterior

[a]Diagnosticul de endocardită infecțioasă este cert atunci când: (1) se izolează un microorganism într-o cultură din vegetație, material embolic sau abces intracardiac; (2) endocardita activă este confirmată prin examenul histologic al vegetației sau abcesului intracardiac; (3) sunt întrunite două criterii majore, unul major și trei minore, sau cinci criterii minore. [b]Grupul HACEK include *Haemophilus species, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*. [c]Sunt excluse din acest criteriu hemoculturile izolate pozitive pentru stafilococi coagulazo-negativi sau alte microorganisme care NU cauzează endocardite. Bacteriile care cauzează endocardite și sunt detectabile prin teste serologice includ *Brucella, Coxiella burnetii, Chlamydia, Legionella* și *Bartonella* species.
(După Raoult D, Abbara S, Jassal DS et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2007. A 53-year-old man with a prosthetic aortic valve and recent onset of fatigue, dyspnea, weight loss, and sweats. N Engl J Med *2007; 356:715. ©2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)*

Cauze rare

Includ microorganismele din grupul HACEK, care se asociază cu o evoluție insidioasă (**Cadranul 30.45**).

Endocardita cu hemoculturi negative

Reprezintă aproximativ 5–10% din cazurile de endocardită. Cel mai frecvent, cauza este terapia prealabilă cu antibiotice (anamneza corectă este esențială), dar, în unele cazuri, se datorează unor bacterii fastidioase, care nu cresc pe medii de cultură uzuale. Acestea includ *Coxiella burnetii* (agentul etiologic al febrei Q), *Chlamydia* species, *Bartonella* species (microorganisme care cauzează febra de tranșee și boala zgârieturii de pisică) și *Legionella*.

Tablou clinic

Prezentarea clinică în endocardita infecțioasă (**Cadranul 30.46**) depinde de microorganism și de prezența afecțiunilor cardiace predispozante. Endocardita infecțioasă poate avea o evoluție acută, fulminantă sau, din contră, cronică sau subacută, cu subfebrilități și simptome nonspecifice. Pentru a identifica pacienții cu endocardită infecțioasă,

Cadranul 30.46 Caracteristici clinice ale endocarditei infecțioase

Caracteristici clinice	Aproximativ %
Generale	
Stare generală alterată	95
Degete hipocratice	10
Cardiace	
Suflu	90
Insuficiență cardiacă	50
Artralgii	25
Pirexie	90
Leziuni cutanate	
Noduli Osler	15
Hemoragii în aşchie	10
Leziuni Janeway	5
Peteşii	50
Ochi	
Pete Roth	5
Hemoragii conjunctivale în aşchie	Rare
Splenomegalie	40
Neurologice	
Emboli cerebrali	20
Anevrisme micotice	10
Renale	
Hematurie	70

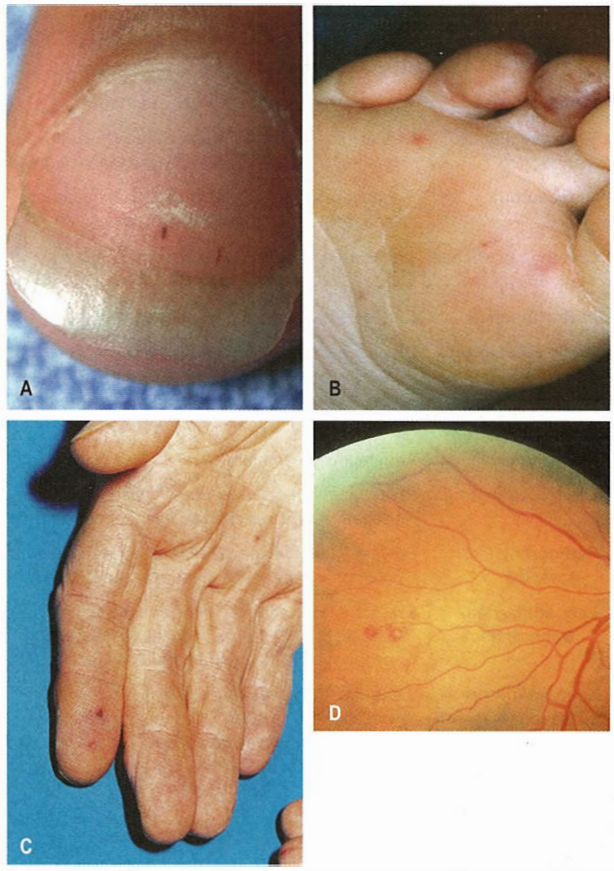


Fig. 30.90 Endocardita infecțioasă. (A) Hemoragii în aşchie. (B) Leziuni Janeway. (C) Noduli Osler. (D) Pete Roth. (*A, B din Moser DK, Riegel B.* Cardiac Nursing. *Philadelphia: Saunders; 2007, p. 1127, cu permisiunea Elsevier. C din Forbes CD, Jackson WF.* Color Atlas and Text of Clinical Medicine, *3rd edn. St Louis: Mosby; 2003, p. 232; © Elsevier. D. prin amabilitatea profesorului Ian Constable.*)

trebuie să existe indice înalt de suspiciune clinică, iar medicul trebuie să fie receptiv la anumite criterii de alarmă.

Suspiciune clinică înaltă

- Leziune valvulară nouă sau suflu (de regurgitare) nou-depistat.
- Evenimente embolice de cauză necunoscută.
- Sepsis cu punct de plecare necunoscut.
- Hematurie, glomerulonefrită și suspiciune de infarct renal.
- „Febră" plus:
  - Material prostetic intracardiac
  - Alți factori predispozanți pentru endocardită infecțioasă, ex. consum de droguri intravenoase
  - Aritmii ventriculare sau tulburări de conducere nou documentate
  - Prima manifestare a insuficienței cardiace congestive
  - Hemoculturi pozitive (cu microorganisme tipice)
  - Leziuni cutanate (Osler, Janeway) sau oculare (Roth) (**Fig. 30.90**)
  - Abcese periferice (renale, splenice, spinale) cu punct de plecare necunoscut
  - Factori predispozanți sau proceduri diagnostice/terapeutice recente cu potențial de bacteriemie semnificativă.

Suspiciune clinică joasă

- Febră fără cele de mai sus.

Diagnostic

Criteriile Duke modificate sunt folosite pentru diagnosticul clinic al endocarditei infecțioase (vezi **Cadranul 30.45**).

Investigații paraclinice

Diagnosticul de endocardită infecțioasă se bazează în special pe hemoculturi și ecocardiografie, efectuate pentru a identifica microorganismul, pentru a asigura terapia adecvată și pentru a evalua răspunsul pacientului la aceasta. (**Cadranul 30.47**). Ecocardiografia este o tehnică extrem de utilă atunci când este folosită corespunzător, dar nu este un test de screening adecvat pentru pacienții cu probabilitate redusă pretest care prezintă doar febră sau au o singură hemocultură pozitivă. O ecocardiografie negativă nu exclude diagnosticul de endocardită, iar ecocardiografia transesofagiană și PET-CT pot deveni utile, mai ales dacă se suspectează endocardită pe proteză valvulară.

Tratament

Având în vedere localizarea infecției, de cele mai multe ori se recomandă tratament antibiotic prelungit. Combinațiile de antibiotice pot avea efect sinergic și scad riscul de apariție a rezistenței la antibiotice. Hemoculturile trebuie recoltate înainte de a iniția terapia antibiotică empirică (fără a întârzia începerea tratamentului la pacienții instabili). Tratamentul cu antibiotice se va administra timp de 4–6 săptămâni. Schemele terapeutice tipice sunt prezentate în **Cadranul 30.48**, dar terapia specifică trebuie inițiată după consult de specialitate (microbiologie), în funcție de microorganismele izolate și de sensibilitatea acestora la antibiotice. Nivelurile serice de gentamicină și vancomicină trebuie monitorizate pentru a asigura terapia adecvată și a preveni toxicitatea. La pacienții alergici la penicilină, se pot administra

Cadranul 30.47 Explorări și rezultate în endocardită

Explorare	Rezultate și observații
Hemoculturi	Trei seturi din locuri de puncție diferite
Teste serologice	De luat în considerare în cazul culturilor negative – pentru *Coxiella, Bartonella, Legionella, Chlamydia*
Hemoculturi	Hemoglobină scăzută, leucocitoză, creșterea sau scăderea numărului de trombocite
Creatinina serică și electroliți	Creșterea nivelurilor de uree și creatinină
Probe hepatice	Creșterea nivelurilor de fosfatază alcalină
Probe inflamatorii	Creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și a nivelurilor de proteină C reactivă (PCR – scade ca răspuns la terapia antibiotică și crește din nou în recăderi)
Urină	Proteinurie și hematurie
Electrocardiogramă	Prelungirea intervalului PR și alte tulburări de conducere – asociate cu abcesele rădăcinii aortice
Radiografia toracică	Edem pulmonar în afectarea cordului stâng, embolii pulmonare/abcese în afectarea cordului drept
Ecocardiografie transtoracică	Explorare imagistică de primă linie cu sensibilitate de 60–75%; pune în evidență vegetații, disfuncție valvulară și ventriculară, abcese
Ecocardiografie transesofagiană	Explorare imagistică de a doua linie cu sensibilitate (>90%) și specificitate mai mari; utilă pentru suspiciunea de abces al rădăcinii aortice și esențială în endocardita pe proteză

Cadranul 30.48 Antibioticele în endocardită[a]

Situația clinică	Regim antibiotic sugerat[b,c,d]
Criterii clinice de endocardită, hemoculturi în lucru, fără suspiciune de infecție cu stafilococi	Penicilină 1,2 g la fiecare 4 ore, gentamicină 80 mg la fiecare 12 ore
Suspiciune de endocardită stafilococică (consumator de droguri intravenoase, dispozitive intracardiace sau chirurgie cardiacă recent, infecție acută)	Vancomicină 1 g la fiecare 12 ore, gentamicină 80–120 mg la fiecare 8 ore
Endocardită streptococică (penicilin-sensibilă)	Penicilină 1,2 g la fiecare 4 ore, gentamicină 80 mg la fiecare 12 ore
Endocardită enterococică (fără rezistență înaltă la gentamicină)	Ampicilină/amoxicilină 2 g la fiecare 4 ore, gentamicină 80 mg la fiecare 12 ore
Endocardita stafilococică[e]	Vancomicină 1 g la fiecare 12 ore sau Flucloxacilină 2 g la fiecare 4 ore sau Benzilpenicilină 1,2 g la ficare 4 ore *plus* Gentamicină 80–120 mg la fiecare 8 ore

[a]Adaptat după ghidurile Societății Britanice de Chimioterapie Antibiotică (BSAC). [b]Alegerea terapiei optime trebuie făcută în strânsă colaborare cu departamentele de microbiologie/boli infecțioase. Toate antibioticele se administrează i.v. [c]Monitorizarea nivelurilor de vancomicină și gentamicină, cu ajustarea dozelor dacă este necesar. [d]Alegerea antibioticelor antistafilococice depinde de sensibilitatea lor. [e]MRSA poate determina afectare valvulară.

antibiotice glicopeptidice – vancomicină sau teicoplanină. Totuși, penicilinele sunt fundamentale în tratamentul endocarditei bacteriene și, de aceea, alergia la penicilină poate pune probleme serioase în alegerea schemei terapeutice. Este foarte importantă investigarea caracterului alergiei pentru ca pacientul să nu fie privat inutil de antibioticul adecvat. Șocul anafilactic are altă pondere în alegerea antibioticului comparativ cu un simplu disconfort gastro-intestinal.

Febra persistentă

Majoritatea pacienților cu endocardită infecțioasă răspund în primele 48 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic adecvat prin cedarea febrei, regresia probelor inflamatorii și ameliorarea simptomelor sistemice de infecție. Absența acestui răspuns nu trebuie ignorată. Următoarele aspecte trebuie luate în considerare:

- Extensia leziunii paravalvular și formarea unui potențial abces
- Reacție adversă la medicamente (febra ar trebui să cedeze după întreruperea administrării)
- Infecție nosocomială (ex. de la locul de puncție venoasă sau infecție urinară)
- Embolie pulmonară (secundară endocarditei cordului drept sau spitalizării prelungite).

În aceste situații, cauza febrei trebuie căutată și este necesar să se recolteze probe pentru culturi din toate zonele posibile. Schimbarea schemelor sau a dozelor de antibiotice administrate empiric trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care există hemoculturi pozitive sau se suspectează o reacție adversă la medicamente. Instalarea rezistenței la antibiotice este rară. Se recomandă colaborarea strânsă cu departamentul de microbiologie și solicitarea consultului de chirurgie cardio-vasculară.

Chirurgie

Decizia privind intervenția chirurgicală la pacienții cu endocardită infecțioasă trebuie luată de comun acord de către cardiolog și chirurgul cardio-vascular, ținând cont de particularitățile pacientului (vârstă, comorbidități non-cardiace, prezența materialelor prostetice sau insuficienței cardiace) și ale bolii (agent etiologic, dimensiunile vegetației, extensia paravalvulară a infecției și embolizarea sistemică).

Prevenție

În 2015, Societatea Europeană de Cardiologie a publicat ghidul dedicat endocarditei infecțioase. Autorii au identificat trei grupe de pacienți cu risc major pentru a dezvolta endocardită infecțioasă și complicații asociate acesteia:

- pacienții cu proteze valvulare (inclusiv implantate transcateter) sau cu materiale intracardiace utilizate pentru reparare valvulară
- pacienți cu endocardită infecțioasă în antecedente
- pacienți cu boli cardiace congenitale cianogene necorectate sau care au șunturi paliative. Pacienții care au beneficiat de corecția chirugicală completă a acestora au risc crescut în primele 6 luni postoperator.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă ca acești pacienți să primească profilaxie cu antibiotice în timpul procedurilor cu risc crescut, respectiv proceduri stomatologice care implică manipularea gingiei, a regiunii periapicale a dinților sau perforarea mucoasei orale. (Asociația Americană de Cardiologie consideră că și pacienții cu transplant cardiac și boală valvulară trebuie considerați cu risc înalt).

Societatea Europeană de Cardiologie oferă și alte recomandări aplicabile tuturor pacienților cu boală valvulară, inclusiv celor din categoria cu riscul cel mai înalt, respectiv:

- consulturi stomatologice periodice (la fiecare 6 luni pentru categoria cu riscul cel mai înalt, 12 luni pentru ceilalți pacienți)
- dezinfectarea rănilor și eradicarea portajului cronic bacterian (cutanat, urinar)
- asanarea focarelor infecțioase prin tratament antibiotic
- interzicerea auto-medicației cu antibiotice
- controlul strict al infecțiilor în timpul procedurilor cu risc
- evitarea *piercing-urilor* și tatuajelor

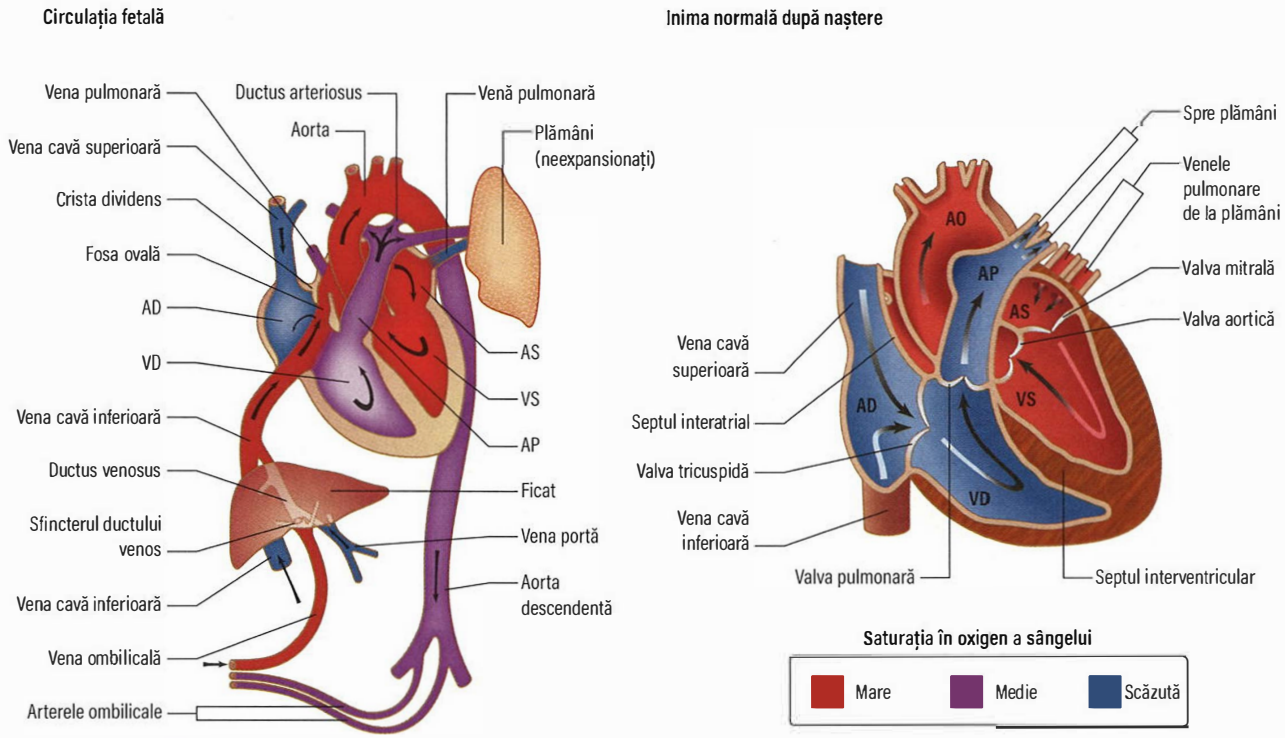


Fig. 30.91 Anatomia circulației. AD, atriul drept; AO, aorta; AP, artera pulmonară; AS, atriul sâng; VD, ventriculul drept; VS, ventriculul stâng.

- utilizare limitată a cateterelor de perfuzie, utilizarea preferențială a abordului venos periferic față de cateterele venoase centrale; cateterele periferice trebuie schimbate la 3–4 zile.

Lecturi suplimentare

Duval Z, Hoen B. Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate. *Lancet* 2015; 385:1164–1165.
Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36:3075–3128.
Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368:1425–1433.
Thornhill MH. Impact of the NICE guidelines recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *Br Med J* 2011; 342:2392.

BOLILE CARDIACE CONGENITALE

Circulația fetală

Sângele oxigenat și nutrienții sunt transportate la făt prin intermediul placentei și al venei ombilicale (**Fig. 30.91**). Jumătate din cantitatea de sânge este direcționată prin ductul venos fetal spre vena cavă inferioară; cealaltă jumătate pătrunde în ficat. Prin vena cavă inferioară, sângele ajunge în atriul drept. La făt, există o comunicare între atriul drept și cel stâng (foramen ovale) și cea mai mare parte a sângelui trece din atriul drept în atriul stâng, scurtcircuitând circulația pulmonară. Acest sânge ajunge în ventriculul stâng și este ejectat prin aortă spre organismul fetal. O parte din sânge trece din aortă prin arterele iliace interne spre arterele ombilicale și reintră în placentă, unde dioxidul de carbon și alți produși reziduali ai fătului sunt preluați și transferați în sângele matern.

O parte a sângelui din atriul drept nu ajunge în atriul stâng, ci ajunge în ventriculul drept și este ejectat în artera pulmonară. La făt există o conexiune între artera pumonară și aortă, canalul arterial, prin care este preluat mare parte din sânge pentru a nu ajunge la plămâni. Odată cu prima respirație după naștere, plămânii se expansionează, scade rezistența vasculară pulmonară, o cantitate mai mare de sânge trece din atriul drept în ventriculul drept și artera pulmonară, și sângele oxigenat este transportat înapoi la atriul stâng prin venele pulmonare. Scăderea presiunii în atriul drept și relativa creștere a presiunii în atriul stâng determină închiderea foramen ovale.

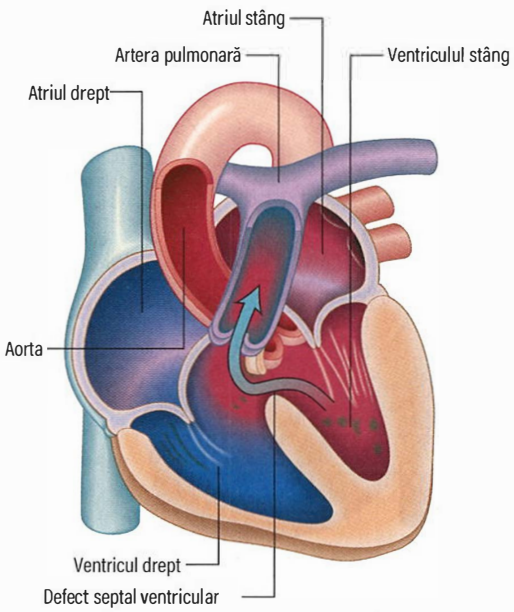
Canalul arterial se închide de obicei în primele 1–2 zile după naștere, separând complet sistemele circulatorii drept și stâng. Vena ombilicală și ductul venos se închid la 2–5 zile după naștere, rămânând sub forma ligamentului rotund (ligamentum teres) și, respectiv, a ligamentului venos al ficatului.

Bolile cardiace congenitale la adulți

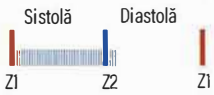
Malformațiile cardiace sunt cele mai frecvente dintre defectele la naștere și afectează aproximativ 1% din nou-născuții din Marea Britanie. Datorită îmbunătățirii managementului medical și chirurgical, majoritatea celor născuți cu boli cardiace congenitale supraviețuiesc până la vârste avansate, formându-și familii și ducând o viață activă. Pacienții cu boli cardiace congenitale au nevoie de îngrijire multidisciplinară, având în vedere că mulți necesită intervenții ulterioare, chirurgicale și de electrofiziologie în viața de adult. În Marea Britanie, majoritatea acestor pacienți vor fi evaluați periodic, în funcție de necesitatea clinică, în centre de specialitate dedicate; totuși, non-specialiștii urmăresc frecvent acești pacienți în spitale locale, astfel încât toți medicii ar trebui să înțeleagă malformațiile cardiace congenitale.

Defectul septal ventricular

Defectul septal ventricular (DSV) este cea mai comună malformație cardiacă congenitală. Consecințele hemodinamice ale DSV sunt dependente de dimensiunea defectului și a șuntului rezidual. Într-o inimă fără alte



Zgomote cardiace și sufluri



Suflu pansistolic aspru audibil parasternal stâng, însoțit de freamăt sistolic ± pulsație parasternală stângă
Posibil semne de hipertensiune pulmonară

Fiziopatologie

- Șunt stânga-dreapta
- Când ventriculul stâng se contractă, ejectează o parte a sângelui în aortă și o parte prin defectul septal ventricular în ventriculul drept și artera pulmonară
- **DSV mici** („boala Roger"): suflu sistolic intens și uneori lung
- **DSV medii:** suflu pansistolic intens, aspru
- **DSV mari:** cauzează hipertensiune pulmonară și poate să apară un suflu sistolic slab de sindrom Eisenmenger

Fig. 30.92 Defectul septal ventricular (DSV). Fiziopatologie și auscultație.

defecte structurale, presiunea ventriculară stângă este mai mare decât cea dreaptă și șuntul prin DSV va fi de la stânga la dreapta (**Fig. 30.92**).

- În cazul defectelor mici velocitatea șuntului este mare și volumul efectiv care șuntează prin defect este mic, fără consecințe hemodinamice.
- În cazul defectelor mai mari șuntul, care este direcționat spre tractul de ejecție al ventriculului drept și circulația pulmonară și apoi înapoi spre cavitățile stângi, poate duce la dilatarea ***atriului stâng și a ventriculului stâng***, aceasta fiind o indicație de intervenție sau corecție.
- În cazul defectelor mari, non-restrictive, un volum mare de sânge ajunge în circulația pulmonară, ducând la remodelarea vascularizației pulmonare și hipertensiune pulmonară. Când presiunea ventriculară dreaptă devine suprasistemică (mai mare decât cea stângă), șuntul sângelui se inversează – de la dreapta la stânga, sângele neoxigenat trecând în circulația sistemică și cauzând cianoză. Acest fenomen este cunoscut sub numele de ***Sindrom Eisenmenger***.

Tablou clinic

- ***DSV restrictiv*** („boala Roger") este de cele mai multe ori descoperit accidental deoarece pacienții sunt asimptomatici. Aceste defecte sunt asociate cu un suflu pansistolic intens. Majoritatea se închid spontan până la vârsta de 10 ani.
- ***DSV largi (non-restrictive)*** se prezintă de obicei cu simptome de insuficiență cardiacă în copilărie și pot duce la hipertensiune pulmonară și sindrom Eisenmenger. Pe măsură ce presiunile se egalizează, suflul scade în intensitate. După ce apare sindromul Eisenmenger, pacienții prezintă cianoză și degete hipocratice (clubbing).

Investigații și tratament

Un DSV mic nu determină modificări decelabile radiologic sau ECG. Acesta este frecvent un diagnostic clinic și ecocardiografia este utilizată pentru confirmarea DSV și evaluarea dilatării cavităților cardiace drepte. Dacă aceasta lipsește, leziunile sunt tratate conservator și singurul risc este riscul crescut de endarterită sau endocardită.

În cazul defectelor mai largi, ecocardiografia este utilizată pentru evaluarea dimensiunii și localizării DSV și a consecințelor hemodinamice. DSV pot să fie localizate imediat sub valvele aortică și pulmonară, sau în septul perimembranos sau muscular. Opțiunile intervenționale sunt corecția chirurgicală sau închiderea cu dispozitiv. Închiderea defectului (chirurgicală sau intervențională) este propusă pentru șunturile semnificative care cauzează dilatare atrială și ventriculară stângă, în absența hipertensiunii pulmonare ireversibile.

Defectul septal atrial

Diagnosticul de defect septal atrial (DSA) se face cel mai frecvent la vârsta adultă deoarece pacienții rămân asimptomatici în timpul copilăriei și semnele clinice pot fi discrete.

Există trei tipuri frecvente de DSA (**Fig. 30.93**):

- ***Tip ostium secundum*** (cel mai frecvent): localizat la mijlocul septului (fossa ovalis).
- ***Tip sinus venos:*** localizat în partea superioară a septului lângă orificiul de vărsare al venei cave superioare (defect de tip sinus venos superior) sau în partea inferioară a septului lângă orificiul de deschidere al venei cave inferioare (defect de tip sinus venos inferior).
- ***Tip ostium primum (septal atrioventricular)*** (15%): localizat în porțiunea inferioară a septului interatrial la nivelul, și implicând frecvent, valvele atrioventriculare.

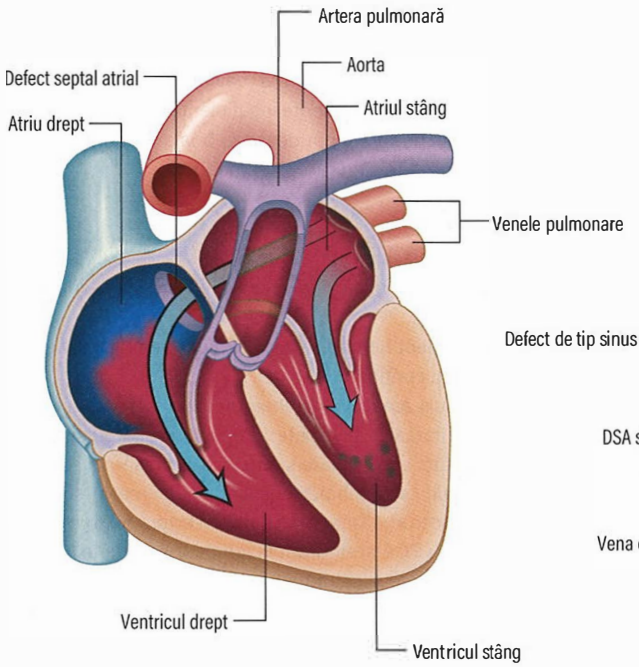
Un DSA cu șunt stânga-dreapta semnificativ determină supraîncărcarea de volum a cavităților drepte și dilatare atrială și ventriculară stângă. Aceasta poate cauza aritmii, care sunt frecvent motivul prezentării, alături de dispnee și intoleranță la efort. Presiunea pulmonară este crescută datorită debitului sangvin crescut prin vasele pulmonare, dar boala vasculară pulmonară semnificativă apare la mai puțin de 5% dintre pacienți.

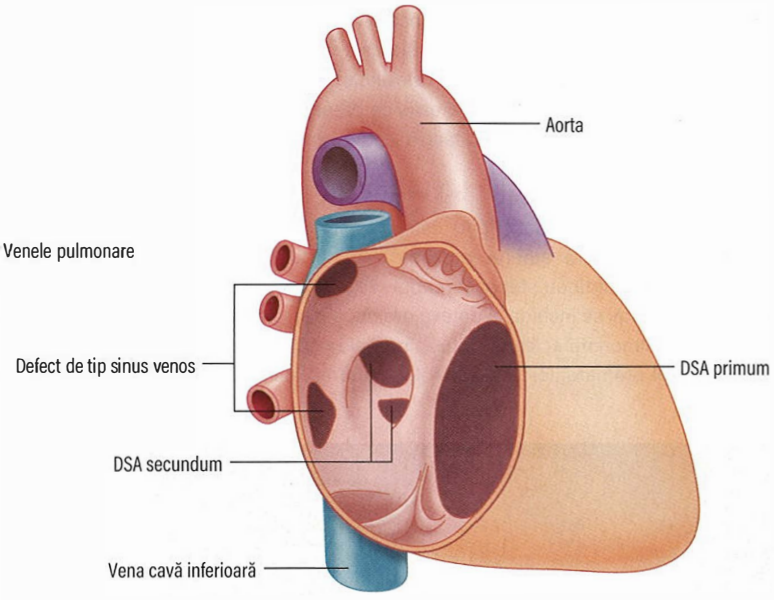
Tablou clinic

Semnele clinice la un pacient cu DSA și șunt semnificativ pot fi un suflu sistolic datorat fluxului sangvin crescut prin valva pulmonară și un zgomot 2 dedublat fix (**Fig. 30.93**).

Investigații și tratament

- ***Radiografia toracică*** poate evidenția artere pulmonare dilatate și cardiomegalie datorită dilatării cavităților cardiace drepte.
- ***ECG-ul*** poate arăta bloc de ramură dreaptă și deviere axială dreaptă. Unii pacienți cu diagnostic tardiv pot prezenta aritmii.
- ***Ecocardiografia*** este utilizată pentru confirmarea diagnosticului; pune în evidență defectul de la nivel septal. Direcția șuntului este evaluată prin Doppler color. Atriul și ventriculul drept sunt evalu-





Fiziopatologie

- Șunt stânga-dreapta prin defectul de la nivelul septului interatrial
- Dilatarea arterei pulmonare datorită șuntului
- Suflul este produs de fluxul crescut prin valva pulmonară și de volumul bătaie crescut

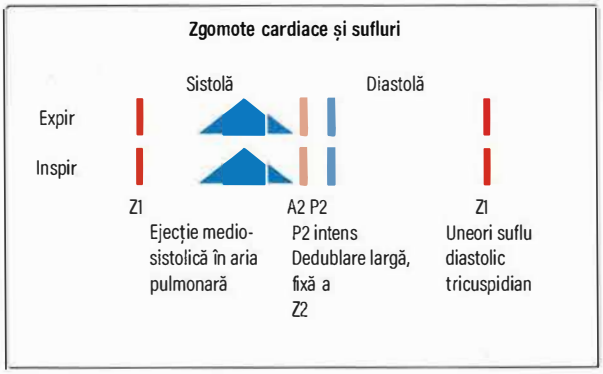


Fig. 30.93 **Defectul septal atrial (DSA).** Fiziopatologie și auscultație.

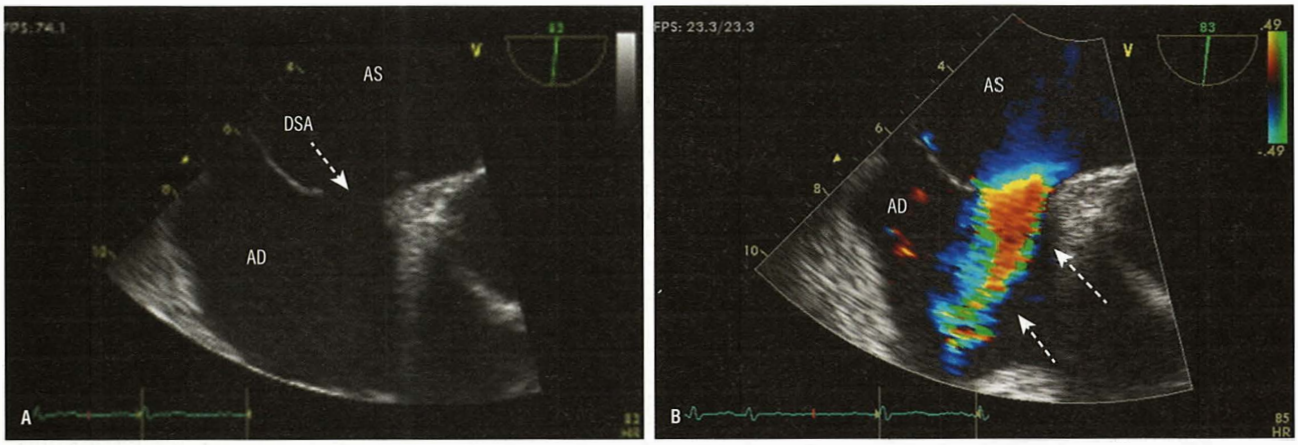


Fig. 30.94 **Defect septal atrial tip ostium secundum (DSA, săgeată) la o pacientă tânără.** (A) Defectul este arătat în ecocardiografie bidimensională secțiune subcostală patru camere. (B) Doppler-ul color poate demonstra șuntul stânga-dreapta. AD, atriul drept; AS, atriul stâng.

ate din punct de vedere al dilatării și se măsoară presiunea pulmonară. Este importantă, de asemenea, și evaluarea cavităților stângi, deoarece dacă există o patologie importantă a ventriculului stâng sau a valvei mitrale, acestea trebuie luate în considerare pentru deciderea momentului și modalității de închidere a defectului. (**Fig. 30.94**). Ecografia transesofagiană poate fi utilă dacă imaginile transtoracice nu sunt clare, și ghidează închiderea cu dispozitiv a DSA.

- ***IRM-ul și CT-ul*** sunt utile pentru evaluarea drenajului venos pulmonar aberant și confirmarea defectelor de tip sinus venos.

Închiderea DSA este indicată dacă există un șunt stânga-dreapta semnificativ care cauzează dilatare atrială și ventriculară dreaptă, cu

rezistențe vasculare pulmonare și saturații în oxigen normale. Defectele de tip ostium secundum pot fi frecvent închise intervențional prin dispozitive dacă defectul nu este prea mare și există margini adecvate ale țesutului septal atrial (**Fig. 30.95**). Toate celelalte tipuri de DSA se închid chirurgical, iar dacă asociază și o anomalie de drenaj venos pulmonar, acesta este redirecționat spre atriul stâng în cadrul aceleiași proceduri.

Persistența de canal arterial

Persistența de canal arterial (PCA) este o comunicare persistentă între artera pulmonară stângă proximală și aorta descendentă, cauzând un șunt continuu stânga-dreapta (**Fig. 30.96**). În mod normal, canalul arterial se închide la câteva ore după naștere ca răspuns la rezistența pulmonară scăzută; totuși, în unele cazuri (în mod particular în cazul prematurilor și al rubeolei materne), canalul rămâne patent. Se administrează indometacin (inhibitor de prostaglandine) pentru a stimula închiderea canalului. Mărimea șuntului depinde de dimensiunea canalului și de diferența de presiune între arterele pulmonare și aortă. Dacă șuntul stânga-dreapta este semnificativ, va cauza supraîncărcare de volum a cavităților stângi. Pacienții cu defecte nerestrictive pot prezenta insuficiență cardiacă congestivă în mica copilările și, netratați, pot dezvolta boală vasculară pulmonară; în timp, ei vor dezvolta sindrom Eisenmenger.

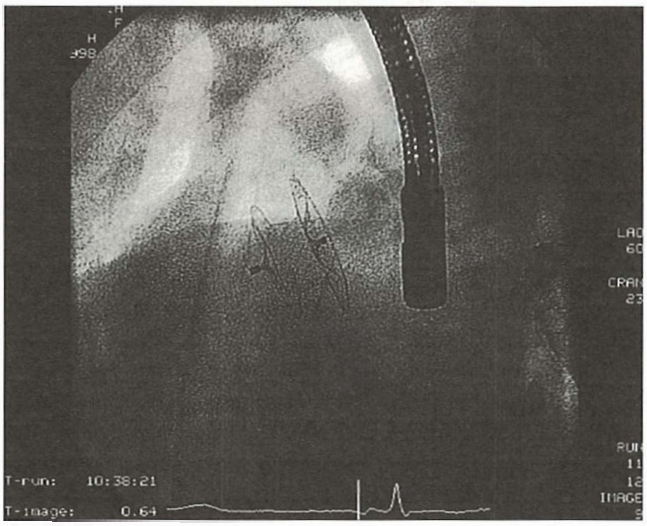


Fig. 30.95 Aspectul angiografic al unui dispozitiv de închidere pentru defectul septal atrial (DSA) în poziție finală. Dispozitivul acopera DSA și se fixează de suprafețele stângă și dreaptă ale septului interatrial, blocând fluxul. Obiectul metalic din imagine este capătul distal al unei sonde de ecocardiografie transesofagiană. (*Prin amabilitatea Dr. D Ward, St George's, University of London.*)

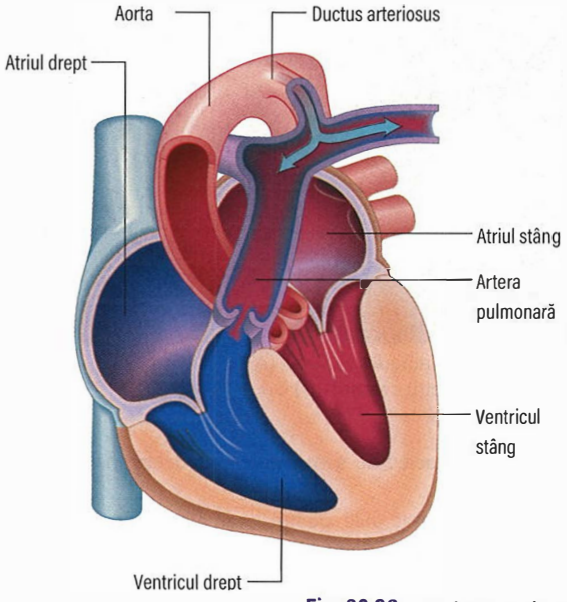
Tablou clinic

La adulți, PCA se clasifică în:

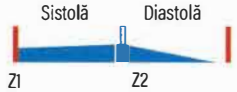
- ***Silențioasă:*** PCA mică, fără suflu – descoperire incidentală la ecocardiografie.
- ***Mică:*** fără impact hemodinamic sau șunt semnificativ, dar cu suflu sistolic sau continuu.
- ***Moderată:*** puls amplu (presiunea pulsului crescută) și suflu continuu care iradiază în spate; deplasarea impulsului apexian datorită dilatării ventriculare stângi și a suprasarcinii de volum.
- ***Mare:*** la adulți apare hipertensiunea pulmonară; suflul dispare frecvent datorită egalizării presiunilor în artera pulmonară și aortă. La pacienții cu PCA și sindrom Eisenmenger degetele hipocratice pot fi mai evidente și saturațiile la nivelul degetelor de la picioare mai mici decât la mâini.

Investigații și tratament

- ***Radiografia toracică*** la un adult cu șunt stânga-dreapta semnificativ va evidenția artere pulmonare dilatate și index cardiotoracic crescut (dilatare ventriculară stângă).
- ***ECG-ul*** poate demonstra afectarea atriului stâng (unde P largi) și complexe QRS cu voltaj crescut datorită supraîncărcării ventriculului stâng. Dacă există deviere axială dreaptă și undă R înaltă în V1, aceasta poate semnifica prezența sindromului Eisenmenger.
- ***Ecocardiografia*** Doppler color și continuu a arterei pulmonare proximal poate evidenția prezența șuntului. Ecocardiografia poate evidenția atriul și ventriculul stâng dilatate dacă există un șunt stânga-dreapta semnificativ. Poate fi evaluată presiunea pulmonară. Dacă există hipertensiune pulmonară, ventriculul drept poate fi hipertrofiat.
- ***Cateterismul cardiac drept*** poate fi necesar la adultul diagnosticat cu PCA și presiune pulmonară crescută semnificativ pentru a estima mărimea șuntului și rezistența vasculară pulmonară.



Zgomote cardiace și sufluri



Suflu continuu „de mașinărie" cel mai bine audibil subclavicular stâng în primul spațiu intercostal sau la nivelul primei coaste
Frecvent se poate palpa un freamăt

Fiziopatologie

- Șunt stânga-dreapta
- O parte din sângele din aortă trece prin canalul arterial și ajunge în artera pulmonară
- Suflul este produs de șuntul turbulent aortă-artera pulmonară atât în sistolă cât și în diastolă
- Dilatarea arterei pulmonare, atriului stâng și ventriculul stâng
- Pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea pulmonară (sindromul Eisenmenger), suflul devine mai slab, poate să fie limitat în sistolă sau poate chiar să dispară, cauzând cianoză centrală

Fig. 30.96 Persistența de canal arterial (PCA). Fiziopatologie și auscultație.

Speranța de viață este normală în cazul PCA silențios și la pacienții cu închidere corectă și la timp a PCA. Indicațiile pentru intervenție (de obicei prin implantarea percutană a unui dispozitiv) includ dilatarea ventriculului stâng cu șunt semnificativ și fără afectare vasculară pulmonară semnificativă (evaluată prin măsurarea rezistenței vasculare pulmonare prin cateterism drept). Defectele mici predispun la endarterită și închiderea cu dispozitiv ar trebui luată în considerare dacă nu sunt silențioase din punct de vedere clinic.

Coarctația de aortă

Coarctația de aortă reprezintă îngustarea aortei la nivelul, sau imediat distal de inserția canalului arterial (distal de originea arterei subclavii stângi; **Fig. 30.97**). Rar, aceasta poate să fie proximal de artera subclavie stângă. În 80% din cazuri, valva aortică este bicuspidă. Există o asociere cu anevrisme ale poligonului lui Willis (în aproximativ 10% din cazuri). Îngustarea severă a aortei favorizează formarea circulației arteriale colaterale implicând arterele intercostale.

Coarctația de aortă poate fi asimptomatică timp de mulți ani. Adulții cu coarctație nediagnosticată pot prezenta hipertensiune, cefalee, epistaxis și, în coarctațiile severe, pot fi prezente ***claudicația intermitentă*** și picioarele reci.

Tablou clinic

Examenul clinic la pacienții cu coarctație semnificativă relevă hipertensiune la nivelul membrelor superioare și pulsuri slabe, întârziate (întârziere radio-femurală) la nivelul membrelor inferioare. Dacă coarctația de aortă este localizată proximal de artera subclavie stângă, pulsul radial va fi asincron la cele două membre superioare și frecvent, arcul aortic este hipoplazic și presiunea arterială este mai mare la brațul drept decât la cel stâng. Pentru zgomotele cardiace și suflurile în coarctația de aortă, vezi **Fig. 30.97**. Pacienții operați pentru corecția coarctației pot avea o cicatrice de toracotomie.

Investigații și tratament

- ***Radiografia toracică*** poate evidenția o aortă dilatată cu indentație la nivelul coarctației. Această modificare în conturul aortic în mediastinul superior stâng are forma numărului 3, aspect cunoscut ca „semnul lui 3". La adulți, arterele intercostale colaterale tortuoase și dilatate pot cauza incizuri costale.
- ***ECG-ul*** poate evidenția hipertrofie ventriculară stângă.
- ***Ecocardiografia*** arcului aortic în fereastra suprasternală poate fi dificilă la adult dar poate demonstra turbulența fluxului în aorta descendentă. Examinarea Doppler continuu a aortei descendente în cazul coarctației semnificative va evidenția un flux de velocitate crescută cu scădere lentă a velocității în diastolă (coadă diastolică) datorită obstrucției.
- ***CT-ul și IRM-ul*** (**Fig. 30.98**) demonstrează coarctația și proximitatea de originea ramurilor aortei, care trebuie luată în considerare în vederea intervenției. IRM-ul este preferat pentru urmărire, deoarce nu folosește radiații. Dacă valva aortică este bicuspă, este importată obținerea imaginilor aortei ascendente pentru aortopatia asociată.

Intervenție/corecție

Intervenția este indicată dacă există un gradient peak-to-peak la nivelul coarctației de mai mult de 20 mmHg măsurat prin cateterism cardiac sau dacă există o îngustare a lumenului cu mai mult de 50% asociind hipertensiune arterială sau hipertrofie ventriculară stângă. Dacă există colateralizare semnificativă, s-ar putea ca gradientul să fie minim chiar în cazul unei coarctații semnificative. La nou-născuți, coarctația se tratează chirurgical. La copiii mai mari și la adulți, dilatarea cu balon și stentarea este opțiunea preferată. Dilatarea cu balon este preferată în cazul re-coarctării.

Tetralogia Fallot

Tetralogia Fallot (**Fig. 30.99**) cuprinde:

- DSV mare, mal-aliniat
- aorta călare pe sept
- obstrucția tractului de ejecție al ventriculului drept
- hipertrofie ventriculară dreaptă.

Termenul de tetralogie Fallot cuprinde un spectru de boli: unii pacienți vor avea doar o stenoză pulmonară ușoară, în timp ce la extrema cea mai severă se află atrezia pulmonară în care și vascularizația pulmonară se poate dezvolta anormal. Simptomele depind de gradul stenozei pulmonare, dar majoritatea pacienților cu tetralogie prezintă simptome în copilărie. În mica copilărie, cianoza apare de obicei datorită presiunilor crescute în cavitățile drepte care cauzează un șunt dreapta-stânga. Crizele hipoxice sunt episoade de cianoză severă observate la

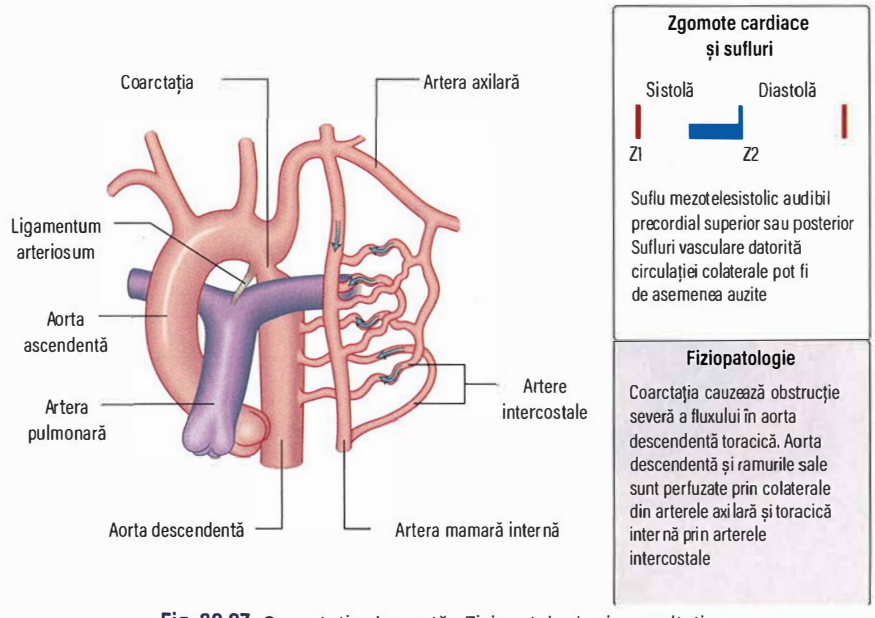


Fig. 30.97 Coarctația de aortă. Fiziopatologie și auscultație.

copii datorită spasmului miocardului subpulmonar; acestea pot fi oprite prin creșterea rezistenței sistemice prin manevre posturale, cum ar fi poziția de *squatting*. La sugarii cu stenoză pulmonară severă, șuntul sistemico-pulmonar (șunt artera subclavie-artera pulmonară Blalock-Taussig) poate fi folosit inițial pentru creșterea debitului pulmonar până arterele pulmonare sunt suficient de mari pentru corecție. Majoritatea adulților cu tetralogie Fallot vor fi trecut printr-o corecție totală, dar după corecția în copilărie, frecvent există o regurgitare pulmonară semnificativă care este în general bine tolerată la vârstă tânără; majoritatea, totuși, vor avea nevoie de înlocuire valvulară pulmonară în timp.

Supraviețuirea pacienților cu corecție chirurgicală este excelentă. Mulți pacienți cu tetralogie Fallot corectată duc o viață activă, fără restricții. Aceștia au totuși nevoie de urmărire specializată deoarece, la cei cu corecție cu patch transanular (chirurgicală sau intervențională), înlocuirea valvulară pulmonară este necesară iar complicațiile tardive includ aritmii atriale și ventriculare, insuficiență cardiacă și moarte subită.

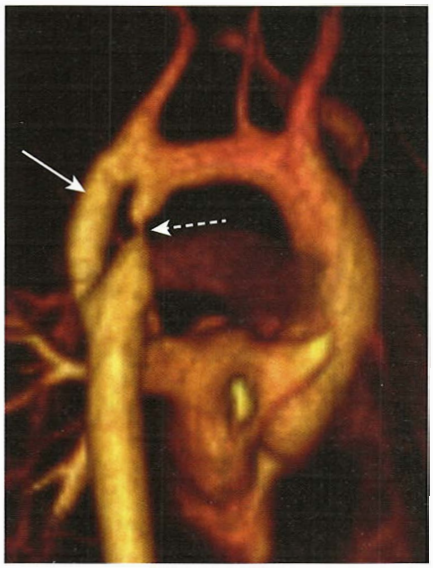


Fig. 30.98 Coarctația de aortă severă la un adult. Coarctația este vizualizată prin angiografie prin rezonanță magnetică. Săgeata plină indică grefa de bypass; săgeata punctată indică coarctația de aortă severă.

Transpoziția vaselor mari

În transpoziția vaselor mari (TVM) atriul drept comunică cu ventriculul drept morfologic, din care își are originea aorta, iar atriul stâng comunică cu ventriculul stâng morfologic, din care își are originea artera pulmonară (**Fig. 30.100**). Această anatomie este incompatibilă cu viața deoarece sângele circulă în două circuite paralele: sângele desaturat din circulația venoasă sistemică trece în cavitățile drepte iar apoi, prin aortă, înapoi în circulația sistemică. Nou-născuții cu transpoziție sunt cianotici și depind de DSA, DSV sau PCA care permit amestecarea sângelui oxigenat cu cel desaturat. La cei fără șunt adecvat, se efectuează septostomie atrială: un balon Rashkind este folosit pentru dilatarea foramen ovale și permite menținerea saturațiilor la 50–80% până este posibilă o procedură definitivă.

Majoritatea adulților cu TVM născuți între 1960 și mijlocul anilor '80 au trecut printr-o operație de „switch atrial". În cadrul acestei proceduri, sângele venos sistemic era direcționat printr-un conduct în atriul stâng și apoi ejectat de către ventriculul stâng în artera pulmonară; sângele venos pulmonar (oxigenat) drenat în atriul stâng era redirecționat printr-un conduct în atriul drept, apoi spre ventriculul drept și aortă. Această abordare le permitea pacienților să aibă o calitate bună a vieții până în decada a patra, dar ventricul drept rămânea sistemic devenind insuficient în timp. Aritmiile atriale sunt frecvente la acești pacienți.

Prima procedură de switch arterial a fost efectuală în 1975 și este acum practicată de rutină la nou-născuții cu TVM în primele 2 săptămâni de viață. Aorta este reconectată la ventriculul stâng și artera pulmonară este conectată la ventriculul drept. Arterele coronare sunt reimplantate. Complicațiile tardive includ complicații coronariene, îngustarea arterelor pulmonare care sunt întinse în jurul aortei, și regurgitarea neovalvulară.

Transpoziția vaselor mari corectată anatomic

În transpoziția vaselor mari corectată anatomic (TVMca), întoarcerea venoasă sistemică se face în atriul drept care comunică cu un ventricul stâng morfologic, care ejectează sângele desaturat în arterele pulmonare. Sângele venos pulmonar se întoarce în atriul stâng iar apoi, prin ventriculul drept morfologic, ajunge în aortă. Circulația este corectată

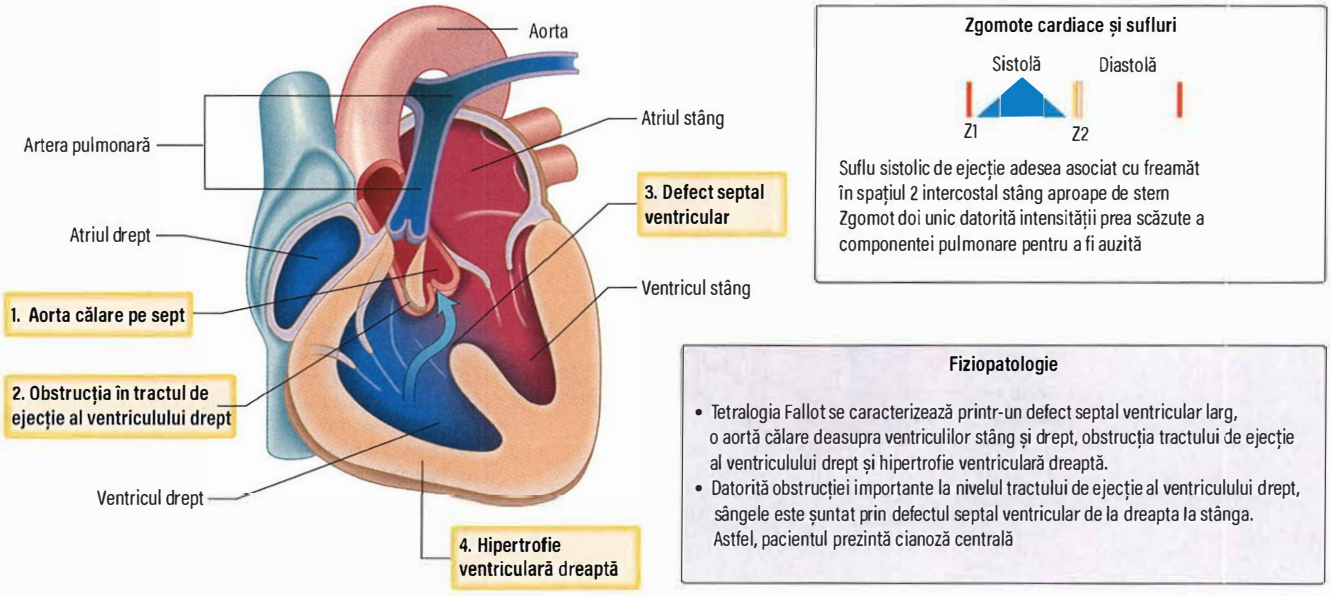


Fig. 30.99 Tetralogia Fallot. Fiziopatologie și auscultație.

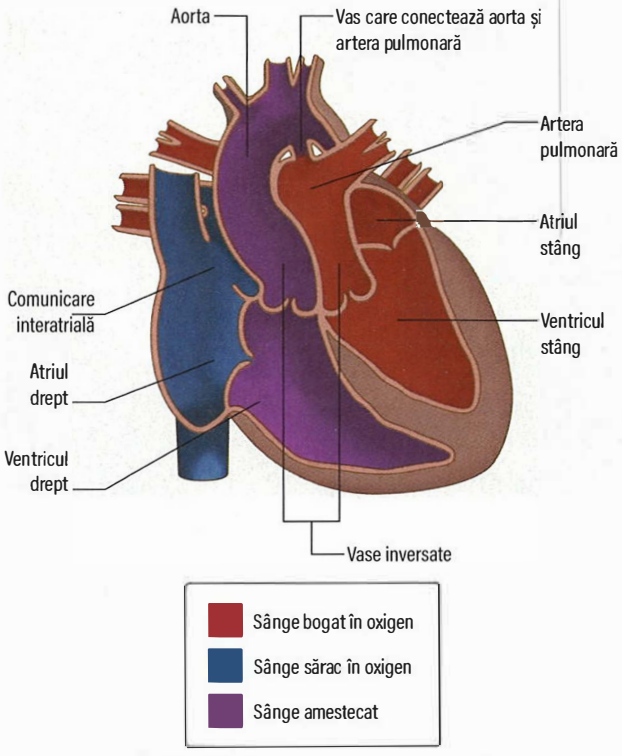


Fig. 30.100 Transpoziția vaselor mari.

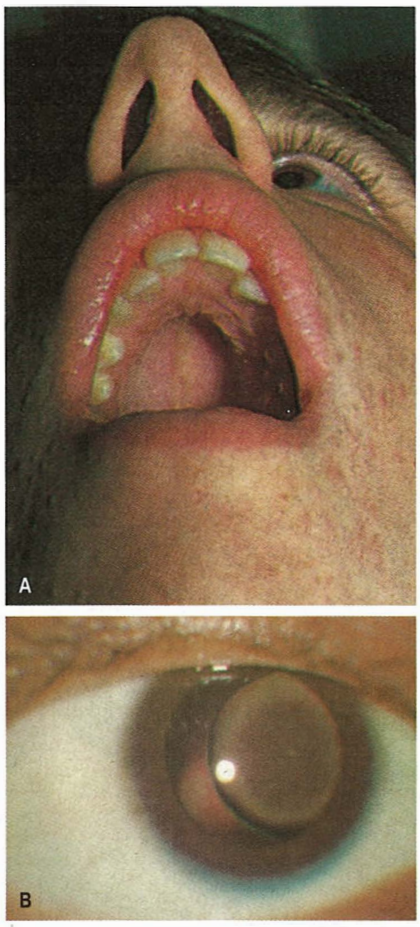


Fig. 30.101 **Sindromul Marfan.** (A) Bolta palatină ogivală. (B) Dislocare de cristalin. (*Din Forbes CD, Jackson WF.* Color Atlas and Text of Clinical Medicine, *3rd edn. St Louis: Mosby; 2003, p. 134, © Elsevier.*)

fiziologic și acești nou-născuți nu prezintă cianoză, dar circulația sistemică este susținută de un ventricul morfologic drept. TVMca este adeseori asociată cu leziuni cardiace:

- anomalii de valvă atrioventriculară sistemică (tricuspidă) cu insuficiență valvulară
- DSV
- stenoză subpulmonară
- bloc atrioventricular complet
- sindrom WPW
- dextrocardie.

Unii pacienți cu TVMca pot avea o viață normală, în timp ce alții dezvoltă regurgitare tricuspidiană progresivă și insuficiența ventriculului sistemic sau necesită implantarea unui stimulator cardiac (nodul AV este anormal, conducând la bloc atrioventricular).

Lecturi suplimentare

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31:2915–2957.
Gatzoulis M, Webb G, Daubney P, eds. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*, 3rd edn. Elsevier; 2016.

SINDROMUL MARFAN

Sindromul Marfan (SMF) este o boală de țesut conjunctiv cu transmitere autosomal dominantă și o prevalență estimată de 1:5.000. Un sfert din cazuri nu sunt moștenite, fiind datorate mutațiilor *de novo*. În 1991 s-a descoperit că SMF este determinat de mutația genei *FBN1* de pe cromozomul 15q21. Gena *FBN1* codifică proteina numită fibrilină-1. Fibrilina-1 este o componentă a microfibrilelor din matricea extracelulară.

Diagnostic

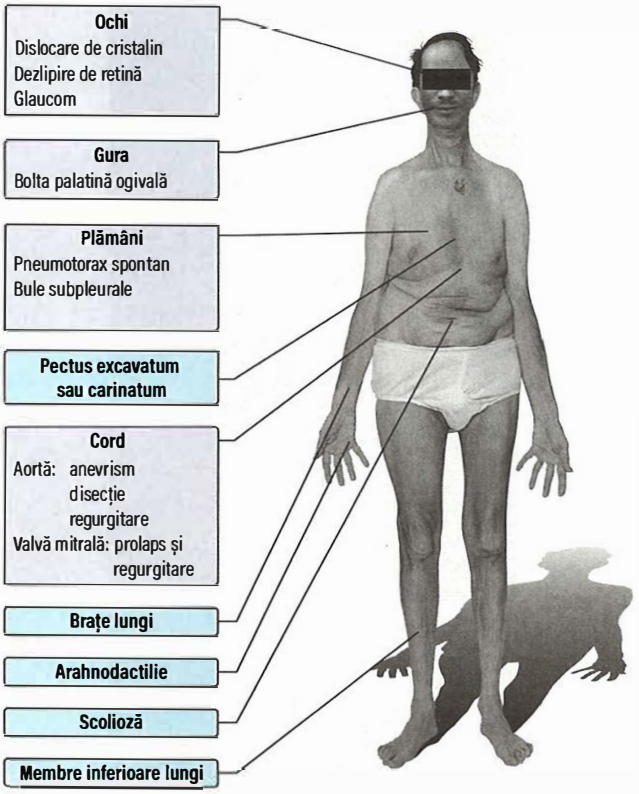
În ciuda identificării genei responsabile, nu există un test specific pentru diagnosticul definitiv de SMF. Pentru diagnostic sunt necesare o anamneză familială și personală completă, examen obiectiv, explorări relevante și, în cazurile echivoce, testare genetică. Sindromul poate determina afectare oculară, pulmonară, cardiovasculară și a sistemului osos (**Fig. 30.101** și **30.102**). Diagnosticul se bazează, în prezent, pe nosologia Gand modificată (**Cadranul 30.49**). Anevrismul rădăcinii aortice, dislocarea de cristalin (ectopia lentis) sau istoricul familial de SMF sunt criterii majore în acest ghid.

Gestionarea pacienților

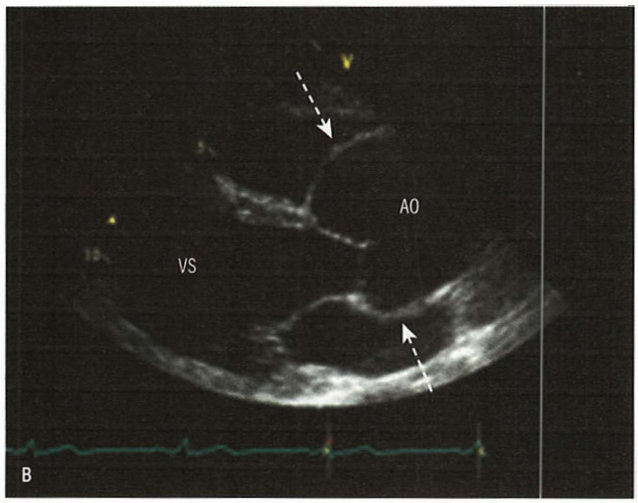
Abordarea pacienților cu SMF trebuie să fie multidisciplinară și să implice geneticieni, cardiologi, chirurgi cardio-vasculari, ortopezi, oftalmologi și fizioterapeuți.

Urmărirea și tratamentul pacienților

Principala cauză de deces în SMF este afectarea cardiovasculară. În anii '70, vârsta medie de deces era de 32 de ani, dar supraviețuirea s-a îmbunătățit considerabil odată cu dezvoltarea tehnicilor de diagnostic și de înlocuire profilactică a aortei ascendente dilatate. Pacienții cu sindrom Marfan sunt urmăriți prin examinări imagistice seriate, selectate în funcție de particularitățile individuale. Se



A



	Dimensiunile aortei			
Riscul anual	***> 3,5cm***	***> 4cm***	***> 5cm***	***> 6cm***
Ruptură	0,0%	0,3%	1,7%	3,6%
Disecție	2,2%	1,5%	2,5%	3,7%
Deces	5,9%	4,6%	4,8%	10,8%
Oricare de mai sus	7,2%	5,3%	6,5%	14,1%

C

Fig. 30.102 Sindromul Marfan. (A) Fotografie a unui bărbat de 63 de ani. (B) Ecocardiografie bidimensională din secțiune parasternal ax lung care indică dilatarea aortei ascendente (săgeți). (C) Riscul anual de complicații în funcție de dimensiunile aortei. VS, ventricul stâng; AO, aorta

recomandă urmărirea anuală a dimensiunilor aortei; totuși, pentru pacienții care au un diametru transvers al aortei de peste 4,5 cm la examinarea inițială sau la care rata de creștere este mai mare 0,5 cm/an, se recomandă evaluări imagistice mai frecvente (respectiv la 6 luni). Ecocardiografia este larg disponibilă și utilă pentru evaluarea sinusurilor Valsalva, joncțiunii sino-tubulare și a unui segment din aorta ascendentă, dar și a funcției valvulare și ventriculare, care pot fi afectate în SMF. Imagistica multiplanară (prin CT sau IRM) este necesară pentru a evalua crosa și aorta descendentă, care pot fi, de asemenea, afectate. Aceste tehnici oferă imagini mai reproductibile și pot fi preferate pentru monitorizare în cazul pacienților care se apropie de momentul operator.

În prezent, ghidurile european și american recomandă înlocuirea profilactică a rădăcinii aortice la pacienții cu SMF care au diametrul rădăcinii aortice de 5 cm (sau 4,5 cm, la cei cu istoric familial de disecție). Pentru anevrismele aortei descendente de ≥6 cm se recomandă intervenția chirugicală, preferată față de implantarea endovasculară de stent datorită fragilității vasculare.

Tratamentul farmacologic

- ***Beta-blocantele.*** Sunt considerate terapia standard pentru pacienții cu aorta dilatată și SMF; totuși, dovezile sunt contradictorii, provenind din serii mici de cazuri și dintr-un singur studiu randomizat care a inclus 70 de pacienți.
- ***Antagoniștii receptorilor angiotensinei (sartani, ARA).*** Deficitul de fibrilină-1 determină activarea excesivă a TGF. Studii pe șoareci au demonstrat că reglarea anormală a TGF-β determină anevrisme aortice și prolaps de valvă mitrală și că antagonizarea TGF-β previne instalarea acestui fenotip. Sartanii inhibă specific TGF-β. Într-un studiu randomizat caz-control, nu s-au pus în evidență diferențe în progresia dilatării aortei sau riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu sartani vs. beta-blocante. Pentru a stabili eficacitatea relativă a diverselor clase de medicamente sunt necesare mai multe studii randomizate.

Stilul de viață

Se interzic sporturile de contact și eforturile susținute sau izometrice, dar efortul fizic moderat este încurajat. Pacienții cu SMF nu se pot înrola în armată.

Sarcina

Femeile cu SMF trebuie să beneficieze de evaluare și consiliere preconcepție. Întrucât probabilitatea de transmitere la copil este de 50%, acestea trebuie să fie informate despre opțiunile de diagnostic genetic pre-implantare (fertilizare *in vitro* cu embrioni evaluați în prealabil pentru mutația *FBN*) și de diagnostic prenatal (amniocenteză și biopsie de vilozități coriale). Femeile cu SMF cu sau fără dilatarea aortei au risc crescut de disecție de aortă, estimat la 1% dacă rădăcina aortei are <4 cm și de 10% dacă acesta are >4 cm. Pacientelor cu diametrul rădăcinii aortice >4,5 cm le este contraindicată sarcina și li se recomandă înlocuirea profilactică a aortei înainte de a rămâne însărcinate. În prezent, se recomandă repetarea ecocardiografiei la

Cadranul 30.49 Nosologia Gand modificată pentru diagnosticul sindromului Marfan (SMF)

Fără antecedente heredo-colaterale de SMF

- Dilatarea rădăcinii aortice cu scor Z ≥2 ȘI ectopia lentis = SMF
- Dilatarea rădăcinii aortice cu scor Z ≥2 ȘI *FBN1* = SMF
- Dilatarea rădăcinii aortice cu scor Z ≥2 ȘI scor sistemic ≥7 puncte* = SMF
- Ectopia lentis ȘI *FBN1* cu dilatare documentată a rădăcinii aortice = SMF

Cu antecedente heredo-colaterale de SMF

- Ectopia lentis = SMF
- Scor sistemic ≥7 puncte* = SMF
- Dilatarea rădăcinii aortice cu scor Z ≥2 la vârste peste 20 de ani și ≥3 la vârste sub 20 de ani = SMF

* Caracteristici sistemice	Scor
Semnul încheieturii pumnului ȘI a degetului mare	3
Semnul încheieturii pumnului SAU a degetului mare	1
Pectus carinatum (protruzia peretelui toracic)	2
Pectus excavatum (înfundarea peretelui toracic) sau asimetrie toracică	1
Deformarea călcâielor	2
Pes planus (platfus)	1
Pneumotorace spontan	2
Ectazie durală	2
Protruzie acetabulară	2
Scolioză sau cifoză toraco-lombară	1
Extensie limitată a coatelor	1
3/5 trăsături faciale (dolicocefalie, enoftalmie, fantă palpebrală deplasată inferior, hipoplazie malară, retrognație)	1
Vergeturi	1
Miopie severă	1
Prolaps de valvă mitrală	1
Scăderea raportului segment superior/segment inferior (<0,85 albi, <0,78 afroamericani ȘI creșterea raportului anvergura brațelor/talie >1,05).	1
	Total maxim: 20 de puncte; un scor ≥7 indică afectare sistemică

fiecare 6–8 săptămâni pe parcursul sarcinii și în perioada postpartum. Presiunea arterială trebuie monitorizată constant, iar hipertensiunea să fie tratată prompt. Sartanii sunt teratogeni și trebuie înlocuiți cu beta-blocante la femeile care plănuiesc o sarcină.

Lecturi suplimentare

Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA et al. Atenolol versus losartan in choldren and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:2061–2071
Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476–485.

BOLILE CARDIACE DE CAUZĂ PULMONARĂ

Presiunea arterială pulmonară medie (PAPm) normală este de 14 ± 3 mmHg în repaus, limita superioară a normalului fiind 20 mmHg. Valorile normale pentru PAPm, presiunea capilară pulmonară blocată medie (PCPBm) și debitul cardiac (DC) sunt 12 ± 2 mmHg, 6 ± 2 mmHg, respectiv 5 L/min. Scăderea presiunii în circulația pulmonară se numește gradient transpulmonar și reflectă diferența dintre PAPm și PCPBm. Gradientul transpulmonar normal este de 6 ± 2 mmHg.

Rezistența vasculară pulmonară (RVP) este calculată după formula:

$$\frac{\text{mPAP} - \text{mPCWP}}{\text{DC}}$$

Valorile normale ale acesteia sunt de aproximativ 1,5 mmHg/L per minut (1,5 unități Wood). Aproximativ 60% din suprafața endotelială a corpului se află în plămâni, plămânii oferind în mod normal o rezistență scăzută fluxului sanguin. Aceasta se datorează faptului că media arteriolelor pulmonare precapilare este subțire comparativ cu a celor sistemici, care au o componentă musculară mai dezvoltată și trebuie să răspundă constant la schimbările posturale sub influența gravitației. Faptul că circulația pulmonară oferă în mod normal o rezistență mai scăzută fluxului sanguin explică pasajul preferențial al sângelui spre plămân în anumite forme de boli cardiace congenitale, ceea ce poate conduce în cele din urmă la remodelarea circulației pulmonare și hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită prin valori ale PAPm de peste 25 mmHg în repaus, măsurată prin cateterism cardiac drept. Clasificarea clinică a HTP este redată în **Cadranul 30.50**.

Fiziopatologie

Categoriile diferite de HTP sunt caracterizate prin grade variabile de hipertrofie, proliferare și modificări fibrotice în arterele pulmonare distale (hipertensiune arterială pulmonară, HTP; boală veno-ocluzivă pulmonară, BVOP; HTP secundară patologiilor de cord stâng; HTP secundară bolilor pulmonare și/sau hipoxiei). Modificări venoase pulmonare sunt observate în BVOP și în grupa HTP secundară patologiilor de cord stâng, în timp ce patul vascular poate fi distrus în ariile emfizematoase sau fibrotice întâlnite în bolile pulmonare. În hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT) pot apărea trombi organizați în arterele pulmonare elastice. Pacienții cu HTP cu mecanism neclar și/sau multifactorial au modificări patologice variabile.

HTP progresivă poate conduce la hipertrofie și dilatare ventriculară dreaptă, insuficiență cardiacă și deces.

Hipertensiunea arterială pulmonară

Epidemiologie

Un registru francez care a cuprins 674 pacienți cu HTP a identificat următoarea distribuție a cazurilor: 39,2% cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică (HTAPi), 3,9% cu boală familială (sau ereditară), 9,5% de cauză medicamentoasă sau toxică (anorexigene), 15,3% cu boli reumatice autoimune, 11,3% cu boli cardiace congenitale, 10,4% cu hipertensiune portală și 6,2% cu boală asociată HIV. În HTP familială sau ereditară, mutațiile receptorului de proteină morfogenetică osoasă tip 2 (*BMPR2*, bone morphogenetic protein receptor type 2) sunt detectate în peste 70% din cazuri; alte mutații sunt întâlnite la pacienții cu teleangiectazie hemoragică ereditară (sindromul Osler–Weber–Rendu).

Medicamentele și substanțele toxice implicate în apariția HTP sunt reprezentate de fenfluramina, dexfenfluramina, uleiul toxic de rapiță precum și de agenții anorexigeni, aminorex și benfluorex.

Tablou clinic

Pacienții cu HTP se pot prezenta cu simptome de dispnee, oboseală, slăbiciune, angină, sincopă și distensie abdominală. Semnele clinice ale HTP și ale hipertrofiei ventriculare drepte includ pulsația parasternală stângă, zgomotul 2 accentuat în focarul pulmonar (P2) și suflul pansistolic fin de regurgitare tricuspidiană sau suflul diastolic

Cadranul 30.50 Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare[a]

Grupă	Clasificare etiologică	Subtipuri
1	Hipertensiune arterială pulmonară (HTP)	1.1 Idiopatică 1.2 Ereditară 1.2.1 *BMPR2* 1.2.2 *ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3* 1.2.3 Necunoscută 1.3 Medicamente și substanțe toxice 1.4 Asociată cu: 1.4.1 Boli de țesut conjunctiv[b] 1.4.2 Infecție HIV 1.4.3 Hipertensiune portală 1.4.4 Boli cardiace congenitale 1.4.5 Schistosomiază
1′	Boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP) și/sau hemangiomatoză capilară	
1″	Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPN)	
2	Hipertensiune pulmonară secundară patologiilor de cord stâng	2.1 Disfuncție sistolică 2.2 Disfuncție diastolică 2.3 Boală valvulară 2.4 Obstrucție congenitală/dobândită de tract de intrare/ieșire al ventriculului stâng și cardiomiopatii congenitale
3	Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei	3.1 Boală pulmonară obstructivă cronică 3.2 Boală pulmonară interstițială 3.3 Alte boli pulmonare cu tipar mixt, restrictiv și obstructiv 3.4 Tulburări respiratorii din timpul somnului 3.5 Tulburări cu hipoventilație alveolară 3.6 Expunere cronică la altitudine înaltă 3.7 Anomalii de dezvoltare
4	Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT)	
5	Hipertensiune pulmonară cu mecanism neclar și/sau multifactorial	5.1 Tulburări hematologice: anemie hemolitică cronică, boli mieloproliferative, splenectomie 5.2 Boli sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară, limfangioleiomiomatoză 5.3 Tulburări metabolice: boli de depozitare a glicogenului, boală Gaucher, afecțiuni tiroidiene 5.4 Altele: obstrucții tumorale, mediastinită fibrozantă, insuficiență renală cronică pe hemodializă, hipertensiune pulmonară segmentară

[a]Al 5-lea Simpozion Mondial de Hipertensiune Pulmonară, Nice, 2013. [b]Denumite astăzi „boli reumatice autoimune". *ALK1*, activin-like receptor kinase-1; BMPR, bone morphogenetic protein receptor type 2; *CAV1*, caveolin-1; *ENG*, endoglin; HIV, virusul imunodeficienței umane; *KCNK3*, potassium channel super-family K member-3; *SMAD9*, mothers against decapentaplegic 9.
(După Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D34-41.)

precoce de regurgitare pulmonară. Insuficiența cardiacă dreaptă conduce la distensie venoasă jugulară, ascită, edeme periferice și hepatomegalie. Trebuie căutate și semnele clinice ale bolilor asociate, de exemplu ale sclerozei sistemice sau bolii hepatice cronice.

Investigații paraclinice

- ***Probele de sânge de rutină*** includ hemoleucograma completă, biochimia renală și hepatică, testele care investighează funcția tiroidiană și probele serologice pentru boli reumatice autoimune subiacente, HIV și hepatită.
- ***Radiografia toracică*** vizualizează dilatarea arterelor pulmonare și a ramurilor majore ale acestora, cu îngustarea marcată (tăierea) a arterelor periferice. Câmpurile pulmonare sunt de obicei transparente și pot fi prezente dilatarea atrială și ventriculară dreaptă. Radiografia toracică poate facilita diagnosticul de HTP secundară patologiilor de cord stâng sau bolilor pulmonare cronice.
- ***ECG-ul*** arată hipertrofie ventriculară dreaptă și dilatare de atriu drept (P pulmonar).
- ***Ecocardiografia*** (**Fig. 30.103**) vizualizează regurgitarea tricuspidiană, care poate fi utilizată pentru determinarea presiunii arteriale pulmonare (PAP), utilizând ecuația simplificată a lui Bernoulli (PAP = 4 × (velocitatea regurgitării tricuspidiene)^2 + presiunea atrială dreaptă estimată). Presiunea atrială dreaptă poate fi considerată 5–10 mmHg, cu excepția cazului în care este prezentă o dilatare semnificativă a venei cave inferioare însoțită de variații respiratorii reduse. PAPm = 0,61 × PAP sistolică + 2 mmHg (cu toate acestea ecuația Bernoulli poate oferi rezultate inexacte în cazul regurgitării tricuspidiene severe).
- ***IRM (rezonanța magnetică) cardiacă*** poate fi utilă în bolile cardiace congenitale ale adultului și în evaluarea seriată a funcției ventriculare drepte.
- ***Ultrasonografia abdominală*** este utilă pentru excluderea cirozei hepatice și a hipertensiunii portale.
- ***Cateterismul cardiac drept*** poate fi indicat ca parte a evaluării clinice, pentru confirmarea diagnosticului (PAP crescută), pentru determinarea presiunii capilare pulmonare blocate (PCPB), pentru calcularea debitului cardiac, și pentru evaluarea rezistenței și reactivității vasculare pulmonare. În HTP trebuie efectuată o probă de vasodilatație (oxid nitric inhalat, adenozină sau epoprostenol intravenos) pentru a identifica pacienții care pot beneficia de terapia vasodilatatoare. Răspunsul este definit prin reducerea PAP medii cu 10 mmHg sau mai mult, pentru a atinge o valoare absolută a

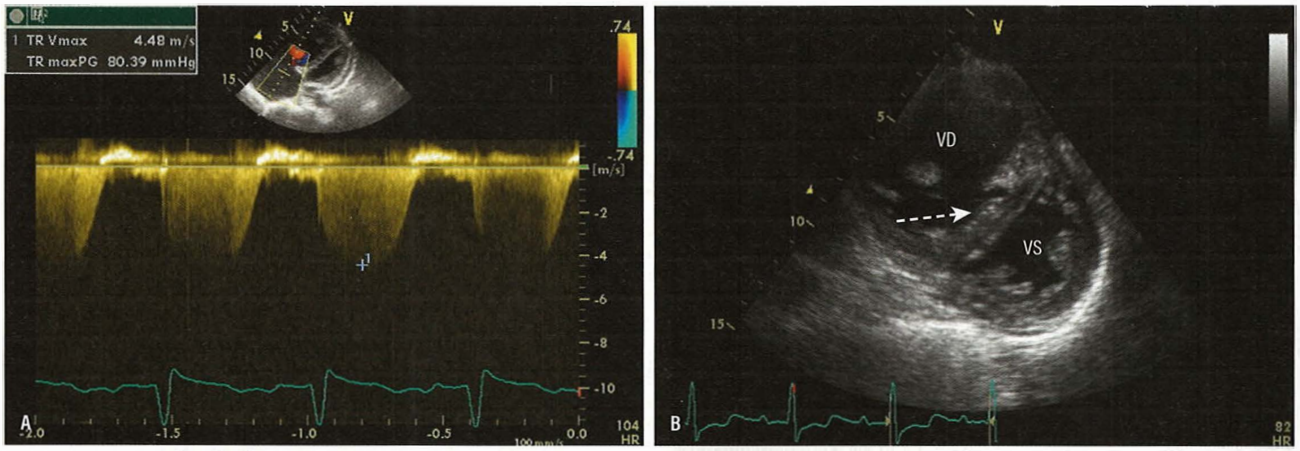


Fig. 30.103 Hipertensiune pulmonară. (A) Ecocardiografie cu Doppler continuu, demonstrând o viteză maximă mult crescută a regurgitării tricuspidiene, în concordanță cu hipertensiunea pulmonară. (B) Ecocardiografie în secțiune parasternală ax scurt cu dilatare de ventricul drept (VD) și aplatizare septală (săgeată), la un pacient cu hipertensiune pulmonară. VS, ventricul stâng.

PAPm de sub 40 mmHg, asociat cu un debit cardiac crescut sau neschimbat. Aceste probe de vasodilatație nu sunt recomandate la pacienții cu alte tipuri de HTP (tipurile 2–5).

Tratament

- ***Activitate fizică.*** Pacienții trebuie încurajați să rămâne activi fizic, dar cu evitarea exercițiilor care precipită apariția dispneei severe, durerii toracice sau presincopei.
- ***Sarcina***. Pacientele cu HTP prezintă o rată crescută a mortalității în timpul sarcinii (30–50%) și trebuie sfătuite să evite concepția. Se pot utiliza metode contraceptive, cum ar fi anticoncepționalele care conțin doar progesteron și dispozitivul Mirena.
- ***Călătorie***. În timpul călătoriei cu avionul suplimentarea de oxigen cu 2 L/min poate fi potrivită pentru pacienții încadrați într-o clasă funcțională redusă și cu hipoxie de repaus sub 8 kPa.
- ***Vaccinare***. Vaccinarea trebuie efectuată pentru gripă și pneumonie pneumococică.
- ***Chirurgie electivă.*** Anestezia epidurală este de preferat unei anestezii generale.
- ***Anticoagulare orală.*** Există dovezi care susțin utilizarea anticoagulantelor orale la pacienții cu HTAPi, HTP ereditară și HTP secundară anorexigenelor. Ținta INR este 2,0–3,0.
- ***Diuretice.*** Sunt utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă și supraîncărcare de volum.
- ***Digoxin***. Poate fi util la pacienții cu tahiaritmii.
- ***Blocantele canalelor de calciu***. Pot fi eficiente în doze mari la pacienții selectați cu HTAPi, care răspund la proba de vasodilatație. Cateterismul cardiac drept trebuie repetat la 3–4 luni pentru a evalua răspunsul la terapie.
- ***Prostanoizii***. Prostaciclina este un vasodilatator potent care inhibă în același timp agregarea plachetară și prolifararea celulară. Prostaciclinele sintetice sunt substanțe care au în general efect de scurtă durată, necesitând infuzie continuă intravenoasă sau subcutanată, sau inhalare regulată de aerosoli. Ele oferă ameliorare simptomatică și pot îmbunătăți capacitatea de efort; *epoprostenolul* poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu HTAPi și la cei cu hipertensiune arterială pulmonară secundară. *Selexipagul* oral a fost aprobat de către Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru tratamentul HTP.
- ***Antagoniști ai receptorilor de endotelină***. Endotelina-1 este un vasoconstrictor și mitogen potent care se leagă de receptorii de endotelină A și B de la nivelul vaselor pulmonare. Atât antagoniștii duali (*bosentan*) cât și cei selectivi pentru receptorul A (*sitaxentan, ambrisentan*) pot ameliora simptomatologia, capacitatea de efort și hemodinamica la pacienții cu HTAPi.
- ***Inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5***. Aceștia produc vasodilatație în vasculatura pulmonară și reduc proliferarea celulară. A fost demonstrat că *sildenafilul* și *tadalafilul* oferă ameliorare simptomatică și îmbunătățesc capacitatea de efort la pacienții cu HTAPi.
- ***Septostomia atrială cu balon***. Această tehnică poate fi luată în considerare ca terapie paleativă în cazurile severe de HTP.
- ***Transplantul pulmonar***. Acesta este utilizat la pacienții cu prognostic nefavorabil, deși supraviețuirea la 5 ani după transplant este de doar 40–50%.

Alte grupe de hipertensiune pulmonară

Atât patologiile de cord stâng (insuficiența cardiacă sistolică și diastolică) și bolile valvulare, cât și boala pulmonară obstructivă cronică avansată, fibroza pulmonară și emfizemul sunt asociate frecvent cu HTP (vezi p. 956). După un episod de trombembolism pulmonar acut, 0,5–2,0% dintre pacienți dezvoltă hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT).

BOLILE MIOCARDULUI ȘI ENDOCARDULUI

TUMORILE CARDIACE

Tumorile cardiace primare sunt rare și 3/4 dintre ele sunt benigne.

Mixoamele atriale sunt cele mai frecvente. De regulă sunt sporadice, însă unele dintre acestea sunt familiale sau fac parte dintr-un sindrom multisistemic (complexul Carney – leziuni cutanate hiperpigmentate cu tumori extracardiace). Histologic sunt structuri benigne, polipoide, gelatinoase. Cele mai multe sunt solitare și apar în atriul stâng (75%), atașate printr-un pedicul de septul interatrial. Tumora poate obstrucționa valva mitrală sau poate fi sediul unui tromb care poate emboliza. Vârsta medie de diagnostic este de 50 de ani, predominând la sexul feminin. Pacienții pot fi asimptomatici sau pot acuza dispnee, sincopă sau febră ușoară. Semnele clinice includ zgomotul cardiac I puternic, „plop-ul" tumoral (zgomot cardiac III puternic,

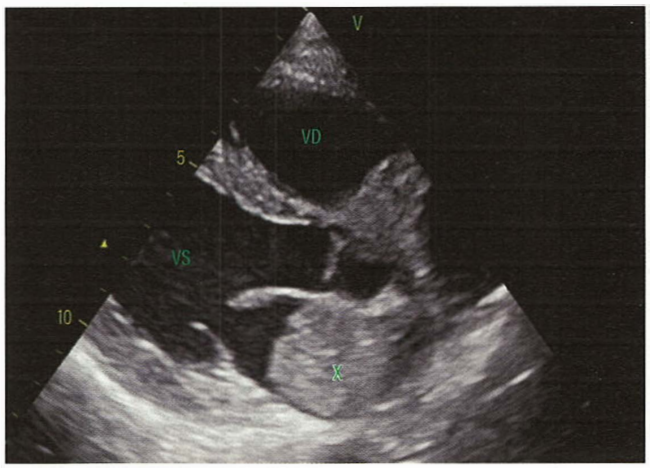


Fig. 30.104 Mixom atrial evidențiat la ecocardiografia bidimensională (parasternală). Mixomul (X) este reprezentat de o masă ecodensă care obstrucționează orificiul valvei mitrale. Ulterior a fost îndepărtat chirurgical. VS, ventricul stâng; VD, ventricul drept

produs de oprirea bruscă a tumorii pediculate), suflul mezodiastolic și/sau semnele embolizării. Ecocardiografia, tomografia computerizată și IRM pot confirma diagnosticul (**Fig. 30.104**), anterior intervenției chirurgicale. Din cauza recurenței locale, este recomandată supravegherea pacientului pe termen lung.

Celelate tumori cardiace benigne sunt reprezentate de lipom, fibroelastomul papilar, fibromul, hemangiomul și rabdomiomul.

Tumorile cardiace maligne primare includ angiosarcomul, sarcomul nediferențiat, rabdomiosarcomul (la copii), osteosarcomul și leiomiosarcomul. Limfomul cardiac primar se dezvoltă tipic în cavitățile drepte ale inimii.

Metastazele cardiace (***tumorile cardiace secundare***) sunt de 20–40 ori mai comune. Invazia directă apare în cazul carcinomului bronșic, mamar și esofagian. Poate exista extensie hematogenă sau limfatică în caz de limfom, leucemie, carcinom renal transvenos, hepatom sau tumori suprarenaliene. Colecția pericardică poate apărea frecvent, fiind necesară pericardiocenteza pentru diagnostic sau pentru cazurile cu tamponadă cardiacă.

BOLILE MIOCARDULUI

Bolile miocardului care nu se datorează bolii cardiace ischemice, valvulare sau hipertensive sau unor boli infiltrative cunoscute, metabolice/toxice sau neuromusculare, pot fi cauzate de:

- patologie inflamatorie acută sau cronică (miocardită)
- boală miocardică idiopatică (cardimiopatie).

Miocardita

Inflamația acută a miocardului are cauze diverse (**Cadranul 30.51**). În America de Nord și Europa cele mai frecvente cauze ale inflamației sunt virusurile (enterovirusuri, adenovirusuri, virusul herpetic uman 6, virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul, hepatita C și parvovirusul B19). Boala Chagas, cauzată de *Trypanosoma cruzi*, care este endemică în America de Sud, reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale miocarditei pe plan mondial. În plus, și substanțele toxice (incluzând medicamentele), agenții fizici, reacțiile de hipersensibilitate și bolile autoimune pot cauza inflamație miocardică.

Morfopatologie

În faza acută, cordul afectat de miocardită este flasc, cu hemoragii focale; în cazuri cronice, cordul este mărit și hipertrofiat. Din punct de vedere histologic (**Fig. 30.105**), este prezent un infiltrat inflamator – predominant cu limfocite în cazurile virale, cu celule polimorfonucleare în cazurile bacteriene, și cu eozinofile în cazurile de cauză alergică sau de hipersensibilitate.

Cadranul 30.51 Cauzele miocarditei

- Idiopatică
- Infecțioasă:
  - Virală: virus coxsackie, adenovirus, citomegalovirus, echovirus, virus gripal, poliomielită, hepatită, HIV
  - Parazitară: Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii (cauză de miocardită la nou-născut sau la pacientul imunocompromis)
  - Bacteriană: streptococ (cel mai frecvent, cardită reumatismală), difterie (frecvent cu bloc atrioventricular mediat de toxină)
  - Spirochete: boală Lyme (frecvent cu bloc atrioventricular), leptospiroză
  - Fungică
  - Rickettsială
- Toxică:
  - Medicamente: cele care pot cauza reacții de hipersensibilitate, de ex.: metildopa, penicilina, sulfonamidele, antituberculoasele, modafinilul
  - Radiații: pot cauza miocardită, însă pericardita este mai frecventă
- Autoimună:
  - Poate apărea o formă autoimună cu limfocite T autoactivate și cu anticorpi organo-specifici
  - Miocardita cu celule gigante
- Alcoolică
- Cauzată de hidrocarburi

Cadranul 30.52 Cauzele morții subite cardiace

Boală coronariană

- Infarct miocardic acut – STEMI
- Cardiopatie ischemică cronică
- Stare post chirurgie de bypass coronarian
- Stare post resuscitare cu succes pentru stop cardiac
- Anomalie congenitală a arterelor coronare
- Embolism coronarian
- Arterită coronariană

Boală cardiacă non-coronariană

- Cardiomiopatie hipertrofică
- Cardiomiopatie dilatativă (ischemică sau idiopatică)
- Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept
- Sindrom QT lung congenital
- Sindrom Brugada
- Boală valvulară (stenoză aortică, prolaps de valvă mitrală) ± endocardită infecțioasă
- Boli cardiace congenitale cianogene (tetralogie Fallot, transpoziție de vase mari)
- Boli cardiace congenitale fără cianoză (defect septal ventricular, persistența de canal arterial)

STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

Tablou clinic

Miocarditele apar în mod tipic la tineri. Manifestările clinice pot varia de la fatigabilitate ușoară, palpitații, durere toracică și dispnee până la insuficiență cadiacă congestivă fulminantă. Examenul clinic obiectiv evidențiază zgomote cardiace estompate, zgomot cardiac III accentuat și frecvent tahicardie. Uneori se poate auzi frecătură pericardică.

Investigații

- ***ECG-ul*** poate demonstra anomalii difuze de undă T și segment ST (supradenivelare concavă de segment ST) și aritmii. Blocul AV poate fi observat în boala Lyme, sarcoidoză, miocardita cu celule gigante și boala Chagas (vezi mai jos).

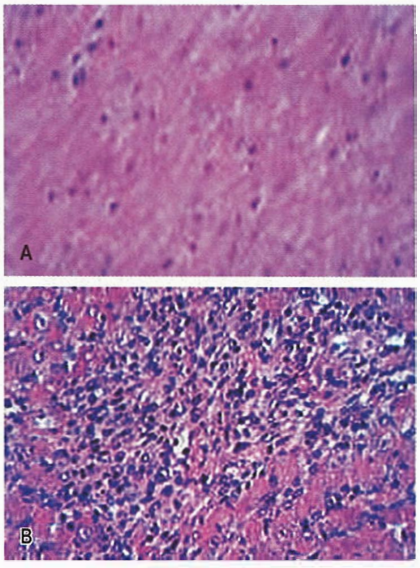


Fig. 30.105 Biopsii miocardice. (A) Miocard normal. (B) Miocardită, cu numeroase celule inflamatorii interstiţiale.

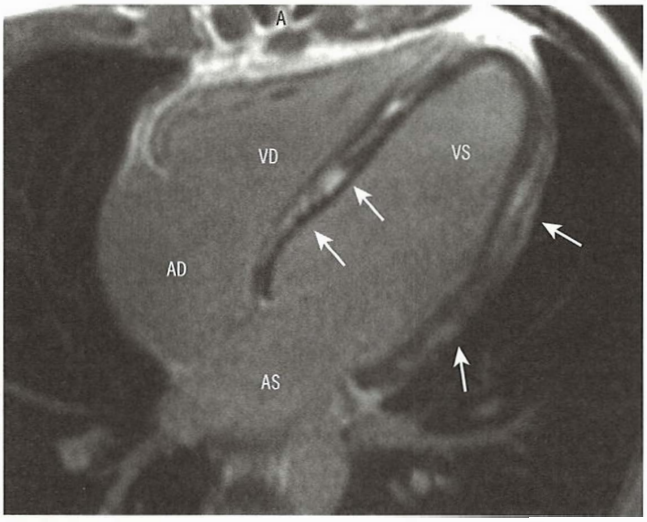


Fig. 30.106 Miocardită acută. Există o captare miocardică neuniformă de gadoliniu (săgeţi), în stratul mediu şi epicardic. A, perete toracic anterior; AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng; AD, atriu drept; VD, ventricul drept.

- ***Ecocardiografia*** este obligatorie şi poate evidenţia funcţie biventriculară nomală sau redusă cu anomalii de cinetică parietală regională de repaus.
- ***Testele de sânge*** includ evaluarea VSH-lui şi PCR, care sunt în mod frecvent crescute în faza acută. Nivelele troponinei cardiace şi creatin-kinazei vor fi de asemenea crescute. Serologia virală de obicei nu este utilă.
- ***IRM cardiac*** este recomandată pentru confirmarea diagnosticului. Pacienţii cu miocardită acută prezintă edem miocardic pe imaginile care reprezintă secţiuni ponderate T2 şi captare miocardică neuniformă de gadoliniu (**Fig. 30.106**).
- ***Biopsia endomiocardică*** este considerată gold standard pentru diagnosticul de miocardită, deşi utilizarea sa este rezervată doar pentru pacienţi selectaţi (debut fulminant sau agravare clinică), deoarece este o explorare invazivă efectuată doar în centre specializate.
- ***Angiografia coronariană*** este deseori efectuată pentru excluderea ischemiei acute ca şi cauză a simptomatologiei de prezentare a pacientului.

Tratament

În majoritatea cazurilor miocardita se vindecă în câteva saptămâni. Totuşi, un mic procentaj din pacienţi prezintă o evoluţie agravată şi pot necesita transfer urgent către un centru cardiologic cu acces la oxigenare extracorporală prin membrană şi/sau transplant cardiac. Repausul la pat este recomandat în faza acută a bolii, iar activităţile sportive trebuie evitate timp de 6 luni. Insuficienţa cardiacă trebuie tratată conform recomandărilor generale (vezi p. 1073).

Miocardita cu celule gigante

Această formă severă de miocardită este caracterizată prin prezenţa de celule multinucleate gigante în miocard. Cauza este necunoscută, însă aceasta ar putea fi asociată cu sarcoidoză, timoame şi boli autoimune. Boala are o evoluţie rapid progresivă şi un prognostic infaust. Este recomandat tratamentul imunosupresord.

Boala Chagas

Boala Chagas (vezi p. 568) este cauzată de protozoonul *Trypanosoma cruzi* şi este endemică în America de Sud, unde numărul persoanelor infectate este de la 20 de milioane în sus. În faza acută sunt prezente caracteristicile miocarditei, cu febră şi insuficienţă cardiacă congestivă. În faza cronică, există o progresie spre cardiomiopatie dilatativă cu o tendinţă către blocuri cardiace şi aritmii ventriculare. Tratamentul este prezentat la pagina 569. Amiodarona este utilă pentru controlul aritmiilor ventriculare; insuficienţa cardiacă este tratată conform recomandărilor generale.

Cardiomiopatiile

Cardiomiopatiile reprezintă un grup de boli ale miocardului care afectează funcţia mecanică sau electrică a inimii. ESC (Societatea Europeană de Cardiologie) a elaborat un sistem de clasificare, în concordanţă cu diferenţele morfologice şi funcţionale:

- cardiomiopatia hipetrofică (CMH)
- cardiomiopatia aritmogenă (CMA)
- cardiomiopatia dilatativă (CMD)
- cardiomiopatia restrictivă (CMR)
- neclasificate.

Pacienţii pot fi divizaţi mai departe în subtipurile familiale (genetice) şi non-familiale.

Cardiomiopatia hipertrofică

CMH include un grup de afecţiuni ereditare care produc hipertrofia miocardului în absenţa unei cauze alternative (ex. stenoză aortică sau hipertensiune arterială). Reprezintă cauza cea mai frecventă de moarte subită cardiacă la tineri şi afectează 1 din 500 de locuitori. Cele mai multe cazuri sunt autosomal dominante familiale, şi sunt cauzate de mutaţii ale genelor care codifică proteine sarcomerice (Fig. 30.107). Cele mai frecvente cauze de CMH sunt mutaţia lanţului greu al β-miozinei *MYH7* şi mutaţia proteinei C de legare a miozinei *MYBPC3*.

Există mutaţii ale proteinelor non-sarcomerice în genele care controlează metabolismul cardiac, şi care determină apariţia bolilor de depozitare ale glicogenului (boala Danon, boala Pompe şi boala Fabry). Acestea cauzează hipertrofie cardiacă care este dificil de diferenţiat din punct de vedere ecocardiografic de CMH ereditară.

Tablou clinic

CMH se caracterizează prin hipertrofia miocardului, care afectează frecvent septul interventricular, respectiv, prin dezorganizarea miocitelor („disarray") şi a miofibrilelor cardiace. Aproximativ 25% dintre pacienţi prezintă obstrucţia dinamică a tractului de ejecţie al ventriculului stâng. Aceasta este cauzată de acţiunea combinată a hipertrofiei ventriculare stângi, mişcării sistolice anterioare a valvei mitrale şi ejecţiei ventriculare rapide. Caracteristicile clinice şi morfologice relevante ale bolii variază în

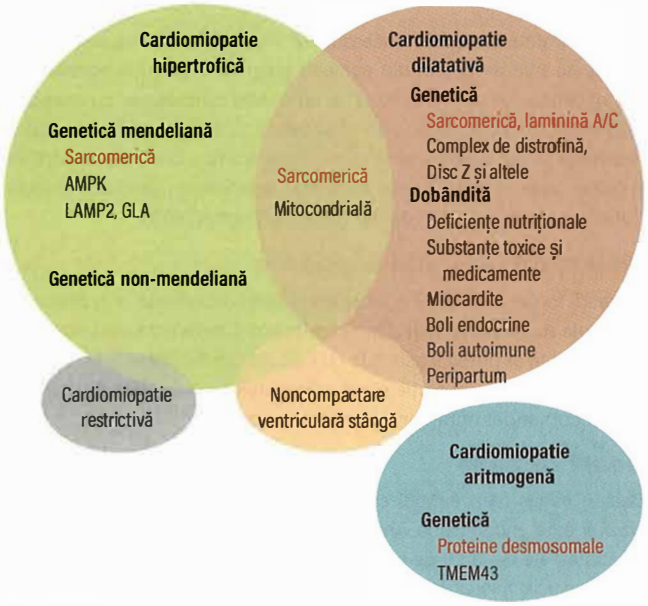


Fig. 30.107 Cardiomiopatii: categorii clinice și bază genetică. Cardiomiopatiile hipertrofice și dilatative cuprind aceleași gene, la fel ca alte cardiomiopatii mai puțin frecvente (cardiomiopatia restrictivă) și noncompactarea ventriculară stângă. Cardiomiopatia aritmogenă (CMA) este diferită din punct de vedere genetic. AMPK, kinază activată de adenozin-monofosfat; GLA, galactozidază A; LAMP2, proteină membranară 2 asistată lizozomală; TMEM43, proteină transmembranară 43. *(După Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies.* N Engl J Med *2011; 364:1643–1656, cu permisiune.)*

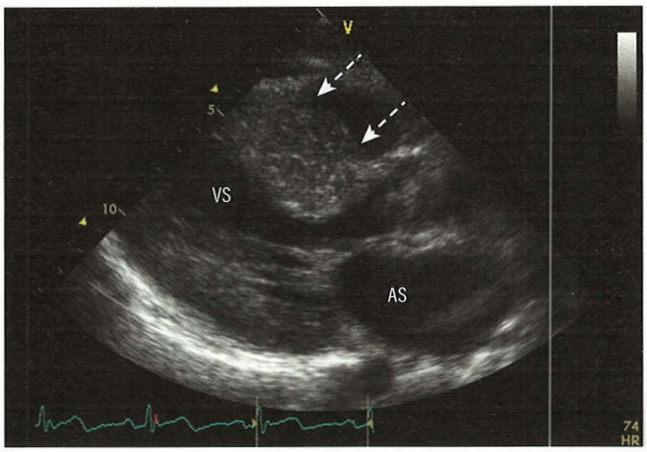


Fig. 30.108 Cardiomiopatie hipertrofică. Ecocardiografie bidimensională (secțiune ax-lung). Se observă septul interventricular extrem de îngroșat (săgeți), cu o cavitate mică a ventriculului stâng. Acest aspect este asociat cu o mișcare anterioară anormală a valvei mitrale în timpul sistolei. AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng.

concordanță cu mutația genetică subiacentă. De exemplu, hipertrofia marcată apare mai frecvent în mutația lanțului greu al β-miozinei, în timp ce mutațiile troponinei T se asociază cu hipertrofie ușoară, dar cu un risc crescut de moarte subită cardiacă. Hipertrofia ventriculară poate fi absentă anterior adolescenței, ceea ce face dificil diagnosticul la copii. CMH cauzată de mutația proteinei de legare a miozinei poate să nu se manifeste până la decada a șasea de viață, sau mai târziu.

Simptome

- Multe cazuri sunt asimptomatice și sunt detectate prin screening familial al unei persoane afectate sau printr-o examinare ECG de rutină.
- Pot apărea durerea toracica, dispneea, sincopa sau presincopa (de obicei de efort), aritmiile cardiace și moartea subită.
- Moartea subită cardiacă poate apărea la orice vârstă, însă rata cea mai înaltă (până la 6% pe an) apare la adolescenți sau la adulți tineri. Factorii de risc ai morții subite sunt discutați mai târziu.
- Dispneea se produce din cauza relaxării alterate a miocardului sau a obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng, care apare la unii pacienți. Cavitatea ventriculară rămâne redusă în dimensiuni până in stadiile tardive ale bolii, când se poate produce o dilatare progresivă. Dacă un pacient dezvoltă fibrilație atrială, adesea există o deteriorare rapidă a stării clinice din cauza pierderii contracției atriale și a tahicardiei, care duc la creșterea presiunii atriale stângi și la edem pulmonar acut.

Semne

- Pulsație apicală dublă (contracție atrială puternică care produce zgomot cardiac IV).
- Puls carotidian sacadat cauzat de ejecția rapidă și de obstrucția bruscă a tractului de ejecție al ventriculului stâng în timpul sistolei.
- Suflu sistolic de ejecție cauzat de obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng în telesistolă; acesta poate fi amplificat prin manevre care scad postsarcina, cum ar fi ortostatismul sau manevra Valsalva și diminuat prin manevre care cresc postsarcina și întoarcerea venoasă, precum poziția ghemuită.
- Suflu pansistolic cauzat de regurgitare mitrală (secundară mișcării anterioare sistolice a valvei mitrale anterioare).
- Zgomot cardiac IV (dacă pacientul nu este în fibrilație atrială).

Investigații

- Anomaliile ***ECG*** din CMH includ hipertrofia ventriculară stângă (vezi **Fig. 30.79**), modificări de segment ST și de undă T și unde Q patologice, în special în derivațiile infero-laterale.
- De obicei, ***ecocardiografia*** are rol în diagnosticarea bolii. În CMH clasică există hipertrofie ventriculară stângă asimetrică (care implică septul mai mult decât peretele posterior), mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale și un ventricul stâng care se contractă puternic (**Fig. 30.108**). Cu toate acestea, poate fi observat orice tipar de hipertrofie, incluzând hipertrofia concentrică și cea apicală.
- ***IRM cardiac*** poate detecta atât hipertrofia cât și fibroza miocardică anormală (**Fig. 30.109**), și poate diferenția CMH de cardiomiopatiile infiltrative.
- ***Analiza genetică***, acolo unde este disponibilă, poate confirma diagnosticul și poate furniza informații prognostice pentru pacient și rude.

Tratament

Strategia terapeutică a CMH include tratamentul simptomelor și prevenirea morții subite cardiace la pacient și la rudele acestuia.

Factorii de risc ai morții subite sunt:

- hipertrofie ventriculară stângă masivă (>30 mm la ecocardiografie)
- istoric familial de moarte subită cardiacă (<50 ani),
- tahicardie ventriculară nesusținută la monitorizarea Holter de 24 de ore
- sincopă inexplicabilă în antecedente
- răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort (răspuns plat sau hipotensiv).

Prezența acestor factori de risc cardiaci este asociată cu un risc crescut de moarte subită (Cadranul 30.52), iar pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc trebuie evaluați pentru implantare de ICD. Când riscul este mai mic, amiodarona este o alternativă potrivită.

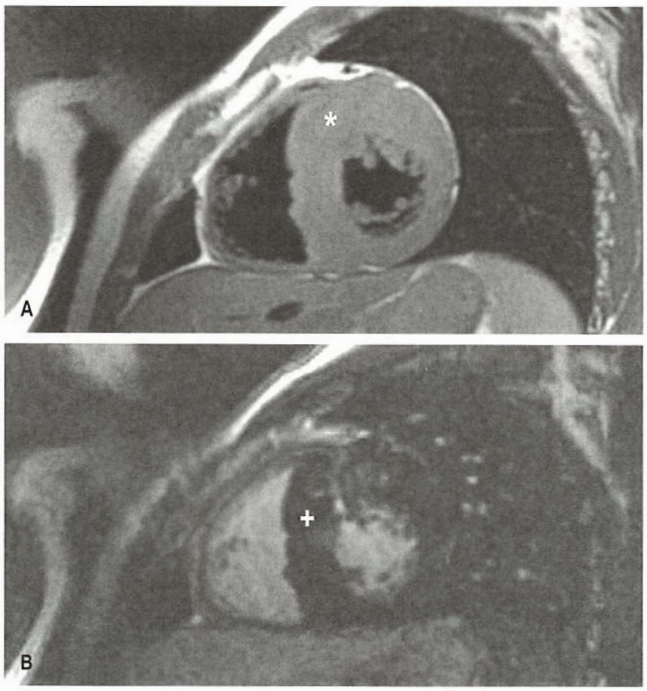


Fig. 30.109 Imagine de rezonanță magnetică cardiacă de la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. (A) Secvențele turbo-spin echo arată o îngroșare marcată a peretelui anterior bazal și mediu și a septului (*). (B) Imaginea de recuperare inversă după gadoliniu demonstrează fibroză regională cu captare (+).

Durerea toracică și dispneea sunt tratate cu betablocante, verapamil, sau ambele. O alternativă de tratament este reprezentată de disopiramida, dacă pacienții au obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng. La unii pacienți cu obstrucție semnificativă la nivelul tractului de ejecție și simptome, este necesară implantarea unui stimulator bicameral. Ablația cu alcool (nechirurgicală) a septului pare să aducă rezultate bune în reducerea obstrucției tractului de ejecție și în îmbunătățirea ulterioară a capacității de efort. Această procedură prezintă riscuri, incluzând dezvoltarea unui bloc atrioventricular complet și a IM. Uneori poate fi indicată rezecția chirurgicală a miocardului septal. Vasodilatatoarele trebuie evitate, deoarece pot agrava obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng sau pot cauza hipotensiune refractară.

Cardiomiopatia aritmogenă/Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Cardiomiopatia aritmogenă (CMA) este o boală ereditară rară (1 la 1.000–5.000 de locuitori) care afectează predominant ventriculul drept prin înlocuirea grăsoasă sau fibro-grăsoasă a miocitelor, ceea ce conduce la dilatare segmentară sau globală (**Fig. 30.110**). Afectarea ventriculului stâng a fost raportată în până la 75% din cazuri. Înlocuirea fibro-grăsoasă conduce la aritmii ventriculare și risc de moarte subită în stadiile precoce, și la insuficiență ventriculară dreaptă sau biventriculară în stadiile avansate.

CMA autosomal dominantă a fost asociată cu mutații ale genelor care codifică proteine desmozomale. Acestea sunt receptorul de rianodină RyR2 cardiacă (vezi p. 1024; responsabil și pentru tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, TVPC), desmoplakina, plakophilina-2 și mutații care alterează secvențele regulatorii ale genei TGF-β.

Există două forme recesive: ***boala Naxos*** (asociată cu keratodermă plantară și păr lânos), care se datorează mutației plakoglobinei joncționale și ***sindromul Carvajal***, care se datorează mutației desmoplakinei.

Fig. 30.110 Piesă morfopatologică macroscopică de la un pacient cu cardiomiopatie aritmogenă, care demonstrează subțierea și înlocuirea fibro-grăsoasă a peretelui liber al ventriculului drept. *(Din Basso C, Thiene G, Corrado D et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? Circulation 1996; 94:983–991, cu permisiune.)*

Tablou clinic

Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici. Simptomatologia poate include aritmie ventriculară simptomatică, sincopă sau moarte subită. Ocazional, se poate manifesta cu simptome și semne de insuficiență ventriculară dreaptă, deși acestea sunt mai frecvente în stadiile tardive ale bolii. Unii pacienți pot fi detectați prin screening familial, deși aspectul morfologic al ventriculului drept este frecvent normal în ciuda unor aritmii cardiace semnificative.

Investigații și diagnostic

- ***ECG-ul*** este de obicei normal, dar poate arăta inversarea undelor T în derivațiile precordiale corespunzătoare ventriculului drept (V_1–V_3). Potențiale de amplitudine mică la terminarea complexului QRS (unde epsilon) pot fi prezente (**Fig. 30.111**), respectiv, poate fi observat uneori bloc complet sau incomplet de ramură dreaptă. Electrocardiograma cu semnal mediat poate indica prezența potențialelor tardive și depolarizarea întârziată a celulelor musculare individuale; monitorizarea Holter EKG de 24 ore poate demonstra extrasistole frecvente cu origine în ventriculul drept sau episoade de tahicardie ventriculară nesusținută.
- ***Ecocardiografia*** este frecvent normală, dar în cazuri mai avansate poate vizualiza dilatare de ventricul drept și formare de anevrisme; poate fi prezentă dilatarea de ventricul stâng.

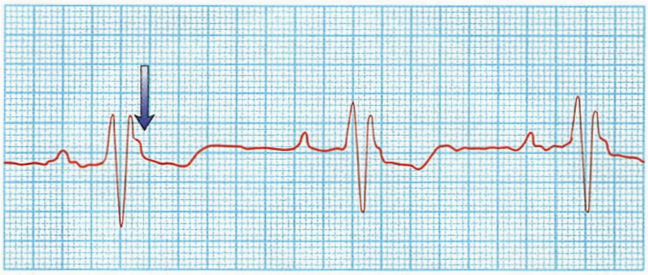


Fig. 30.111 Electrocardiograma unui adult cu cardiomiopatie aritmogenă. ECG-ul arată bloc de ramură dreaptă și inversarea undei T în derivațiile precordiale, cu unde epsilon vizibile la finalul complexului QRS (săgeată).

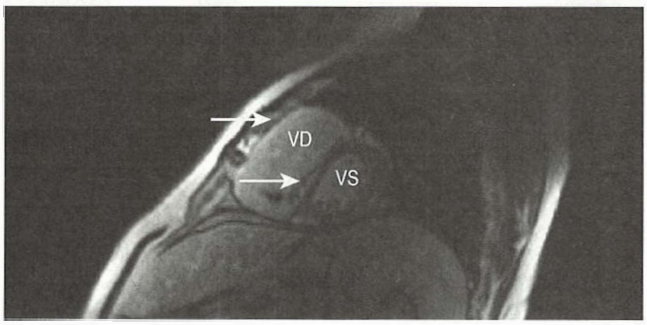


Fig. 30.112 Cardiomiopatie aritmogenă (CMA). Imagine de rezonanță magnetică prin recuperare inversă, după gadoliniu, care demonstrează hipercaptare marcată (săgeți) în peretele liber al ventriculului drept și în septul inferior, zonă care corespunde înlocuirii fibro-grăsoase în ventriculul drept (VD) și ventriculul stâng (VS).

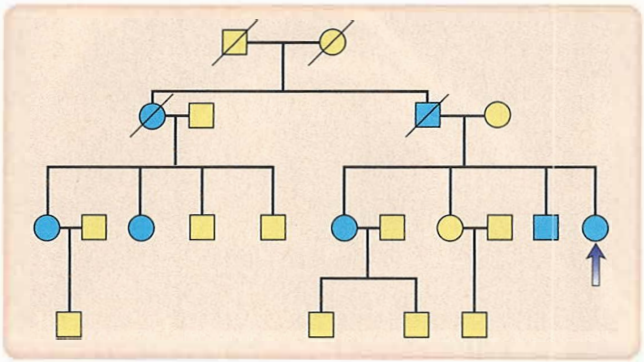


Fig. 30.113 Arbore genealogic al unei familii cu cardiomiopatie dilatativă. Simbolurile albastre indică membrii familiei care sunt afectați. Săgeata indică cazul index.

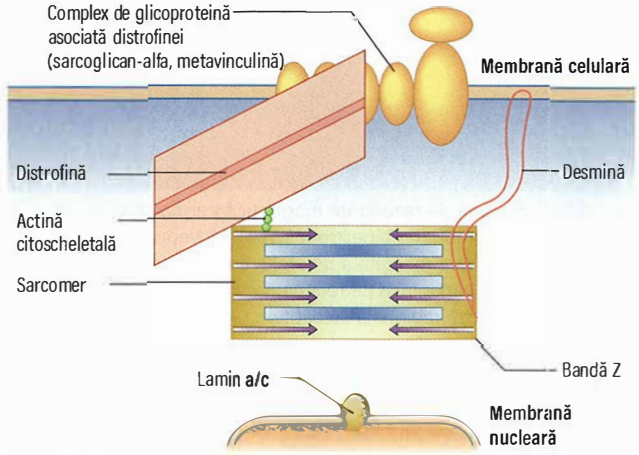


Fig. 30.114 Proteine miocitare implicate în cardiomiopatia dilatativă.

- ***IRM cardiac*** poate evalua ventriculul drept cu mai multă acuratețe și în unele cazuri poate demonstra existența infiltrării fibro-grăsoase (**Fig. 30.112**).
- Este posibil ca ***testarea genetică*** să devină în viitor „gold standard".

Diagnosticul clinic se stabilește utilizând criteriile grupurilor de lucru, care includ:

- anomalii structurale ale ventriculului drept și ale tractului de ejecție al ventriculului drept (dilatare, mișcări parietale anormale pe ecocardiografie sau IRM)
- înlocuirea fibro-grăsoasă a miocitelor la biopsia de țesut miocardic
- anomalii de repolarizare și de conducere pe ECG de repaus sau pe ECG-ul cu semnal mediat
- tahicardie ventriculară sau extrasistole ventriculare frecvente pe monitorizarea Holter EKG/24 ore
- istoric familial de CMA la o rudă de grad I sau II
- moarte subită prematură (<35 ani) cauzată de CMA.

Tratament

Betablocantele reprezintă tratamentul de primă linie pentru pacienții cu aritmii neamenințătoare de viață. Amiodarona sau sotalolul sunt utilizate pentru aritmii simptomatice, iar aritmiile refractare sau amenințătoare de viață necesită implantare de ICD. Ocazional, transplantul cardiac este indicat pentru o aritmie netratabilă sau insuficiență cardiacă.

Cardiomiopatia dilatativă

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) are o prevalență de 7–12 cazuri la 100.000 de locuitori și este caracterizată prin dilatarea cavităților ventriculare și disfuncție sistolică, cu grosime parietală prezervată.

CMD familială este predominant autosomal dominantă și poate fi asociată cu peste 20 de loci și gene anormale (**Fig. 30.113**). Multe dintre acestea sunt gene care codifică proteine miocitare citoscheletale sau pe cele asociate acestora (distrofina în cardiomiopatia X-linkată; actina, desmina, troponina T, lanțul greu al β-miozinei, sarcoglicanii, vinculina și lamin a/c în CMD autosomal dominantă; **Fig. 30.114**). Multe dintre aceste mutații se asociază şi cu alte caracteristici, precum miopatia scheletală sau boala sistemului de conducere, motiv pentru care se diferențiează de majoritatea cazurilor de CMD.

CMD sporadică poate avea cauze diverse:

- miocardită: cu virus Coxsackie, adenovirusuri, eritrovirusuri, HIV, bacterii, fungi, micobacterii, paraziți (boala Chagas)
- substanțe toxice: alcool, chimioterapie, metale (cobalt, plumb, mercur, arsen)
- boli autoimmune
- boli endocrine
- boli neuromusculare.

Tablou clinic

CMD se poate manifesta prin insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, tulburări de conducere, evenimente embolice sau moarte subită. Evaluarea rudelor pacienților cu CMD permite identificarea bolii în stadii precoce, asimptomatice, înaintea apariției complicațiilor. Evaluarea clinică trebuie să includă istoricul familial și elavaluarea arborelui genealogic, atunci când este cazul.

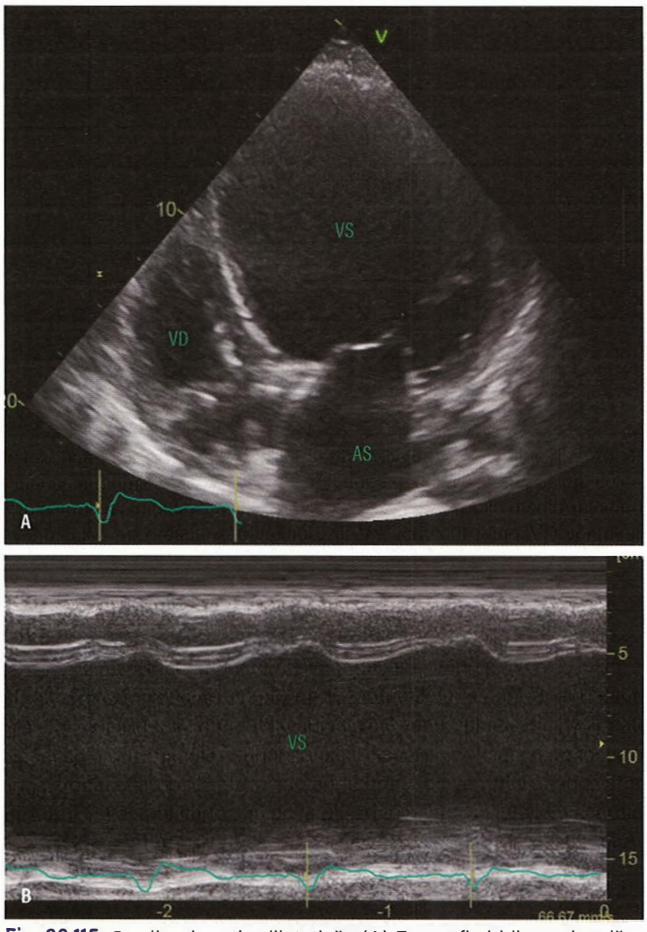


Fig. 30.115 Cardiomiopatie dilatativă. (A) Ecografie bidimensională (secțiune apicală patru camere). Cordul are aspect „globulos", cu toate cele patru camere dilatate. (B) Ecocardiografie în mod M. Funcția ventriculară stângă foarte alterată poate fi apreciată prin compararea fracției de scurtare sistolică cu cea din Figura 30.23. AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng; AD, atriu drept.

Investigații

- ***ECG-ul*** poate demonstra modificări difuze nespecifice de segment ST și undă T. Tahicardia sinusală, anomaliile de conducere și aritmiile (ex. fibrilație atrială, extrasistole ventriculare și tahicardie ventriculară) pot fi de asemenea observate.
- ***Ecocardiografia*** evidențiază dilatarea ventriculului stâng și/sau drept, cu funcție contractilă globală redusă (**Fig. 30.115**).
- ***IRM cardiac*** poate pune în evidență alte etiologii ale disfuncției ventriculare stângi (de ex. infarct miocardic în antecedente) sau poate arăta fibroză miocardică (**Fig. 30.116**).
- ***Angiografia coronariană*** sau AGTC (angiografia coronariană prin CT) trebuie efectuată pentru excluderea bolii coronariene la toate persoanele la risc (în general pacienții >40 de ani sau mai tineri, dacă sunt prezenți factori de risc sau sunt simptomatici).
- ***Biopsia nu este indicată*** de rutină, în afara indicațiilor medicale specifice.

Tratament

Abordarea acestor pacienți constă în tratamentul general al insuficienței cardiace, cu opțiunea de terapie de resincronizare cardiacă și ICD la pacienții în clasă funcțională NYHA III și IV. Transplantul cardiac este recomandat în cazul unor pacienți.

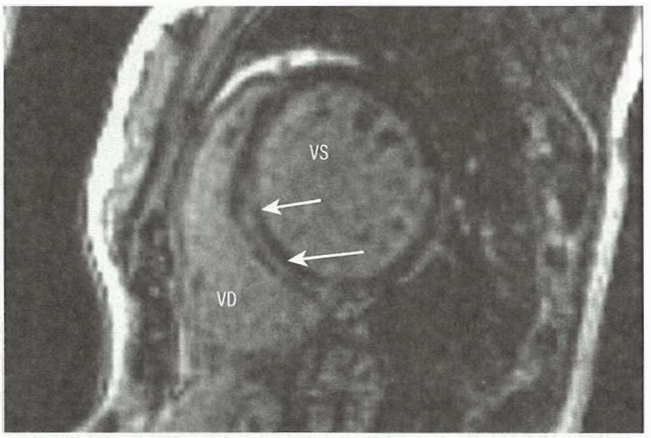


Fig. 30.116 Cardiomiopatie dilatativă. Imagine de rezonanță magnetică prin recuperare inversă după gadoliniu la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă. Se observă hipercaptare septală medio-miocardică (săgeți) corespunzătoare fibrozei. VS, ventricul stâng; VD, ventricul drept.

Noncompactarea ventriculară stângă

Noncompactarea ventriculară stângă (NCVS) este asociată cu un aspect spongiform al ventriculului stâng. Boala afectează predominant segmentele apicale ale ventriculului stâng și poate fi asociată cu anomalii congenitale cardiace. NCVS este diagnosticată prin ecocardiografie, IRM sau angiografie de ventricul stâng. Istoricul natural nu este cunoscut pe deplin, dar include insuficiență cardiacă congestivă, tromboembolism, aritmii cardiace și moarte subită. Au fost descrise cazuri familiale și spontane.

Cardiomiopatia restrictivă primară non-hipertrofică

În această afecțiune rară, ventriculii au un volum normal sau scăzut, există dilatare biatrială, grosime parietală normală, valve cardiace normale și umplere ventriculară alterată cu profil restrictiv, dar cu funcție sistolică apropiată de cea normală. Bolile asociate cu această formă de cardiomiopatie sunt amiloidoza (cea mai frecventă, vezi p. 1358), sarcoidoza, endocardita Loeffler și fibroza endomiocardică; în cazul ultimelor două boli există fibroză miocardică și endocardică, asociată cu eozinofilie. Forma idiopatică de cardiomiopatie restrictivă poate fi familială.

Tablou clinic

Pacienții cu cardiomiopatie restrictivă pot acuza dispnee, fatigabilitate și simptome datorate complicațiilor embolice. La examenul clinic se decelează puls venos jugular (PVJ) accentuat, cu colaps diastolic (semnul lui Friedreich) și presiune venoasă crescută în inspir (semnul lui Kussmaul), hepatomegalie, ascită și edeme declive. Pot apărea zgomotele cardiace III și IV.

Investigații

- ***ECG-ul*** poate evidenția complexe QRS microvoltate și anomalii de segment ST și de unde T.
- ***Ecocardiografia*** evidențiază îngroșare miocardiacă simetrică și frecvent o fracție de ejecție normală, însă umplerea ventriculară este alterată. La pacienții cu amiloidoză, miocardul apare strălucitor, în mod tipic, cu îngroșare radială absentă, modificari evidențiate prin aspectul caracteristic de „șine de tramvai" evidențiat la ecocardiografia în mod M (**Fig. 30.117**).
- ***IRM cardiac*** poate vizualiza fibroză miocardică anormală în amiloidoză și sarcoidoză.

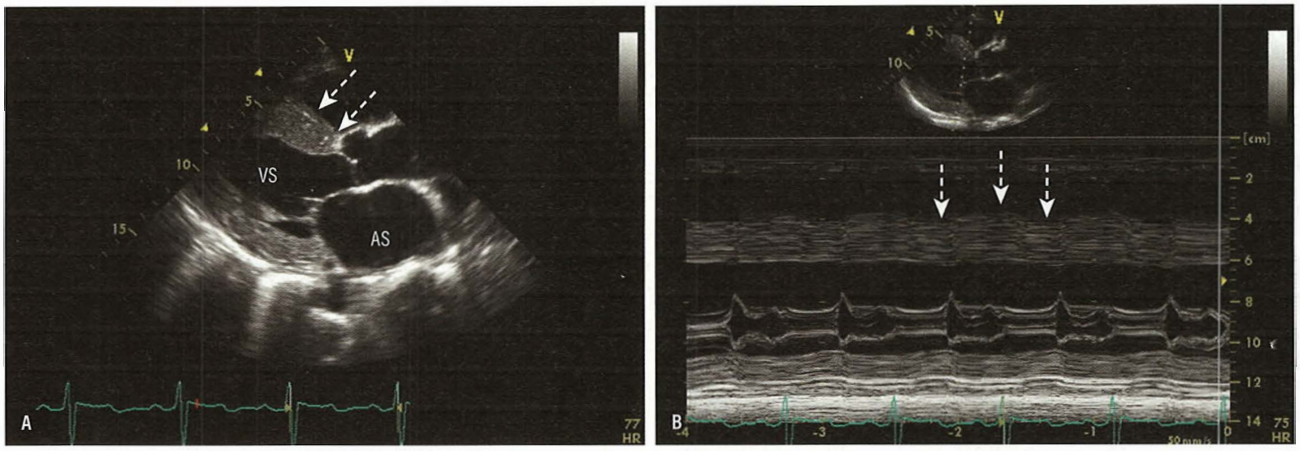


Fig. 30.117 Amiloidoză cardiacă. (A) Ecocardiografie cu secțiune parasternal ax lung, arătând hipertrofie ventriculară stângă și funcție sistolică redusă. Septul are aspect neuniform (săgeți). AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng. (B) Ecocardiografia în mod M demonstrează îngroșare septală redusă cu aspect de „linii de tramvai" (săgeți). Aceste caracteristici sunt sugestive pentru amiloidoză cardiacă – confirmată prin biopsie cardiacă.

- ***Cateterismul cardiac*** și evaluarea hemodinamicii poate facilita diferențierea între cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă, cu toate că poate fi necesară o încărcare volemică prealabilă.
- ***Biopsia endomiocardică*** este frecvent utilă în această patologie, spre deosebire de alte cardiomiopatii, și permite stabilirea unui diagnostic specific, cum este amiloidoza.

Tratament

Nu există tratament specific. Trebuie tratată insuficiența cardiacă și manifestările embolice. Transplantul cardiac este necesar în unele cazuri severe, în special în variantele idiopatice. Tratamentul amiloidozei primare este discutat în altă secțiune (p. 1358). Totodată, pacienții cu amiloidoză cardiacă au un prognostic mai grav decât cei cu alte forme ale bolii, și, amloidoza reapare des după transplant. Transplantul de ficat poate fi eficient în amiloidoza familială (datorită producției de prealbumină mutantă) și poate conduce la reversibilitatea anomaliilor cardiace.

Cardiomiopatii dobândite

Cardiomiopatia de stres (Tako-tsubo/vas de prindere a caracatiței/sindromul de balonizare apicală)

Pacienții cu această patologie se prezintă de urgență cu durere toracică și dispnee, care se asociază cu modificări ECG și biomarkeri cardiaci reacționați la fel ca și în cazul unui IM acut. Angiografia coronariană diagnostică decelează tipic artere coronare neobstruate, cu akinezie caracteristică a segmentelor medioventriculare și apicale ale ventriculului stâng pe ventriculografie sau ecocardiografie, asociată cu o funcție prezervată a segmentelor bazale (**Fig. 30.118**). Mecanismul fiziopatologic este incert, dar boala pare să se datoreze unui exces tranzitor de catecolamine, vasospasmului coronarian, anomaliilor microcirculației coronariene și hipertrofiei septului bazal. Sindromul este mai des întâlnit la femeile de vârstă medie. Cazurile severe se pot prezenta cu șoc cardiogen și edem pulmonar. Pacienții cu un gradient ventricular stâng semnificativ pot răspunde la betablocante, care trebuie administrate cu prudență. Recuperarea completă a funcției cardiace survine de obicei în 4–6 săptămâni, dar pot exista recurențe.

Cardiomiopatia peripartum

Această patologie rară afectează femeile aflate în ultimul trimestru al sarcinii sau în primele 5 luni postpartum. Se manifestă ca o cardiomiopatie dilatativă, este mai frecvent întâlnită la femeile obeze, multipare, cu vârstă peste 30 de ani, și este asociată cu preeclampsie.

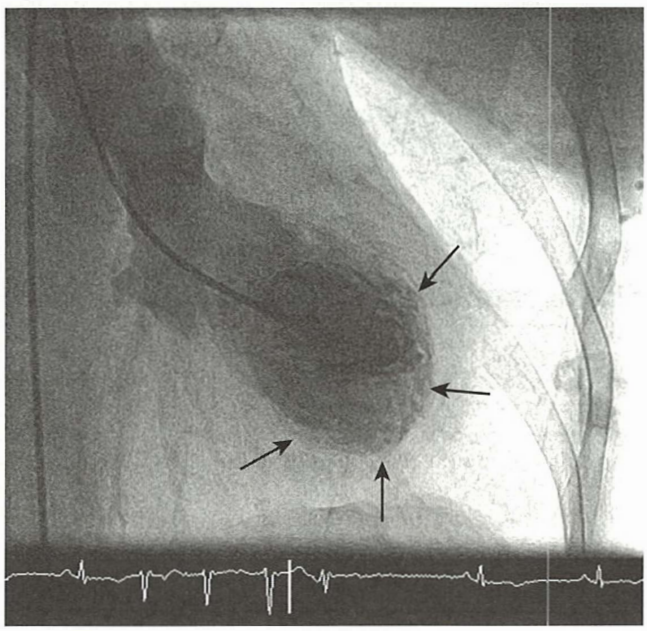


Fig. 30.118 Cardiomiopatie Tako-tsubo. Angiografie de ventricul stâng la un pacient internat pentru durere toracică apărută după stres emoțional, care demonstrează balonizare apicală (săgeți) sugestivă pentru cardiomiopatie Tako-tsubo. Angiografia coronariană diagnostică a decelat artere coronare normale.

Aproape jumătate din paciente vor recupera funcția cardiacă în 6 luni, dar în unele cazuri se poate dezvolta insuficiență cardiacă progresivă și chiar moarte subită.

Tahicardiomiopatia

Perioade lungi de tahicardie supraventriculară sau ventriculară conduc la cardiomiopatie dilatativă. Cardioversia și ablația pot fi necesare pentru restabilirea ritmului sinusal și recuperarea funcției cardiace.

Lecturi suplimentare

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:2636–2648.

BOLILE PERICARDULUI

Pericardul funcționează ca un înveliș protector al inimii. Este format dintr-un sac pericardic fibros extern și dintr-un pericard seros intern; acesta din urmă este constituit din epicardul visceral intern care acoperă inima și vasele mari, și din pericardul parietal extern, care căptușește sacul fibros. Cantitatea normală de lichid pericardic este de 20–49 mL, și acest fluid lubrifiază suprafața cordului. Bolile pericardului se pot prezenta ca:

- pericardită acută, incesantă și cronică
- revărsat pericardic și tamponadă cardiacă
- pericardită constrictivă
- formațiuni pericardice.

Cadranul 30.53 Etiologia pericarditelor

I. Pericardita infecțioasă
   - Virală (virus coxsackie, echovirus, oreion, herpes, HIV)
   - Bacteriană (infecție stafilococică, streptococică, pneumococică și meningococică, Haemophilus influenzae, micoplasmoze, borelioză, chlamidii)
   - Tuberculoasă
   - Fungică (histoplasmoză, coccidioidomicoză, candidoză)

II. Pericardita post-infarct miocardic
   - Infarct miocardic acut (precoce)
   - Sindrom Dressler (tardiv)

III. Pericardita malignă/neoplazică
   - Tumori primare cardiace (mezoteliom)
   - Pericardită metastatică (carcinom de sân, carcinom pulmonar, limfom, leucemie, melanom)

IV. Pericardita uremică

V. Pericardita mixedematoasă

VI. Chilopericardul

VII. Pericardita autoimună
   - Boli colagen-vasculare (poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia)
   - Indusă medicamentos (procainamidă, hidralazină, izoniazidă, doxorubicină, ciclofosfamide)

VIII. Pericardita post-iradiere

IX. Pericardita post-chirurgicală
   - Sindromul post-pericardiotomie

X. Pericardita post-traumatică

XI. Pericardita familială și idiopatică

Pericardita acută

Acest termen se referă la inflamația pericardului, care poate fi responsabilă pentru 5% din prezentările accidentale și de urgență pentru durere toracică. Este mai frecventă la sexul masculin, în special la tineri. Pericardita acută are multiple etiologii (**Cadranul 30.53**), deși, în majoritatea cazurilor cauza nu este identificată (pericardită idiopatică).

Tablou clinic și investigații

Există patru caracteristici clinice frecvente ale pericarditei acute:

- ***durerea toracică***, care poatre fi pleuritică, exacerbată de mișcare și ameliorată de poziția aplecată în față
- ***frecătura pericardică***
- ***anomaliile ECG*** cu o supradenivelare extinsă de segment ST, concavă în sus (în formă de șa) (**Fig. 30.119**), subdenivelare ST reciprocă în derivațiile aVR și V1, respectiv subdenivelare a segmentului PR
- ***revărsatul pericardic*** (**Fig. 30.120**).

Diagnosticul clinic de pericardită acută se poate susține pe baza a două din cele patru criterii de mai sus.

Probele inflamatorii sanguine vor fi crescute ***(PCR, VSH, număr de leucocite)*** și pot fi utilizate pentru a monitoriza vindecarea bolii. Troponina și creatin-kinaza cardiacă pot fi crescute în cazurile de mio-pericardită. Radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie la pacienții cu revărsat pericardic mare.

Tratament

În 70–90% din cazuri, pericardita acută este autolimitată. Cei mai mulți pacienți pot fi tratați cu aspirină 750–1.000 mg de 3 ori pe zi sau cu ibuprofen 600–800 mg de 3 ori pe zi, timp de 1–2 săptămâni, asociat cu colchicină (0,5 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 luni). Corticosteroizii ar trebui să fie rezervați pacienților cu etiologie imună cunoscută, întrucât utilizarea lor este asociată cu un risc crescut de recurență. Pacienții cu risc înalt (febră >38°C, debut subacut, revărsat pericardic în cantitate mare, tamponadă, lipsă de răspuns la terapie) trebuie spitalizați pentru tratament. Se recomandă limitarea activității fizice până la normalizarea markerilor de inflamație. Atleții de performanță sunt sfătuiți să evite exercițiile fizice pentru cel puțin 3 luni.

Pericardita incesantă sau cronică

Aproximativ 20% din cazurile de pericardită acută evoluează spre pericardită idiopatică recurentă, care poate fi incesantă (recurență în

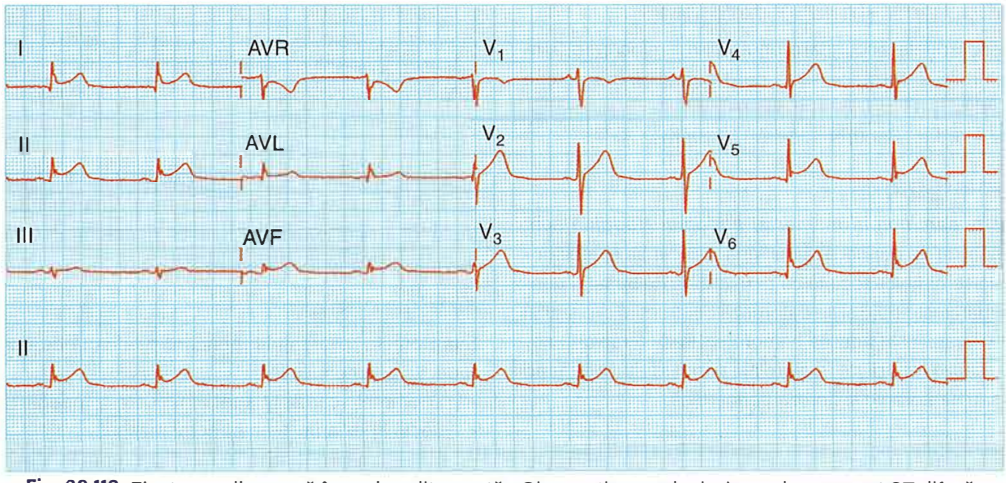


Fig. 30.119 Electrocardiogramă în pericardita acută. Observați supradenivelarea de segment ST difuză, concavă în sus, vizibilă în majoritatea derivațiilor.

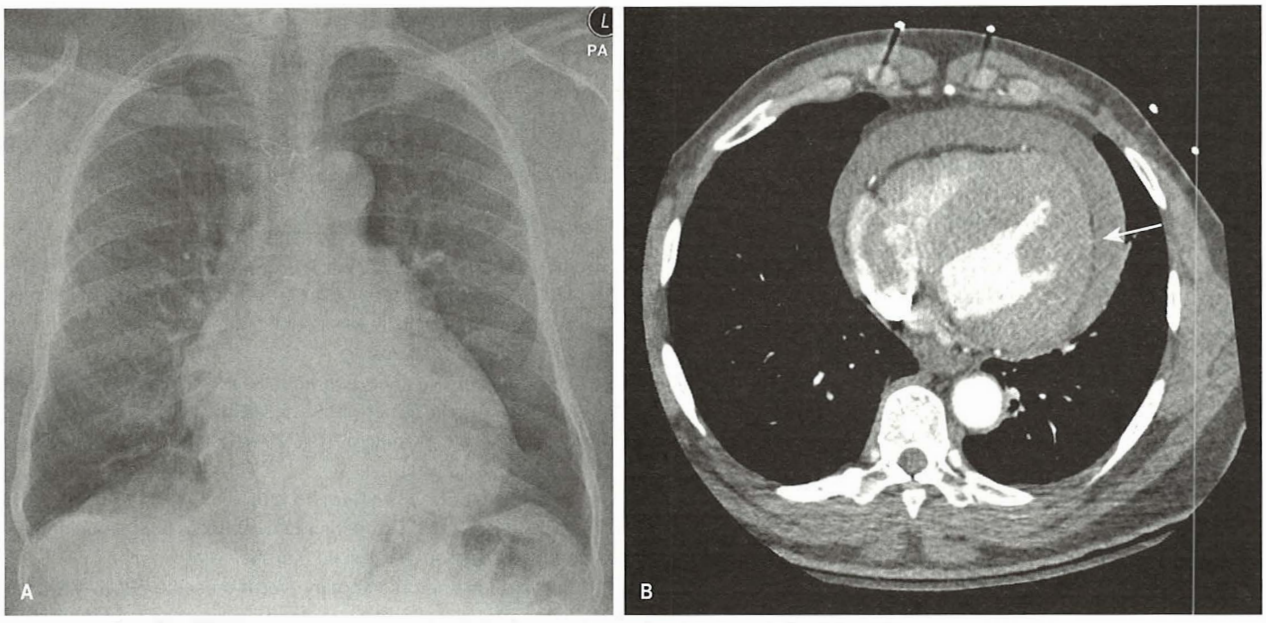


Fig. 30.120 Revărsat pericardic. (A) Observați aspectul globulos al siluetei cardiace pe radiografia toracică. (B) Imagine CT care confirmă revărsatul pericardic circumferențial (săgeată). Observați absența calcificărilor pericardice, care sunt specifice bolii pericardice cronice.

termen de până la 6 săptămâni) sau cronică (cu o durată de >3 luni). Tratamentul de primă linie este reprezentat de asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) sau aspirină cu colchicină, timp de până la 6 luni. În cazurile rezistente corticoterapia orală poate fi eficientă, iar la unii pacienți pericardectomia poate fi potrivită. Tomografia computerizată sau IRM cardiac pot fi utile în demonstrarea îngroșării (>4 mm) sau inflamației pericardului.

Pericardita tuberculoasă

Este rar întâlnită (<5%) în țările dezvoltate, dar poate reprezenta peste 50% din cazuri în țările în curs de dezvoltare și peste 90% din cazuri la pacienții cu HIV. Pericardita tuberculoasă se manifestă de obicei cu febră cronică discretă, care apare mai ales seara, asociată cu caracteristici ale pericarditei acute, dispnee, slăbiciune, transpirații nocturne și scădere în greutate. Puncția pericardică este adesea necesară pentru diagnostic. Pericardita constrictivă este o consecință frecventă. Tratamentul este identic cu cel al tuberculozei pulmonare (vezi p. 969), la care se asociază prednisolon 60 mg zilnic, timp de 2–6 săptămâni.

Sindroamele de post-injurie cardiacă

Acestea includ pericarditele secundare unui infarct miocardic (sindrom Dressler), chirurgiei cardiace sau unui traumatism. O reacție autoimună este declanșată de injuria miocardică sau pericardică, ceea ce duce la pericardită. Recurențele sunt frecvente.

Pericardita malignă

Carcinomul bronsic, carcinomul mamar și limfomul Hodgkin sunt cele mai frecvente cauze de pericardită malignă. Leucemia și melanomul malign sunt de asemenea asociate cu pericardită. Revărsatul pericardic în cantitate mare este tipic și se datorează obstrucției drenajului limfatic cardiac. Revărsatul este adesea hemoragic. Radioterapia tumorilor toracice poate cauza leziuni de iradiere ale pericardului, rezultând un revărsat seros sau hemoragic și fibroză pericardică.

Revărsatul pericardic și tamponada cardiacă

Revărsatul pericardic este o colecție lichidiană acumulată în spațiul virtual al sacului pericardic seros (**Fig. 30.121**); însoțește frecvent un episod de pericardită acută. Când se acumulează un volum important de lichid în acest spațiu, umplerea ventriculară este compromisă, ducând la perturbarea circulației. Acest fenomen este cunoscut sub numele de tamponadă cardiacă.

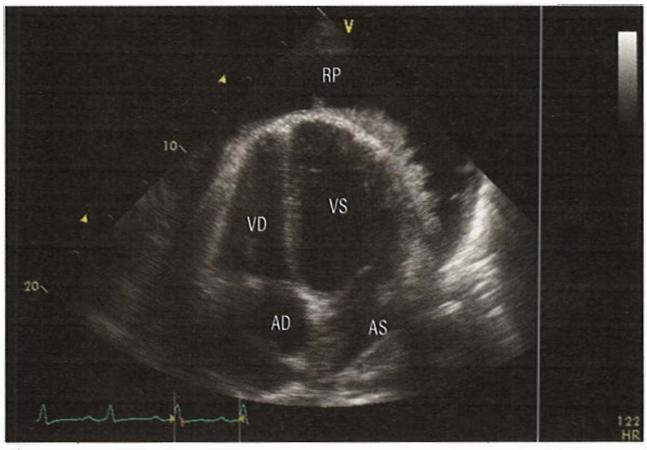


Fig. 30.121 Ecocardiografie bidimensională (secțiune apicală 4 camere) la un pacient cu revărsat pericardic în cantitate mare asociat cu tuberculoză pulmonară. Exudatul poate fi observat între foița parietală și viscerală a pericardului și poate oferi falsa impresie de cardiomegalie pe o radiografie toracică. Observați bandeletele fibroase multiple din interiorul revărsatului, ce indică că acesta este pe cale de consolidare și va evolua probabil spre constricție. AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng; RP, revărsat pericardic; AD, atriu drept; VD, ventricul drept.

Tablou clinic

Simptomele revărsatului pericardic reflectă de obicei pericardita de fond. La examenul clinic:

- Zgomotele cardiace sunt diminuate și îndepărtate.
- Șocul apexian este în general mascat.
- Frecătura pericardică poate fi prezentă în stadiile inițiale datorită pericarditei, dar devine mai mai puțin audibilă pe măsură ce lichidul se acumulează și îndepărtează foițele pericardice.

- Rar, revărsatul poate comprima baza plămânului stâng, determinând o arie de matitate la percuție sub unghiul scapulei stângi (semnul lui Ewart).
- Pe măsură ce revărsatul crește în volum, semnele tamponadei cardiace pot deveni evidente:
  - creșterea presiunii venoase jugulare, cu ascuțirea pantei descendente X
  - semnul lui Kussmaul (creșterea presiunii venei jugulare/ turgescență crescută a venelor gâtului în timpul inspirului)
  - puls paradoxal (exagerarea variației fiziologice a presiunii pulsului observată în inspir, în așa fel încât există o scădere a presiunii sistolice ≥10 mmHg)
  - scăderea debitului cardiac.

Investigații

- ***ECG-ul*** pune în evidență complexe QRS microvoltate (<0,5 mV în derivațiile membrelor) cu tahicardie sinusală și poate exista alternanță electrică (alternanța amplitudinii sau axului complexului QRS de la o bătaie la alta).
- ***Radiografia toracică*** (vezi **Fig. 30.120A**) evidențiază un cord mărit, globulos sau în formă de pară cu margini bine conturate. Tipic, venele pulmonare nu sunt dilatate.
- ***Ecocardiografia*** (vezi **Fig. 30.121**) este cea mai utilă tehnică pentru demonstrarea revărsatului și pentru evidențierea semnelor de tamponadă: colabare în telediastolă a atriului drept, colabare în protodiastolă a ventriculului drept, deplasarea septului interventricular înspre ventriculul stâng în inspir, inversarea fluxului diastolic în venele hepatice în expir și dilatarea venei cave inferioare cu colaps <50% în timpul inspirului.
- ***CT sau IRM cardiac*** sunt utile când se suspectează revărsate pericardice închistate (post-chirurgie cardiacă).
- ***Pericardiocenteza*** reprezintă îndepărtarea lichidului pericardic printr-o tehnică aseptică sub ghidaj ecocardiografic (vezi **Fig. 30.36**). Este indicată atunci când se suspectează un revărsat de etiologie tuberculoasă, malignă sau purulentă.
- ***Biopsia pericardică*** poate fi necesară dacă se suspectează tuberculoză, iar pericardiocenteza nu este diagnostică.

Alte investigații pot fi necesare pentru a identifica cauzele subiacente: de exemplu, hemoculturi sau determinări de autoanticorpi.

Tratament

O posibilă cauză subiacentă trebuie căutată și tratată ori de câte ori este posibil. Cele mai multe revărsate pericardice se remit spontan. Cu toate acestea, în cazul în care revărsatul pericardic se acumulează rapid, se poate produce tamponadă. Pericardiocenteza este indicată în acest caz pentru a reduce presiunea; un dren poate fi lăsat temporar pe loc pentru a permite eliminarea suficientă a lichidului. Revărsatul pericardic se poate reface, cea mai frecventă cauză fiind neoplaziile asociate (în Marea Britanie). În acest caz, poate fi necesară fenestrarea pericardică: crearea unei ferestre în pericard care să permită eliminarea lentă a lichidului în țesuturile înconjurătoare. Această procedură poate fi efectuată fie percutan sub anestezie locală, fie prin abordare chirurgicală clasică.

Pericardita constrictivă

Anumite cauze de pericardită, precum tuberculoza, hemopericardul, infecțiile bacteriene și boala cardiacă reumatică duc la îngroșarea, fibrozarea și calcifierea pericardului. Aceste modificări pot surveni și tardiv după chirurgie pe cord deschis, iar fibroza poate surveni și în caz de utilizare de agoniști dopaminergici, precum cabergolina și pergolida. În cele mai multe cazuri aceste modificări pericardice nu cauzează niciun simptom. Dacă, însă, pericardul devine atât de rigid încât interferează cu umplerea diastolică, se poate confirma apariția pericarditei constrictive. Cum aceste modificări sunt cronice, dând organismului timp să le compenseze, boala nu implica același risc vital imediat ca tamponada cardiacă, în care circulația este compromisă în mod acut.

Pericardita constrictivă trebuie diferențiată de cardiomiopatia restrictivă (vezi p. 1123). Cele două patologii sunt similare ca prezentare, dar, în timp ce prima este complet tratabilă, majoritatea cazurilor de cardiomiopatie restrictivă nu sunt. În stadiile avansate ale pericarditei constrictive, straturile miocardice subepicardice se pot fibroza, atrofia și calcifica.

Tablou clinic

Simptomele și semnele pericarditei constrictive se produc ca urmare a:

- reducerii umplerii ventriculare (semnul Kussmaul, puls paradoxal; diferit de tamponadă: creșterea presiunii venoase jugulare cu descendent y adânc sau semnul Friedreich)
- congestiei venoase sistemice (ascită, edeme declive, hepatomegalie și creșterea presiunii venoase jugulare)
- congestiei venelor pulmonare (dispnee, tuse, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă)

Mai rar, cauza poate fi:

- reducerea debitului cardiac (fatigabilitate, hipotensiune, tahicardie reflexă)
- umplerea ventriculară rapidă (un clacment pericardic poate fi auzit în protodiastolă in porțiunea inferioară a marginii stângi a sternului)
- dilatarea atrială (30% din cazuri prezintă fibrilație atrială).

Investigații

- ***Radiografia toracică*** evidențiază un cord relativ mic în contextul simptomelor de insuficiență cardiacă. Calcifierile pericardice pot fi prezente în până la 50% din cazuri. O radiografie toracică de profil poate fi utilă în detectarea calcificărilor ce pot fi omise pe incidența postero-anterioară. Totodată, un pericard calcificat nu înseamnă in mod obligatoriu un pericard care determină constricție.
- ***ECG-ul*** evidențiază complexe QRS microvoltate cu unde T aplatizate sau inversate difuz.
- ***Ecocardiografia*** evidențiază pericardul îngroșat, calcificat și cavitățile ventriculare mici cu grosimea normală a pereților. Examinarea Doppler poate fi utilă.
- ***CT și IRM*** cardiac sunt folosite pentru a evalua anatomia și grosimea pericardului (≥4 mm) (vezi **Fig. 30.28**).
- ***Biopsia endomiocardică*** poate fi utilă în cazurile dificile, pentru a diferenția pericardita constrictivă de cardiomiopatia restrictivă.
- ***Cateterismul cardiac*** evidențiază de obicei presiuni telediastolice egale în ventriculul stâng și drept, datorită constricției pericardice.

Cardiomiopatia restrictivă imită îndeaproape pericardita constrictivă, și toate investigațiile de mai sus pot ajuta în diferențierea celor două patologii.

Tratament

Tratamentul pericarditei constrictive cronice este reprezentat de cel chirurgical – pericardectomia completă. Aceasta este o procedură riscantă, cu o rată crescută de complicații, din cauza atrofiei miocardice prezente la multe dintre cazuri în momentul chirurgiei. Așadar, pericardectomia precoce este recomandată în cazurile non-tuberculoase, înainte să se dezvoltă constricție severă și atrofie miocardică.

În cazul constricției tuberculoase, prezența calcificărilor pericardice implică afectare cronică. Pericardectomia precoce sub medicație antituberculoasă este utilizată în aceste cazuri. Dacă nu există calcificări, trebuie mai întâi încercată o cură de tratament antituberculos. Dacă statusul hemodinamic al pacientului este staționar sau se deteriorează după 4-6 săptămâni de terapie, este recomandată pericardectomia.

Lecturi suplimentare

Adler Y, Charron P, Imazio M et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36:2921–2964.
Bogaert J, Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11:14.
Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart* 2018; 104:725–731.

BOALA VASCULARĂ PERIFERICĂ

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Boala vasculară periferică (BVP) este cauzată în mod obișnuit de ateroscleroză și afectează de obicei arterele aorto-iliace și infra-inghinale. Este prezentă la 7% dintre bărbații de vârstă medie și la 4,5% dintre femeile de vârstă medie, dar mortalitatea asociată bolilor cardiovasculare și cerebrovasculare coexistente face ca numai o parte dintre pacienții cu BVP să ajungă la amputație.

Ischemia membrelor

Ischemia membrelor poate fi clasificată în ischemie acută și cronică.

Ischemia cronică a membrelor inferioare

Factorii de risc comuni sunt:

- fumatul
- diabetul
- hipercolesterolemia
- hypertensiunea.

Ateroscleroza prematură la pacienții cu vârstă sub 45 ani poate fi asociată cu trombofilie și hiperhomocisteinemie.

Tablou clinic

Simptome

Boala arterială periferică poate fi descrisă utilizând clasificarea Fontaine:

- Stadiul I: asimptomatic
- Stadiul II: claudicație intermitentă
- Stadiul III: durere de repaus/durere nocturnă
- Stadiul IV: necroză/gangrenă.

Pacienții cu ***claudicație intermitentă*** acuză discomfort la efort, cel mai des în gambă, care este calmat de repaus. Pacienții cu boală aorto-iliacă pot simți dureri la nivelul feselor, șoldului sau coapsei și pot avea disfuncție erectilă. „Perimetrul de mers" poate fi reproducibil.

Pacienții cu ***durere de repaus*** acuză durere severă a membrului inferior, care nu cedează si care îl trezește din somn pe pacient. Este calmată parțial de atârnarea piciorului peste marginea patului sau prin statul în picioare pe o podea rece. Pacienții cu BVP severă sau ischemie critică de membru inferior pot avea ulcerație sau ***necroză*** a țesuturilor (***gangrenă***).

Semne

Membrele inferioare sunt reci, cu piele uscată și absență a pilozității. Pulsurile pot fi diminuate sau absente. Ulcerația poate apărea în asociere cu colorarea închisă a degetelor picoarelor sau cu gangrenă. Abdomenul trebuie examinat pentru un posibil anevrism de aortă.

Diagnostic diferențial

Simptomele pot fi confundate cu cele din:

- claudicația de canal spinal (în care toate pulsurile sunt prezente)
- osteoartrita de șold/genunchi (des durere de genunchi în repaus)
- neuropatia periferică (asociată cu amorțeală și furnicături)
- compresia arterei poplitee (pacienți tineri, care pot avea pulsuri normale)
- claudicația venoasă (durere cu caracter de tensiune la mers, cu tromboză venoasă în antecedente)
- displazia fibromusculară
- boala Buerger (bărbați tineri, mari fumători).

Investigații

O estimare a sediului anatomic al bolii poate fi posibilă prin examinarea pulsurilor. Severitatea bolii este indicată de ***indicele gleznă/braț*** (IGB). Acesta constă în măsurarea presiunii de manșetă, la care fluxul sanguin este detectabil prin Doppler în artrera tibială posterioară sau anterioară, și compararea acesteia cu presiunea din artera brahială (presiune gleznă/braț). Claudicația intermitentă este asociată cu un IGB de 0,5–0,9, în timp ce valorile mai mici de 0,5 sunt asociate cu ischemie critică de membru. Sensibilitatea testului poate fi îmbunătățită prin urmărirea scăderii IGB după efort. Dacă arterele sunt intens calcificate și necompresibile, de obicei în caz de boală renală sau diabetică coexistentă, IGB va fi fals crescut. La acești pacienți presiunea de la nivelul degetelor picioarelor este mai sensibilă. Imagistica diagnostică include următoarele opțiuni:

- ***Ultrasonografia Duplex folosind modul B și Doppler color*** este de obicei investigația de primă linie, și poate oferi a hartă anatomică fidelă a arterelor membrelor inferioare, cu o sensibilitate de 87% și o specificitate de 95% raportat la angiografia obișnuită.
- ***Angiografia prin IRM cu substanță de contrast*** oferă o imagine excelentă a ambelor membre inferioare cu o singură injectare de subtanță de contrast, fără expunere la radiații ionizante, este utilizată frecvent pentru evaluarea extinderii bolii, înainte de intervenția planificată.
- ***Angiografia CT*** este o alternativă reală a angiografiei prin IRM, când IRM este contraindicată, deși calcificările extinse pot masca stenozele. Angiografia prin CT necesită radiații ionizante și substanță de contrast iodată.
- ***Angiografia cu substracție digitală (ASD)*** creează o hartă arterială (**Fig. 30.122**), dar necesită canulare arterială periferică și expune pacientul la contrast iodat; trebuie utilizată doar imediat anterior intervenției.

Tratament

Medical

Toți pacenții necesită un tratament agresiv al factorilor de risc, deoarece BVP îi expune și la un risc semnificativ de cardiopatie ischemică și boală cerebrovasculară. Cei cu diabet necesită un control glicemic atent și controale regulate la un podiatru. Un program supervizat de exerciții fizice trebuie oferit fiecărui pacient cu claudicație intermitentă, în cadrul căruia sunt încurajați să efectueze exerciții aerobe până la momentul apariției durerii maximale, cel puțin 2 ore pe săptămână.

Oxalatul de naftidrofuril este un agent vasodilatator care inhibă receptorii 5-hidroxitriptamină2 (5-HT2) vasculari și trombocitari, și poate reduce nivelele acidului lactic. La o doză de 100–200 mg de trei ori pe zi, poate crește distanța de mers și îmbunătățește calitatea vieții. Trebuie luat în considerare pentru o perioadă de probă de 3–6 luni, în cazurile în care pacienții sunt reticenți privind efectuarea tratamentului interventional, iar exercițiile fizice supervizate sunt insuficiente pentru controlul simptomelor.

Chirurgical și intervențional

Intervenția vasculară pentru claudicația intermitentă nu este în general recomandată, cu excepția cazurilor în care simptomele sunt severe sau invalidante. Angioplastia transluminală percutanată este prima opțiune și este efectuată printr-un cateter inserat în artera femurală.

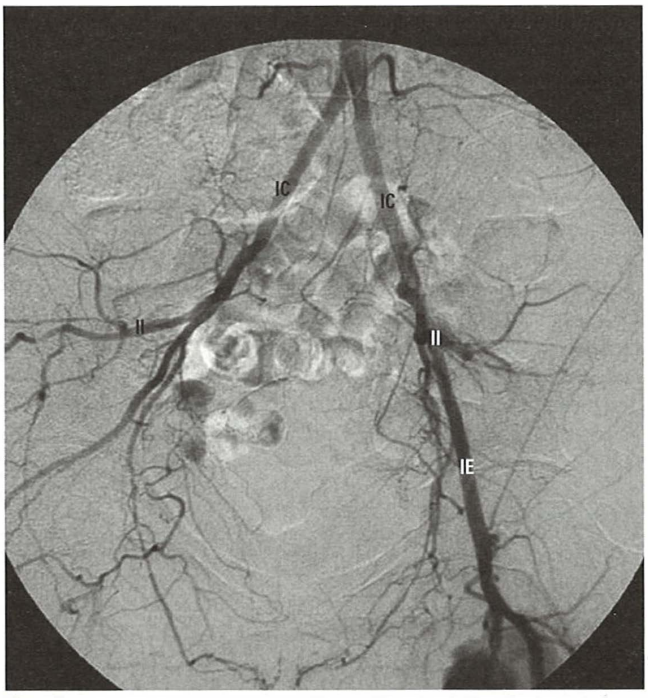


Fig. 30.122 Angiogramă care arată ocluzia arterei iliace externe drepte. IC, iliacă comună; IE, iliacă externă; II, iliacă internă.

Rata patenței pe termen lung scade cu cât angioplastia este efectuată mai distal. Rezultatele per ansamblu ale angioplastiei par să fie similare cu cele obținute cu un program continuu de exerciții. Stenturile arteriale pot fi implantate în afectarea iliacă recurentă, iar stenturile eliberatoare de substanță activă, care permit o patență de lungă durată, pot fi folosite și ele. ***Procedurile de bypass*** pot fi efectuate utilizând Dacron, politetrafluoroetilenă (PTFE) sau vene autologe. Bypass-urile pe vase distale au o patență mai slabă pe termen lung. Grefoanele protetice au patență egală în cazul bypass-urilor efectuate deasupra genunchiului, dar sunt inferioare față de vene în bypass-urile de sub genunchi. În ischemia critică prin afectare arterială nefezabillă revascularizării, amputația poate fi necesară. O ***amputație*** conduce de obicei la piederea independenței, și doar 70% dintre pacienții amputați sub genunchi, respectiv 30% dintre cei cu amputație deasupra genunchiului redobândesc mobilitatea completă.

Ischemia acută de membru inferior

Tablou clinic

Simptome

Pacienții acuză cele „5 P-uri": ***durere (pain)***, picior decolorat, alb ***(paliditate), parestezie, paralizie*** și senzația de picior rece, mort (***„perishing"***). Durerea este insuportabilă și necesită opioide pentru calmare.

Semne

Membrul afectat este rece, cu apariția petelor sau a marmorării la nivelul pielii. Pulsurile sunt diminuate sau absente. Sensibilitatea și mobilitatea piciorului sunt reduse în ischemia severă. Pacienții pot dezvolta sindrom de compartiment cu durere de gambă la compresie.

Etiologie

Ischemia acută de membru (IAM) poate fi cauzată de boală embolică sau trombotică. ***Boala embolică*** se datorează frecvent unui tromb intracardiac sau unei aritmii cardiace cum este fibrilația atrială. Embolii mai pot apărea secundar unui anevrism trombozat sau unui tromb de pe o placă aterosclerotică. Emboliile din mixoamele atriale sunt rare.

IAM este cauzată cel mai frecvent de ***boala trombotică***. Trombul acut se formează de obicei pe o stenoză arterială aterosclerotică cronică la un pacient care a prezentat în prealabil simptome de claudicație. Trombul se poate forma și în vase normale la indivizii care prezintă hipercoagulabilitate din cauza unui proces malign sau al unei trombofilii. Grefoanele protetice și venoase se pot tromboza și ele, fie *de novo*, fie secundar unei stenoze dezvoltate în grefon sau în vasul nativ. Anevrismele popliteale se pot tromboza și emboliza distal.

Ischemia acută de membru superior poate fi cauzată de procese similare sau poate apărea secundar compresiei arteriale externe de către coastă sau bandă cervicală.

Investigații

Investigațiile sunt similare celor descrise la boala cronică de membru inferior.

Tratament

Medical

Tratamentul depinde de gradul ischemiei. Pacienții care prezintă ameliorare clinică pot fi tratați cu heparină și prin tratamentul cauzei subiacente. Cei cu emboli apăruți post IM sau în context de fibrilație atrială necesită warfarină pe termen lung.

Chirurgical și intervențional

Pacienții cu simptome ischemice ușoare spre moderate care au un grefon ocluzionat pot avea nevoie de tromboliză de grefon. Tromboliza intra-arterială poate evidenția o stenoză subiacentă a grefonului sau a vasului nativ, care poate fi tratată prin angioplastie. Pacienții care prezintă embolie pot beneficia de îndepărtare chirurgicală (embolectomie). Efectuarea de bypass poate fi necesară după o ocluzie de anevrism popliteal sau în acutizarea bolii arteriale cronice a membrului inferior. Când un membru ischemic este revascularizat, ameliorarea bruscă a fluxului sanguin poate cauza leziune de reperfuzie, cu eliberare de metaboliți toxici în circulație. Edemul secundar poate conduce la „sindrom de compartiment", care necesită fasciotomie (îndepărtarea fasciei pentru prevenirea distrucției musculare). Amputația poate fi necesară în ischemia severă nerevascularizabilă. În cazul deceselor din alte cauze, ischemia acută de membru poate apărea ca un „eveniment final", intervenția în acest caz fiind nepotrivită.

Anevrismele

Anevrismele sunt definite ca dilatații permanente ale arterelor, până la de două ori față de diametrul normal, și pot fi clasificate ca adevărate și false. În cazul anevrismelor adevărate peretele arterial formează peretele anevrismului. Arterele cel mai frecvent afectate sunt aorta abdominală, arterele iliace, popliteale și femurale și aorta toracică (în ordine descrescătoare a frecvenței). În cazul anevrismelor false (pseudoanevrisme) țesuturile înconjurătoare formează peretele anevrismului. Anevrisme false pot apărea după puncția arterei femurale. În acest caz, din cauza compresiei neadecvate a locului puncției se formează un hematom astfel încât în țesuturile moi comprimate din jur sângerarea continuă, formând peretele anevrismului.

Anevrismul de aortă abdominală

Anevrismele de aortă abdominală (AAA) apar cel mai frecvent in aval de arterele renale (infrarenal). Incidența lor crește cu vârsta, AAA fiind prezente în 5% la populația de peste 60 de ani. Apar de cinci ori mai frecvent la bărbați, și la 1 din 4 copii de sex masculin ai unui individ afectat. Anevrismele pot apărea secundar aterosclerozei, infecțiilor (sifilis, *Escherichia coli, Salmonella*) și traumatismelor, sau pot fi genetice (sindrom Marfan sau Ehlers-Danlos).

Screening

În Marea Britanie și Wales prevalența AAA este de 3–4% la bărbații de peste 65 de ani și aproximativ 6.000 de decese în fiecare an se produc din cauza rupturii de anevrsim aortic. Rata mortalității chirurgiei elective este de sub 3,5%, față de o valoare de 50% în cazul unei reparații de urgență. Există factori de risc nemodificabili – vîrsta, sexul masculin, antecedentele heredocolaterale – și factori de risc modificabili – fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia. Ghidurile din Marea Britanie recomandă ca screeningul să fie efectuat la bărbații cu vârstă de 65–74 de ani prin ultrasonografie abdominală.

- Aortele ***normale* sau *<3 cm*** nu necesită tratament sau scanări suplimentare.
- Anevrismele ***mici (3–4,4 cm)*** necesită supraveghere ultrasonografică anuală și optimizare a stilului de viață.
- Anevrismele ***medii (4,5–5,4 cm)*** necesită supraveghere ultrasonografică trimestrială și terapie de prevenție secundară cardiovasculară.
- Anevrismele ***mari (≥5,5 cm)*** necesită evaluare suplimentară în vederea unei posibile reparări elective.

În cazul sexului feminin, screeningul nu este recomandat, deoarece prevalența este mult mai scăzută.

Tablou clinic

Simptome

Majoritatea anevrismelor sunt asimptomatice și sunt diagnosticate la examinarea abdominală de rutină sau la o radiografie simplă, sau cu ocazia investigațiilor urologice. Expansiunea rapidă sau ruptura AAA poate cauza ***durere severă*** (durere epigastrică cu iradiere în spate). Ruptura AAA cauzează ***hipotensiune, tahicardie, anemie gravă*** și ***moarte subită***. Simptomele rupturii pot mima colica renală, diverticulita și durerea abdominală inferioară sau testiculară. Erodarea gradată a corpilor vertebrali poate cauza durere de spate nespecifică. Anevrsimul poate emboliza distal cauzând ischemie acută de membru inferior. Anevrsimele inflamatorii pot obstrua structuri adiacente, precum ureterul, duodenul și vena cavă. Rar, anevrismele se pot prezenta cu hematemeză severă secundară unei fistule aorto-duodenale.

Semne

Aorta fiind situată retroperitoneal, la pacienții supraponderali poate să nu apară nici un semn evident. Un anevrism este suspectat dacă se palpează o masă abdominală pulsatilă, expansivă. Prezența AAA trebuie să alerteze clinicianul despre posbilitatea existenței unui anevrsim popliteal. Pacienții pot prezenta un aspect caracteristic de „degete murdare" datorită decolorării degetelor de la picioare, secundară emboliilor din trombul aortic.

Tratament

Ca în cazul oricărei intervenții chirurgicale, tratamentul unui anevrism asimptomatic depinde de balanța dintre riscul operator și tratamentul conservator. Studiul „UK Small Aneurysm Trial" a arătat că pacienții cu AAA infrarenale au beneficiat cel mai mult de intervenția chirurgicală, dacă anevrismul a fost:

- cu diametru ≥5,5 cm
- cu rată de expansiune de >1 cm/an
- simptomatic.

Medical

Boala anevrismală necesită control atent al hipertensiunii arteriale, abandonarea fumatului și medicație hipolipemiantă. Pacienții cu AAA sub 5,5 cm sunt urmăriți prin supraveghere ultrasonografică regulată.

Intervenții chirurgicale și endovasculare

Tratamentul AAA se poate realiza prin intervenție chirurgicală deschisă de reparare, reparare lapoaroscopică asistată manual sau totală, sau endovascular prin inserare de stent (prin arterele femurale sau iliace). Studiile EVAR (Endovascular Aneurysm Repair, reparare anevrismală endovasculară) (stent versus reparație chirurgicală deschisă) și EVAR 2 (stent versus tratament medical la pacienții la care nu se poate efectua reparare deschisă) au investigat rolul stenturilor endovasculare la pacienții cu AAA de peste 5,5 cm la CT. În EVAR, rata de mortalitate la 30 de zile a fost de 1,7% la procedura endovasculară versus 4,7% la intervenția chirurgicală (p = 0,009), dar rata mortalității pe termen lung a fost similară în cele două grupuri la 4 ani. În EVAR 2, rata de mortalitate la 30 de zile la procedura endovasculară a fost de 9%. Rata de mortalitate pe termen lung a fost similară la cei cu procedură endovasculară, respectiv tratament medical. Ghidurile actuale din Marea Britanie recomandă repararea chirurgicală în cazul anevrismelor fără ruptură, deși această recomandare este în prezent în revizuire. Repararea endovasculară are un rol mai important în tratamentul anevrismelor rupte, în special la pacienții vârstnici și fragili.

Prognostic

După reparare, pacienți cu AAA pot reveni la activitate normală în câteva luni.

Anevrismul toraco-abdominal

Aorta ascendentă, arcul aortic sau aorta descendentă toracică pot deveni anevrismale. Anevrismele toraco-abdominale (ATA) ascendente apar cel mai frecvent la pacienții cu sindrom Marfan sau cu hipertensiune arterială. ATA descendente sau de arc aortic apar secundar aterosclerozei și mai rar, secundar sifilisului.

Tablou clinic

Majoritatea anevrismelor sunt asimptomatice și sunt diagnosticate pe radiografiile toracice de rutină sau cu ocazia investigațiilor cardiologice. Extensia rapidă poate cauza durere severă (durere toracică cu iradiere în partea superioară a spatelui), iar ruptura este asociată cu hipotensiune, tahicardie și deces. Simptomele toracale datorate expansiunii pot include stridorul (compresia arborelui bronșic), hemoptizia (fistulă aorto-bronșică) și răgușala (compresia nervului laringian recurent). Fistula aorto-esofagiană este o cauză rară de hematemeză.

Investigații

- ***CT sau IRM*** sunt utilizate pentru evaluarea ATA.
- ***Aortografia*** poate fi de ajutor pentru evaluarea poziției ramurilor importante în relație cu anevrismul.
- ***Ecocardiografia transesofagiană (ETE)*** poate fi utilă pentru identificarea unei disecții de aortă.

Tratament

Dacă anevrismul este mai mare de 6 cm, atunci repararea chirurgicală sau stentarea pot fi potrivite, dar aceste proceduri pot fi dificil de realizat din punct de vedere tehnic și prezintă un risc înalt de mortalitate și paraplegie. EVAR este, în prezent, procedura de elecție pentru anevrismele toracice descendente izolate.

Sindroamele aortice acute

Sindroamele aortice acute includ disecția de aortă, hematomul intramural (HIM) și ulcerele aortice penetrante. Disecția de aortă începe de obicei cu o fisură la nivelul intimei. Sângele penetrează în stratul medial afectat si clivează astfel planul intimal, conducând la disecție. HIM este considerat un precursor al disecției, în care vasa vasorum se rupe în medie, conducând la infarct de perete aortic. HIM apare tipic în aorta descendentă toracică. Plăcile aortice penetrante profunde pot conduce la HIM, disecție sau ulcerare/perforare. Există o predispoziție pentru

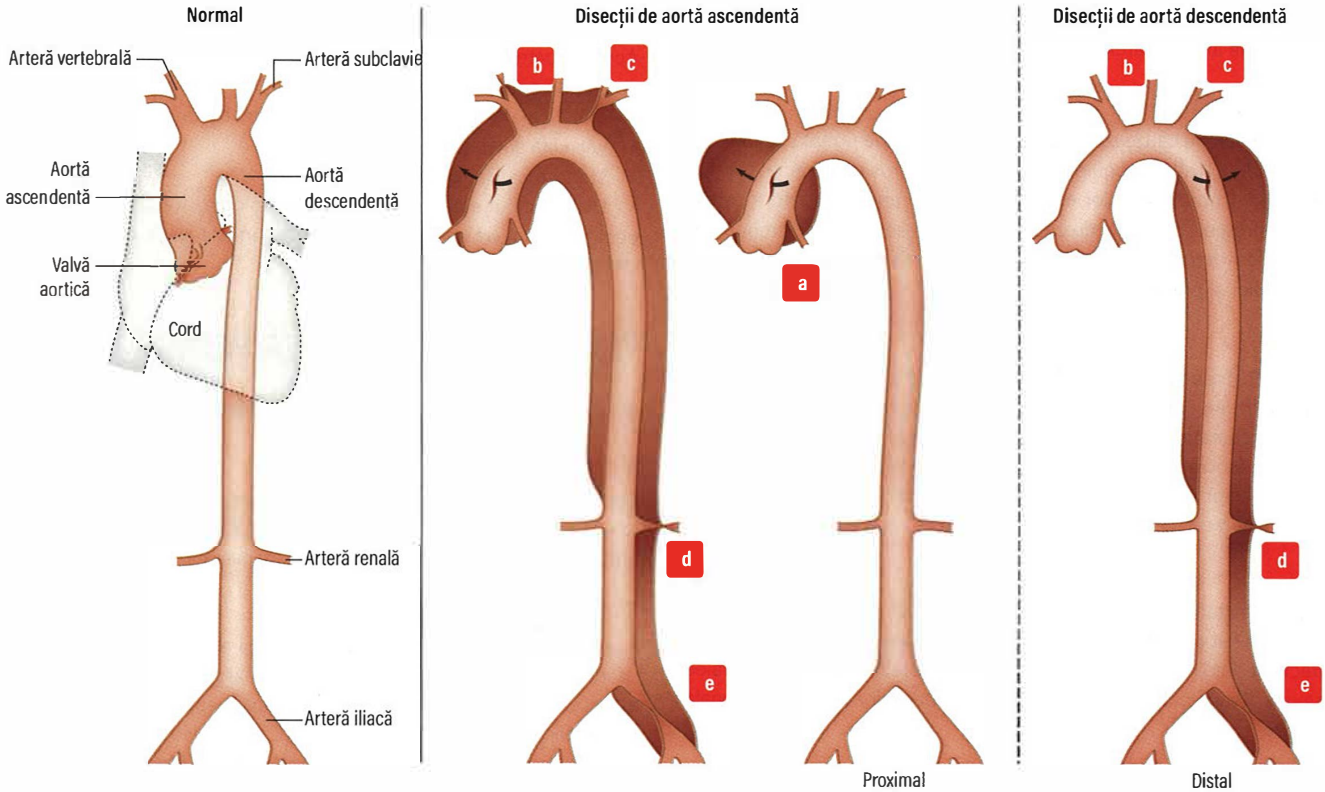


Fig. 30.123 Clasificarea anevrismelor de aortă.

disecție de aortă la pacienții cu boli reumatice autoimune și cu sindrom Marfan sau Ehlers–Danlos. Disecția de aortă poate fi clasificată în funcție de durata de la debutul simptomelor până la diagnostic: acută, mai puțin de 2 săptămâni; subacută, 2–8 săptămâni; și cronică, peste 8 săptămâni. Mortalitatea și extinderea se reduc cu trecerea timpului. Altă clasificare a disecției de aorta se realizează din punct de vedere anatomic:

- ***Tipul A*** implică aorta ascendentă de la valva aortică și arcul aortic până proximal de originea arterei subclavii stângi. Această categorie include tipul I De Bakey (se extinde până la aorta abdominală) și tipul II De Bakey (localizat la nivelul aortei ascendente).
- ***Tipul B*** cuprinde aorta descendentă toracică, distal de originea arterei subclavii stângi. Această categorie include tipul III De Bakey (**Fig. 30.123**).

Tablou clinic

Simptome

Majoritatea pacienților se prezintă cu ***durere toracică*** severă cu debut brusc și localizare în centrul toracelui, care poate iradia în spate și în brațe, mimând un IM. Durerea este frecvent descrisă ca având caracter sfâșietor și poate fi migratoare.

Semne

Pacienții pot prezenta șoc cardiogen sau simptome neurologice secundare pierderii aportului sanguin al măduvei spinării. Se poate asocia regurgitare aortică, ischemie miocardică și tamponadă cardiacă. Extensia distală poate produce insuficiență renală acută, ischemie acută de membru inferior sau ischemie viscerală. Pulsurile periferice pot fi absente.

Investigații

Mediastinul poate fi lărgit pe radiografia toracică; CT, TEE sau IRM-ul de urgență confirmă diagnosticul (vezi **Fig. 30.102**).

Tratament

Cel puțin 50% dintre pacienți asociază hipertensiune arterială și pot necesita medicație antihipertensivă de urgență pentru a reduce tensiunea arterială sub 120 mmHg; sunt utilizate betablocante intravenos (labetalol, metoprolol) și vasodilatatoare (NTG). Disecțiile aortice de tip A necesită intervenție chirurgicală (înlocuirea arcului aortic), deoarece tratamentul medicamentos este asociat cu mortalitate crescută (50% la 2 săptămâni). Disecțiile de tip B au un prognostic mai bun cu rată de supraviețuire de 89% la 1 lună; inițial, acești pacienți trebuie tratați medicamentos, cu excepția cazurilor care asociază complicații. Intervenții endovasculare cu stentare pot fi indicate la indivizii cu disecții aortice cu extindere rapidă (>1 cm/an), diametru critic (>5,5 cm), durere refractară sau sindrom de malperfuzie, traumatism toracic contondent, ulcere aortice penetrante sau HIM. Pacienții vor necesita urmărire pe termen lung prin CT sau IRM.

Alte tipuri de boală arterială periferică

Fenomenul Raynaud sau boala Raynaud

Fenomenul Raynaud constă în spasmul arterelor digitale, care este precipitat de obicei de frig și calmat de căldură. În lipsa unei cauze subiacente, această patologie este cunoscută ca boală Raynaud. Afectează 5% din populație, preponderent sexul feminin. Localizarea

este de obicei bilaterală, degetele mâinilor fiind mai frecvent afectate decât cele ale picioarelor.

Tablou clinic

Vasoconstricția cauzează ***paloarea*** pielii, care este urmată de ***cianoză*** (pe fondul fluxului sanguin încetinit), apoi de roșeață (secundar hiperemiei). Durata puseelor este variabilă, dar uneori pot dura câteva ore. Amorțeala, senzația de arsură și durerea severă apar simultan cu încălzirea degetelor. În boala cronică severă, pot apărea ***infarctul*** țesuturilor și ***pierderea degetelor***.

Diagnostic

Boala Raynaud primară trebuie diferențiată de cauzele secundare tratabile care conduc la fenomen Raynaud. Acestea sunt bolile autoimune reumatismale, precum scleroza sistemică. Boala Raynaud poate fi asociată și cu ateroscleroză sau ocupații care implică utilizarea uneltelor vibratoare. Medicamente cu conținut de ergotamină și betablocantele, respectiv fumatul, pot agrava simptomele.

Tratament

Trebuie evitată expunerea la frig prin purtare de mănuși și haine calde și trebuie abandonat fumatul. Vasodilatatoarele pot fi utile, dar sunt frecvent netolerate, deoarece vasodilatația cerebrală cauzează cefalee severă. Simpatectomia sau perfuzia cu prostaciclină pot fi utile în boala severă.

Boala Takayasu

Este rară, cu excepția Japoniei. Este cunoscută ca boala fără puls sau sindromul de arc aortic. Este de etiologie necunoscută și apare la sexul feminin. Mecanismul implicat este reprezentat de vasculita care cuprinde arcul aortic, precum și alte artere majore. Este prezentă și o afectare arterială sistemică care asociază durere și sensibilitate în zona corespunzătoare arterelor afectate. Absența pulsurilor periferice și hipertensiunea arterială asociată sunt frecvente. Corticosteroizii ameliorează simptomele. În final, pot apărea insuficiența cardiacă și accidentul vascular, dar majoritatea pacienților supraviețuiesc cel puțin 5 ani. Tratamentul poate include efectuarea de bypass chirurgical pentru îmbunătățirea perfuziei ariilor afectate.

Trombangeita obliterantă (boala Buerger)

Această patologie, care afectează vasele mici ale membrelor inferioare, apare la tinerii de sex masculin, fumători. Deși uneori este imposibil de distins clinic de boala ateromatoasă, morfopatologic există o inflamație a arterelor, și uneori a venelor, ceea ce indică o entitate patologică distinctă. Clinic, se prezintă cu claudicație severă și durere de repaus, ulterior gangrenă. Poate fi prezentă uneori și tromboflebita. Tratamentul este cel al bolii vasculare periferice, dar pacienții trebuie să abandonze fumatul.

Sifilisul cardiovascular

Acesta poate determina:

- aortită necomplicată
- anevrism de aortă, de regulă al porțiunii ascendente
- valvulită aortică cu regurgitare
- stenoza ostiilor coronariene.

Diagnosticul este confirmat prin serologie. Tratamentul este cu penicilină. Anevrismele și valvulopatile sunt tratate în caz de necesitate conform recomandărilor generale.

BOALA VENOASĂ PERIFERICĂ

Boala venoasă tromboembolică este tratată în Capitolul 29.

Venele varicoase

Venele varicoase sunt frecvente și uneori pot provoca dureri. Pot fi tratate prin chirurgie, scleroterapie prin injectare cu spumă ghidată ecografic, sau prin ablație termică cu laser endovenos.

Tromboflebita superficială

Aceasta afectează de obicei vena safenă și este frecvent asociată cu varicozități. Ocazional, este afectată vena axilară, de obicei ca rezultat al unui traumatism. Există inflamație locală superficială în peretele venei, cu tromboză secundară. Tabloul clinic evidențiază un cordon dureros, sensibil, acompaniat de roșeață și edem. Afecțiunea răspunde de obicei la tratament simptomatic: repaus, ridicarea membrului și analgezice (ex. AINS). Trialul CALISTO (The Comparison of Arixtra in Lower Limb Superficial Vein Thrombosis with Placebo) a demonstrat că un tratament de 45 zile cu fondaparinux subcutanat (2,5 mg pe zi), comparat cu placebo, a scăzut semnificativ rata evenimentelor tromboembolice (embolie pulmonară și TVP), de la 1,3% la 0,2%, și a limitat extinderea trombozei venoase superficiale spre joncțiunea safeno-femurală de la 3,4% la 0,3%, fără creșterea riscului de sângerare.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Site-uri web importante

http://www.achd-library.com *Nevil Thomas Adult Congenital Heart Library.*
http://www.americanheart.org *American Heart Association.*
http://www.dh.gov.uk *UK National Service Framework: Coronary Heart Disease (2000).*
http://www.ecglibrary.com/ecghome.html *ECG tracings library.*
http://www.erc.edu *European Resuscitation Council.*
http://www.resus.org.uk *Resuscitation Council (UK).*

31 Hipertensiunea arterială

Vikas Kapil

Introducere 1133
Abordarea clinică a pacientului hipertensiv 1134
Măsurarea tensiunii arteriale 1134
Tipurile de hipertensiune arterială 1136
Etiologiile hipertensiunii arteriale 1137
Hipertensiunea arterială secundară 1138
Valori de referință și ținte în hipertensiunea arterială 1138
Leziunile organelor țintă induse de hipertensiune 1138
Tratament 1140
Modificarea stilului de viață 1140
Tratamentul medicamentos 1140
Abordări viitoare 1142
Abordarea hipertensiunii arteriale în spital 1143

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Hipertensiunea arterială reprezintă un important factor de risc cardiovascular, afectând o treime din populația adultă la nivel mondial. Este o patologie ce ar trebui abordată ca parte a unei strategii extinse de reducere a riscului cardiovascular, evaluând, de asemenea, leziunile induse de hipertensiune la nivelul organelor țintă și excluzând cauzele secundare de apariție a acesteia. Tratamentul presupune modificarea stilului de viață în vederea ameliorării dietei și a greutății corporale, în plus utilizând multiple clase de medicamente antihipertensive.

Majoritatea cazurilor de hipertensiune sunt tratate în ambulator. Totuși, hipertensivii tineri sau pacienții care, în pofida tratamentului cu minim trei clase de antihipertensive, prezintă valori tensionale necontrolate, ar trebui dirijați către o evaluare de specialitate. Medicii ar putea să se subspecializeze în tratamentul hipertensiunii, după finalizarea unei pregătiri în domeniul farmacologiei clinice, cardiologiei, nefrologiei sau al unei alte specialități medicale.

Abilitățile esențiale în tratamentul hipertensiunii includ:

- diagnosticul corect și integrarea acestuia în contextul riscului cardiovascular global al pacientului
- screeningul pentru cauzele secundare de hipertensiune și obiectivarea unor leziuni la nivelul organelor țintă
- înțelegerea ghidurilor terapeutice bazate pe dovezi pentru tratamentul hipertensiunii și familiarizarea cu principalele clase de medicamente utilizate.

Acumularea de experiență în tratamentul hipertensiunii se realizează cel mai bine în stagiile de pregătire din ambulator: de exemplu, prin urmărirea pacienților cărora le sunt evaluate anual tratamentele antihipertensive de către medicul generalist. Participarea într-o clinică specializată dintr-un centru medical secundar sau terțiar oferă o perspectivă interesantă în ceea ce privește cauzele secundare sau formele mai severe de hipertensiune.

INTRODUCERE

Tensiunea arterială (TA) crescută reprezintă principalul factor de risc pentru mortalitate la nivel mondial, depășind fumatul, condițiile sanitare precare sau bolile infecțioase. Este un important factor de risc pentru fibrilația atrială, accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic acut și boala renală cronică terminală. Reprezintă un predictor atât de puternic al acestor evenimente cardiovasculare încât terapiile moderne sunt omologate pentru protecție cardiovasculară doar pe baza obiectivării unei reduceri susținute a TA.

Hipertensiunea se referă la ***creșterea persistentă a TA în circulația arterială sistemică***. Este cea mai comună patologie cronică pentru care pacienții primesc tratament de la medicul lor generalist, fiind asociată cu 1 din 10 programări la acesta. Afectează o treime dintre adulți, și acest număr continuă sa crească în rândul tuturor populațiilor. Costurile anuale legate de tratamentul hipertensiunii depășesc 1 miliard de £ în Marea Britanie.

Hipertensiunea este diagnosticată prin raportare la nivelurile de referință ale TA, aceste valori prag fiind obiectivate în studii multicentrice multinaționale de anvergură. Cu toate acestea, dată fiind relația continuă dintre TA, bolile cardiovasculare **(Fig. 31.1)** și patologia renală, există o tendință către inițierea tratamentului chiar la valori limită mai mici și către utilizarea ***riscului cardiovascular*** (vezi p. 751) pentru a decide dacă reducerea TA este benefică în anumite cazuri particulare. Majoritatea pacienților hipertensivi sunt tratați în ambulator, serviciile medicale de specialitate fiind rezervate de obicei cauzelor secundare sau pacienților cu anumite fenotipuri problematice de TA (vezi p. 1136) sau care prezintă intoleranțe medicamentoase.

În pofida disponibilității pe scară largă a instrumentelor diagnostice (aparate de monitorizat TA) și a tratamentelor cu eficiență dovedită (multiple clase de medicamente), reducerea TA la pacienții hipertensivi sub nivelul valorilor țintă are o rată de sub 50% în majoritatea populațiilor, rămânând în centrul preocupărilor curente de la nivel local, național și internațional.

Hipertensiunea arterială este o boală asociată ***îmbătrânirii***. Este rară la copii și adolescenți, iar diagnosticarea acestei patologii la cei sub 30 de ani necesită o evaluare atentă a posibilelor cauze secundare subiacente (vezi p. 1136). Din cauza rigidizării legate de vârstă a arterelor mari (arterioscleroză), TA tinde să crească la persoanele de vârstă mijlocie sau înaintată. Aparent, hormonii sexuali feminini protejează împotriva creșterii TA, întrucât femeile prezintă valori

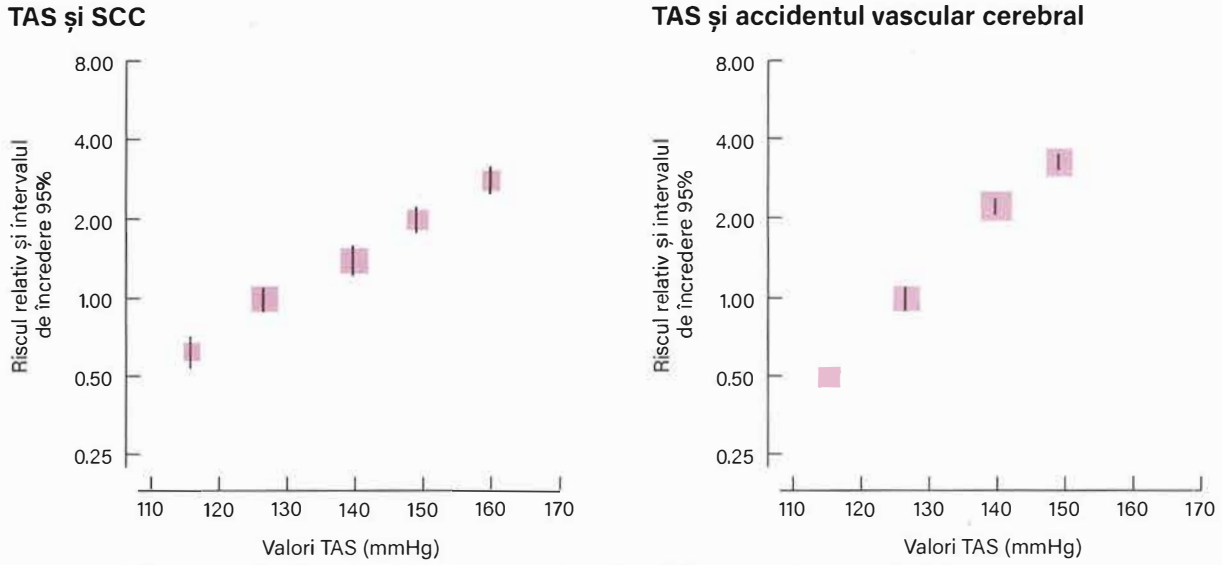


Fig. 31.1 Relația dintre valorile tensiunii arteriale și morbiditatea cardiovasculară SCC, sindrom coronarian cronic; TAS, tensiune arterială sistolică (Jackson și colab. Lancet 2005; 365: 434-441.)

tensionale mai mici până la menopauză, moment după care atât prevalența hipertensiunii arteriale, cât și valorile efective ale TA sunt aproximativ egale cu cele ale bărbaților. Hipertensiunea arterială este mai frecventă în anumite grupuri etnice (rasa neagră, afro-caraibienii) și este asociată atât cu urbanizarea, cât și cu imigrația, deși nu s-a ajuns la un consens pentru a explica aceste fenomene.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI HIPERTENSIV

Hipertensiunea arterială este în mare parte asimptomatică, deși este asociată cu o prevalență crescută a cefaleei, epistaxisului și, mai puțin frecvent, a altor simptome neurologice, cum ar fi tulburările vizuale și amețelile. Mai mult, în absența unui episod de urgență hipertensivă (vezi p. 1144), simptomele legate de TA crescută nu sunt o indicație pentru tratament. De fapt, este mai probabil ca terapia antihipertensivă să fie efectiv o cauză pentru unele efecte secundare, cum ar fi intoleranța ortostatică. Anamneza și examinarea clinică ar trebui să cerceteze unele cauze identificabile ale creșterilor tensionale și ale leziunilor asimptomatice de organ.

Există patru elemente-cheie în evaluarea clinică a pacienților cu hipertensiune arterială **(Fig. 31.2)** care pot fi determinate prin anamneză, examen fizic și investigații paraclinice:

- Care este valoarea reală a TA?
- Există o cauză identificabilă pentru nivelul ridicat al TA?
- Este necesară scăderea valorilor TA?
- Există motive justificate pentru anumite abordări terapeutice în detrimentul altora?

Anamneza

Aceasta ar trebui să obiectiveze:

- simptome de hipertensiune arterială sau cauze secundare
- aspecte legate de stilul de viață: greutatea corporală, excesul de alcool, consumul de droguri recreaționale cu efect stimulant, tabagismul, exercițiul fizic, factorii de stres (personal și profesional)
- istoricul familial
- sarcina
- complianța la tratamentul antihipertensiv.

Examenul clinic și investigațiile paraclinice

Acestea ar trebui sa includă:

- valorile TA la domiciliu
- leziunile asimptomatice ale organelor țintă: ochi, rinichi, cord **(Fig. 31.2)**
- excluderea cauzelor secundare, acolo unde este cazul
- estimarea riscului cardiovascular total.

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

Din cauza fluxului de sânge pulsatil, discontinuu, determinat de ciclul cardiac, TA este caracterizată prin două valori: sistolică (presiunea arterială maximă, în timpul contracției cardiace) și diastolică (cea mai mică presiune arterială, în timpul relaxării cardiace). Este reprezentată ca ***tensiune sistolică/tensiune diastolică exprimată în mmHg*** (milimetri mercur). TA este dinamică și prezintă variabilitate în intervale de ordinul secundelor (legată de fazele respiratorii, de activarea simpatică), minutelor (efort fizic), orelor (veghe-somn, tipuri hormonale circadiene) și pe termen lung (sezonier). Prin urmare, în mod inerent, măsurarea TA și utilitatea acesteia în ghidarea tratamentului antihipertensiv sunt imprecise, iar o singură determinare a TA ar putea să nu reprezinte cu fidelitate TA uzuală (reală) și contribuția acesteia la riscul cardiovascular global. Ca în cazul oricărei variabile biologice, TA uzuală, de fond, este mai bine aproximată prin efectuarea mai multor măsurători la fiecare evaluare și, uneori, în cadrul unor prezentări multiple la cabinetul medical, înainte de a se lua decizii cu privire la modificările tratamentului.

TA poate fi măsurată în diferite situsuri anatomice, deși determinările sunt efectuate în mod clasic la nivelul brațului non-dominant. Inițial, TA poate fi verificată la nivelul ambelor brațe; dacă există o diferență semnificativă (în mod uzual considerată a fi >10 mmHg), atunci măsurătorile ulterioare vor fi efectuate la brațul cu TA mai mare.

Este importantă măsurarea TA într-un mod corect. Variația metodologică poate supra- sau subestima într-un mod fals și semnificativ

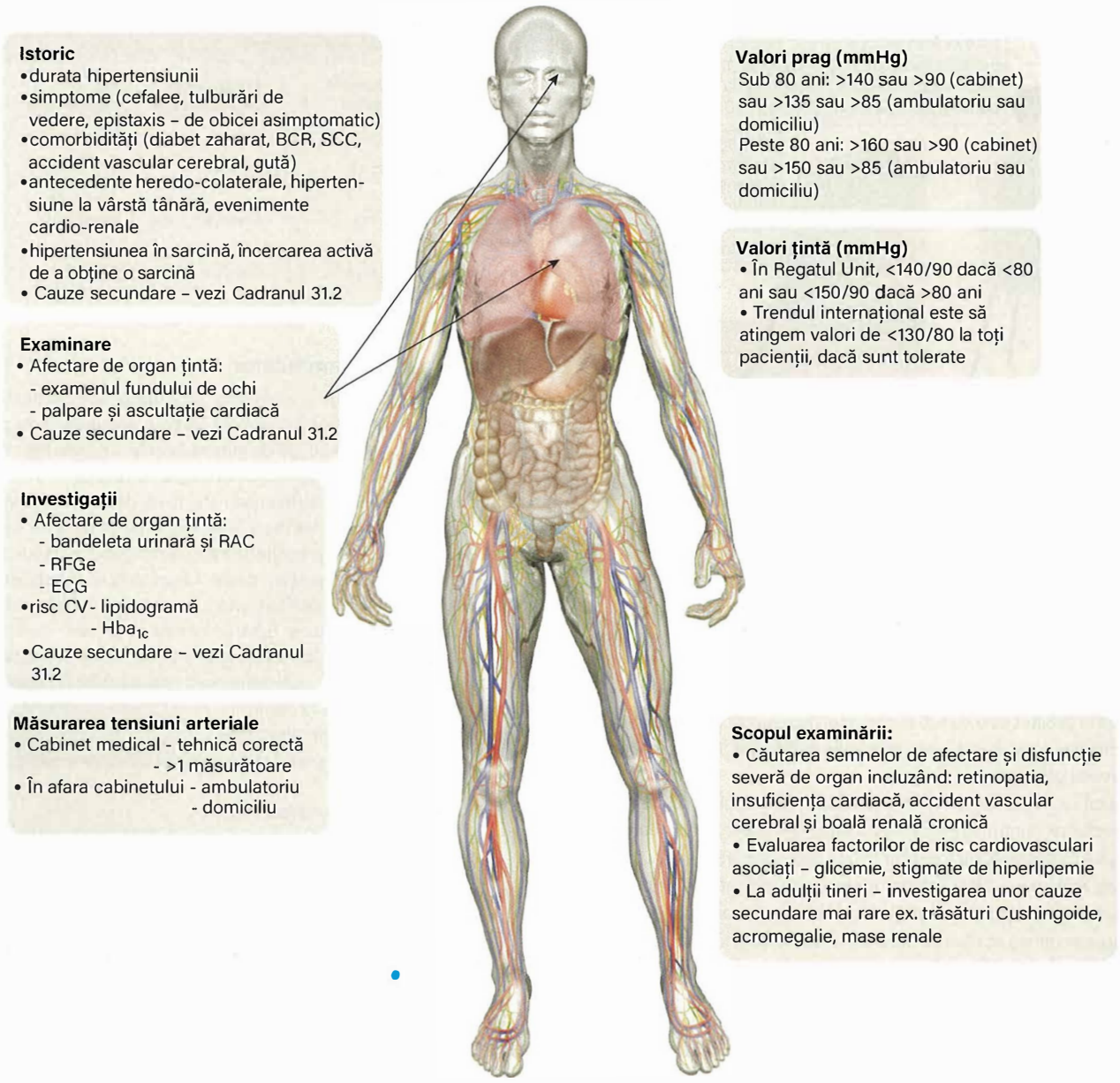


Fig. 31.2 Evaluarea clinică a pacientului hipertensiv. RAC, raport albumină : creatinină; SCC sindrom coronarian cronic; BCR, boală cronică de rinichi; CV, cardiovascular; RGFe, rata de filtrare glomerulară estimată.

valoarea TA. În cadrul determinărilor statice (cabinet, domiciliu), TA ar trebui măsurată în poziție șezândă după 5 minute de repaus continuu, cu spatele sprijinit, fără a avea picioarele încrucișate. Camera cu aer din cadrul manșetei aparatului de măsurat TA ar trebui să acopere cel puțin 80% din circumferința brațului și trebuie plasată la nivelul inimii; brațul trebuie sprijinit (Fig. 31.3).

Deși unitatea de măsură a TA este reprezentată în continuare de „milimetri mercur" (mmHg), sfigmomanometrele mercurice sunt depășite. Aparatele moderne de măsurare sunt de obicei dispozitive electronice, oscilometrice, automatizate și care au fost omologate prin comparare cu dispozitivele mercurice sau cateterele intra-arteriale de măsurare a TA.

O situație în care metodele auscultatorii (utilizând manșeta și un stetoscop pentru ascultație la nivelul arterei brahiale) sunt preferate este reprezentată de **fibrilația atrială** (vezi p. 1059), acolo unde variațiile amplitudinii pulsului și variațiile rapide ale TA din cauza timpului variabil de umplere a ventriculului stâng determină măsurători inexacte în cazul utilizării aparatelor oscilometrice, mai ales atunci când frecvența ventriculară nu este controlată. În particular, TA diastolică tinde să fie slab estimată în această situație.

Determinarea TA la cabinetul medical

Aceasta se referă la măsurarea TA de către un cadru medical specializat, într-o unitate medicală, cum ar fi un cabinet de medicină generală sau un compartiment ambulatoriu. Această metodă este cea mai validată pentru determinarea TA și toate studiile clinice cu medicamente antihipertensive au utilizat-o pentru criteriile de includere și pentru titrarea dozelor către țintele terapeutice.

S-a stabilit practica de a se evalua cel puțin două măsurători consecutive ale TA și de a utiliza fie media acestora, fie cea mai mică dintre valori, ca fiind TA de cabinet.

Problemele cu această abordare includ:

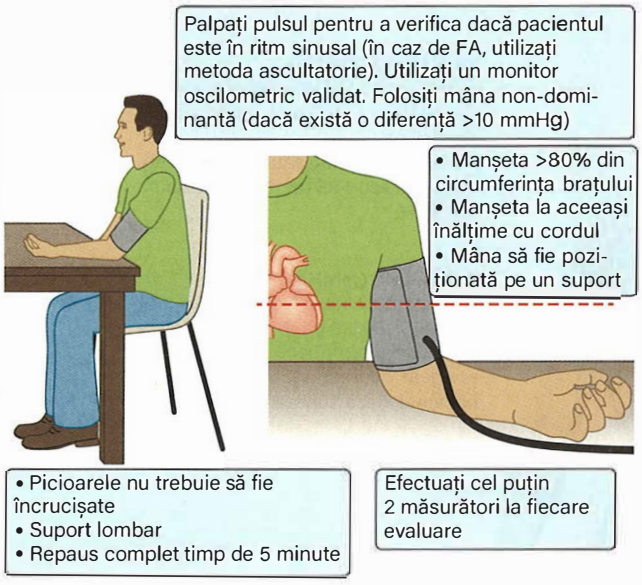


Fig. 31.3 Metoda corectă de măsurare a tensiunii arteriale. FA, fibrilație atrială.

- necesitatea de cadre medicale și unități sanitare (cheltuieli, timp)
- necesitatea unor consultații multiple pentru a obține date suficiente pentru luarea deciziilor (cheltuieli, timp)
- un „efect de halat alb": pentru majoritatea persoanelor, TA măsurată la cabinet este cu 5/5 mmHg mai mare decât cea măsurată la domiciliu, deși există o variație inter-individuală în amplitudinea acestor diferențe
- faptul că măsurătorile TA la domiciliu și în ambulatoriu sunt mai predictive pentru evenimentele cardiovasculare, ținând cont de faptul că pacienții nu trăiesc într-o unitate sanitară.

Deși măsurarea TA la cabinet nu mai este indicată de ghiduri ca unică metodă diagnostică, este justificată în continuare pentru monitorizarea continuă și titrarea medicamentelor, întrucât niciun studiu de prognostic cardiovascular nu a inclus determinări efectuate în afara cabinetului medical în vederea ajustării tratamentului.

Măsurarea TA la domiciliu

Reprezintă măsurarea TA la domiciliu de către pacienții înșiși, folosind același tip de aparat ca în clinică. Este o modalitate de măsurare a TA „în afara cabinetului", fiind similară cu monitorizarea diurnă a TA în ambulator. Este în mod special utilă pentru:

- identificarea diferitelor fenotipuri de TA
- implicarea pacienților în luarea de comun acord a deciziilor medicale
- monitorizarea pe termen lung a TA între vizitele la cabinet.

Recomandările actuale sugerează ca TA să fie măsurată de cel puțin două ori consecutiv, dimineața înainte de administrarea tratamentului și încă o dată seara, pentru 4–7 zile. Prima determinare nu este luată în considerare, pentru celelalte măsurători calculându-se o medie, care reprezintă TA de la domiciliu. Această valoare a TA este înalt predictivă pentru evenimente cardiovasculare și tinde să fie cu aproximativ 5/5 mmHg mai mică decât valorile măsurate la cabinetul medical.

Problemele cu această abordare includ:

- necesitatea ca pacienții să dețină propriul aparat de măsurat TA (cheltuieli)
- necesitatea unei instruiri privind măsurarea TA
- lipsa unor citiri obiective ale valorilor TA (măsurătorile sunt adesea medii raportate de pacient, în loc de evaluări independente).

Cadranul 31.1 Fenotipurile de hipertensiune arterială și valorile TA corespunzătoare acestora

Fenotip/metodă	TA măsurată la cabinet	TA măsurată în afara cabinetului	Risc cardiovascular
Normotensiv	Normal	Normal	Cel mai mic
Hipertensiune de halat alb	Crescut	Normal	Intermediar
Hipertensiune mascată	Normal	Crescut	Intermediar
Hipertensiune arterială	Crescut	Crescut	Cel mai crescut

Determinarea TA în ambulator

Aparatele de măsurare a TA în ambulator sunt dispozitive oscilometrice portabile care determină intermitent TA pe o perioadă de 24 de ore, în mod uzual la fiecare 20–30 de minute în timpul perioadelor de activitate și la fiecare 30–60 de minute în timpul somnului.

Numărul considerabil de determinări efectuate de aceste aparate estimează cu acuratețe valoarea reală a TA. Media pe 24 de ore a secvenței de determinări diurne și nocturne este un indicator mai predictiv pentru evenimentele cardiovasculare decât măsuratorile de la cabinetul medical sau de la domiciliu. Monitorizarea ambulatorie a TA este actualmente recomandată în Marea Britanie pentru diagnostic în locul determinărilor de la cabinet, în majoritatea celorlalte state dezvoltate fiind recomandată ca strategie complementară măsurătorilor la cabinet.

Similar cu măsurarea TA la domiciliu, monitorizarea ambulatorie a TA permite într-o singură determinare:

- acuratețe diagnostică superioară comparativ cu determinările TA la cabinet
- identificarea diferitelor fenotipuri de TA.

TA măsurată ambulator în timpul zilei este cu 5–10/5 mmHg mai mică decât TA de cabinet la același pacient. Problemele cu această abordare includ disconfortul măsurării repetate a TA, în special noaptea.

TIPURI DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Tehnicile de măsurare expuse anterior pot descrie diferite tipuri de hipertensiune **(Cadranul 31.1)**. Deși atât ***hipertensiunea de halat alb***, cât și ***hipertensiunea mascată*** reprezintă profile de risc cardiovascular intermediar, în ghidarea tratamentului hipertensiunii mascate se utilizează valori măsurate în afara cabinetului, în timp ce medicația antihipertensivă, din lipsă de dovezi clinice, nu este recomandată în hipertensiunea de halat alb, în ciuda unui risc cardiovascular important.

Mai există și alte tipuri comune de hipertensiune:

Hipertensiunea sistolică izolată

Din cauza rigidizării arteriale legate de vârstă, TA sistolică continuă să crească la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, cu o reducere corespunzătoare a TA diastolice. Această creștere a ***presiunii pulsului*** (diferența dintre TA sistolică și diastolică, uzual <50 mmHg) este asociată cu injurie vasculară crescută. Tratamentul medicamentos în hipertensiunea sistolică izolată este același ca cel pentru hipertensiunea arterială mixtă (în care atât TA sistolică cât și cea diastolică sunt crescute), deși este necesară o atenție sporită pentru a nu se reduce TA diastolică sub pragul de 60 mmHg, ceea ce ar putea cauza probleme la nivelul fluxului sanguin coronarian (în mare parte dependent de fluxul/presiunea diastolică). Insuficiența aortică poate provoca, de asemenea, un fenotip sistolic izolat, deși acest aspect patologic este în mod normal obiectivat la auscultația cardiacă și/sau la examinarea ecocardiografică.

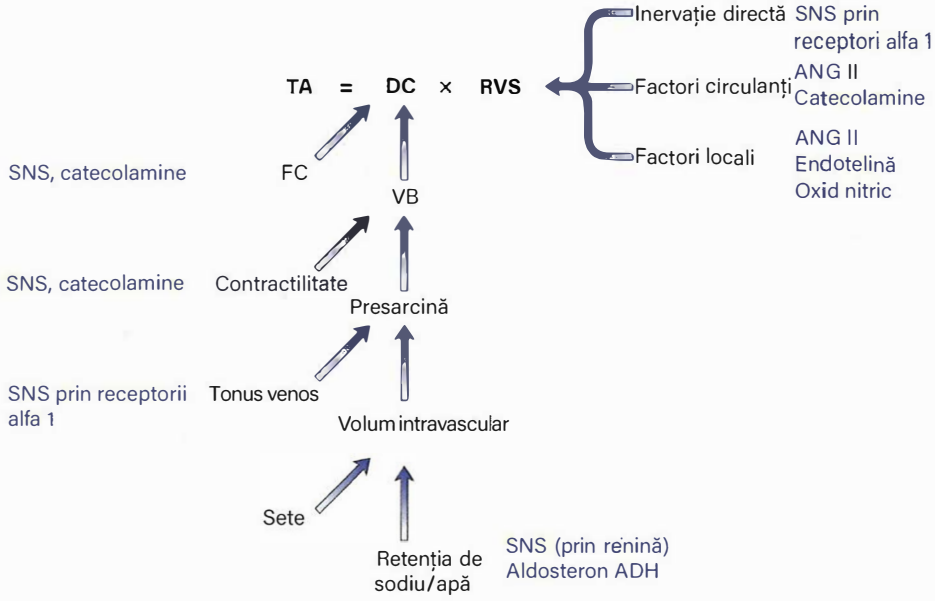


Fig. 31.4 Principalele mecanisme care afectează TA. ANGII, angiotensina II; VB, volum bătaie; FC, frecvență cardiacă; SNS, sistem nervos simpatic; RVS, rezistență vasculară sistemică.

Hipotensiunea ortostatică

Aceasta se referă la o scădere susținută a TA, de peste 20 mmHg TA sistolică sau de peste 10 mmHg TA diastolică, la 3 minute de la trecerea într-o poziție de ortostatism. Este mai frecventă la vârste înaintate și în afecțiuni asociate cu ***neuropatii autonome***, precum diabetul zaharat și boala Parkinson. De obicei este asimptomatică, deși poate provoca intoleranță posturală sau instabilitate, ***amețeli*** și căderi. Ar trebui efectuat un screening activ la persoanele cu simptome tipice sau cu factori de risc. Cele mai multe ghiduri recomandă utilizarea TA măsurată în ortostatism ca etalon pentru ghidarea tratamentului.

Tensiunea arterială oscilantă

Deși TA este o variabilă extrem de dinamică, gradul de variabilitate este exagerat la unii pacienți. Acest lucru se datorează adesea tulburărilor sistemului nervos autonom sau ale celui endocrin. O evaluare corectă se realizează numai printr-un ansamblu de metode repetate pe termen scurt (în ambulatoriu) și pe termen lung (la domiciliu). Tratamentul la acești pacienți este adesea complex și se efectuează cel mai bine în clinici de specialitate.

ETIOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Până la 90% dintre pacienți nu prezintă nici măcar o singură o cauză identificabilă a TA crescute; aceasta se numește ***hipertensiune arterială primară*** (preferată terminologiei clasice de „hipertensiune arterială esențială", a se vedea în continuare). Progresele în cercetarea genomică au elucidat efectele poligenice asupra TA (vezi p. 30). Știm acum că cele câteva sute de gene implicate sunt asociate individual cu niveluri crescute ale TA, dar că fiecare în mod individual contribuie doar în proporții reduse (probabil 0,5–1 mmHg). Cu toate acestea, combinate, ele pot determina 60% din nivelul TA al oricărei persoane. Ca atare, un istoric familial de hipertensiune arterială este frecvent, deși un istoric familial de hipertensiune arterială sau accidente vasculare cerebrale la vârste neobișnuit de tinere ar trebui să determine o evaluare completă pentru evidențierea unor cauze secundare. Deși există un număr mare de influențe genetice distincte asupra reglării TA, în scopul evaluării și abordării clinice, principalele mecanisme care afectează TA sunt ***volumul*** și ***tonusul vascular***, precum și debitul cardiac **(Fig. 31.4)**. Celelalte elemente care influențează TA (până la 40%) sunt mediate de factori de mediu (ex. temperatura, zgomotul) și de stilul de viață (ex. dieta).

Apariția bruscă a hipertensiunii arteriale severe sau agravarea uneia bine controlată anterior ar trebui să suscite atenția specialiștilor cu privire la necesitatea unei evaluări atente a aderenței la tratament, precum și la luarea în considerare a evaluării stilului de viață și a cauzelor secundare de hipertensiune arterială, dacă pacientul aderă la tratament. Problemele de complianță și cauzele de hipertensiune arterială secundară ar trebui să fie, de asemenea, luate în considerare la pacienții cu ***hipertensiune arterială rezistentă*** (de obicei definită ca TA necontrolată, în pofida administrării a trei antihipertensive din clase diferite, recomandate de ghid).

Aspecte legate de stilul de viață

Dieta

Informațiile ***dietetice*** relevante furnizate de pacienți sunt adesea inexacte. Cu toate acestea, unele aspecte legate de dietă sunt clar asociate cu creșterea TA:

- aport crescut de sare
- aport redus de legume și fructe
- aport ridicat de grăsimi saturate
- aport ridicat de carbohidrați simpli
- aport excesiv de liquorice (inhibă o enzimă care, în mod normal, împiedică cortizolul să activeze receptorul mineralocorticoid).

Sedentarismul

Atât tipurile de ***exerciții*** cardio, cât și cele de forță sunt asociate cu valori mai mici ale TA, aducând în plus și alte beneficii pentru sănătate.

Aspecte sociale

Având în vedere efectele potențiale ale problemelor legate de stilul de viață, împreună cu cele asociate obezității (a se vedea în continuare), intervențiile sociale sunt luate din ce în ce mai mult în considerare pentru reducerea TA, incluzând:

- educația pentru sănătate publică care conduce la:
  - reducerea aportului de sare și a greutății corporale
  - încurajarea exercițiilor fizice

- abordări de reglementare pentru reducerea cantității de sare din produsele alimentare procesate
- luarea în considerare a taxelor pe zahăr și a prețurilor minime per unitatea de alcool.

Medicamente și droguri

Mulți pacienți hipertensivi vor prezenta și alte comorbidități care necesită tratament farmacologic suplimentar și, prin urmare, trebuie luată în considerare posibila interferență a acestora cu menținerea sub control a TA. Trebuie avute în vedere atât medicamentele eliberate fără prescripție medicală, cum ar fi antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS), cât și drogurile recreaționale, cum ar fi alcoolul și stimulentele simpatomimetice, deoarece pacienții pot să nu le menționeze când este efectuată anamneza, cu excepția cazului când sunt chestionați în mod direct.

Substanțele frecvent implicate în creșterea TA, includ:

- alcoolul
- drogurile stimulante, recreaționale
- pilulele contraceptive orale
- AINS
- corticosteroizii
- inhibitorii de calcineurină
- inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular
- unele antidepresive (ex. venlafaxină).

Hipertensiunea arterială secundară

Hipertensiunea poate avea o cauză identificabilă unică, a cărei eliminare sau corectare va duce la normalizarea TA. Acestea reprezintă ***cauzele secundare*** de hipertensiune arterială și sunt clasificate în general în cauze renale, vasculare, endocrine și neuro-vegetative **(Cadranul 31.2)**. În total, acestea sunt prezente la un procent de numai 10% dintre toți pacienții hipertensivi (deși această proporție este mai mare la cei sub 30 de ani). Cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii secundare sunt în mare parte considerate a fi ***hiperaldosteronismul primar*** (creșterea retenției de sare/apă), ***apneea obstructivă de somn*** și ***obezitatea*** (ultimele două cauzând o exacerbare a sistemului nervos simpatic), deși proporțiile exacte atribuite acestora și altor cauze variază în diferite studii din cauza progreselor în evaluarea și diagnosticarea diverselor patologii.

Deși nu este de obicei considerată o cauză secundară, sarcina poate fi asociată cu creșterea TA. Răspunsul fiziologic normal la sarcină este o creștere a volumului circulant care va fi compensată de o vasodilatație semnificativă, ceea ce duce la scăderea TA, în special în al doilea trimestru. Cu toate acestea, la unele femei însărcinate, defectele în formarea sau vascularizarea placentară duc la hipertensiune și/sau ***pre-eclampsie*** indusă de sarcină (vezi p. 1454). Hipertensiunea arterială asociată sarcinii se ameliorează adesea în câteva luni de la naștere, dar femeile cu tulburări hipertensive de sarcină sunt predispuse să devină hipertensive mai precoce decât pacientele-martor de vârstă similară. Anamneza ar trebui să evidențieze dacă femeile de vârstă fertilă încearcă în mod activ să rămână însărcinate, deoarece multe dintre medicamentele antihipertesive de primă linie nu sunt recomandate în această situație (vezi **Cadranul 31.6**).

VALORI DE REFERINȚĂ ȘI ȚINTE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială primară a fost denumită „esențială", deoarece, în secolul al XIX-lea, TA crescută era în mare măsură considerată o adaptare fiziologică adecvată. Cu toate acestea, odată cu apariția studiilor clinice randomizate și a terapiilor moderne, s-a evidențiat că scăderea TA este benefică, reducând atât evenimentele cardiorenale, cât și mortalitatea generală.

Primul studiu inițiat de Veterans Administration Cooperation a randomizat pacienții cu o TA diastolică de 115–129 mmHg în două loturi, care primeau tratamente active, respectiv placebo. Conform standardelor moderne, aceasta ar fi considerată a fi hipertensiune arterială severă, dar astfel s-a descoperit beneficiul scăderii TA, din asemenea studii și din cele care le-au urmat.

Începând cu anul 1990, valoarea prag pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale a fost în general acceptată ca fiind o TA la cabinet mai mare de 140 mmHg sistolică sau mai mare de 90 mmHg diastolică (oricare este depășită prima). Tratamentul a fost rezervat în mare parte celor cu ***hipertensiune arterială de gradul 2*** **(Cadranul 31.3)**, deoarece există o multitudine de dovezi care pledează pentru utilitatea reducerii farmacologice a TA la acești pacienți. Pentru ***hipertensiunea arterială de gradul 1***, a fost o practică obișnuită de a se insista cu modificările stilului de viață pentru a scădea TA și de a se recomanda tratament imediat doar pentru cei cu risc cardiovascular total ridicat (>1% pe an, folosind ecuații validate pentru calculul riscului cardiovascular) sau care prezintă evidențe ale leziunilor de organ țintă cauzate de hipertensiunea arterială (injurie hipertensivă a organului țintă). Cu toate acestea, se recomandă terapia medicamentoasă dacă TA nu reușește să se normalizeze după o perioadă de 3–12 luni cu cele mai bine tolerate modificări ale stilului de viață.

Pentru o perioadă însemnată de timp, ținta a fost o TA la cabinet mai mică de 140/90 mmHg, cu ținte mai stricte pentru pacienții diabetici sau cu boli renale cronice proteinurice (<130/80 mmHg). Cu toate acestea, studiile recente, cum ar fi SPRINT și meta-analizele altor trialuri clinice au sugerat că există un beneficiu semnificativ în ghidarea terapeutică a tuturor pacienților către valori țintă ale TA sub 130/80 mmHg; acest aspect este reflectat în cele mai multe ghiduri internaționale, deși nu sunt încă prezente și în cele concepute de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din Marea Britanie.

La persoanele mai în vârstă (peste 80 de ani), există mai puține dovezi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare, iar cele mai multe ghiduri recomandă tratarea doar a hipertensiunii arteriale moderate (gradul 2). Unele ghiduri (ex. NICE) sugerează o țintă mai laxă pentru TA de cabinet, de 150/90 mmHg la pacienții hipertensivi cu vârsta de peste 80 de ani. Cu toate acestea, vârsta este adesea folosită incorect ca substitut pentru un status fizic fragil și, deși există motive întemeiate pentru a scădea în mod prudent și judicios TA la persoanele vârstnice fragile sau la cei cu risc crescut de căderi sau hipotensiune posturală, există o tendință similară în unele ghiduri internaționale actuale, precum cele ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) și ale Societății Europene de Hipertensiune (ESH), de a reduce TA de cabinet la sub 130/80 mm Hg la pacienții vârstnici cu status biologic adecvat, dacă sunt tolerate.

Există considerente suplimentare referitoare la aceste valori. Așa cum deja am menționat, s-a efectuat o schimbare importantă de paradigmă, spre utilizarea preferențială a metodelor de diagnostic din afara cabinetului medical, cum ar fi cele ambulatorii. Deoarece aceste metode evită apariția efectului de halat alb, pragurile pentru diagnostic se bazează pe valori numerice diferite, de obicei considerate a fi cu 5-10/5 mmHg mai mici decât cele determinate la cabinet.

Lecturi suplimentare

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.
Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104.

LEZIUNILE ORGANELOR ȚINTĂ INDUSE DE HIPERTENSIUNE

Hipertensiunea arterială poate provoca modificări structurale sau funcționale la nivelul cordului, rinichilor și sistemului nervos central care pot fi considerate ca obiective intermediare în vederea reducerii apariției unor morbidități finale- infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, boala renală cronică și accidentele vasculare cerebrale.

Cadranul 31.2 Cauze primare sau secundare ale hipertensiunii arteriale

Sistem	Cauze	Istoric	Examen clinic	Investigații paraclinice	Tratament
Stil de viață	Dietă	Istoric alimentar		Excreția sodiului în 24h (pentru ghidarea și monitorizarea aportului de sare)	Consiliere alimentară
	Absența activității fizice	<30 min/zi de activitate fizică moderată			Consiliere în vederea creșterii activității fizice
	Alcool	Istoricul consumului de alcool, trăsături caracteristice dependenței de alcool	Poate avea semne de afectare hepatică cronică	Doar dacă sunt indicate pentru patologia hepatică de bază	Reducerea consumului de alcool <14 unități/săpt
Medicație	Medicație care crește TA	Istoricul administrării de medicamente, incluzând suplimente, medicamente recreaționale și „over-the-counter"		Utilizarea unor surse de referință pentru identificare medicamentelor care cresc TA	Oprirea sau înlocuirea medicației, atunci când este posibil
	Aderență scăzută la medicația antihipertensivă	Utilizarea unor chestionare de aderență validate, o atitudine deschisă fără prejudecăți		Monitorizarea calitativă a medicamentului în urină sau plasmă	Implicarea pacientului în decizia terapeutică, combinații de substanțe active într-o singură pastilă
Metabolic	Obezitate	Creștere în greutate recentă	Indice de masa corporală >30		Scădere în greutate, chirurgie bariatrică
Vascular	Coarctație de aortă		Diferență de puls sau TA între membrele superioare sau între membrele superioare și inferioare Suflu cardiac sau abdominal	Angiografie prin RMN sau CT a întregii aorte	Chirurgical, angioplastie sau conservator
Renal	Stenoză de arteră renală	Deteriorare bruscă a funcției renale după administrarea de IECA/ARA Edem pulmonar acut însoțit de funcție cardiacă normală	Suflu abdominal	Angiografie RMN sau CT a arterelor renale	Angioplastie cu balon ± stentare
	Boală cronică de rinichi	ITU în copilărie Caracteristici de vasculită/GN (vezi p. 1360)	Mase renale mobile (BRP) Rash vasculitic	Bandeletă urinară și RAC, RFGe Ecografie renală Teste imunologice (dacă GN este probabilă) Biopsie renală (dacă GN este probabilă)	Tratamentul TA Tratamentul bolii renale inflamatorii de bază
Endocrin	Hiperaldosteronism primar	Slăbiciune, fatigabilitate		K^+ scăzut, raport aldosteron : renină crescut RMN/CT suprarenalian ± cateterizarea bilaterală a venelor suprarenale	Suprarenalectomie laparoscopică dacă secreția este unilaterală
	Hipercortizolism	Creștere în greutate, fatigabilitate	Distribuția centripetă a țesutului adipos, hirsutism, striuri pigmentare	Testul supresiv la doze mici de dexametazonă (cortizolul ar trebui să fie scăzut în mod normal)	Suprarenalectomie laparoscopică sau excizia chirurgicală a glandei pituitare, în funcție de organul care secretă hormoni în exces
	Feocromocitomul	Palpitații, transpirații, pusee hipertensive, vertij, paloare, anxietate	Asociat cu neurofibromatoza-1	Metanefrine plasmatice Pentru localizare scintigrafie cu MIBG/RMN de torace/abdomen/pelvis	Rezecție chirurgicală după alfa blocadă adecvată
	Acromegalie	Transpirații, modificări tegumentare, creșterea țesuturilor moi, afectare vizuală	Mâini și picioare mărite, separare interdentală, hemianopsia bitemporală	IGF-1 seric	Rezecția glandei pituitare
	Tiroidă (hipo- și hipertiroidism)	Creștere în greutate, fatigabilitate (hipotiroidism) Iritabilitate, scădere în greutate (hipertiroidism)	Mixedem pretibial, reducerea reflexelor de relaxare (hipotiroidism) exoftalmie, acropachie (hipertiroidism)	TSH seric	Substituția tiroxinei (hipotiroidism) sau blocadă tiroidiană/chirurgie (hipertiroidism)
Respirator	Apnee obstructivă în somn (p. 960)	Somnolență diurnă (scor Epworth) sforăit, transpirații nocturne, cefalee matinală	Mărirea circumferinței cefei, scor Mallapati de 3 sau 4	Puls-oximetrie nocturnă (screening) Polisomnografie	Scădere în greutate, dispozitiv de avansare mandibulară, CPAP
Neurologic	Disfuncție autonomă	Intoleranță posturală, tulburări de termoreglare, parkinsonism	Variabilitatea TA Hipertensiune când pacientul este în clinostatism, cu TA normală sau scăzută în ortostatism sau în șezut	TA în 24h: hipertensiune nocturnă Testarea funcție autonome	Medicație simptomatică, administrate seara în caz de hipertensiune în clinostatism
Obstetrical	Sarcină	Amenoree secundară, tulburări vizuale, edeme, cefalee, convulsii (doar eclampsia)	Palparea fundusului uterin	β-hCG urinar sau seric	Medicamente care nu afectează sarcina Delivrarea fătului

IECA, Inhibitori ai enzime de conversie a angiotensinei; RAC, raport albumină : creatinină; ARA, antagoniștii receptorilor de angiotensină II; CPAP, presiune pozitivă continuă în căile aeriene (continuous positive airways pressure); CT, tomografie computerizată; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; GN, glomerulonefrite; hCG, gonadotropina corionică umană (human chorionic gonadotrophin); IGF-1, factorl de creștere 1 insulin-like (insulin-like growth factor 1); MIBG, meta-iodobenzilguanidină; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică nucleară; PET, tomografie prin emisie de pozitroni (positron emission tomography); BRP, boală renală polichistică; TSH, thyroid stimulating hormone; ITU, infecții de tract urinar.

Cadranul 31.3 Valori prag pentru diagnosticul hipertensiunii

Descriere	TA în cabinet (mmHg)		TA în ambulatoriu sau la domiciliu (mmHg)	
	TA sistolică	TA diastolică	TA sistolică	TA diastolică
TA normală	<130	<80	n/a	n/a
TA normal înaltă	130–139	80–89	n/a	n/a
Hipertensiune gradul 1	140–159	90–99	135–149	85–94
Hipertensiune gradul 2	160–179	100–109	150–169	95–104
Hipertensiune severă	>180	>110	>170	>105
Hipertensiune sistolică izolată	>140	<90	>135	<85

Ochii

Oftalmoscopia directă (fundoscopia) a ochiului post-dilatare pupilară este recomandată în majoritatea ghidurilor pentru evaluarea modificărilor vasculare hipertensive. Clasificarea cea mai frecvent utilizată este reprezentată de sistemul Keith–Wagener–Barker, care cuprinde patru fenotipuri oculare hipertensive distincte (***retinopatie***). Totuși, o evaluare mai recentă a sugerat combinarea celor două fenotipuri cu afectare oculară redusă, rămânând valabile doar trei clase (**Fig. 31.5**):

- ***Ușoară:*** îngustare arteriolară generalizată, îngustare focală arteriolară, încrucișare arteriovenoasă (asociere modestă cu evenimente cardiovasculare și cerebrale).
- ***Moderată:*** hemoragie (în formă de pată, punct sau de flacără), microanevrisme, pete cu aspect de vată, exsudate dure sau o combinație a acestor semne (asociere puternică cu evenimente cardiovasculare și cerebrale).
- ***Severă:*** semne de retinopatie moderată, plus edem papilar (tumefierea emergenței nervului optic) (asociere puternică cu evenimente cardiovasculare, accidente vasculare cerebrale și moarte).

Cordul

În hipertensiunea arterială, mușchiul cardiac se va hipertrofia ca răspuns la postsarcina crescută. Remodelarea ventriculului stâng este inițial un fenomen compensator pentru reducerea stresului parietal, dar în cele din urmă va duce la o creștere patologică a masei ventriculare.

Hipertrofia ventriculului stâng indusă de hipertensiune este, de obicei, asimptomatică, dar poate fi detectată ca un șoc apexian puternic la palparea precordială. Poate fi evidențiată uneori pe electrocardiograma (ECG) standard cu 12 derivații, care obiectivează diverse tipologii de creștere a amplitudinii complexului QRS, precum și anomalii ale undei T (vezi **Fig. 30.79**). Există multe scoruri diferite pentru criteriile ECG de diagnosticare a hipertrofiei ventriculului stâng; toate au o sensibilitate modestă (20–50%), dar cu o specificitate mai bună (>90%), ceea ce înseamnă că, dacă criteriile sunt pozitive, este posibil să existe într-adevăr hipertrofie ventriculară stângă.

ECG-urile sunt recomandate la toți pacienții hipertensivi, întrucât sunt disponibile pe scară largă, sunt ieftine și nu necesită instruire suplimentară complexă pentru interpretare, mai ales că aparatele ECG moderne au integrați diferiți algoritmi de raportare. Cu toate acestea, imagistica cardiacă, folosind ecocardiografia transtoracică și RMN cardiac, este mai sensibilă și specifică decât ECG (raportat la datele obținute prin autopsie), deși accesul la acestea, costul lor și necesitatea unui personal instruit suplimentar pentru a efectua și intepreta aceste explorări le limitează disponibilitatea pe scară largă. Aceste proceduri de imagistică cardiacă pot estima masa reală a ventriculului stâng; aceasta este indexată la înălțimea și greutatea corporală și are valori normale specifice sexului.

Rinichii

Boala renală este atât o cauză, cât și o consecință a hipertensiunii arteriale. Stadiile precoce ale afectării renale hipertensive sunt detectate cel mai ușor cu ajutorul bandeletelor de testare a urinei, traduse printr-o creștere a microalbuminuriei, sau ca o creștere a raportului albumină: creatinină. De asemenea, se pot obține estimări ale ratei de filtrare glomerulară (RFG), pe baza creatininei serice și a criteriilor demografice, mai ales că mai multe medicamente antihipertensive sunt potențial nefrotoxice. Cu toate acestea, există de obicei o reducere inițială a RFG asociată cu scăderea cronică a TA din orice cauză și acest lucru reflectă, de obicei, modificări hemodinamice intra-renale, mai degrabă decât leziuni renale intrinseci; prin urmare, uzual se permite reducerea RFG cu până la 10% la inițierea terapiei antihipertensive. Urmărirea regulată este obligatorie pentru a se asigura că acest lucru nu indică o degradare progresivă a funcției renale.

TRATAMENT

Metaanalizele unor trialuri clinice randomizate, pe scară largă, au arătat că o reducere de 10/5 mmHg a TA este asociată cu o reducere cu 15% a mortalității de toate cauzele, cu reducerea cu 35% a AVC, reducerea cu 40% a insuficienței cardiace și reducerea cu 20% a infarctului miocardic. Hipertensiunea arterială necesită tratament pentru a reduce aceste evenimente cardiovasculare și renale majore. Din acest motiv, tratamentul hipertensiunii arteriale, fără a corecta alți factori de risc cardiovascular modificabili (colesterolul crescut, diabetul zaharat, tabagismul, obezitatea) reprezintă o abordare suboptimală. Scorurile de risc cardiovascular, cum ar fi QRISK2®, sunt utile pentru integrarea tuturor acestor factori de risc și pentru a evalua situațiile când există beneficiu clinic în tratarea pacienților hipertensivi. La pacienții tineri, estimările de risc pe o perioadă de zece ani sunt mai puțin utile decât estimările riscului pe durata întregii vieți, având în vedere influența semnificativă a vârstei în toate scorurile de risc cardiovascular.

Modificarea stilului de viață

Aceasta se recomandă tuturor pacienților hipertensivi, indiferent de gradul sau durata bolii. Reducerile TA care însoțesc modificările stilului de viață sunt complementare și similare ca amploare (comparativ cu monoterapia semi-standard) cu cele obținute prin medicația antihipertensivă (**Cadranul 31.4**).

Chirurgia bariatrică este indicată celor cu hipertensiune arterială și cu un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 35 kg/m², dar nu se efectuează în mod obișnuit în absența diabetului de tip 2. Datele recente confirmă eficiența unei astfel de intervenții chirurgicale în scăderea TA, care se poate datora nu doar pierderii preconizate în greutate, ci și modificărilor hormonale intestinale ce survin suplimentar postoperator.

Tratamentul medicamentos

Un singur medicament antihipertensiv în doză standard reduce TA cu aproximativ 9/5 mmHg în cazul hipertensiunii ușoare. Deși pacienții cu hipertensiune arterială ușoară pot obține controlul doar cu monoterapie, cei cu hipertensiune moderată sau mai severă necesită invariabil o combinație de mai multe medicamente. Se poate obține o eficacitate superioară prin combinarea medicamentelor din diferite clase, vizând diferite mecanisme patogenice. Trei medicamente antihipertensive administrate într-o doză la jumătate din doza standard reduc TA cu 20/11 mmHg. Cele mai multe ***efecte adverse*** ale antihipertensivelor, similare pentru majoritatea produselor farmaceutice, sunt reacții adverse de tip A (vezi p. 258) și, astfel, sunt dependente de doză. Menținerea

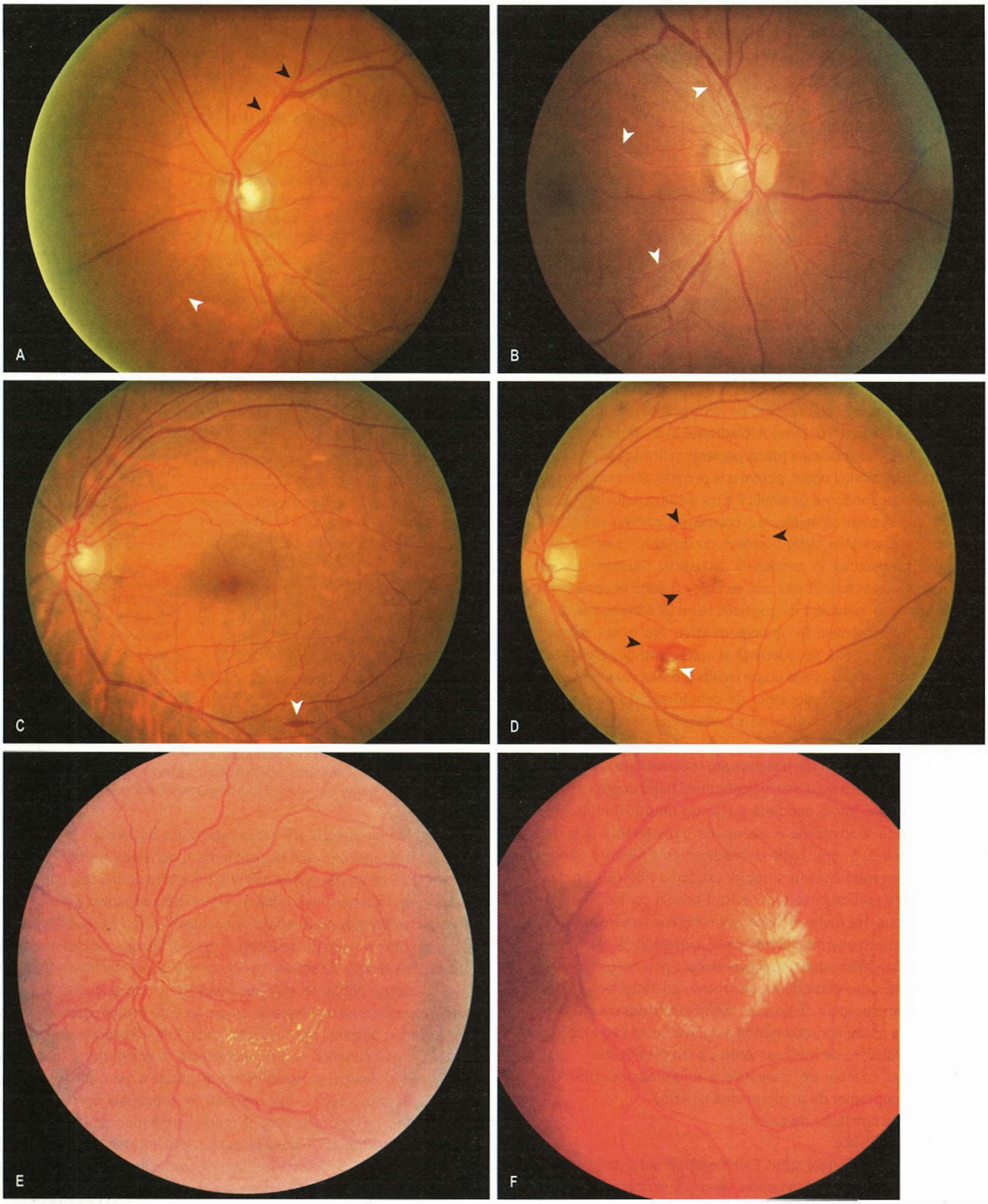


Fig. 31.5 Retinopatie hipertensivă. **(A–B)** Exemple de ***retinopatie hipertensivă ușoară***. **(A)** Încrucișare arteriovenoasă (săgeți negre) și îngustare focală (săgeată albă). **(B)** Opacifiere (aspect de filamente argintii și arămii) a pereților arteriolari. **(C–D)** Exemple de ***retinopatie hipertensivă moderată***. **(C)** O hemoragie retiniană cu aspect de flacără (săgeată alba). **(D)** Aspect de lână de bumbac (săgeată alba), hemoragii retiniene și microanevrisme (săgeți negre). **(E–F)** ***Retinopatie hipertensivă severă.*** **(E)** Exsudate și hemoragii cu aspect de flacără în retinopatie gradul 3. **(F)** Semne de hipertensiune malignă în retinopatie gradul 4, evidențiate prin edematierea discului optic și exsudate maculare. (*A–D From Schachat AP, Sadda SVR, Hinton DR et al.* Ryan's Retina, *6th edn. Elsevier Inc., 2018, Figs 52.1 and 52.2; E–F from Innes JA, Dover AR, Fairhurst K. Macleod's Clinical Examination, 14th edn. Elsevier Ltd, 2018, Fig. 8.18CD.*)

Cadranul 31.4 Impactul modificărilor stilului de viață asupra TA

Modificarea stilului de viață	Valoarea medie cu care se reduce TA
Exerciții cardiovasculare regulate (30 min zilnic)	5 mmHg
Scăderea în greutate la pacienții supraponderali (indice de masa corporală >25 kg/m²)	1 mmHg/kg
Consum crescut de fructe și legume, consum scăzut de grăsimi saturate	10 mmHg
Reducerea aportului de sare <6 g zi	5 mmHg
Alcool <2 unități/zi	3 mmHg

dozelor la minimum, dar combinarea diferitelor clase minimizează riscul de efecte adverse și maximizează probabilitatea de a scădea eficace TA până la nivelurile țintă.

Așa cum am menționat, ***aderența la tratament*** este recunoscută din ce în ce mai mult ca o barieră-cheie în atingerea controlului TA. Deși există diferite măsuri validate pentru a evalua acest lucru, cum ar fi Scala Morisky-8 de aderență la tratament (**Cadranul 31.5**), împreună cu rata de reînnoire a rețetelor medicale (dacă pacienții primesc o prescripție suplimentară la momentul optim, pentru a le permite să urmeze zilnic tratamentul), tehnicile moderne de analiză a medicamentului în plasmă sau urină au demonstrat că evaluarea bazată pe chestionare/prescripții suplimentare prezintă o slabă corelație cu dovezile obiective ale prezenței medicamentului în produsele biologice. Conform rezultatelor obținute prin aceste tehnici mai noi, se pare că până la două treimi din pacienții aflați sub tratament de specialitate nu își administrează, parțial sau total, medicamentele lor antihipertensive. Nu există soluții facile pentru o astfel de lipsă de aderență la tratament, dar păstrarea unei abordări deschise și non-critice poate facilita oferirea voluntară a acestor informații, iar apoi luarea deciziilor de comun acord poate determina modul în care este cel mai bine să se procedeze ulterior și ce doresc pacienții pentru propria sănătate.

Având în vedere acest lucru și dovezile suplimentare care sugerează că există un risc cardiovascular ridicat atunci când controlul tensional se realizează doar într-o perioadă lungă de timp (>6 luni), ghidurile recente prezintă tendința de a abandona monoterapia și sugerează inițierea terapiei cu o combinație de medicamente pentru a atinge controlul TA într-un mod eficient și rapid. Ghidurile ESH/ESC actuale au dus acest lucru mai departe și au utilizat dovezi conform cărora asocierile a două sau mai multe medicamente antihipertensive într-o singură pilulă îmbunătățesc aderența la tratament, sugerând că majoritatea pacienților ar trebui să înceapă terapia combinată prin această modalitate.

Există numeroase clase de medicamente antihipertensive disponibile, iar caracteristicile lor cheie sunt descrise în **Cadranul 31.6**.

Majoritatea ghidurilor recomandă alegerea unuia sau a două dintre următoarele trei clase de medicamente, ca terapie inițială:

- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA)
- blocante ale canalelor de calciu
- diuretice tiazid-like.

Ghidurile actuale britanice NICE utilizează vârsta și etnia ca surogate pentru activitatea reninei plasmatice. Vârstnicii și descendenții negrilor africani prezintă un nivel scăzut al reninei și, implicit, un răspuns redus la medicamentele tip IECA și ARA ca monoterapie: prin urmare, în aceste grupuri sunt recomandate blocante ale canalelor de calciu. Pacienților albi mai tineri li se recomandă inițierea tratamentului cu un IECA sau ARA. Acestea sunt considerate în mare parte interschimbabile, cu excepția faptului că ARA sunt mai bine tolerate comparativ cu IECA, cu apariția mai rară a tusei sau angioedemului.

În studiul PATHWAY-2 există dovezi clare conform cărora spironolactona este cel mai bun medicament de linia a patra, de preferat față de beta sau alfa-blocante, deși în majoritatea țărilor nu este omologată pentru această indicație, pacienții necesitând a fi consiliați în mod corespunzător. Odată ce un pacient se află sub tratament cu trei sau patru medicamente anithipertensive și rămâne necontrolat terapeutic (***hipertensiune arterială rezistentă***), el va trebui dirijat pentru evaluare de specialitate.

Cadranul 31.5 Scala Morisky de aderență la medicație[a]

Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare, bazându-vă pe experiența personală cu medicația dumneavoastră. Aveți în vedere că nu există un răspuns corect sau greșit la aceste întrebări.

1. Există momente în care uitați să vă luați medicația?	Nu	Da
2. Uneori anumite persoane nu își administrează medicația pentru alte motive decât omiterea unei doze. În ultimele 2 săptămâni au fost zile în care să nu vă luați medicamentele?	Nu	Da
3. Ați întrerupt sau redus doza medicamentelor pe care le luați, deoarece vă simțeați rău de la acestea, fără să vă anunțați medicul curant?	Nu	Da
4. Când călătoriți sau părăsiți domiciliu, se întâmplă să uitați să luați medicamentele la dumneavoastră?	Nu	Da
5. V-ați luat medicația ieri?	Nu	Da
6. Când considerați că starea dumneavoastră de sănătate este sub control se întâmplă să nu vă mai luați medicația?	Nu	Da
7. Administrarea de medicamente zilnic este un inconvenient pentru unele persoane. Vă este greu să vă administrați medicația conform schemei dumneavoastră de tratament?	Nu	Da
8. Cât de des aveți dificultăți în a vă aminti să vă administrați toate medicamentele?	Niciodată/rar Din când în când Uneori Adesea Tot timpul	1 0 0 0 0

Răspunsul „Nu" la întrebările 1–4, 6 și 7, răspunsul „Da" la întrebarea 5 și „Niciodată/rar" la întrebarea 8 reprezintă 1 punct. Un scor de 8 sugerează o aderență bună la tratament. Scorul de 7 sugerează o aderență scăzută la tratament și este asociată cu un control mai prost al TA. *(Adaptat din Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting.* J Clin Hypertens *2008; 10:348–354.)*

Conform opiniei că reducerea riscului cardiovascular total este primordială, terapia de scădere a colesterolului, cel mai frecvent cu doze mici de statine puternice, este recomandată la toți pacienții cu un risc cardiovascular total mai mare de 1% pe an. Este posibil ca acest prag să nu fie atins la pacienții mai tineri, din cauza influenței puternice a vârstei în calcularea scorurilor de risc, astfel încât la acești pacienți ar trebui luată în considerare o perspectivă mai de durată a reducerii riscului. Deși aspirina în doze mici a fost utilizată în ***prevenția cardiovasculară primară*** timp de mai multe decenii, studiile contemporane pe scară largă nu au demonstrat un beneficiu net asupra mortalității, nici chiar la pacienții diabetici, beneficiile rezultate din reducerea evenimentelor cardiovasculare fiind anulate de creșterea incidenței evenimentelor hemoragice. Având în vedere aceste date, aspirina nu mai este recomandată la niciun grup de pacienți în scopul prevenției primare.

Lecturi suplimentare

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967.
Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10:348–354.
Williams B, MacDonald TM, Morant M et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant

Cadranul 31.6 Principalele clase de medicamente antihipertensive și caracteristicile lor cheie

Clasa	Mecanism	Efecte adverse	Indicație specială	Contraindicație absolută	Monitorizare	Exemple
Inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA)	Reduce angiotensina II vasoconstricție	Tuse Angioedem Hiperpotasemie		SAR bilaterală Angioedem	RFGe, K	Ramipril 2,5–10 mg zilnic
Blocanții receptorilor angiotensinei II (ARA)	Reduce angiotensina II vasoconstricție	Hiperpotasemie		SAR bilaterală	RFGe, K	Losartan 25–100 mg zilnic
Blocante de canale de calciu dihidropiridinice (BCC DHP)	Vasodilatație periferică	Constipație, cefalee, edeme	Nifedipină/amlocomandate pentru utilizarea în sarcină			Amlodipină 5–10 mg zilnic
Non-DHP BCC	Vasodilatație periferică	Constipație, bradicardie		Bloc atrioventricular înalt Bradicardie	Frecvență cardiacă	Verapamil 120–480 mg zilnic
Diuretic tiazidic-like	Vasodilatație, pierdere de sare/apă	Hiposodemie, hipopotasemie, hiperuricaemie, hiperglicemie	Insuficiența cardiacă	Gută	Electroliți serici, HbA_{1c}, uratii	Indapamidă 1,5–2,5 mg zilnic
Diuretice economisitoare de potasiu	Pierdere de sare/apă	Hiposodemie, hiperpotasemie, ginecomastie	Hiperaldosteronemism primar Hipertensiune rezistentă	RFGe <30 mL/min K >5,0 mmol/L	Electroliți serici	Spironolactonă 25–50 mg zilnic
Beta-blocante	Vasodilatație prin inhibiția reninei, simpaticoliză	Bradicardie, tulburări de somn, bronhospasm	Insuficiență cardiac cu fracție de ejecție redusă Cardiopatie ischemică Labetalol utilizat în sarcină	Astm Bloc atrioventricular înalt Bradicardie	Frecvență cardiacă	Bisoprolol 2,5–10 mg zilnic
Alfa-blocante	Venodilatație	Hipotensiune posturală, incontinență urinară, edem	Suspiciune de feocromocitom Hipertrofie benignă de prostată	Incontinență urinară Hipotensiune posturală Insuficiență cardiacă		Doxazosin 1–8 mg zilnic
Central	Simpaticoliză	Depresie, amețeli, uscăciune bucală	Metildopa utilizat în sarcină	Tulburări de dispoziție Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă	Efect de *rebound*, apariția hipertensiunii la întreruperea tratamentului	Metildopa 250–500 mg de 3 ori pe zi

RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; K, potasiu; SAR, stenoză de arteră renală.

hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059–2068.
https://www.qrisk.org/three/. *Cardiovascular risk score calculator.*

Abordări viitoare

Controlul slab al hipertensiunii arteriale este evident cu medicamentele disponibile prescrise, în mare parte din cauza problemelor de aderență la tratament, mai degrabă decât ineficienței propriu-zise a medicamentelor. Cu toate acestea, pacienții sunt dornici să testeze tratamente antihipertensive care să nu presupună substanțe medicamentoase.

Semnalizarea simpatică neuronală are un rol cheie în homeostazia vasculară, cu efecte mediate prin fibrele baroreceptoare renale și aortice/carotidine aferente. Unele abordări intervenționale recente care să modifice această semnalizare simpatică sunt în prezent în curs de evaluare pentru a îmbunătăți TA atât la pacienții hipertensivi fără tratament prealabil, cât și la cei deja aflați sub terapie medicamentoasă. Denervarea simpatică renală este cea mai avansată procedură, în ceea ce privește sistemele de reglare și baza de dovezi disponibile. Acest ansamblu de tehnici folosește abordări moderne bazate pe proceduri de cateterizare endovasculară pentru accesul la nivelul nervilor simpatici renali, care se află situați în proximitatea arterei renale. Cateterele pot apoi să elibereze diferite forme de energie (radio-frecvență, ultrasunete) sau neurotoxine (cum ar fi alcoolul) pe peretele arterei renale pentru a ajunge la nervii simpatici și a anula semnalizarea aferentă către centrii vasomotorii, reducând astfel activarea simpatică totală și, implicit, TA. Deși progresele tehnologice sunt impresionante și există dovezi ale scăderii considerabile a TA folosind măsurători moderne în afara cabinetului medical, totuși amploarea acestor efecte este similară cu cea a monoterapiei antihipertensive și astfel majoritatea pacienților vor necesita în continuare terapie medicamentoasă pentru a controla TA pe termen lung. În plus, acestea sunt tehnologii noi: siguranța pe termen lung a procedurilor nu este clară, atât în ceea ce privește artera renală cât și alte aspecte, și în plus nu există studii de prognostic care să investigheze țintele finale ce presupun apariția de evenimente cardiace, renale, accidente vasculare cerebrale sau deces, care să folosească altă tehnologie în afară de substanțele medicamentoase.

Lecturi suplimentare

Schlaich MP. Renal sympathetic denervation: a viable option for treating resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2017; 30:847–856.
Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390:2160–2170.

ABORDAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ÎN SPITAL

Perioada perioperatorie

Preoperator

Hipertensiunea arterială necontrolată reprezintă un motiv comun pentru anularea procedurilor chirurgicale elective. Pacienții cu hipertensiune

severă (>180/110 mmHg) sunt asociați cu un risc perioperator mai mare, cum ar fi injuria miocardică, deși nu există dovezi clare că reducerea bruscă a TA în perioada preoperatorie la nivelurile controlate este benefică. Pacienții cu hipertensiune necontrolată (evidențe ale unui control cronic modest, cu valori de >160/100 mmHg la pacienții tratați sau măsurători inopinate în evaluarea preoperatorie cu valori de >180/110 mmHg la pacienții anterior normotensivi) sunt de obicei dirijați înapoi către medicul de familie pentru un tratament adecvat al hipertensiunii arteriale, acest lucru aplicându-se procedurilor elective, nefiind un motiv pentru a întârzia o eventuală intervenție chirurgicală de urgență. Deși administrarea IECA și ARA este adesea temporizată în mod arbitrar timp de 24 de ore preoperator, este de obicei necesar să se continue medicamentele antihipertensive pe toată perioada perioperatorie, cu excepția cazului în care există hipotensiune arterială sau alte probleme conexe, cum ar fi stoparea antihipertensivelor nefrotoxice, în cazul existenței leziunilor renale acute.

Intraoperator

Activarea simpatică din timpul inducerii anesteziei generale poate determina creșterea TA cu 30 mmHg, sau chiar mai mult la pacienții cu hipertensiune arterială netratată. Ulterior, pe perioada menținerii anesteziei, TA tinde să scadă din cauza acțiunii simpatolitice și vasodilatatoare directe a substanțelor anestezice și pierderii reglării baroreflexe a TA. Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată preexistentă sunt mai predispuși la variații intraoperatorii ale TA (hipotensiune sau hipertensiune arterială), ceea ce reprezintă un factor de risc pentru ischemia și injuria miocardică. Hipertensiunea arterială intraoperatorie este cel mai frecvent asociată cu o dozare inadecvată a anesteziculuí, deși este recomandat să se excludă mai întâi eventualele probleme severe respiratorii, cum ar fi cele ale căilor respiratorii sau cele legate de oxigenul furnizat de ventilatoare.

Postoperator

Durerea post-intervenție și omiterea (din neatenție) a administrării medicamentelor antihipertensive sunt cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii arteriale postoperatorii. După corecția acestor factori, în lipsa unor semne de leziuni acute ale organelor țintă, nu există date care să susțină scăderea activă suplimentară a TA în perioada postoperatorie, deși este indicat a se menține TA sub 180/110 mmHg, parțial cu scopul de a reduce riscul de probleme hemoragice postoperatorii.

Tensiunea arterială în salonul de spital

Pacienții cu hipertensiune arterială sunt adesea internați pentru alte probleme medicale. Diverși factori pot contribui la creșterea acută a TA, cum ar fi omiterea administrării medicamentelor antihipertensive, hipertensiunea arterială indusă de anumite medicamente (vezi anterior), anxietatea, durerea, distensia vezicii urinare, sevrajul după droguri recreative și leziunile neurologice. În absența unei urgențe hipertensive sau a unei alte comorbidități care să necesite un tratament de urgență al TA (ex. pentru a facilita tromboliza în accidentul vascular cerebral acut), hipertensiunea necontrolată nu necesită un tratament imediat. Cu toate acestea, la fel ca în cazul majorității fenotipurilor tensionale, există o valoare prag care determină îngrijorarea specialiștilor, din cauza creșterii riscului cerebral și cardiovascular, chiar și la pacienții internați, și, prin urmare, este uzual ca valorile TA peste 180/110 mmHg să fie în mod constant abordate terapeutic, mai ales în condițiile absenței unui alt factor precipitant. Medicamentele anithipertensive cu durată scurtă de acțiune, cum ar fi nitroglicerina sublinguală (NTG) sau nifedipina nu își găsesc justificare, fiind de preferat titrarea terapiilor cronice standard cu monitorizare tensională continuă.

Urgențele hipertensive

Doar o minoritate dintre pacienții cu TA semnificativ crescută (de obicei >180/120 mmHg) prezintă semne sau simptome de leziune acută a organelor țintă, aspecte denumite urgențe hipertensive. Rapiditatea și amploarea oricărei creșteri tensionale pot fi elemente mai importante decât nivelul absolut al TA în determinarea gravității leziunii de organ; acest lucru este esențial în obstetrică, situație în care TA obișnuită la femeile mai tinere poate fi confundată cu hipotensiune (90–110/60–70 mmHg), iar pre-eclampsia poate apărea chiar de la o TA peste 140/90 mmHg.

În toate situațiile de urgență hipertensivă, terapia medicamentoasă intravenoasă este indicată pentru o reducere rapidă a TA, deoarece se consideră că aceasta limitează la minimum leziunile viscerale și previne sau reduce riscul de morbiditate și mortalitate. Momentul optim, amploarea intervenției terapeutice și alte considerente legate de gestionarea acestor condiții sunt evidențiate în **Cadranul 31.7.**

Dirijarea către centre de specialitate

Majoritatea pacienților hipertensivi sunt tratați în centrele de îngrijire primară. În afară de indicațiile clare legate de situații de urgențe hipertensive descrise anterior, există și alte motive pentru a efectua o trimitere la centrele medicale de specialitate:

- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată (hipertensiune rezistentă) care iau ≥3 clase diferite de medicamente anithipertensive.
- Cauze secundare suspectate:
  - Vârsta tânără (<30–40 ani)
  - Antecedente personale (ex. apnee obstructivă de somn, feocromocitom)
  - Date obținute la examenul clinic (ex. suflu abdominal care sugerează stenoza arterei renale)
  - Modificarea bruscă a TA.
- Valori normale ale TA, însă cu injurii ale organelor țintă.
- Intoleranța la anumite medicamente, care împiedică tratamentul bazat pe recomandările ghidurilor.
- Hipertensiune arterială simptomatică sau hipotensiune.
- TA labilă sau extrem de variabilă.
- Hipertensiune arterială ușoară când nu este clar dacă un pacient ar beneficia de pe urma scăderii TA.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Cadranul 31.7 Managementul urgențelor hipertensive

Prezentare/sindrom	Istoric	Examinare	Investigația de elecție	Țintă terapeutică/ interval de timp	Terapii de primă intenție	Note
Hipertensiune malignă	Tulburări vizuale, cefalee	Retinopatie moderat-severă		Reducerea cu 25% a TAM în câteva ore	Labetalol, nicardipină i.v. (doar în caz de retinopatie, unii autori consideră atenololul oral suficient)	Uneori asociază injurie renală acută, datorită necrozei fibrinoide ale arteriolelor
Encefalopatie hipertensivă	Tulburări vizuale, cefalee, convulsii, confuzie, comă	Adesea asociază retinopatie moderat-severă	RMN cerebral: edem al fosei cerebrale posterioare (SEPR)	Reducerea cu 25% a TAM imediată	Labetalol, nicardipină i.v.	
Disecție acută de aortă	Durere toracică cu caracter de înjunghiere	Diferență de puls sau TA între cele 2 membre superioare Incompetență valvulară aortică	Angiografie CT a aortei, ecocardiografie transesofagiană: se observă faldul de disecție	Reducerea imediată a TAS la 100–120 mmHg și a frecvenței cardiace la 50–60 bătăi/minut	Labetalol i.v. După ce se obține controlul frecvenței cardiace, poate fi administrate medicație vasodilatatoare (NTG, nicardipină)	Pacienții cu sindrom Marfan sau sindroame ale aortei proximale necesită intervenție chirurgicală precoce
Edem pulmonar acut	Dispnee	Raluri subcrepitante bazale bilateral, turgescența venelor jugulare	Radiografie toracică: edem interstițial	Reducere imediată a TAS <140 mmHg	NTG, morfină i.v.	Diureticele de ansă prezintă efect vasodilatator și pot de asemenea reduce TA
Sindrom coronarian acut	Dureri toracice	Diaforeză	ECG: modificări segment ST/T Troponină serică crescută	Reducere imediată a TAS <140 mmHg	NTG, labetalol i.v.	
Pre-eclampsia	Edeme, tulburări vizuale, dureri abdominale	Edemațiere Proteinurie nou instalată evidențiată prin bandeleta urinară		Reducere imediată a TAS <160 mmHg și a TAD <105 mmHg	Labetalol, nicardipină i.v.	Magneziu i.v. pentru prevenirea/tratarea convulsiilor din eclampsie

CT, tomografie computerizată (computed tomography); TAD, tensiune arterială diastolică; ECG, electrocardiografie; NTG, gliceril trinitrat; TAM, tensiune arterială medie; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică nucleară; SEPR, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile; TAS, tensiune arterială sistolică.

32 Gastroenterologie

Noor Jawad şi Charlotte Skinner

Abilităţi clinice în gastroenterologie 1148
Anatomia şi fiziologia tractului gastrointestinal 1150
Investigaţii utilizate în diagnosticul afecţiunilor gastrointestinale 1158
Afecţiuni gastrointestinale funcţionale 1159
Cavitatea bucală 1161
Glandele salivare 1162
Faringele şi esofagul 1162
Boala de reflux gastroesofagian 1162
Tulburările de motilitate esofagiene 1167
Alte afecţiuni esofagiene 1169
Tumorile esofagiene 1170
Afecţiunile esofagiene funcţionale 1172
Stomacul şi duodenul 1173
Gastritele şi gastropatiile 1173
Infecţia cu *Helicobacter pylori* 1173
Sindromul dispeptic 1177
Tumorile gastrice 1178
Hemoragiile digestive 1181
Intestinul subţire 1185
Diareea 1185
Sindromul de intestin iritabil 1187
Malabsorbţia 1189
Alte afecţiuni ale intestinului subţire 1195
Tumorile intestinului subţire 1196
Bolile inflamatorii intestinale 1198
Colonul şi rectul 1209
Constipaţia 1209
Alte afecţiuni ale colonului 1210
Diverticuloza colonică 1212
Afecţiunile ano-rectale 1213
Tumorile colonice 1214
Abdomenul acut 1220
Peritoneul 1223

CUNOŞTINŢE DE BAZĂ ŞI ABILITĂŢI CLINICE ÎN GASTROENTEROLOGIE

La nivel mondial bolile tractului digestiv au o prevalenţă crescută. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a estimat faptul că doar boala diareică în sine a determinat în anul 2016 aproximativ 1,4 milioane de decese. Afecţiunile gastrointestinale ocupă 10% din consultaţiile medicilor de familie, iar la nivel mondial cancerul colorectal se situează pe locul trei ca frecvenţă în populaţia generală.

Medicii gastroenterologi îngrijesc pacienţii în condiţii de spital (ex. pacienţi internaţi pentru pusee de acutizare ale bolilor inflamatorii intestinale sau cei cu hemoragii digestive) sau în condiţii de ambulatoriu (urmărirea pe termen lung a afecţiunilor digestive sau diagnosticul unor pacienţi noi), stabilesc diagnosticul şi asigură servicii endoscopice atât în scop terapeutic, cât şi de screening. Aria de cercetare în domeniul gastroenterologiei este foarte vastă, în ultimii ani fiind implementate numeroase terapii noi şi tehnici inovatoare, iar medicii gastroenterologi pot fi, de asemenea, implicaţi activ în educaţia medicală continuă şi în problemele administrative ale spitalului.

Principalele abilităţi clinice în gastroenterologie sunt reprezentate de:

- diagnosticul şi tratamentul hemoragiilor digestive acute sau cronice
- înţelegerea diferitelor strategii de tratament ale bolilor inflamatorii intestinale, inclusiv rolul tratamentului biologic şi chirurgical
- înţelegerea mecanismului de apariţie a tulburărilor funcţionale gastrointestinale şi modul în care pot fi ajutaţi pacienţii cu astfel de tulburări, aşa cum este sindromul de intestin iritabil.

Cunoştinţele în gastroenterologie şi abilităţile clinice în această specialitate se pot acumula prin evaluarea pacienţilor internaţi în clinicile de profil, participarea la consultaţiile efectuate în regim ambulatoriu, observarea procedurilor de endoscopie şi participarea la întâlnirile multidisciplinare. În cadrul întâlnirilor multidisciplinare se discută cazurile complexe, aşa cum sunt cele oncologice sau bolile inflamatorii intestinale, al căror management implică expertiza medicilor din mai multe specialităţi, precum radiologie, chirurgie, anatomopatologie, oncologie şi a asistentelor cu pregătire în îngrijirea acestor pacienţi.

ABILITĂȚI CLINICE ÎN GASTROENTEROLOGIE

Cadranul 32.1 Anamneza în gastroenterologie

Simptome în afecțiunile tractului digestiv superior

- Disfagia – poate fi de cauza *neurologică* (disfagie înaltă, accentuată pentru lichide, frecvent asociată cu tulburări de vorbire) sau de *cauză anatomică* (în toracele inferior sau abdomenul superior, disfagie agravată la ingestia unor alimente voluminoase sau de consistență mai crescută)
- Dispepsia – frecvent simptom nespecific, necesită stabilirea relației dintre ingestia de alimente și poziția corpului – simptomele de boală de reflux gastroesofagian se agravează în ambele situații
- Sațietatea precoce – poate fi un simptom de cancer gastric
- Greața și vărsăturile – pot avea cauză centrală, însă existența unei relații directe cu ingestia de alimente (ex. vărsături în cantitate mare, în jet, după masă) poate sugera o stenoză pilorică
- Hematemeza – vărsătură cu sânge proaspăt, roșu, care trebuie tratată ca o urgență medicală. Vărsătura cu sânge digerat, uneori cu aspect de „zaț de cafea" este mai dificil de evaluat, însă reprezintă cel mai frecvent consecința unei afecțiuni digestive serioase. Hematemeza apărută după episoade anterioare de vărsături alimentare poate sugera prezența unor leziuni de tip Mallory–Weiss.
- Melena – reprezintă eliminarea de scaun cu aspect moale, negru, lucios, asemănător cu păcura și indică o sângerare digestivă superioară – este o urgență medicală.

Simptome în afecțiunile tractului digestiv inferior

- Modificări ale tranzitului intestinal – în timp ce constipația este un simptom frecvent asociat cu o dietă săracă în fibre sau cu lipsa activității fizice, scăderea inexplicabilă a consistenței scaunelor, în special dacă are caracter persistent, poate reprezenta un simptom al unei afecțiuni colonice, inclusiv cancer sau colită.
- Rectoragia – eliminarea de sânge proaspăt după defecație sau identificarea de sânge pe hârtia igienică, sugerează prezența unei afecțiuni ano-rectale, inclusiv a hemoroizilor. Eliminarea de scaun amestecat cu sânge proaspăt poate indica prezența unei colite sau a cancerului colo-rectal.
- Tenesmele – necesitate imperioasă de defecare însoțită de senzația de golire incompletă a rectului după defecație sugerează afecțiuni ano-rectale, de exemplu tumori.

„Semne de alarmă" - sugestive pentru neoplazii

- Scădere progresivă în greutate.
- Anorexie.
- Simptome de anemie secundară pierderii cronice de sânge.

Antecedente personale patologice

- Afecțiuni gastrointestinale.
- Boli autoimune.
- Intervenții chirurgicale abdominale.

Tratamente anterioare

- Toate medicamentele prescrise de medic.
- Anti-inflamatoare non-steroidiene (AINS), medicamente OTC, inclusiv suplimente alimentare („herbal remedies").
- Tratament antibiotic recent.

Condiții de viață și muncă

- Fumat.
- Consum de alcool.

Anamneza și examenul obiectiv

Pacienții cu afecțiuni gastrointestinale se pot prezenta pentru o varietate mare de simptome și semne, iar medicului gastroenterolog cu experiență îi revine misiunea de a le grupa de o manieră logică și de a obține prin anamneză date legate de factorii de risc (Cadranul 32.1). Figura alăturată ilustrează principalele semne clinice întâlnite la examenul fizic la un pacient cu afecțiuni gastroenterologice.

Tehnici de vizualizare a tractului digestiv

Diferitele tehnici de vizualizare a tractului digestiv sunt discutate pe larg la pagina 1158. **Cadranul 32.3** descrie posibilitatea diferitelor tehnici endoscopice (inclusiv tehnicile care utilizează contrast) de a vizualiza diferite părți ale tractului digestiv și ale arborelui biliar. O bună parte dintre aceste tehnici sunt disponibile în majoritatea secțiilor de gastroenterologie, cu mențiunea faptului că examinarea prin videocapsulă și enteroscopia sunt proceduri speciale efectuate în centre cu expertiză. Prin intermediul acestor tehnici, cu excepția videocapsulei, se pot preleva biopsii și se pot efectua un număr important de proceduri terapeutice.

Cadranul 32.2 Cunoștințe de bază în gastroenterologie

„Primele 10 cauze" de prezentare

- Hemoragie digestivă superioară
- Disfagie
- Dispepsie
- Durere abdominală
- Malabsorbție
- Diaree
- Anemie feriprivă
- Rectoragii
- Constipație
- Tenesme rectale

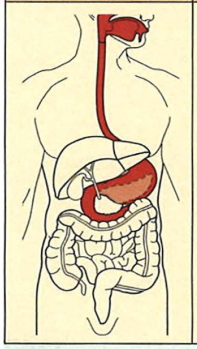
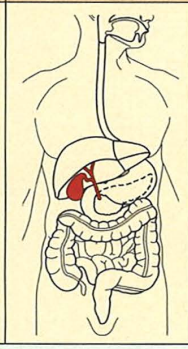
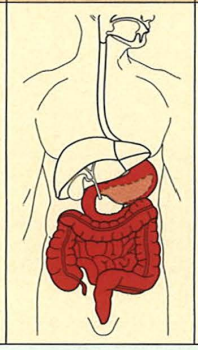
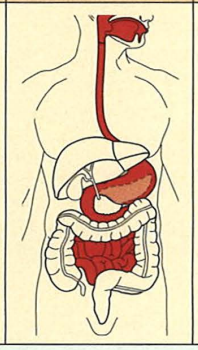
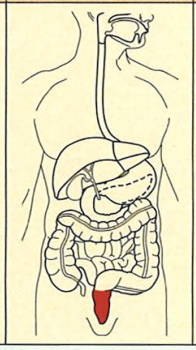
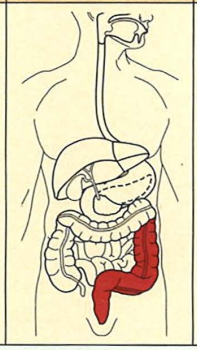
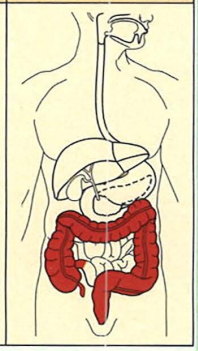
„Primele 10 afecțiuni" gastroenterologice

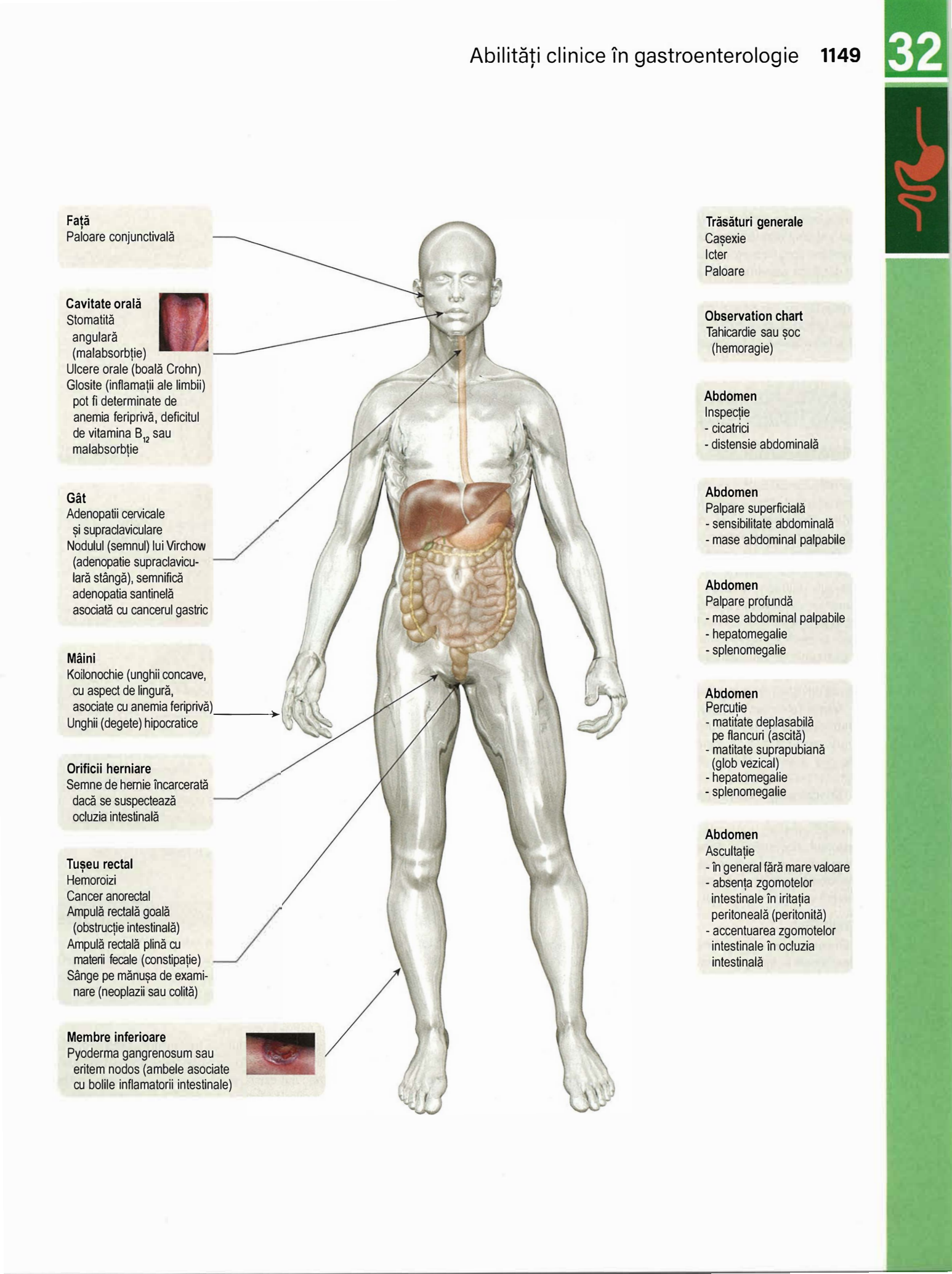
- Afecțiuni intestinale funcționale
- Ulcer peptic
- Boală de reflux gastroesofagian
- Cancer esofagian
- Cancer gastric
- Boală celiacă (enteropatie glutenică)
- Boli inflamatorii intestinale
- Diaree infecțioasă
- Cancer colo-rectal
- Diverticuloză

„Primele 10 medicamente" utilizate în gastroenterologie

- Inhibitori de pompă de protoni și antagoniști ai receptorilor H_2
- Regimuri terapeutice de eradicare a *Helicobacter pylori*
- Antiemetice
- 5-aminosalicilați
- Corticoizi cu administrare orală sau intravenoasă
- Azatioprină și metotrexat
- Anticorpi anti factor de necroză tumorală
- Preparate orale cu fier
- Spasmolitice
- Antibiotice pentru tratamentul diareei infecțioase

Cadranul 32.3 Tehnici endoscopice de vizualizare a tractului digestiv

Endoscopia digestivă superioară (EDS)	Colangio-pancreato-grafia retrogradă endoscopică (CPRE)	Videocapsula	Enteroscopia cu balon	Rectoscopia/ anuscopia	Sigmoidoscopia flexibilă	Colonoscopia
						



Față
Paloare conjunctivală

Cavitate orală

Stomatită angulară (malabsorbție)
Ulcere orale (boală Crohn)
Glosite (inflamații ale limbii) pot fi determinate de anemia feriprivă, deficitul de vitamina B_{12} sau malabsorbție

Gât
Adenopatii cervicale și supraclaviculare
Nodulul (semnul) lui Virchow (adenopatie supraclaviculară stângă), semnifică adenopatia santinelă asociată cu cancerul gastric

Mâini
Koilonochie (unghii concave, cu aspect de lingură, asociate cu anemia feriprivă)
Unghii (degete) hipocratice

Orificii herniare
Semne de hernie încarcerată dacă se suspectează ocluzia intestinală

Tușeu rectal
Hemoroizi
Cancer anorectal
Ampulă rectală goală (obstrucție intestinală)
Ampulă rectală plină cu materii fecale (constipație)
Sânge pe mănușa de examinare (neoplazii sau colită)

Membre inferioare

Pyoderma gangrenosum sau eritem nodos (ambele asociate cu bolile inflamatorii intestinale)

Trăsături generale
Cașexie
Icter
Paloare

Observation chart
Tahicardie sau șoc (hemoragie)

Abdomen
Inspecție
- cicatrici
- distensie abdominală

Abdomen
Palpare superficială
- sensibilitate abdominală
- mase abdominal palpabile

Abdomen
Palpare profundă
- mase abdominal palpabile
- hepatomegalie
- splenomegalie

Abdomen
Percuție
- matitate deplasabilă pe flancuri (ascită)
- matitate suprapubiană (glob vezical)
- hepatomegalie
- splenomegalie

Abdomen
Ascultație
- în general fără mare valoare
- absența zgomotelor intestinale în iritația peritoneală (peritonită)
- accentuarea zgomotelor intestinale în ocluzia intestinală

INTRODUCERE

Tractul gastrointestinal deține numeroase funcții, precum digestia, absorbția și excreția, alături de funcții de sinteză de hormoni, de factori de creștere și de citokine. În plus, sistemul nervos enteric are rol în controlul funcției tractului digestiv și comunică în mod direct cu sistemul nervos central și periferic. De asemenea, întrucât tractul gastrointestinal este sistemul care conține cea mai mare sursă de antigeni străini din organism, ambele brațe ale sistemului imunitar, atât cel înnăscut, cât și cel dobândit este foarte dezvoltat la acest nivel. Microbiota intestinală aduce cu sine o serie de beneficii, fiind implicată în nutriție, absorbție și în dezvoltarea unui sistem imunitar matur. Modificările microbiotei intestinale, atât în ceea ce privește compoziția, cât și diversitatea, se asociază cu apariția bolilor gastrointestinale și a celor cu afectare sistemică.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Cavitatea bucală, orofaringele și esofagul

Cavitatea bucală se întinde de la buze până la faringe și cuprinde limba, dinții și gingiile. Principalele ei funcții sunt cele de masticație, deglutiție și vorbire. ***Faringele*** are trei componente pricipale: nazo-faringele, oro-faringele și laringo-faringele, acesta din urmă fiind conectat cu esofagul.

Esofagul este un conduct muscular de aproximativ 20 cm lungime care face legătura între faringe și stomac, ajungând până imediat sub diafragm. Funcția esofagului este de a transporta bolul alimentar din cavitatea bucală în stomac. În treimea superioară a esofagului (esofagul cervical) se găsesc fibre musculare striate dispuse în două straturi – intern circular și extern longitudinal. În cele două treimi inferioare ale esofagului (toracic și abdominal), conținând și sfincterul esofagian inferior, peretele muscular al esofagului este format din două straturi musculare de tip neted.

Mucoasa esofagiană este acoperită de un epiteliu de tip scuamos stratificat care se extinde distal până la joncțiunea scuamo-cilindrică dintre esofag și stomac, recunoscută endoscopic prin aspectul său în „zig-zag" și denumită linia „Z". Aceasta este situată imediat deasupra primelor pliuri gastrice proximale.

Sfincterul esofagian superior (SES) separă faringele de esofag. În mod fiziologic acest sfincter este închis între deglutiții datorită activității tonice transmisă prin filetele nervoase care inervează mușchiul cricofaringian. ***Sfincterul esofagian inferior*** (SEI) reprezintă o zonă de 2–4 cm situată la capătul distal al esofagului, care are o presiune de repaus crescută și care, alături de sfincterul diafragmatic, previne refluxul conținutului gastric în esofag.

Deglutiția

În timpul deglutiției, bolul alimentar este împins în mod voluntar din cavitatea bucală în faringe. Acest proces este mediat de un reflex complex care implică centrul deglutiției de la nivelul nucleului motor dorsal al nervului vag din trunchiul cerebral. Odată activați, neuronii din centrul deglutiției trimit semnale, inițial inhibitorii apoi excitatorii, către nucleii motori ai nervilor cranieni. Acest mecanism determină inițial relaxarea, urmată de activarea progresivă a neuronilor din peretele muscular neted și SEI. Peristaltismul faringian și esofagian mediat prin acest reflex de deglutiție determină apariția ***peristaltismului primar. Peristaltismul secundar*** se inițiază ca răspuns al stimulării esofagiene de către bolusul alimentar și este mediat printr-un reflex local intra-esofagian. ***Contracțiile terțiare*** reprezintă contracții patologice non-propulsive care apar prin activarea aberantă a reflexelor locale prin intermediul plexului mienteric.

Musculatura netedă esofagiană și SEI sunt inervate prin ramuri nervoase autonome motorii vagale, alcătuite din fibre preganglionare extrinseci și neuroni postganglionari intramurali din plexul mienteric (**Fig. 32.1**). La acestea se adaugă căi paralele cu efect inhibitor sau excitator.

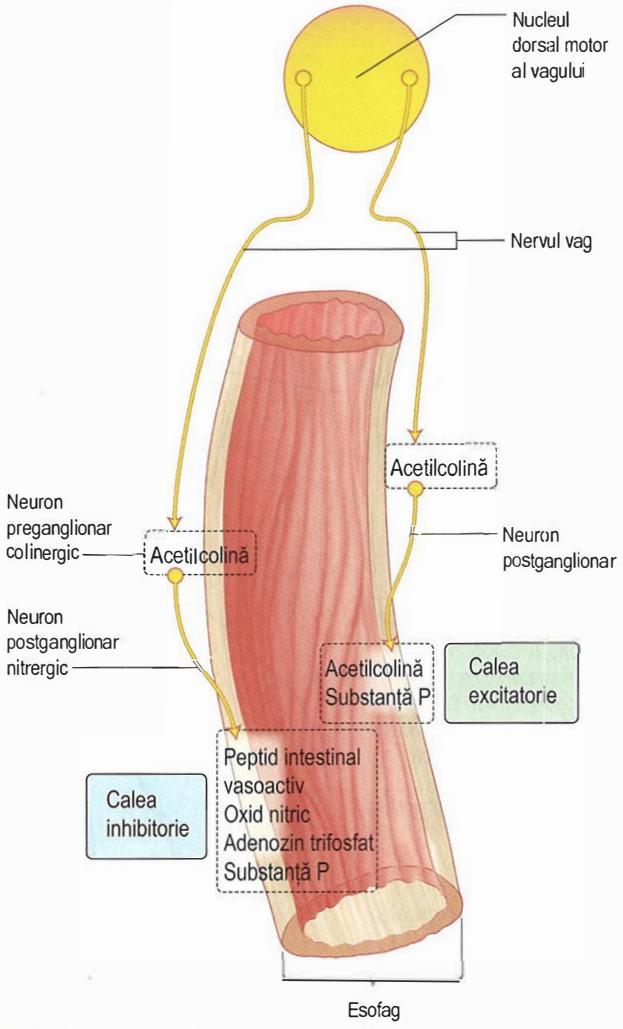


Fig. 32.1 Inervația esofagului. Calea excitatorie este alcătuită din filete neuronale preganglionare vagale care eliberează acetilcolină (ACh), conectate cu filetele neuronale postganglionare care eliberează ACh și substanța P (SP). Calea inhibitorie este alcătuită din filete neuronale preganglionare care eliberează ACh, conectate cu filete neuronale postganglionare care eliberează oxid nitric (NO), peptid intestinal vasoactiv (VIP), adenozin trifosfat (ATP) și SP.

Stomacul și duodenul

Stomacul este constituit dintr-o porțiune mică situată imediat distal de esofag (cardia), partea superioară (fornixul, situat sub diafragmul stâng), regiunea de mijloc sau corpul gastric și, respectiv, antrul gastric care se întinde până la pilor (vezi **Fig. 32.10**). Stomacul servește ca un rezervor în care alimentele pot fi reținute și digerate parțial până la eliminarea lor activă în duoden.

Musculatura netedă a stomacului are trei straturi: extern longitudinal, intern circular, între acestea interpunându-se un strat muscular oblic. La nivelul stomacului există două sfincțere: sfincterul gastro-esofagian și sfincterul piloric. Acesta din urmă este alcătuit dintr-un strat muscular circular gros și are rol în controlul eliminării conținutului gastric în duoden.

Duodenul prezintă un strat muscular neted extern longitudinal și unul intern dispus circular. Are forma literei C, iar în concavitatea sa se află pancreasul. Duodenul se termină la nivelul flexurii duodeno-jejunale, unde se unește cu jejunul.

- ***Mucoasa stomacului*** își poate mări suprafața în timpul mesei în funcție de cantitatea de alimente ingerată. Marea curbură a stomacului prezintă în repaus pliuri groase. Mucoasa gastrică situată în cele două treimi superioare ale stomacului conține ***celule parietale*** care secretă acid clorhidric și ***celule principale*** care secretă pepsinogen (rol în inițierea proteolizei). Din punct de vedere macroscopic există o diferență de culoare la joncțiunea dintre corpul gastric și antru ; această zonă se poate identifica endoscopic si se poate confirma prin măsurarea pH-ului de la suprafață.
- ***Mucoasa antrală*** secretă bicarbonat și conține celule care secretă mucus, respectiv ***celule G*** care secretă gastrină, care stimulează producția de acid. Există două forme principale de gastrină, G17 și G34, diferența fiind dată de numărul de reziduuri de aminoacizi din componența lor. Forma de gastrină G17 este dominantă în antrul gastric. Celule antrale specializate (***celulele D***) produc somatostatină, cu rol de supresie a secreției acide gastrice.
- ***Celulele secretante de mucus*** sunt dispuse pe toată suprafața mucoasei gastrice și au rol în secreția de mucus și bicarbonat. Mucusul este alcătuit din glicoproteine numite mucine.
- ***„Bariera mucoasei gastrice"*** este alcătuită din membranele plasmatice ale celulelor secretante de mucus, respectiv din stratul de mucus și are rol în protecția epiteliului gastric față de acțiunea acidului clorhidric, a alcoolului, aspirinei, antiinflamatoarelor non-steroidiene (AINS) sau a sărurilor biliare. Prostaglandinele stimulează secreția de mucus, iar sinteza lor este inhibată de aspirină și AINS, prin inhibarea ciclo-oxigenazei (vezi și pag 1176).
- ***Mucoasa duodenală*** prezintă vilozități, la fel cu restul intestinului subțire și, de asemenea, conține glande Brunner care secretă mucus alcalin. Mucusul alcalin împreună cu secrețiile pancreatice și biliare contribuie la neutralizarea secreției gastrice acide în momentul în care aceasta ajunge în duoden.

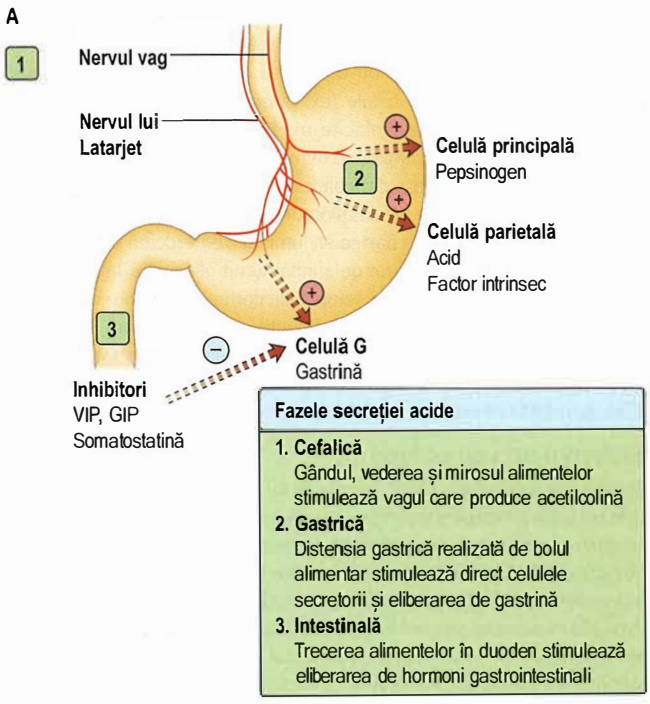
Fiziologie

Secreția gastrică acidă are un rol central printre funcțiile stomacului; factorii care controlează secreția acidă gastrică sunt expuși în **Fig. 32.2**. Secreția acidă gastrică nu este esențială pentru digestia alimentelor, însă deține un anumit rol în prevenirea infecțiilor vehiculate alimentar. Secreția de acid clorhidric este controlată neural și hormonal, ambele căi acționând prin intermediul histaminei și a efectului direct al acesteia asupra celulelor parietale. Acetilcolina și gastrina au și ele efect de stimulare a secreției de histamină prin intermediul celulelor enterocromatofine. Somatostatina inhibă eliberarea de histamină și gastrină și, implicit, secreția gastrică acidă.

Alte funcții gastrice majore:

- rezervor de alimente
- emulsificarea grăsimilor și amestecarea conținutului gastric
- secreția de factor intrinsec
- absorbție (importanță redusă)

Evacuarea gastrică depinde de o serie de factori implicați în funcționarea corectă a tractului digestiv. Mucoasa duodenală conține osmoreceptori care controlează golirea gastrică prin reflexe locale și prin eliberarea de hormoni intestinali. În mod particular, o cantitate mare de grăsimi la nivel duodenal întârzie evacuarea gastrică printr-un feedback negativ asupra receptorilor duodenali.



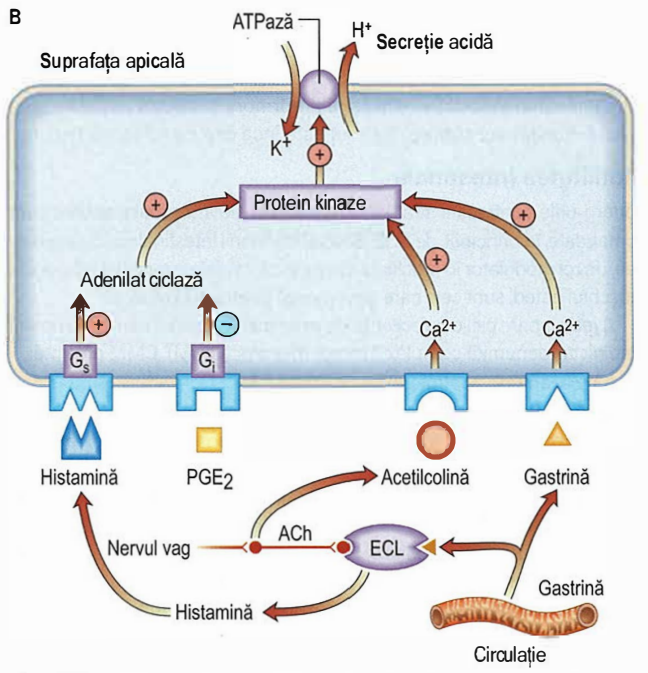


Fig. 32.2 Fiziopatologia secreției acide. (A) Controlul secreției acide. (B) Mecanismele implicate în secreția acidă. Histamina stimulează proteina Gs cu ajutorul receptorilor H2 și acționează prin adenozin monofosfatul ciclic (cAMP). Prostaglandina E2 (PGE2) activează proteina G_i și *inhibă* secreția acidă Acetilcolina (ACh) acționează prin intermediul receptorilor M3 ai nervului vag. Acetilcolina acționează și prin celulele enterocromatofine (ECL). Gastrina acționează prin receptorul colecistokinina B (CCKBB)-gastrină, crescând calciul liber intracelular si, de asemenea prin celulele ECL, stimulând producerea de histamină. G_s și G_i – proteine G cu efect stimulator și inhibitor; GIP, polipeptid gastric inhibitor; VIP, polipeptid intestinal vasoactiv.

Anatomia intestinului subțire

Intestinul subțire se întinde de la duoden până la valva ileocecală. Este lung de 3–6 m și are o suprafață de 300 m2. Porțiunea superioară este formată din duoden și jejun, care reprezintă 40% din lungimea intestinului, iar restul, din ileon. Suprafața de absorbție a intestinului subțire este mărită enorm de pliurile circulare ale mucoasei care prezintă multiple proeminențe digitiforme numite vilozități intestinale. Suprafața de absorbție se mărește încă și mai mult, deoarece celulele

epiteliale de suprafață (enterocitele) care tapetează vilozitățile prezintă ele însele microvilozități de partea luminală (**Fig. 32.3**).

Fiecare vilozitate constă dintr-un nucleu, care conține vase sanguine, vase lacteale (limfatice) și celule (ex. plasmocite și limfocite). Lamina propria conține plasmocite, limfocite, macrofage, eozinofile și mastocite. Spațiile dintre bazele vilozităților se numesc cripte Lieberkühn.

Enterocitele se formează din celulele de la baza criptelor Lieberkühn și migrează spre vârfurile vilozităților, de unde se descuamează. Acest proces durează 3–4 zile. Pe partea sa luminală, enterocitul este acoperit de microvilozități și de un strat gelatinos numit glicocalix. Între celulele epiteliale se găsesc dispersate celule caliciforme secretoare de mucus, limfocite intraepiteliale și celulele Paneth. Cea mai mare parte din sângele care vascularizează intestinul subțire este transportată de ramuri ale arterei mezenterice superioare. Ramurile terminale sunt artere de final; nu există conexiuni anastomotice locale.

Sistemul nervos enteric

Sistemul nervos enteric (SNE) comandă funcționarea intestinului subțire; este un sistem independent, care coordonează absorbția, secreția, fluxul sanguin și motilitatea. Se estimează că numărul neuronilor din SNE este de ordinul 10^8 (la fel de mulți ca și în măduva spinării). Acești neuroni sunt organizați în două plexuri ganglionare majore: *plexul mienteric*, aflat între straturile musculare ale peretelui intestinal și *plexurile submucoase* asociate mucoasei. SNE comunică cu sistemul nervos central (SNC) pe căi autonome aferente și eferente, dar poate funcționa și autonom.

Coordonarea funcției intestinului subțire presupune interacțiunea complexă și doar parțial înțeleasă între numeroși mediatori neuroactivi și receptorii lor, canale ionice, hormoni gastrointestinali, oxidul nitric și alți transmițători. S-a dovedit că acetilcolina, adrenalina (epinefrina), adenozintrifosfatul (ATP, adenosine triphosphate), peptidul intestinal vasoactiv (VIP) și alți hormoni și opioizi acționează la nivelul intestinului subțire, însă nu este încă clar ce rol joacă fiecare.

Motilitatea intestinală

Pattern-urile contracției straturilor musculare ale intestinului subțire sunt comandate, în principal, de SNE. SNC și hormonii intestinali au, de asemenea, un rol modulator în motilitate. Se pare că celulele interstițiale Cajal, din mușchiul neted, sunt cele care guvernează contracțiile ritmice.

À jeun, apare ciclic o secvență de evenimente motorii care se propagă spre distal, denumită complexul motor migrator (CMM). CMM prezintă:

- o perioadă de acalmie motorie (*faza I*)
- o perioadă de activitate contractilă neregulată (*faza II*)
- o scurtă perioadă (de 5–10 minute) de contracții fazice regulate puternice (*faza III*).

Fiecare astfel de ciclu al CMM durează aproximativ 90 de minute. În duoden, faza a III-a este asociată cu niveluri crescute ale secrețiilor gastrice, pancreatice și biliare. Rolul CMM nu este clar, cert este însă că contracțiile puternice din faza a III-a propulsează secrețiile, reziduurile alimentare și celulele descuamate să ajungă în colon. De aceea, CMM se mai numește și „menajera intestinală".

După un prânz alimentar, pattern-ul CMM se perturbă și este înlocuit de contracții neregulate. Acest pattern aparent haotic durează, de regulă, între 2 și 5 ore postalimentar, în funcție de cantitatea și conținutul în nutrienți a alimentelor ingerate. Contracțiile neregulate care apar în cazul pattern-ului postprandial au funcția de amestecare și antrenează conținutul intraluminal într-o mișcare de dute-vino, facilitând astfel digestia.

Producția de peptide neuroendocrine

Celulele secretoare de hormoni din intestin sunt dispersate difuz pe toată lungimea acestuia și se găsesc și în pancreas.

Hormonii intestinali contribuie la reglarea și integrarea funcțiilor intestinului subțire și a altor activități metabolice, inclusiv a apetitului. Acțiunile lor sunt complexe și interactive, interacționând atât între ei, cât și cu SNE (**Cadranul 32.4**).

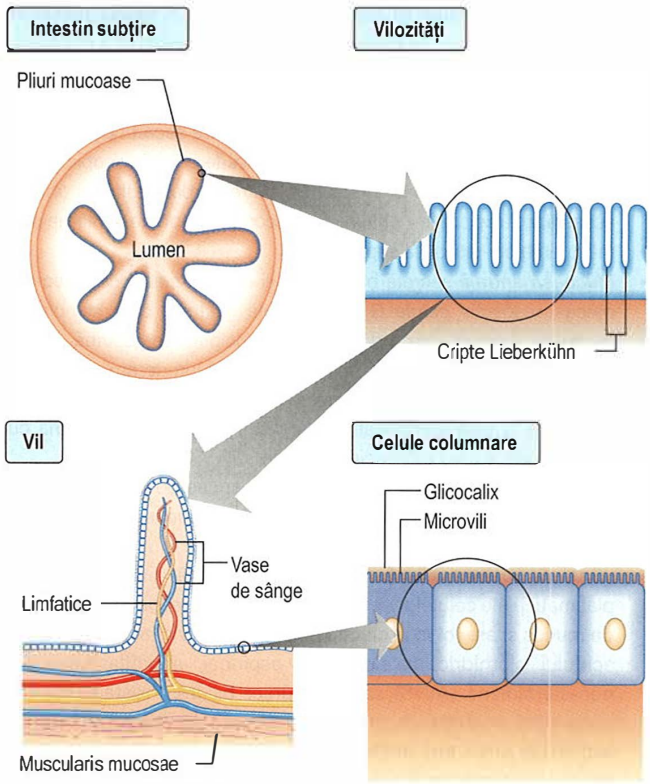


Fig. 32.3 Structura intestinului subțire.

Fiziologia intestinului subțire

În intestinul subțire au loc digestia și absorbția nutrienților și a ionilor, precum și reglarea absorbției și a secreției de lichide. Celulele epiteliale ale intestinului subțire formează o barieră fizică, selectiv permeabilă pentru ioni, micromolecule și macromolecule. Enzimele digestive, cum ar fi proteazele și dizaharidazele, sunt secretate de celulele intestinale și exprimate la suprafața microvilozităților; alte enzime, cum ar fi lipazele secretate de pancreas, se asociază cu glicocalixul. Unele substanțe nutritive se absorb cel mai activ în anumite porțiuni ale intestinului subțire: fierul și acidul folic în duoden și jejun, iar vitamina B_{12} și sărurile biliare în ileonul terminal, unde au receptori specifici.

Principiile generale ale absorbției intestinale

Difuziunea simplă

Acest proces este nespecific și nu necesită niciun fel de moleculă transportoare sau vreun consum de energie. Difuziunea simplă are loc dacă există un gradient de concentrație dinspre lumenul intestinal (concentrație crescută) către fluxul sanguin (concentrație scăzută). Vitamina B_{12} poate fi absorbită din jejun pe această cale.

Difuziunea facilitată

Absorbția are loc împotriva unui gradient de concentrație, dar implică o proteină membranară transportoare, ceea ce conferă specificitate procesului. Transportul fructozei este un exemplu.

Transportul activ

Absorbția are loc prin intermediul unei proteine transportoare specifice, alimentată cu energie celulară, care permite ca o substanță să fie transportată împotriva gradientului de concentrație. Multe proteine transportoare sunt alimentate de gradiente ionice prin peretele enterocitului. De exemplu, glucoza traversează membrana microvilozitară a enterocitului dinspre lumen în interiorul celulei, în sens contrar gradientului de concentrație, folosindu-se de o moleculă ***co-transportoare***. Este

Cadranul 32.4 Peptide intestinale reglatoare

Peptidă	Localizare	Principalele acțiuni
Familia gastrină/colecistokinină		
Colecistokinină (CCK): forme multiple, de la CCK8 (8 aminoacizi), până la CCK83; formele cu 8, 33 și 58 aminoacizi sunt predominante. 5 aminoacizi terminali, la fel cu gastrina	Duoden și jejun (celule I) Nervi enterici SNC	Provoacă contracția veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi. Efecte trofice asupra duodenului și pancreasului. Secreție pancreatică (rol minor). Mediază sațietatea acționând asupra SNC
Gastrină	Celule G din antrul gastric și duoden	Stimulează secreția de acid. Efect trofic asupra mucoasei
Familia secretină-glucagon		
Secretină	Duoden și jejun (celule S)	Stimulează secreția pancreatică de bicarbonat
Glucagon	Celule alfa ale pancreasului	Se opune acțiunii insulinei în controlul glicemiei
Polipeptid intestinal vasoactiv (VIP)	Nervi enterici	Secreția intestinală de apă și electroliți. Neurotransmițător. Vasodilatator la nivel splanhnic, stimulează eliberarea de insulină
Peptid insulinotrop dependent de glucoză (GIP)	Duoden (celule K) Antru gastric Ileon	Eliberat de prezența intraduodenală a glucozei, determină o eliberare crescută de insulină din insulele Langerhans, mai mare decât în cazul administrării i.v. a glucozei (efect incretinic)
Peptid glucagon-like -1 (GLP-1)	Ileon și colon (celule L)	Efect incretinic. Stimulează sinteza insulinei. Efect trofic asupra celulelor insulelor pancreatice. Inhibă secreția de glucagon și evacuarea gastrică. Stimulează creșterea enterocitelor
Glicentină	Celule L, Celule A	Stimulează secreția de insulină și creșterea mucoasei intestinale, inhibă secreția gastrică
Factor de eliberare a hormonului de creștere (GHRF)	Intestin subțire	Neclare
Familia polipeptidelor pancreatice		
Polipeptid pancreatic (PP)	Pancreas (celule PP)	Inhibă secreția pancreatică și biliară
Peptid YY (PYY)	Ileon și colon (celule L)	Inhibă secreția exocrină a pancreasului. Încetinește tranzitul gastric și tranzitul intestinului subțire („frână ileală"). Reduce aportul alimentar și pofta de mâncare
Neuropeptid Y (NPY)	Nervi enterici	Stimulează hrănirea. Reglează fluxul sanguin intestinal
Alți hormoni peptidici		
Motilina	Întreg intestinul	Stimulează evacuarea gastrică și contracția intestinului subțire
Grelina	Stomac	Stimulează pofta de mâncare și evacuarea gastrică
Obestatina	Stomac și intestin subțire	Se opune acțiunii grelinei
Oxyntomodulina	Colon	Inhibă pofta de mâncare
Polipeptid eliberator de gastrină (bombezina)	Întreg intestinul și pancreas	Stimulează secreția exocrină a pancreasului și secreția de acid gastric
Somatostatina	Stomac și pancreas (celule D) Intestin subțire și intestin gros	Inhibă secreția de hormoni și acțiunea majorității hormonilor
Substanța P	Nervi enterici	Îmbunătățește secreția de acid gastric, stimulează contracția mușchilor netezi
Neurotensină	Ileon	Afectează motilitatea intestinului. Crește secreția de lichid jejunal și ileal
Insulină	Celule β pancreatice	Stimulează utilizarea glucozei în țesuturi
Cromogranină	Celule neuroendocrine	Precursor pentru alte peptide reglatoare care inhibă secreția neuroendocrină

vorba de co-transportorul sodiu/glucoză, SGLT1 (**Fig. 32.4**). Procesul este alimentat de energia derivată din fluxul ionilor de sodiu Na^+, dinspre o zonă extracelulară cu concentrație mare spre o zonă intracelulară cu concentrație mică. Gradientul de sodiu care traversează peretele celular este întreținut de un schimbător Na^+/K^+ consumator de ATP-ază, din membrana bazolaterală. Glucoza iese din celulă pe partea seroasă, prin difuziune facilitată, cu ajutorul unui transportor independent de sodiu (GLUT-2) din membrana bazolaterală.

Un alt mecanism de transport activ asigură absorbția de Na^+ în ileon, utilizând un ***mecanism de schimb*** Na^+/H^+, susținut de gradientul direcționat spre exterior al ionilor de H^+ prin membrana celulară.

Absorbția substanțelor nutritive în intestinul subțire

Carbohidrații

Carbohidrații alimentari constau, în principal, din amidon, zaharoză și o cantitate mică de lactoză. Amidonul este o polizaharidă alcătuită din numeroase unități de glucoză. Pentru a avea valoare nutritivă, amidonul trebuie digerat și descompus în molecule mai mici, de oligo-, di- și, în final, monozaharide, care pot fi apoi absorbite. Hidroliza polizaharidelor începe în cavitatea bucală, unde este catalizată de amilaza salivară, dar cea mai mare parte a procesului de hidroliză are loc prin acțiunea amilazei pancreatice în intestinul superior. Produșii de degradare rezultați din digerarea amidonului sunt maltoza și maltotrioza, pe lângă zaharoză și lactoză. Acestea sunt hidrolizate în continuare la nivelul membranei microvilozitare prin acțiunea oligo- și dizaharidazelor specifice, formând glucoza, galactoza și fructoza. Aceste monozaharide pot fi transportate apoi în sânge prin enterocite (vezi **Fig. 32.4**).

Proteinele

Proteinele alimentare sunt digerate de enzimele proteolitice pancreatice și transformate în aminoacizi și peptide, înainte de a fi absorbite. Aceste

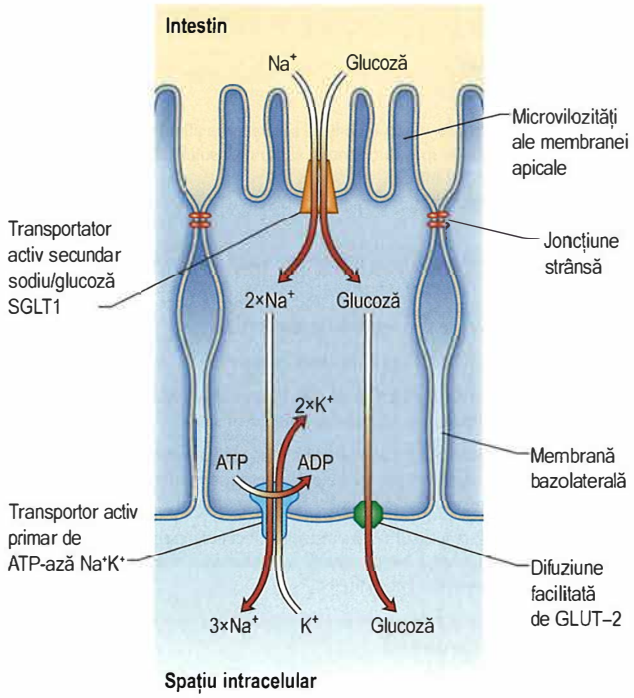


Fig. 32.4 Absorbția transcelulară de glucoză în epiteliile intestinale. Glucoza este co-transportată prin membrana apicală împreună cu ioni de sodiu de către transportorul de glucoză dependent de sodiu (SGLT). Acesta este un transport secundar activ, dat fiind faptul că particulele de sodiu se deplasează împotriva gradientului său electrochimic. Gradientul de sodiu este menținut prin transportul activ primar de sodiu prin membrana bazolaterală de către ATP-aza Na^+/K^+ (menținând astfel un nivel scăzut de Na^+ intracelular). Transportul transcelular de glucoză se realizează prin difuzie facilitată prin membrana bazolaterală, glucoza fiind deplasată împotriva gradientului său de concentrație de transportorul GLUT2..

enzime sunt secretate de pancreas sub formă de pro-enzime și transformate în forme active în lumenul intestinal. Proteinele din lumenul duodenal stimulează conversia enzimatică a tripsinogenului în tripsină activă care, la rândul ei, activează celelalte pro-enzime, chimotripsina și elastaza.

Aceste enzime descompun proteinele în oligopeptide. O parte din di- și tripeptide se absorb intacte, prin procese mediate de transportor, iar restul sunt descompuse în aminoacizi liberi de către peptidazele de la nivelul membranelor microvilozitare ale enterocitelor, înainte de a fi absorbite în celulă prin acțiunea unei varietăți de sisteme de transport pentru aminoacizi și peptide.

Grăsimile

Grăsimile alimentare constau, în principal, din trigliceride, colesterol și vitamine liposolubile. Grăsimile sunt emulsionate prin acțiune mecanică la nivelul stomacului. Bila, care conține detergenți amfipatici, acizi biliari și fosfolipide, este eliberată în duoden prin contracția veziculei biliare. Aceste substanțe solubilizează grăsimile și promovează hidrolizarea trigliceridelor din duoden de către lipaza pancreatică, producând acizi grași și monogliceride. Acizii biliari, fosfolipidele și produsele rezultate din digerarea grăsimilor se grupează cu capetele lor hidrofile la exterior, formând agregate numite micelii mixte. Centrul micelilor captează monogliceride hidrofobe, acizi grași și colesterol. La nivelul membranei celulare se absoarbe conținutul lipidic al micelilor, în timp ce sărurile biliare rămân în lumen. În interiorul celulei, monogliceridele și acizii grași sunt re-esterificați și transformați în trigliceride. Trigliceridele și alte molecule liposolubile (de ex. colesterolul, fosfolipidele) sunt apoi încorporate în chilomicroni și transportați în limfă.

Lipidele neabsorbite ajunse în ileon întârzie evacuarea gastrică ca urmare a acțiunii peptidului YY secretat de ileon (numit ***„frână ileală"***), prelungind astfel timpul pentru absorbția lipidelor în intestinul subțire.

Trigliceridele cu lanț mediu (MCTs, medium-chain triglycerides, acizi grași cu lanț din 6-12 atomi de carbon) sunt transportate prin vena portă împreună cu o cantitate mică de acid gras cu lanț lung. Ca urmare, pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină sau deficit de săruri biliare își pot suplimenta absorbția de grăsimi cu ajutorul MCTs.

Sărurile biliare nu se absorb în jejun, deci concentrația intraluminală din intestinul superior este mare. Ele ajung în intestinul subțire inferior, fiind absorbite în ileonul terminal și transportate înapoi la ficat. Acest circuit enterohepatic împiedică pierderea excesivă de săruri biliare (vezi p. 1266).

Fiziopatologia absorbției grăsimilor este prezentată în **Fig. 32.5**. Interferențe cu procesul absorbției pot apărea în toate etapele, după cum se poate vedea în imagine, rezultatul fiind steatoreea (>17 mmoli sau 6 g/zi de grăsimi detectate în scaun).

Apa și electroliții

În intestin se absorb cantități mari de apă și electroliți, parțial provenite din alimente dar, în principal, din secrețiile intestinale, cuplate cu absorbția de monozaharide, aminoacizi și bicarbonat în jejunul superior. Apa și electroliții se absorb și paracelular (între enterocite), în sensul gradienților electrochimici și osmotici. Surplusul de apă și electroliți este absorbit în ileon și în colon, unde transportul activ de sodiu nu este cuplat cu absorbția de lichide. Fluidele și electroliții sunt secretați împreună, pentru a asigura funcționarea normală a intestinului. Diareea secretorie (vezi p. 1185) poate fi cauzată de deficiențe ale mecanismelor secretorii intestinale.

Vitaminele hidrosolubile, metalele esențiale și oligoelementele

Toate acestea se absorb în intestinul subțire. Vitamina B12 (vezi p. 335) și sărurile biliare se absorb prin mecanisme de transport specifice în ileonul terminal; malabsorbția acestor două substanțe survine adesea în urma rezecției ileale.

Calciul

Absorbția calciului este prezentată la pagina 474.

Fierul

Absorbția fierului este prezentată la pagina 329.

Răspunsul intestinului subțire la antigeni și agenți patogeni

Intestinul subțire are o serie de mecanisme care împiedică colonizarea și invazia agenților patogeni, prevenind în același timp răspunsurile eronate față de antigeni străini sau populația bacteriană endogenă. În același timp, bacteriile comensale mențin integritatea intestinului subțire și joacă un rol major în fiziologia gazdei.

Mecanisme

Bariera mecanică implică:

- Stratul de mucus.
- Reînnoirea continuă a epiteliului de suprafață.
- Mișcarea fizică a conținutului luminal.
- Rezistența la colonizare – tradusă prin abilitatea microbiotei comensale de a împiedica popularea intestinală cu microorganism patogene.

Mecanisme chimice de apărare înnăscută

- ***Enzimele*** precum lizozimul și fosfolipaza A_2 secretate de celulele Paneth din baza criptelor contribuie la menținerea unui mediu protejat, fără infecții, la nivelul intestinului, chiar și în prezența bacteriilor comensale.
- ***Peptidele antimicrobiene*** sunt secretate de către enterocite și celulele Paneth ca răspuns la acțiunea bacteriilor patogene. Acestea

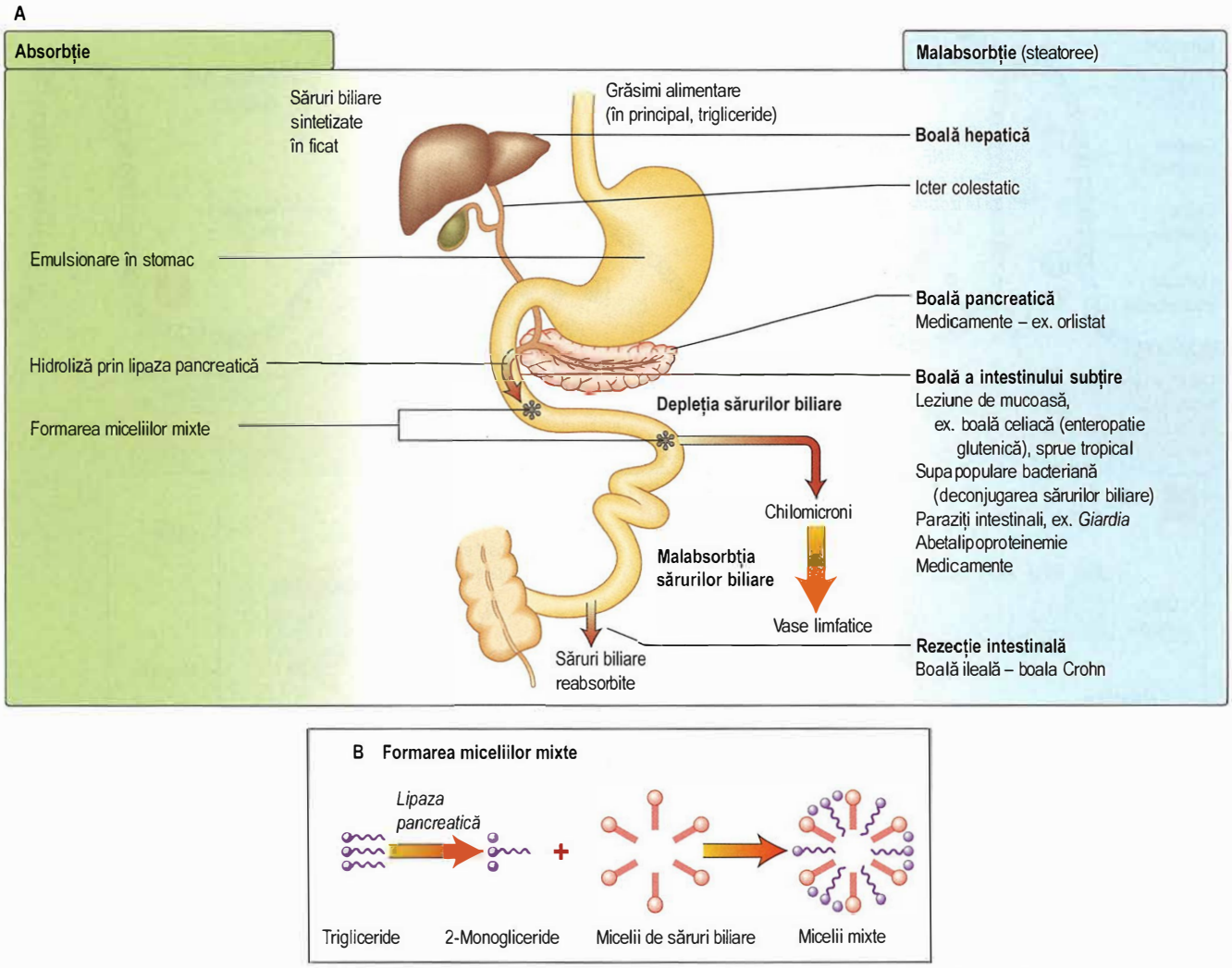


Fig. 32.5 Absorbția grăsimilor în intestinul subțire. (A) Fiziopatologia absorbției grăsimilor. Bolile care afectează absorbția grăsimilor și care, drept urmare, pot cauza steatoree, sunt menționate în partea dreaptă a diagramei. (B) Formarea miceliilor mixte.

includ ***defensinele***, peptide ce conțin 15–20 de aminoacizi, molecule cu spectru larg de acțiune împotriva unui număr mare de patogeni incluzând bacteriile Gram-pozitive, Gram-negative, fungi și virusuri.

- ***Peptidele în treflă*** reprezintă o familie de proteine de dimensiuni mici secretate de către celulele caliciforme. Acestea au o structură compusă din trei bucle interconectate prin legături disulfidice, ceea ce le face extrem de rezistente digestiei. Printre efectele lor amintim stabilizarea stratului de mucus, promovarea migrării celulelor către țesuturile lezate și stimularea procesului de reparație celulară. Pentru cei trei factori în treflă (TFF, three trefoil factors) care au fost identificați la om (TFF1, TFF2, TFF3), s-a demonstrat pe modele experimentale că sunt toți implicați în răspunsul la injuria tractului gastrointestinal. Mecanismul lor molecular de acțiune este încă necunoscut.

Apărarea imunologică înnăscută

- ***Apărarea umorală.*** IgA reprezintă principala clasă de anticorpi mucosali. Aceștia mediază imunitatea mucosală prin aglutinarea și neutralizarea patogenilor în lumen prevenind și colonizarea suprafeței epiteliale (**Fig. 32.6**). IgA este secretată de către imunocitele din lamina propria sub forma unor dimeri conectați printr-o proteină intitulată catena sau „lanțul J de îmbinare" (J-chain); sub această formă este cunoscută ca un complex denumit IgA polimeric (pIgA, polymeric IgA). Această moleculă pIgA este internalizată prin endocitoză la nivelul membranei bazolaterale a enterocitului și traversează celula sub forma unui complex de tip pIgA/pIgAR, care este ulterior excretat la nivelul suprafeței mucosale.
- ***Sensibilizarea celulelor B.*** Antigenii din lumenul intestinal sunt transportați de către celulele M și celulele dendritice la nivelul epiteliului asociat foliculului intestinal. Plăcile Peyer din regiunea „domului" sunt populate cu celule B naive, celule T helper și celule prezentatoare de antigen. Celulele B activate produc IgA local și sunt programate să revină la nivelul laminei propria prin tropism (homing). Acestea străbat limfonodulii mezenterici, apoi prin ductul toracic ajung în torentul sanguin și se reîntorc la nivelul intestinului subțire și la nivelul altor suprafețe mucosale (cum sunt căile aeriene), diferențiindu-se în plasmocite. Tropismul pentru intestinul subțire este facilitat de către $\alpha 4\beta 7$-integrina derivată din limfocitele care se leagă la MAdCAM-1, receptori exprimați exclusiv la nivelul vaselor sanguine intestinale.
- ***Apărarea celulară.*** Limfocitele T asigură protecția gazdei și inițiază, activează și reglează răspunsurile imune adaptative. ***Limfocitele T intestinale*** se regăsesc în trei mari sectoare/compartimente:

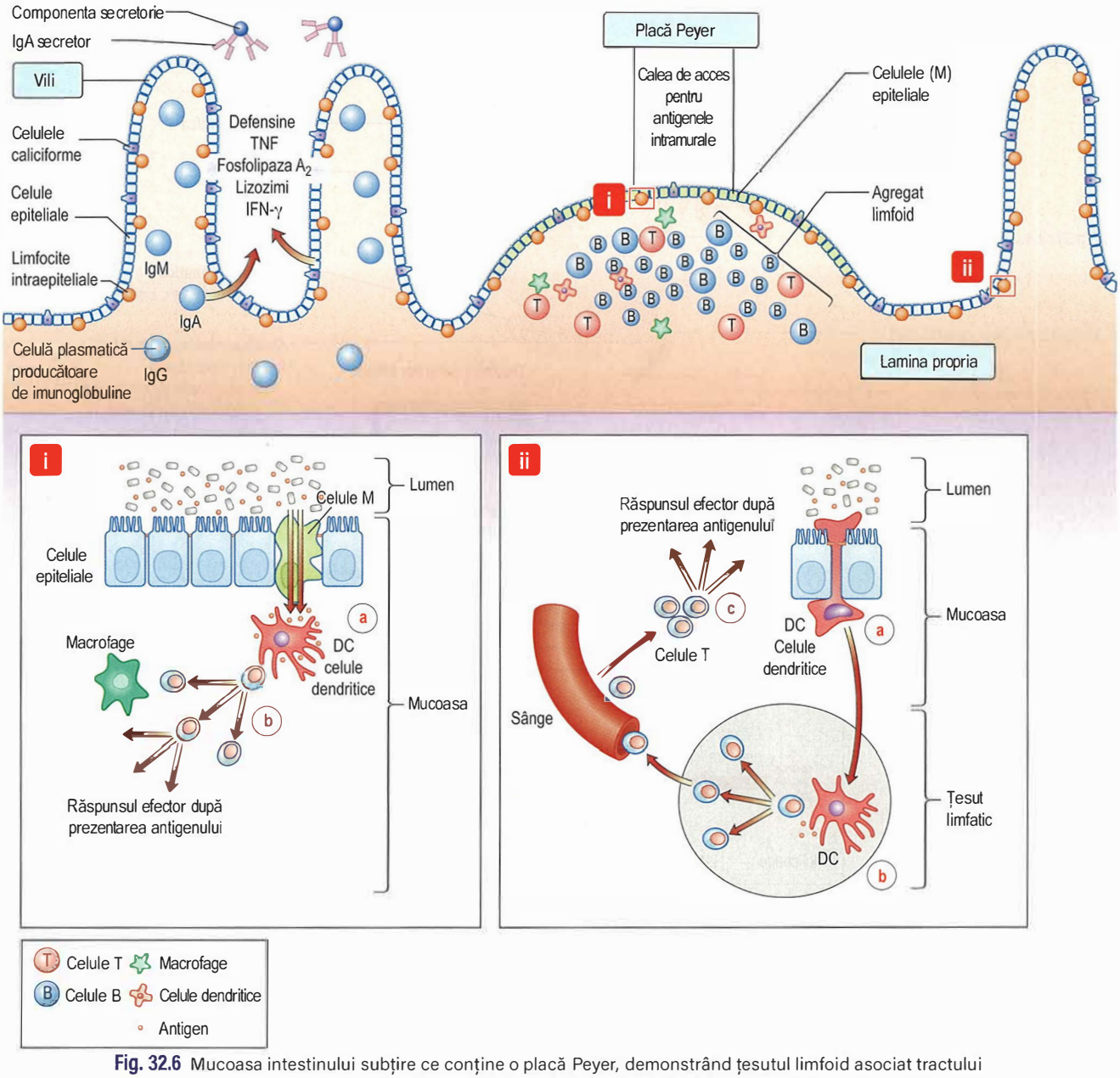


Fig. 32.6 Mucoasa intestinului subțire ce conține o placă Peyer, demonstrând țesutul limfoid asociat tractului gastrointestinal (GALT, gut-associated lymphoid tissue). Cartuș i: (a) Celulele „M" specializate din foliculul limfatic transferă antigenul către interior celulelor prezentatoare de antigen (antigen presenting cells, APCs), cum sunt celulele dendritice (dentritic cells, DCs). (b). DCs prezintă antigenul celulelor T, rezultând activarea și generarea unui răspuns. Cartuș ii: (a) DCs trimite dendrite prin joncțiunile strânse intercelulare pentru a identifica antigenul luminal. (b) DCs migrează către limfonodulii mezenterici și prezintă antigenul celulelor T naive, care ulterior se diferențiază în subtipuri de celule de tip efector sau reglator ce au asociată o integrină pentru tropismul intestinal. (c) După prezentarea antigenului, celulele T activate aderă de lamina propria și exercită un efect reglator sau inflamator în funcție de fenotipul lor. IFN-γ, interferon gamma; Ig, imunoglobulină; TNF, factor de necroză tumorală..

- *Țesutul limfoid* organizat asociat tractului gastrointestinal (gut-associated lymphoid tissue, GALT), reprezentat de plăcile Peyer, nivel la care sunt generate răspunsurile imune mucosale ale celulelor T, pentru ca ulterior celulele să părăsească țesutul limfoid organizat și să se întoarcă în mucoasă.
- *Lamina propria*, ce conține majoritar celule CD4.
- *Epiteliul de suprafață*, unde aceste limfocite sunt cunoscute ca limfocite intraepiteliale (IELs, intraepilthelial lymphocytes) și sunt în mare parte celule CD8 pozitive. Celulele T sunt sensibilizate de antigenele de la nivelul țesutului limfoid al plăcilor Peyer și similar celulelor B traversează limfonodulii mezenterici către ductul toracic, intră în circulația sistemică și apoi se reîntorc la nivelul intestinului subțire, cu predilecție la nivelul laminei propria sau epiteliul de suprafață. Este probabil ca IELs să fie în fapt celule citotoxice capabile să distrugă celulele epiteliale infectate viral sau bacterian. Celulele CD4 pozitive din lamina propria a indivizilor sănătoși sunt celule extrem de active, protejând probabil împotriva infecțiilor minore de grad scăzut, din moment ce pierderea lor, așa cum se întâmplă în infecția HIV, permite colonizarea intestinului cu protozoare de tipul Cryptosporidium.

Microbiomul intestinal

Relația dintre miliardele de colonii microbiene din intestin și gazda umană este la începutul procesului de cunoaștere și înțelegere. Noile tehnici de secvențiere moleculară au permis identificarea și clasificarea microbiotei intestinale. Utilizarea metabolomicii a deschis calea către aprecierea utilității practice a acestor descoperiri. Există numeroase dovezi științifice care afirmă că o reducere a diversității microbiotei intestinale se asociază cu un spectru larg de patologii, printre care bolile inflamatorii intestinale și sindromul metabolic. Șoarecii sterili germ-free nu au sistemul imunitar mucosal enteral dezvoltat, demonstrând astfel că, la persoanele sănătoase, sistemul imunitar bine reprezentat și activat este promovat și întreținut de floră, fără niciun efect advers. Bacteriile care colonizează intestinul emit la rândul lor semnale chimice precum lipopolizaharidele (LPS, lipopolysaccharide) și acidul lipoic care sunt recunoscute de către receptorii Toll-like (TLRs, Toll-like receptors). Acești receptori sunt prezenți pe suprafața unei vaste populații de celule intestinale, amorsând procesele de vindecare și sporind capacitatea de apărare și de răspuns a epiteliului în fața injuriei intestinale.

Toleranța orală

Sistemul imunitar are rolul de a proteja împotriva toxinelor și agenților patogeni, limitând totodată un răspuns anormal împotriva abundenței antigenilor alimentari și a bacteriilor comensale. Mecanismele prin care se instalează toleranța sunt numeroase, incluzând integritatea barierei intestinale pentru a preveni un pasaj susținut al antigenelor, inhibiția celulară activă prin intermediul celulelor reglatoare T și promovarea toleranței versus răspunsul de apărare imună mediat de celulele T prin intermediul celulelor dendritice. Toate aceste mecanisme joacă foarte probabil un rol în etiopatogeneza diverselor afecțiuni precum boala celiacă, cauzată de un răspuns imun anormal excesiv al celulelor T împotriva glutenului sau boala Crohn, în care se pierde toleranța pentru bacteriile endogene.

Anatomia colonului și rectului

Intestinul gros începe de la nivelul cecului, apendicele fiind amplasat pe peretele postero-medial al acestuia.

Colonul este format din mai multe segmente: ascendent, transvers, descendent, sigmoid și se unește cu rectul la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene (**Fig. 32.7**). Peretele muscular este format dintr-un strat circular intern și un alt strat longitudinal, extern. Stratul muscular extern este incomplet, formând taenia coli, ceea ce determină apariția haustrelor vizualizate în mod normal la nivelul colonului.

Mucoasa colonului este tapetată cu celule epiteliale și caliciforme. Există cripte, însă nu există vili, deci suprafața este plată. În lamina propria se găsesc o varietate de celule, în special limfocite și macrofage.

Vascularizația colonului este asigurată de ramuri ale vaselor mezenterice superioare și inferioare. Inervația colonului este asigurată de către sistemul nervos enteric, alături de sistemul nervos simpatic și parasimpatic. Filetele nervoase aferente provin de la nivelul ganglionilor radiculari dorsali și asigură inervația întregului colon.

Rectul măsoară aproximativ 12 cm lungime. Interiorul său este divizat de 3 mușchi circulari ce determină pliuri ale mucoasei similare unor plici sau septuri. Acestea constituie valvele rectului, care pot fi obiectivate în timpul rectosigmoidoscopiei. Canalul anal prezintă în structura sa un sfincter intern și unul extern.

Fiziologia colonului

Principalele roluri ale colonului sunt reprezentate de absorbția apei și a electroliților (**Cadranul 32.5**) și propulsia conținutului intestinal dinspre cec către regiunea ano-rectală. Aproximativ 1,5–2 litri de fluide tranzitează valva ileocecală zilnic. Absorbția este stimulată de acizii grași cu lanț scurt produși în special la nivelul colonului drept, prin metabolizarea anaerobă a fibrelor alimentare cu ajutorul sistemului enzimatic bacterian bogat în enzime ce scindează polizaharidele. Conținutul colonic este amestecat, absorbția fiind facilitată de undele segmentare non-propulsive ale musculaturii colonice. Contracțiile musculaturii colonice cu amplitudine crescută sunt cele ce asigură propulsia conținutului intestinal. Peristaltica este generată de eliberarea serotoninei (5-HT) de la nivelul celulelor neuroendocrine ca răspuns la distensia lumenului colonic. Serotonina activează receptorii HT_4 care, la rândul lor, determină activarea neuronilor senzitivi (CGRP, calcitonin gene-related peptide). Timpul normal de pasaj colonic este de 24–48 de ore, iar greutatea materiilor fecale eliminată în mod obișnuit este de aprox. 250 g/zi.

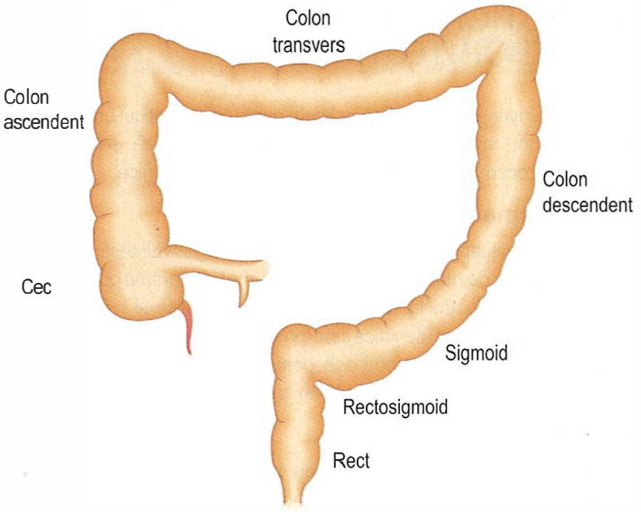


Fig. 32.7 Structura intestinului gros.

Cadranul 32.5 Aportul și eliminările de apă și electroliți la nivelul tractului gastrointestinal în 24 de ore

	Apă (mL)	Sodiu (mmol)	Potasiu (mmol)
Aport			
Dietă	1500	150	80
Secreții gastro-intestinale	7500	1000	40
Total	9000	1150	120
Eliminări			
Fecale	150	5	12
Ileostomie (adaptat)	500–1.000	60–120	4

Fiziologia defecației

Rolul rectului și al anusului în defecație este complex. În condiții normale, rectul este gol. Scaunul este propulsat la nivelul rectului prin intermediul contracțiilor peristaltice ale colonului. Senzația de plenitudine, nevoia și imperiozitatea de a defeca sunt percepute odată cu creșterea volumului fecal de la nivelul rectului (pragul de 100 mL). Acestor senzații li se asociază contracțiile musculaturii rectale și relaxarea sfincterului anal intern, ambele mecanisme servind mobilizării conținutului intestinal spre porțiunea proximală a canalului anal. Această etapă intensifică senzația de defecație inhibată doar prin controlul voluntar, respectiv contracția sfincterului anal extern și a musculaturii puborectale. Dacă există condiții optime, individul adoptă o poziție șezândă sau ghemuită, contractă musculatura diafragmului și cea abdominală relaxând musculatura pelvină, inclusiv mușchii puborectali și cei ai sfincterului anal, cu eliminarea conținutului intestinal.

INVESTIGAȚII UTILIZATE ÎN BOLILE GASTROINTESTINALE

Principalele investigații de rutină indicate pentru diagnosticul unor afecțiuni digestive sunt reprezentate de evaluarea hematologică și biochimică, urmate de procedurile endoscopice și examenele radiologice.

Testele hematologice

Toți pacienții evaluați pentru o afecțiune a tractului gastrointestinal necesită un bilanț biologic de rutină. Acesta include hemoleucograma completă, creatinina serică și electroliții, testele funcționale hepatice și coagulograma. Acest set de bază poate identifica sindromul anemic, leucocitoza sau leucopenia, trombocitoza sau trombocitopenia, dezechilibre electrolitice sau anomalii de coagulare, frecvent întâlnite în patologia gastrointestinală.

Analiza scaunului

Examenul scaunului are o valoare deosebită în explorarea patologiei gastrointestinale. Probele de scaun se supun întotdeauna analizei microscopice alături coprocultura cu antibiogramă, cu scopul de a exclude infecția în cazul pacienților care se prezintă cu diaree. Pentru pacienții cu istoric de călătorii recente este util, de asemenea, să fie căutată prezența ouălor parazitare, a chistelor sau a paraziților pentru a exclude giardiaza, amoebiaza sau teniaza. **Calprotectina fecală** este o proteină-marker care poate fi identificată în scaun în cursul proceselor inflamatorii intestinale (ex. IBD sau infecție). Este frecvent utilizată în regim ambulatoriu atât pentru valoarea sa diagnostică (sensibilitate 93% și specificitate 96% pentru bolile inflamatorii intestinale la adulți), cât și pentru monitorizarea activității bolii. O valoare sub pragul de 100 μg/g este considerată în limite normale, iar un nivel mai mare decât 200 μg/g este sugestiv pentru o boală inflamatorie intestinală sau o colită infecțioasă. Acest marker fecal nu trebuie utilizat la pacienții în vârstă la care se suspectează malignitatea.

Endoscopia

Endoscoapele video transmit imagini color pe un monitor de înaltă rezoluție. Vârful endoscopului poate fi angulat în toate direcțiile, iar canalele din instrument sunt utilizate pentru insuflarea aerului, injectarea apei, aspirația și, respectiv, pasajul (inserarea) accesoriilor, cum ar fi pensa de biopsie sau periile care permit obținerea unor probe tisulare, ansele de polipectomie sau acele pentru injectare terapeutică.

- ***Esogastroduodenoscopia (EDS,*** „gastroscopia") este investigația de elecție pentru afecțiunile tractului gastrointestinal superior care oferă atât posibilitatea unor gesturi terapeutice, cât și prelevarea biopsiilor de mucoasă. Prin endoscopie pot fi identificate esofagita de reflux, gastrita, ulcerele, precum și tumorile maligne. EDS terapeutică este utilizată pentru a trata hemoragia digestivă superioară sau obstrucțiile benigne, respectiv cele maligne. Mortalitatea estimată după o endoscopie diagnostică este de 0,001%, cu complicații semnificative în 1:10.000, de obicei atunci când examinarea se efectuează în regim de urgență (ex. hemoragie gastrointestinală).
- ***Colonoscopia*** permite o bună vizualizare a întregului colon și a ileonului terminal. Pot fi recoltate biopsii, iar polipii pot fi excizați endoscopic. Pot fi dilatate stenozele benigne, iar cele maligne pot fi stentate endoscopic. Cancerul, polipii și boala diverticulară sunt cele mai frecvente și importante descoperiri colonoscopice. Perforația are loc la 1:1.000 dintre examinări, dar riscul este mai mare (până la 2%) după polipectomii și rezecții mucosale endoscopice (**Cadranul 32.6**).
- ***Rectoscopia/anuscopia*** (**Cadranul 32.7**) este indicată la toți pacienții cu antecedente de sângerare rectală cu sânge roșu, proaspăt, pentru a identifica o patologie anorectală cum ar fi hemoroizii; un sigmoidoscop rigid este prea îngust și prea lung pentru a permite examinarea adecvată a canalului anal.
- ***Sigmoidoscopia***, flexibilă sau rigidă, reprezintă o examinare de rutină în caz de diaree și la pacienții cu simptomatologie de etaj abdominal inferior, cum ar fi tulburările tranzitului intestinal sau sângerarea rectală.

Cadranul 32.6 Gastroscopia și colonoscopia

- Explicați pacientului procedura, inclusiv beneficiile și riscurile acesteia.
- Discutați despre nevoia de sedare.
- Obțineți consimțământul scris al pacientului.

Gastroscopia

- Pacientul trebuie să fie à jeun cu cel puțin 4 ore înaintea procedurii.
- Se administrează oxigen și se monitorizează saturația cu un pulsoximetru.
- Se administrează anestezie locală în laringo-faringe – spray cu lidocaină sau sedare (midazolam ± opiacee, dacă este necesar).
- Introduceți gastroscopul până în duoden sub viziune directă.
- Examinați atât în timpul introducerii, cât și al retragerii.
- Gastroscopia durează 5–15 minute, în funcție de indicație și constatări.
- Se temporizează administrarea de lichide și alimente până când efectul anestezicului local/sedării dispare.
- Complicațiile sunt rare, dar fiți atenți la supradozarea anesteziculuI, perforație și aspirație.
- Dacă a fost sedat, pacientul trebuie să fie însoțit la întoarcerea acasă.

Colonoscopia

- Opriți administrarea preparatelor pe bază de fier cu o săptămână înainte de procedură.
- Premergător examinării: a se consuma doar alimente cu conținut scăzut de fibre timp de 48 de ore, respectiv doar lichide clare pentru 24 de ore.
- Utilizați soluțiile de pregătire digestivă începând cu 24 de ore înainte de procedură (ex. două pliculețe de picosulfat de sodiu cu citrat de magneziu și 2–4 tablete bisacodil sau macrogol 2–4 L sau alternative; doză mai mare dacă pacientul este constipat).
- Oxigenoterapie și monitorizarea saturației O_2.
- Se administrează sedare (midazolam ± opiacee) la solicitarea pacientului
- Se înaintează colonoscopul până la nivelul cecului sau ileonului terminal sub viziune directă.
- Examinați în detaliu în timpul retragerii endoscopului.
- Colonoscopia durează 15–30 min, în funcție de anatomia colonului, indicație și constatări.
- Se temporizează administrarea de lichide și alimente până când efectul anestezicului local/sedării dispare.
- Mențineți în observație pacientul pentru cel puțin o oră după ce s-a încheiat sedarea.
- Complicațiile sunt rare, dar aveți grijă la supradozarea sedativelor, perforație și aspirație.
- Dacă a fost sedat în timpul procedurii, pacientul trebuie să fie însoțit la întoarcerea acasă..

Pentru pacienții aflați sub terapie antiplachetară și anticoagulante (inclusiv agenți antitrombotici), vezi referința *Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy including direct oral anticoagulants. British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. Gut 2016; 65:374-389.*

Cadranul 32.7 Rectoscopia/anuscopia

- Rectoscopul este introdus în anus, iar apoi obturatorul este îndepărtat.
- Pacientul se încordează pe măsură ce rectoscopul este îndepărtat.
- Hemoroizii sunt obiectivați ca vene purpurii-violacee în poziție laterală stângă, posterioară dreaptă și anterioară dreaptă.
- Pot fi vizualizate și fisuri, însă de multe ori durerea împiedică efectuarea procedurii.

Sigmoidoscopia rigidă poate vizualiza 20–25 cm din segmentul distal al intestinului gros, în timp ce ***sigmoidoscopie flexibilă*** poate ajunge până la unghiul splenic al colonului (60 cm) și este de obicei efectuată în sala de endoscopie după evacuarea colonului distal folosind clisme evacuatorii sau supozitoare.

- ***Enteroscopia cu balon***, fie cu balon dublu, fie cu un singur balon, permite examinarea intestinului subțire de la duoden la ileon, adoptând atât abordări craniale, cât și caudale, prin utilizarea unor enteroscoape dedicate, în centre de excelență cu experiență.
- ***Capsula endoscopică*** este utilizată pentru evaluarea sângerării gastrointestinale obscure (după gastroscopie și colonoscopie negative), respectiv pentru detecția tumorilor intestinului subțire și a bolii inflamatorii intestinale oculte. Ar trebui evitată dacă sunt suspectate stenoze sau stricturi.

- ***Studiile de monitorizare a pH-ului***, impedanță și manometrie sunt discutate detaliat în capitolul dedicat afecțiunilor tractului gastrointestinal superior.

Imagistica

Radiografiile simple

Radiografia simplă toracică și cea abdominală sunt utilizate în principal pentru investigarea unui abdomen acut. Interpretarea clișeelor se bazează pe analiza imaginilor aerice obiectivate în interiorul și, respectiv, în exteriorul lumenului intestinal. Radiografiile simple sunt deosebit de utile în cazul în care se suspectează obstrucția sau perforația tubului digestiv, pentru a exclude megacolonul toxic în colita ulcerativă și permite evaluarea conținutului intestinal la pacienții cu constipație. La pacienții cu litiază biliară veziculară sau cu pancreatită cronică pot fi evidențiate calcificări, deși tomografia computerizată este o procedură diagnostică mult mai sensibilă pentru ambele afecțiuni.

Ultrasonografia

Ultrasonografia nu presupune iradiere și reprezintă investigația de primă intenție pentru evaluarea distensiei abdominale: de exemplu, în cazul ascitei, a unei mase abdominale sau dacă se suspectează o condiție inflamatorie. Poate evidenția anse intestinale dilatate cu conținut lichidian în ocluzia intestinală sau aspecte de îngroșare a peretelui intestinal. Poate fi folosită pentru a ghida biopsiile sau drenajul percutan. Când se suspectează un abdomen acut, ecografia poate diagnostica colecistita acută, apendicita, limfadenita mezenterică, precum și alte afecțiuni inflamatorii.

Computer tomografia

Computer tomografia (CT, computed tomography) implică o doză semnificativă de radiații (aproximativ 10 millisieverts). Scannerele rapide multislice moderne, combinate cu tehnici care implică contrastul intraluminal și intravenos, îmbunătățesc considerabil capacitatea de diagnostic. Contrastul intraluminal poate fi pozitiv (Gastrografin sau Omnipaque) sau negativ (de obicei, apă). Peretele intestinal și mezenterul sunt bine vizualizate după contrast intravenos, în special cu contrast intraluminal negativ asociat. O serie de afecțiuni nesuspectate clinic ale altor viscere abdominale sunt descoperite relativ frecvent (**Fig. 32.8A**).

CT este larg utilizată ca investigație de primă linie pentru evaluarea abdomenului acut. Este sensibilă în identificarea unor volume mici de gaz provenite dintr-un viscer perforat, precum și a extravazării substanței de contrast din lumenul intestinal. Afecțiunile inflamatorii, cum ar fi abcesele, apendicita, diverticulita, boala Crohn și complicațiile sale pot fi ușor identificate. În ocluzia intestinală, CT este oferă de obicei diagnosticul atât pentru documentarea prezenței, cât și pentru precizarea cauzei obstrucției.

CT este utilizată pe scară largă pentru stadializarea cancerelor și pentru ghidarea biopsiei tumorilor sau a ganglionilor limfatici.

CT cu pneumocolon/Colonografia CT (colonoscopia virtuală) după insuflarea de CO_2 într-un colon pregătit anterior ca pentru colonoscopie este o alternativă la colonoscopia standard pentru diagnosticul tumorilor colonice (**Fig. 32.8B**). În prezent procedura este evaluată ca test screening pentru patologia colonului, cu sensibilități de detecție de peste 90% pentru polipii mai mari de 10 mm.

Rezonanța magnetică nucleară

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu presupune iradiere și este deosebit de utilă în evaluarea cancerelor rectale și a abceselor sau fistulelor localizate în regiunea perianală. Este utilă și în evaluarea intestinul subțire (entero RMN) și în patologia hepatobiliară și pancreatică.

Tomografia cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography) se bazează pe detectarea metabolismului fluorodeoxiglucozei. Este utilizată pentru stadializarea cancerului esofagian, gastric și colorectal, pentru detectarea metastazelor și recurențelor neoplaziei. PET/CT adaugă informații anatomice suplimentare.

Investigațiile cu substanță de contrast

Printre acestea se numără tranzitul baritat, examinarea în dublu contrast cu bariu și enterocliza. ***Agenții de contrast hidrosolubili (Gastrografin sau Omnipaque)*** trebuie utilizați preferențial față de bariu atunci când se suspectează o perforație, oriunde ar fi ea localizată la nivelul intestinului. Acestea sunt explorări utile pentru tractul digestiv superior și intestinul subțire dacă radiologul beneficiază de o tehnică bună în realizarea lor, dar în prezent sunt progresiv înlocuite de alte explorări imagistice mult mai performante, cum este RMN.

Radioizotopii

Radionuclizii sunt folosiți variabil, în funcție de disponibilitatea tehnică și de expertiză. Printre cele mai frecvente indicații se numără măsurarea timpului de evacuare gastrică, identificarea unui diverticul Meckel, evaluarea tumorilor neuroendocrine, evaluarea malabsorbției sărurilor biliare (scanare SeHCAT) sau detectarea suprapopulării bacteriene intestinale. Aceste date vor fi expuse detaliat în secțiunile următoare.

TULBURĂRI GASTRO-INTESTINALE FUNCȚIONALE

Există un grup mare de afecțiuni gastro-intestinale care sunt denumite „funcționale", deoarece simptomele apar în absența unor tulburări demonstrabile în digestia și absorbția nutrienților, a fluidelor și a electroliților, fără identificarea unor afectări structurale ale tractul gastro-intestinal. Totuși, pot exista anomalii evidente în funcția neuromusculară, cum ar fi dismotilitatea și hipersensibilitatea viscerală, care nu sunt însă investigate de rutină.

Fiziopatologie și interacțiuni creier-intestin

Persoanele cu tulburări funcționale gastro-intestinale (TFGI) sunt caracterizate prin faptul că prezintă un răspuns mai exprimat al motilității gastro-intestinale declanșat de unele evenimente din viață, față de subiecții normali. Cu toate acestea, există o asociere slabă între modificările de motilitate gastro-intestinală și simptomatologia identificată în multe dintre TFGI. S-a dovedit că pacienții cu TFGI prezintă anomalii ale sensibilității viscerale, având o toleranță mai scăzută la durere, fapt dovedit prin testarea prin metoda distensiei cu balonul (hiperalgezie viscerală). Hipersensibilitatea viscerală se referă la:

- modificarea sensibilității receptorilor viscerali
- excitabilitate crescută a neuronilor din cornul dorsal al măduvei spinării
- alterarea centrală a modulării senzațiilor.

O revistă sistematică a studiilor publicate sugerează că 10% dintre pacienții care au traversat o gastroenterită acută infecțioasă dezvoltă un grad de TFGI. Nu este clar dacă acest lucru este cauzat de malabsorbția postinfecțioasă a sărurilor biliare, de alterări ale sistemului imunitar al mucoasei sau de utilizarea antibioticelor pentru a trata infecția inițială.

Axa creier-intestin descrie interrelația dintre motilitatea intestinală, unele informații senzoriale și diferite activități (**Fig. 32.9**). Astfel, informațiile extrinseci (ex. vizuale, olfactive) și intrinseci (ex. emoție, gând) pot afecta percepția activității gastrointestinale ca urmare a conexiunilor nervoase cu centrii superiori. În schimb, evenimentele viscerotrope (cu punct de plecare visceral) pot afecta percepția centrală a durerii, starea de spirit și comportamentul.

Stresul psihologic poate agrava simptomatologia gastro-intestinală, iar tulburările psihologice sunt mai frecvente la pacienții cu TFGI. Aceste tulburări modifică atitudinea pacientului față de boală, pot promova căutarea insistentă de asistență medicală și duc adesea la o evoluție clinică nefavorabilă. De asemenea, au consecințe psihosociale scăzând calitatea vieții, atât din punct de vedere familial, cât și profesional. În etapele timpurii ale vieții, este posibil ca unii factori genetici sau de mediu (ex. atitudinea

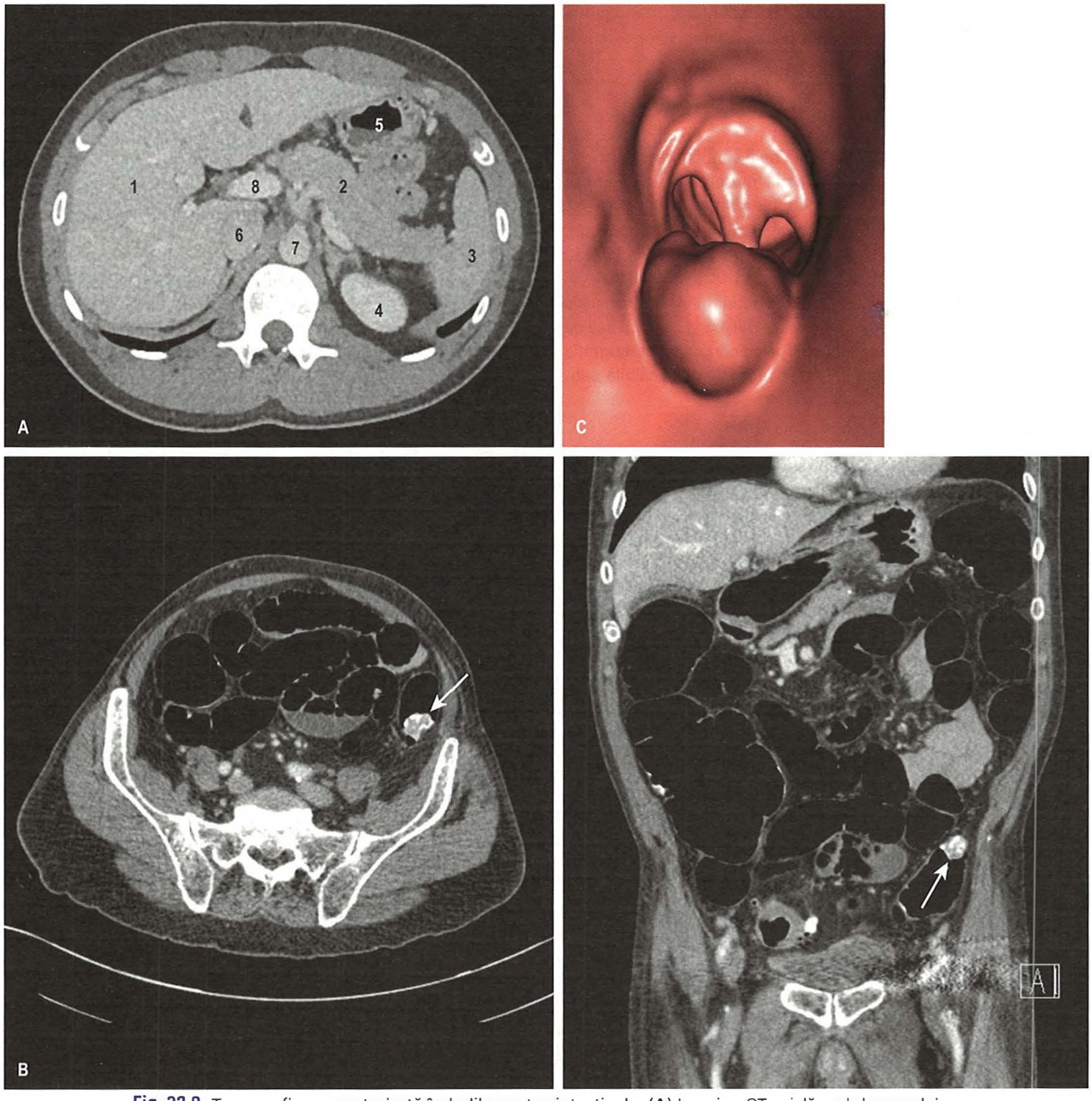


Fig. 32.8 Tomografia computerizată în bolile gastro-intestinale. (A) Imagine CT axială a abdomenului. (1) ficat; (2) pancreas; (3) splină; (4) rinichi stâng; (5) stomac; (6) vena cavă inferioară; (7) artera aortă; (8) vena portă. (B) Imagini de colonografie CT axială și coronală care evidențiază un polip pediculat în colonul descendent (săgeți). (C) Vedere 3D a polipului prezentat în (B)..

membrilor familiei față de mersul la toaletă, abuzul verbal sau sexual, expunerea la infecții) să influențeze dezvoltarea psiho-socială (vulnerabilitatea față de stresul cotidian, starea psihologică, competențele de coping–adaptare, dezvoltarea suportului social) sau apariția disfuncției intestinale (motilitate anormală sau hipersensibilitate viscerală). Prin urmare TFGI trebuie privite ca o perturbare a funcțiilor axului creier-intestin.

CAVITATEA ORALĂ

Ulcerele aftoase recurente

Ulcerațiile aftoase idiopatice sunt frecvente și afectează până la 25% din populație. Ulcerele sunt dureroase, rotunde sau ovalare și prezintă un halou inflamator. Sunt mai frecvente la femei și la nefumători, putând apărea încă din copilărie și având tendința de a se reduce ca număr și frecvență până la vârsta de 40 de ani. Pot fi afectați și alți membri ai familiei. Nu se constată niciun semn de boală sistemică.

- ***Ulcerele aftoase minore*** sunt cele mai frecvente; au un diametru mai mic de 10 mm, central sunt cenușii/albicioase, cu halou eritematos subțire și se vindecă în decurs de 14 zile fără cicatrici. Rareori afectează partea dorsală a limbii sau palatul dur.
- ***Ulcerele aftoase majore*** (>10 mm diametru) persistă adesea săptămâni sau luni și se vindecă cu cicatrici.

Nu li se cunoaște cauza. Uneori pot fi descoperite deficite de fier, acid folic sau vitamina B_{12} (cu sau fără afecțiuni gastro-intestinale

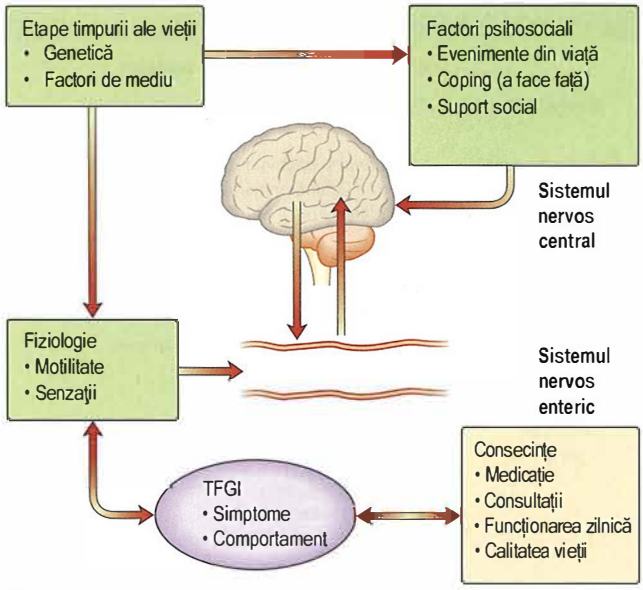


Fig. 32.9 Prezentarea conceptului biopsihosocial implicat în patogeneza și expresia clinică a tulburărilor funcționale gastrointestinale (TFGI). Factorii genetici, de mediu și psihologici pot interacționa și produce dereglarea funcției creier-intestin. *(Modificat după Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130:1377–1390, cu permisiune de la Elsevier.)*

asociate), dar nu s-a putut stabili clar o relație cauzală. Trebuie excluse cauzele secundare, cum ar fi boala Crohn (**Cadranul 32.8**).

Nu există un tratament specific eficient. Pacienții cu aceste manifestări trebuie să evite traumatizarea leziunilor și alimentele sau băuturile acide care pot exacerba durerea. Corticosteroizii sistemici sau cu aplicare locală (1% triamcinolona) pot reduce durata și severitatea atacurilor. Au mai fost utilizate lavajul oral cu gluconat de clorhexidină sau soluție de tetraciclină, dapsona, colchicina, talidomida și azatioprina, dar efectele obținute au fost variabile.

Neoplazii (carcinomul cu celule scuamoase)

Tumorile maligne ale cavității orale reprezintă 1% din totalul tumorilor maligne din Marea Britanie. Majoritatea se dezvoltă la nivelul planșeului bucal sau pe marginile laterale ale limbii. Leziunile incipiente pot fi nedureroase, dar tumorile avansate sunt ușor de recunoscut sub forma unor ulcere dure, indurate, cu margini supradenivelate. Agenții etiologici includ tutunul, consumul exagerat de alcool și de nuci areca. Virusul papiloma uman 16 provoacă unele tipuri de cancer ale cavității orale. Leziunile premaligne includ leucoplazia (pata albă unică aderentă), lichenul plan, fibroza submucoasă și eritroplazia (pată roșie).

Tratament

Tratamentul se face prin excizie chirurgicală, care poate necesita disecția extensivă a regiunii gâtului pentru a îndepărta ganglionii limfatici afectați și/sau prin radioterapie. Tratamentul ablativ cu terapie fotodinamică pentru leziunile precoce este în faza de pionierat.

Leziuni neoplazice pigmentate

Acestea includ nevi melanocitari pe palatul dur și pe mucoasa bucală. Aceștia apar mai rar la nivelul cavității orale comparativ cu localizarea la nivelul pielii. Melanoamele maligne sunt rare, dar mai frecvente la bărbați și apar mai ales pe maxilarul superior. Supraviețuirea la 5 ani este de doar 5%.

Cadranul 32.8 Cauzele ulcerelor bucale

- Ulcerații aftoase idiopatice (afecțiunea cea mai frecventă)
- Boli gastrointestinale
  - Boli inflamatorii intestinale
  - Entropatie glutenică
- Infecții
  - Virale – virusul herpes simplex (HSV), virusul imunodeficienței umane (HIV), Coxsackie
  - Fungice – candidoza
  - Bacteriene – sifilis, tuberculoză
- Boli sistemice
  - Artrită reactivă (vezi p. 450)
  - Sindrom Behçet
  - Lupus eritematos sistemic
- Traumatisme:
  - Ex. proteza dentară
- Neoplazii
  - Ex. carcinomul cu celule scuamoase
- Medicamente:
  - În eritemul multiform major, necroliza epidermică toxică
  - Chimioterapie, antimalarice
- Boli cutanate:
  - Pemfigoid
  - Pemfigus
  - Lichen plan

Leziuni non-neoplazice

Leziuni orale albe

Depozitele albicioase tranzitorii se datorează infecției cu Candida sau sunt descoperite ocazional în lupusul eritematos sistemic. Cauzele locale includ traumatismele mecanice, iritative sau chimice realizate prin administrarea medicamentelor (ex. proteze defecte sau aspirină). Candidoza orală la adulți este regăsită în urma administrării de antibiotice cu spectru larg sau a inhalării de corticosteroizi, respectiv la persoane cu diabet, la pacienți grav bolnavi sau la cei cu imunitate compromisă.

Petele albe persistente se pot datora ***leucoplaziei***, care se asociază cu consumul de alcool și (în special) fumatul; sunt considerate leziuni premaligne. În astfel de cazuri, prelevarea unei biopsii este obligatorie; examenul histologic relevă alterări în procesul de keratinizare și displazie la nivelul epiteliului. Rezultatele tratamentului sunt nesatisfăcătoare. Izotretinoina poate fi utilizată pentru a reduce progresia bolii. ***Lichenul plan la nivelul cavității orale*** se prezintă sub formă de striuri albe care, rareori, se pot extinde la nivel esofagian.

Leziuni orale pigmentare

Pigmentarea rasială este omogenă și distribuită simetric. Tatuajul amalgamic este cea mai frecventă formă de pigmentare cu localizare orală și constă în macule albastre-negre la nivelul gingiei. Acestea rezultă din pătrunderea și sechestrarea amalgamului dentar în țesuturi. Bolile care se caracterizează prin pigmentare orală includ sindromul Peutz–Jeghers și boala Addison. Metalele grele (ex. plumb, bismut și mercur) și unele medicamente (ex. fenotiazine și antimalarice) provoacă pigmentarea gingiilor.

Limba

Limba poate fi afectată de procese inflamatorii sau maligne, cu leziuni similare cu cele descrise mai sus.

Glosita

Glosita este limba dureroasă cu aspect roșiatic și neted, patologie care se asociază cu deficitul de vitamina B_{12}, folați, fier, riboflavină și acid nicotinic. Poate fi observată și în infecțiile cu *Candida*.

Limba geografică

Limba geografică este o afecțiune idiopatică care apare la 1–2% din populație și care poate avea transmitere familială. Aspectul este cel de zone eritematoase înconjurate de margini neregulate bine definite,

ușor elevate. Leziunile sunt de obicei nedureroase, iar pacientul trebuie asigurat că este vorba de o condiție benignă.

Gingiile

Gingia (gingivae) reprezintă mucoasa care acoperă structurile alveolare ale mandibulei și ale maxilarului. Afecțiunile gingiei sunt prezentate în **Cadranul 32.9**.

Dinții

Cariile dentare apar ca urmare a deteriorării structurilor dentare de către bacterii, conducând la procese distructive și la formarea cavităților patologice la nivelul dintelui. Principala cauză la om este *Streptococcus mutans*, care este cariogen numai în prezența zahărului. Cariile dentare pot progresa spre pulpită și necroză pulpară, iar răspândirea infecției poate produce abcese dento-alveolare. Dacă există edem la nivelul țesuturilor moi, premergător intervenției dentare (drenajul abcesului) trebuie prescrise antibiotice (ex. amoxicilină sau metronidazol).

Eroziunile dentare pot rezulta din expunerea la acid (ex. în bulimia nervoasă) sau foarte rar, în boala severă de reflux gastro-esofagian.

GLANDELE SALIVARE

Patologia glandelor salivare este prezentată în **Cadranul 32.10.**

FARINGELE ȘI ESOFAGUL

Boala de reflux gastro-esofagian

Epidemiologie și fiziopatologie

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune frecvent întâlnită, cu o prevalență de 10–20% în țările dezvoltate. Este mai des întâlnită în lumea occidentală comparativ cu Asia. Se cunosc o serie de factori de risc legați de stilul de viață, posibil și genetici, iar simptomul clinic dominant este pirozisul. Factorii psiho-sociali pot agrava simptomele, pirozisul fiind accentuat în perioadele de stres. Factorii asociați cu BRGE sunt prezentați în **Cadranul 32.11**.

BRGE recunoaște ca principală cauză refluxul de acid gastric, pepsină, bilă și conținut duodenal în esofag. Acest lucru poate fi influențat de factori multipli care depășesc mecanismele naturale de apărare, în primul rând sfincterul esofagian inferior (SEI). Între deglutiții, musculatura esofagului se relaxează, cu excepția celor două sfincțere. SEI rămâne contractat datorită proprietăților sale musculare speciale și se relaxează la inițierea deglutiției (vezi p. 1150). ***Relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior*** (RTSEI) este considerată fiziologică, dar apare mai frecvent la pacienții cu BRGE, permițând acidului gastric să refluieze în esofag (**Fig. 32.10**). Presiunea abdominală crescută (de ex. în sarcină) și presiunea scăzută a SEI predispun, de asemenea, la BRGE.

Alte mecanisme antireflux implică segmentul intraabdominal al esofagului, care acționează ca o valvă. În plus, structura radiară formată din pliurile mucoasei gastrice (rozeta mucoasă) și diafragmul crural care se contractă la nivelul SEI acționează ca o piedică împotriva refluxului acid. Prezența unei hernii hiatale poate afecta acest mecanism (**Cadranul 32.12**). În mod normal, esofagul este „curățat" rapid de refluat prin peristaltismul secundar, gravitație și neutralizat de bicarbonatul salivar.

Simptomatologia clinică a refluxului apare atunci când mecanismele antireflux sunt depășite, ceea ce permite conținutului gastric acid să intre în contact prelungit cu mucoasa esofagiană distală. Sfincterul esofagian inferior se relaxează tranzitoriu între mese, independent de deglutiție, aceasta constituind cauza principală a refluxului la subiecții normali și la aproximativ două treimi din pacienții cu BRGE.

Rolul ***buzunarului acid*** în BRGE a câștigat mai multă credibilitate în ultimii 5 ani. Alimentele și lichidele cresc în general pH-ul gastric, dar buzunarul acid reprezintă o zonă localizată la nivelul stomacului proximal în care acidul gastric netamponat se acumulează postprandial. Acesta servește ca un rezervor pentru refluatul acid, în special la pacienții cu hernie hiatală, unde esofagul distal este situat supradiafragmatic, în special când pacientul se află în clinostatism. Se poate trata în mod specific cu o combinație antiacide-alginat.

Tablou clinic

Pirozisul este simptomul principal. Acesta este resimțit ca o arsură dureroasă la nivel retrosternal, care este agravată prin aplecarea în față, ghemuire și în poziția culcat, toate aceste poziții care facilitează expunerea la acid. De obicei, pacientul acuză durere după consumul de alimente picante, lichide fierbinți sau alcool.

Corelația dintre pirozis și esofagită este slabă. Unii pacienți pot prezenta o formă ușoară de esofagită, dar au pirozis sever, în timp ce alții au esofagită severă în absența simptomatologiei, putându-se însă prezenta cu hematemeză sau anemie feriprivă cauzată de sângerarea cronică.

Diagnosticul diferențial dintre durerea de cauză cardiacă și cea de origine esofagiană poate fi dificil; 20% din cazurile care se prezintă în urgență cu durere au BRGE (**Cadranul 32.13**). O probă terapeutică cu

? Cadranul 32.9 Boli ale gingiilor

	Cauze	Tratament
Gingivită cronică	Placa bacteriană	Îndepărtarea plăcii bacteriene
Gingivită acută ulcerativă (necrotizantă) (angina Vincent)	Spirochete și bacterii fusiforme (igienă precară și fumat)	Metronidazol per os 200 mg de 3 ori pe zi timp de 3 zile Spălături cu apă de gură cu clorhexidină
Gingivită descuamativă (gingii atrofice roșiatice)	Lichen plan sau pemfigoid mucos cu membrane	Confirmare prin biopsie
Tumefiere gingivală	Inflamație (ex. sarcină, scorbut), infiltrații (leucemie) sau hiperplazie fibroasă (ex. indusă medicamentos – fenitoin, ciclosporină, nifedipină)	

? Cadranul 32.10 Boli ale glandelor salivare

- Gură uscată (xerostomie)
  - Sindrom Sjögren
  - Medicamente (ex. anti-muscarinice, anti-parkinsoniene, litiu, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)
  - Radioterapie
  - Psihogenă
  - Deshidratare
- Sialadenită acută:
  - Virală (ex. oreion)
  - Bacteriană (ex. *Staphylococcus*, *Streptococcus*)
- Obstrucția canalului salivar:
  - Calcul (litiază salivară)
- Sarcoidoză (vezi p. 985)
- Neoplasme (3% din totalul tumorilor în întreaga lume)
  - Adenom pleomorf (15% devin maligne și pot provoca semne ale neuronului motor inferior VII)

Cadranul 32.11 Factorii asociați refluxului gastro-esofagian

- Sarcina sau obezitatea
- Ingerarea de grăsimi, ciocolată, cafea sau alcool
- Prânzuri copioase
- Fumatul
- Medicamente - antimuscarinice, blocante ale canalelor de calciu, nitrați
- Sclerodermia (scleroza sistemică)
- Tratamentul pentru acalazie
- Hernia hiatală

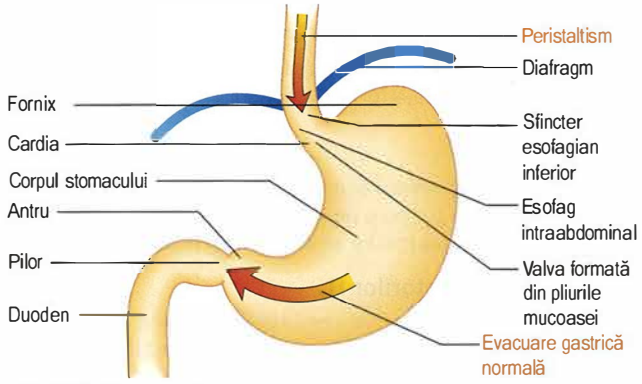


Fig. 32.10 Principalele mecanisme anti-reflux. Acestea sunt prezentate în partea dreaptă.

Cadranul 32.12 Hernia hiatală

Hernia hiatală prin alunecare

Joncțiunea esofago-gastrică și o parte a stomacului „alunecă" prin hiatus, astfel încât se va localiza deasupra diafragmului

- Este prezentă la 30% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani
- Nu produce simptome - orice simptom este datorat refluxului

Hernia prin rostogolire sau para-esofagiană

O parte din fundul stomacului prolabează prin hiatus paralel cu esofagul.

- Sfincterul esofagian inferior este neafectat (competent) și rămâne situat sub diafragm
- Ocazional, pot apărea dureri intense din cauza unui volvulus sau a strangulării

Cadranul 32.13 Caracterele clasice ale durerii din refluxul gastroesofagian și din ischemia cardiacă

Durerea din reflux: caracter de arsură, accentuată la aplecare, înclinare sau decubit

- Iradiază rareori către membrele superioare
- Se agravează la ingestia de alimente picante, băuturi fierbinți sau alcool
- Se ameliorează la ingestia de antiacide

Durerea din ischemia cardiacă

- Caracter constrictiv „în gheară" sau de strivire
- Iradiază la baza gâtului sau în membrul superior stâng
- Se agravează la efort
- Este însoțită de dispnee

medicație antiacidă este adesea utilă rezolvând durerea indusă de reflux, înainte de a se continua prin monitorizarea Ph-ului pe 24 de ore atunci când simptomele persistă.

Regurgitarea alimentelor și acidului la nivelul cavității orale este favorizată în special de aplecarea spre înainte a corpului sau de decubit. Acest lucru poate duce la hipersalivație. Pneumonia de aspirație este neobișnuită fără o cauză obstructivă asociată, dar pot să apară tusea și astmul, care au un răspuns terapeutic lent (1–4 luni) la administrarea unui inhibitor al pompei de protoni (IPP).

Boala de reflux laringofaringian (BRLF) este reprezentată de transportul conținutului gastric în laringe și faringe, de obicei (deși nu exclusiv), în contextul BRGE. Pirozisul poate fi unul dintre simptomele asociate, dar tusea, vocea răgușită, rinoreea și astmul sunt mai frecvent întâlnite, chiar dacă nu sunt simptome obișnuite.

Diagnostic și investigații paraclinice

Diagnosticul clinic poate fi de obicei stabilit fără a fi necesare investigații suplimentare. Cu excepția cazului în care există semne de alarmă, în special disfagie (vezi p. 901), pacienții cu vârsta sub 45 de ani pot fi tratați în deplină siguranță fără a se apela de primă intenție la investigații. Dacă totuși se impune realizarea acestora, vor fi urmărite două obiective:

- ***Evaluarea prezenței esofagitei și a herniei hiatale prin endoscopie digestivă superioară.*** Dacă se stabilește diagnosticul de esofagită (**Fig. 32.11**) sau de esofag Barrett (vezi p. 1165), refluxul gastroesofagian este confirmat.
- ***Monitorizarea intraluminală*** (**Fig. 32.12**). Monitorizarea pH-ului intraluminal sau impedanța combinată cu manometria este utilă dacă nu există răspuns la IPP, fiind recomandată întotdeauna pentru a confirma refluxul înainte de o eventuală intervenție chirurgicală. Monitorizarea ambulatorie a pH-ului timp de 24 de ore constă în introducerea unui tub nazogastric cu un senzor de pH în vârf, care este plasat la nivelul SEI. Această sondă permite măsurarea expunerii la acid și este purtată timp de 24 de ore. Unele centre oferă acum o sondă wireless (cunoscută sub numele de capsulă Bravo) care este atașată la nivelul esofagului inferior fără a fi nevoie de un tub nazogastric. Aceasta se detașează apoi spontan treptat și este eliminată prin scaun. Se calculează ulterior un scor compozit al diferiților parametri măsurați, un scor mai mare de 14,72 indicând prezența refluxului. Acesta este cunoscut sub numele de scorul DeMeester. De asemenea, trebuie să existe o corelație bună între prezența refluxului (pH <4,0) și simptomatologie. Testarea impedanței electrice se realizează cu ajutorul unui cateter care măsoară rezistența la trecerea „curentului alternativ" prin conținutul esofagului. De asemenea, poate fi utilă evaluarea dismotilității esofagiene ca și cauză potențială pentru apariția simptomelor, având drept consecință un clearance esofagian ineficient.

Tratament

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu simptome de reflux care se adresează medicului de familie pot fi tratați cu succes utilizând antiacide simple, scăderea ponderală, precum și ridicarea capului patului în cursul nopții. Se recomandă evitarea factorilor precipitanți, reducerea consumului de alcool și cofeină și renunțarea la fumat. Aceste măsuri sunt ușor de recomandat, dar adesea dificil de pus în practică, deși sunt eficiente în forma ușoară de boală la pacienții care le respectă.

Medicamente utilizate

Preparatele pe bază de alginat

Preparatele pe bază de alginat (10 mL de trei ori pe zi) sunt cele mai frecvent utilizate preparate eliberate fără prescripție medicală (OTC) pentru tratamentul BRGE. Acestea formează un gel sau „plută de spumă" cu conținutul gastric, reducând agresivitatea refluxului acid. Antiacidele care conțin magneziu tind să provoace diaree, în timp ce compușii care conțin aluminiu pot provoca constipație.

Inhibitorii pompei de protoni

Inhibitorii pompei de protoni (IPP; omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) inhibă adenozin trifosfataza hidrogen/potasiu gastrică. IPP reduc secreția de acid gastric cu până la 90% și reprezintă medicamentele de elecție pentru toate cazurile de BRGE în afara celor ușoare. Majoritatea pacienților cu BRGE vor răspunde bine la tratament, aproximativ 60% dintre aceștia devenind asimptomatici după 4 săptămâni de IPP administrat o dată pe zi. Pacienții cu simptome severe pot avea nevoie de administrarea de 2 ori pe zi a IPP și de un tratament prelungit, adesea pentru ani de zile. Odată sensibilitatea esofagiană normalizată, o

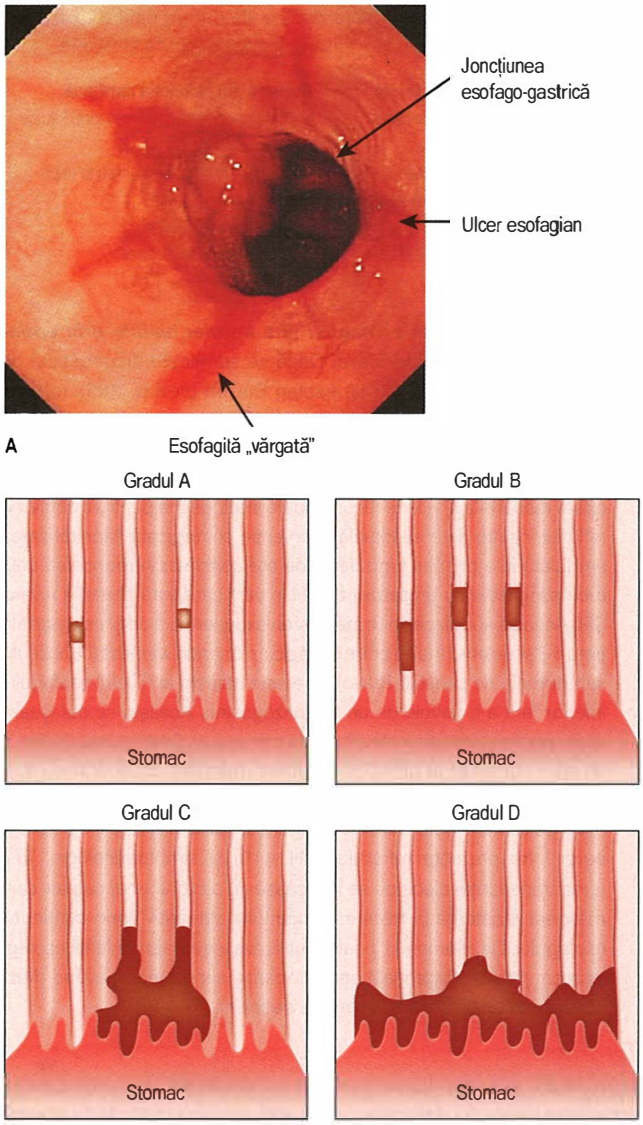


Fig. 32.11 Esofagita. (A) Aspect endoscopic de esofagită. (B) Clasificarea Los Angeles a esofagitei. Grad A = discontinuități (eroziuni) ale mucoasei limitate la pliuri, dar care nu depășesc 5 mm. Grad B = cel puțin o discontinuitate (eroziune) a mucoasei mai lungă de 5 mm, limitată la nivelul pliurilor, fără continuitate între vârfurile a două pliuri. Grad C = discontinuități (eroziuni) ale mucoasei care se continuă între vârfurile pliurilor, dar nu sunt circumferențiale. Grad D = discontinuități (eroziuni) confluente ale mucoasei confluente, interesând peste 75% din circumferința esofagului..

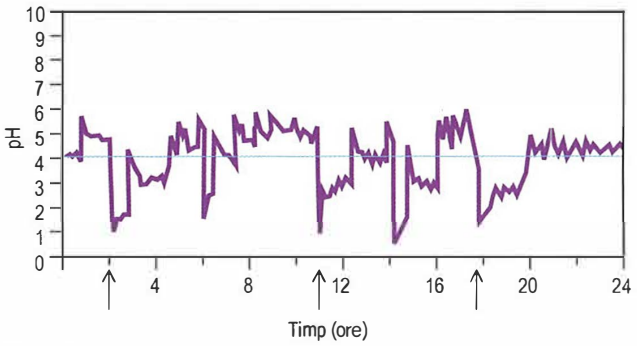


Fig. 32.12 Monitorizarea pH-ului intraluminal pe 24 de ore. Au apărut 5 episoade de reflux (pH <4), dar numai 3 au produs simptome (săgeți).

doză mai mică, de exemplu omeprazol 20 mg, poate fi păstrată ca tratament de întreținere. Nevoia de a menține un tratament cu IPP pe termen lung nu este neobișnuită, deși unele date recente au sugerat reacții adverse, precum osteoporoza și creșterea frecvenței infecțiilor gastrointestinale, în particular cu *Clostridium difficile*. Acestea sunt, însă, puțin frecvente și tind să apară îndeosebi la pacienții cu risc.

Pacienții care nu răspund satisfăcător la IPP și prezintă simptome continue, cu o endoscopie digestivă superioară normală, sunt încadrați ca având ***boală de reflux gastroesofagian non-erozivă (NERD)*** (**Fig. 32.13**). Acești pacienți sunt de obicei femei și adesea simptomele sunt funcționale, deși un grup mic prezintă un esofag „hipersensibil", caracterizat prin prezența disconfortului chiar dacă modificările pH-ului sunt numai ușoare. Izomerii unor IPP originali (ex. dexlansoprazol) oferă beneficiul unei inhibări mai eficiente a secreției acidului gastric pe o perioadă mai lungă de timp, deoarece metabolizarea componentei lor active este mai lentă.

Antagoniștii receptorilor H_2

Antagoniștii receptorilor H_2 (ex. cimetidină, ranitidină, famotidină și nizatidină) sunt frecvent folosiți pentru suprimarea acidității dacă nu se obține un răspuns la tratamentul cu antiacide, deoarece pot fi procurați cu ușurință. Pot fi utilizați în combinație cu IPP pentru pacienții cu forme mai severe de BRGE.

Agenții prokinetici antagoniști dopaminergici

Agenții prokinetici antagoniști dopaminergici (metoclopramid și domperidonă) sunt utili uneori, întrucât pot îmbunătăți peristaltismul și accelera evacuarea gastrică, însă există puține date care să demonstreze acest lucru. Rolul domperidonei a fost limitat ca urmare a raportărilor de reacții adverse cardiace grave.

Gastroplicatura endoluminală

Această procedură endoscopică vizează realizarea mai multor plicaturări sau pliuri sub nivelul joncțiunii gastro-esofagiene. Studii controlate randomizate au demonstrat existența beneficiilor clinice cu reducerea pirozisului, a episoadelor de reflux acid și a utilizării de IPP, dar nu și o îmbunătățire de durată obiectivată prin măsurarea pH-ului esofagian.

Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală nu trebuie efectuată niciodată numai pentru tratamentul herniei hiatale. Cei mai buni predictori ai unui rezultat chirurgical bun sunt simptomele tipice de reflux cu reflux acid documentat, care se corelează cu simptomele și răspunsul acestora la IPP. În astfel de cazuri foarte bine selectate, în mâini cu experiență, fundoplicatura Nissen laparoscopică prezintă o rată de succes de peste 90% la 5 ani, iar datele disponibile pe 10 ani arată că ratele de succes rămân ridicate, la 88%. Tehnicile chirurgicale curente readuc joncțiunea esogastrică în cavitatea abdominală, mobilizează fornixul gastric, închid crura diafragmatică și realizează o fundoplicatură scurtă, lipsită de tensiune.

Sistemul de gestionare a refluxului Linx constă dintr-un rând de magneți care cresc presiunea de închidere a SEI, permițând trecerea alimentelor în timpul înghițirii; se plasează laparoscopic. A fost demonstrată îmbunătățirea calității vieții fără terapie cu IPP, dar sunt necesare studii suplimentare. Pacienții nu pot beneficia de examinare prin RMN atât timp cât dispozitivul este in situ.

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală nu sunt clar stabilite, dar includ intoleranța la tratamentul medicamentos, dorința pacientului de a opri tratamentul medicamentos, cheltuielile legate de terapie și îngrijorarea pentru reacțiile adverse pe termen lung.

Cea mai frecventă cauză a eșecului fundoplicaturii mecanice este hernia hiatală recurentă.

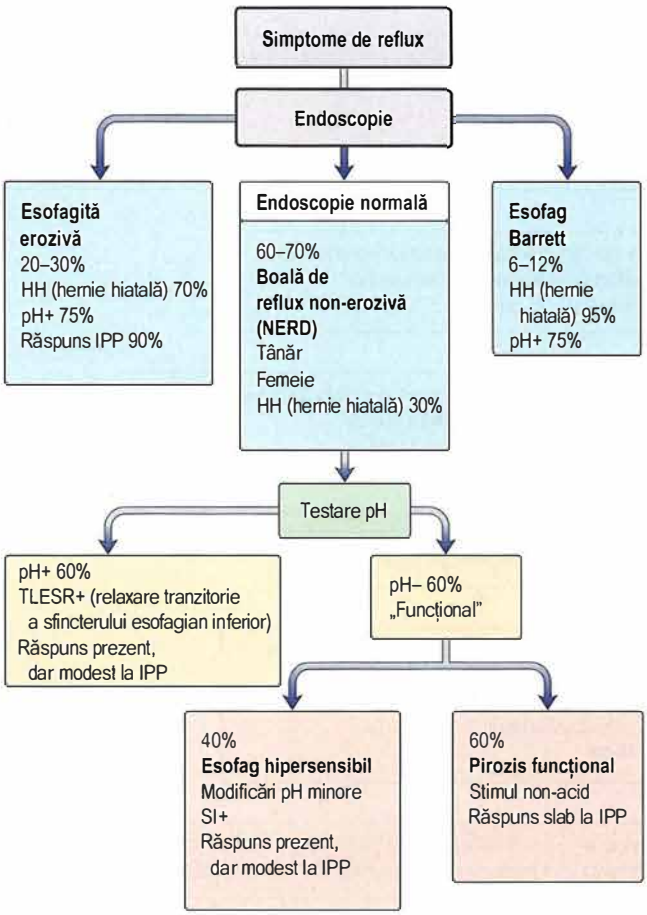


Fig. 32.13 Evoluția pacienților cu simptome de reflux. HH, hernie hiatală; pH+, îndeplinește criteriile standard pentru reflux acid în exces la testul intraluminal; pH–, nu îndeplinește criteriile standard pentru reflux acid în exces; IPP, inhibitor de pompă de protoni; SI+, index simptomatic; TLESR, transient lower (o)esophageal sphincter relaxation – relaxare tranzitorie a sfincterului esofagian inferior..

La pacienții cu dismotilitate esofagiană fără relație cu refluxul acid, la cei fără răspuns la IPP, precum și la cei care asociază tulburări funcționale intestinale, intervenția chirurgicală ar trebui evitată.

Complicațiile bolii de reflux gastroesofagian

Strictura peptică

De la apariția IPP, stricturile (stenozele) peptice au devenit mult mai puțin frecvente. Ele survin de obicei la pacienții cu vârsta peste 60 de ani și se exprimă clinic prin disfagie intermitentă pentru solide, care se agravează treptat într-o lungă perioadă de timp. Cazurile ușoare pot răspunde numai la tratament cu IPP. Cazurile mai severe necesită dilatare endoscopică și terapie cu IPP pe termen lung. Chirurgia este necesară în cazul în care tratamentul medical eșuează.

Esofagul Barrett

Esofagul Barrett (**Fig. 32.14**) este o afecțiune în care o parte din epiteliul scuamos esofagian normal este înlocuit cu mucoasă columnară metaplazică pentru a forma un segment de „esofag cu mucoasă columnară" (EMC). Este o complicație a BRGE și se asociază aproape întotdeauna cu hernia hiatală.

Diagnostic și clasificare

Diagnosticul se stabilește în contextul obiectivării endoscopice a deplasării proximale a joncțiunii mucoasei scuamo-columnare, iar biopsia

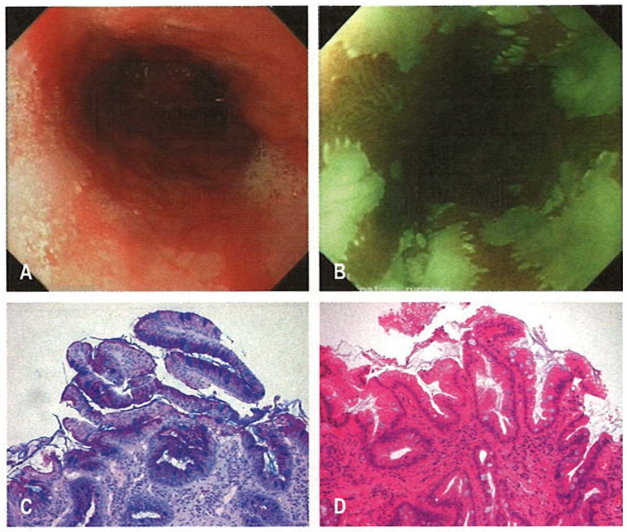


Fig. 32.14 Esofagul Barrett. (A) Aspect endoscopic al esofagului Barrett. (B) Aspect endoscopic „narrow band imaging" al mucoasei esofagului Barrett. (C) Colorație albastru alcian a mucoasei esofagului Barrett, evidențiind celulele caliciforme. (D) Colorație hematoxilină-eozină a mucoasei columnare a esofagului Barrett.

evidențiază mucoasă columnară cu extensie proximală deasupra pliurilor gastrice (>1 cm); prezența metaplaziei intestinale nu mai este considerată obligatorie în definiția Societății Britanice de Gastroenterologie, dar reprezintă un element principal pentru diagnostic în recomandările Colegiului American de Gastroenterologie. Esofagul Barrett poate fi obiectivat ca o leziune circumferențială continuă, ca proiecții digitiforme care se extind în sus de la joncțiunea scuamo-columnară sau ca insule de mucoasă columnară intercalate cu zone de mucoasă scuamoasă. Clasificarea Praga (**Fig. 32.15**) este utilizată pentru înregistrarea distribuției endoscopice, precizând atât lungimea segmentului cu distribuție circumferențială (măsurătoarea C), cât și lungimea maximă (măsurătoarea M), distanța de la partea superioară a pliurilor gastrice până la limba cea mai proximală a coloanei de mucoasă columnară.

Obezitatea abdominală crește riscul de esofag Barrett de 4,3 ori. Variantele cu segment lung (>3 cm) și cu segment scurt (<3 cm) de esofag Barrett se regăsesc la 5%, respectiv 15% dintre pacienții care beneficiază de endoscopie digestivă superioară pentru simptome de reflux gastroesofagian. Esofagul Barrett este adesea diagnosticat incidental endoscopic la pacienți fără simptome de reflux. Este cel mai frecvent întâlnit la bărbații obezi de vârstă mijlocie. Principala problemă este reprezentată de faptul că aproximativ 0,12–0,5% dintre pacienții cu esofag Barrett dezvoltă anual adenocarcinom esofagian; majoritatea, probabil, printr-o transformare treptată pornind de la metaplazie intestinală la displazie de grad scăzut, apoi de grad înalt, iar ulterior la apariția adenocarcinomului invaziv. Studiile inițiale au demonstrat un risc de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian crescut de 30 până la 50 de ori la pacienții cu esofag Barrett, însă date recente au arătat că riscul ar fi mult mai redus, aproape de 1% pe toată perioada vieții.

Din cauza corelației slabe dintre prezența simptomatologiei și esofagul Barrett, screeningul nu este recomandat; cu toate acestea, în absența trialurilor mari cu dovezi de înaltă calitate, supravegherea endoscopică este recomandată de unii autori. Aceasta implică inspecția mucoasei esofagiene cu un gastroscop de înaltă definiție și prelevarea de biopsii țintite din orice zonă suspectă, pe lângă biopsiile aleatorii din toate cele patru cadrane (la fiecare 1–2 cm) ale EMC. Intervalul dintre endoscopii este determinat de lungimea EMC, precum și de gradul alterărilor celulare apreciat histopatologic (**Fig. 32.16**). Displazia de grad înalt (HGD) este de obicei asociată cu noduli sau ulcerații vizibile endoscopic, vizualizate optim cu un endoscop de înaltă definiție. Cromo-endoscopia (aplicarea

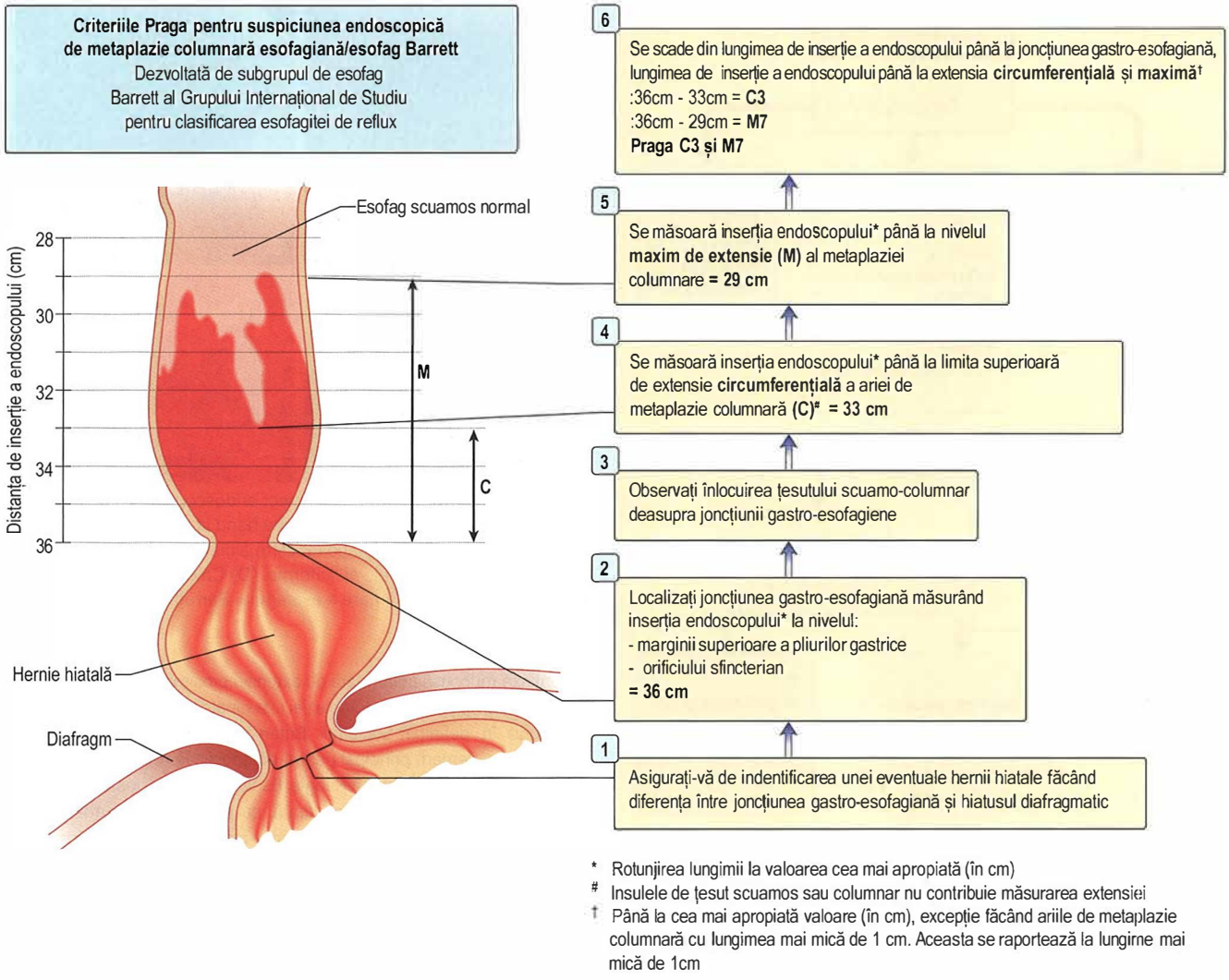


Fig. 32.15 Criteriile Praga pentru suspiciunea endoscopică de metaplazie columnară esofagiană/ esofagul Barrett.

topică a pigmenților prin endoscop), endoscopia în bandă îngustă și autofluorescența pot facilita stabilirea diagnosticului de displazie și carcinom. Tehnologia endoscopică a îmbunătățit detectarea leziunilor premaligne, permițând îndepărtarea lor prin rezecție endoscopică mucosală (EMR) sau prin disecție submucoasă endoscopică, prevenind astfel esofagectomia chirurgicală.

Dacă în cadrul endoscopiei de control se observă ***displazie de grad scăzut***, de obicei la interval de 6 luni se repetă endoscopia cu biopsii recoltate în cadran la fiecare 1 cm, timp în care se administrează IPP în doză mare. Ghidurile recente sugerează acum că, dacă displazia de grad scăzut persistă, pacienților ar trebui să li se propună fie terapie de ablație endoscopică, fie monitorizare endoscopică la 6 luni.

Dacă se constată ***displazie de grad înalt***, aceasta este de obicei diagnosticată în contextul unei leziuni vizibile endoscopic care, dacă este nodulară, poate fi îndepărtată prin rezecție endoscopică mucosală pentru o stadializare histologică mai precisă. Dacă este detectată displazie de grad înalt, în absența unei leziuni vizibile endoscopic, se începe tratament cu IPP în doze mari și se repetă biopsiile nu mai târziu de 3 luni. Ecoendoscopia este frecvent utilizată pentru a stadializa mai precis acest grup de pacienți, pentru a exclude cancerul și limfadenopatia semnificativă asociată.

Ablația prin radiofrecvență (RFA, radiofrequency ablation) a înlocuit terapia fotodinamică ca tehnică de elecție pentru tratamentul endoscopic al displaziei în cadrul esofagului Barrett după îndepărtarea oricărei leziuni nodulare, restaurând mucoasa scuamoasă esofagiană. Avantajul RFA în displazia de grad scăzut este în prezent în curs de evaluare.

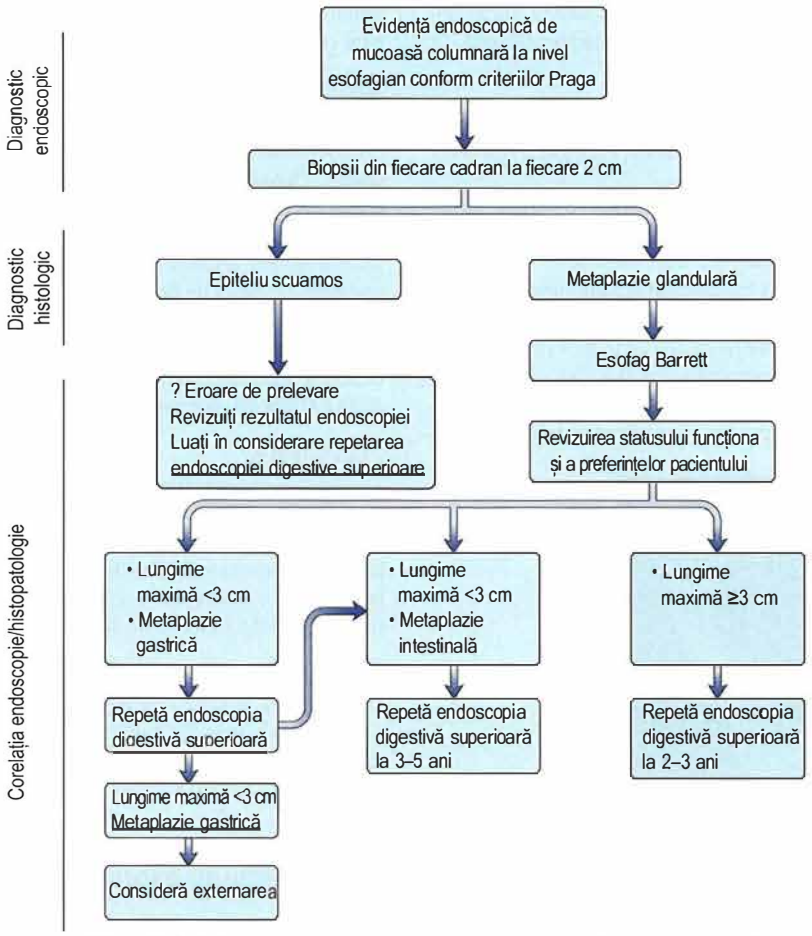
Tulburările de motilitate

Acalazia

Acalazia se caracterizează prin esofag aperistaltic și alterarea relaxării SEI. Presiunea esofagiană inferioară este crescută la peste jumătate din pacienți.

Tablou clinic

Incidența acalaziei este 1:100.000, egală pentru bărbați și femei. Apare la orice vârstă, dar rareori în copilărie. Pacienții prezintă de obicei un lung istoric de disfagie intermitentă, în mod caracteristic atât pentru lichide, cât și pentru solide, de la debut. În același timp, apar regurgitațiile, care conțin alimente ce provin din esofagul dilatat, în special noaptea, putând determina pneumonie de aspirație ca o complicație a bolii. Apare, de asemenea, durerea toracică spontană, considerată consecință a „spasmului" esofagian, care poate fi eronat diagnosticată ca durere de origine cardiacă. Disfagia poate fi ușoară și, în consecință, tolerată de pacient și apreciată ca o manifestare normală; scăderea ponderală este de obicei minimă.



* Intervalul depinde de gradul de certitudine clinică a diagnosticului (acuratețea raportului endoscopic, precum și numărul biopsiilor)

Fig. 32.16 Ghidul de monitorizare al Societății Britanice de Gastroenterologie (BSG).

Patogeneză

Etiologia acalaziei este necunoscută, fiind incriminate cauze autoimune, virale sau neurodegenerative. Un tablou clinic similar apare în boala Chagas cronică („tripanosomiaza americană", vezi p. 568), în care există o afectare a plexului neuronal al tubului digestiv.

Examenul histopatologic arată inflamația plexului mienteric al esofagului, cu reducerea numărului de celule ganglionare. Inervația colinergică pare indemnă. Prin examen imunohistochimic s-a evidențiat reducerea neuronilor care conțin sintetaza oxidului nitric. Studiile farmacologice la pacienții cu acalazie pledează pentru pierderea selectivă a neuronilor ***inhibitori*** (neuroni nitrergici).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al acalaziei include sindroame genetice, boli infecțioase, neoplazii și boli inflamatorii cronice.

Investigații

- ***Radiografia toracică*** evidențiază un esofag dilatat, uneori cu nivel lichidian retrocardiac. Camera cu aer a stomacului este absentă.
- ***Tranzitul baritat*** arată lipsa peristaltismului și, deseori, contracții sincrone la nivelul corpului esofagian, uneori asociate cu dilatarea acestuia. Extremitatea distală a esofagului are aspect de „cioc de pasăre", determinat de insuficiența relaxării SEI (**Fig. 32.17**).
- ***Endoscopia digestivă superioară*** se efectuează pentru excluderea unui carcinom esofagian distal, care poate avea aspect radiologic similar. În situația în care dilatarea esofagului este importantă, sunt utile premergător endoscopiei dieta strict lichidiană pentru 24 de ore și aspirația, în vederea golirii esofagului de resturile alimentare. În acalazia veritabilă, pasajul endoscopului prin SEI se face cu minimă rezistență.
- ***Computer tomografia*** exclude cancerul esofagian distal.
- ***Manometria*** arată absența peristaltismului esofagian și insuficiența relaxării SEI (**Fig. 32.18**).

Tratament

Toate modalitățile actuale de tratament pentru acalazie sunt ***paliative***. Tratamentul medicamentos asigură rareori un efect real benefic sau de durată; se poate încerca administrarea inițială de nitrați sau sildenafil.

Tratamentul endoscopic și cel chirurgical au eficacitate similară. Dilatarea endoscopică a SEI cu ajutorul unui balon pneumatic sub control radiologic are succes în 80% din cazuri. Aproximativ 50% din pacienți necesită o a doua sau o a treia dilatare în primii 5 ani. Metoda asociază un risc scăzut, dar semnificativ, de perforație. Injectarea intrasfincteriană de toxină botulinică A are rezultate inițiale satisfăcătoare, dar efectul dispare în câteva luni, situație în care injectarea se poate repeta. Metoda este mai simplă și mai sigură decât dilatarea, astfel încât ar putea fi de preferat pentru pacienții cu risc letal în cazul unei perforații. Nici dilatarea pneumatică, nici administrarea de toxină botulinică nu duc la rezultate la fel de bune în cazul pacienților tineri.

Intervenția chirurgicală Heller de secționare a SEI, de obicei efectuată laparoscopic, reprezintă tratamentul chirurgical de elecție. Miotomia perorală endoscopică (POEM, per oral endoscopic myotomy) este o tehnică nouă, care constă în secționarea SEI pe cale endoscopică. Rezultatele de până acum sunt promițătoare.

Esofagita de reflux poate complica toate procedurile. După oricare dintre proceduri, absența peristaltismului esofagian persistă.

Complicații

În acalazie există o ușoară creștere a incidenței carcinomului scuamos esofagian, atât la pacienții tratați, cât și netratați (7% după 25 de ani).

Sclerodermia (scleroza sistemică)

Esofagul este afectat la aproape toți pacienții cu *sclerodermie*. Diminuarea peristaltismului și a clearance-ului esofagian, evidențiate manometric (**Fig. 32.18**) sau prin tranzit baritat, sunt determinate de înlocuirea mușchiului neted cu țesut fibros. Presiunea SEI este scăzută, permițând refluxul cu afectarea consecutivă a mucoasei. Se pot dezvolta stricturi. Inițial simptomele lipsesc, dar ulterior apar disfagia și pirozisul, pe măsură ce esofagul este tot mai sever afectat. Modificări de motilitate similare pot apărea în alte boli reumatologice autoimune, în special în prezența sindromului Raynaud. Tratamentul este cel al bolii de reflux (vezi p. 1162) și al stricturilor benigne.

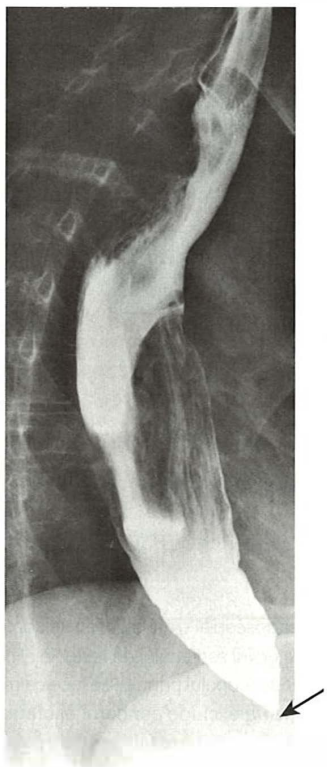


Fig. 32.17 Tranzit baritat esofagian demonstrând acalazie. Esofagul este dilatat și se îngustează inferior în aspect de „cioc de pasăre" la nivelul joncțiunii eso-gastrice.

Spasmul esofagian difuz

Reprezintă o formă severă de dismotilitate esofagiană care poate produce uneori durere toracică retrosternală și disfagie. Poate însoți BRGE. Deglutiția este însoțită de contracții bizare intense ale esofagului, fără peristaltică normală (**Fig. 32.18**). La examenul baritat, aspectul poate fi de esofag „în tirbușon". Totodată, trebuie știut că „dismotilitatea" esofagiană asimptomatică nu este rară, în special la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani.

O variantă a spasmului esofagian difuz este esofagul „spărgător de nuci" („nutcracker" oesophagus) caracterizat printr-o peristaltică de foarte mare amplitudine (presiuni >200 mm Hg). În aceste cazuri, durerea toracică este mai frecventă decât disfagia.

Tratament

Spasmul esofagian adevărat, care produce simptome severe, este puțin frecvent, iar tratamentul este adeseori dificil. Inhibitorii de pompă de protoni pot fi eficace, dacă este implicat refluxul. Sunt utilizate antispasticele, nitrații, blocanții de canale de calciu și agoniștii receptorilor γ-amino-butirici (GABA) de tipul baclofen. Uneori pot fi necesare dilatarea cu balon sau miotomia longitudinală esofagiană.

Alte tulburări de motilitate

Modificări ale motilității esofagiene care pot produce ocazional disfagie sunt întâlnite la vârstnici, în diabetul zaharat, distrofia miotonică, distrofia musculară oculofaringiană și miastenia gravis, precum și în bolile neurologice cu afectarea trunchiului cerebral.

Alte afecțiuni esofagiene

Diverticulii esofagieni

Diverticulii pot să apară:

- imediat ***deasupra*** sfincterului esofagian superior (diverticulul Zenker; vezi p. 912)
- în zona esofagului ***mediu*** (diverticuli de tracțiune determinați de procese inflamatorii sau asociați cu spasmul esofagian difuz sau cu fibroza mediastinală)
- imediat deasupra sfincterului esofagian ***inferior*** (diverticul epifrenic – asociat cu acalazia).

De obicei descoperiți incidental în cadrul unui tranzit baritat efectuat pentru alte motive, diverticulii esofagieni sunt adeseori asimptomatici. În cazul diverticulului Zenker, pot apărea disfagia și regurgitațiile, care devin mai importante pe măsură ce diverticulul crește în dimensiuni (vezi p. 901). Aceste cazuri pot fi tratate chirurgical sau endoscopic.

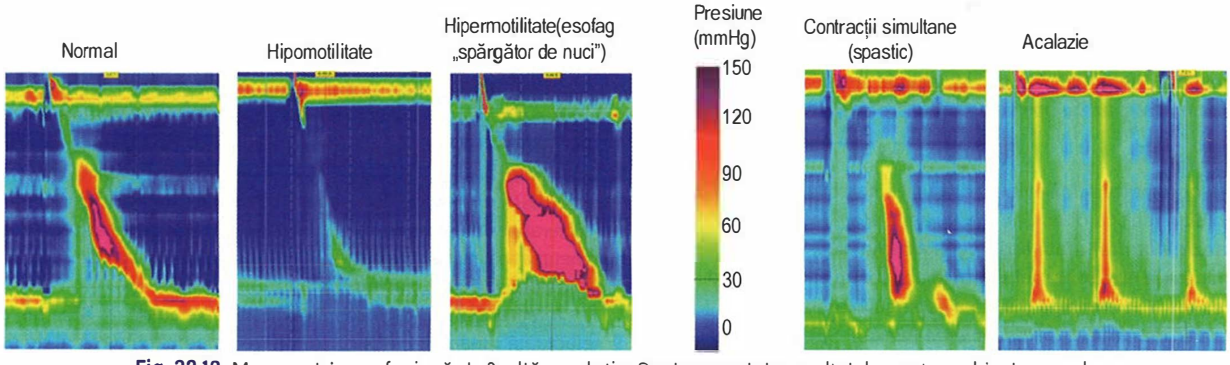


Fig. 32.18 Manometrie esofagiană de înaltă rezoluție. Sunt prezentate rezultatele pentru subiect normal și pentru pacienți cu hipomotilitate, hipermotilitate, contracții simultane (spastice) și acalazie. Culorile diferite semnifică presiuni diferite.

Inelele și membranele

Inelul esofagian este un pliu subțire de țesut membranos acoperit cu epiteliu scuamos. Cele mai multe membrane dobândite sunt localizate anterior, în regiunea postcricoidă a esofagului cervical și sunt bine evidențiate prin tranzit baritat. Pot produce disfagie. În ***sindromul Plummer-Vinson*** (sau ***sindromul Paterson-Brown-Kelly***), prezența unei membrane esofagiene se asociază cu anemie cronică feriprivă, glosită și stomatită angulară. Acest sindrom rar afectează în special persoanele de sex feminin, având o etiologie incomplet înțeleasă. Membrana poate fi dificil de observat endoscopic, fiind adeseori dilacerată accidental la trecerea endoscopului. Dilatarea membranelor este rareori necesară. Se administrează fier ca tratament substitutiv.

Inelele esofagiene inferioare

Inelele esofagiene inferioare sunt de două tipuri:

- ***Mucos (inel Schatzky, denumit și inelul B)***, frecvent, localizat la nivelul joncțiunii scuamo-columnare (**Fig. 32.19**). Se asociază cu istoric caracteristic de obstrucție esofagiană intermitentă.
- ***Muscular (inelul A)***, rar, localizat proximal de inelul mucos. Este acoperit de epiteliu scuamos și poate determina disfagie.

Tratamentul acestor inele constă de obicei în recomandări dietetice și liniștirea pacientului, uneori însă fiind necesară dilatarea. După o singură ședință de dilatare, 68% dintre pacienți cu inel Schatzky rămân asimptomatici după un an, 35% rămân asimptomatici după 2 ani, dar numai 11% rămân asimptomatici după 3 ani. Mulți dintre pacienți răspund la IPP orali, singuri sau asociați cu dilatare.

Stricturile esofagiene benigne

Strictura (stenoza) peptică (**Fig. 32.20**) secundară refluxului este cea mai frecventă strictură benignă (pentru tratament, vezi p. 1165). Stricturile esofagiene benigne apar, de asemenea, consecutiv ingestiei de corozive, radioterapiei, scleroterapiei varicelor esofagiene și după sondajul nazo-gastric prelungit. Disfagia se tratează de obicei prin dilatare endoscopică. Uneori poate fi necesară chirurgia.

Infecțiile esofagiene

Infecția esofagiană poate fi o cauză a deglutiției dureroase și este întâlnită în special la pacienți imunosupresați (ex. în curs de chimioterapie) sau tarați, precum și la pacienții cu sindrom de imunodeficiență dobândită (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome). Agentul etiologic poate fi:

- *Candida*
- herpes simplex
- citomegalovirus
- *Mycobacterium tuberculosis*.

Diagnosticul diferențial endoscopic este adeseori dificil, fiind evidențiate doar ulcerații întinse. În candidoză sunt frecvent prezente plăci albe caracteristice; candidoza orală nu este asociată întotdeauna. Diagnosticul infecției cu Candida poate fi confirmat prin examenul frotiului direct prelevat endoscopic, dar adeseori infecțiile sunt mixte, fiind necesare culturi și biopsii. Tuberculoza determină ulcerații profunde și asociază adenopatii mediastinale.

Tratament

Majoritatea pacienților aflați sub tratament cu doze mari de imunosupresoare sunt tratați profilactic pentru candidoză cu nistatin, fluconazol sau amfotericină. Pentru celelalte infecții, se recomandă tratamentul antifungic sau antiviral corespunzător.

Sindromul Mallory-Weiss

Este prezentat la pagina 1184.

Esofagita eozinofilică

Eozinofilele (care în mod obișnuit sunt absente în mucoasă la examenul microscopic) pot fi prezente în mucoasa esofagiană în câteva situații, între care esofagita eozinofilică (sau alergică) și BRGE.

Esofagita eozinofilică (**Fig. 32.21**) este tot mai frecvent recunoscută, dar patogeneza sa rămâne necunoscută. Pot fi consemnate antecedente personale sau familiale de afecțiuni alergice, precum alergia alimentară, eczema sau astmul bronșic.

Pacienții prezintă un lung istoric de disfagie, impactări de bol alimentar, „pirozis" și durere esofagiană determinate de inflamația esofagiană indusă de eozinofile. De obicei, este vorba de un pacient de sex masculin de rasă albă, cu vârsta medie la diagnostic de 35 de ani, dar în prezent esofagita eozinofilică devine tot mai frecventă și la copii.

Modificările endoscopice tipice includ aspectul brăzdat al mucoasei, pierderea desenului vascular determinată de îngroșarea mucoasei, plăci de exudat eozinofilic pe suprafața mucoasei, pliuri circulare proeminente; totodată însă, aspectul macroscopic al esofagului poate rămâne normal. Pot coexista esofagita de reflux și inelul Schatzky. Se recomandă biopsierea prin forceps a mucoasei esofagiene și examenul histologic pentru calculul numărului de eozinofile.

Infiltrarea eozinofilică a esofagului determinată de ***boala de reflux*** are un aspect microscopic diferit, cu mai puține eozinofile.

Tratament

Prima linie de tratament este reprezentată de steroizii topici, de exemplu fluticazonă spray administrată oral sau budesonid sirop. Dacă nu sunt eficace, pot fi utilizați steroizi sistemici sau dietele de eliminare (tratamentul dietetic este mai util la copii). O parte dintre pacienți răspund la IPP în absența BRGE. Uneori este necesară dilatarea, cu risc de perforație de 2%.

Perforația esofagiană

Perforația esofagiană apare cel mai frecvent în timpul procedurii de dilatare esofagiană și, foarte rar, în urma inserției unei sonde

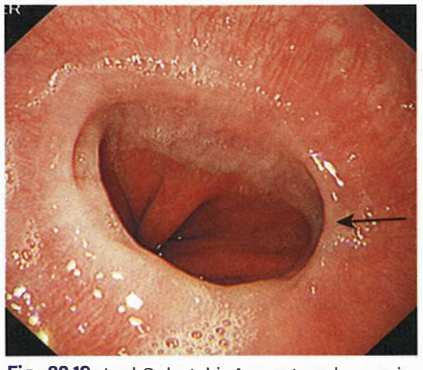


Fig. 32.19 Inel Schatzki. Aspect endoscopic.

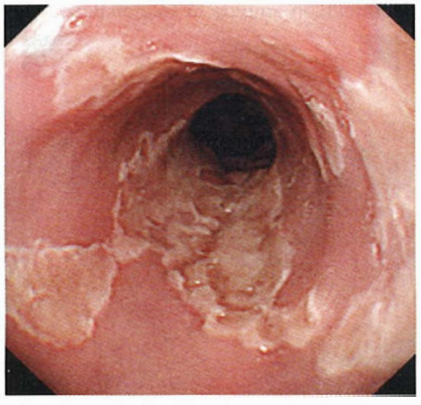


Fig. 32.20 Strictură esofagiană benignă peptică. Aspect endoscopic.

nazo-gastrice, a endoscopului sau a sondei de ecografie transesofagiană. Pacienții cu stricturi maligne, corozive sau post-radioterapie prezintă risc mai mare de perforație decât cei cu stricturi peptice benigne.

Tratament

Se efectuează de regulă prin plasarea unui stent esofagian expandabil acoperit care, în mod obișnuit, închide perforația. După 2–3 zile se efectuează un examen radiologic cu produs de contrast hidrosolubil pentru verificarea închiderii perforației.

Ruptura esofagiană

Ruptura esofagiană ***„spontană"*** survine în urma efortului violent de vărsătură (sindromul Boerhaave) și determină, în cazurile tipice, durere toracică severă și colaps. Diagnosticul poate fi dificil, întrucât simptomele clasice lipsesc la aproximativ o treime din cazuri, iar deseori prezentarea într-un serviciu medical este întârziată. Ruptura poate urma consumului de alcool. Radiografia toracică arată hidropneumotorax. Diagnosticul este stabilit prin examen radiologic și anume, prin tranzit esofagian cu produs de contrast hidrosolubil sau CT. Rata de mortalitate este de aproximativ 35%, fiind cea mai severă perforație de tub digestiv. Cel mai bun prognostic se asociază cu diagnosticul precoce și tratamentul chirurgical definitiv în primele 12 ore de la ruptură. Dacă intervenția se amână mai mult de 24 de ore, rata de mortalitate (chiar și după chirurgie) crește la peste 50%, iar după 48 de ore, la aproape 90%.

Tumorile esofagului

Cancerul esofagian

Reprezintă a șasea cea mai frecventă cauză de cancer în lume. Cancerul scuamos (cancerul cu celule scuamoase) dezvoltat în treimea medie reprezintă 40% dintre tumori, iar cel dezvoltat în treimea superioară, 15%. Adenocarcinoamele care se dezvoltă în treimea inferioară a esofagului și la nivelul cardiei reprezintă aproximativ 45% dintre tumori. Cancerul primar esofagian cu celule mici este extrem de rar.

Epidemiologie și etiologie

Carcinomul scuamos – cancerul cu celule scuamoase (epidermoid)

Variația geografică a incidenței este mai mare decât pentru oricare alt carcinom – frecvent chiar și pentru regiuni foarte apropiate una față de cealaltă. Carcinomul scuamos (CSC, cancerul cu celule scuamoase) este frecvent în Etiopia, China, Africa de Sud și de Est și zonele caspice ale Iranului. În contrast, rate scăzute prezintă Africa de Nord, Centrală și de Vest.

În Marea Britanie, incidența este de 5–10 la 100.000, iar CSC reprezintă 2,2% din toate bolile maligne. Incidența este în descreștere, în contrast cu cea a adenocarcinomului. CSC esofagian este mai frecvent la bărbați (2:1). Factorii de risc sunt prezentați în **Cadranul 32.14**.

Consumul excesiv de alcool crește riscul cancerului esofagian scuamos (epidermoid), în timp ce fumatul este asociat cu creșterea incidenței ambelor tipuri de cancer esofagian. Fumatul, obezitatea și consumul scăzut de fructe și legume sunt factori implicați în aproximativ 9 din 10 cazuri de cancer esofagian scuamos.

Dieta bogată în fibre, carotenoizi, folați, vitamina C și legume fără amidon scad probabil riscul de cancer esofagian, în timp ce dieta bogată în grăsimi saturate, colesterol și cereale rafinate se asociază cu creșterea riscului. Consumul de carne roșie și carne procesată se asociază cu risc crescut atât pentru CSC esofagian, cât și pentru adenocarcinom. Pe de altă parte, studii de tip caz-control din Italia, Elveția și Uruguay au arătat scăderea riscului de CSC esofagian asociată consumului de pește și carne albă.

Fig. 32.21 Esofagită eozinofilică.

Adenocarcinomul

Adenocarcinomul esofagian se dezvoltă din epiteliul columnar al esofagului inferior (vezi p. 1165). Incidența adenocarcinomului este în creștere în țările vestice industrializate. În prezent, reprezintă peste 70% din toate cazurile de cancer esofagian nou diagnosticate. Extensia unui adenocarcinom gastric subcardial către esofag se poate prezenta cu aceleași simptome. Simptomele de reflux în antecedente cresc riscul de până la 8 ori, iar riscul este proporțional cu severitatea acestora.

Tablou clinic

Cancerul esofagian apare în special la pacienții din grupa de vârstă 60–70 de ani. Disfagia este progresivă și invalidantă. Inițial, pacientul resimte dificultate la înghițirea solidelor, pentru ca în următoarele săptămâni să apară și disfagia pentru lichide. Durerea poate fi determinată de impactarea alimentelor, dar durerea persistentă este dată de infiltrarea/invazia structurilor adiacente.

Leziunea poate fi ulcerativă, proliferativă sau infiltrativă, cu extensie variabilă față de circumferința peretelui esofagian, până la a determina stenoza. Invazia directă a structurilor de vecinătate și metastazarea ganglionară sunt mai frecvente decât metastazele diseminate. Scăderea ponderală, determinată atât de disfagie, cât și de anorexie, este frecventă. Obstrucția esofagiană determină, în stadiile avansate, imposibilitatea înghițirii salivei, tuse și aspirație pulmonară.

Scăderea în greutate, anorexia și limfadenopatia sunt cele mai frecvente semne/simptome clinice.

Investigații

Diagnostic

- ***Endoscopia*** evidențiază tumora și permite biopsierea, oferind dovada histologică (**Fig. 32.22A**).
- ***Tranzitul baritat*** poate fi util când diagnosticul diferențial al disfagiei include tulburări de motilitate, precum acalazia (**Fig. 32.22B**).

Stadializare

Este utilizată stadializarea TNM (vezi p. 1179), similar celei utilizate pentru cancerul gastric. Invazia tumorii în peretele esofagian (T), afectarea tumorală ganglionară (N) și metastazele (M) definesc stadiile tumorii. Tumorile care se dezvoltă din esofagul cervical, toracic sau

Cadranul 32.14 Factorii de risc pentru cancerul esofagian

Carcinomul cu celule scuamoase	Adenocarcinomul
• Fumatul	• Pirozisul îndelungat
• Consumul excesiv de alcool	• Esofagul Barrett
• Sindromul Plummer-Vinson	• Fumatul
• Acalazia	• Obezitatea
• Stricturile corozive	• Cancerul de sân radiotratat
• Enteropatia glutenică (boala celiacă)	• Vârsta înaintată
• Cancerul de sân radiotratat	
• Tilozaa	

[a]Tiloza este o boală autosomal dominantă rară, în care apare hiperkeratoza palmelor și plantelor.

abdominal, inclusiv cele care se dezvoltă din porțiunea situată la 5 cm de joncțiunea eso-gastrică recunosc aceleași criterii de stadializare TNM, dar o reclasificare recentă face diferența între cancerul esofagian ***scuamos*** față de ***adenocarcinom***.

- ***Examenul CT*** toracic și abdominal superior evidențiază volumul tumorii, invazia locală, afectarea ganglionilor limfatici peritumorali locali și celiaci, precum și metastazele pulmonare sau cu altă localizare.
- ***Rezonanța magnetică nucleară (RMN)*** este echivalentă CT în stadializarea locală, dar nu la fel de bună pentru metastazele pulmonare.
- ***Ecoendoscopia*** are o rată de acuratețe de aproape 90% pentru determinarea profunzimii tumorii și infiltrării, respectiv de 80% pentru stadializarea afectării ganglionare. Este utilă în cazurile în care examenul CT nu a evidențiat deja un stadiu prea avansat pentru intervenția chirurgicală. Aspirația cu ac fin (FNA, fine-needle aspiration) a ganglionilor limfatici îmbunătățește acuratețea stadializării. Este necesară stadializarea T precisă, având în vedere că tumorile limitate la mucoasa superficială pot fi îndepărtate endoscopic (**Fig. 32.22C**).
- ***Laparoscopia*** cu scop diagnostic este utilă dacă tumora este localizată la nivelul cardiei, pentru a căuta eventualele metastaze peritoneale sau ganglionare.
- ***PET*** cu fluorodeoxiglucoză este utilizată în special pentru a confirma metastazele la distanță suspectate la examenul CT.

Tratament

Deși CSC și adenocarcinomul esofagian sunt entități diferite, cu biologie tumorală independentă, majoritatea studiilor nu prezintă datele separat. Astfel, influența histologiei asupra tratamentului este incertă și variază în lume.

Tratamentul depinde de vârsta, statusul de performanță al pacientului și de stadiul bolii; 40% din pacienți sunt încă în viață la 1 an de la diagnostic. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul 1 este 80% (T_1/T_2, N_0, M_0), pentru stadiul 2 de 30%, pentru stadiul 3 de 18% și pentru stadiul 4 de 4%. Aproximativ 70% dintre pacienți se prezintă în stadiul 3 sau mai mult, astfel încât supraviețuirea globală este 40% la 1 an și 15% la 5 ani. Managementul trebuie condus de o echipă multidisciplinară care să includă gastroenterologi, chirurgi specializați în chirurgia tubului digestiv superior, oncologi, specialiști în îngrijiri paliative, nutriționiști.

- ***Chirurgia*** oferă cea mai mare șansă de vindecare, dar trebuie recurs la aceasta când imagistica (vezi mai sus) a arătat că tumora nu a depășit peretele esofagian. Mai puțin de 40% din pacienți sunt potențial rezecabili în momentul prezentării. Pacienții trebuie evaluați riguros preoperator, în special din punctul de vedere al statusului de performanță (vezi p. 1179), iar intervenția chirurgicală trebuie efectuată în unități specializate desemnate. Rezultatele nesatisfăcătoare ale chirurgiei ca monoterapie au schimbat optica, aceasta fiind în prezent mai frecvent utilizată în asociere cu tratamentul neo-adjuvant (preoperator) și, respectiv, adjuvant (postoperator). Rolul chirurgiei în CSC esofagian precoce este mai puțin clar. După cum s-a menționat, rezecția mucosală endoscopică ar putea fi aplicată în stadiul mucosal precoce.
- ***Chimioradioterapia preoperatorie („neo-adjuvantă")*** poate oferi beneficii pacienților în stadiile 2b și 3, anumite studii con-

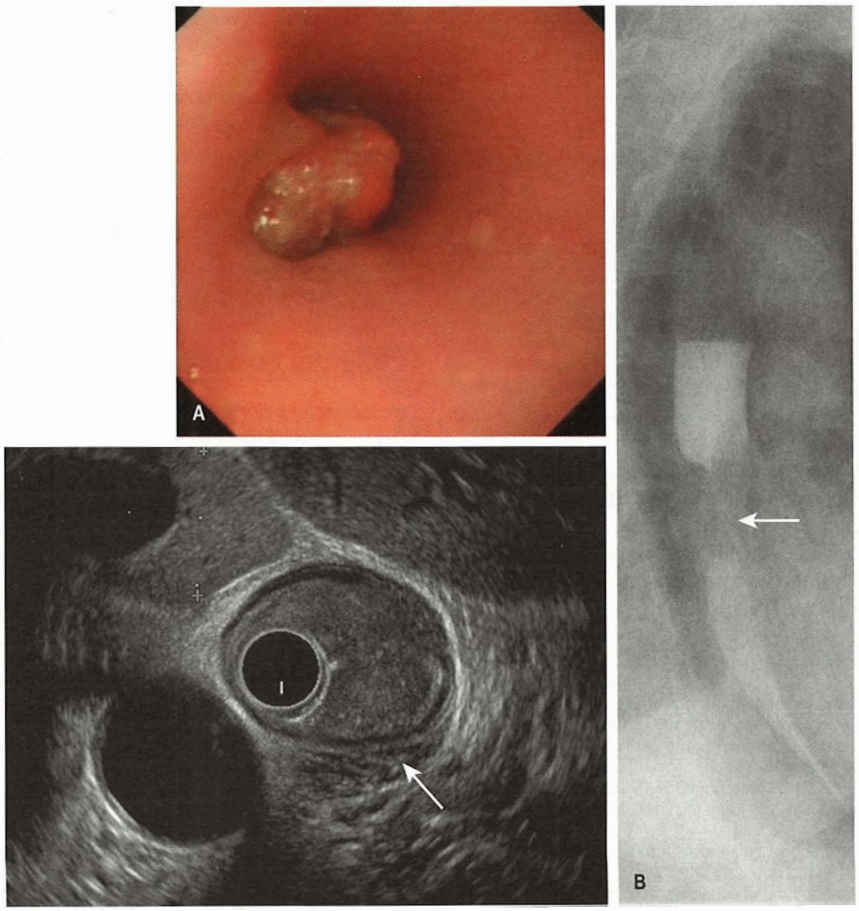


Fig. 32.22 Carcinom esofagian. (A) Imagine endoscopică. (B) Tranzit baritat arătând o stenoză strânsă la nivelul esofagului mijlociu (săgeată) determinată de un cancer esofagian. (C) Ecoendoscopie. Cercurile concentrice centrale reprezintă sonda. Săgeata indică o întrerupere a stratului muscular și masa de țesut tumoral.

semnând prelungirea supraviețuirii. În SUA, chimioradioterapia neo-adjuvantă este preferată față de chimioterapia adjuvantă în monoterapie, care este în schimb preferată în UK.

- ***Tratamentul paliativ*** este deseori singura variantă realistă. Dilatarea aduce beneficiu pe termen scurt, iar riscul de perforație este mai mare decât pentru stricturile benigne. Dilatarea endoscopică combinată cu laser sau brahiterapie (vezi p. 115) oferă o permeabilitate a lumenului pentru un timp mai îndelungat și are rezultate la fel de bune sau chiar mai bune decât protezarea. Inserția unei proteze metalice expandabile permite alimentarea cu lichide și semisolide.
- ***Chimioradioterapia*** ca monoterapie este uneori utilizată, dar exceptând CSC în stadiul precoce, nu există dovezi certe ale beneficiului.
- ***Suportul nutrițional,*** precum și suportul acordat pacientului și familiei, sunt extrem de importante.

Alte tumori esofagiene

Cele mai multe sunt rare. ***Tumorile gastrointestinale stromale*** (vezi p. 124) și ***leiomioamele*** (ambele, tumori submucoase) sunt de obicei descoperite incidental; 10% determină disfagie sau hemoragie. Rezecția chirurgicală se efectuează pentru tumorile simptomatice sau care depășesc 3 cm, care prezintă risc mai mare de malignitate. Tumorile mici, benigne, sunt relativ frecvente și de cele mai multe ori nu necesită tratament.

Sarcomul Kaposi poate apărea la nivelul esofagului, cavității bucale (vezi p. 1448) și hipofaringelui la pacienții cu AIDS.

Tulburări esofagiene funcționale

Criteriile de diagnostic se bazează în principal pe simptomele compatibile. Totuși, este necesară excluderea refluxului gastroesofagian și a esofagitei eozinofilice (vezi p. 1170).

Globusul

Se prezintă ca:

- senzație persistentă sau intermitentă de nod sau corp străin în gât
- apariția senzației descrise între mese
- absența disfagiei sau a durerii la deglutiție (odinofagie).

Tratamentul constă în explicarea bolii, liniștirea bolnavului și tratament anti-reflux. Pot fi încercate antidepresive.

Durerea toracică funcțională de cauză presupusă esofagiană

Aceasta se caracterizează prin episoade de durere toracică pe linia mediană, fără caracter de arsură, care pot avea origine esofagiană și apar în absența unei cauze cardiace, refluxului gastroesofagian sau acalaziei.

Mai mult de jumătate dintre pacienți răspund la tratament antisecretor gastric în doze mari în prima săptămână; o parte din pacienți răspund la nitrați și blocanți ai canalelor de calciu.

Tratamentul cu antidepresive, ex. amitriptilina sau cu inhibitorul selectiv ai recaptării serotoninei (ISRS) – citalopram, s-a dovedit eficient.

Lecturi suplimentare

Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–1648.

Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365:1375–1383.

Kahrilas PJ, McColl K, Fox M et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1058–1064.

NICE. Gastro-oesophageal refleux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. *Clinical guideline 184, 2014 (updated 2019).* https://www.nice.org.uk/guidance/CG184.

Pophali P, Halland M. Barrett's oesophagus: diagnosis and management. *BMJ* 2016; 353:i2373.

Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011; 60:869–876.

Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014: 371: 2499–2509.

Werner VB, Hakanson B, Martinek et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2019 381;2219–2229.

STOMACUL ȘI DUODENUL

Gastrita și gastropatia

„Gastrita" reprezintă inflamația asociată agresiunii mucoasei gastrice (termenul este adesea folosit în mod vag de către endoscopiști pentru a descrie „hiperemia" sau „congestia"), iar ***„gastropatia"*** indică deteriorarea și regenerarea celulelor epiteliale, în absența inflamației.

Gastrita

Au fost propuse mai multe clasificări ale gastritelor (ex. clasificarea Sydney), dar există diverse controverse în acest sens din cauza lipsei corelației dintre aspectul endoscopic și cel histologic. Infecția cu *H. pylori* reprezintă cea mai frecventă cauză de gastrită, gastrita autoimună fiind observată în 5% dintre cazuri; alte cauze includ infecțiile virale (ex. citomegalovirus și herpes simplex), refluxul duodenogastric și cauze specifice, ex. boala Crohn, mai frecventă la copii decât la adulți. Inflamația cronică, în special cea indusă de infecția cu *H. pylori*, poate duce la metaplazia intestinală a mucoasei gastrice, o stare precursoare cancerului gastric. Rolul screeningului pentru acești pacienți este incert.

Gastrita autoimună

Aceasta afectează fundul și corpul stomacului (pangastrita), ceea ce duce la gastrită atrofică și pierderea celulelor parietale, cu aclorhidrie și deficit de factor intrinsec care determină apariția sindromului clinic al „anemiei pernicioase" (vezi p. 334). Metaplazia, de obicei de tip intestinal, apare aproape întotdeauna în contextul gastritei atrofice. Autoanticorpii îndreptați împotriva celulelor parietale gastrice sunt frecvenți, dar nespecifici; anticorpii anti-factor intrinsec sunt mai rari, dar mai specifici (vezi p. 334).

Gastropatia

Gastropatia este de obicei cauzată de agenți iritanți (medicamente, antiinflamatoare nesteroidiene – AINS și alcool), reflux biliar și congestie cronică. Gastropatia acută erozivă/hemoragică poate fi observată și după situații de stres sever (ulcere de stres); secundar arsurilor (ulcerul Curling), traumatismelor, șocului sau insuficienței renale; și, de asemenea, în hipertensiunea portală (numită gastropatie portal hipertensivă). Mecanismul care stă la baza acestor ulcere este necunoscut, dar poate fi implicată o modificare a fluxului sanguin al mucoasei.

Infecția cu *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori este o bacterie cu dezvoltare lentă, formă spiralată, Gram-negativă, flagelată, producătoare de uree (**Fig. 32.23**), care joacă un rol major în apariția gastritei și ulcerului peptic. Aceasta colonizează stratul de mucus de la nivelul antrului gastric, dar poate fi găsită și la nivelul duodenului în zonele de metaplazie gastrică. *H. pylori* se găsește în cantități importante sub stratul de mucus de la nivelul criptelor gastrice, unde aderă în mod specific la celulele epiteliale gastrice. Este protejată de secreția gastrică acidă prin intermediul stratului de mucus juxtamucozal care reține bicarbonatul secretat de celulele antrale și amoniacul produs de ureaza bacteriană.

Epidemiologie

Prevalența infecției cu *H. pylori* este ridicată în țările în curs de dezvoltare (80–90% din populație) și mult mai mică (20–50%) în țările dezvoltate. Cea mai mare rată a infecției se găsește în grupurile cu status socio-economic scăzut. Infecția este dobândită de obicei în perioada copilăriei; deși calea de transmitere exactă este incertă, aceasta poate fi fecal-orală sau oral-orală. Incidența crește odată cu vârsta, probabil datorită dobândirii în copilărie, atunci când igiena este mai redusă (efect de cohortă), mai degrabă decât infectării în perioada de adult, care reprezintă, cel mai probabil, mult sub 1% pe an în țările dezvoltate.

Patogeneză

Mecanismele patogenice sunt incomplet elucidate, iar majoritatea populației care dobândește o infecție cu *H. pylori* va rămâne asimptomatică de-a lungul vieții. *H. pylori* este bine adaptat mediului gastric, colonizează exclusiv epiteliul gastric și trăiește la nivelul stratului de mucus sau sub acesta. *H. pylori* aderă prin intermediul unor molecule de adeziune, inclusiv BabA, care se leagă de antigenul Lewis exprimat pe suprafața celulelor mucoasei gastrice și provoacă gastrită la toți subiecții infectați. Deteriorarea celulei epiteliale gastrice este cauzată de eliberarea enzimelor și de inducerea apoptozei prin legarea la moleculele din complexul major de histocompatibilitate (MHC, major histocompatibility complex) clasa II. Producția de urează permite conversia ureei în amoniu și clorură, cu efect citotoxic direct. Ulcerele apar cel mai frecvent atunci când tulpina infecțioasă exprimă genele *CagA* (cytotoxic-associated protein) și *VacA* (vacuolating toxin), secundar unui răspuns inflamator și imun mai pronunțat. Expresia *CagA* și *VacA* este asociată cu o sinteză mai pronunțată a interleukinei 8 (IL-8), un mediator puternic al inflamației gastrice. Se consideră că factorii genetici ai gazdei sunt de asemenea implicați; de exemplu, polimorfismele care duc la creșterea nivelului de IL-1β sunt asociate cu gastrită atrofică și cancer.

Consecințele infecției cu *H. pylori*

- Inflamație (gastrită antrală și metaplazie intestinală a mucoasei gastrice).
- Ulcer peptic (duodenal și gastric).
- Cancer gastric (vezi p. 1178).

Gastrita antrală

Gastrita antrală reprezintă o consecință obișnuită a infecției cu *H. pylori*. În mod normal, aceasta este asimptomatică, deși pacienții fără boală ulceroasă prezintă uneori ameliorarea simptomatologiei dispeptice după terapia de eradicarea a infecției cu *Helicobacter pylori*. Gastrita cronică antrală determină hipergastrinemie din cauza eliberării gastrinei din celulele G antrale. Creșterea ulterioară a producției de acid este de obicei asimptomatică, dar poate duce la apariția de ulcerații duodenale.

Ulcerul duodenal

Prevalența infecției cu *H. pylori* la pacienții cu ulcere duodenale (UD; **Fig. 32.24A**) este în scădere, în prezent în țările dezvoltate ea având o valoare cuprinsă între 50% și 75%, în timp ce ulcerele duodenale erau cândva rare în absența infecției cu H. pylori. Acest fapt a fost atribuit unei scăderi a prevalenței bacteriei și creșterii consumului de AINS. Eradicarea infecției favorizează vindecarea ulcerului și scade incidența recurenței.

Mecanismul precis al ulcerațiilor duodenale nu este clar, deoarece doar 15% dintre pacienții infectați cu *H. pylori* (50–60% din populația adultă din întreaga lume) dezvoltă ulcere duodenale. Factorii care au fost implicați includ secreția crescută de gastrină, fumatul, virulența bacteriană și susceptibilitatea genetică.

Ulcerul gastric

Ulcerele gastrice (UG; vezi **Fig. 32.24B**) sunt asociate cu o gastrită care afectează corpul, precum și antrul gastric (pangastrita), determină pierderea de celule parietale și reducerea producției de acid. Ulcerele se consideră că apar din cauza reducerii rezistenței mucoasei gastrice, ca urmare a sintezei de citokine cauzată de infecție sau poate din cauza modificărilor mucusului gastric.

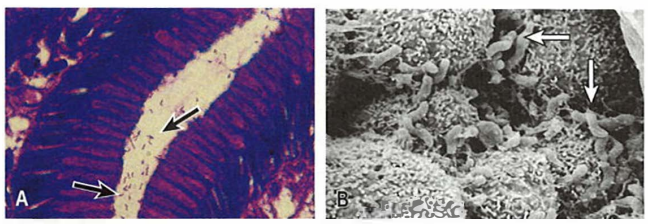


Fig. 32.23 *Helicobacter pylori.* (A) Microorganismele (săgeți) sunt evidențiate la nivelul mucoasei gastrice (colorația cresyl violet – modificată Giemsa). (B) Microscopie electronică cu baleiaj, evidențiind forma spiralată a bacteriei (săgeți). *(A, prin amabilitatea Dr Alan Phillips, Department of Paediatric Gastroenterology, Royal Free Hospital.)*

Boala ulceroasă peptică

Ulcerul peptic constă dintr-o pierdere de substanță de la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale care depășește în profunzime muscularis mucosae; se descrie o bază fibroasă și o creștere a numărului celulelor inflamatorii. În schimb, ***eroziunile***, reprezintă pierderi de substanță limitate la mucoasă. UD se găsesc cel mai frecvent la nivelul primei porțiuni a duodenului; mucoasa din jur apare congestionată, edemațiată, sângerândă sau friabilă (duodenită). UG sunt cel mai frecvent observate pe mica curbură, în apropierea unghiului gastric, dar pot fi localizate în orice parte a stomacului.

Epidemiologia bolii ulceroase peptice

UD afectează aproximativ 10% din populația adultă și sunt de 2–3 ori mai frecvente decât UG.

Se constată o tendință de scădere rapidă a ratei de apariție a ulcerului peptic pentru populația masculină de vârstă tânără și o creștere pentru persoanele în vârstă, în special în cazul femeilor. Atât UD, cât și UG sunt frecvente la vârstnici. Există o variație geografică considerabilă, boala ulceroasă peptică fiind mai răspândită în țările în curs de dezvoltare, în legătură cu o rată mai ridicată a infecției cu *H. pylori*. În țările dezvoltate crește procentul de ulcere peptice induse de AINS, în timp ce prevalența infecției cu *H. pylori* este în scădere.

Tabloul clinic al bolii ulceroase peptice

Manifestarea clinică specifică ulcerului peptic este durerea epigastrică recurentă, descrisă ca având caracter de arsură. S-a demonstrat că atunci când un pacient indică cu un singur deget spre epigastru ca sediu al durerii, acest lucru este puternic sugestiv pentru boala ulceroasă peptică. Comportamentul durerii în relație cu alimentația este variabil și, în ansamblu, nu ajută la diagnostic. Durerea din UD apare în mod clasic în timpul nopții (dar poate apărea și ziua) și este mai severă dacă, în același timp, pacientului îi este foame, dar acest lucru nu este un argument de încredere. Durerea, atât din UG, cât și cea din UD poate fi ameliorată de medicația antiacidă.

Senzația de greață poate însoți durerea; vărsăturile sunt rare, dar pot ameliora durerea. Anorexia și pierderea în greutate pot să apară, în special în cazul UG. Durerea persistentă și severă sugerează complicații, cum ar fi penetrarea în alte organe. Durerea cu iradiere posterioară sugerează un ulcer penetrant posterior. Ulcerele severe poate fi uneori asimptomatice, existând numeroși pacienți care se prezintă la medic cu ocazia apariției unor complicații, precum hemoragia digestivă superioară sau perforația cu peritonită secundară, fără să fi prezentat anterior simptome specifice bolii ulceroase.

Netratate, simptomele unui UD se manifestă prin recăderi și remisiuni spontane. Istoria naturală a bolii se caracterizează prin remisia simptomatologiei după mai mulți ani, datorită apariției gastritei atrofice și scăderii secreției de acid.

Sensibilitatea epigastrică la palpare este frecventă, atât în sindromul dispeptic de tip ulceros, cât și în cel non-ulceros.

Diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori*

Diagnosticul infecției cu *H. pylori* este necesar dacă medicul intenționează să trateze un rezultat pozitiv. Acest lucru se aplică de obicei în cazul pacienților cu boală ulceroasă peptică activă sau în antecedente,

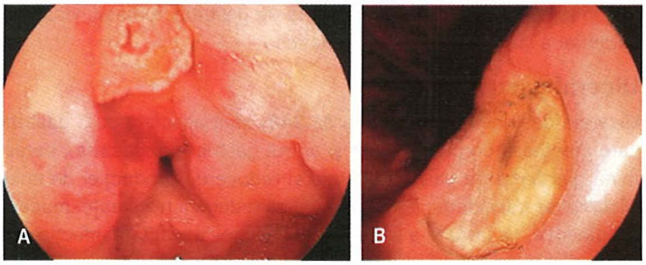


Fig. 32.24 Aspecte endoscopice în infecția cu *Helicobacter pylori*. (A) Ulcer duodenal cu inflamația pliurilor mucoasei duodenale. (B) Ulcer gastric benign.

pacienților diagnosticați cu limfom gastric cu țesutut limfoid asociat mucoasei (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) sau pentru a „testa și trata" pacienții cu sindrom dispeptic cu vârsta sub 55 de ani, în absența unor semne de alarmă (pierdere în greutate, anemie, disfagie, vărsături sau istoric familial de cancer gastro-intestinal). ***Examenul obiectiv*** este, de obicei, nefolositor.

Metode non-invazive

- ***Testele serologice*** detectează anticorpii de tip IgG și prezintă o sensibilitate de 90% și specificitate de 83%. Acestea au fost utilizate pentru diagnostic și în studii epidemiologice. Reducerea titrului anticorpilor de tip IgG cu o valoare de 50% poate dura până la 1 an după terapia de eradicare și, prin urmare, aceștia nu sunt utili pentru confirmarea eradicării sau prezenței unei infecții actuale. Anticorpii pot fi găsiți și în salivă, dar testele nu sunt la fel de sensibile sau specifice în comparație cu serologia.
- ***Testul respirator cu uree marcată cu ^{13}C (^{13}C-Urea breath test)*** (**Fig. 32.25**) este un test de încredere pentru diagnosticul infecției cu H. pylori și poate fi utilizat ca test de screening. Măsurarea concentrației de $^{13}CO_2$ în aerul expirat după ingerarea de uree marcată cu ^{13}C necesită utilizarea unui spectrometru de masă. Testul are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 96%, dar sensibilitatea poate fi îmbunătățită asigurându-ne că pacientul nu a consumat antibiotice în ultimele 4 săptămâni anterior testului și nici inhibitori ai pompei de protoni (IPP) în ultimele 2 săptămâni.
- ***Dozarea antigenului fecal*** *H. pylori* a depășit testele respiratorii ca metodă folosită pentru a determina statusul infecției cu *H. pylori*. În prezent este disponibil pe scară largă un test imunologic specific, care folosește anticorpi monoclonali pentru detectarea calitativă a antigenului *H. pylori*. Sensibilitatea testului este de 97,6%, iar specificitatea de 96%. Testul este util pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori* și pentru monitorizarea eficacității terapiei de eradicare. Înaintea efectuării testului, pacienții ar trebui să întrerupă terapia cu IPP timp de 2 săptămâni, dar pot continua cu blocanții receptorilor H_2. Au fost dezvoltate noi teste pentru detectarea antigenului *H. pylori* în scaun care pot fi efectuate direct în cadrul secției clinice, deși în prezent sensibilitatea și specificitatea acestora nu sunt la fel de bune ca ale celor efectuate în laborator.

Metode invazive (necesită examen endoscopic pentru prelevare)

- ***Testul rapid pentru activitatea ureazică din proba bioptică de mucoasă gastrică (campylobacter-like organism - CLO test).*** Biopsiile gastrice, de obicei prelevate din mucoasa gastrică antrală, cu excepția cazului în care este necesar un material suplimentar pentru a exclude migrația proximală, sunt adăugate într-un mediu lichid sau pe suprafața unui mediu solid ce conține uree și roșu fenol. Dacă *H. pylori* este prezent, enzima ureazică pe care o produc bacteriile catalizează hidrolizarea ureei pentru a produce amoniac, ceea ce determină creșterea pH-ului soluției și conduce la o schimbare rapidă a culorii (de la galben la roșu). Acest lucru permite stabilirea statusului infecției cu *H. pylori* înainte ca pacientul să părăsească sala de endoscopie. Testul poate fi fals negativ dacă pacienții se află sub tratament cu IPP sau antibiotice la momentul examinării.

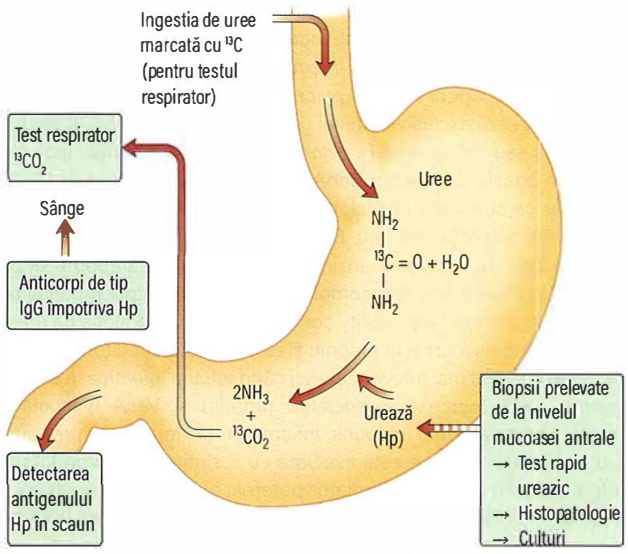


Fig. 32.25 Metabolizarea ureei de către *Helicobacter pylori* (Hp). Sunt prezentate diferitele teste disponibile pentru detectarea *H. pylori*.

- ***Examenul histopatologic al biopsiilor prelevate din mucoasa gastrică.*** *H. pylori* poate fi evidențiată microscopic pe frotiuri colorate Giemsa, executate din prelevate de la nivelul mucoasei gastrice obținute în timpul examinării endoscopice. Sensibilitatea este redusă dacă pacientul se află în tratament cu IPP, dar mai puțin influențată decât în cazul testului cu ureză. Sensibilitatea poate fi îmbunătățită prin metode imunohistochimice folosind un anticorp anti-*H. pylori*.
- ***Realizarea de culturi.*** Biopsiile obținute pot fi cultivate pe un mediu special, situație care permite și testarea in vitro a sensibilității bacteriei la diverse antibiotice. Această tehnică este folosită de obicei pentru pacienții cu infecție cu *H. pylori* refractară la terapia standard de eradicare, pentru a identifica regimul antibiotic adecvat; această metodă nu este utilizată de rutină.

Investigarea pacientului suspect de boală ulceroasă peptică

- ***Pacienții cu vârsta sub 55 de ani***, cu simptome tipice ale bolii ulceroase peptice, care au fost testați pozitiv pentru infecția cu *H. pylori*, pot începe terapia de eradicare fără a fi necesare alte investigații.
- ***Pacienții mai în vârstă*** necesită diagnostic endoscopic (vezi **Fig. 13.24**) și excluderea unui posibil cancer. Toate ulcerele gastrice trebuie biopsiate pentru a exclude un process malign și trebuie reevaluate endoscopic pentru a verifica vindecarea completă.
- Toți pacienții cu semne și simptome „de alarmă" necesită evaluare endoscopică:
  - anemie feriprivă
  - pierdere involuntară din greutate
  - anorexie
  - hematemeză sau melenă
  - vărsături persistente
  - decelarea unei formațiuni palpabile la nivelul epigastrului.

Tratament

Terapia de eradicare

Ghidurile actuale recomandă ca toți pacienții cu ulcer duodenal sau gastric să beneficieze de terapia de eradiare a infecției cu *H. pylori*, dacă bacteria este prezentă. Există însă numeroși pacienți care

prezintă o infecție cu *H. pylori*, dar nu asociază UG sau UD. În acest context, există controverse dacă acești pacienți ar trebui să urmeze terapia de eradicare.

Creșterea prevalenței bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE, GORD – gastro-oesophageal reflux disease) și a adenocarcinomului esofagului inferior în ultimii ani rămâne încă fără explicație, dar au fost formulate unele idei ca fiind posibil legată de eradicarea *H. pylori*; acest lucru pare puțin probabil, dar nu poate fi respins.

În funcție de rezistența regională la medicamentele cu acțiune antibacteriană, terapiile standard de eradicare din țările dezvoltate au succes la aproximativ 90% dintre pacienți. Re-infecția este foarte neobișnuită (1%) în țările dezvoltate. În țările în curs de dezvoltare, re-infecția este mai frecventă, complianța la tratament poate fi redusă și rezistența la metronidazol este ridicată (>50%, deoarece medicamentul este frecvent utilizat pentru infecții parazitare), astfel că terapia de eradicare eșuează frecvent.

Există mai multe regimuri terapeutice de eradicare, dar toate trebuie să țină cont de faptul că:

- Buna complianță la tratament este esențială.
- Există o incidență ridicată a rezistenței la metronidazol și claritromicină, în special în anumite populații. Rezistența la claritromicină s-a dublat în Europa în ultimul deceniu.
- Metronidazolul administrat per os are reacții adverse frecvente.
- Subcitratul de bismut este neplăcut de ingerat, chiar și sub formă de tablete.

Metronidazolul, claritromicina, amoxicilina, tetraciclina și bismutul sunt agenții cei mai utilizați. Rezistența la amoxicilină (1–2%) și tetraciclină (<1%) este scăzută, cu excepția țărilor în care acestea sunt disponibile fără prescripție medicală, unde rezistența poate depăși 50%. Chinolonele (cum ar fi ciprofloxacina), furazolidona și rifabutina sunt de asemenea utilizate atunci când regimurile standard au eșuat („terapia de salvare"). Niciunul dintre aceste medicamente nu este eficient singur; regimurile de eradicare includ, de regulă, două antibiotice, administrate împreună cu o doză dublă de IPP care să suprime puternic secreția gastrică acidă. Terapia cvadruplă care conține bismut este recomandată ca tratament de primă linie din cauza creșterii rezistenței la claritromicină; tripla terapia standard de eradicare pe bază de claritromicină nu mai reprezintă tratamentul de primă intenție în zonele în care rezistența este crescută.

Exemple de regimuri terapeutice

- Omeprazol 20 mg + Claritromicină 500 mg și Amoxicilină 1 g – toate administrate de două ori pe zi.
- Omeprazol 20 mg + Metronidazol 400 mg și Claritromicină 500 mg – toate administrate de două ori pe zi.

Aceste medicamente trebuie administrate timp de 7 sau 14 zile. Tratamentul pe o perioadă de două săptămâni crește rata de eradicare a infecției, dar efectele adverse pot reduce complianța.

În caz de ***eșec al terapiei de eradicare*** și în regiunile cu rezistență la claritromicină, sunt utilizate subcitratul de bismut (120 mg de 4 ori pe zi), metronidazolul (400 mg de 3 ori pe zi), tetraciclina (500 mg de 4 ori pe zi) și un IPP (20–40 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile. Terapia de tip secvențial este, de asemenea, utilizată în astfel de cazuri (5 zile de IPP și amoxicilină, urmate de o perioadă de 5 zile de IPP cu claritromicină și tinidazol). Odată cu creșterea rezistenței la claritromicină, mulți clinicieni utilizează această terapie cvadruplă pentru tratamentul inițial.

Terapia prelungită cu IPP după o cură de 7 zile de triplă terapie pe bază de IPP nu este necesară pentru vindecarea ulcerului la majoritatea pacienților infectați cu *H. pylori*. Eficiența tratamentului pentru ulcerul duodenal necomplicat trebuie evaluată simptomatic. Dacă simptomele persistă, trebuie efectuate testele respiratorii sau dozarea antigenului fecal pentru a verifica eradicarea *H. pylori* (în absența terapiei cu IPP).

Pacienții cu risc de sângerare sau cei care prezintă complicații, precum hemoragia digestivă superioară sau perforația, ar trebui să efectueze întotdeauna un test respirator cu uree marcată cu ^{13}C sau dozarea antigenului fecal *H. pylori* la 6 săptămâni de la sfârșitul tratamentului, pentru a fi siguri că terapia de eradicare a avut succes. Administrarea de IPP pe termen lung poate fi necesară în cazul în care o nouă sângerare ar putea fi fatală.

Măsuri generale

Renunțarea la fumat este întotdeauna recomandată, întrucât fumatul încetinește procesul de vindecare al mucoasei.

Pacienții cu ulcere gastrice trebuie reevaluați endoscopic de rutină la 6 săptămâni, pentru a confirma vindecarea mucoasei și a exclude un cancer gastric subiacent. Poate fi necesară repetarea biopsiilor gastrice.

Complicațiile bolii ulceroase peptice

Hemoragia

Vezi pagina 1181.

Perforația

Frecvența perforației ulcerelor peptice este în scădere, parțial datorită eficienței terapiei medicale. UD perforează mai frecvent decât UG, de obicei în cavitatea peritoneală; poate avea loc și perforația în bursa omentală. Tratamentul detaliat al perforației este descris la pagina 1222. Chirurgia laparoscopică este de obicei aleasă pentru a închide perforația și a drena cavitatea abdominală. Tratamentul conservator, constând în utilizarea sondei de aspirație nazogastrică, administrarea de fluide intravenoase și antibiotice este folosit ocazional la pacienții vârstnici și la cei tarați.

Insuficiența evacuatorie gastrică

Obstrucția poate fi pre-pilorică, pilorică sau duodenală. Obstrucția apare fie pentru că există un ulcer activ cu edem înconjurător, fie pentru că vindecarea unui ulcer s-a realizat cu formarea unei cicatrici. Cu toate acestea, obstrucția datorată bolii ulceroase peptice și a proceselor maligne gastrice sunt actual rar întâlnite; boala Crohn sau compresia extrinsecă exercitată de un carcinom pancreatic reprezintă cauze mai frecvente. Stenoza pilorică hipertrofică a adultului este o cauză foarte rară.

Obstrucția orificiului de evacuare al stomacului determină acumularea la acest nivel a sucului gastric, lichidelor și alimentelor ingerate, dând naștere principalului simptom reprezentat de vărsătură, de obicei în absența durerii, deoarece durerea caracteristică sindromului ulceros a diminuat ca urmare a vindecării leziunii ulceroase.

Vărsăturile sunt rare, în jet și cu volum crescut; acestea conțin resturi alimentare din prânzurile ingerate anterior. La examinarea abdomenului poate fi obiectivat clapotajul à jeun. Diagnosticul se stabilește prin endoscopie, dar poate fi suspectat în funcție de natura vărsăturilor; în schimb, vărsăturile psihogene sunt frecvente, au volum mic și sunt de obicei zgomotoase.

Vărsăturile severe sau persistente determină pierderea de acid din stomac, conducând la apariția unei alcaloze metabolice hipokaliemice (vezi p. 201). Vărsăturile se remit adesea sub tratament de reechilibrare hidro-electrolitică, drenaj gastric cu ajutorul sondei de aspirație nazogastrică și terapie antisecretorie energică. Dilatarea endoscopică a regiunii pilorice precum și montarea unui stent la acest nivel pot fi utile, iar în ansamblu, 70% dintre pacienți pot fi tratați fără a fi necesară intervenția chirurgicală.

Tratamentul chirurgical și consecințele sale pe termen lung

Cândva principala modalitate de tratament, chirurgia este folosită astăzi pentru boala ulceroasă peptică numai în cazul dezvoltării unor complicații precum:

- hemoragia recurentă ce nu poate fi controlată prin alte mijloace
- perforația, care este suturată.

Alte proceduri precum gastrectomia sau vagotomia nu mai sunt necesare.

În trecut, se efectuau două tipuri de intervenții chirurgicale: gastrectomie parțială sau vagotomie. Cea din urmă consta fie dintr-o vagotomie tronculară cu piloroplastie sau gastro-jejunostomie, fie dintr-o

vagotomie extrem de selectivă sau vagotomie gastrică proximală, care nu necesită asocierea unui procedeu de ocolire.

Complicațiile pe termen lung ale intervenției chirurgicale, care sunt încă observate ocazional, includ:

- ***Ulcerul recurent.*** În acest caz este necesară verificarea prezenței infecției cu H. pylori; excluderea sindromului Zollinger-Ellison (vezi p. 1336). Un process malign trebuie exclus în toate cazurile.
- ***Sindromul dumping.*** Acest termen descrie un ansamblu de semne și simptome (ex. greață și distensie epigastrică asociate cu transpirații, senzație de slăbiciune/leșin și palpitații) care apar la pacienții cu gastrectomie parțială și gastro-jejunoanastomoză. Se datorează evacuării rapide („dumping") a conținutului gastric în jejun, ceea ce determină un influx rapid de lichide din volumul plasmatic pentru a dilua conținutul jejunal hiperton, urmat de scăderea volumului sanguin circulant. Simptomele sunt de obicei ușoare și pacienții se adaptează la ele. Rareori pot exista probleme pe termen lung, iar în acest caz, simptomele au de obicei o cauză funcțională. De asemenea, poate apărea hipoglicemia.
- ***Diareea.*** Aceasta a fost observată în principal după vagotomie. Episoade severe recurente au fost întâlnite la aproximativ 1% dintre pacienți. Antidiareicele reprezintă tratamentul obișnuit.
- ***Complicații nutriționale.*** Pe termen lung, aproape orice intervenție chirurgicală la nivel gastric, dar în special gastrectomia, poate fi urmată de:
  - carență de fier, din cauza absorbției reduse
  - deficit de folați, de obicei din cauza aportului deficitar
  - carență de vitamina B12, secundară deficitului de factor intrinsec
  - pierdere din greutate, de obicei din cauza aportului alimentar redus.

Alte afecțiuni asociate infecției cu H. pylori

- ***Adenocarcinomul gastric.*** Incidența cancerului gastric distal (dar nu și a celui proximal) este direct proporțională cu cea a infecției cu *H. pylori* în țările cu o incidență ridicată a cancerului gastric. Studiile serologice arată că persoanele infectate cu *H. pylori* au o incidență mai mare a carcinomului gastric distal (vezi p. 1178).
- ***Limfomul gastric cu celule B.*** Peste 70% dintre pacienții cu limfoame gastrice cu celule B (MALT) prezintă infecție cu *H. pylori.* S-a dovedit că gastrita cronică cu *H. pylori* conține celula B clonală care până la urmă dă naștere limfomului MALT (vezi p. 1180).

Antiinflamatoarele nesteroidiene, Helicobater pylori și boala ulceroasă

Aspirina și alte AINS inhibă secreția de prostaglandine la nivel local și sistemic prin blocarea căii ciclooxigenazei (COX, cyclo-oxygenase), ceea ce duce la deteriorarea mucoasei gastrice. Cicloxigenaza există sub două forme principale: COX-1, enzima constitutivă; și COX-2, indusă prin stimularea citokinelor la nivelul zonelor inflamatorii. Inhibitorii specifici COX-2 au un efect mai mic asupra enzimei COX-1 din mucoasa gastrică; aceștia pot produce leziuni ale mucoasei gastrice, dar mai puțin decât în cazul altor AINS convenționale. Utilizarea lor este limitată de riscul de apariție al reacțiilor adverse cardiovasculare.

Aproximativ 50% dintre pacienții care consumă în mod regulat AINS vor dezvolta leziuni ale mucoasei gastrice și aproximativ 30% vor prezenta ulcere la evaluarea endoscopică. Doar o mică parte dintre pacienți prezintă însă simptome (aproximativ 5%) și doar 1–2% dezvoltă o complicație majoră, adică hemoragie gastrointestinală sau perforație. Din cauza numărului mare de pacienți aflați sub tratament cu AINS, inclusiv aspirină în doză mică pentru profilaxia cardiovasculară, acestea reprezintă o problemă majoră, în special la vârstnici.

H. pylori și AINS reprezintă factori de risc independenți și sinergici pentru dezvoltarea bolii ulceroase. Într-o meta-analiză, riscul relativ (OR, odds ratio) pentru incidența ulcerului peptic a fost de 61,1 la pacienții infectați cu *H. pylori* și care au consumat de asemenea AINS, comparativ cu grupul de control neinfectat și care nu consumă AINS.

Tratament

- Oprirea ingestiei de AINS.
- Administrarea de IPP.
- Inițierea terapiei de eradicare a *H. pylori* în cazul pacienților *H. pylori* pozitivi.

În cazul unor pacienților cu artrită severă, oprirea adrninistrării AINS s-ar putea să nu fie posibilă. În acest caz se pot utiliza:

- Un ***AINS cu efecte adverse gastrointestinale reduse***, în cea mai mică doză eficientă posibilă. La pacienții care nu prezintă risc cardiovascular, se poate utiliza un inhibitor selectiv COX-2 (vezi p. 431).
- ***Terapie citoprotectoare profilactică***, ex. IPP sau misoprostol (un analog sintetic al prostaglandinei E_1 800 μg/zi) pentru toți pacienții cu risc ridicat, cum sunt cei cu vârsta peste 65 de ani, cei cu antecedente de ulcer peptic, în mod particular care au prezentat și complicații și pentru cei aflați sub terapie cu corticosteroizi sau anticoagulante. IPP reduc riscul ulcerelor duodenale și gastrice diagnosticate endoscopic și sunt mai bine tolerate decât misoprostolul, care provoacă diaree.

Gastropareza

Gastropareza se întâlnește atunci când există o întârziere a evacuării gastrice. Se descriu o serie de cauze cunoscute, cum ar fi:

- diabet zaharat
- amiloidoză
- sclerodermie
- boală Parkinson
- scleroză multiplă
- stres
- medicamente (antidepresive triciclice, agoniști dopaminergici, blocante ale canalelor de calciu, octreotid, ciclosporina, agoniști peptidici glucagon-like, fenotiazine)
- post intervenție chirurgicală
- idiopatică.

Simptomele includ greață, vărsături, sațietate precoce, senzație de plenitudine, balonare și dureri în etajul abdominal superior.

Explorările paraclinice ar trebui să excludă obstrucția mecanică, astfel că toți pacienții cu suspiciune de evacuare gastrică întârziată ar trebui supuși unei esofago-gastro-duodenoscopii (OGD, oesophago-gastro-duodenoscopy). Uneori pot fi necesare investigații imagistice suplimentare precum CT/IRM sau tranzitul baritat. După ce a fost exclusă prezența unei obstrucții mecanice, diagnosticul de evacuare gastrică întârziată este confirmat prin scintigrafie. Aceasta reprezintă un test diagnostic, parte a medicinei nucleare, care determină rata de evacuare gastrică. Pacientul trebuie să postească peste noapte, înainte de a consuma o masă ce conține alimente marcate cu radioizotopi. Conținutul rezidual al stomacului este apoi măsurat după un interval de 4 ore, o valoare de peste 10% fiind considerată patologică. Manometria gastroduodenală poate ajuta la diferențierea unor cauze de tip miopatie (amiloidoză, sclerodermie) sau neuropatie autonomă (diabet zaharat).

Obiectivele tratamentului sunt reprezentate de ameliorarea simptomatologiei și corectarea deficitelor nutriționale. Îmbunătățirea evacuării gastrice poate fi uneori obținută prin mijloace medicamentoase sau chirurgicale, cum ar fi utilizarea de agenți prokinetici (metoclopramid, domperidonă sau eritromicină) sau inserția unui pacemaker gastric. O dietă ce constă în mese frecvente, reduse cantitativ, cu conținut scăzut de fibre alimentare, poate ameliora simptomele la unii pacienți. La pacienții diabetici, controlul glicemic conform obiectivelor terapeutice recomandate poate fi util.

Dispepsia

„Indigestia" se întâlnește frecvent: 80% din populație va suferi tulburări dispeptice la un moment dat în timpul vieții. Dispepsia este un termen inexact utilizat pentru a descrie o serie de simptome localizate la nivelul etajului abdominal superior, precum pirozis, aciditate, durere sau disconfort, greață, gaze intestinale, senzația de plenitudine sau eructații. Pacienții care utilizează termenul „indigestie" pot descrie, de asemenea, simptome gastrointestinale joase, cum ar fi constipația sau prezența resturilor alimentare vegetale nedigerate în scaun, astfel încât efectuarea unei anameze minuțioase este foarte necesară.

Manifestările clinice ale dispepsiei care sugerează prezența unor afecțiuni severe, precum cancerul, sunt cunoscute sub numele de ***„simptome de alarmă".*** Acestea pot include:

- disfagia
- pierderea involuntară din greutate
- vărsăturile
- anorexia
- hematemeza sau melena.

Pacienții cu vârsta de 55 de ani sau peste, care manifestă aceste simptome, prezintă un risc crescut de asociere a unei patologii gastrointestinale semnificative și ar trebui investigați de urgență. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu tulburări dispeptice pot fi tratați de către medicul de familie, fără a fi nevoie de consultarea unui medic specialist gastroenterolog. Consultați ghidul actual NICE pentru abordarea și tratamentul unui pacient cu dispepsie (https://www.nice.org.uk/guidance/cg184).

Sindromul vărsăturilor ciclice

Acest sindrom se caracterizează prin crize tipice de vărsături intense, care durează ore până la câteva zile, separate de perioade de acalmie. Poate fi întâlnit la copii sau la adulți. Există o anumită legătură cu cefaleea din timpul migrenei, dar cauza nu este pe deplin cunoscută. În unele cazuri, pot fi identificați factori declanșatori; de exemplu, există un sindrom specific asociat cu consumul frecvent de canabis – sindromul hiperemezei canabinoide.

Diagnosticul sindromului vărsăturilor ciclice se face prin recunoașterea simptomelor specifice și excluderea altor cauze posibile.

Tratament

Tratamentul constă în administrarea de antiemetice și reechilibrare hidro-electrolitică în timpul crizelor, cu evitarea factorilor declanșatori cunoscuți. Tratamentul profilactic al migrenei, atunci când aceasta coexistă, poate fi util.

Greața și vărsăturile

Greața reprezintă senzația subiectivă a nevoii de a vomita, urmată sau nu de vărsătură. Aceasta poate fi mai neplăcută și invalidantă pentru pacienți decât vărsăturile în sine. Există două arii centrale care sunt responsabile de declanșarea senzației de greață și a vărsăturilor. Nucleul tractului solitar de la nivelul bulbului rahidian, care acționează ca un pattern generator central pentru declanșarea vărsăturilor și aria postrema din planșeul celui de-al patrulea ventricul. Aici se află „zona chemoreceptoare de declanșare" (CTZ, chemoreceptor trigger zone), care conține cinci tipuri de receptori:

- receptori 5-HT
- receptori histaminici H1
- receptori muscarinici
- receptori dopaminergici D2
- substanța P (neurokinin-1-neuropeptide).

Diferite substanțe, cum sunt opiozii, hormonii, cetoacizii și ureea pot stimula CTZ direct, deoarece sunt transportate la acel nivel prin fluxul sanguin.

Greața și vărsăturile pot fi cauzate de un număr mare de afecțiuni, infecții, medicamente și toxine. Alegerea antiemeticului depinde de cauza declanșatoare a vărsăturilor și de profilul efectelor adverse ale acestuia (**Cadranul 32.15**).

Tumorile gastrice

Adenocarcinomul

La nivel mondial, cancerul gastric reprezintă în prezent al patrulea cel mai frecvent tip de cancer întâlnit și a doua cauză principală a mortalității prin cancer. Incidența cancerului gastric crește odată cu vârsta (incidența maximă 50–70 ani) și este rar întâlnit sub vârsta de 30 de ani. Cea mai mare incidență a bolii se întâlnește în Asia Orientală, Europa de Est și America de Sud. Incidența în rândul bărbaților este de două ori mai mare decât în rândul femeilor și variază în funcție de regiune, fiind ridicată în Japonia (B: 53/100.000, F: 21,3/100.000) și Chile și relativ scăzută în SUA (B: 7/100.000, F: 2,9/100.000). În Marea Britanie, carcinomul gastric (**Fig. 32.26**) este al optulea cel mai frecvent tip de cancer (B: 16/100.000, F 9/100.000). Incidența globală a carcinomului gastric este în scădere, chiar și în Japonia, probabil datorită reducerii incidenței infecției cu *Helicobacter pylori* și, înainte de aceasta, îmbunătățirii modalităților de conservare a alimentelor. Cu toate acestea, incidența cancerelor gastrice proximale este în creștere în Occident, având trăsături demografice și patologice foarte asemănătoare cu adenocarcinomul esofagian asociat esofagului Barrett.

Epidemiologie și patogeneză

- Între ***infecția cu H. pylori*** și cancerul gastric distal există o relație puternică. *H. pylori* este recunoscut de Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC, International Agency for Research in Cancer) ca fiind un factor carcinogen gastric de grup 1. Infecția cu H. pylori determină gastrită cronică, care duce în cele din urmă la

Cadranul 32.15 Medicamente antiemetice utilizate în mod frecvent

Clase de medicamente antiemetice	Reprezentanți	Indicații clinic	Efecte adverse
Antihistaminice	Ciclizina Prometazina	Amețeală Greața asociată sindromului vertiginos	Ciclizina administrată i.v. poate determina dependență
Antagoniști ai receptorilor dopaminergici	Proclorperazina Clorpromazina (fenotiazine)	Post-chimioterapie	Tulburări extra-piramidale – de evitat în boala Parkinson
	Haloperidol	Paliativ	Alungirea QT
	Metoclopramid	Gastroenterită Migrenă Postoperator	Accelerarea evacuării gastrice Diskinezie tardivă în cazul utilizării pe termen lung
Antagoniști ai receptorilor serotoninergici (5-HT3)	Ondansetron	Emeză indusă de chimioterapie (terapie de primă intenție)	Constipație Cefalee Amețeală
Glucocorticoizi	Dexametazona	Emeză indusă de chimioterapie (în combinație cu antagoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT_3)	Efectele adverse ale corticosteroizilor

gastrită atrofică și metaplazie intestinală pre-malignă (**Fig. 32.27**). O mare parte din datele epidemiologice anterioare (creșterea frecvenței cancerului în grupuri cu status socio-economic scăzut) pot fi explicate prin răspândirea intrafamilială a *H. pylori*. Virusul Epstein–Barr este întâlnit la 2–16% din cazurile de cancer gastric din întreaga lume, dar rolul său etiopatogenic nu este complet elucidat.

- ***Factorii alimentari*** pot fi, de asemenea, implicați (atât ca inițiatori, cât și ca promotori) și au roluri separate în carcinogeneză. Dieta bogată în sare crește probabil riscul de apariție a cancerului gastric. Nitrații alimentari pot fi transformați în nitrozamine de către bacterii la pH neutru; nitrozaminele sunt cunoscute ca având rol cancerigen la animale, dar dovezile în carcinogeneza umană sunt limitate. Nitrozaminele sunt, de asemenea, prezente în stomac la pacienții cu achlorhidrie, care prezintă un risc crescut de dezvoltare a cancerului.
- ***Fumatul*** este asociat cu o incidență crescută a cancerului gastric.
- ***Anomaliile genetice*** sunt, de asemenea, incriminate. Cea mai frecventă anomalie este pierderea heterozigozității (LOH, loss of heterozigosity) genelor supresoare tumorale, cum ar fi p53 (în 50% din cancere, precum și în stările precanceroase) și gena care codifică APC (adenomatous polyposis coli) (în peste o treime dintre cancerele gastrice). Aceste anomalii sunt similare cu cele întâlnite în cazurile de cancer colorectal. S-a dovedit existența unor rare focare familiale de cancer gastric difuz care prezintă mutații ale genei E-cadherin (*CDH-1*). De asemenea, există o incidență mai mare a cancerului gastric la pacienții aparținând grupei de sânge AII.
- ***Rudele de gradul I*** ale pacienților cu cancer gastric au un risc relativ de 2–3 ori mai mare de a dezvolta boala, dar acest lucru poate fi legat de mediul de viață mai degrabă decât de componenta ereditară.
- ***Anemia pernicioasă*** asociază un risc crescut pentru dezvoltarea carcinomului gastric, datorită gastritei atrofice însoțitoare.
- ***Gastrectomia parțială*** (stomacul operat) prezintă un risc crescut pentru apariția cancerului gastric, indiferent dacă este efectuată pentru un ulcer gastric sau duodenal; acest lucru se datorează probabil lipsei de eradicare a infecției cu *H. pylori*.

Screening-ul cancerului gastric

Strategiile de tip activ pentru diagnosticul precoce al cancerului gastric au fost puternic susținute în încercarea de a îmbunătăți prognosticul nefavorabil al acestei neoplazii. (Screening-ul este discutat la p. 102.) Deși incidența cancerului gastric este în scădere în Japonia, unde screeningul activ efectuat prin investigații radiologice cu bariu este urmat de explorarea endoscopică în cazul în care se constată modificări suspecte, nu există dovezi că această strategie de screening a avut vreun efect asupra mortalității generale. În mod similar, investigarea precoce a dispepsiei a avut un efect redus asupra mortalității, posibil din cauza prevalenței relativ reduse a cancerului.

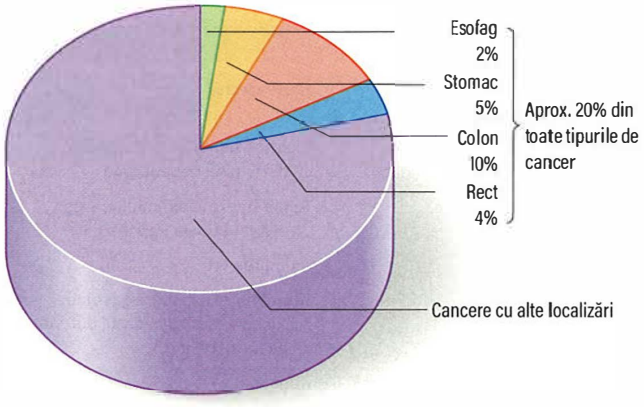


Fig. 32.26 Procentul cancerelor tractului gastro-intestinal în relație cu neoplasmele cu altă localizare.

Cancerul gastric incipient

Cancerul gastric incipient este definit ca un carcinom care este limitat la mucoasă sau submucoasă, indiferent de prezența metastazelor ganglionare. Acesta este asociat cu o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 90%, dar mulți dintre acești pacienți ar fi supraviețuit 5 ani în lipsa tratamentului. În Japonia, screeningul în masă cu ajutorul unităților mobile a crescut procentul diagnosticului cancerului gastric incipient (EGC, early gastric cancer). În Marea Britanie, dintr-o lungă serie de pacienți diagnosticați cu cancer gastric, doar 0,7% au fost identificați ca având EGC. De obicei, această formă de cancer este descoperită întâmplător, deoarece deși EGC există în populațiile occidentale, în prezent endoscopiștii nu recunosc cu ușurință acest tip de leziune.

Morfopatologie

Se descriu două tipuri majore ale cancerului gastric:

- ***Tipul 1 - intestinal*** cu structuri glandulare bine diferențiate. Tumorile apar ca leziuni polipoide sau ulcerate cu margini proeminente, rotunjite. Metaplazia intestinală poate fi observată la nivelul mucoasei înconjurătoare, adesea cu prezența *H. pylori*. Acest tip este mai probabil să implice stomacul distal și să apară la pacienții cu gastrită atrofică. Există o asociere puternică cu factorii de mediu.
- ***Tipul 2 - difuz*** în care coeziunea celulară este redusă, astfel încât celulele nediferențiate tind să infiltreze peretele gastric. Poate implica orice porțiune a stomacului, în special cardia, și are un prog-

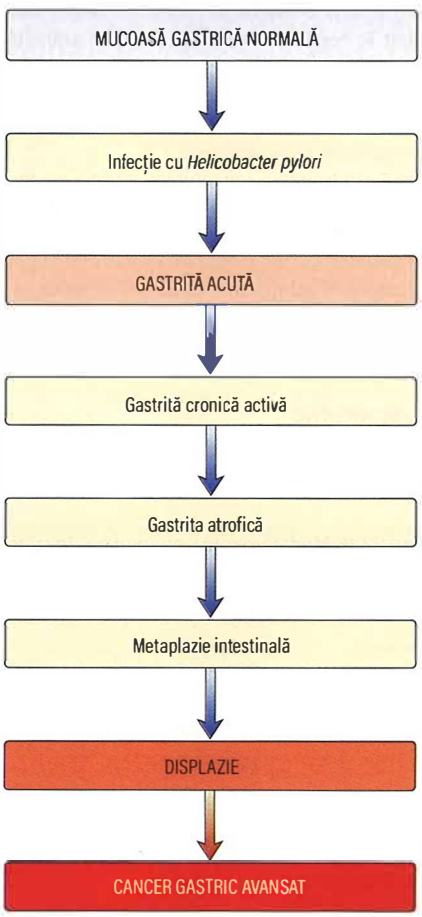


Fig. 32.27 Prezentarea schematică a procesului de dezvoltare a cancerului gastric asociat infecției cu *H. pylori*.

nostic mai nefavorabil decât tipul intestinal. Pierderea expresiei moleculei de adeziune celulară E-cadherine reprezintă evenimentul cheie al carcinogenezei cancerului gastric difuz. Spre deosebire de cancerele gastrice de tip 1, cancerele de tip 2 au incidență similară în toate regiunile geografice și apar mai des la pacienții tineri.

În țările vestice, aproximativ 50% din cancerele gastrice apar la nivelul stomacului proximal.

Tablou clinic

Simptome

Aproximativ 50% dintre pacienții cu EGC diagnosticați prin programe de screening nu prezintă simptome. În același timp, majoritatea pacienților cu carcinom gastric au boală avansată la momentul prezentării la medic. Cel mai frecvent simptom al bolii avansate este durerea epigastrică, greu de diferențiat de durerea din cadrul bolii ulceroase peptice; aceasta poate fi ameliorată de alimentație și de medicația antiacidă. Durerea poate varia ca intensitate sau poate fi constantă și severă, fiind însoțită uneori, de greață, anorexie și pierdere din greutate. Vărsăturile sunt frecvent întâlnite și pot fi severe dacă tumora interesează pilorul. Disfagia poate apărea atunci când tumora afectează fundul stomacului. Hematemeza este neobișnuită, dar anemia datorită pierderilor oculte de sânge este frecvent întâlnită. Nu există niciun simptom specific care să sugereze EGC.

Cancerul gastric care determină infiltrarea submucoasă difuză a peretelui gastric cu îngroșarea și creșterea rigidității acestuia poartă numele de ***„linită plastică"***.

Pacienții pot prezenta în stadii avansate ascită prin carcinomatoză peritoneală sau icter din cauza metastazării la nivelul ficatului. Metastazele pot apărea și la nivelul oaselor, creierului și plămânilor, producând simptome caracteristice.

Semne

Pierderea involuntară din greutate este adesea manifestarea predominantă. Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă o formațiune epigastrică palpabilă însoțită de sensibilitate abdominală. Uneori se constată prezența unei adenopatii la nivelul fosei supraclaviculare (semnul Virchow–Troisier, de obicei pe partea stângă), iar diseminările metastatice sunt întâlnite la o treime dintre pacienți la momentul prezentării. Această formă cancer se asociază frecvent cu fenomene paraneoplazice, precum dermatomiozita (vezi p. 462) și acantozis nigricans.

Diagnostic

Gastroscopia (**Fig. 32.28**) permite prelevarea de biopsii pentru examenul histolopatologic. Biopsiile pozitive pot fi obținute în aproape toate cazurile când neoplazia este evidentă, dar o biopsie negativă nu exclude neapărat diagnosticul. Din acest motiv, din leziunile suspecte ar trebui prelevate până la 8-10 biopsii. Cancerul gastric de tip difuz infiltrează submucoasa și muscularis propria și poate rămâne nedetectat la examenul endoscopic; prelevarea de biopsii multiple, profunde, este utilă.

Stadializare

- ***Examenul CT al toracelui și abdomenului***, efectuat în prezența unui stomac încărcat cu apă poate evidenția îngroșarea peretelui gastric, limfadenopatiile și diseminările metastatice pulmonare și hepatice, dar are o capacitate limitată de a determina profunzimea invaziei tumorale locale.
- ***Ecoendoscopia*** este utilă pentru stadializarea locală a tumorii, permițând evidențierea profunzimii invaziei tumorale la nivelul peretelui gastric și extinderea la ganglionii limfatici locoregionali. Examinarea completează rezultatele obținute prin examenul CT și ultrasonografia transabdominală, dar este investigația cea mai importantă pentru a confirma dacă tumora este limitată la mucoasa superficială, înainte de efectuarea rezecției endoscopice.
- ***Laparoscopia*** poate fi luată în considerare la pacienții candidați pentru o intervenție chirurgicală pentru a exclude invazia peritoneală.
- ***Tomografia cu emisie de pozitroni (PET și PET/CT))*** poate fi utilă pentru delimitarea suplimentară a tumorii.

Pentru stadializare se utilizează clasificarea TNM. Categoria T (tumora primară) indică profunzimea invaziei tumorale, categoria N denotă prezența sau absența invaziei ganglionilor limfatici, iar categoria M indică prezența sau absența metastazelor la distanță. În funcție de clasificarea TNM, se descriu ulterior stadiile 0–4. În momentul prezentării la medic, două treimi dintre pacienți se află în stadiul 3 sau 4: adică boală avansată (**Cadranul 32.16**). Gradul de diferențiere histologică al tumorii influențează, de asemenea, rata de supraviețuire.

Tratament

La fel ca în cazul tuturor formelor de cancer, tratamentul optim este stabilit de către o echipă multidisciplinară. Leziunile precoce non-ulcerate, limitate la mucoasă, pot fi îndepărtate endoscopic, fie prin rezecție endoscopică mucosală, fie prin disecție endoscopică submucosală.

Intervenția chirurgicală rămâne cea mai eficientă formă de tratament, în cazul pacienților care pot beneficia de această opțiune terapeutică. Selecția minuțioasă a candidaților a redus numărul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale și a îmbunătățit rata totală de supraviețuire la 5 ani post-intervenție chirurgicală la aproximativ 30%. Rata de supraviețuire la 5 ani în cazul intervențiilor chirurgicale efectuate în scop „curativ" este de până la 50%. Intervențiile chirurgicale, chimioradioterapia combinată și tratamentul bolii avansate sunt descrise la pagina 124. Trialul multinațional MAGIC a demonstrat beneficiile chimioterapiei perioperatorii pe bază de epirubicină, cisplatin și 5-fluorouracil administrat parenteral (ECF) (vezi p. 124), unde supraviețuirea la 5 ani în adenocarcinoamele gastrice și ale esofagului

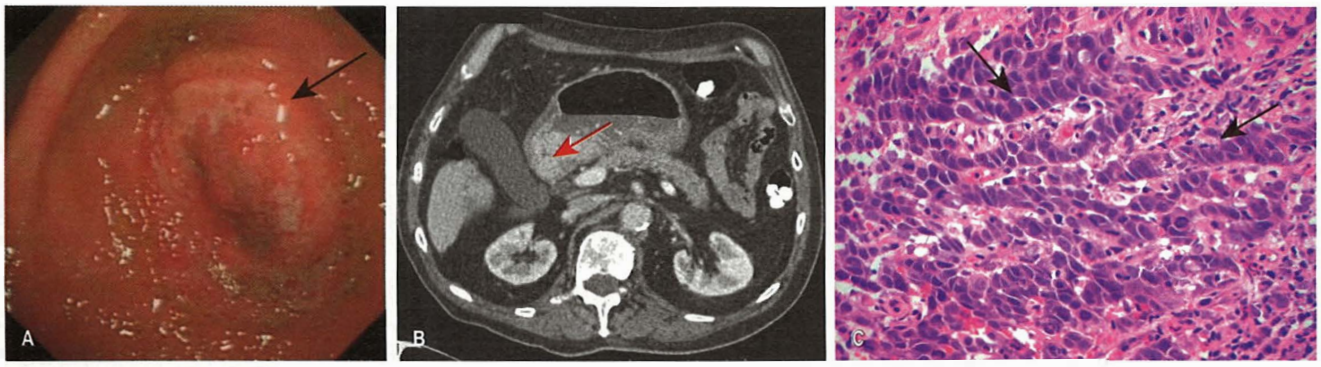


Fig. 32.28 Carcinom gastric. (A) Imagine endoscopică care evidențiază un ulcer de mari dimensiuni, cu margini proeminente, rotunjite (săgeată). (B) Aceeași leziune la tomografia computerizată axială (săgeată). (C) Aspectul microscopic al adenocarcinomului gastric (săgeată).

Cadranul 32.16 Cancerul gastric: stadializare și rata de supraviețuire la 5 ani

Stadiu	Stadializare TNM[a]	Supraviețuire la 5 ani (%)
1	T1N0M0, T1N1M0 sau T2N0M0	88
2	T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0	65
3a	T2N2M0, T3N1M0 sau T4N0M0	35
3b	T3N2M0	35
4	T4N1–3M0, TxN3M0 sau TxNxM1[b]	5

[a]T, tumora primară; N, ganglioni limfatici; M, metastaze la distanță.
[b]Tx, indică orice stadiu T; Nx, orice stadiu N.

inferior operabile a crescut de la 23% la 36%. Un regim alternativ poate fi reprezentat de epirubicină pe cale orală, oxaliplatin și capecitabină. În ciuda rezultatelor îmbunătățite, rata de supraviețuire generală a unui pacient cu carcinom gastric nu s-a ameliorat dramatic, supraviețuirea maximă la 5 ani fiind de 10%. De obicei, este necesar tratamentul paliativ pentru ameliorarea durerii și consiliere psihologică.

Tumorile gastrointestinale stromale

Tumorile gastrointestinale stromale (GISTs, gastrointestinal stromal tumours) reprezintă o categorie de tumori gastrointestinale mezenchimale cu diferențiere variabilă. De obicei, acestea sunt asimptomatice, fiind descoperite întâmplător, dar ocazional se pot ulcera și sângera. În Marea Britanie, se constată 200–900 de cazuri noi în fiecare an. GISTs afectează mai frecvent persoanele cu vârste cuprinse între 55 și 65 de ani.

Aceste tumori au fost clasificate anterior în leiomioame, leiomiosarcoame, leiomioblastoame sau schwanoame. Leiomioamele benigne adevărate pot apărea, în principal, la nivelul esofagului, dar GISTs sunt în prezent considerate un grup distinct de tumori mezenchimale care reprezintă aproximativ 80% din tumorile gastrointestinale mezenchimale. Sunt de origine stromală și se crede că au aceeași proveniență cu celulele interstițiale de tip Cajal. Prezintă grade de diferențiere variabile, cu mutații care apar la nivelul proto-oncogenei *c-KIT* (care duce la activarea și exprimarea pe suprafața celulară a receptorului *KIT* al tirozin kinazei (CD 117)) în 80% din cazuri, și, de asemenea, mutații ale receptorului α al factorului de creștere derivat plachetar (PDGFRA, platelet-derived growth factor receptor-α) întâlnite la aproximativ la 10% dintre pacienți.

Tratament

Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală. Aceste tumori au în general o dezvoltare lentă, dar pot fi maligne. Imatinib, un inhibitor al tirozin kinazei (vezi p. 113), este indicat în cazul tumorilor nerezecabile sau pacienților cu boală metastatică și este utilizat actual ca terapie adjuvantă după rezecția chirurgicală a tumorii primare, în absența metastazelor la distanță. Unii pacienți pot prezenta rezistență la imatinib; sunitinib poate fi utilizat ca agent alternativ pe o perioadă scurtă de timp.

Limfomul gastric primar

Limfoamele cu țesut limfoid asociat mucoasei (MALT, mucosa-associated lymphatic tissue) sunt limfoame indolente ale zonei marginale cu celule B, care interesează primar alte ținte decât ganglionii limfatici (tract gastrointestinal, tiroidă, sân sau piele). Ele constituie aproximativ 10% din toate tipurile de limfom non-Hodgkin (NHL, non-Hodgkin's lymphoma).

Etiologie

Aproximativ 90% din cazuri se datorează infecției cu H. pylori. De asemenea, în acest tip de NHL au fost observate anomalii ale cromozomilor t(1;14) (p22; q32) și t(11;18) (q21; q21).

Tablou clinic

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în jurul vârstei de 60 ani cu boală în stadiul I sau stadiul II cu localizare extraganglionară. Pacienții pot prezenta durere epigastrică, ulcerații ale mucoasei sau alte simptome localizate, dar rareori prezintă manifestări sistemice precum oboseala sau febra.

Tratament

Eradicarea infecției cu *H. pylori* poate fi suficientă pentru cazurile cu afectare exclusiv gastrică. După terapia de eradicare conform schemelelor standard, 50% dintre pacienți prezintă dispariția leziunilor după 3 luni. Alți pacienți pot prezenta remisiunea bolii după 12–18 luni de monitorizare. Stadiile III sau IV ale bolii sunt tratate chirurgical sau prin chimioterapie asociată sau nu cu radioterapia. Prognosticul este favorabil, cu o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 90%.

Polipii gastrici

Polipii gastrici sunt întâlniți în aproximativ 1% din explorările endoscopice, de obicei întâmplător. Aceștia produc rareori manifestări clinice, dar leziunile de dimensiuni mai mari pot determina anemie sau hematemeză.

Prelevarea de biopsii endoscopice constituie strategia de bază pentru stabilirea diagnosticului, iar tratamentul poate fi reprezentat de polipectomia endoscopică, în funcție de rezultatul examenului histopatologic. Ocazional, polipi de dimensiuni mari sau multipli pot necesita intervenția chirurgicală.

- ***Polipii hiperplazici*** reprezintă de departe tipul cel mai frecvent. Majoritatea sunt de dimensiuni mici, sub 2 cm. Acest tip de polipi reprezintă rareori leziuni pre-maligne, dar pot fi însoțiți de gastrită atrofică pre-malignă.
- ***Polipii adenomatoși*** sunt de obicei leziuni solitare, localizate în regiunea antrului piloric. Aproximativ 3% progresează spre cancer gastric, mai ales dacă au dimensiuni mai mari de 2 cm, dar aceștia nu reprezintă o cauză obișnuită a cancerului gastric (comparativ cu cancerul colorectal).
- ***Polipii glandulo-chistici*** conțin microchisturi care sunt căptușite de celule parietale și principale (zimogene) de tip fundic. Se întâlnesc la nivelul fundului și corpului stomacului. Pot apărea la subiecți aparent sănătoși, dar sunt întâlniți mai frecvent în sindroamele polipozice familiale și la pacienții aflați sub tratament cu IPP. Potențialul lor malign este neglijabil, deși displazia de grad scăzut poate fi observată în absența polipozei adenomatoase familiale (FAP, familial adenomatous polyposis coli), în timp ce displazia de grad înalt se constată exclusiv în prezența FAP.
- ***Polipii fibro-inflamatori*** sunt tumori benigne cu celule fusiforme infiltrate de eozinofile. Excizia acestor polipi este indicată datorită tendinței lor de a crește în dimensiuni și de a provoca obstrucție.

Lecturi suplimentare

Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumor with next-generation sequencing results. *JAMA Oncol* 2017; 3:944–952.
Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–913.
Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2019; 380:1158–1165.

HEMORAGIILE DIGESTIVE ACUTE ȘI CRONICE

Hemoragiile digestive superioare acute

Hemoragiile digestive reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe medicale (>4 unități de sânge transfuzate). Incidența este de 1,33/1.000 locuitori, respectiv 85.000 de cazuri/an. În raportul NCEPOD din 2015 privind tratamentul hemoragiilor digestive, 40% dintre pacienții din grupul studiat, care au fost tratați pentru hemoragie digestivă superioară

acută, erau internați pentru tratarea unei alte afecțiuni în momentul debutului episodului hemoragic.

Manifestările principale sunt reprezentate de hematemeză (vărsătura cu sânge) și melenă (emisia de scaune de culoare neagră, gudronată, culoarea neagră datorându-se digestiei sângelui ca urmare a pasajului prin intestin). Scaune cu aspect de melenă pot apărea, însă, și în cazul unei sângerări din orice leziune localizată proximal de colonul ascendent. Rareori, melena poate de asemenea rezulta dintr-o sângerare ce provine de la nivelul colonului ascendent.

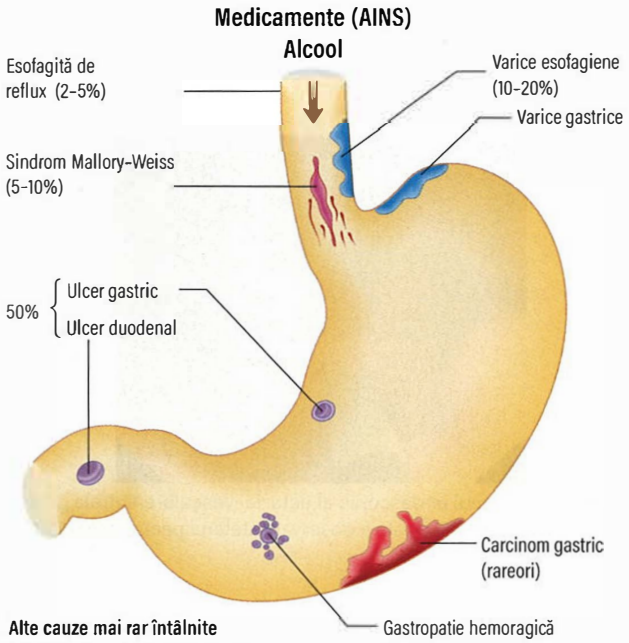
Uneori, în urma unei sângerări de la nivelul tractului gastrointestinal superior, prin rect poate fi emis sânge nedigerat, dar în acest caz sângerarea digestivă înaltă trebuie să fie masivă și este aproape întotdeauna însoțită de șoc hemoragic. Emisia de sânge închis la culoare, amestecat cu cheaguri, fără prezența șocului hemoragic, se datorează cel mai adesea sângerărilor provenind de la nivelul tractului gastrointestinal inferior. De remarcat, scaunul poate fi roșu franc (sanguinolent) sau maroniu, în cazul unei hemoragii digestive superioare masive sau active.

Etiologie

Ulcerele peptice reprezintă cea mai frecventă cauză a hemoragiilor digestive superioare severe, care pot pune în pericol viața pacienților (**Fig. 32.29** și **Cadranul 32.17**). Incidența relativă a cauzelor variază în funcție de populație; în general, incidența este în scădere. În țările în curs de dezvoltare, febrele hemoragice virale (vezi **Cadranul 20.37**) pot provoca sângerări gastrointestinale semnificative.

Medicamente

Aspirina (chiar și numai 75 mg/zi) și alte AINS pot produce ulcere și eroziuni. Acești agenți sunt, de asemenea, responsabili pentru hemoragii digestive ce provin atât din ulcerere duodenale, cât și gastrice, în special la vârstnici. În Marea Britanie, aceste medicamente sunt disponibile fără prescripție medicală și este posibil ca pacienții să nu fie conștienți că iau aspirină sau AINS. Corticosteroizii în doze terapeutice obișnuite nu cresc riscul hemoragiilor gastrointestinale. Riscul relativ estimat al glucocorticoizilor, administrați ca medicație unică, pentru reacțiile adverse gastrointestinale, inclusiv hemoragiile digestive, variază de la 1,1 (nesemnificativ) la 1,5 (puțin semnificativ). Cu toate acestea, combinația de glucocorticoizi și AINS duce la o creștere sinergică a incidenței hemoragiei gastrointestinale. Anticoagulantele și antiagregantele plachetare nu provoacă în sine hemoragii digestive acute, dar sângerarea de orice cauză este mai abundentă dacă pacientul este anticoagulat.



Alte cauze mai rar întâlnite
Ectazia vasculară antrală gastrică (GAVE)
Telangiectazia ereditară (sindrom Osler-Weber-Rendu)
Pseudoxantoma elasticum
Discrazii sanguine
Leziunea Dieulafoy
Gastropatie portal-hipertensivă
Fistulă aorto-digestivă postchirurgicală (grefă aortică)

Fig. 32.29 Cauze de hemoragie digestivă superioară. Este prezentată frecvența aproximativă a fiecărei cauze. AINS, antiinflamatoare nesteroidiene.

Abordarea clinică al pacientului cu hemoragie digestivă superioară acută

Toate cazurile cu hemoragie gastro-intestinală semnificativă recentă (până la 48 de ore) trebuie evaluate în spital. În numeroase cazuri, nu este necesar un tratament imediat, deoarece a existat numai o pierdere de sânge în cantitate mică. La aproximativ 85% dintre pacienți sângerarea se oprește spontan în primele 48 de ore.

Pentru a evalua riscul de resângerare sau deces au fost dezvoltate mai multe sisteme de scor prognostic.

Cadranul 32.17 Prezentare generală a evaluării clinice de urgență în cazul pacienților adulți cu hemoragie digestivă superioară severă

Cauze majore
- Ulcer peptic, varice eso-gastrice, malformații arterio-venoase, tumori, sindrom Mallory-Weiss

Tablou clinic

Anamneza
- Utilizarea de: antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), aspirină, anticoagulante, antiagregante plachetare
- Consum excesiv de alcool; hemoragie gastrointestinală (GI) în antecedente; boală hepatică; coagulopatii

Simptome și semne
Dureri abdominale; hematemeză sau vărsătură „în zaț de cafea"; melenă / scaun de culoare neagră, gudronată (scaunele pot fi și net sanguinolente sau maronii în cazul hemoragiilor digestive superioare masive sau intens active)

Examenul obiectiv
- Tahicardia și modificările tensiunii arteriale în ortostatism sugerează o hemoragie moderată până la severă; hipotensiunea arterială sugerează o pierdere de sânge care poate pune în pericol viața pacientului (hipotensiunea arterială poate apărea numai tardiv în cazul unui pacient adult tânăr, anterior sănătos)
- Tușeul rectal se efectuează pentru a aprecia culoarea scaunului (melenă versus hematochezie versus culoare normală, maron)
- Sensibilitatea abdominală exagerată însoțită de semne de iritație peritoneală (ex. apărare musculară) sugerează perforația

Tratament
- Determinarea grupului sanguin și proba compatibilității directe în caz de instabilitate hemodinamică, hemoragie severă sau pacient cu risc crescut
- Determinarea valorii Hb (poate prezenta valori inexacte în cazul unei hemoragii acute severe), numărului de trombocite, timpului de protrombină (PT) și INR, a nivelului seric al AST, ALT, albuminei și creatininei
- Monitorizarea atentă a mișcărilor respiratorii, stării generale, stării de conștiență, ritmului cardiac, debitului urinar
- Se evită administrarea medicației pe cale orală!
- Abord venos adecvat – două canule intravenoase de diametru mare (calibru 16 G sau mai mare)
- Asigurarea unei oxigenări adecvate
- Tratarea inițială a hipotensiunii arteriale prin perfuzii rapide cu soluții cristaloide izotone
- Monitorizare atentă în secțiile de specialitate sau în serviciul de terapie intensivă în funcție de severitatea hemoragiei

ALT, alaninaminctransferază; AST, aspartat aminotransferază; INR, international normalized ratio; PLT, nr. trombocite; PT, timp de protrombină.

Cadranul 32.18 Scorul Rockall pentru evaluarea riscului la pacienții cu hemoragie digestivă superioară de cauză non-variceală

Variabilă	Scor			
	0	1	2	3
Vârstă (ani)	<60	60–79	>79	–
Tensiune arterială și puls	TAS>100 mmHg Puls <100 b/min	TAS>100 mmHg Puls >100 b/min	TAS <100 mmHg Puls >100 b/min	–
Comorbidități	Fără comorbidități majore	–	Afecțiuni cardiace, alte comorbidități majore	Boală cronică renală, insuficiență hepatică, boală neoplazică metastatică
Diagnostic endoscopic	Sindrom Mallory-Weiss, fără leziuni identificate	Toate celelalte diagnostice	Neoplazii ale tractului digestiv superior	–
Stigmate majore de sângerare recentă la endoscopie	Fără, sau pete întunecate	–	Sânge la nivelul tractului digestiv superior, cheag de sânge aderent sau vas de sânge vizibil	–

TAS, tensiunea arterială sistolică.

Cadranele 32.18 și **32.19** evidențiază scorul Rockall, care se bazează pe criterii clinice și endoscopice. Scorul Blatchford utilizează nivelul ureei plasmatice, al hemoglobinei și criterii clinice, dar nu și criterii endoscopice, pentru a determina necesitatea unei intervenții terapeutice, precum transfuzia de sânge sau endoscopia digestivă în cazul unei sângerări gastrointestinale. În practica medicală, utilizarea unui scor prognostic validat pentru hemoragia digestivă superioară facilitează deciziile optime pentru triajul pacienților.

Următorii factori influențează riscul de resângerare și deces:

- vârsta
- prezența unei comorbidități (ex. insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, boală cronică de rinichi și afecțiuni maligne)
- prezența semnelor și simptomelor șocului hemoragic (paloare, extremități reci, tahicardie și hipotensiune arterială)
- tipul de leziuni descoperite la endoscopie (ex. sindrom Mallory-Weiss, ulcer peptic, ectazia vasculară antrală gastrică - GAVE, gastric antral vascular ectasia; **Fig. 32.30**)
- stigmate de sângerare recentă la endoscopie, ex. cheag de sânge aderent, vas de sânge vizibil
- semne clinice de boală hepatică cronică.

Hemoragia asociată cu boala hepatică este adesea severă și are risc de recidivă dacă provine din varice. Se poate dezvolta insuficiența hepatică.

Cadranul 32.19 Scorul Rockall post-endoscopie

Scorul Rockall	Predictibilitate	
	Risc de resângerare (%)	Mortalitate (%)
0	5	0
1	3	0
2	5	0
3	11	3
4	14	5
5	24	11
6	33	17
7	44	27
8+	42	41

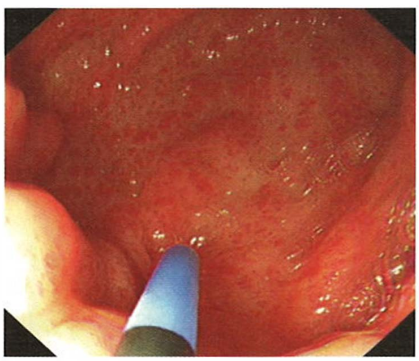


Fig. 32.30 Aspectul endoscopic al ectaziei vasculare antrale gastrice (GAVE). La ora 6 poate fi observat cateterul pentru coagularea cu plasma argon.

Tratament

Tratamentul de urgență

Acesta este descris în **Cadranul 32.20**. În plus, se va opri administrarea AINS, aspirinei, clopidogrelului și warfarinei, dacă pacientul urmează tratament cu aceste medicamente (**Cadranele 32.21** și **32.22**). Întreruperea administrării antiagregantelor plachetare poate fi periculoasă, din cauza riscului de tromboză; se recomandă consultarea de urgență a medicului cardiolog.

Numeroase spitale beneficiază de echipe multidisciplinare de medici specialiști cu protocoale agreate care trebuie respectate. Pacienții trebuie monitorizați în secțiile de specialitate sau în serviciul de terapie intensivă, în funcție de severitatea hemoragiei. Este necesară asigurarea unei oxigenări adecvate, iar pacientul nu trebuie să consume alimente sau lichide până la efectuarea endoscopiei digestive.

Pacienții cu hemoragii severe și semne clinice de șoc hemoragic necesită resuscitare de urgență. Detaliile privind tratamentul șocului hemoragic sunt prezentate în **Fig. 10.24**.

Volumul sanguin

Vezi **Cadranul 32.23**. Obiectivul principal este restabilirea rapidă a volumului sanguin la valoarea normală, prin asigurarea unui abord venos adecvat (două sau mai multe canule intravenoase de diametru mare); soluțiile macromoleculare sau soluția salină 0,9% sunt administrate până când transfuzia de sânge devine disponibilă (vezi p. 221).

Transfuzia de concentrat eritrocitar este administrată cu un prag de transfuzie propus de 70 g/L. Acest prag nu a fost încă adoptat în mod universal.

Transfuzia trebuie monitorizată pentru a evita supraîncărcarea volemică care duce la insuficiență cardiacă, în special la vârstnici. Frecvența pulsului și presiunea venoasă centrală (PVC) reprezintă criterii pentru evaluarea administrării adecvate a transfuziilor sanguine. Cateterul venos central este utilizat pentru măsurarea PVC la pacienții cu insuficiență de organ care necesită transfuzii de sânge și la cei cu risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă.

Nivelul hemoglobinei reprezintă, în general, un indicator slab al necesarului de transfuzie sanguină, întrucât anemia nu apare imediat, deoarece încă nu s-a produs hemodiluția. La majoritatea pacienților,

Cadranul 32.20 Tratamentul hemoragiei digestive acute

- Efectuați anamneza și examenul obiectiv. Reținеți comorbiditățile
- Monitorizați pulsul și tensiunea arterială la fiecare jumătate de oră
- Recoltați sânge pentru determinarea valorilor hemoglobinei, ureei, electroliților, evaluarea funcției hepatice, determinarea coagulogramei, a grupului sanguin și proba de compatibilitate directă (inițial 2 unități)
- Abord venos adecvat – două canule intravenoase de diametru mare
- Transfuzii de sânge/perfuzii cu soluții coloidale dacă este necesar. Indicațiile pentru transfuzia de sânge sunt:
  a. Șoc hemoragic (paloare, extremități reci, TAS <100 mmHg, puls >100 bătăi/minut)
  b. Hemoglobina <10 g/dL la pacienți cu hemoragie recentă sau activă
- Oxigenoterapie
- Endoscopie digestivă de urgență la pacienții în stare de șoc sau cu boli hepatice
- Continuarea monitorizării pulsului și tensiunii arteriale
- Re-evaluare endoscopică în cazul în care hemoragia continuă sau în caz de hipovolemie
- Intervenție chirurgicală dacă sângerarea persistă

Cadranul 32.21 Tratamentul pacienților cu hemoragie digestivă superioară aflați sub tratament cu anticoagulante orale cu acțiune directă (DOACs, direct oral anticoagulants)

- Resuscitare volemică pe baza evaluării clinice
- Oprirea administrării DOACs
- Timpul de înjumătățire al DOACs (funcție renală normală):
  - rivaroxaban 5–9 ore
  - apixaban 8–15 ore
  - dabigatran 12–14 ore
  - edoxaban 10–14 ore

Există disponibil un antidot pentru dabigatran, idarucixumab dar, deoarece timpul de înjumătățire al acestor anticoagulante este scurt, majoritatea sângerărilor GI se vor rezolva odată cu manevrele de resuscitare volemică, transfuziile de sânge și oprirea administrării medicamentului.

Cadranul 32.22 Tratamentul hemoragiei digestive superioare la pacienții cu coagulopatii

- Resuscitare volemică inițială
- Transfuzie de sânge administrată cu atenție
- Masă trombocitară în caz de număr de trombocite <50 *și* hemoragie activă/instabilitate hemodinamică și/sau disfuncții ale agregării plachetare (ex. terapia cronică cu aspirină)
- Plasmă proaspătă congelată dacă fibrinogenul <1 g/L sau PT/INR *sau* APTT sunt de 1,5 ori mai mari decât valoarea normală
- Administrarea unui concentrat de complex de protrombină pacienților aflați sub tratament cu warfarină și hemoragie activă
- Acid tranexamic

N.B. La pacienții cu stent-uri coronariene aflați sub tratament antiplachetar dual, este necesară reluarea terapiei antiplachetare duale în 5–7 zile.

APTT, activated partial thromboplastin time; PT/INR, prothrombin time/international normalized ratio.

Cadranul 32.23 Transfuzia de sânge în hemoragia digestivă superioară

- Controversată
- Evitați transfuzarea excesivă în cazul hemoragiilor de etiologie variceală
- Pacienții cu semne și simptome de hipovolemie, cu Hb normală pot avea nevoie de sânge
- Instabilitate hemodinamică în ciuda resuscitării cu soluții cristaloide
- Hb <9 g/dL la pacienții cu risc crescut (ex. vârstnici, boală coronariană)
- Hb <7 g/dL la pacienții cu risc scăzut

Cadranul 32.24 Tratamentul medical al hemoragiilor digestive superioare acute administrat înaintea intervenției endoscopice

Inhibitori ai pompei de protoni administrați intravenos, de două ori pe zi inițial, până la confirmarea cauzei sângerării (după evaluarea endoscopică se poate stabili necesitatea și durata administrării).

Dacă se suspectează o hemoragie de *etiologie variceală*:

- Screening-ul sepsisului și antibioterapie profilactică
- Terlipresină 2 mg i.v., de 4 ori pe zi
- Eritromicină 3 mg/kg iv. (20 min) (sau metoclopramid 10 mg iv.) la pacienții cu hemoragie severă; se administrează cu 30–90 min înainte de efectuarea endoscopiei

sângerarea se poate opri spontan, situație care chiar dacă este posibil temporară, permite o evaluare clinică suplimentară.

Endoscopia digestivă

Endoscopia permite de obicei stabilirea diagnosticului, stratificarea riscului și efectuarea unor manevre terapeutice, dacă este necesar. Endoscopia trebuie efectuată cât mai curând posibil după ce pacientul a fost stabilizat. Pacienții cu scoruri Rockall de 0 sau 1 pre-endoscopie pot fi candidați pentru externare imediată (vezi mai jos) și efectuarea endoscopiei în ambulatoriu a doua zi, în funcție de regulile fiecărui spital.

Endoscopia digestivă permite identificarea cauzei hemoragiei în peste 80% din cazuri. La pacienții cu ulcer peptic, dacă se observă stigmatele unei sângerări recente (vas vizibil, sângerare în pânză, cheag de sânge aderent sau hematină la baza ulcerului), pacientul prezintă un risc crescut de resângerare. Calcularea scorului Rockall post-endoscopie oferă informații privind riscul de resângerare și deces (vezi **Cadranul 32.19**). **Cadranul 32.24** prezintă tratamentul medical administrat înaintea efectuării endoscopiei digestive.

Intervenția endoscopică inițială:

- Varicele trebuie tratate, de obicei prin aplicarea de ligaturi elastice.
- Stentarea poate fi, de asemenea, utilizată pentru sângerarea variceală, dar nu este încă disponibilă pe scară largă (vezi p. 1294). Reprezintă o alternativă la sonda Sengstaken-Blakemore.
- Ulcerele hemoragice și cele cu stigmate de sângerare recentă trebuie tratate prin utilizarea a două sau trei metode hemostatice: injecție cu adrenalină (epinefrină) și coagulare termică (cu sondă termică, sondă bipolară sau coagulare cu laser sau plasma argon) sau aplicarea de hemoclipuri; terapia dual și triplă este mai eficientă decât monoterapia în reducerea riscului de resângerare. Au fost dezvoltate recent pulberi hemostatice care pot fi pulverizate printr-un cateter în timpul gastroscopiei. Acestea sunt utile în sângerările mai dificile, cum ar fi cele provocate de cancere și ulcerele severe.
- Trebuie prelevate biopsii antrale pentru a evalua prezența *H. pylori*. Un test rapid ureazic pozitiv confirmă infecția, dar un test negativ nu este întotdeauna concludent. Dacă testul rapid ureazic este negativ, trebuie întotdeauna efectuat examenul histopatologic direct din fragmentul bioptic de mucoasă gastrică.

Tamponada cu balon poate fi utilizată ca o metodă de temporizare a sângerării pentru pacienții cu hemoragie incontrolabilă, precum cea de origine variceală, pentru care se folosesc diferite dispozitive (ex. sonda Sengstaken-Blakemore). Intubația traheală este necesară dacă este utilizat un astfel de dispozitiv; este obligatorie asigurarea plasării corecte a dispozitivului înainte de inflație, pentru a evita ruptura esofagului.

Terapia medicamentoasă

După diagnosticul endoscopic, este necesară administrarea unei doze intravenoase de IPP (ex. omeprazol 80 mg bolus iv, urmată de perfuzie 8 mg/oră timp de 72 de ore) tuturor pacienților cu ulcere cu sângerare activă sau vas de sânge vizibil pe suprafață, deoarece reduce riscul de resângerare și necesitatea intervenției chirurgicale.

Acidul tranexamic este un agent antifibrinolitic care a fost studiat la pacienții cu hemoragie digestivă superioară. O meta-analiză care a cuprins opt studii randomizate pentru efectele acidului tranexamic la pacienții cu hemoragie digestivă superioară a dovedit un beneficiu asupra mortalității, dar nu și în ceea ce privește sângerarea, necesitatea intervenției chirurgicale sau necesarul de transfuzii sanguine.

Hemoragia necontrolată sau recurentă

Endoscopia digestivă trebuie repetată pentru a identifica sediul sângerării și pentru efectuarea unor manevre terapeutice, dacă este posibil. Embolizarea arterială selectivă, efectuată de către un medic radiolog intervenționist, poate fi necesară dacă sângerarea persistă. Dacă această metodă nu este disponibilă sau eșuează, pentru a controla hemoragia se va interveni chirurgical, ca ultimă resursă terapeutică.

Criterii de externare

Trebuie luate în considerare vârsta pacientului, diagnosticul endoscopic, comorbiditățile, prezența sau absența semnelor de șoc, precum și disponibilitatea suportului în comunitate. În general, toți pacienții care sunt hemodinamic stabili și nu prezintă stigmate de sângerare recentă la endoscopie (scor Rockall pre-endoscopie 0, post-endoscopie <1) pot fi externați din spital în 24 de ore. Pacienții care prezintă semne de șoc sau cei cu comorbidități necesită o supraveghere pe o durată mai mare.

Condiții speciale

Varicele esofagiene

Sunt prezentate la pagina 1294.

Sindromul Mallory-Weiss

Reprezintă o ruptură longitudinală ce apare la nivelul joncțiunii esogastrice, care se produce în condițiile unei creșteri bruște a presiunii intraabdominale. Cel mai frecvent survine în urma unui efort de vărsătură, cu predilecție la consumatorii de alcool, dar poate apărea și după accese de tuse sau eructații. Cu toate acestea, pot să existe cazuri fără istoric de eructații. Majoritatea sângerărilor sunt minore, iar pacienții sunt externați în decurs de 24 de ore. Uneori hemoragia poate fi abundentă, dar de cele mai multe ori se oprește spontan. Endoscopia digestivă superioară efectuată imediat confirmă diagnosticul și permite instituirea tratamentului endoscopic prin metode mecanice precum montarea de clipuri hemostatice, atunci când este cazul. Sutura chirurgicală a dehiscenței este rareori necesară.

Ulcerul gastric cronic

Eradicarea *H. pylori* va fi inițiată cât mai devreme posibil (vezi p. 1175). Se vor administra IPP pentru încă 4 săptămâni pentru a se asigura vindecarea ulcerului. Eradicarea *H. pylori* trebuie verificată întotdeauna în cazul unui pacient cu sângerare anterioară și în cazul în care eradicarea nu s-a realizat, trebuie administrate antisecretorii pe termen lung. Dacă sângerarea nu poate fi ținută sub control, pacientul trebuie direcționat fie către angiografie cu embolizare, fie direct către intervenția chirurgicală.

Cancerul gastric

Majoritatea pacienților nu prezintă sângerări abundente, dar în cazul în care există hemoragii repetate sau care nu pot fi controlate, intervenția chirurgicală poate deveni necesară. De cele mai multe ori intervenția chirurgicală poate fi amânată până când pacientul a fost evaluat integral (vezi p. 1178). Sângerarea în pânză dintr-o tumoră gastrică este foarte dificil de controlat endoscopic. Radioterapia poate fi uneori eficientă, dar efectele nu sunt imediate.

Hemoragia digestivă post-intervenție coronariană percutană și gesturi intervenționale coronariene percutane

În era coronarografiei și a intervențiilor coronariene percutane, lista medicației antitrombotice este în continuă creștere: inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa, heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară mică, fondaparinux sodic și antiagregantele plachetare (ex. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). De obicei, aceste clase de medicamente sunt administrate împreună cu anticoagulantele orale, ceea ce crește riscul de sângerare gastrointestinală cu aproximativ 2% la pacienții care sunt supuși unui gest intervențional coronarian (ex. sub tratament antiagregant – clopidogrel) și prezintă astfel un risc de mortalitate de 5–10%. S-a dovedit că la acest grup efectuarea unei gastroscopii de urgență este mai eficientă decât amânarea procedurii pentru zile sau săptămâni. Se administrează un bolus de IPP intravenos, urmat de administrarea continuă în perfuzie; se administrează masă trombocitară pentru a combate efectul clopidogrelului. Îngrijirea unui astfel de pacient este dificilă, deoarece sistarea antiagrentelor plachetare oferă un risc crescut de tromboză a stenturilor și se asociază cu o mortalitate crescută. Utilizarea unui scor de evaluare cum este scorul Blatchford poate sugera oprirea terapiei la pacienții cu risc crescut de sângerare, dar continuarea acesteia atunci când riscul este scăzut. Utilizarea concomitentă a IPP nu diminuează efectul clopidogrelului, așa cum se credea inițial. Acești pacienți trebuie să se afle sub o dublă supraveghere, a unui medic cardiolog, respectiv gastrcenterolog.

Vezi **Cadranul 32.25** pentru atitudinea terapeutică (take home messages) în hemoragia digestivă superioară.

Cadranul 32.25 Indicații de reținut pentru sângerările gastrointestinale superioare

- Endoscopie pentru pacienții instabili cu sângerări gastrointestinale superioare (GI) severe imediat după resuscitare
- Endoscopie în termen de 24 de ore de la internare tuturor celorlalți pacienți cu sângerări GI superioare
- Radiologie intervențională (IR) la toți pacienții care au resângerat după endoscopie
- Chirurgie dacă radiologia intervențională nu este disponibilă
- Luați în considerare șuntul portosistemic transjugular intrahepatic precoce (TIPS) în cazul varicelor esofagiene

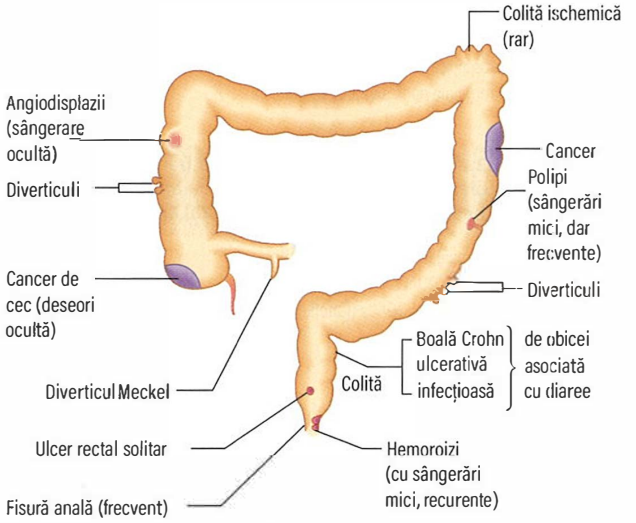


Fig. 32.31 Cauzele sângerărilor gastrointestinale joase. Localizările marcate au scop ilustrativ – multe leziuni pot fi observate și în alte părți ale colonului.

Prognostic

În ciuda introducerii unor noi metode terapeutice, mortalitatea după o sângerare gastrointestinală se menține între 5–12%, mai ales datorită creșterii numărului de pacienți vârstnici, care au și multiple comorbidități. Cea mai mică rată de mortalitate se regăsește în unitățile de gastroenterologie cu profil medical și chirurgical.

Hemoragia digestivă inferioară acută

Sângerarea masivă de la nivelul tractului digestiv inferior este rară și se datorează de cele mai multe ori fie bolii diverticulare, fie unei colite ischemice. Cauzele cele mai comune ale hemoragiilor ușoare sunt reprezentate de hemoroizi, respectiv fisuri anale. **Figura 32.31**.

Tratament

Majoritatea sângerărilor de tub digestiv inferior pornesc și se opresc spontan. Atitudinea terapeutică în resuscitarea pacienților care devin instabili hemodinamic este asemănătoare cu cea din hemoragia digestivă superioară (vezi p. 1181). Intervenția chirurgicală este rareori necesară.

Diagnosticul pozitiv se realizează prin anamneză, examen clinic cu tușeu rectal și următoarele explorări:

- ***Proctoscopie*** (ex. boală anorectală, în special hemoroizi)
- ***Sigmoidoscopie flexibilă sau colonoscopie*** (ex. boală inflamatorie intestinală, cancer, colită ischemică, boală diverticulară, angiodisplazii)
- ***Videocapsula endoscopică*** (**Fig. 32.32**)
- ***Angiografia*** pentru a pune în evidență o malformație vasculară (ex. angiodisplazie). Randamentul acestei explorări este scăzut și reprezintă o examinare de ultimă intenție.

Sângerările rectale izolate la tineri (<45 ani) necesită de obicei examinarea rectală și sigmoidoscopie flexibilă, deoarece probabilitatea unei leziuni proximale semnificative este scăzută, cu excepția unui istoric familial de cancer colorectal la vârstă tânără. Leziunile individuale sunt tratate conform recomandărilor.

Hemoragiile digestive cronice

Pacienții cu sângerare cronică se prezintă cu anemie prin deficit de fier (vezi p. 330). Sângerarea cronică care produce anemie cu deficit de fier la bărbați, respectiv la femei după menopauză se datorează aproape întotdeauna unei hemoragii de la nivelul tubului digestiv. Primul obiectiv este de a exclude un cancer, localizat în special la nivelul stomacului sau colonului, respectiv o boală celiacă. Testele fecale pentru hemoragii oculte nu sunt de mare ajutor în aceste situații.

Diagnostic

Pierderea cronică de sânge poate să survină din oricare dintre leziunile care pot produce hemoragie acută (vezi **Fig. 32.29** și **32.31**). Cu toate acestea, varicele esofagiene sângerează evident acut și numai rareori efracția variceală se poate prezenta ca o sângerare cronică. În țările subdezvoltate, cauza unei sângerări cronice cu sediul la nivelul tubului digestiv este reprezentată cel mai adesea de prezența unor paraziți (viermele cu cârlig - Hookworm).

Deși istoricul bolii și examenul clinic poate indica sursa sângerării, atunci când nu putem obține date sau nu ne putem orienta, se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare și inferioare în cursul aceleiași internări, mai ales la bărbați sau la femeile în postmenopauză:

- ***Endoscopia digestivă superioară*** reprezintă de obicei explorarea inițială. Trebuie prelevate biopsii duodenale pentru o eventuală boală celiacă, chiar dacă markerii serologici au fost recoltați.
- ***Colonoscopia*** este următoarea procedură indicată și orice leziune descoperită trebuie biopsiată sau rezecată, deși polipii colonici nu ar trebui incriminați ca o cauză frecventă de sângerare cronică.

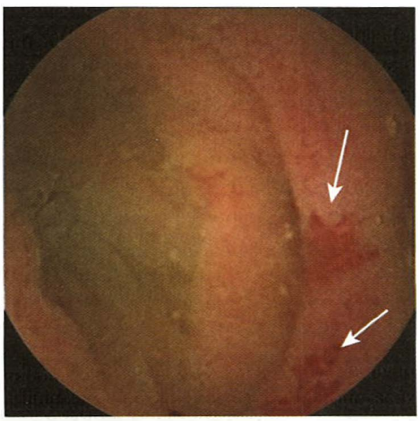


Fig. 32.32 Angiodisplazii (săgeți) observate cu ajutorul videocapsulei endoscopice.

- ***Tomografia computerizată*** poate fi utilizată pentru pacienții tarați cu suspiciune de cancer colorectal.
- ***Colonoscopia virtuală*** poate fi considerată o alternativă pentru endoscopia digestivă inferioară.

În cazul în care gastroscopia, colonoscopia și biopsiile duodenale nu au pus în evidență o cauză a sângerării, va fi necesară investigarea intestinului subțire. Videocapsula endoscopică este metoda de investigație de ales, cu limitarea dată de lipsa potențialului terapeutic. Diagnosticul pozitiv se realizează în 60–85% din cazuri, iar leziunile cu risc de sângerare pot fi identificate și tratate ulterior prin enteroscopie cu balon.

Rareori, injectarea intravenoasă a unei substanțe coloidale marcată cu technetium poate evidenția sângerarea dintr-un diverticul Meckel.

Tratament

Cauza sângerării trebuie tratată atunci când este identificată. Anemia prin deficit de fier se tratează per os (vezi pag. 332), deși poate deveni necesară și terapia cu preparate de fier administrate intravenos. Ca ultimă soluție, unii pacienți vor necesita monitorizare și transfuzii periodice.

Lecturi suplimentare

Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst* 2014; Issue 11. Art. No.: CD006640.

Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–1321.

Herbert FC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter – the new normal. *N Engl J Med* 2014; 371:1459–1461.

Laine L. Timing of endoscopy in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382:1361–1363.

Pennazio M, Spada C, Eliakim R et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47:352–376.

https://www.bsg.org.uk/resource/bsge-acute-upper-gi-bleed-care-bundle.html. *British Society of Gastroenterology acute upper GI bleed care bundle.*

INTESTINUL SUBȚIRE

Diareea

Cuvântul „diaree" este preluat din limba greacă și se referă la „a trece rapid". Este o manifestare comună a bolilor tubului digestiv, cu mai multe etiologii. Deși sunt mai multe definiții, se acceptă ideea că diareea presupune prezența a peste 3 scaune moi în 24 de ore.

Fiziopatologie

Diareea osmotică

Mucoasa tubului digestiv acționează ca o membrană semipermeabilă, iar fluidele pătrund în intestin dacă în lumen există cantități mari de substanțe hipertone neabsorbabile. Acest eveniment survine din cauza faptului că pacientul:

- a ingerat o substanță neabsorbabilă (ex. purgativ, precum sulfatul de magneziu sau un antiacid pe bază de magneziu)
- prezintă malabsorbție generalizată, iar concentrații crescute de solvat (ex. glucoză) rămân în lumen
- prezintă un deficit specific de absorbție (deficit de dizaharidază sau malabsorbția glucoză-galactoză).

Volumul diareei produs prin aceste mecanisme este redus de absorbția fluidului la nivelul ileonului și colonului. Diareea încetează atunci când pacientul își oprește alimentația sau substanța care produce malabsorbție este exclusă.

Diareea secretorie

În această afecțiune, există atât o activare a secreției intestinale de fluid și electroliți, cât și o absorbție scăzută. Mecanismul secreției intestinale este evidențiat în **Fig. 32.33A**.

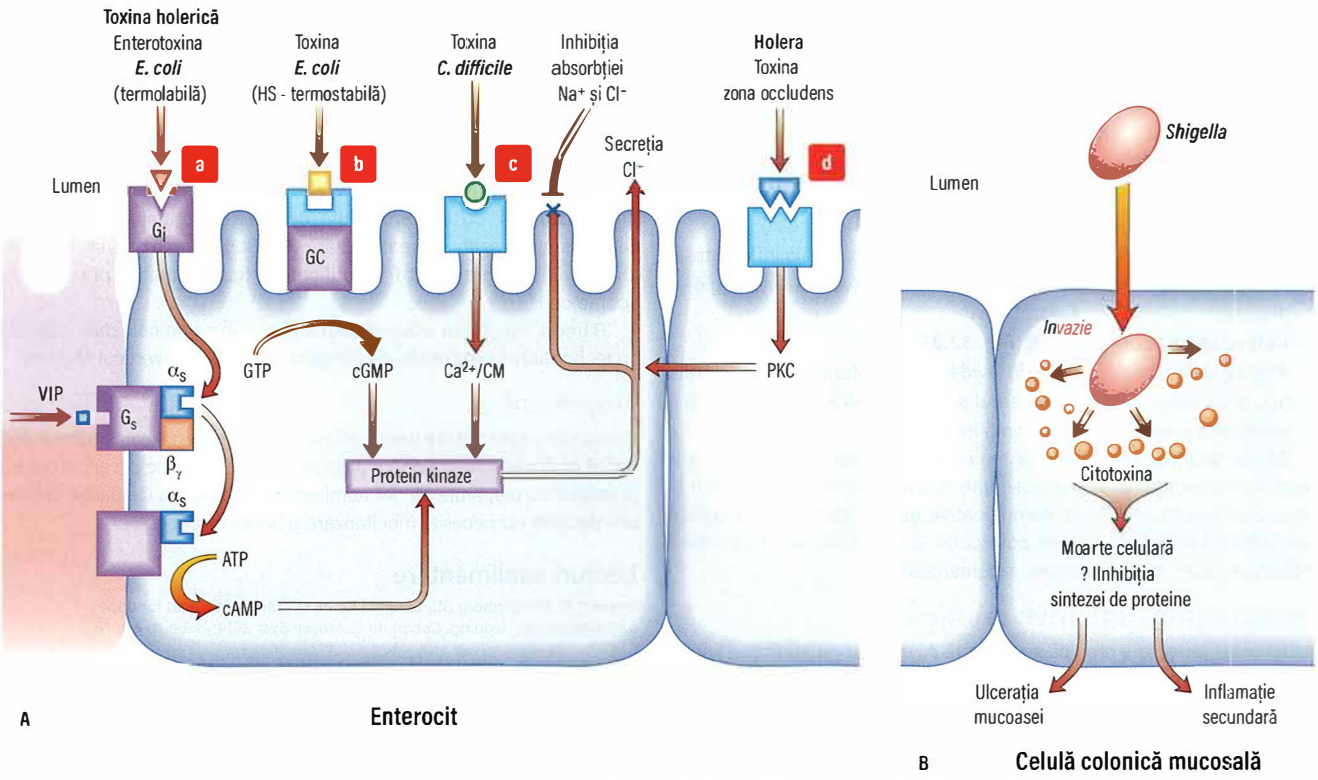


Fig. 32.33 Mecanismele diareei. **(A)** Secreția de apă și electroliți a intestinului subțire (a) *Toxina holerică* se leagă de receptorul său (monosialigangliozid G_i) prin fimbria (pili reglați prin toxină) pe subunitatea β. Astfel se activează subunitatea α_S (a proteinei G_S) care ulterior se disociază și activează AMP ciclic (cAMP). Creșterea cAMP activează intermediarii (ex. protein kinaza Ca^{2+}), care acționează pe membrana apicală, cu secreția Cl^- (împreună cu apa) și inhibiția absorbției Na^+ și Cl^-. *Enterotoxina E. coli labilă termic* împarte un receptor cu toxina holerică. (b) *Toxina E. coli stabilă termic* se leagă de receptorul ei, activează guanilat ciclaza (cGMP) și produce același efect asupra secreției. (c) *Clostridium difficile* activează protein kinaza prin Ca^{2+}/calmodulin (Ca^{2+}/CM). (d) *Toxina zona occludens* este produsul genei *ZOT*, care slăbește joncțiunile strânse și este necesară pentru funcțiile toxinei holerice. Are activitate enterotoxică, cu activitate secretorie. Holera și *E.coli* determină aceste efecte fără invazie celulară. (B) Celulele mucoasei colonice. Astfel se demonstrează unul din mecanismele prin care acționează un agent patogen (ex. *Shigella*). După penetrare, agenții patogeni vor genera citotoxine, care conduc la ulcerarea mucoasei și moarte celulară. ATP, adenosine trifosfat; G, proteina G care se constituie din subunitățile α, β, γ; GC, guanil ciclaza; GMP, guanozin monofosfat; GTP, guanosin trifosfat; i, inhibitor; PKC, protein kinaza C; s, stimulator; VIP, polipeptidul intestinal vasoactiv.

Cauze comune de diaree secretorie:

- enterotoxine (ex. holera, toxina termolabilă și termostabilă a *E. coli*, toxina *Clostridium difficile*)
- hormoni (ex. peptidul intestinal vasoactiv în sindromul Verner-Morrison; vezi p. 1336)
- prezența sărurilor biliare (în colon) după o rezecție ileală
- prezența acizilor grași (în colon) după o rezecție ileală
- anumite laxative (ex. docusat de sodiu).

Diareea inflamatorie (distrucția mucosală)

În acest caz diareea apare din cauza distrugerii celulelor de la nivelul mucoasei, astfel că există o pierdere de fluid și sânge (**Fig. 32.33B**). Ulterior apare și deficitul în absorbția apei și electroliților. Cauza este de regulă infecțioasă (ex. dizenterie datorată infecției cu *Shigella*) sau inflamatorie (BII).

Motilitatea anormală

Diareea la un pacient diabetic, post-vagotomie sau hipertiroidism se datorează unei motilități anormale a tractului digestiv superior. Simptomele pot fi exacerbate de suprapopularea bacteriană a intestinului.

Diareea acută

Este definită ca prezența scaunelor moi pe o perioadă de până la 14 zile. Cauza este infecțioasă, de obicei de etiologie virală la copii, dar poate fi și bacteriană, când apar forme mai severe. Cele mai întâlnite cauze infecțioase sunt:

- Infecția virală, ex. norovirus sau rotavirus
- Toxiinfecția alimentară provocată de *E. coli* (produce o diaree secretorie)
- Toxiinfecția alimentară provocată de *Salmonella, Campylobacter* sau *Staphylococcus*
- Infecția cu *Clostridium difficile* (cel mai frecvent din cauza unei cure recente cu antibiotice)
- Apă sau alimente contaminate („diareea călătorului"), deseori *Giardia* sau *Entamoeba histolytica.*

Manifestările clinice asociate cu diareea acută includ febra, durerea abdominală și vărsăturile. Scaunele sunt de obicei moi și apoase, dar pot prezenta și sânge. Dacă diareea este severă, poate apărea sindromul de deshidratare, în special la copii și la vârstnici.

Explorarea cheie este trimiterea la laborator a unei probe de scaun pentru a se izola un agent patogen. ***Examenul microscopic al scaunului și coprocultura*** sunt esențiale la toți pacienții. Pacienții cu

Cadranul 32.26 Antibioticele utilizate în sindromul diareic acut

Infecție	Antibiotic
Terapie empirică	Ciprofloxacin per os 500 mg 1cp x 2/zi pentru 5 zile
Salmonella/Shigella	Ciprofloxacin per os 500 mg 1cp x 2/zi pentru 5 zile
Campylobacter	Claritromicină per os 500 mg 1cp x 2/zi pentru 5 zile
Clostridium difficile	Metronidazol per os 400 mg 1cp x 3/zi pentru 10–14 zile SAU
	Vancomicină per os 125–250 mg 1cp x 4/zi pentru 10–14 zile

risc (vârstnici, cei din căminele de bătrâni, istoric recent de consum de antibiotice) trebuie testați și pentru infecția cu *C. difficile*. Probe de scaun pentru ouă, chisturi și paraziți trebuie trimise în următoarele cazuri:

- diaree persistentă (>14 zile, <30 zile)
- bărbați care au întreținut relații sexuale cu alți bărbați
- pacienți imunosupresați
- istoric recent de călătorie peste hotare
- dacă se suspectează o giardiază/amoebiază/criptosporidium.

Atitudinea terapeutică în diareea acută se bazează pe refacerea volumului circulant, prin hidratare orală cu soluții care conțin apă, sare și zahăr. În cazurile severe de deshidratare, pacienții pot necesita internare pentru reechilibrare hidroelectrolitică intravenoasă. Antibioticele nu sunt administrate de obicei empiric, cu excepția cazurilor severe sau la care survin anumite complicații (**Cadranul 32.26** enumeră cele mai utilizate scheme antibiotice). Agenții care deprimă motilitatea intestinală (ex. codeină fosfat sau loperamid) trebuie evitați, dacă este posibil.

Indicațiile de tratament antibiotic includ:

- simptome severe sau prelungite (>5 zile)
- semne de infecție generalizată
- pacienți foarte tineri sau cu vârstă înaintată
- pacienți imunocompromiși
- prezența complicațiilor
- prezența de sânge sau mucus în scaun.

Diareea cronică

Este definită ca diareea care persistă peste 30 de zile. Cauzele sunt prezentate în **Cadranul 32.27**.

Un istoric minuțios este important și trebuie să surprindă debutul, durata și severitatea simptomelor. Trebuie discutate și alte manifestări asociate: scaunele cu sânge, durerile abdominale, scăderea în greutate precum şi steatoreea, modificări recente ale medicației, alimentația sau alți factori care ar putea declanșa diareea. De asemenea, este necesar un examen clinic complet.

Investigațiile inițiale trebuie să includă:

- hemoleucograma completă, creatinina serică și dozarea electroliților, funcția tiroidiană
- anticorpii pentru boală celiacă (anticorpii anti-transglutaminază și anticorpii anti-endomisium)
- calprotectina fecală (vezi p. 1158)
- coprocultura, toxinele pentru *C. difficile*.

Dacă aceste investigații nu ajută la identificarea cauzei, atunci pacienții trebuie să efectueze o sigmoidoscopie flexibilă. Colonoscopia totală este indicată în următoarele scenarii:

- anemie prin deficit de fier
- calprotectina fecală cu valori crescute cu suspiciune de BII
- pacienții vârstnici unde este necesar și screeningul pentru polipi sau cancer colorectal.

Celelalte investigații includ imagistica intestinală (CT de abdomen, IRM de intestin subțire, CT pancreatic), videocapsula endoscopică, testul SeHCAT și testul respirator cu hidrogen pentru intoleranța la lactoză; alegerea se realizează în relație cu simptomele pacientului.

Cadranul 32.27 Cauze de diaree cronică

Cauze frecvente

- Sindrom de intestin iritabil
- Colită microscopică
- Boli inflamatorii intestinale
- Cancer de colon
- Medicamente
- Dietă
- Diareea provocată de acizi biliari
- Insuficiență pancreatică
- Boală celiacă
- Diaree de revărsare (overflow diarrhoea)

Cauze mai puțin frecvente

- Enterită radică
- Limfom
- Diabet
- Incontinență fecală
- Suprapopulare bacteriană
- Hipertiroidism
- Rezecție de intestin subțire
- Ischemie mezenterică
- Pancreatită cronică

Cauze rare

- VIPom
- Tumora carcinoidă
- Gastrinom
- Boala Whipple
- Amiloidoză
- Sprue tropical
- Boala Addison

Cadranul 32.28 Caracteristici de reținut pentru pacienții care se prezintă cu diaree

	Diaree acută	Diaree cronică
Durată	<14 zile	>30 zile
Cauze frecvente	Necunoscute Etiologie virală Etiologie bacteriană, dacă este severă	Sindrom de intestin iritabil, boli inflamatorii intestinale, medicamente, diaree de revărsare (overflow diarrhoea), dietă, boală celiacă
Investigații cheie	Coprocultură Ex. coproparazitologic, dacă există factori de risc	Teste pentru boala celiacă Calprotectina fecală Sigmoidoscopie flexibilă Imagistică
Tratament	Repleție volemică Administrare de antibiotice numai dacă boala este severă sau există complicații	Tratarea cauzei

MCS, microscopy culture and sensitivities; OCP, ova, cysts and parasites.

Tratamentul diareei cronice presupune tratarea cauzei de bază și va fi prezentat în detaliu într-un alt capitol. Vezi **Cadranul 32.38** care cuprinde o sinteză a recomandărilor („take-home-messages") pentru pacient.

Sindromul de intestin iritabil

Sindromul de intestin iritabil (SII) reprezintă cea mai comună afecțiune funcțională a tubului digestiv. În populația vestică, aproape 1 din 5 oameni prezintă simptome caracteristice SII. Aproximativ 50% vor consulta medicul de familie, iar dintre aceștia 30% vor fi direcționați către un medic specialist. Până la 40% din pacienții consultați de un medic gastroenterolog vor avea SII. În regatul Unit al Marii Britanii, costurile de sănătate anuale pentru investigarea acestor pacienți sunt de 45,6 milioane de lire sterline, iar în SUA costurile ajung până la 8 miliarde de dolari pe an. În Marea Britanie, aproximativ un sfert din pacienți cu SII își iau zile libere de la serviciu pentru o perioadă care variază între 7 și 13 zile/an.

Factorii care determină în ce măsură un pacient care suferă de SII se adresează medicului includ un scor de boală crescut, precum și un nivel de anxietate și depresie mai mare față de cei care nu solicită consultații. Cei care solicită frecvent consultații consideră că simptomele lor sunt mult mai severe decât ale celor care nu cer consultații, iar acest comportament poate fi rezultatul numărului simptomelor. Raportul femei/bărbați care se adresează medicului este de 2–3 la 1.

SII – o boală sistemică

Pacienții cu SII suferă de multe probleme non-intestinale (**Cadranul 32.29**), care pot fi mai evidente decât simptomele digestive clasice.

SII coexistă cu sindromul de oboseală cronică (vezi p. 770), fibromialgii (vezi p. 430) și disfuncția articulației temporomandibulare.

Conceptul biopsihosocial al patogenezei și expresia clinică a tulburărilor gastrointestinale funcționale sunt importante pentru pacienții cu SII (vezi **Fig 32.9**). **Cadranul 32.30** evidențiază anumiți factori comuni care par să declanșeze simptomele SII. Diareea infecțioasă precede debutul simptomelor SII la 7–30% din pacienți. Este discutabil în ce măsură aceasta este un factor pentru toți pacienții cu SII sau numai pentru un mic subgrup. Factorii de risc includ sexul femeiesc, severitatea și durata diareei, evenimente premergătoare negative care au survenit în viața zilnică și un nivel crescut de anxietate cu scor nevrotic mare la debutul bolii. Manifestările anxietății și depresiei sunt mai comune la pacienții cu SII, iar stresul și evenimentele negative ale vieții preced frecvent debutul simptomatologiei cronice intestinale.

Diagnostic

Conform criteriilor de diagnostic (Roma IV din 2016), este necesară prezența în cel puțin o zi pe săptămână din ultimele 3 luni a durerilor abdominale recurente asociate cu 2 sau mai multe dintre următoarele:

1. Probleme legate de defecație.
2. Debut cu modificări în frecvența scaunelor.
3. Debut asociat cu modificări în forma (aspectul) scaunelor.

Aceste elemente sunt utile în studiile comparative. Subgrupuri de pacienți cu SII pot fi identificați cu ajutorul criteriilor prezentate în **Cadranul 32.31**.

Decizia de a efectua investigații suplimentare și alegerea acestor investigații trebuie să se sprijine pe raționamentul clinic. Se recomandă investigații mai amănunțite atunci când simptomelor descrise anterior li se adaugă și alte manifestări, de tipul rectoragiilor, durerilor cu caracter nocturn, febrei, scăderii ponderale, suspiciunii clinice de diaree cu caracter organic. Un nivel crescut al calprotectinei sau lactoferinei semnifică inflamație, care necesită investigații suplimentare.

Tratament

Strategiile curente pentru tratamentul SII includ terapii țintite și specifice de organ (**Cadranul 32.32**); acestea nu se exclud reciproc.

Pacienții cu SII sunt frecvent îngrijorați de ideea că simptomele lor sunt cauzate de o boală severă, așa cum este cancerul. Simptomele de alarmă trebuie investigate atunci când sunt prezente. Oricum, un diagnostic pozitiv de SII urmat de explicarea simptomelor și oferirea unui grad de siguranță este adesea util și ar putea să nu necesite investigații suplimentare sau tratament. Este important să se stabilească și să se mențină o bună relație clinician – pacient încă de la început. **Cadranul 32.32** prezintă strategiile terapeutice folosite pentru pacienții cu SII cu forme severe și de lungă durată. Corectarea stilului de viață și adaptarea dietei trebuie să constituie mijloacele majore ale tratamentului pacienților cu forme ușoare spre moderate, iar medicația trebuie folosită doar la cei care nu răspund la acest regim sau au forme severe.

i Cadranul 32.29 Manifestări extraintestinale ale sindromului de intestin iritabil

Simptome ginecologice
- Perioade menstruale dureroase (dismenoree)
- Durere după actul sexual (dispareunie)

Simptome urinare
- Micțiuni frecvente (polakiurie)
- Nevoia de urinare imperioasă
- Urinare nocturnă frecventă (nicturie)
- Evacuarea incompletă a vezicii urinare

Alte simptome
- Hipermobilitatea articulațiilor
- Dureri de spate
- Cefalee
- Respirație urât mirositoare, gust neplăcut
- Insomnii
- Oboseală (fatigabilitate)

? Cadranul 32.30 Factori care pot declanșa sindromul de intestin iritabil

- Boli psihice, ex. depresie, anxietate
- Stres psihologic și traumă
- Infecții gastrointestinale
- Tratament antibiotic
- Abuz verbal, fizic sau sexual
- Chirurgia pelvisului
- Tulburări de alimentație

i Cadranul 32.31 Clasificarea sindromului de intestin iritabil după aspectul scaunului

Tip	Descriere
SII cu predominanța constipației (SII-C)	Scaune tari, cu schibale >25% și scaune moi sau apoase <25%
SII cu predominanța diareei (SII-D)	Scaune moi sau apoase >25% și scaune tari <25%
Forma mixtă (SII-M)	Scaune tari >25% și scaune moi sau apoase >25%
SII neclasificat	Criterii insuficiente pentru SII-C, D sau M

i Cadranul 32.32 Tratamentul sindromului de intestin iritabil

Modul de tratament	Acțiunea necesară
Tratamentul pentru intestin (organul țintă)	
Evidențierea factorilor dietetici declanșatori	Consultarea unui dietetician
Dietă bogată în fibre ± suplimente de fibre pentru constipație, dietă cu conținut FODMAP redus pentru balonare	Consultarea unui dietetician
Alterări ale microbiotei	Rifaximina a evidențiat beneficii pe termen scurt pentru pacienții fără constipație (triale de tip I și II) Pro- și prebiotice
Medicamente antidiareice pentru controlul frecvenței scaunelor	Loperamid Codein fosfat Co-fenotrope [a]Eluxadolin
Constipație	Antagoniști de receptor 5-HT_4, ex. prucaloprid
Relaxante musculare pentru durere	Clorhidrat de mebeverină Clorhidrat de diciclovernă Ulei de mentă
Tratament central	
Explicarea fiziologiei și a simptomelor	În timpul consultației
Psihoterapie	Îndrumare către un psiholog clinician (psihoterapeut) (vezi p. 771)
Hipnoterapie	
Terapie comportamentală cognitivă	Îndrumare către un psihiatru
Antidepresive	Diaree funcțională – clomipramină SII cu predominanța diareei – antidepresive triciclice, ex. amitriptilină SII cu predominanța constipației – SSRI, ex. paroxetin

[a]antagonist de receptor opioid μ și κ și antagonist de receptor δ-opioid.
FODMAP, oligo-, di- și monozaharide fermentabile și polioli; SSRI, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Sindromul durere/flatulență/balonare/dismotilitate intestinală

Modificările motilității și ale senzației viscerale care afectează intestinul subțire („midgut" – porțiunea distală a duodenului, dar și cecul, colonul ascendent, flexura hepatică și două treimi distale ale colonului transvers) se caracterizează prin simptome ca durerea și balonarea, fără modificări ale scaunelor. Alte simptome includ senzația de plenitudine postprandială, greață și, ocazional, anorexie și scădere în greutate.

Tratamentul pacienților care prezintă sindromul de tip durere/flatulență/balonare nu este ușor, iar în unele cazuri durerea poate să fie cronică și severă. Principalele abordări sunt următoarele:

- Substanțele narcotice trebuie întotdeauna evitate.
- Tratamentul cu acțiune centrală și la nivelul organului țintă trebuie combinat: spre exemplu, inhibitori ai recaptării serotoninei precum paroxentin, combinați cu un prokinetic cum este domperidona sau un musculorelaxant de tipul ***mebeverinei***.
- Suprapopularea bacteriană din intestin poate fi un factor favorizant; aceasta trebuie tratată cu antibiotice non-absorbabile cum este ***rifaximina***. Cu toate acestea, pentru atenuarea simptomelor pot fi utilizate cu succes și antibiotice mai ieftine, precum doxiciclina.
- Cercetările clinice au subliniat beneficiul modificării componentelor fermentabile ale dietei. O alimentație cu un număr redus de oligo-, di și monozaharide fermentescibile și polioli (conținut scăzut ***FODMAP***) va exclude o serie de alimente precum usturoiul, ceapa, anumite tipuri de fasole, fructe cu conținut de fructoză, produse din grâu, precum și anumiți îndulcitori naturali sau sintetici. Trialuri clinice controlate privind dieta au arătat beneficii importante la pacienții cu afecțiuni funcționale, însă sunt necesare încă monitorizări pe termen lung și studii randomizate.
- ***Rolul probioticelor*** în tratamentul SII nu este clar. O meta-analiză recentă a evidențiat eficiența unor probiotice în ameliorarea unor simptome precum durerea abdominală, balonarea și flatulența, dar cu limitări metodologice în majoritatea studiilor. Două studii au evidențiat că *Bifidobacterium infantis* versus placebo a condus la ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu SII. Probabil studiile viitoare se vor direcționa către anumite subgrupuri de pacienți, în special cei cu predominanța diareei, cu scopul de a corecta microbiomul la nivel individual în concordanță cu alterările particulare ale compoziției florei microbiene, mai degrabă decât administrarea unui probiotic generic.

Unii pacienți cu sindromul de durere/flatulență/balonare/dismotilitate intestinală prezintă simptome severe sau cronice, care pot surveni și în timpul nopții. Un mic număr dintre aceștia s-a dovedit că prezintă modificări manometrice corespunzătoare diagnosticului de ***pseudo-obstrucție intestinală cronică idiopatică (CIIP, chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction)***, specific unei neuropatii enterice. Biopsii din întreaga grosime a peretelui intestinal pot confirma acest diagnostic prin evidențierea unui deficit de colorare a α actinei la nivelul stratului circular intern al mușchiului neted. Mai precis, trebuie considerat că acești pacienți suferă de o afecțiune neuromusculară a intestinului. Aproape 10% sunt identificați și cu o altă afecțiune autoimună (vezi p. 463).

Tratamentul pacienților cu afecțiuni neuromusculare ale tubului digestiv necesită o abordare multidisciplinară, cu accent pe tratamentul durerii, statusului psihosocial și al nutriției. Pacienții cu boli reumatismale autoimune pot beneficia de tratamentul primar al acestora. În cazul unui sindrom de pseudo-obstrucție intestinală cronică idiopatică (CIIP) se recomandă nutriție parenterală pe termen lung.

Diareea funcțională

În această formă a afectării intestinului, simptomele pot să apară și în absența durerii. Cele mai comune sunt:

- scaunele repetate succesiv, de obicei la prima oră dimineața; fără alte scaune pe parcursul zilei sau scaune care apar după mese
- primul scaun este de obicei format, următoarele fiind moi sau apoase
- necesitate urgentă de a defeca
- anxietatea și nesiguranța în ceea ce privește ritmul scaunelor conduce la o restricție a mobilității pacienților (ex. călătorii)
- senzația de epuizare după defecare.

Diareea cronică fără dureri abdominale poate fi dată de multe afecțiuni, care însă nu pot fi distinse prin anamneză de o diaree funcțională. Caracteristicile considerate atipice pentru o afecțiune funcțională (ex. scaune voluminoase, rectoragii, deficite nutriționale și scădere ponderală) necesită investigații suplimentare.

Tratamentul diareei funcționale se realizează cu **loperamid**, de multe ori combinat cu antidepresiv triciclic prescris pe timpul nopții (ex. clomipramine 10–30 mg).

Abuzul de purgative

Se întâlnește cu precădere la femeile care iau doze mari de purgative și sunt consultate pentru un sindrom diareic persistent. Diareea este de obicei cu volum mare (>1 L pe zi), iar pacienții pot prezenta un nivel scăzut de potasiu. Analiza biochimică a scaunului poate ajuta la diagnosticul abuzului de laxative. Tratamentul este dificil, deoarece majoritatea pacienților neagă abuzul de purgative. De cele mai multe se asociază cu tulburări ale alimentației, iar pacienții pot necesita tratament psihiatric.

Malabsorbția

Deși malabsorbția pentru anumite substanțe survine în multe afecțiuni intestinale, în mod obișnuit aceste deficiențe nu domină tabloul clinic. Un exemplu este boala Crohn, în care se poate demonstra malabsorbția vitaminei B_{12}, dar unde tabloul clinic este dominat de diaree și starea de rău general.

Cele mai importante afecțiuni ale intestinului subțire care cauzează malabsorbție se regăsesc în **Cadranul 32.33**.

Boala celiacă (enteropatia glutenică)

Boala celiacă este o afecțiune autoimună, în care inflamația mucoasei jejunului se ameliorează atunci când se exclude din alimentație glutenul și reapare când acesta este reintrodus. Glutenul se regăsește în proteinele din grâu, orz și ovăz. Aproximativ 1% din populație prezintă această afecțiune, dar majoritatea persoanelor au forme subclinice.

Etiologie

Etiologia bolii celiace este multifactorială și înglobează factori genetici și de mediu. Prolaminele (gliadina din grâu, hordeinele din orz, secalina din ovăz) reprezintă factorii de agresiune la acești pacienți. Aceste proteine sunt rezistente la digestia sub acțiunea pepsinei și chimotripsinei din cauza nivelului mare de glutamină și proline și, astfel, rămân în lumenul intestinal declanșând un răspuns imun care are drept rezultat boala celiacă. Peptidele gliadinei trec prin epiteliu (para- sau/și intracelular) și sunt dezaminate de transglutaminaza tisulară, ceea ce le crește imunogenicitatea. Gliadinele se leagă apoi de celulele prezentatoare de antigen, care interacționează cu celulele T CD4+ în lamina propria prin moleculele HLA clasa II DQ2 și DQ8. Aceste celule T produc citokine proinflamatorii, în special interferon γ. Celulele T $CD4^+$ interacționează, de asemenea, cu celulele B pentru a produce anticorpi antiendomisium și antitransglutaminază. De asemenea, peptidele gliadinei eliberează

Cadranul 32.33 Boli ale intestinului subțire care pot provoca malabsorbție

- Boala celiacă
- Dermatita herpetiformă
- Sprue tropical
- Suprapopularea bacteriană
- Rezecția intestinală
- Boala Whipple
- Enteropatia radică
- Infestarea parazitară (ex. *Giardia intestinalis*)

IL-15 din enterocite, cu activarea limfocitelor intraepiteliale cu un marker de celulă natural killer. Această cascadă inflamatorie eliberează metaloproteinaze și alți mediatori, care contribuie la atrofia vilozitară și la hiperplazia criptelor, tipice pentru boala celiacă.

Este predominant interesată mucoasa intestinului subțire proximal (jejun), iar afectarea acesteia scade în severitate spre ileonul terminal pe măsură ce glutenul este digerat în fragmente „non-toxice" mai mici.

Factori genetici

S-a observat o creștere semnificativă a bolii celiace în rândul persoanelor din aceeași familie, dar modul de moștenire al afecțiunii nu este cunoscut; 10–15% din rudele de gradul I vor dezvolta boala, cu toate că pot rămâne și asimptomatice. Rata de concordanță la gemenii identici este de 70%.

HLA-DQ2 (DQAI*0501, DQBI*0201) și HLA-DQ8 (DQAI*0301, DQBI*0302) se asociază cu boala celiacă. Peste 90% dintre pacienți vor prezenta HLA-DQ2, comparativ cu numai 20–30% în populația generală. Studiile actuale pe gemeni și frați au relevat faptul că genele HLA sunt responsabile de mai puțin de 50% din cauzele implicate genetic în această boală. Sunt multe persoane care poartă aceste gene și care nu prezintă forme de boală, ceea ce sugerează implicarea și a altor factori. Genele non-HLA pot, de asemenea, contribui la boala celiacă: spre exemplu, regiunile cromozomiale 19p13.1, 11q, 5q31-33 și 6q21-22. Grupul de gene *CD28/CTLA4/ILO5* a arătat o posibilă legătură cu boala celiacă.

Factorii de mediu

Alăptarea la sân și vârsta la care a fost introdus glutenul în alimentație sunt semnificative pentru afecțiune. Infecția cu rotavirus în copilărie poate crește riscul apariției bolii; adenovirusul-12, care prezintă o secvență asemănătoare cu alfa-gliadina, a fost suspectat ca agent cauzator, dar această teorie nu mai este considerată plauzibilă.

Tablou clinic

Boala celiacă poate să se manifeste la orice vârstă. La sugari apare de obicei după diversificarea alimentației sau după introducerea alimentelor cu gluten. Vârful de diagnostic la persoanele adulte este în decada a V-a, cu precădere la femei. Mulți pacienți sunt asimptomatici (boală silențioasă) și sunt depistați întâmplător, prin teste biologice de rutină; spre exemplu un nivel crescut al VEM sau deficit de fier în sarcină. Simptomele sunt foarte variabile și, de multe ori, nespecifice; includ oboseală (fatigabilitate) și stare de rău, deseori asociate cu anemie.

Simptomele gastrointestinale pot fi absente sau chiar nesemnificative clinic. Toți pacienții cu simptome sugestive pentru sindromul de intestin iritabil ar trebui testați pentru boală celiacă. Diareea sau steatoreea, durerea abdominală și scăderea ponderală sugerează o boală severă. Deseori se pot întâlni ulcere la nivelul cavității bucale și stomatită angulară care revin cu intermitență. Pot să apară infertilitatea și simptome neuropsihice de tipul anxietății și depresiei.

Complicațiile mai rar întâlnite sunt tetania, osteomalacia sau malnutriția severă cu edeme periferice. Pe termen lung poate să apară osteoporoza, care se întâlnește inclusiv la pacienții care urmează dietă fără gluten. Simptomele neurologice care predomină sunt parasteziile, ataxia (secundară calcificărilor cerebrale), oboseala musculară și polineuropatia, prognosticul acestor simptome fiind variabil. S-a observat și o incidență crescută a manifestărilor atopice și a bolilor autoimune, precum afectarea tiroidiană, diabetul de tip I și sindromul Sjögren. Alte afecțiuni care se pot asocia sunt:

- bolile inflamatorii intestinale
- colangita biliară primară
- boala hepatică cronică
- boala interstițială pulmonară
- epilepsia
- deficitul IgA, care este mai comun decât la populația generală.

Semnele clinice sunt puține și nespecifice și se datorează anemiei și malnutriției.

Diagnostic

Biopsia de intestin subțire este considerată în continuare „standardul de aur" pentru diagnosticul pozitiv și se preferă utilizarea ei în toate cazurile, mai ales cele la limită, deoarece tratamentul implică dietă pentru toată viața, care este scumpă și greu de aplicat la toți pacienții. În același timp, prin creșterea acurateței testelor serologice, nu se mai recomandă recoltarea de biopsii duodenale la pacienții cu suspiciune de boală celiacă, dar care nu prezintă anticorpi. Spre exemplu, pacienții care efectuează o endoscopie digestivă superioară pentru o anemie feriprivă, dar au serologie negativă pentru enteropatie glutenică, prezintă o valoare pozitivă mai mică de 0,03% la examenul histopatologic intestinal.

Dacă se vor recolta biopsii, se recomandă prelevarea a 4–6 specimene din porțiunea a doua a duodenului și din bulb, deoarece modificările intestinale nu respectă un șablon, fiind neuniform răspândite, iar biopsiile pot fi dificil de orientat prin endoscopie. Semnele endoscopice frecvente includ absența pliurilor mucoasei sau modelul în mozaic al suprafeței faldurilor; absența acestora nu este însă concordantă cu absența afecțiunii, deoarece modificările amintite sunt markeri ai unei boli relativ avansate. Ca testul să fie considerat relevant, pacienții trebuie să se afle sub o dietă care conține gluten în momentul efectuării endoscopiei digestive superioare.

Histologie

Modificările histologice sunt variabile ca severitate și se clasifică conform criteriilor Marsh–Oberhuber (**Cadranul 32.34**). Tipul 2, respectiv 3 sunt considerate diagnostice pentru boala celiacă. Atrofia vilozitară poate fi și consecința altor afecțiuni (ex. sprue tropical, imunodeficiența variabilă comună, enteropatia non-celiacă), dar boala celiacă reprezintă cauza cea mai frecventă de atrofie vilozitară subtotală.

Serologie

Indicațiile pentru testare includ fatigabilitatea, diareea persistentă, deficitul de fier sau folați, modificări inexplicabile ale testelor serologice hepatice, istoricul familial de boală celiacă și asocierea cu boli autoimune.

Cele mai sensibile teste sunt anticorpii anti-endomisium (EMA, endomysial antibodies) și anti-transglutaminază tisulară (tTG, tissue transglutaminase) (sensibilitate 95%). Titrurile acestora se corelează cu severitatea leziunilor mucosale și deci pot fi utilizate pentru monitorizarea respectării dietei. Testele standard utilizează anticorpi din clasa IgA. Deficitul selectiv de IgA survine la 2,5% din pacienții cu boală celiacă, dar numai la 0,25% din subiecții normali. La un număr redus de cazuri acest fapt poate duce la teste fals negative. În situația în care suspiciunea de boală celiacă e înaltă la un pacient cu anticorpi anti-endomisium absenți, trebuie măsurat nivelul IgA; dacă acesta este scăzut, trebuie utilizate teste bazate pe IgG (ex. anticorpi anti-gliadină deaminată) (DGP, deaminated gliadin peptide).

Tiparea HLA

HLA-DQ2 este prezentă la 90–95% din pacienții cu boală celiacă, iar HLA-DQ8 la aproximativ 8%. *Absența* ambelor alele are valoare

i **Cadranul 32.34** Clasificarea histopatologică Marsh–Oberhuber în boala celiacă

Tipul lezional Marsh	Aspect histopatologic
0	Mucoasă normală
1	Infiltrat intraepitelial limfocitar abundent
2	Hiperplazia criptelor
3a	Atrofie viloasă parțială
3b	Atrofie viloasă subtotală
3c	Atrofie viloasă totală
4	Hipoplazia arhitecturii intestinului subțire

predictivă negativă mare pentru boala celiacă. Tiparea HLA poate fi utilă pentru evaluarea riscului: de exemplu, la pacienții aflați deja pe o dietă fără gluten, la care serologia este negativă.

Alte investigații

- ***Hematologie.*** Anemia ușoară sau moderată este prezentă la 50% din cazuri. Deficitul de folat este comun, adesea cauzând macrocitoză. Deficitul de vitamină B_{12} este rar. Deficitul de fier, secundar malabsorbției fierului și pierderii accentuate a celulelor descuamate, este comun. Un frotiu de sânge poate, astfel, să evidențieze microcite și macrocite (un tablou dismorf), precum și leucocite polimorfonucleare hipersegmentate și corpi Howell-Jolly (vezi p. 356) din cauza atrofiei splenice.
- ***Biochimie***. În cazurile severe, pot fi observate dovezi biochimice ale osteomalaciei (calciu scăzut și fosfat crescut) și este prezentă hipoalbuminemia.
- ***Imagistică***. Un tranzit baritat al intestinului subțire sau o enterocliză IRM pot evidenția dilatarea intestinului subțire cu tranzit încetinit. Pliurile devin mai groase, iar în cazurile severe se observă ștergerea totală a acestora. Imagistica este utilizată în principal atunci când se suspectează o complicație, așa cum este limfomul.
- ***Densitometria osoasă***. Absorbțiometria dual cu raze X (dual energy X-ray absorptiometry – DXA) trebuie efectuată la toți pacienții din cauza riscului de osteoporoză.
- ***Capsula endoscopică*** (vezi p. 1158). Este utilizată pentru identificarea leziunilor intestinale atunci când există suspiciunea unei complicații.

Tratament

Substituția cu minerale și vitamine, precum fierul, acidul folic, calciul și vitamina D poate fi necesară inițial pentru a reface depozitele organismului.

Tratamentul constă într-o dietă fără gluten pentru toată viața. Eliminarea din dietă a grâului, orzului și a secarei produce, de obicei, ameliorare clinică într-un interval de zile sau săptămâni. Ameliorarea morfologică adesea durează luni, în special la adulți. Ovăzul este tolerat de către majoritatea celor cu boală celiacă, dar nu trebuie contaminat cu făină în timpul producției/preparării. Carnea, produsele lactate, fructele și legumele sunt lipsite de gluten în mod natural și sunt sigure.

Produsele fără gluten pot fi costisitoare dacă nu sunt subvenționate de serviciile de sănătate publică națională; totuși, acest aspect se îmbunătățește progresiv pe măsură ce dietele fără gluten devin din ce în ce mai populare în rândul populației generale din lumea industrializată. Organizațiile de suport pentru pacienți, așa cum este Societatea Celiacă (UK), sunt valoroase ca surse de informație și pentru sfaturi în legătură cu dieta, rețetele și alimentele procesate fără gluten. Îndrumarea către un dietetician pentru sfaturi în legătură cu alimentația poate fi foarte benefică pentru unii pacienți. În ciuda sfaturilor, mulți pacienți nu respectă o dietă absolut strictă, dar pot să își mențină o stare bună de sănătate. Efectele pe termen lung ale acestui aport redus de gluten sunt incerte, dar osteoporoza poate surveni chiar și în cazurile tratate.

Cauza obișnuită a lipsei de răspuns la dietă este complianța redusă. Aderența la dietă poate fi monitorizată prin determinări seriate ale anticorpilor de tip EMA și tTG. Dacă progresul clinic e suboptimal, atunci trebuie repetată biopsia intestinală. Dacă diagnosticul e echivoc pe biopsia mucosală diagnostică sau dacă pacientul a început deja dieta fără gluten, un test de provocare cu gluten cu reintroducerea glutenului oral, cu dovada (re)apariției modificărilor morfologice jejunale poate confirma diagnosticul.

Pacienții trebuie ***vaccinați antipneumococic*** (din cauza atrofiei splenice) o dată la 5 ani (vezi p. 357).

Complicații

Un număr redus de pacienți nu prezintă ameliorare în condițiile unei diete stricte, iar aceștia sunt considerați a avea ***boală celiacă non-responsivă***. Mulți dintre acești pacienți consumă încă gluten. Câțiva dintre ceilalți pot avea afecțiuni concomitente, precum colită microscopică, boli inflamatorii intestinale, suprapopulare bacteriană a intestinului subțire sau deficit de lactază.

Un procent foarte mic pot prezenta complicația rară reprezentată de ***boală celiacă refractară*** (RCD, refractory coeliac disease):

- RCD tip 1 – limfocitele sunt normale, iar receptorii celulelor T sunt policlonali; supraviețuirea la 5 ani este 93%.
- Tipul 2 – există limfocite clonale anormale cu pierderea markerilor de suprafață CD8 și CD3. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 40–60%.

Foarte rar, ***limfomul cu celule T asociat enteropatiilor*** (EATCL, enteropathy-associated T-cell lymphoma) (supraviețuire la 5 ani de 8–20%) sau jejunita ulcerativă pot surveni ca parte a spectrului afecțiunilor de tip neoplazic ale celulelor T.

Jejunita ulcerativă evoluează cu febră, dureri abdominale, perforație și hemoragie.

Diagnosticul acestor afecțiuni se face cu ajutorul IRM sau al tranzitului baritat, dar laparoscopia cu biopsii ce cuprind întreaga grosime a intestinului subțire este adesea necesară. Steroizii și agenții imunosupresori precum azathioprina sunt utilizați în tratamentul jejunitei ulcerative.

Incidența ***carcinomului esofagian și a adenocarcinomului de intestin subțire***, precum și cea a cancerelor extragastrointestinale, este de asemenea crescută. Malignizarea nu pare să fie legată de durata bolii, dar incidența este scăzută de dieta fără gluten.

Dermatita herpetiformă

Reprezintă o erupție cutanată subepidermală rară, cu vezicule, asociată cu o enteropatie gluten-sensibilă (vezi și p. 687). Rareori, poate apărea malabsorbție semnificativă, dar de obicei anomaliile morfologice jejunale nu sunt la fel de severe ca în boala celiacă. Anomaliile de tip ereditar și cele imunologice sunt aceleași ca pentru boala celiacă. Afecțiunea cutanată răspunde la ***dapsonă***, dar o dietă fără gluten ameliorează atât enteropatia, cât și leziunile cutanate și este recomandată pentru un beneficiu pe termen lung.

Intoleranța non-celiacă la gluten

Există un grup recunoscut de pacienți care prezintă sensibilitate la grâul din dietă și la alimentele ce conțin gluten, dar care nu au boală celiacă, în măsura în care serologia celiacă este negativă, iar biopsiile duodenale sunt normale. Acești pacienți au o gamă de simptome, incluzând diaree, balonări și dureri abdominale ce se ameliorează la evitarea glutenului. Mecanismul este încă neclar.

Sprue tropical

Această afecțiune evoluează cu diaree cronică și malabsorbție și survine la locuitorii sau la cei care călătoresc în regiunile tropicale unde boala este endemică: cea mai mare parte a Asiei, unele insule din Caraibe, Puerto Rico și zone din America de Sud. Se dezvoltă epidemii, ce durează până la 2 ani; în unele zone, sunt observate epidemii repetate la intervale variate de până la 10 ani.

Termenul de sprue tropical este rezervat pentru malabsorbția severă (a două sau mai multe substanțe) acompaniată de diaree și malnutriție. Un grad ușor de malabsorbție, ce urmează uneori unei infecții enterale, este destul de comun la tropice; este de obicei asimptomatică și, uneori, este denumită malabsorbție tropicală.

Etiologie

Etiologia este necunoscută, dar probabil infecțioasă, deoarece boala evoluează în epidemii, iar ameliorarea se produce după antibioterapie.

Au fost sugerați o serie de agenți patogeni, dar niciunul nu a fost dovedit cu certitudine a fi responsabil. Agenți diferiți ar putea fi implicați în diferite părți ale lumii.

Tablou clinic

Simptomele variază în intensitate și constau în diaree, anorexie, distensie abdominală și scădere ponderală. Debutul e uneori acut și survine fie la câteva zile, fie la mai mulți ani după ce pacientul a călătorit într-o zonă tropicală. Epidemiile pot izbucni în sate, afectând concomitent mii de oameni. Debutul poate fi, de asemenea, insidios, cu diaree cronică și semne ale deficitelor nutriționale. Caracterele clinice ale sprue tropical variază în diferite părți ale lumii, în special pentru că sunt utilizate criterii diferite de diagnostic.

Diagnostic

Trebuie excluse cauzele de diaree acută infecțioasă (**Cadranul 32.35**), în special Giardia, care poate produce un sindrom foarte asemănător cu sprue tropical. Malabsorbția, în special a grăsimilor și a vitaminei B12, trebuie dovedită. Mucoasa jejunală este modificată, prezentând un grad de atrofie vilozitară (atrofie vilozitară parțială). În majoritatea cazurilor, leziunile sunt mai puțin severe decât cele constatate în boala celiacă, deși afectează întreg intestinul subțire. Modificări mucosale ușoare se pot regăsi la indivizii asimptomatici din regiunile tropicale.

Tratament

Mulți pacienți recunosc o ameliorare atunci când părăsesc regiunea de sprue și primesc acid folic (5 mg pe zi). Majoritatea pacienților necesită, de asemenea, un antibiotic pentru a le asigura o recuperare completă (de obicei tetraciclină 1 g pe zi pentru până la 6 luni).

? Cadranul 32.35 Cauzele diareei

Cauze non-infecțioase

- Bolile inflamatorii intestinale
- Proctita sau colita de iradiere
- Boala Behçet
- Boala diverticulară
- Colita ischemică
- Limfomul gastrointestinal
- Carcinomul colonic (modificarea tranzitului intestinal)
- Malabsorbția
- Rezecția intestinală
- Malabsorbția acizilor biliari
- Medicamente – numeroase, incluzând:
  - Laxative
  - Metformin
  - Medicație antineoplazică
  - Statine
  - Inhibitori ai pompei de protoni
- Impactul fecal cu diaree de tip „overflow"
- Sindromul de intestin iritabil și diareea funcțională
- Cauze endocrine:
  - Sindromul Zollinger-Ellison
  - VIPomul
  - Somatostatinomul
  - Glucagonomul
  - Sindromul carcinoid
  - Tireotoxicoza
  - Carcinomul medular tiroidian
  - Neuropatia diabetică autonomă
- „Falsa" diaree:
  - Abuzul de purgative
  - Diareea diluțională

Cauze infecțioase

- Bacteriene, ex:
  - *Campylobacter jejuni*
  - *Salmonella* spp.
  - *Shigella*
  - *Escherichia coli* (vezi p. 541)
  - Enterocolita stafilococică
  - *Bacillus cereus*
  - *Clostridium perfringens, C. botulinum, C. difficile*
  - Tuberculoza gastrointestinală
- Virale, ex.
  - Rotavirus
- Fungice, ex.
  - Histoplasmoza
- Parazitare, ex.
  - Dizenteria amoebiană (*Entamoeba histolytica*)
  - Schistosomiaza
  - *Giardia intestinalis*

Pacienții gravi necesită repleție lichidiană și electrolitică pentru deshidratare, iar deficitele nutriționale trebuie corectate. Vitamina B_{12} (1.000 μg) este de asemenea administrată în toate cazurile acute.

Prognostic

Prognosticul este excelent. Mortalitatea este de obicei asociată cu depleția hidrică și electrolitică, în special în epidemii.

Suprapopularea bacteriană

Tubul digestiv conține o multitudine de bacterii rezidente în ileonul terminal și colon. Bacteriile anaerobe, ex. *Bacteroides* sau bifidobacteriile, sunt de 100–1.000 ori mai numeroase decât bacteriile aerobe (anaerobi facultativi), precum *Escherichia, Enterobacter* sau *Enterococcus.*

Această microfloră intestinală are funcții majore, inclusiv metabolice, precum fermentarea în colon a reziduurilor nedigerabile din dietă până la acizi grași cu lanț scurt, utilizabili ca sursă de energie.

Microflora care influențează proliferarea celulelor epiteliale este implicată în dezvoltarea și întreținerea sistemului imun și protejează mucoasa intestinală de colonizarea de către bacteriile patogene. De asemenea, bacteriile inițiază producția de vitamina K.

Porțiunea superioară a intestinului subțire e aproape sterilă, conținând doar un număr limitat de microorganisme provenite din cavitatea orală. Acidul gastric neutralizează o parte din microorganismele ingerate, iar motilitatea intestinală menține scăzută concentrația bacteriană din jejun. Ileonul terminal normal conține microorganisme de tip fecal, în principal *Escherichia coli* și anaerobi, iar colonul conține bacterii din abundență.

Suprapopularea bacteriană se regăsește de obicei în asociere cu o anomalie structurală a intestinului subțire, cum sunt stenozele sau diverticulii, deși poate ocazional surveni la vârstnici fără astfel de anomalii. *E. coli* și/sau *Bacteroides*, ambele în concentrații de peste 10^6/mL, sunt regăsite ca parte a unei flore mixte.

Aceste bacterii au capacitatea de a deconjuga și de a dehidroxila sărurile biliare, astfel încât săruri biliare neconjugate și dehidroxilate pot fi detectate în aspiratul din intestinul subțire.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale suprapopulării sunt, în principal, diareea și steatoreea. Pot fi prezente și simptome cauzate de patologia subiacentă a intestinului subțire. Steatoreea (vezi p. 1154) apare din cauza deficitului de săruri biliare conjugate. Unele bacterii pot metaboliza vitamina B_{12} și pot interfera cu legarea sa de factorul intrinsec, conducând la un deficit ușor al acestei vitamine (vezi p. 334); deficitul este rareori suficient de sever pentru a produce tulburări neurologice. Unele bacterii produc acid folic, rezultatul fiind un nivel seric crescut de folat. Suprapopularea bacteriană are efecte minime asupra absorbției altor substanțe. Confirmarea suprapopulării bacteriene se face cu ajutorul testului respirator cu hidrogen:

- ***Testul respirator cu hidrogen.*** Cavitatea orală conține bacterii, astfel încât înainte de procedură aceasta trebuie clătită cu apă de gură antiseptică. Apariția unui vârf de hidrogen în respirație după ***glucoză administrată oral*** este utilizată pentru a estima timpul de tranzit cavitate orală-cec. O creștere mai timpurie a hidrogenului respirator după glucoză indică scindarea bacteriană în intestinul subțire.

Testul este ușor de efectuat și nu implică radioizotopi. Cu toate acestea, interpretarea e adesea dificilă, iar sensibilitatea și specificitatea sunt reduse.

Tratament

Dacă este posibil, leziunea subiacentă trebuie tratată (ex. o stenoză trebuie rezecată). Atunci când acest lucru nu este posibil, sunt necesare cicluri repetate de antibiotice, cu metronidazol, tetraciclină sau ciprofloxacin. Răspunsul la antibiotice este imprevizibil.

Malabsorbția acizilor biliari

Bila este eliberată postprandial din vezicula biliară și este esențială pentru digestia grăsimilor. În cazul unui tub digestiv indemn, majoritatea bilei este reabsorbită în intestinul subțire și recirculată (circuitul enterohepatic al acizilor biliari).

Cu toate acestea, reabsorbția poate fi întreruptă la unii pacienți, ceea ce duce la creșterea cantității de bilă (acizi biliari) care ajunge la nivelul colonului. Concentrația crescută de acizi biliari în colon duce la diaree prin reducerea absorbției apei și a electroliților, precum și prin creșterea secreției și a motilității colonice. Cauzele includ:

- boala Crohn cu afectare ileală
- rezecția ileală
- infecția HIV
- diareea colereică idiopatică/primară
- gastroenterita postinfecțioasă
- colecistectomia în antecedente.

Diagnosticul este stabilit fie cu ajutorul unui test terapeutic medicamentos, fie printr-un test de tip SeHCAT. Acesta este efectuat prin administrarea orală de ***SeHCAT*** (conjugat sintetic de taurină) și măsurarea retenției acizilor biliari din întregul organism la 7 zile. Pacienții sunt tratați prin administrare de sechestranți de acizi biliari, precum colestiramina sau colesevelam. Aceștia se leagă și inactivează acțiunea acizilor biliari din colon.

Intoleranța la lactoză

Reprezintă un sindrom clinic în care ingestia de lactoză cauzează simptome precum diaree, dureri abdominale, balonare și flatulență. Apare ocazional din cauza deficitului de lactază, dar poate fi și consecința malabsorbției secundare a lactozei (de obicei datorată unei afecțiuni intestinale subiacente). Incidența deficienței de lactază este crescută în multe regiuni ale lumii (ex. țările mediteraneene și zone din Africa și Asia). Poate exista variabilitate în ceea ce privește simptomatologia între pacienți și pot exista suprapuneri cu manifestările sindromului de intestin iritabil (IBS, irritable bowel syndrome). Testele diagnostice presupun administrarea unei doze orale de 50 g lactoză, urmată de măsurători seriate ale glicemiei pe perioada a 2 ore.

Rezecțiile intestinului subțire

Rezecțiile intestinului subțire sunt de obicei bine tolerate, dar cele masive care păstrează în continuitate mai puțin de 1 m de intestin subțire sunt urmate de apariția sindromului de intestin scurt. Consecințele rezecției depind de extensia și localizarea acesteia și de prezența sau absența colonului. Rezecția jejunului este mai bine tolerată decât rezecția ileală, unde adaptarea este mai redusă, probabil din cauza unor niveluri scăzute de peptid glucagon-like tip 2 (GLP-2, glucagon-like peptide 2), care este un hormon de creștere specific pentru enterocite. Pacienții cu intestin subțire scurt anatomic după rezecție chirurgicală trebuie urmăriți îndeaproape pentru a evita apariția depleției electrolitice sau a dezvoltării malnutriției. Tratamentul depinde de investigații, dar poate include utilizarea loperamidei și a codeinei pentru a reduce timpul de tranzit al intestinului subțire, terapie cu inhibitori ai pompei de protoni în doză mare pentru a reduce secreția gastrică, soluții de rehidratare orală și, la nevoie, electroliți parenteral și suplimentare calorică.

Rezecțiile ileale

Ileonul este sediul unor mecanisme specifice pentru absorbția sărurilor biliare și a vitaminei B_{12}. Rezecțiile relativ limitate conduc la malabsorbția acestor substanțe. Pierderea frânei ileale (vezi p. 1154) duce la diaree. Îndepărtarea valvei ileo-cecale crește incidența diareei (**Fig. 32.34**).

După rezecția ileală survin următoarele:

- ***Diareea indusă de sărurile biliare.*** Sărurile biliare și acizii grași pătrund în colon și produc malabsorbția apei și a electroliților (vezi p. 1185).
- ***Steatoreea și apariția litiazei biliare.*** Sinteza crescută de săruri biliare poate compensa aproximativ o treime din pierderea fecală de săruri biliare. Pierderi mai mari duc la reducerea formării micelilor și steatoree, cu apariția bilei litogene și a litiazei biliare.
- ***Oxaluria și litiaza oxalică***. Sărurile biliare din colon induc creșterea absorbției oxalaților cu oxalurie, conducând la apariția litiazei urinare.
- ***Deficitul de vitamină B_{12}***. Sunt întâlnite niveluri scăzute ale vitaminei B_{12}, macrocitoză și alte efecte secundare deficitului de vitamină B_{12}.

Investigații

Acestea includ explorări de natură imagistică a intestinului subțire, determinarea nivelului vitaminei B_{12} și testul retenției sărurilor biliare (SeHCAT) (vezi mai sus). Un test respirator cu hidrogen poate evidenția tranzit rapid (p. 1192). Mulți pacienți necesită substituție cu vitamina B_{12}, iar la unii se impune o dietă săracă în grăsimi dacă steatoreea este prezentă. Diareea este adesea ameliorată de colestiramină, care leagă sărurile biliare și le reduce concentrația colonică.

Rezecția jejunală

Ileonul poate compensa pierderea funcției jejunale absorbtive. Rezecția jejunală poate duce la hipersecreție gastrică cu niveluri ridicate de gastrină; mecanismul exact este neclar. Adaptarea intestinală structurală și funcțională se produce de-a lungul unui an, cu o creștere în capacitatea de absorbție pe unitatea de lungime a intestinului, atât în jejun, cât și în ileon.

Rezecția intestinală masivă (sindromul de intestin scurt)

Insuficiența intestinală se produce prin obstrucție, dismotilitate, rezecții chirurgicale, defecte congenitale sau prin pierderea capacității de absorbție asociată unei afecțiuni intestinale. Se caracterizează prin

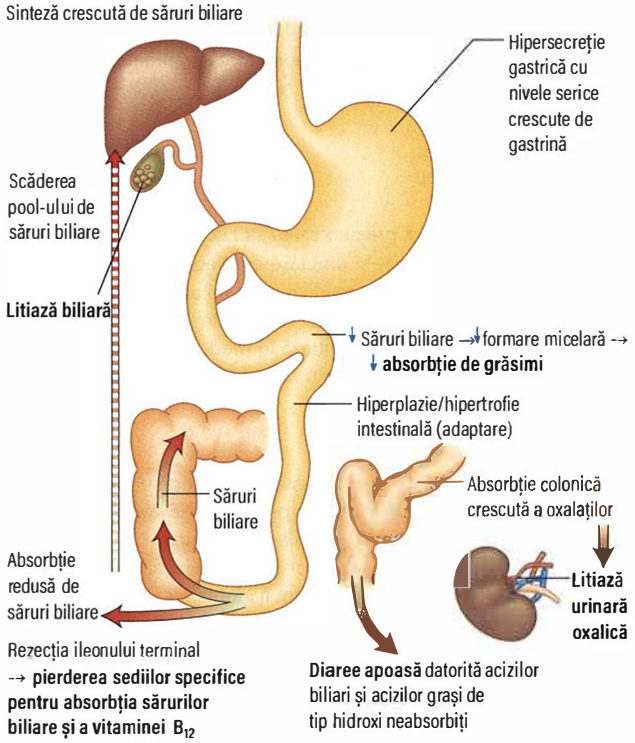


Fig. 32.34 Efectele rezecției intestinului subțire distal.

imposibilitatea menținerii balanței protein-energetice, lichidiene, electrolitice și a micronutrienților. Apare cel mai frecvent după rezecția intestinală pentru boala Crohn, pentru ocluzia vasculară mezenterică (vezi p. 1196), pentru enterita de iradiere (vezi mai jos) sau după traumatisme. Există două situații comune.

Intestinul subțire scurt cu capătul distal la nivelul unei stome terminale de intestin subțire

Problema majoră constă în depleția de sodiu și de lichide; majoritatea pacienților cu jejun restant de 100 cm sau mai puțin vor necesita suplimentare parenterală cu fluide și electroliți și, adesea, cu nutrienți. Pierderile de sodiu pot fi limitate prin creșterea aportului de sare, prin restricționarea aportului de fluide hipotone între mese și prin administrare orală de soluții mixte de glucoză – electroliți cu o concentrație de sodiu de 90 mmol/L. Timpul de tranzit jejunal poate fi crescut, iar pierderile stomale pot fi reduse prin tratament cu analogul de somatostatină octreotid, adesea utilizat în combinație cu un IPP, loperamid și fosfat de codeină. Nu există niciun beneficiu al dietei cu conținut redus în grăsimi, dar asimilarea grăsimilor poate fi crescută prin tratament cu colestiramină sau acizi biliari sintetici.

Teduglutid, un analog de GLP-2, reduce debitul stomal și numărul de zile de nutriție parenterală.

Intestinul subțire scurt în continuitate cu colonul

Din cauza capacității absorbtive a colonului pentru fluide și electroliți, doar o proporție redusă a acestor pacienți necesită suplimentare parenterală. Grăsimile neabsorbite duc la alterarea absorbției de lichide și electroliți la nivelul colonului, motiv pentru care pacienții trebuie să respecte o dietă săracă în grăsimi. Este recomandat un aport crescut de carbohidrați, deoarece carbohidrații neabsorbiți sunt metabolizați pe cale anaerobă la acizi grași cu lanț scurt (SCFAs, short-chain fatty acids,), care sunt absorbiți; aceștia stimulează, de asemenea, absorbția lichidelor și a electroliților în colon și reprezintă sursă de energie (1,6 kcal/g). Pacienții sunt adesea tratați cu colestiramină pentru a reduce diareea și absorbția colonică de oxalat.

Boala Whipple

Boala Whipple este o boală infecțioasă bacteriană rară, cauzată de *Tropheryma whipplei*. Aproximativ 87% din pacienți sunt bărbați, de obicei de rasă albă și de vârstă medie. Manifestările clinice se pot accentua de-a lungul mai multor ani și includ:

- artrită sau artralgii
- scădere ponderală
- diaree sau steatoree
- dureri abdominale
- manifestări sistemice, precum febră sau scădere ponderală
- limfadenopatii periferice și afectare cardiacă, pulmonară, articulară și cerebrală, care pot simula o serie de afecțiuni neurologice.

Analizele de sânge evidențiază semne de inflamație cronică și malabsorbție. Endoscopia evidențiază în mod tipic mucoasă duodenală palidă, cu suprafață „aspră", cu zone friabile ce prezintă eroziuni și hiperemie.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin biopsie de intestin subțire. Sunt prezente macrofage PAS-pozitive (PAS, periodic acid-Schiff), dar acestea sunt nespecifice. În microscopia electronică, peretele celular trilaminar caracteristic al *T. whipplei* poate fi vizualizat în interiorul macrofagelor. Anticorpii *T. whipplei* pot fi identificați prin imunohistochimie. Este disponibil un test pentru confirmare de tip PCR (polymerase chain reaction).

Tratament

Tratamentul presupune administrarea de antibiotice ce traversează bariera hematoencefalică, precum trimetoprim 160 mg și sulfametoxazol 800 mg (co-trimoxazol) zilnic, timp de 1 an. Acesta este precedat de un ciclu de 2 săptămâni de streptomicină și penicilină sau ceftriaxonă. O perioadă de tratament de sub 1 an este asociată cu recădere în aproximativ 40% din cazuri. Netratată, boala poate fi fatală.

Enterita de iradiere

Iradierea cu doze mai mari de 40 Gy lezează intestinul. Efectele cronice ale iradierii sunt atrofia fibrelor musculare, modificări de tip ulcerativ datorate ischemiei și obstrucție datorată stenozelor fibroase induse de iradiere.

Iradierea pelvină este frecvent utilizată pentru cancerele din sfera genitală și cele de tract urinar, deci ileonul și rectul sunt zonele cel mai des afectate.

În perioada tratamentului prin iradiere pot apărea grețuri, vărsături, diaree și dureri abdominale, care se ameliorează de obicei în interval de până la 6 săptămâni de la oprirea terapiei.

Enterita cronică de iradiere este diagnosticată dacă simptomele persistă 3 luni sau mai mult. Prevalența este mai mare de 15% la pacienții care au fost tratați prin radioterapie ce a inclus abdomenul. Durerea abdominală datorată obstrucției este principalul simptom. Malabsorbția se poate datora suprapopulării bacteriene în segmentele dilatate și leziunilor mucosale. Mulți pacienți acuză frecvență crescută a scaunelor. ***Tratamentul*** enteritei cronice de iradiere este simptomatic, deși adesea lipsit succes. Intervenția chirurgicală trebuie evitată pe cât posibil, fiind rezervată pentru cazurile cu obstrucție sau perforație. Oxigenoterapia hiperbară este benefică, dar nu este disponibilă în multe centre.

Leziunile acute datorate iradierii la nivelul rectului induc ***proctita radică***, cu diaree și tenesme, cu sau fără sânge. Uneori, sterozii administrați local au inițial efect benefic. Când faza acută se vindecă, se formează telangiectazii mucozale ce pot cauza sângerări persistente. Dacă este prezentă anemia refractară, aceste angiectazii pot fi tratate prin coagulare cu plasma argon sau, sub anestezie ușoară, prin plasare intrarectală a unui tampon cu formol pentru 2 minute, ambele metode distrugând telangiectaziile.

Infestațiile parazitare

- ***Giardia intestinalis*** (vezi p. 572) nu induce doar diaree, ci poate produce și malabsorbție cu steatoree. Sunt observate modificări minore la nivelul mucoasei jejunale, iar microorganismul poate fi regăsit în mucoasa sau fluidul jejunal.
- ***Criptosporidioza*** (vezi p. 573) poate de asemenea produce malabsorbție.
- ***Infecția HIV*** predispune în mod particular pacienții la infestații parazitare (**Cadranul 32.36**).

Alte cauze de malabsorbție

- ***Medicamentele care leagă sărurile biliare*** (ex. colestiramina) și unele antibiotice (ex. neomicina) produc steatoree.
- ***Orlistatul*** este utilizat în obezitate pentru a reduce absorbția grăsimilor prin inhibarea lipazei gastrice și pancreatice, cauzând astfel diaree și steatoree. Este necesară, de asemenea, și o dietă săracă în grăsimi, ce conduce la scădere ponderală.
- ***Tireotoxicoza*** induce diaree, rareori cu steatoree, datorită evacuării gastrice accelerate și a motilității accentuate.
- ***Sindromul Zollinger-Ellison*** este descris la pagina 1336.
- ***Limfangiectaziile intestinale*** produc diaree și, rareori, steatoree.
- ***Limfoamele*** care au infiltrat mucoasa intestinului subțire cauzează malabsorbție.
- ***Diabetul zaharat*** (vezi p. 732) cauzează diaree, malabsorbție și steatoree, uneori prin suprapopulare bacteriană datorată neuropatiei autonome ce induce stază la nivelul intestinului subțire.
- ***Hipogamaglobulinemia***, regăsită într-o serie de afecțiuni ce includ hiperplazia nodulară limfoidă, cauzează steatoree ce se

Cadranul 32.36 Manifestări gastrointestinale la pacienții cu SIDA

Simptome	Cauze
Cavitate orală/esofag	
Disfagie	Virus herpes simplex (HSV)
Disconfort retrosternal	Citomegalovirus (CMV)
Ulcerații orale	Candidoză
Intestin subțire/colon	
Diaree cronică Steatoree Scădere ponderală	**Paraziți:** *Entamoeba histolytica* *Giardia intestinalis* *Blastocystis hominis* *Isospora belli* *Microsporidia* *Cyclospora cayetanensis* **Virusuri:** Citomegalovirus, virus herpes simplex, adenovirus **Bacterii:** *Salmonella* *Campylobacter* *Shigella* *Mycobacterium avium-intracellulare* Enteropatie non-infecțioasă – cauză necunoscută
Rect/colon	
Diaree sanguinolentă	Infecție bacteriană (ex. *Shigella*)
Orice localizare	
Scădere ponderală Diaree	**Neoplazii:** Sarcom Kaposi Limfom Carcinom scuamos Infecții – diseminate, ex. *Mycobacterium avium-intracellulare* Terapia antiretrovirală (anti-retroviral therapy, ART)

datorează fie unei mucoase jejunale anormale, fie secundar infestării cu *Giardia intestinalis*.

Afecțiuni intestinale diverse

Enteropatia cu pierdere de proteine

Enteropatia cu pierdere de proteine se referă la acele afecțiuni intestinale ce conduc la pierderi proteice și care sunt de obicei asociate cu hipoalbuminemie. Cauzele includ:

- boala Crohn
- tumori
- boala Ménétrier, afecțiune ce evoluează cu pliuri gastrice gigante (**Fig. 32.35**)
- boala celiacă
- afecțiuni ale sistemului limfatic (ex. limfangiectaziile).

De obicei, enteropatia cu pierdere de proteine reprezintă o parte minoră a unei afecțiuni generale dar, ocazional, sinteza hepatică de albumină nu poate compensa pierderile proteice, iar edemele periferice domină tabloul clinic. Confirmarea diagnosticului se face prin măsurarea clearance-ului α_1-antitripsinei. Nu necesită un radiotrasor. Alfa-1-antitripsina este o moleculă de mari dimensiuni (>50.000 daltoni), rezistentă la proteoliză. Se obțin măsurători simultane ale concentrațiilor serice și din scaun (colectare pe 24 ore). Tratamentul este acela al afecțiunii cauzale.

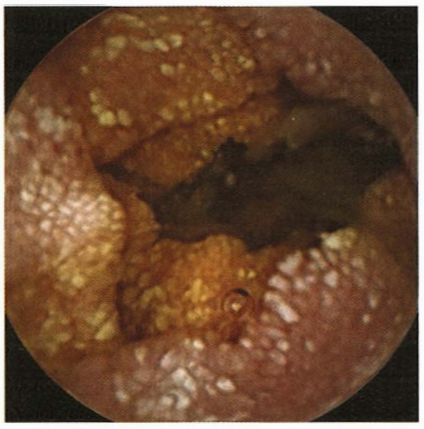


Fig. 32.35 Enteropatie cu pierdere de proteine în care se evidențiază pliuri gigante.

Diverticulul Meckel

Reprezintă cea mai comună anomalie congenitală a tractului gastrointestinal, afectând 2–3% din populație. Diverticulul proemină de la nivelul peretelui ileonului, la aproximativ 60 cm de valva ileo-cecală. De obicei este asimptomatic. Totuși, 50% dintre acești diverticuli conțin mucoasă gastrică ce secretă acid clorhidric și pot dezvolta ulcere peptice care pot sângera (vezi p. 1181) sau perfora.

Poate surveni, de asemenea, inflamația acută a diverticulului care nu poate fi deosebită clinic de apendicita acută. Rareori, poate apărea obstrucție printr-o membrană asociată.

Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală, adesea pe cale laparoscopică.

Tuberculoza

Tuberculoza (TB; vezi și p. 967) poate afecta intestinul, la fel ca și peritoneul (vezi p. 1223). În țările dezvoltate, majoritatea pacienților aparțin grupurilor etnice minoritare sau sunt imunocompromiși din cauza HIV sau a drogurilor. TB intestinală se datorează reactivării bolii primare cauzate de *Mycobacterium tuberculosis*. TB bovină apare în zonele în care laptele nu este pasteurizat și este rară în țările vestice.

Tablou clinic

Constă în dureri abdominale, scădere ponderală, anemie, febră cu transpirații nocturne, obstrucție intestinală, dureri în fosa iliacă dreaptă sau masă palpabilă. Regiunea ileo-cecală este cel mai frecvent afectată, dar colonul – și rareori alte porțiuni ale tractului gastrointestinal – poate fi de asemenea implicat. La o treime din pacienți debutul este acut cu ocluzie intestinală sau peritonită generalizată; 50% au dovezi radiologice de TB pulmonară.

Diagnostic

Diagnosticul diferențial include boala Crohn și carcinomul de cec.

- ***Tranzitul baritat de intestin subțire*** poate evidenția ulcerații transversale și îngustarea difuză a intestinului cu scurtarea polului cecal.
- ***Ecografia, IRM sau CT*** arată în plus îngroșarea mezenterului și prezența adenopatiilor.
- ***Examenul histologic și culturile din țesut*** sunt de dorit, dar nu se pot obține întotdeauna. Specimenele pot fi obținute prin colonoscopie sau laparoscopie, dar laparotomia poate fi necesară în anumite cazuri. Modificările histologice includ inflamația cronică cu granuloame cazeoase. Bacilii acid-rezistenți pot fi observați pe colorațiile dedicate. Totuși, aspectul histologic nu poate fi întotdeauna diferențiat de cel al bolii Crohn.

Tratament

Tratamentul medicamentos este similar cu cel al TB pulmonare (vezi p. 969). Tratamentul trebuie început dacă există un grad ridicat de suspiciune.

Amiloidoza

Amiloidoza sistemică poate afecta orice segment al tractului gastrointestinal (vezi p. 1357). Biopsia rectală poate fi diagnostică. Ocazional, depozitele de amiloid survin sub forma unor leziuni polipoide. Simptomatologia depinde de regiunea afectată; amiloidoza intestinului subțire este cauză de diaree.

Afecțiunile reumatismale autoimune

Sclerodermia sistemică (vezi p. 460) afectează cel mai adesea esofagul (vezi p. 992), deși afectarea intestinului subțire sau a colonului pot fi găsite adesea dacă se efectuează investigații. Simptomatologia afectării acestora poate lipsi, dar diareea și steatoreea pot surveni din cauza suprapopulării bacteriene cauzate de reducerea motilității, dilatării și prezenței diverticulilor.

Ischemia intestinală

Ischemia intestinală rezultă din obstrucția fluxului arterial, a celui venos sau prin alterarea perfuziei; acești factori pot acționa independent sau în combinație și se regăsesc în special la vârstnici.

- ***Obstrucția fluxului arterial*** poate fi cauzată de ateromatoză, tromboză și embolie (aritmii cardiace), inclusiv de către emboli de colesterol (vezi p. 1372), boli ale aortei (ce obstruează ostiumul vaselor mezenterice) sau vasculite (vezi p. 464), trombangeită sau sindromul Takayasu.
- ***Obstrucția fluxului venos*** se regăsește în 5–15% din cazuri, de obicei la pacienții gravi, cu insuficiență circulatorie.
- ***Infarctul non-ocluziv*** poate surveni din cauza debitului cardiac redus, a hipotensiunii sau a șocului, toate cauzând reducerea fluxului sanguin intestinal.

Ischemia acută a intestinului subțire

Un embol cu origine cardiacă la un pacient cu fibrilație atrială reprezintă cea mai frecventă cauză și obstruează, de obicei, artera mezenterică superioară. Pacienții acuză dureri abdominale și vărsături cu debut brusc, cu abdomen destins și sensibil și zgomote intestinale absente. Pacientul este hipotensiv, cu stare generală alterată. Intervenția chirurgicală este necesară pentru a rezeca intestinul gangrenos. Mortalitatea este ridicată (până la 90%) și este legată de comorbidități, de dezvoltarea insuficienței multiple de organ (MOF, multiorgan failure,; vezi p. 219) și de pierderile masive hidroelectrolitice în perioada postoperatorie. Cei care supraviețuiesc pot dezvolta sindrom de intestin scurt, inadecvat din punct de vedere nutrițional (vezi p. 1194).

Colita ischemică

Vezi pagina 1211.

Ischemia cronică a intestinului subțire

Este consecința ocluziei ateromatoase sau prezenței embolilor de colesterol la nivelul vaselor mezenterice și se întâlnește mai ales la vârstnici. O circulație colaterală bună poate reduce consecințele clinice. Simptomele caracteristice sunt durerile abdominale postprandiale și scăderea ponderală. Se pot percepe zgomote intestinale puternice, dar deoarece acestea se regăsesc și la subiecții normali, au semnificație îndoielnică. Diagnosticul se stabilește prin angiografie.

Gastroenterita eozinofilică

Această afecțiune de cauză necunoscută se caracterizează prin infiltrat eozinofilic și edem ce pot surveni în orice segment al mucoasei gastrointestinale. Sunt de obicei afectate antrul gastric și intestinul subțire proximal, la acest nivel regăsindu-se fie o leziune localizată (granulom eozinofilic), fie straturi difuze de eozinofile în seroasă și submucoasă. Se asociază cu astmul, eczemele și urticaria.

Afecțiunea apare de obicei în decada a 3-a. Manifestările clinice depind de segmentul de tub digestiv afectat. Apar dureri abdominale, greață, vărsături și hemoragie digestivă superioară. Eozinofilia periferică este prezentă la doar 20% din pacienți. Biopsia endoscopică este utilă pentru diagnosticul histologic. Explorările radiologice pot identifica leziuni cu caracter de masă patologică.

Tratamentul presupune corticosteroizi pentru infiltrarea extinsă, mai ales dacă este prezentă eozinofilia periferică.

La unii adulți, afecțiunea pare să fie alergică (gastroenterită alergică) și este asociată cu eozinofilie periferică și cu nivele plasmatice și tisulare ridicate de IgE. Legătura dintre esofagita eozinofilică (vezi p. 1170) și gastroenterita eozinofilică este neclară.

Limfangiectazia intestinală

Dilatarea limfaticelor poate fi primară sau secundară obstrucției limfatice, așa cum se întâmplă în neoplaziile maligne sau în pericardita constrictivă. Hipoproteinemia cu edeme maleolare este principala caracteristică. Forma primară este rară și poate fi descoperită întâmplător prin identificarea unor limfatice dilatate pe biopsia jejunală sau poate produce steatoree cu grade variabile. La examinarea cu capsula endoscopică se vizualizează vilozități cu vârfurile albicioase. Nivelul de imunoglobuline serice este redus, cu limfocite circulante scăzute. Tratamentul presupune dietă hipolipidică, trigliceride cu lanț mediu și suplimentare cu vitamine liposolubile în funcție de necesități. Octreotidul are un efect considerabil în puținele cazuri primare, deși mecanismul de acțiune este necunoscut.

Abetalipoproteinemia

Această anomalie congenitală rară este consecința deficitului de sinteză a apo B-100 în ficat și a apo B-48 în celula intestinală, ceea ce duce la absența formării chilomicronilor. Consecința este acumularea lipidelor în celulele intestinale ce conferă un aspect histologic caracteristic al mucoasei jejunale. Caracteristicile clinice includ acantocitoza (eritrocite „cu țepi" care se datorează anomaliilor membranare), o formă de retinită pigmentară, anomalii mentale și tulburări neurologice. Tulburarea neurologică poate fi prevenită prin administrarea injectabilă de vitamina E.

Tumorile intestinului subțire

Intestinul subțire este relativ rezistent la dezvoltarea neoplaziilor, astfel încât doar 3–6% din toate tumorile gastrointestinale și mai puțin de 1% din cele maligne se dezvoltă la acest nivel. Motivul pentru raritatea tumorilor este necunoscut. Explicațiile includ caracterul fluid și sterilitatea relativă a conținutului intestinului subțire și timpul rapid de tranzit, ce reduce timpul de expunere la potențialii carcinogeni. Este de asemenea posibil ca bogăția țesutului limfoid și secreția de IgA de la nivelul intestinului subțire să confere protecție împotriva dezvoltării leziunilor maligne.

Adenocarcinomul și limfomul

Adenocarcinomul intestinului subțire este rar și se descoperă cel mai adesea în duoden (în regiunea periampulară) și în jejun. Este cea mai frecventă tumoră a intestinului subțire, reprezentând până la 50% din tumorile primare.

Limfoamele se regăsesc cel mai frecvent în ileon. Sunt de tip non-Hodgkin și trebuie diferențiate de limfoamele secundare de tip periferic sau ganglionar.

În țările dezvoltate, cel mai comun tip de limfom este tipul cu celule B dezvoltat din MALT. Aceste limfoame tind să fie mase inelare sau polipoide localizate în ileonul distal sau terminal, pe când majoritatea limfoamelor cu celule T sunt reprezentate prin plăci ulcerate sau stenoze în intestinul subțire proximal.

De asemenea, o tumoră similară limfomului Burkitt poate apărea la copiii din Africa de Nord și din Orientul Mijlociu, la care afectează în mod obișnuit ileonul terminal.

Factori predispozanți pentru adenocarcinom și limfom

Boala celiacă

Există o incidență crescută a limfomului cu celule T și a adenocarcinomului intestinului subțire, precum și o creștere inexplicabilă a incidenței tuturor leziunilor de tip malign, atât la nivelul tractului gastrointestinal, cât și în afara sa. Motivul pentru dezvoltarea locală a leziunilor maligne este necunoscut. În prezent este acceptat faptul că boala celiacă este o afecțiune premalignă, dar nu s-a constatat o asociere cu durata simptomelor. Tratamentul cu ajutorul dietei fără gluten poate reduce atât riscul limfomului, cât și pe cel al carcinomului.

Boala Crohn

S-a constatat o ușoară creștere a incidenței adenocarcinomului intestinului subțire în boala Crohn.

Boala imunoproliferativă a intestinului subțire

Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID, immunoproliferative small intestinal disease) este o afecțiune rară a celulelor B în care se produce proliferarea plasmocitelor în lamina propria a intestinului subțire proximal, cu producție de lanțuri grele monoclonale trunchiate, fără lanțuri ușoare asociate. Lanțurile grele α se evidențiază în mucoasa intestinală prin imunofluorescență și pot, de asemenea, să fie detectate și în ser. IPSID survine de obicei în țările din jurul Mediteranei, dar a fost identificată și în țările în curs de dezvoltare din America de Sud și Orientul Îndepărtat. Afectează predominant indivizii din grupurile cu status socioeconomic redus, în zonele cu igienă precară și cu incidență mare a infecțiilor digestive bacteriene și parazitare. IPSID se prezintă sub forma unui sindrom malabsorbtiv asociat cu infiltrare limfoidă difuză a intestinului subțire și a nodulilor limfatici vecini, ce progresează în unele cazuri către limfom. Această afecțiune a fost identificată și în regiunile dezvoltate.

Clinic, pacienții prezintă dureri abdominale, diaree, anorexie, scădere ponderală și manifestări specifice anemiei. Poate fi prezentă o masă palpabilă, iar ecografia urmată de investigația IRM poate identifica o masă tumorală. Biopsia endoscopică este utilă, atâta timp cât leziunea este accesibilă. Ecografia și CT pot evidenția îngroșarea peretelui intestinal și afectarea nodulilor limfatici, element frecvent regăsit în limfoame. Capsula endoscopică poate fi utilizată atunci când obstrucția accidentală datorată acesteia e improbabilă, dar nu poate furniza elemente de natură histologică.

Tratamentul tumorilor intestinului subțire

Adenocarcinomul

Majoritatea pacienților sunt tratați prin intervenție chirurgicală ce presupune rezecția intestinală segmentară. În ansamblu, rata de supraviețuire la 5 ani este de 20–35%; aceasta variază în funcție de gradul histologic și de prezența sau absența afectării ganglionare. În plus, sunt utilizate radioterapia și chimioterapia.

IPSID

Dacă nu există dovezi ale prezenței limfomului, se vor administra inițial antibiotice, așa cum este tetraciclina. În prezența limfomului, este utilizată polichimioterapia; într-un studiu, rata de supraviețuire la 3–5 ani a fost de 58%.

Limfoamele

Majoritatea pacienților necesită intervenție chirurgicală și radiochimioterapie pentru boala avansată. Prognosticul variază în funcție de tip. Supraviețuirea la 5 ani pentru limfoamele cu celule T este de 25%, dar este mai bună pentru limfoamele cu celule B, în care variază între 50% și 75%, în funcție de gradul limfomului.

Tumorile carcinoide

Își au originea în celulele enterocromafine (celulele APUD) ale intestinului. Însumează 10% din toate neoplaziile intestinului subțire, cele mai frecvente localizări fiind apendicele și ileonul terminal. Este adesea dificil de stabilit din punct de vedere histologic caracterul benign sau malign al leziunii. 10% din tumorile carcinoide ale apendicelui se manifestă sub forma unei apendicite acute, secundar obstrucției. În mod obișnuit, se realizează rezecția chirurgicală a tumorii.

Majoritatea tumorilor carcinoide nu secretă hormoni sau substanțe vasoactive și pot evolua cu hepatomegalie din cauza metastazelor.

Sindromul carcinoid survine la doar 5% din pacienții cu tumori carcinoide și doar atunci când sunt prezente metastazele hepatice. Pacienții acuză flushing roșu-albăstrui spontan sau indus, predominant la nivelul feței și gâtului, ce duce uneori la modificări permanente cu apariția telangiectaziilor.

Manifestările gastrointestinale constau în dureri abdominale și diaree apoasă recurentă. Anomaliile cardiace sunt identificate la 50% din pacienți, sub forma stenozei pulmonare sau insuficienței tricuspidiene. Examenul abdomenului evidențiază hepatomegalie. Tumorile secretă o varietate de amine și peptide biologic active ce includ serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), bradikinina, histamina, tahikinine și prostaglandine. Diareea și complicațiile cardiace sunt probabil cauzate de 5-HT, dar se consideră că flushing-ul cutanat este produs de una dintre kinine, precum bradikinina. Este cunoscut faptul că aceasta produce vasodilatație, bronhospasm și creșterea motilității intestinale.

Diagnosticul sindromului carcinoid

- ***Ecografia*** confirmă prezența leziunilor hepatice secundare.
- ***Urina*** prezintă concentrații crescute de acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid), principalul metabolit al 5-HT.
- ***Cromogranina A serică*** este crescută la aproape toate tumorile distale și în 80–90% din tumorile simptomatice localizate în porțiunea proximală și medie a intestinului.

Tratamentul sindromului carcinoid

Tratamentul constă în octreotid și lanreotid; ambii sunt analogi octapeptidici de somatostatină care inhibă eliberarea mai multor hormoni intestinali. Ameliorează flushing-ul și diareea și pot controla criza carcinoidă. Interferonul și alte regimuri chimioterapeutice pot ocazional reduce creșterea tumorală, dar nu s-a dovedit că îmbunătățesc supraviețuirea.

Majoritatea pacienților supraviețuiesc 5–10 ani de la diagnostic.

Sindromul Peutz-Jeghers

Constă într-o pigmentare cutaneomucoasă (perioralã la 95% din pacienți, respectiv la nivelul mâinilor în 70% și picioarelor în 60% din cazuri) asociată cu polipi gastrointestinali. Se caracterizează prin transmitere ereditară autozomal dominantă. Gena *STK11* (cunoscută și ca *LKB1*) care este responsabilă pentru sindromul Peutz-Jeghers codifică o serin-proteinkinază și poate fi utilizată pentru analiza genetică. Pigmentul oral maroniu este caracteristic acestei boli. Polipii, care sunt hamartoame, pot apărea oriunde în tractul gastrointestinal, dar survin cel mai frecvent în intestinul subțire. Pot sângera sau pot cauza obstrucție de intestin subțire sau invaginație (la 50% din pacienți).

Tratament

Tratamentul se face prin polipectomie endoscopică. Pentru a vizualiza toți polipii intestinului subțire poate fi necesară enteroscopia cu balon. Rezecția intestinului trebuie evitată dacă este posibil, dar poate fi necesară la pacienții care se prezintă cu complicații gangrenoase din cauza invaginării. Strategia de monitorizare este prin pan-endoscopie anuală.

Se descrie și o incidență crescută a cancerelor gastrointestinale. Cancerele fără punct de plecare digestiv au de asemenea incidență crescută, astfel încât că se impune screening-ul anual pentru

cancerele ovariane, de corp și de col uterin chiar de la vârste tinere, respectiv încă de la vârsta de 20 ani pentru localizarea testiculară și de sân.

Alte tumori

Adenoamele, lipoamele și tumorile stromale (vezi p. 1180) sunt rareori diagnosticate. Sunt de obicei asimptomatice și descoperite întâmplător. Pacienții se prezintă uneori cu anemie prin deficit de fier. În polipoza adenomatoasă familială (PAF), la o treime dintre pacienți, pot apărea adenoame duodenale care pot evolua spre adenocarcinom. Aceasta este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu PAF care au fost tratați prin colectomie profilactică.

Lecturi suplimentare

Abrahams C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1720–1728.
Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology* 2011; 141:837–845.
Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease (review). *N Engl J Med* 2007; 356:55–66.
Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30:154–162.
Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:323–328.
Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *BMJ* 2014; 348:g1561.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Sunt recunoscute 2 forme majore de boli inflamatorii intestinale (BII):

- Boala Crohn (BC), care poate afecta oricare dintre părțile tractului gastrointestinal
- Colita ulcerativă (CU), care afectează numai colonul.

Există un grad de suprapunere între aceste două patologii în ceea ce privește etiopatogeneza, manifestările clinice, anomaliile histologice și radiologice; în 10% dintre cazurile de BII ce cauzează colită, un diagnostic definitiv de BC sau CU nu este posibil, cazuri în care diagnosticul este de colită de tip nedeterminat (colită nedeterminată). Importanța clinică a identificării corecte a BC și CU este legată de diferențele în tratamentul acestora, deși în realitate ele pot reprezenta două aspecte ale aceleași boli.

O altă formă de colită legată la inflamația microscopică este colita microscopică; aceasta este subdivizată în tipurile limfocitară și colagenoasă (vezi p. 1208). Distincția între aceasta și IBD este absența dovezii macroscopice a inflamației.

Epidemiologie

- Incidența BC variază de la țară la țară, fiind aproximativ de 4–10/100.000 anual, cu o prevalență de 25–100/100.000.
- Incidența CU este stabilă la 6–15/100.000 anual, cu o prevalență de 80–150/100.000.

Deși ambele afecțiuni au o distribuție la nivel mondial, cele mai mari rate de incidență și prevalență au fost raportate în Europa de Nord, Marea Britanie și America de Nord. Atât rasa cât și etnia afectează incidența și prevalența BC și CU. Astfel, în America de Nord, ratele prevalenței BC sunt scăzute la rasa hispanică și asiatică (4,1/100.000 și 5,6/100.000) comparativ cu rasa albă (43,6/100.000). Evreii sunt mai predispuși la BII decât oricare alt grup etnic. Ratele prevalenței se schimbă de asemenea după migrație; prin urmare există o incidență crescută a BC la copiii născuți în Marea Britanie din migranți din Asia de Sud-Est.

Aproximativ 25% dintre pacienți sunt diagnosticați înainte de vârsta de 18 ani și există dovezi că boala debutată la tineri este mai extinsă și mai agresivă comparativ cu boala apărută la pacienți mai în vârstă.

Etiologie și patogeneză

Chiar dacă etiologia BII este necunoscută, este din ce în ce mai clar că aceasta reprezintă interacțiunea dintre mai mulți cofactori: susceptibilitate genetică, factori de mediu, microbiota intestinală și răspunsul imun al gazdei (**Fig. 32.36**).

Factorii genetici

BC și CU sunt boli poligenice complexe, istoricul familial pozitiv fiind cel mai mare factor de risc independent pentru dezvoltarea BII. Până la 1 din 5 pacienți cu BC și 1 din 6 pacienți cu CU vor avea o rudă de gradul I cu BII. Ratele de concordanță pentru gemenii monozigoți și dizigoți pentru BC sunt 20–50% și respectiv 10%.

Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat multiple locusuri de susceptibilitate și multe dintre variantele de risc fundamentale au fost descoperite. Factorii genetici majori pentru BC includ gena *NOD2 (nucleotide oligomerization domain 2)* (CARD 15), genele autofage și calea Th17 (celule T helper tipul IL-23). Proteina NOD2 de pe cromozomul 16 este un senzor intracelular al peptidoglicanului bacterian, prezent în pereții celulei bacteriene (vezi mai jos). NOD2 este exprimată în celulele epiteliale, macrofage și celulele endoteliale. Indivizii homozigoți sau heterozigoți compuși pentru una dintre multiplele mutații ale genei NOD2 au un risc semnificativ crescut pentru dezvoltarea BC ileală. De asemenea, mutații ale genelor autofage ATG16L1 și IRGM (*immunity-related GTP-ase-M-protein*) și gena receptoare IL-23 amplifică riscul pentru BC iar mutațiile genelor asociate cu bariera mucoasă cresc riscul pentru CU. Totuși, prezența genelor asociate cu BII la mulți indivizi sănătoși și faptul că cele aproximativ 71 locusuri susceptibile identificate explică riscul genetic pentru BC la doar o cincime dintre cazuri, evidențiază complexitatea bazei genetice a BII. Defecte genetice specifice a căii receptorului IL-10 sunt asociate cu o formă severă de debut timpuriu extrem de colită și boală perianală la copii.

În afară de susceptibilitate, genele HLA de pe cromozomul 6 au și un rol modificator de boală. Alela *DRB*0103* este legată de o formă agresivă particulară a CU și de necesitatea tratamentului chirurgical, la fel și de BC colonică. *DRB*0103* și *MICA*010* sunt asociate cu boala perianală, iar *DRB*0701* cu BC ileală. Pentru complicațiile extraintestinale ale bolii și legături HLA, vezi p. 1202.

Factori de mediu și alți factori de risc

- ***Fumatul.*** Pacienții cu BC au mai multe șanse să fie fumători iar rolul fumatului în exacerbarea BC și creșterea riscului de recurență a bolii după intervențiile chirurgicale a fost demonstrat. Prin contrast, există un risc crescut de CU la non sau foști fumători iar într-un studiu clinic restrâns nicotina s-a demonstrat a fi un tratament eficient.
- ***AINS.*** Consumul de AINS este asociat atât cu debutul BII cât și cu perioadele de acutizare la pacienții anterior diagnosticați.
- ***Igiena.*** Familiile sărace și numeroase trăind într-un habitat aglomerat au un risc mai scăzut de a dezvolta BC. Un mediu „curat" ar putea să nu expună sistemul imun intestinal la microorganisme patogene sau non-patogene cum sunt helminții, ceea ce pare să altereze balanța dintre răspunsurile imune efectorii și regulatorii.
- ***Factori nutriționali.*** Multe alimente și componente alimentare au fost sugerate ca având un rol în etiopatogeneza BII (ex. consumul crescut de zahăr și grăsimi), dar, din păcate, rezultatele numeroaselor studii destinate să definească factorii de risc au fost echivoce. Oricum, alăptarea poate oferi protecție împotriva dezvoltării BII la copii.
- ***Factori psihologici.*** Factori precum stresul cronic și depresia par să mărească riscul de recidivă la pacienți cu boală în remisie.
- ***Apendicectomia.*** Aceasta pare să fie „protectivă" împotriva dezvoltării CU, în special dacă a fost realizată pentru apendicită sau limfadenită mezenterică înaintea vârstei de 20 ani. Influențează de asemenea evoluția clinică a CU, cu o incidență mai scăzută a colectomiei sau un necesar mai redus a terapiei imunosupresive. Prin contrast, apendicectomia poate crește riscul dezvoltării BC.

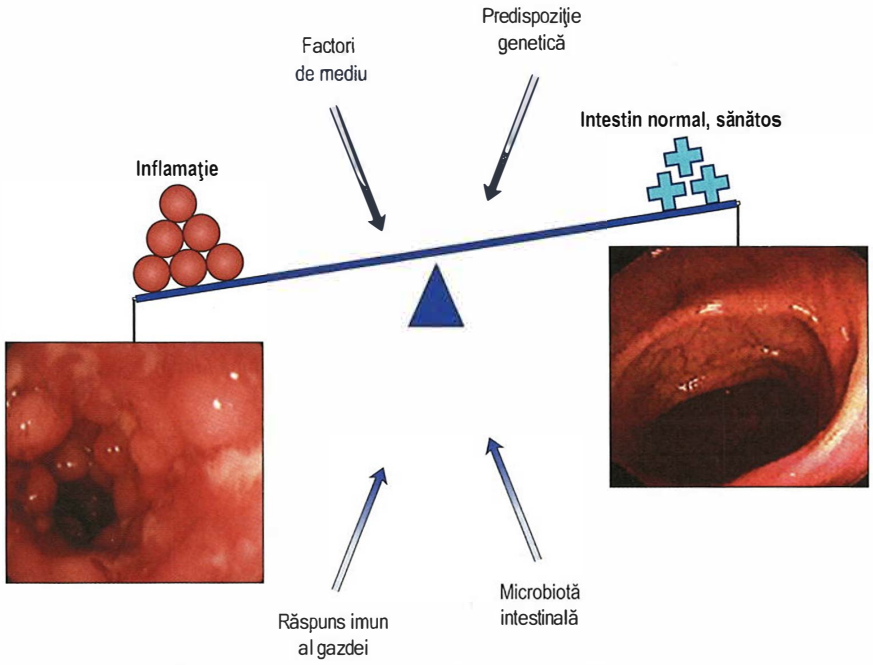


Fig. 32.36 Etiopatogeneza bolilor inflamatorii intestinale.

Microbiota intestinală

Intestinul este colonizat cu de 10 ori mai multe organisme bacteriene decât celule gazdă, existând 300-400 specii bacteriene distincte în fiecare intestin gazdă. Microbiota intestinală joacă un rol crucial în perpetuarea inflamației intestinale, atât în studiile pe animale cât și la pacienți cu BII. Numărul bacteriilor aderente de mucoasă este crescut la pacienții cu BC comparativ cu indivizii sănătoși, iar schimbarea componentei bacteriene a materiei fecale induce remisiunea clinică. Totuși, există dovezi care susțin rolul imunoregulator al microbiotei comensale, care protejează împotriva inflamației intestinale și reglează mecanismele de apărare epiteliale la modele animale cu colită.

Mecanismele prin care microbiota intestinală ar putea fi legată de etiologia BII includ:

- ***Disbioza intestinală.*** Există o alterare a florei bacteriene la pacienții cu BC. Deși rezultatele studiilor diferă în ceea ce privește grupurile de pacienți studiați cât și metoda microbiologică folosită, constatare cea mai frecventă este diversitatea redusă a speciilor microbiene la pacienții cu BII. Mai mult, concentrații mai mari de *Bacteroides* și *E. coli,* și concentrații mai mici de bifidobacterii și *Faecalibacterium prausnitzii*, au fost raportate în probele de mucoasă și materii fecale recoltate de la pacienții cu BC comparativ cu grupul de control sănătos. Concentrații mai scăzute de *F. prausnitzii* au fost raportate la pacienții cu boală activă comparativ cu cei în remisie, iar nivelurile scăzute ale acestui microorganism în specimenele rezecate de la pacienți cu BC prezic o recădere endoscopică ulterioară a bolii.
- ***Organisme patogene specifice.*** S-a demonstrat că există o aderență crescută a *E. coli* la celulele epiteliale ileale în BC, cu dovezi ale invaziei acestora în mucoasă. Pilii de tip 1 ai *E. coli* aderă la o proteină denumită molecula de adeziune celulară legată de antigenul carcinoembrionic 6 (CEACAM6, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6). Mulți autori au sugerat de asemenea o legătură între BC și *Mycobacterium paratuberculosis* (MAP), deși studii recente folosind tehnici PCR nu au putut să confirme această legătură iar trialurile terapeutice cu medicamente anti-*Mycobacterium tuberculosis* (MTB) nu au fost eficiente.
- ***Antigene bacteriene.*** Bacteriile își exercită acțiunea prin intermediul interacțiunii dintre liganzi, cum ar fi peptidoglicanpolizaharide (PG-PZ) și lipopolizaharide (LPZ) cu receptori de recunoaștere ai modelului gazdă, cum ar fi familia de receptori Toll-like (la suprafața celulară) și familia NOD (intracelulară).
- ***Barieră chimică deficientă sau defensinele intestinale*** (vezi p. 1155). Dovezile sugerează o scădere a α defensinei-1 umane (HD-1) în mucoasa intestinală atât în BC cât și în CU și o lipsă a inducției HD-2, HD-3 și HD-5 în BC.
- ***Afectarea funcției de barieră a mucoasei.*** Aceasta ar putea explica prezența bacteriilor neobișnuite și potențial patogenetice ca de exemplu MAP, *Listeria* și *E-coli* aderent la mucoasă. Totuși prezența acestor bacterii nu reprezintă neapărat o relație de cauzalitate dar poate reflecta activitatea anterioară a bolii.

Sistemul imun intestinal

BII apare în momentul în care sistemul imun mucosal are un răspuns inadecvat la antigenii din lumen, ca de exemplu bacteriile și antigenii care pot pătrunde în mucoasă printr-un epiteliul permeabil (**Fig. 32.37**). Liganzii bacterieni interacționează cu sistemul imun înnăscut și cu cel dobândit prin intermediul receptorilor Toll-like, receptori exprimați atât la nivelul epiteliului cât și a celulelor prezentatoare de antigen. Deficiențele apar în cleareance-ul bacteriei invadante de către componentele sistemul imun dobândit, de exemplu neutrofilele, ceea ce poate determina o activare inadecvată a răspunsului imun câștigat. Alături de locusurile de susceptibilitate genetică identificate, aceste constatări subliniază existența la pacienții cu BII a unei deficiențe într-una dintre componentele inflamazomului (un senzor de alertă intracelular care aparține sistemului imun înnăscut și care poate declanșa activarea mediatorilor inflamației caspase-1 dependenți, ca de exemplu IL-1β și IL-18). În plus, speciile bacteriene individuale au un efect imunologic distinct mediat de celulele dendritice (CD); CD evaluează bacteriile din lumenul intestinal și direcționează diferențierea funcțională ulterioară a celulelor T naive în populații de celule efectoare sau regulatoare. BII sunt asociate cu un dezechilibru între numărul relativ de celule efectoare intestinale (Th1 și Th17) și populația de celule regulatoare T, ceea ce disturbă toleranța normală la încărcarea antigenică luminală.

Citokinele pro-inflamatorii eliberate de celulele T efectoare, stimulează macrofagele să secrete în cantități mari alte citokine pro-inflamatorii cum ar fi factorul alfa de necroză tumorală (TNF-α), IL-1 si IL-6. Aceste mecanisme duc la creșterea expresiei moleculelor de adeziune în endoteliului vascular intestinal, facilitând recrutarea leucocitelor din circulație și eliberarea de chemokine, toate acestea ducând, într-un cerc vicios, la distrugerea țesutului și la atragerea mai multor celule inflamatorii.

Anatomie patologică

BC este o boală inflamatorie cronică care poate afecta oricare dintre segmentele tractului gastrointestinal, de la cavitatea bucală până la anus, dar are o tendință particulară de a afecta ileonul terminal și colonul ascendent (boala ileocolonică) (**Fig. 32.38**). Boala poate fi prezentă doar la o mică porțiune de intestin, de exemplu ileonul terminal, sau discontinuă, în arii multiple ale intestinului separate de porțiuni intestinale cu structură normală (skip lesions). Poate de asemenea să implice colonul în totalitate (pancolită/colită totală), uneori fără leziuni macroscopice ale intestinului subțire. Este de asemenea asociată cu apariția fisurilor si fistulelor perianale (**Cadranul 32.37**).

CU poate afecta doar rectul (proctită), se poate extinde proximal și să includă colonul sigmoid și colonul descendent (colita stângă) sau poate să cuprindă colonul integral (colită extensivă) (Fig.32.39). La unii dintre acești pacienți există de asemenea inflamația ileonului terminal distal (ileita de reflux).

Modificări macroscopice

În ***BC***, intestinul afectat este de obicei îngroșat și deseori îngustat. Ulcerele profunde și fisurile de la nivelul mucoasei produc aspectul de „piatră de pavaj". Prezența fistulelor și a abceselor intra-abdominale reflectă caracterul penetrant al bolii. Un semn precoce este ulcerația aftoidă la nivelul colonului evidențiată prin colonoscopie (**Fig. 34.40**). În timp ulcerele devin mai largi și mai profunde, cu distribuție focală, ceea ce conturează aspectul de „piatră de pavaj".

În ***CU*** mucoasa este eritematoasă, cu aspect inflamator și sângerează ușor (este friabilă). În formele severe de boală pot fi prezente ulcere extensive iar mucoasa inflamată adiacentă poate căpăta aspectul de polipi post-inflamator (pseudo-polipi).

În ***boala colonică fulminantă***, de orice tip, mucoasa este distrusă în cea mai mare parte, lăsând doar câteva insule de mucoasă edematiată (insule edematoase) și apare ditalația toxică (megacolonul toxic). In cursul procesului de vindecare mucoasa poate să revină la normal deși de obicei se constată cicatrici reziduale.

Modificări microscopice

În ***BC***, inflamația se extinde la toate straturile (transmural) intestinului, în vreme ce în CU se observă o inflamație superficială limitată la mucoasă. În BC, există o creștere a numărului celulelor inflamatorii cronice și a hiperplaziei limfoide, iar la 50–60% dintre pacienți sunt prezente granuloame. Aceste granuloame sunt agregate non-cazeificante de celule epiteloide și celule gigante Langhans.

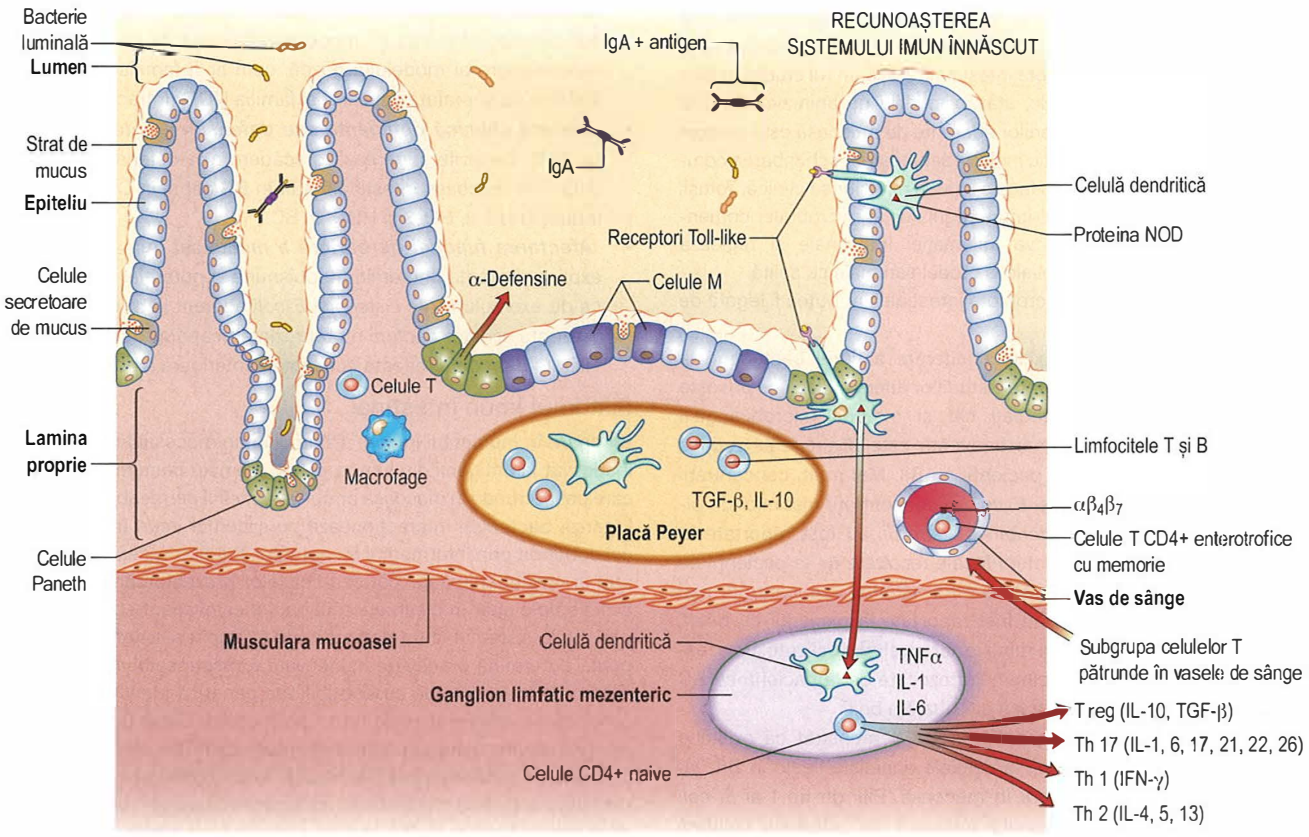


Fig. 32.37 Procesele celulare intestinale implicate în boala inflamatorie intestinală. Liganzii bacterieni se atașează de epiteliu și de celulele prezentatoare de antigen (ex. celule dendritice și macrofage) prin intermediul receptoriilor Toll-like și a proteinei NOD. Celulele dendritice migrează spre plăcile Peyer și la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici. Acestea prezintă antigenul celulelor T naive, eliberând o cantitate de citokine care determină apariția leziunilor. Subseturile de celule T pătrund la nivelul vaselor sanguine unde sunt induse moleculele enterotrofice α4-β7 și permit întoarcerea în intestin, producând leziuni suplimentare. IFN-γ, interferon gamma; IL, interleukina; TGF-β, factorul de transformare tumorală beta; TNF-α, factorul de necroza tumorală alfa. *(Modificată din Abraham C, Cho JH. Inflamatory bowel disease N Engl J Med 2009 361:2066-2078).*

În *CU* mucoasa prezintă infiltrate de celule inflamatorii cronice în lamina propria. De asemenea, abcesele criptice și depleția celulelor caliciforme pot fi întâlnite.

Aceste două boli pot de regulă fi diferențiate atât pe baza datelor clinice și radiologice, cât și pe baza diferențelor histologice observate în biopsiile din mucoasa rectului și a colonului (**Cadranul 32.38**).

Uneori diferențierea între cele două entități nu este posibilă, în special dacă biopsiile sunt obținute în faza acută, astfel că acești pacienți sunt considerați a avea de colită nedeterminată. Testarea serologică pentru anticorpii anti-citoplasma neutrofile (ANCA) în CU și anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) în BC pot fi utile în diagnosticul diferențial (vezi mai jos), deși uneori un diagnostic precis poate fi stabilit numai după examinarea specimenelor de colectomie. Sunt cazuri la care diferențierea între BC și CU nu poate fi făcută nici după examinarea specimenului de colectomie, pacientul fiind interpretat ca având colită nedeterminată.

Manifestări extraintestinale

Acestea apar în ambele patologii (**Cadranul 32.39**). Complicațiile articulare sunt cele mai comune; artropatiile periferice sunt clasificate în:

- ***Tipul 1 (pauciarticular)*** atacurile sunt acute și auto-limitante (<10 săptămâni) și apar cu recăderi ale BII; sunt asociate cu alte manifestări extraintestinale.
- ***Tipul 2 (poliarticular)*** artropatia durează mai mult (luni până la ani), este independentă de activitatea BII și este de regulă asociată cu uveita.

Manifestările articulare și extragastrointestinale ale BII sunt reprezentate în **Cadranul 32.39.** Există o asociere a HLA *DRB1*0103* cu artrita pauciarticulară a articulațiilor mari în CU și BC, și a HLA-B44 cu artrita simetrică a articulațiilor mici. HLA-B27 se asociază cu sacroiliita.

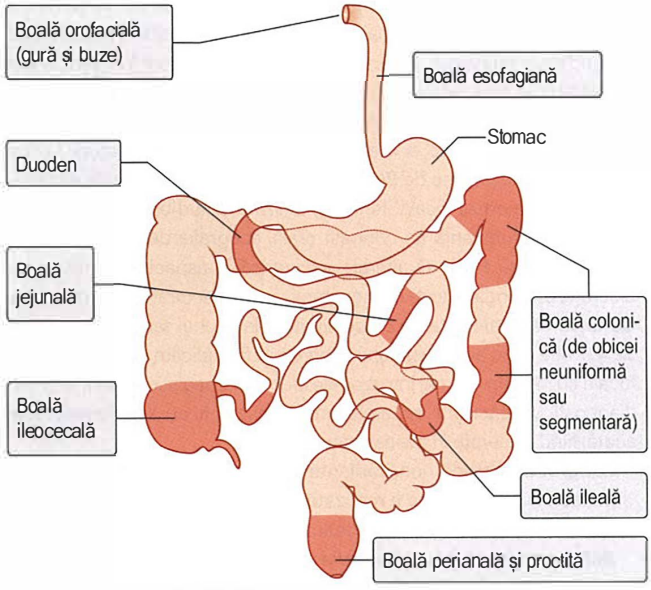


Fig. 32.38 Localizările bolii Crohn.

Cadranul 32.37 Complicații anale și perianale ale bolii Crohn

- Fisura anală (multiplă și nedureroasă)
- Hemoroizi
- Excrescențe
- Abces perianal
- Abces ischiorectal
- Fisură anală
- Fistulă anorectală

Diagnostic diferențial

Trebuie excluse alte cauze ale diareei (vezi **Figura 32.35**) iar coprocultura (incluzând și testarea toxinei *Clostridium difficile*) trebuie întotdeauna realizată. Simptomele care persistă pentru o perioadă mai lungă de 5 zile sunt însă puțin probabil a fi cauzate de gastroenterita de cauză infecțioasă. Analiza microscopică a scaunului pentru patologii parazitare precum amoebiaza trebuie să fie realizată la pacienții cu istoric relevant de călătorie. BC trebuie să fie luată în calcul la toți indivizii cu malabsorbție de vitamine (ex. anemie megaloblastică) sau malnutriție, precum și la copii cu de creștere deficitară. Tuberculoza ileocolonică (vezi p. 1195) este comună în țări

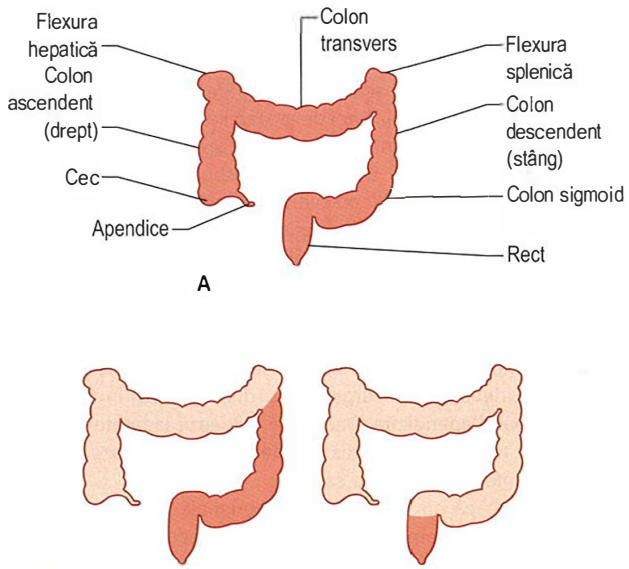


Fig. 32.39 Localizarea colitei ulcerative (clasificarea Montreal). (A) *Colită extensivă (E3)*: pancolită, colită totală: inflamația întregului colon și a rectului. (B) *Colită distală (E2)*: colită stângă: rect, colon sigmoid și inflamația colonului descendent. (C) *Proctită (E1)*: doar inflamația rectului.

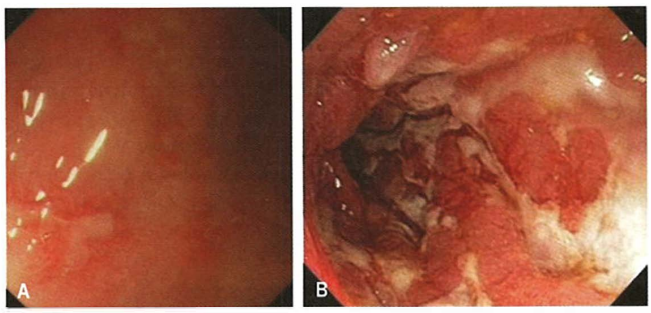


Fig. 32.40 Boala Crohn: aspect colonoscopic. (A) Ulcerații aftoide tipice bolii Crohn. (B) Ulcerații profunde și serpiginoase în boala Crohn colonică.

Cadranul 32.38 Diferențe histologice între boala Crohn și colita ulcerativă

Aspecte histologice	Boala Crohn	Colita ulcerativă
Inflamație	Profundă (transmurală) focală	Mucoasă continuă
Granuloame	++	Rare
Celule caliciforme	Prezente	Număr scăzut
Abcese criptice	+	++

în curs de dezvoltare, precum India, ceea ce face dificilă diagnosticarea BC. Microscopia și cultura TB a oricărui țesut disponibil este esențială în aceste țări. Uneori sunt necesare trialuri terapeutice anti-TB. Limfoamele pot uneori să implice ileumul și cecumul, fiind însă rare în populația de pacienți cu risc de BII.

Boala Crohn

Tablou clinic

Simptomele majore sunt diareea, durerea abdominală și pierderea în greutate. Simptomele constituente de indispoziție, astenie, anorexie, greață, vărsături și febră ușoară pot fi prezente, iar la 15% dintre pacienți simptome gastrointestinale pot lipsi. Deficitul de creștere și întârzierea pubertății pot fi principalele manifestări cu care se prezintă copii. În ciuda naturii recurente a acestei patologii, unii pacienți au un stil de viață aproape normal. Totuși, pacienții cu boală extinsă au frecvente episoade de recurență și progresează de la inflamație la stricturi și perforație. Aproximativ 50% dintre pacienți vor necesita rezecție intestinală în primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului.

Manifestările clinice sunt foarte variabile și depind parțial de regiunea intestinală afectată. Boala poate debuta insidios sau acut. Durerea abdominală poate fi colicativă, sugerând obstrucție, dar de obicei nu are o caracteristică specifică iar uneori în boala colonică este prezent doar un disconfort minimal. Diareea apare în 80% din cazuri iar în boala colonică va conține de obicei sânge, ceea ce va face dificilă diferențiere de CU. Steatoreea poate fi prezentă în boala de intestin subțire. Diareea poate fi cauzată și de malabsorția acizilor biliari, care apare ca urmare a rezecției ileale sau a bolii ileale.

BC poate debuta și ca urgență, cu durere acută în fosa iliacă dreaptă, mimând apendicita. Dacă se efectuează laparotomia, se va găsi un ileon terminal edematos și eritematos. Alte cauze ale ileitei acute includ infecții ca *Yersinia* sau TB.

BC se complică cu boala anală și perianală dar în 25% dintre cazuri poate fi simptomatologia de debut, precedând simptomele colonice sau de intestin subțire (vezi **Cadranul 32.37**). Fistula enterică – de exemplu, în vezică, vagin sau perete abdominal – apare în 20–40% din cazuri.

Examen obiectiv

Modificările de examen obiectiv sunt reduse, cu excepția pierderii în greutate și a malnutriției. Ulcerația aftoasă la nivelul gurii este adesea întâlnită. Examenul abdomenului poate fi normal, deși sensibilitate și/sau o masă se găsește ocazional în fosa iliacă dreaptă. Masa se datorează fie aglutinării anselor intestinale inflamate fie prezenței unui abces care poate produce iritație la nivelul mușchiului psoas. Anusul trebuie întotdeauna examinat pentru identificarea excrescențelor anale edematoase, a fisurilor sau abceselor perianale.

Manifestările extraintestinale ale BII (vezi Cadranul 32.39) trebuie evaluate clinic corespunzător.

Cadranul 32.39 Manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii intestinale

- Ochi
  - Uveită
  - Episclerită
- Articulații
  - Artropatia tip I (pauciarticulară)
  - Artropatia tip II (poliarticulară)
  - Artralgia
  - Spondilita anchilozantă
  - Durerea inflamatorie vertebrală
- Tegument
  - Eritem nodos
  - Pyoderma gangrenosum
- Ficat și arborele biliar
  - Colangită sclerozantă
  - Ficat gras
  - Hepatită cronică
  - Ciroză
  - Litiază
- Nefrolitiază
- Tromboză venoasă

Investigații

Teste sanguine

- ***Anemia*** este frecventă și poate fi anemie cronică simplă, normocitară, normocromă. Însă, poate să existe și o deficiență de fier și/sau folat. În ciuda implicării ileonului terminal în BC, anemiei megaloblastice prin deficitului de vitamina B12 este rară, deși nivelul seric de B12 poate să fie sub limita inferioară a normalului.
- Valori ridicate ale ***vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteinei C-reactive (PCR)*** sunt întâlnite, precum și nivele ridicate de leucocite și trombocite.
- ***Hipoalbuminemia*** este prezentă în formele severe de boală ca parte a răspunsului de fazei acute la inflamația asociată cu PCR crescut.
- ***Biochimia hepatică*** poate fi anormală.
- ***Hemoculturile*** sunt necesare în cazul suspiciunii de septicemie.
- ***Testele serologice*** pot releva anticorpi perinucleari ANCA (pANCA) negativi și anticorpi ASCA pozitivi (vezi p. 1201).

Teste de scaun

Coproculturile, inclusiv testul pentru toxina *C. difficile*, sunt necesare ori de câte ori diareea este prezentă. Microscopia pentru paraziți este esențială la pacienți cu un istoric relevant de călătorie. Calprotectina fecală și lactoferina sunt crescute în boala intestinală activă. Calprotectina fecală este utilă și în monitorizarea BII.

Endoscopia și imagistica radiologică

- ***Colonoscopia*** se realizează dacă se suspectează afectarea colonică, cu excepția pacienților care prezintă boală severă (la care o sigmoidoscopie limitată, fără pregătire anterioară, ar trebui realizată). Constatările variază de la ulcerații ușoare, neuniforme, superficiale (aftoide), la ulcerații larg răspândite și profunde care realizează aspect de piatră de pavaj (vezi Fig. 32.40). Evaluarea endoscopică a ileonului terminal este esențială la toți pacienții cu suspiciune de BC. Două biopsii ar trebui realizate în 5 zone, incluzând rectul și ileonul terminal.
- ***Endoscopia gastrointestinală superioară*** este necesară pentru a exclude afectarea esofagiană sau gastroduodenală la pacienții cu simptome relevante. Este efectuată din ce în ce mai frecvent la toți pacienți în momentul diagnosticului pentru a defini cât mai precis extensia bolii ca și ghid pentru prognosticul ulterior.
- ***Investigații imagistice a intestinului subțire*** sunt obligatorii la toți pacienții cu suspiciune de BC. Tehnica utilizată va depinde de disponibilitatea și expertiza locală. Tehnicile utilizate includ bariu pasaj, examinare CT cu substanță de contrast orală, ecografie de intestin subțire sau enterocliză RMN. O alterare asimetrică în aspectul mucoasei cu ulcerație profundă și zone cu îngustare sau restructurare pot fi decelate. Cu toate că boala este de obicei limitată la ileonul terminal (vezi **Fig. 32.41**), alte zone ale intestinului subțire pot fi implicate, apărând leziuni focale cu intestin normal între zonele afectate. Imagistica axială permite diagnosticul sepsisului extraintestinal la pacienții cu simptomatologie acută, fiind preferată în această situație.
- ***Ecografia***, metodă non-iradiantă pentru evaluarea activității bolii în ileon și colon, poate fi realizată de gastroenterologii pregătiți în mod adecvat, la patul pacientului.
- ***RMN perianală sau ecografia endoanală*** se utilizează pentru evaluarea bolii perianale.
- ***Capsula endoscopică*** se utilizează la pacienții cu BC când examinarea radiologică este normală. Prezența stricturilor intestinului subțire constituie contraindicație la evaluarea prin capsulă endoscopică.
- ***Examinările cu radionuclizi*** cu leucocite marcate cu indiu sau technețiu sunt utilizate în anumite centre pentru a identifica inflamația intestinului subțire și colonului sau pentru a localiza abcese extraintestinale.

Activitatea bolii

Aceasta poate fi evaluată folosind parametrii simpli precum hemoglobina, numărul de leucocite, markeri inflamatori (VSH, PCR crescute și numărul de trombocite) și albumina serică. Indicii de activitate clinică (ex. Indicele de Activitate BC sau Indicele Harvey Bradshaw) sunt utilizați în studiile de cercetare. Calprotectina fecală și lactoferina sunt markeri simplii, ieftini, non-invazivi de activitate a bolii în BII și aceste teste au valoare și în predicția răspunsului sau eșecului la tratament.

Tratamentul medical al bolii Crohn

Vezi **Cadranul 32.40**.

Considerații generale

Scopul tratamentului este inducerea și ulterior menținerea remisiei clinice și realizarea vindecării mucoasei spre a preveni progresia bolii și complicațiile ulterioare. Cauze alternative pentru simptomatologie, precum gastroenteritele, sepsisul extraintestinal, alte cauze de stricturi, boala gastrointestinală funcțională sau malabsorbția de săruri biliare trebuie excluse înainte de începerea terapiei imunosupresoare. Pacienții cu simptome ușoare și fără dovada unei afectări extensive pot beneficia numai de tratament simptomatic. Fumatul trebuie oprit. Anemia, dacă este ca și consecință a deficitului de vitamină B_{12}, acid folic sau fier trebuie tratată cu medicația corespunzătoare. Pacienții cu intoleranță la fierul oral trebuie să primească substituție cu fier intravenos. Majoritatea pacienților pot fi tratați în regim ambulator, cu toate că afectările severe necesită spitalizare iar profilaxia trombembolismului (vezi p. 1013) ar trebui realizată la toți pacienții internați.

Inducția remisiei

Glucocorticosteroizi

Aceștia sunt utilizați în mod uzual pentru a induce remisia în puseele moderate și severe de BC (doze de prednisolon oral 30–60 mg/zi). Formele de boală ileocecală ușoare spre moderate ar trebui tratate cu corticosteroizi cu eliberare controlată, precum budesonid, care are o disponibilitate sistemică redusă și este asociată cu o frecvență și intensitate redusă a efectelor secundare steroidiene.

Ratele de remisie/răspuns global variază de la 60% la 90%, în funcție de tipul, localizarea și extensia bolii. Steroizii ar trebui evitați la pacienții cu boală penetrantă intestinală sau sepsis perianal.

Aminosalicilați

Aceștia au fost folosiți în practică dar sunt foarte puține dovezi care sprijină eficacitatea lor în BC.

Antibiotice

Antibioticele (ciprofloxacină sau metronidazol) sunt utilizate pentru tratamentul complicațiilor secundare din BC (ex. abcese sau boală perianală).

Nutriție enterală exclusivă

Aceasta reprezintă tratamentul tradițional în formele moderate spre severe de BC din practica pediatrică, dar sunt sub-utilizate la adulți din cauza problemelor de complianță la dieta. Dacă sunt utilizate ca unică sursă de nutriție pentru 28 de zile, ratele de inducție ale remisiei sunt similare cu cele obținute la tratamentul cu steroizi. Cu toate acestea ratele de recidivă sunt mari, în mod particular la cei în care există afectare colonică.

Boală refractară sau fulminantă

Pacienții cu simptome care nu răspund la terapia convențională ar trebui reevaluați pentru a exclude un diagnostic alternativ precum strictura sau abcesul penetrant. La pacienții cu boală limitată la ileonul terminal, rezecția chirurgicală este o indicație utilă. La cei cu afectare extensivă remisia ar trebui indusă cu un agent anti-TNF, ca monoterapie sau, de preferat, în combinație cu un imunosupresor precum azatioprină (vezi mai jos).

Menținerea remisiei

Toți pacienți necesită monitorizare regulată pentru a exclude inflamația intestinală persistentă. Pacienții cu boală cu prognostic bun (vârstă înaintată la diagnostic, fără boală perianală, ulcerație limitată, non-fumător) pot să nu necesite terapie de întreținere. Pacienții cu boală cu prognostic defavorabil (vârstă tânără la diagnostic, afectare extensivă a intestinului subțire, ulcerație profundă colonică, boală perianală/rectală, fumător) sau care se acutizează după ce terapia de inducție este întreruptă, necesită imunosupresie de lungă durată. Scopul terapiei de întreținere este de a preveni progresia bolii, precum și pentru a reduce necesarul de corticosteroizi, care poate fi asociat cu multiple efecte secundare. Terapiile care induc vindecarea mucoasei au efecte mai bune în timp. Toate terapiile de menținere necesită monitorizare atentă pentru a asigura un control optim al bolii și pentru a preveni eventualele efecte adverse. Dacă există dovezi de activitate continuă a bolii, ar trebui confirmată aderența la tratament și optimizarea dozelor sau ajustarea terapeutică realizată.

Terapii de menținere convenționale

Acestea includ ***azatioprină*** (AZA; 2,5 mg/kg pe zi), ***mercaptopurină*** (MP; 1,5 mg/kg pe zi) sau ***metotrexat*** (25 mg o dată pe săptămână până la remisie, apoi reducere la 15 mg pe săptămână) (vezi **Cadranul 32.40**). Tratamentul de lungă durată cu aceste medicamente este necesar, întrucât rata de recădere la întrerupere este crescută. Educația pacienților privind efectele adverse și monitorizarea adecvată pentru complicații este esențială și poate crește aderența la tratament. Enzima cheie implicată în metabolismul AZA și MP este tiopurin metil transferaza (TPMT, thiopurine methyl transferase). Această enzimă are variabilitate genetică mare iar deficitul poate duce la niveluri circulante crescute ale nucleotidelor tioguanine cu un risc crescut pentru depresie medulară. Testări ale activității TPMT sunt disponibile și ar trebui efectuate înainte de tratament. Deficitul de TPMT nu este singura cauză de supresie medulară iar hemoleucograma la 3 luni ar trebui efectuată la toți pacienții. Măsurarea metaboliților poate fi efectuată pentru a evalua aderența la tratament și pentru a asigura dozarea optimă.

Agenți anti-TNF

Aceștia au un beneficiu clar în inducerea și menținerea remisiunii pacienților cu BC. Sunt indicați la pacienții cu boală refractară la terapia imunosupresoare convențională. Terapia precoce cu anti-TNF este indicată în cazuri selecționate de boală cu prognostic defavorabil (vezi mai sus). Sunt utilizați și pentru a trata afectarea complexă perianală/rectală după ce colecțiile septice au fost drenate. Agenți anti-TNF disponibili includ ***infliximab*** (anticorp monoclonal chimeric anti-TNF-α IgG1), ***adalimumab*** (anticorp monoclonal uman anti-TNF IgG1) și ***certolizumab pegol*** (un fragment Fab' PEGilat al unui anticorp anti-TNF uman). Aceștia neutralizează TNF-α solubil, se leagă de TNF-α legat membranar și induc apoptoza celulară imună, deși mecanismul de acțiune exact nu este cunoscut. În trialuri clinice, aceștia au avut efect de reducere a necesarului de cortizon (steroid-sparing effect) și au dus la refacerea aproape completă a mucoasei la o tremie dintre pacienți pe termen lung. Astfel a dus la scăderea necesarul spitalizării și al chirurgiei. Acești agenți ar trebui folosiți întotdeauna în mod regulat, ca terapie de menținere, întrucât sunt mai puțin eficienți și induc formarea de anticorpi anti-agent dacă sunt folosiți episodic. La pacienții naivi la azatioprină, terapia combinată crește eficacitatea și reduce imunogenicitatea. Utilizarea lor ar trebui limitată la clinicieni experimentați în maganementul BC, întrucât sunt asociați cu complicații importante, incluzând infecții oportuniste (precum TB), demielinizare și malignitate.

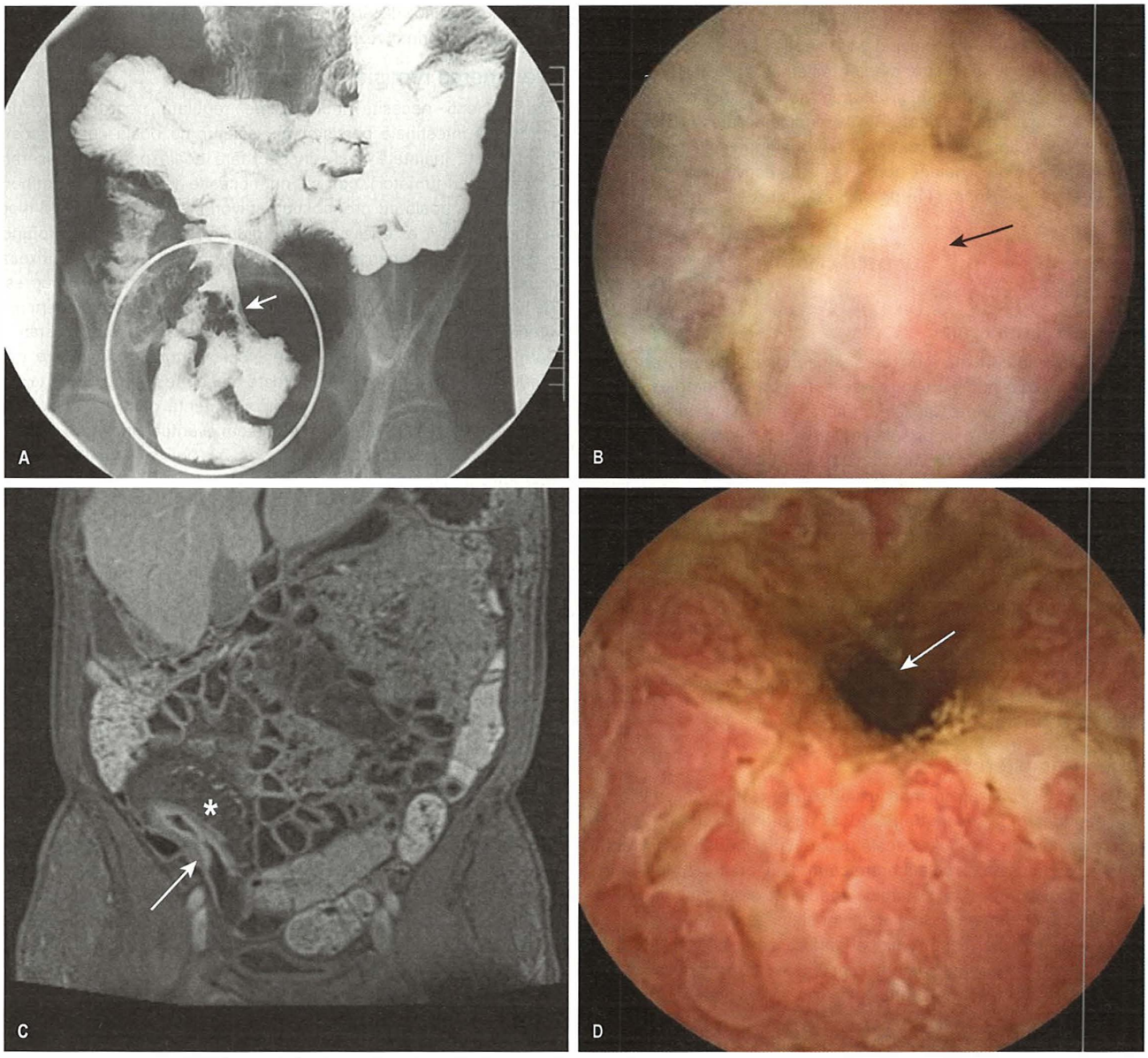


Fig. 32.41 Imagistica intestinului subțire în boala Crohn. (A) Bariu pasaj arătând o strictură ulcerată (săgeată), dilatație pre-stenotică și separația anselor intestinului subțire din cauza proliferării fibro-adipoasă. Bariul pasaj al intestinului subțire a fost în general înlocuit de IRM de intestin subțire. (B) Imagine de capsulă endoscopică a unui ulcer ileal la un pacient cu boala Crohn (săgeată). (C) Enterografie IRM, imagine coronală T1 post-contrast cu supresie de grăsime care demonstrează peretele intestinal ileonului terminal îngroșat și hipercontrastul mucoasei indicator de inflamație activă (săgeată). Se constată de asemenea și proliferare fibro-adipoasă (*) adiacentă intestinului inflamat care se corelează cu boala cronică. În ansamblu aspectul reprezentă boală Crohn cronică activată. (D) Capsulă endoscopică arătând o strictură ileală în boala Crohn (săgeată).

i **Cadranul 32.40** Opțiuni pentru tratamentul medical în Boala Crohn

Inducția remisiei
- Glucocorticoizi oral sau i.v.
- Nutriție enterală
- Anticorpi al factorului de necroză anti-tumoral (TNF)

Menținerea remisiei
- Azatioprină, mercaptopurină, metotrexat
- Anticorpi anti-TNF

Boală perianală
- Drenajul chirurgical al colecțiilor septice
- Ciprofloxacină și metronidazol
- Azathioprină
- Anticorpi anti-TNF

Terapii biologice noi

Terapiile biologice noi pentru tratamentul BC includ terapia cu integrine anti-α4β7, vedolizumab, care acționează prin reducerea recrutării leucocitare în intestinul inflamat. Acesta este folosit la pacienții cu BC moderat-severă activă care sunt intoleranți la un agent anti-TNF sau la care agenții sunt contraindicați, sau la pacienții care au un răspuns incomplet sau nu mai răspund la agentul anti-TNF. Terapiile țintite pe IL-12/IL-23, precum ustekinumab, se folosesc pentru a trata BC activă moderat-severă la acei pacienți care nu pot avea sau au un răspuns incomplet la un agent anti-TNF. Risankizumab este un anticorp monoclonal uman țintit pe subunitatea p19 a interleukinei-23, momentan în trialuri de fază a 3-a pentru

pacienții cu BC activă moderat-severă. Studii preliminare recente folosind oligonucleotida anti-sense orală, mongersen, au arătat rezultate promițătoare pentru tratamentul bolii Crohn active. Acest agent inițial se leagă și ulterior degradează ARN-ul mesager *SMAD7*, restabilind astfel semnalizarea TGF-β1 și reducând producția de markeri pro-inflamatorii. Studii de fază a 3-a sunt în lucru. Ozanimod este un agonist oral al receptorului sfingolipaza-1-fosfat (sphingosine-1-phosphate receptor) subtipurile 1 și 5 care scade limfocitele circulante activate, aflat momentan în trialuri de faza a 3-a pentru tratamentul bolii Crohn moderat-severă.

Descoperirile în imunologia mucoasei au arătat existența unei multitudini de ținte ce pot fi urmărite pentru a reduce inflamația și simptomele bolii. Numeroase terapii în cercetare se concentrează pe inhibarea, supresia sau alterarea diferențierii limfocitelor T.

Abordarea chirurgicală a bolii Crohn

Studii anterioare introducerii agenților biologici arată că până la 80% dintre pacienți vor necesita o intervenție chirurgicală pe parcursul bolii. Cu toate acestea, chirurgia ar trebui evitată dacă este posibil și să fie efectuate doar rezecții limitate întrucât recurența (15% pe an) este aproape inevitabilă fără terapie profilactică de menținere. *Indicațiile chirurgiei* sunt:

- eșecul terapiei medicamentoase, cu simptome acute sau cronice care produc alterarea sănătății
- complicații (ex. dilatarea toxică, obstrucția, perforația, abcesele, fistula enterocutanată)
- retard de creștere la copii în ciuda tratamentului medicamentos

prezența colecțiilor septice perianale; se face consult sub anestezie, colecția este drenată și un tub de dren este montat.

La pacienții cu boală de intestin subțire unele stricturi pot fi dilatate (stricturoplastie), în timp ce altele necesită rezecție și anastomoză. Este esențial de a lua în considerare terapia postchirurgicală de menținere la pacienții cu rezecții ileocolonice și anastomoze. Toți pacienții trebuie să renunțe la fumat. Există dovezi că o cură de 3 luni cu metronidazol reduce rata recăderii. Pacienții cu risc mare de recădere (chirurgie în antecedente, fumători, boală penetrantă la momentul primei intervenții) ar trebui evaluați pentru terapie imunosupresivă de menținere. Pacienții ar trebui să efectueze o ileocolonoscopie pentru a evalua anastomoza având în vedere posibilitatea recurenței la 6 luni postoperator, terapia viitoare putând fi convenită cu pacientul.

Când BC colonică implică întregul colon iar rectul este cruțat sau minim afectat, o colectomie subtotală cu anastomoză ileorectală poate fi efectuată. O rată de recurență de 60–70% în ileon, rect sau ambele este de așteptat; cu toate acestea, două treimi dintre acești pacienți păstrează un rect funcțional pentru 10 ani. Dacă întreg colonul și rectul sunt afectate, o panproctocolectomie cu ileostomă terminală este intervenția standard. Pacienții cu BC nu se pretează pentru anastomozele cu realizarea unui rezervor ileal (pouch operation) (vezi p. 1207), întrucât recurența la acest nivel este mare.

Complicații asociate cu ileostoma includ:

- complicații mecanice
- deshidratare, in particular dacă intestinul subțire rămas este scurt
- complicații psihosexuale
- disfuncție erectilă la bărbați și scăderea fertilității la femei (datorită intervențiilor chirurgicale precedente)
- recurența BC.

Prognostic

Majoritatea pacienților au doar leziuni inflamatorii la diagnostic, deși până la 20% dintre pacienți se vor prezenta cu boală complicată, incluzând stricturi și forme penetrante. Netratată, evoluția naturală a bolii este progresivă, de la inflamație la stricturi și boală penetrantă care vor necesita intervenții chirurgicale. Până la 50% dintre pacienți vor necesita o rezecție chirurgicală în primii 5 ani de boală. La pacienții cu prognostic defavorabil ținta este de a iniția precoce terapia agresivă. Cu toate acestea, estimarea prognosticului la momentul diagnosticului nu este ușoară. Factorii asociați cu un prognostic defavorabil sunt vârstă tânără la momentul diagnosticului (<20 ani), boală intestinală extensivă, afectarea perianală importantă și ulcerațiile profunde la indexul colonoscopic.

Colita ulcerativă

Tablou clinic

Simptomul major în CU este diareea cu sânge și mucus, însoțită uneori de disconfort în abdomenul inferior. Manifestări generale includ indispoziția, astenia și anorexia cu scădere în greutate, deși aceste aspecte nu sunt la fel de severe precum în BC. Mai pot fi prezente ulcerații aftoase la nivel oral. Boala poate fi ușoară, moderată sau severă (**Cadranul 32.41**) și la majoritatea pacienților are o evoluție cu remisiuni și exacerbări. Întinderea afecțiunii este limitată la rect (proctită), la cadrul colonic stâng sau extensivă (vezi **Fig. 32.39**).

Proctita este caracterizată de emisii frecvente de mucus și sânge cu caracter urgent și tenesme. În mod normal simptomele generale sunt limitate iar scaunul, când este prezent, poate fi solid. Cu toate acestea pacienții sunt sever afectați de frecvența scaunelor.

Într-un atac acut de CU stângă sau extensivă, pacienții au diaree cu sânge cu emiterea de până la 10–20 scaune lichide pe zi. Diareea apare și noaptea, cu un caracter urgent și incontinență care afectează sever pacienții. Pacienții cu o exacerbare acută a colitei (vezi **Cadranul 32.40**) necesită internare urgentă în vederea terapiei intensive.

Megacolonul toxic este o complicație majoră asociată colitei severe acute. Radiografia abdominală pe gol evidențiază un colon cu pereți subțiri, dilatat, cu un diametru mai mare de 6 cm; este plin de gaze și conține pseudopolipi (mucosal island) (**Fig. 32.42**). Acesta este un stadiu periculos al bolii avansate, cu iminența perforației și mortalitate crescută (15–25%). Chirurgia de urgență este necesară la toți pacienții la care dilatarea toxică nu s-a remis în 48 de ore, cu terapia intensivă corespunzătoare. Diagnosticul diferențial include colita infecțioasă, de exemplu cu *C. difficile* și citomegalovirus.

Examen obiectiv

În general, nu există semne specifice în CU. Abdomenul poate fi ușor destins sau sensibil la palpare. Tahicardia și febra sunt semne de colită severă și necesită internarea. Anusul este de obicei normal. Tușeul rectal va evidenția prezența sângelui. Sigmoidoscopia este modificată, decelând mucoasa inflamată, sângerândă și friabilă. Foarte rar rectul este cruțat, cu proctoscopie normală.

Investigații

Teste sangvine

- ***Leucocitele și trombocitele*** sunt în mod obișnuit crescute în atacurile moderat-severe, iar anemia feriprivă este prezentă.
- ***VSH și PCR*** sunt frecvent crescute; biochimia hepatică poate fi modificată cu hipoalbuminemie în cazurile severe.
- ***pANCA poate fi pozitiv.*** Diferă astfel de BC unde pANCA este negativ (vezi p. 1202).

Teste fecale și toxina *C. difficile*

Acestea ar trebui efectuate întotdeuna pentru a exclude o cauză infecțioasă a colitei. Microscopia fecală pentru a exclude amoebiaza este obligatorie la pacienții cu un istoric relevant pentru călătorii. Calprotectina/lactoferina fecală poate fi crescută.

Colonoscopia

Endoscopia cu biopsii din mucoasă este standardul de aur pentru diagnosticul CU. Colonoscopia permite totodată aprecierea activității și a extinderii bolii. La pacienții cu colită cronică, cromendoscopia

este utilizată pentru a exclude displazia. Colonoscopia completă ar trebui evitată în atacurile severe pentru a evita perforația; în locul acesteia, o sigmoidoscopie flexibilă fără pregătire prealabilă ar trebui folosită pentru a confirma diagnosticul.

Imagistica

O radiografie abdominală pe gol este esențială la pacienții cu atacuri severe acute pentru a exclude dilatarea colonică. Cu toate acestea, extinderea bolii nu este apreciată corect folosind aceasta metodă. Alte tehnici imagistice sunt rar folosite pentru evaluarea pacienților cu CU întrucât endoscopia este de preferat. Totuși, inflamația peretelui colonic este evidențiată prin ecografie, alături de prezența lichidului liber în cavitatea abdominală.

Tratamentul medical al colitei ulcerative

Oricând este posibil, pacienții cu BII ar trebui tratați în centre specializate în BII cu acces la o echipă multidisciplinară. Pilonul principal în tratamentul formelor ușoare și moderate de orice extindere este un aminosalicilat cu acțiune topică în lumenul colonic. Gruparea funcțională activă al acestui medicament este acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), care este absorbit în intestinul subțire. Prin urmare, diferitele preparate de acid aminosalicilic sunt concepute să elibereze 5-ASA activ în colon. Acest lucru se realizează prin legarea 5-ASA printr-o legătură azo la sulfapiridină (sulfasalazină), 4-aminobenzoil-β-alanină (balsalazidă) sau chiar la 5-ASA (olsalazină), acoperirea cu un polimer sensibil la pH, gruparea 5-ASA în microsfere sau o combinație a acestora. Legăturile azo sunt descompuse de bacteriile colonice pentru a elibera 5-ASA în colon.

Modul de acțiune al 5-ASA în BII este necunoscut, probabil implicând calea de semnalizare a receptorului intracelular gamma activat de proliferatorul peroxizomilor (PPAR, γ intracellular peroxisome proliferator-activated receptor). Aminosalicilații s-au dovedit a fi eficienți în inducerea remisiunii în boala ușoară până la moderat activă și în menținerea remisiunii în toate formele de boală. Există, de asemenea, dovezi că sunt chemopreventive pentru cancerul colorectal asociat CU. 5-ASA poate provoca rareori boli renale.

Proctita

Supozitoarele 5-ASA sunt tratamentul de primă linie. Steroizii topici sunt mai puțin eficienți decât preparatele cu 5-ASA. 5-ASA oral poate fi adăugat pentru a crește ratele de remisie. Unele cazuri de proctită nu răspund la tratamentul cu 5-ASA și necesită prednisolon oral.

Colita stângă

Preparatele topice de 5-ASA sunt tratamentul de primă linie. Adăugarea unui 5-ASA oral va crește ratele de remisie. Pacienții care nu răspund la acest tratament sau prezintă agravarea simptomatologiei necesită prednisolon oral.

Pancolita

Pacienții cu simptome ușoare până la moderate pot fi tratați cu un preprarat oral de 5-ASA la o doză adecvată. Adăugarea unei clisme cu 5-ASA crește ratele de remisie. Pacienții care nu răspund la acest tratament sau prezintă agravarea simptomatologiei necesită prednisolon oral.

Colită refractară/severă, de orice extindere

Pacienții cu colită refractară la terapiile convenționale standard trebuie urmăriți pentru a se asigura aderența la terapie, confirmarea colitei active și excluderea infecțiilor, inclusiv biopsiile pentru excluderea reactivării colitei cu CMV. *Pacienții ar trebui apoi să primească terapie biologică fie cu un agent anti-TNF (infliximab, adalimumab sau golimumab)*, fie o terapie anti-integrină (vedolizumab), sau tofacitinib, un inhibitor oral al Janus kinasei 1-3, care a devenit disponibil în 2018 pentru tratamentul adulților cu CU forma moderat până la sever activă.

Pacienții cu colită severă (vezi **Cadranul 32.41**) și cei care nu răspund la prednisolon oral trebuie internați la spital și tratați inițial cu hidrocortizon 100 mg i.v. 6 ore şi cu heparină cu greutate moleculară mică s.c. pentru prevenirea tromboembolismului. Trebuie efectuate investigații pentru confirmarea diagnosticului și excluderea infecției enterice (vezi mai sus) și administrare de terapie de susținere (suport hidric şi nutrițional administrate enteral, dacă este necesar). Incidența infecției cu *C. difficile* concomitent la pacienții internați pentru colită severă este în creștere. Aceasta este asociată cu o creștere semnificativă a morbidității și trebuie exclusă. Starea clinică a pacienților trebuie monitorizată zilnic (febra, tahicardia, frecvența scaunelor) și trebuie analizat zilnic hemoleucograma, PCR, ureea și electroliții. Radiografii abdominale repetate sunt necesare dacă evoluția nu este favorabilă. Succesul sau eșecul tratamentului medical al unui episod sever de CU trebuie să fie apreciat de un gastroenterolog cu experiență și de un chirurg specializat în domeniul colorectal. Dacă pacienții nu au răspuns la tratament corticoterapic

Cadranul 32.41 Definiția si tratamentul episodului sever de colită ulcerativă

Definiție

- Frecvența scaunelor: >6 scaune/zi cu sânge +++
- Febra: >37,5°C
- Tahicardie: >90 bătăi/min
- Viteza de sedimentare eritrocitară: >30 mm/oră
- Anemie: hemoglobină <100 g/L
- Albumina: <30 g/L

Tratament

- Internare în spital
- Excluderea unei infecții intestinale
- Confirmarea diagnosticului printr-o sigmoidoscopie flexibilă limitată fără pregătire
- Evaluarea bilanțului hidric
- Anticoagulare profilactică
- Hidrocortizon i.v. 100 mg de 4 ori pe zi
- Monitorizare zilnică:
  - Frecvența scaunelor
  - Radiografie abdominală
  - Sânge (HLG/PCR/albumină)

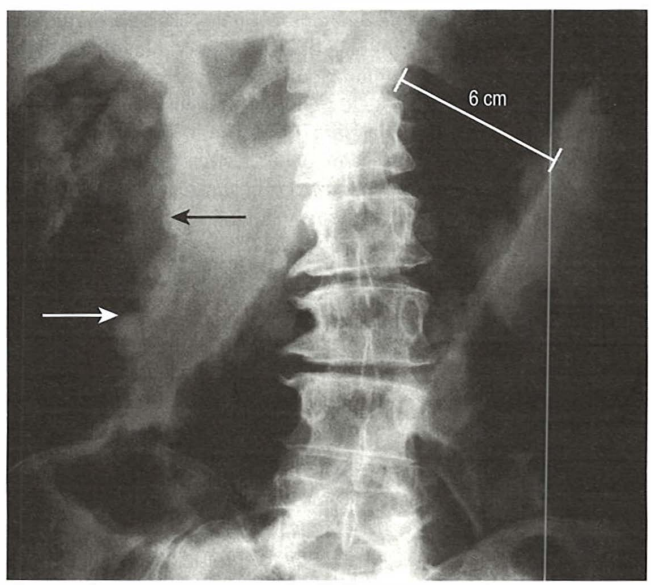


Fig. 32.42 Radiografie abdominală ilustrând dilatare toxică. Săgețile indică pseudopolipi (*mucosal island*).

intravenos administrat timp de 3 zile, este necesară fie o terapie medicală de salvare, fie o intervenție chirurgicală. Dacă pacienții răspund la corticoterapia intravenoasă, aceasta trebuie schimbată cu corticoterapie orală după aproximativ 5 zile, iar apoi redusă treptat până la oprire în 8–10 săptămâni. Toți pacienții care au fost internați pentru colită severă trebuie să înceapă terapie de întreținere pe termen lung cu o tiopurină (azatioprină/mercaptopurină).

Terapia de salvare

Terapia de salvare pentru evitarea colectomia este necesară la pacienții cu un CRP mai mare de 45 mg/L sau mai mult de opt scaune/zi după 3 zile de tratament cu hidrocortizon intravenos. Continuarea monoterapiei cu corticosteroizi va întârzia colectomia inevitabilă și va crește mortalitatea. Terapiile de salvare cu beneficii clare dovedite în studiile clinice controlate sunt ciclosporina 2 mg/kg pe zi administrată intravenos sub formă de perfuzie continuă sau terapie de inducție și menținere cu infliximab. Pacienții cu ulcerații extinse pot necesita doze de inducție de infliximab mai mari. S-a demonstrat că pacienții cu nivele scăzute de albumină au o rată de răspuns mai mică la terapia de salvare. Aceste terapii trebuie folosite doar de către gastroenterologi cu experiență, care fac parte dintr-o echipă multidisciplinară alături de chirurgi specializați în patologia colorectală. Pacienților trebuie să le fie rapid întreruptă corticoterapia odată ce terapia de salvare a început, pentru a reduce morbiditatea. Cei care răspund la terapie, trebuie tratați cu ciclosporină orală sau cu perfuzii suplimentare de infliximab, în funcție de caz, o dată ce terapia de întreținere cu tiopurină este începută.

Terapii noi

Alicaforsen este un inhibitor al moleculei de adeziune intracelulară-1. În studii clinice Alicaforsen şi-a demonstrat eficacitatea în tratamentul colitei ulcerative distale precum și a inflamației rezervorului ileal (pouchitis). Un trial utilizând transplantul autolog de celule stem în BC refractară - evaluarea terapiei de intensitate joasă (ASTIClite) este în desfăşurare. Se caută să se evalueze dacă transplantul de celule stem, cu un regim de tratament de intensitate scăzută, poate reduce simptomele și activitatea BC și poate îmbunătăți calitatea vieții, în comparație cu îngrijirile standard actuale. Studiul va evalua, de asemenea, siguranța procedurii, mecanismele implicate în reconstituirea imună și dacă pacienții care se confruntă cu boală recurentă după transplantul de celule stem vor răspunde la tratamentele care nu au funcționat anterior. În sfârșit, studiul își propune să evalueze siguranța și eficacitatea pe termen lung la pacienții supuși unui transplant de celule stem pe o perioadă de cel puțin 4 ani.

Tratamentul chirurgical al colitei ulcerative

În timp ce tratamentul CU rămâne în primul rând medical, chirurgia continuă să aibă un rol central, deoarece poate fi salvatoare de vieți, este curativă și elimină riscul de cancer pe termen lung. Principalele indicații pentru chirurgie sunt colita severă care nu răspunde la terapia medicală și boala refractară la terapia de lungă durată. Alte indicații sunt enumerate în **Cadranul 32.42**. În centrele de expertiză, chirurgia laparoscopică este adesea folosită pentru a îmbunătăți durerea postoperatorie, timpul de recuperare și aspectul cosmetic.

În boala acută, colectomia subtotală cu ileostomie finală și conservarea rectului este intervenția chirurgicală de elecție. Într-un timp ulterior pacientul are mai multe opțiuni chirurgicale care sunt preferabil de efectuat într-un centru colorectal de specialitate. Acestea includ proctectomia cu ileostomie permanentă; pentru a evita o ileostomie permanentă, se poate construi un rezervor ileoanal (**Fig. 32.43**). Rezervorul ileoanal este anastomozat la anus la nivelul liniei dentate după excizia rectului rămas. Totuși, o treime dintre pacienți vor prezenta „pouchită", inflamația mucoasei rezervorului cu simptome de diaree, hemoragie, febră și, uneori, exacerbarea manifestărilor extracolonice (**Fig. 32.44**). Incidența pouchitei este de două ori mai mare la pacienții cu colangită sclerozantă primitivă și este crescută și la pacienții ANCA pozitivi cu ileită retrogradă anterior efectuării colectomiei. Două treimi din cazurile de pouchită vor reapare, fie ca recidive acute, fie ca forme cronice neremise. Pilonul principal al tratamentului sunt antibioticele (metronidazol cu sau fără ciprofloxacină). Tratamentul nu este întotdeauna satisfăcător și poate fi necesară folosirea corticoterapiei. Probioticul VSL #3 s-a dovedit a fi eficient în prevenirea apariției pouchitei și în menținerea remisiunii la pacienții cu pouchită tratată cu antibiotice pentru a induce vindecarea mucoasei.

Evoluție și prognostic

O treime dintre pacienții cu proctită inflamatorie distală datorată CU vor dezvolta mai multe leziuni proximale, iar 5–10% chiar pancolită. O treime dintre pacienții cu CU vor avea un singur episod, iar ceilalți vor avea o evoluție recidivantă. O treime dintre pacienții cu CU vor face colectomie în următorii 20 de ani de la diagnostic.

Cancerul în bolile inflamatorii intestinale

Pacienții cu CU și boală Crohn extensivă au o incidență crescută în dezvoltarea displaziei și ulterior a cancerului de colon. Riscul de displazie este legat de extensia și durata bolii, precum și de prezența inflamației la nivelul mucoasei netratate. Istoricul familial de cancer colorectal și prezența colangitei sclerozante primare cresc, de asemenea, riscul. Strategii adecvate de screening colonoscopic, conform ghidurilor, sunt utilizate în multe centre, deși beneficiul nu este cert dovedit. Un studiu condus timp de 40 de ani de supraveghere colonoscopică pentru neoplazie în CU, efectuată la Spitalul St Mark's din Marea Britanie, a sugerat că supravegherea poate avea un rol semnificativ în reducerea riscului de cancer colorectal avansat și cancerul colorectal de interval.

Mortalitatea în bolile inflamatorii intestinale

Studiile efectuate demonstrează că mortalitatea în CU este similară cu cea a populației generale. Cele două excepții sunt pacienții cu colită severă, care au o mortalitate puțin mai mare în primul an după diagnostic și pacienții cu vârsta peste 60 de ani în momentul diagnosticării. Deși în prezent nu este clar dacă există o mortalitate generală ușor mai mare la pacienții cu BC, s-a dovedit că cei cu boală jejunală și ileală extinsă și cei cu afectare gastrică și duodenală au o mortalitate relativ mai mare.

Colita microscopică

Pacienții cu acest grup de afecțiuni prezintă diaree apoasă cronică sau fluctuantă. Deși caracteristicile macroscopice ale colonoscopiei sunt normale, rezultatele histopatologice ale biopsiei sunt anormale. Există trei forme diferite de colită inflamatorie microscopică:

- ***CU microscopică.*** Există un infiltrat inflamator cronic în lamina propria, cu dezorganizarea arhitecturii criptelor și depleție a celulelor caliciforme, cu sau fără abcese la nivelul criptelor. Tratamentul este ca și pentru CU; mulți pacienți răspund la tratament doar cu aminosalicilați.
- ***Colita limfocitară microscopică.*** Există leziuni epiteliale de suprafață, important infiltrat limfocitar în epiteliul de suprafață și numeroase celule mononucleare în lamina proprie.

Cadranul 32.42 Indicații chirurgicale în colita ulcerativă

Episod acut fulminant
- Eșecul tratamentului medical
- Megacolon toxic
- Hemoragie
- Risc de perforație iminentă

Boală cronică
- Răspuns incomplet la tratamentul medical/cortico-dependență
- Displazie la controlul colonoscopic

- ***Colita colagenosă microscopică.*** Există un strat de colagen subepitelial îngroșat (>10 μm) adiacent membranei bazale și infiltrat inflamator în lamina proprie cu limfocite și celule plasmatice precum și celule epiteliale de suprafață deteriorate. Este o afecțiune care predomină la femeile de vârstă mijlocie sau la vârstnice și este asociată cu o varietate de afecțiuni autoimune (artrita, boala tiroidiană, sclerodermia cutanată limitată și ciroza biliară primară).

Incidența atât a colitei limfocitare microscopice cât și a celei colagenoase este crescută la pacienții cu boală celiacă și acest diagnostic trebuie exclus. Tratamentul colitei microscopice și a celei colagenoase este de obicei cu budesonidă. Există de asemenea dovezi despre beneficiile utilizării de aminosalicilați, preparate care conțin bismut și, dacă sunt refractare, se administrează prednisolon și azatioprină. Un număr mic de pacienți cu colita microscopică limfocitară și colagenoasă prezintă concomitent și malabsorbție de acizi biliari. În acest caz administrarea de colestiramină are un prognostic favorabil.

Lecturi suplimentare

Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:205–217.
Choi CH, Rutter MD, Askara A et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance programme for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1022–1034.
Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27:294–303.
Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Eng J Med* 2016; 375:1945–1960.
Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 0:1–106.
Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S. Mongersen, an oral *SMAD7* antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1104–1113.
Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2016; 389;1756–1770.

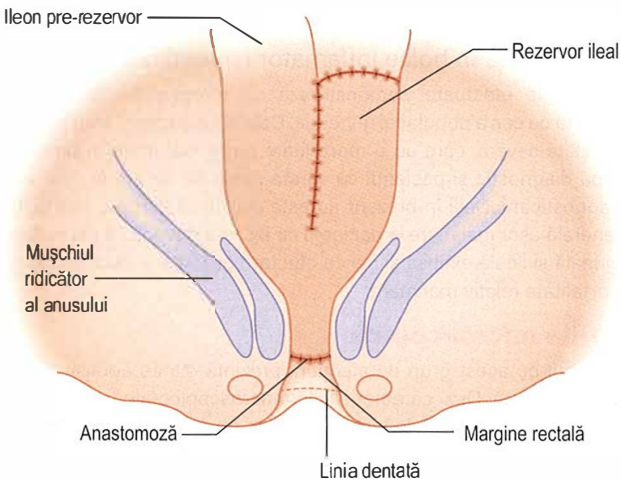


Fig. 32.43 Rezervorul ileoanal pentru colita ulceroasă.

COLONUL ȘI RECTUL

Constipația

„Constipația" este un simptom foarte frecvent, cu preponderență la femei și persoanele vârstnice. Consensul utilizat în cercetare (criteriile Roma IV) definește constipația având cel puțin 2 criterii din următoarele, pe o perioada de minim 3 luni:

- scăderea frecvenței scaunelor (<3 scaune/săptămână)
- efortul de defecație >25% din timp
- scaune de consistență tare (scala Bristol, formele tip 1–2) în >25% defecații
- evacuarea incompletă și senzația de blocaj anorectal în >25% de defecații
- manevre manuale folosite pentru a stimula procesul de defecație în >25% de defecații (evacuare digitală, suportul planșeului pelvian)

Alte simptome includ balonarea abdominală și/sau disconfort abdominal (asemănător cu sindromul intestinului iritabil), precum și durere locală și perianală. Cauzele constipației sunt prezentate în **Cadranul 32.43**.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe istoricul bolii. Când a avut loc o schimbare recentă în tranzitul intestinal în asociere cu alte simptome semnificative (ex. sângerare rectală), este indicată colonoscopia sau CT. Prin aceste metode, cauzele gastro-intestinale, cum ar fi cancerul colorectal și îngustările segmentelor colonice din cadrul bolii diverticulare, pot fi excluse.

Constipația poate fi clasificată în trei mari categorii, dar frecvent există suprapuneri:

- tranzit normal prin colon (59%)
- tulburări de defecație (25%)
- tranzit încetinit (13%).

Tulburările de defecație se pot asocia cu tranzitul încetinit (3%)

Constipația cu tranzit normal

În constipația cu tranzit normal, scaunul traversează colonul într-un ritm normal, frecvența scaunului este normală dar cu toate acestea pacienții consideră că sunt constipați. Aceasta se datorează mai

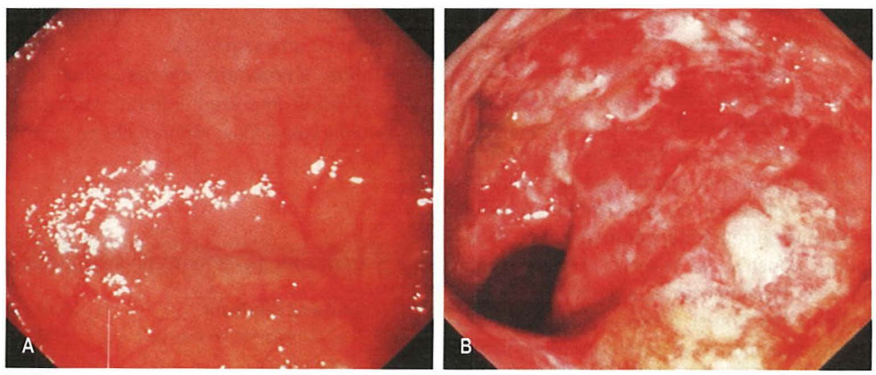


Fig. 32.44 Pouchită: aspect sigmoidoscopic. (A) Modificări ușoare. (B) Ulcerații hemoragice severe.

probabil dificultăților de evacuare și consistenței crescute a scaunelor. Pacienții mai pot acuza dureri abdominale și balonări. Constipația cu tranzit-normal poate fi diferențiată de constipația cu tranzit lent prin studiul tranzitului colonic utilizând markeri radioopaci. Se înghit în zilele 1, 2 și 3 capsule care conțin 20 forme radio-opace și ulterior la 120 de ore după prima ingestie se efectuează radiografie abdominală. Fiecare capsulă conține forme cu configurații diferite, astfel încât prezența a peste 4 forme din prima categorie, 6 din a 2-a categorie și 12 din a 3-a categorie denotă tranzit încetinit moderat spre sever (**Fig. 32.45**).

Tulburări de defecație

O contracție „paradoxală" mai curând decât relaxarea normală a mușchilor puborectali și a sfincterului anal extern poate preveni evacuarea (dissinergia planșeului pelvin, anismus). Acestea sunt datorate în special disfuncției sfincterului anal și a planșeului pelvin. Rectocelul anterior este o problemă comună în cazurile în care septul rectovaginal este slăbit, ceea ce produce proeminarea peretelui anterior a rectului în vagin, iar dacă diametrul este mai mare de 3 cm se poate realiza prinderea în capcană a scaunului. La unii pacienți mucoasa peretelui rectal anterior prolabează în timpul efortului de defecație (vezi p. 1214), împiedicând trecerea scaunului, în timp ce la alții se poate produce o invaginație a mucoasei.

La unii pacienți, rectul poate deveni excesiv de sensibil în prezența unor volume mici de materii fecale ceea ce rezultă în nevoia de a defeca frecvent cantități mici de scaun și senzația de evacuare incompletă.

Tulburările de defecație pot fi adesea caracterizate prin efectuarea proctografiei de evacuare și testelor de fiziologie anorectală.

Constipația cu tranzit intestinal încetinit

Constipația cu tranzit intestinal încetinit apare predominant la femeile tinere care au evacuări intestinale cu frecvență scăzută (de obicei mai puțin de odată pe săptămână). Afecțiunea începe adesea la pubertate iar simptomele includ o nevoie rară de defecație, balonare, dureri abdominale și disconfort. Unii pacienți cu forme severe de constipație cu tranzit intestinal scăzut au golirea întârziată a colonului proximal iar alții absența motilității colonice stimulată de alimentație. S-au evidențiat anomalii histopatologice la nivelul colonului la unii dintre pacienții cu constipație cu tranzit încetinit iar unii pacienți au asociate tulburări ale motilității intestinului subțire, în concordanță cu diagnosticul de pseudo-obstrucție idiopatică cronică a intestinului (vezi p. 1223).

Tratament

Orice cauză care stă la baza constipației trebuie tratată. La pacienții cu tranzit intestinal normal sau încetinit, accentul principal ar trebui să fie direcționat către regimul alimentar prin creșterea aportului de fibre împreună cu creșterea aportului de lichide.

Utilizarea de laxative ar trebui să fie limitată la cazurile în care simptomele afectează calitatea vieții pacientului. Tipurile de laxative disponibile sunt listate în **Cadranul 32.44.** *Laxativele osmotice* acționează prin creșterea afluxului de lichide și electroliți de la nivelul colonului; acestea mai contribuie la înmuierea scaunul și la stimularea contractilității colonice. *Polietilenglicolii (macrogoli)* au avantajul față de lactuloza sintetică prin faptul că nu sunt fermentate în colon astfel încât nu se mai degajă gaz care poate destinde colonul și provoacă durere. Laxativele osmotice sunt preferate față de laxativele stimulante, care acționează stimulând contractilitatea colonică și provocând secreția intestinală. *Prucaloprida* este un agonist cu afinitate înalta 5-HT4 care crește tranzitul colonic și este eficient in tratamentul constipației refractare.

Linaclotida, un agonist peptidic guanilat a receptorul ciclazei-C, cu absorbție minimă, funcționează prin activarea regulatorului conductanței transmembranare a fibrozei chistice pentru a stimula secreția de clor și a crește secreția de lichid gastrointestinal. In trialurile clinice s-au obținut beneficii semnificative comparativ cu placebo. Studiile clinice au arătat un avantaj semnificativ față de placebo. *Lubiprostona* este un agonist activ oral pentru canalele de clor de tip 2 și prin urmare, crește secreția de lichid gastrointestinal.

Pacienții cu tulburări de defecație trebuie direcționați către un centru de specialitate, deoarece intervenția chirurgicală ar putea fi necesară: de exemplu, pentru rectocelul anterior sau invaginația mucoasei anale. Prolapsul mucoasei anterioare poate fi tratat prin injecții iar cei cu dissinergia planșeului pelvin (anismus) pot beneficia de terapie biofeedback.

Diverse patologii ale colonului

Diareea asociată cu Clostridium difficile și colita pseudomembranoasă

Infecția cu *Clostridium difficile* (CDI) este o infecție nozocomială frecventă și poate fi o cauză semnificativă de morbiditate, în special printre vârstnici. Apare frecvent în urma terapiei cu antibiotice datorită perturbării florei intestinale normale. Următoarele antibiotice sunt asociate cu CDI în mod particular:

- fluorochinolone
- clindamicină
- cefalosporine
- peniciline
- (macrolidele și co-trimoxazolul sunt asociate mai rar)

Manifestările clinice includ diaree profuză ce poate duce la hipovolemie și șoc dacă este severă. Numărul leucocitelor este adesea crescut semnificativ iar endoscopic se poate decela aspectul de colită pseudomembranoasă (inflamație severă a mucoasei intestinale). Printre complicațiile CDI se numără ileusul, megacolonul toxic și perforația intestinală. Dacă se suspectează megacolonul toxic sau perforația se vor face de urgență examinări imagistice (radiografie sau CT).

Diagnosticul pozitiv se poate pune în urma unui test pozitiv pentru toxina A sau B a *C. difficile*. Testul pozitiv pentru antigenul glutamat dehidrogenază (GDH), nu este un indicator cert pentru infecția activă, poate arăta doar că pacientul este purtător al agentului patogen.

? Cadranul 32.43 Cauzele constipației

Generale
- Aport inadecvat de fibre
- Imobilitate

Metabolice/endocrine
- Diabetul zaharat
- Hipercalcemie
- Hipotiroidism
- Porfirie

Funcționale
- Sindromul colonului iritabil
- Tranzit intestinal idiopatic încetinit

Medicamente
- Opiacee
- Antimuscarinice
- Blocante ale canalelor de calciu, ex. Verapamil
- Antidepresive, ex. triciclice
- Fier

Neurologice
- Leziuni ale măduvei spinării
- Boala Parkinson

Psihologice
- Depresia
- Anorexia nervoasă
- Nevoi reprimate de a defeca

Gastro-intestinale
- Obstrucție intestinală și pseudo-obstrucție
- Boala colonică, ex. carcinom, boală diverticulară
- Aganglionză, ex. boala lui Hirschsprung, boala Chagas
- Afecțiuni anale dureroase, ex. fisura anală

Tulburări defecatorii
- Prolaps rectal, prolapsul mucoasei, invaginație și sindromul ulcerului rectal
- Rectocel mare
- Dissinergia planșeului pelvin/ Anismul
- Megacolon

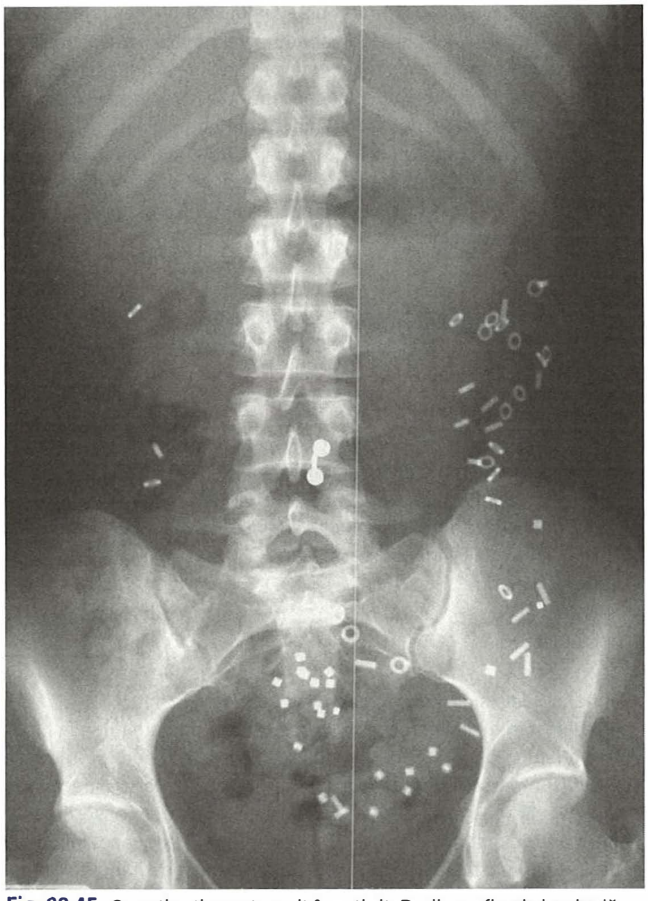


Fig. 32.45 Constipație cu tranzit încetinit. Radiografie abdominală antero-posterioară efectuată în ziua 6 post ingestie de capsule, fiecare conținând 20 de forme radio-opace, care au fost administrate în zilele 1, 2 și 3. Toți markerii sunt reținuți, confirmând diagnosticul de constipație cu tranzit intestinal mult încetinit.

Cadranul 32.44 Laxative și clisme

Laxative de volum
- Fibre alimentare
- Tărâțe de grâu
- Metilceluloză
- Plante mucilaginoase – sterculia
- Semințe mucilaginoase și coji de semințe, ex. ispaghula husk

Laxative stimulante
(Stimulează motilitatea și secreția intestinală)
- Fenolftaleina
- Bisacodyl
- Antraquinone – senna și dantron (numai pentru bolnavii în fază terminală)
- Docusat de sodiu
- Metilnaltrexonă (pentru constipație indusă de opioizi)
- Lubiprostone
- Prucaloprid
- Linaclotida
- Picosulfat de sodiu

Laxative osmotice
- Sulfat de magneziu
- Lactuloză
- Macrogoli

Supozitoare
- Bisacodyl
- Glicerol

Clisme
- Ulei de arahide
- Docusat de sodiu
- Fosfat hipertonic
- Citrat de sodiu

Tratament

Schemele tratamentului inițial sunt prezentate la pagina 1186. Pentru infecția cu *C. difficile* (CDI) recurentă sau refractară la tratament, antibioticele cum sunt rifamixina sau fidaxomicina pot fi utile. Cu toate astea, recent, transplantul microbiotei fecale (TMF) a devenit o procedură tot mai frecvent utilizată. Pentru această procedură o soluție de scaun preluată de la donator se administrează prin tubul nazogastric sau printr-un sigmoidoscop flexibil. Scaunul donatorului se selectează riguros dintr-un centru specializat unde probele de sânge și scaune de la donatori sunt extensiv verificate pentru infecție.

Megacolonul

Termenul de „megacolon" este folosit pentru a descrie o serie de anomalii congenitale și dobândite în care colonul este dilatat. În multe cazuri este secundar constipației; în unele părți ale lumii o cauza comună este boala Chagas.

La toți pacienții tinerii cu megacolon trebuie exclusă boala Hirschprung. In această situație, prezentă din primii ani de viață, un segment aganglionic al rectului (megarectul) dă naștere constipației și obstrucției subacute. Ocazional, boala Hirschprung care afectează doar segmentul scurt al rectului poate fi omisă în copilărie. Se efectuează biopsia rectală preliminară și colorație pentru celulele ganglionare din plexul submucos. În cazurile incerte este necesară biopsia unei porțiuni complete. O secțiune înghețată este colorată pentru acetilcolinesterază care este crescută în boala Hirschprung. Studiile manometrice demonstrează incapacitatea de relaxare a sfincterului intern, diagnosticul de certitudine pentru boala Hirschprung. Aceasta afecțiune poate fi tratată cu succes chirurgical.

Tratamentul altor cauze ale megacolonului este similar cu cel din constipația cu tranzit intestinal încetinit, dar spălăturile rectale saline sau îndepărtarea manuală a maselor fecale poate fi uneori necesară.

Incontinența fecală

7% din populația sănătoasă de peste 65 de ani prezintă un grad de incontinență. Incontinența poate fi clasificată în minoră (incapacitatea de controla gazele sau scaunul lichid determinând murdărirea locală) sau majoră (evacuarea frecventă și involuntară a scaunului de consistență normală); vezi **Cadranul 32.45** pentru cauzele frecvente. Leziunile obstetricale sunt o cauză comună iar defecte sfincteriene au fost decelate la aproximativ 30% din femeile primipare. Ecografia endoanală sau IRM-ul pelvin sunt investigațiile de ales pentru evaluarea leziunilor sfincterului anal (**Fig. 32.46**). Investigarea neurofiziologică a funcției nervului pudendal, a senzației anale și a funcției sfincterului anal pot fi utile în depistarea cauzei.

Tratamentul inițial al incontinenței minore este reglarea frecvenței scaunelor. Loperamid este cel mai puternic agent antidiareic, crescând de asemenea și tonusul sfincterian.

Biofeedback-ul este eficient la unele persoane cu incontinență fecală asociată cu afectarea funcției mușchiului puborectal și a sfincterului anal extern. Stimularea nervului sacral spinal s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul pacienților cu sfincter anal extern deficient funcțional dar intact din punct de vedere morfologic. Chirurgia poate fi necesară în cazul traumatismelor sfincterului anal și trebuie efectuată doar în centre specializate.

Bolile ischemice ale colonului (colita ischemică)

Ocluzia ramurilor arterei mezenterice superioare (SMA) sau a arterei mezenterice inferioare (IMA), adesea în grupul persoanelor în vârstă, se prezintă frecvent cu debut brusc al durerii abdominale și pasaj de sânge roșu aprins *per rectum*, cu sau fără diaree. Pot fi asociate semne de șoc și evidențe de boli cardiovasculare subiacente. Anatomia irigării vasculare a colonului determină existența la nivelul flexurii splenice a unei zone de frontieră între cele două artere mezenterice (o zonă de suprapunere a aportului de sânge), zona care este și cea mai frecvent afectată. Această condiție a fost depistată la femeile care consumă contraceptive, pacienți sub tratament cu nicorandil, cei cu trombofilii sau vasculită a vaselor mici sau medii.

Examenul obiectiv

La examinare, abdomenul poate fi destins și sensibil. Radiografia abdominală deseori arată semnului imprimării cu degetul mare (semn caracteristic al bolii ischemice). Pacienții pot dezvolta semne de șoc cardiovascular și pot avea acidoză lactică.

Diagnosticul diferențial și investigații

Diagnosticul diferențial include și alte cauze ale colitei acute. Pacienții necesită în cele mai multe cazuri examen CT de urgență pentru a exclude perforația. Sigmoidoscopia flexibilă fără pregătire prealabilă este investigația de elecție; modificările caracteristice la biopsie sunt apoptoza celulelor epiteliale și fibroza laminei proprii. Colonoscopia trebuie efectuată când pacientul este complet recuperat pentru a exclude formarea unei stricturi la nivelul ischemiei și pentru a confirma vindecarea mucoasei. Pacienții fără boli cardiovasculare de fond ar trebui examinați pentru trombofilie sau vasculită.

Tratament

Majoritatea pacienților urmează tratamentul simptomatic. Câțiva prezintă semne progresive de peritonism sau perforație și necesită tratament chirurgical de urgență.

Boala diverticulară

Diverticuloza este frecvent întâlnită la nivelul colonului și apare în 50% din cazuri la pacienți cu vârsta de peste 50 de ani. Cel mai frecvent este întâlnită la nivelul sigmoidului dar poate fi prezentă și la nivelul întregului colon.

Terminologie:

- ***diverticuloza*** indică prezența diverticulilor
- ***diverticulita*** implică inflamația acestor diverticuli
- ***colita diverticulară*** se referă la inflamația semilunară a pliurilor în zona diverticulozei.

Termenul general de ***diverticuloză*** este mai corect de utilizat deoarece este adesea dificil de stabilit dacă diverticuli sunt inflamați. Mecanismul precis al formării acestor diverticuli este necunoscut. Există o îngroșare a stratului muscular și din cauza presiunii intraluminale, structuri saciforme ale mucoasei intestinale sunt împinse spre exterior prin ariile slăbite ale peretelui muscular din apropierea vaselor de sânge pentru a forma diverticuli. O explicație alternativă este denervarea colinergică ce apare odată cu înaintarea în vârstă, ceea ce duce la hipersensibilitate și contractură musculară necoordonată. Boala diverticulară pare a fi în strânsă legătură cu consumul scăzut de fibre în țările dezvoltate și este rară în Africa rurală.

Diverticulita apare atunci când materiile fecale obstrucționează colul diverticulului, provocând stagnare și permițând bacteriilor să se multiplice și să producă inflamația. Aceasta poate duce la perforația intestinului (peridiverticulită), abcese, fistule în organele adiacente, hemoragii sau chiar peritonită generalizată.

Manifestări clinice și investigații

Boala diverticulară este asimptomatică în aproximativ 95% din cazuri și este descoperită accidental în timpul colonoscopiei sau clismei baritate. La acești pacienți singurul tratament este de a crește consumul de fibre alimentare. La pacienții simptomatici apar frecvent dureri sau disconfort în fosa iliacă stângă precum și tranzit intestinal dezordonat, ceea ce este dificil de a fi diferențiat de sindromul intestinului iritabil. În boala severă, îngustarea luminală duce la apariția de dureri intense și constipație. În absența semnelor clinice de diverticulită acută, colonoscopia sau „colonoscopia virtuală" (vezi p. 1159) este investigația de elecție (**Fig. 32.47**). De asemenea, este utilizat examenul baritat combinat cu sigmoidoscopia flexibilă.

? Cadranul 32.45 Etiologia incontinenței fecale

- Congenitală
  - ex. chirurgia malformațiilor anorectale
- Disfuncții ale sfincterului anal:
  - Defecte structurale: chirurgie anorectală; histerectomie vaginală; leziuni obstetricale în timpul nașterii; traumatisme; iradiere boala Crohn preianală
  - Afectarea nervului pudendal: nașteri
  - Coborârea perineală: încordarea prelungită în timpul defecației
- Prolaps rectal
- Impactarea fecală cu diaree în exces
- Diaree severă:
  - ex. colita ulcerativă, diareea funcțională, sindromul intestinului iritabil
- Tulburări neurologice și psihologice:
  - raumatism ale coloanei vertebrale (S2–S4)
  - Spina bifida
  - Accident vascular cerebral
  - Scleroza multiplă
  - Demență
- Boli psihologice

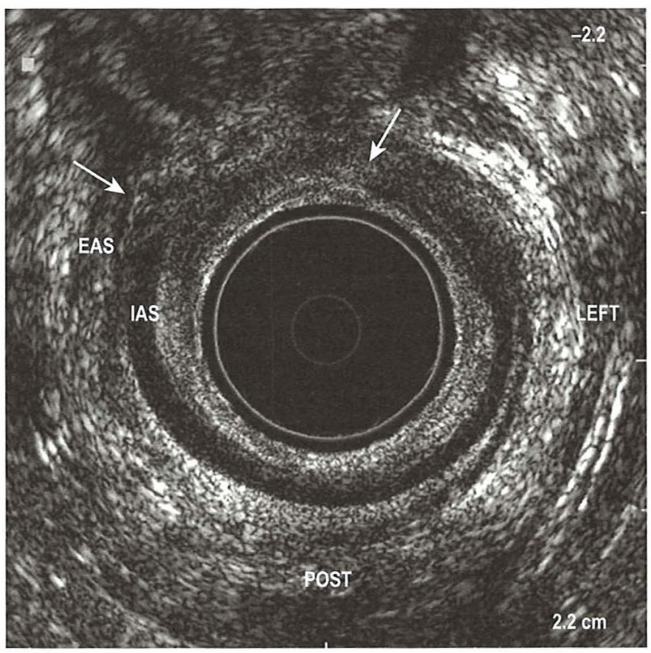


Fig. 32.46 Ecografie endoanală. Imagine axială din mijlocul canalului demonstrând o ruptură largă între orele 10 si 1 (vezi săgețile) ca urmare a nașterii vaginale, implicând sfincterul anal extern (EAS) și cel intern (IAS), ceea ce a dus la incontinență fecală. (*Profesor Clive Bartram, Spitalul Princess Grace, Londra*).

Tratament

Tratamentul bolii simptomatice necomplicate se realizează cu o dietă echilibrată, bogată în fibre solubile si insolubile (20 g/zi), și, dacă este necesar, medicamente cu efect de relaxare a musculaturii netede. Antibioticele și spitalizarea nu sunt necesare în boala necomplicată.

Diverticulita acută

Fiziopatologia diverticulitei este asociată cu dereglarea motilității intestinale, creșterea presiunii luminale și tulburarea microbiotei intestinale. Diverticulita acută afectează cel mai frecvent diverticulii prezenți în colonul sigmoid. Pacienții prezintă durere severă în fosa iliacă stângă, frecvent însoțită de febră și constipație. Aceste simptome și semne sunt similare cu cele din apendicită dar cu localizare în fosa

iliacă stângă. La examinare, pacientul este deseori febril și tahicardic. ***Abdomenul*** este sensibil la palpare, cu apărare și rigiditate în flancul stâng. Uneori se poate palpa o masă sensibilă în fosa iliacă stângă.

Investigații

- ***Testele de sânge*** indică frecvent leucocitoză cu polimorfonucleare. VSH-ul și PCR-ul sunt crescute.
- ***Examinarea CT a colonului*** (**Fig. 32.48**) va arăta îngroșarea peretelui colonului, prezența diverticulilor și, frecvent, colecții pericolonice și abcese. De obicei se identifică un aspect de densitate crescută cu aspect dungat care se extinde în grăsimea pericolică adiacentă, cu îngroșarea planurilor fasciale pelviene. Aceste modificări sunt diagnostice pentru diverticulita acută (95% sensibilitate și specificitate) și sunt diferite față de cele din patologiile maligne. Sigmoidoscopia și colonoscopia nu se efectuează în timpul unui puseu de acutizare.
- ***Ecografia*** este deseori o metodă mai accesibilă și mai ieftină. La ecografie poate fi observată îngroșarea pereților intestinali și colecții pericolonice mari, dar sensibilitatea este mai mică decât examinarea CT.

Tratament

Atacurile moderate pot fi tratate în ambulator cu antibiotice administrate pe cale orală, cum ar fi ciprofloxacină și metronidazol. Pacienții care au manifestări sistemice (febră, tahicardie), durere abdominală intensă sau diferite comorbidități, necesită punerea în repaus a intestinului, administrarea pe cale intravenoasă de lichide și antibiotice. Trialuri recente de amploare cu privire la terapia cu 5-ASA, au arătat beneficii minore la utilizarea acestora în prevenirea recurențelor de diverticulită. Deseori recurențele de diverticulită necesită intervenție chirurgicală.

Complicațiile bolii diverticulare

- ***Perforația:*** apare de obicei în asociere cu diverticulita acută și poate determina formarea abceselor paracolice sau pelviene sau a peritonitei generalizate. Intervenția chirurgicală ar putea fi necesară.
- ***Formarea de fistule*** la nivelul vezicii determinând disurie sau pneumaturie sau în vagin ducând la eliminarea intravaginală a conținutului.
- ***Ocluzia intestinală*** (vezi p. 1222), de obicei după episoade acute și repetate de diverticulită.
- ***Hemoragia***, uneori masivă. În cele mai multe cazuri, sângerarea se oprește și cauza ei poate fi identificată prin colonoscopie sau uneori prin angiografie. În cazuri rare poate fi necesară colectomia segmentară de urgență.
- ***Inflamația mucoasei*** se produce la nivelul zonelor cu diverticuli iar la endoscopie poate avea aspect de colită segmentară asemănătoare cu aspectul din boala Crohn.

Patologiile ano-rectale

Pruritul anal

Pruritul anal sau mâncărimile anale sunt frecvent întâlnite. Prin scărpinare se produc excoriații perianale. Această patologie de obicei este cauzată de hemoroizi sau de hiperactivitatea glandelor sudoripare din zona anală. ***Tratamentul*** constă în îmbunătățirea igienei locale, menținerea uscată a zonei și evitarea cremelor hidratante cu parfum. Cauzele secundare includ infecția cu nematode (*Enterobius vermicularis*), infecții fungice (ex. candidoza) și eczema perianală, patologii care trebuie tratate corespunzător.

Hemoroizii

Hemoroizii (stadiul I – interni; II – în curs de prolabare; III – prolabați permanent) determină de obicei sângerări rectale, disconfort și prurit anal. Pacienții pot observa urme de sânge pe hârtia igienică și sânge ce acoperă scaunul. Hemoroizii reprezintă cea mai frecventă cauză a sângerărilor rectale (vezi **Fig. 32.31**). Diagnosticul se stabilește prin inspecție, examinare rectală și rectoscopie.

Tratament

Dacă pacientul prezintă simptome minore, atunci nu este necesar niciun tratament, se recomandă doar evitarea factorilor ce ar putea provoca constipație. Supozitoarele care au în componența lor un anestezic local și corticosteroizi pot fi utile. Dacă simptomele sunt mai severe, se poate recurge la ligaturarea cu benzi elastice sau injectarea unei substanțe sclerozante. O altă metodă de tratament, utilizată tot mai frecvent în locul intervenției chirurgicale clasice, este operația de ligaturare a arterei hemoroidale (HALO), care necesită

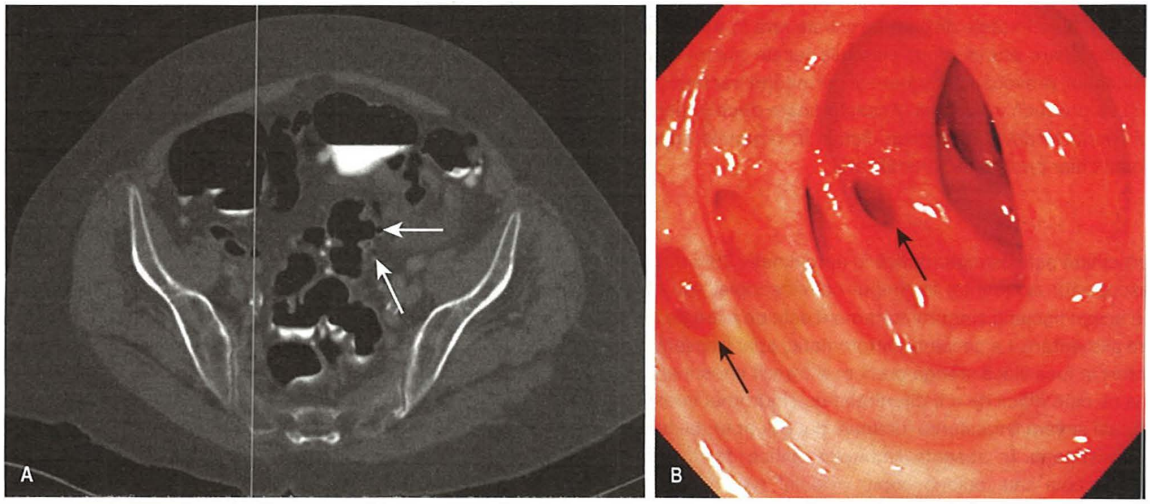


Fig. 32.47 Boala diverticulară. (A) Colonografie CT axială care demonstrează boala diverticulară (diverticuloza) a colonului sigmoid (vezi săgețile). (B) Diverticuloza văzută la colonoscopie.

efectuarea unei ecografii Doppler pentru a identifica și a ligatura artera care alimentează hemoroizii.

Fisurile anale

Fisura anală este o ruptură a tegumentului din porțiunea inferioară a canalului anal, distal de linia dentată, care provoacă durere la defecație. Poate fi o problemă primară izolată la adulții tineri și de vârstă medie sau poate fi o manifestare a bolii Crohn sau a colitei ulcerative, situații în care fisurile anale se pot complica cu abcese perianale și fistule anale.

Diagnosticul poate fi stabilit prin anamneză și este confirmat prin inspecția regiunii perianale. Examinarea rectală de cele mai multe ori este imposibilă din cauza durerii și a spasmului sfincterian. Pe lângă durerea pe care o provoacă, spasmul sfincterului împiedică vindecarea leziunii. În cazuri severe, rectoscopia și sigmoidoscopia, investigații utilizate pentru excluderea altor patologii ano-rectale, trebuie efectuate sub anestezie locală. Tratamentul inițial presupune aplicarea locală a unui gel anestezic și a laxativelor. Beneficii a prezentat și utilizarea unguentelor cu gliceril trinitrat 0,4% și cu diltiazem 2%. Toxina botulinică este folosită pentru fisurile cronice iar în cazurile severe se efectuează sfincterotomia internă laterală subcutană.

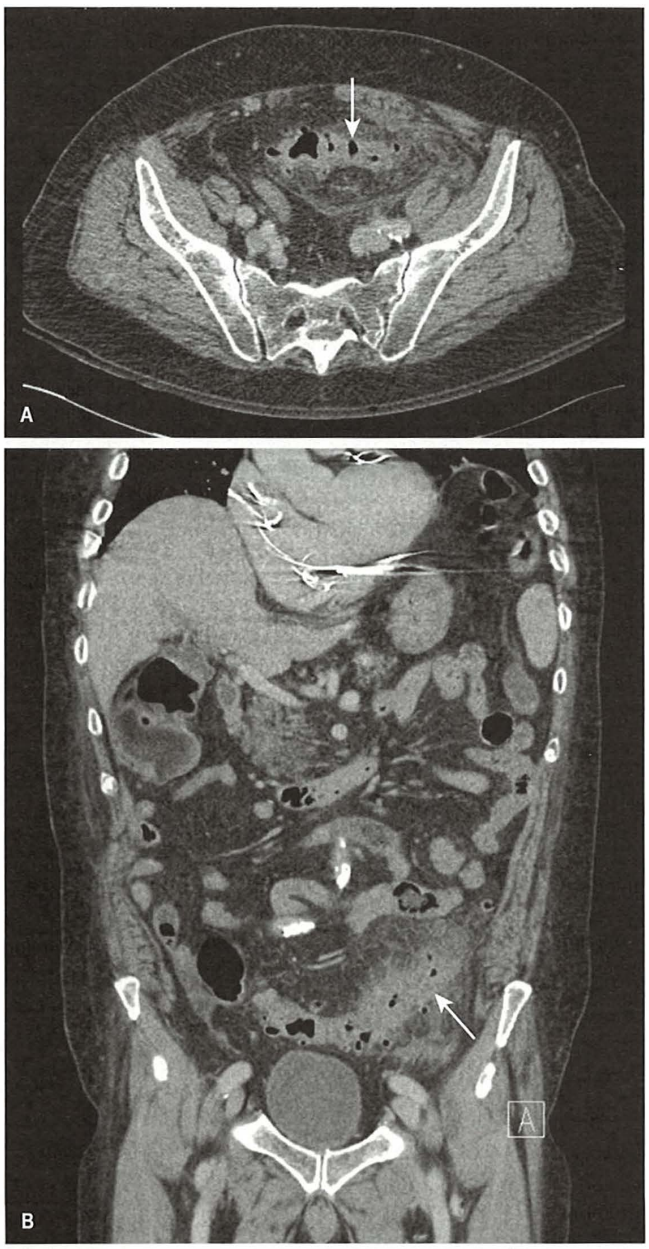


Fig. 32.48 Colonografie CT. Imaginile CT în plan axial (A) și coronal (B) demonstrează îngroșarea pereților intestinali la nivelul sigmoidului la locul bolii diverticulare și inflamația grăsimii mezenterice adiacente, cu semnificație de diverticulită acută (săgeată).

Fistulele în abcesele anale și ano-rectale

Din punct de vedere anatomic, fistulele pot fi simple sau complexe (**Fig. 32.49**). Fistula se prezintă de obicei cu aspectul de abces și se vindecă după incizia acestuia. În alte cazuri, un mic sinus pilonidal supurat poate fi observat de către pacient.

Ecografia endoanală, IRM și/sau examinarea sub anestezie sunt frecvent necesare pentru a determina traiectul primar sau secundar al fistulei, excluderea colecțiilor purulente și identificarea altor boli asociate, cum ar fi boala Crohn și tuberculoza. Tratamentul constă în incizie chirurgicală și drenaj, alături de antibiotice.

Prolapsul rectal, invaginația și sindromul de ulcer rectal solitar

Se consideră că toate aceste patologii sunt corelate, prolapsul rectal fiind caracteristica comună pentru toate. Unii pacienți cu sindrom de ulcer rectal solitar (SURS) nu au prolaps, dar la efortul excesiv de defecație și ulcerarea peretelui rectal anterior, acesta este forțat înspre anus în timpul efortului de defecare. Constipația și efortul excesiv de defecație cronic ar putea fi factori favorizanți. Pacienții cel mai frecvent acuză ușoară sângerare și eliminare de mucus la defecație, tenesme și senzație de obstrucție anală.

SRUS de obicei este localizat pe peretele anterior al rectului, în primii 13 cm de marginea anală și uneori este greu de diferențiat de cancer sau boala Crohn la examinarea endoscopică. SRUS are caracteristici histologice tipice pentru modificările inflamatorii non-specifice, cu benzi de fibre musculare netede ce se extind până la lamina propria.

Forma asimptomatică de SRUS nu trebuie tratată. La pacienții simptomatici se recomandă încetarea scremerii și luarea de măsuri de înmuiere a maselor fecale. Dacă în timpul defecației se observă prolapsul rectal, se recomandă rezolvarea acestei probleme. În cazurile severe, poate fi indicată intervenția chirurgicală de rectopexie. Tratamentul chirurgical este necesar și pentru prolapsulul rectal complet.

Tumorile colonului

Polipi colonici și sindroamele de polipoză

Un polip colonic reprezintă o creștere anormală de țesut proiectându-se din mucoasa colonică. Dimensiunile polipilor pot varia de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri în diametru și pot fi unici sau multipli, pedunculați, sesili sau „plați" (**Fig. 32.50**).

În colon se pot decela multiple tipuri de polipi (Cadranul 32.46). Totuși, adenoamele sunt leziunile precanceroase cele mai frecvente în cancerul de colon.

Clasificarea polipilor rectali

Clasificarea este reprezentată în **Cadranul 32.46**.

Adenoamele sporadice

Un adenom reprezintă o tumoră benignă displazică a celulelor columnare sau a țesutului glandular. Adenoamele pot avea morfologie tubulară, tubulo-viloasă și viloasă. Marea majoritate a adenoamelor nu sunt moștenite și sunt denumite „sporadice". Deși multe din adenoamele sporadice nu se transformă malign pe parcursul vieții pacientului, ele au o tendință să progreseze spre cancer prin creșterea gradelor de displazie datorate acumulărilor progresive de modificări genetice (secvența adenom-carcinom). Factorii care favorizează

transformarea malignă a polipilor colorectali și relația dintre dimensiunile polipului și riscul de cancer sunt prezentate în **Cadranul 32.47**.

Progresia unui polip de la forma benignă la cancer este reprezentată în **Fig. 32.51**.

Riscul de apariție a unui adenom crește odată cu înaintarea în vârstă și se întâlnește rar înainte de vârsta de 30 de ani. Se estimează că până la vârstă de 60–70 de ani, 5% dintre pacienții asimptomatici vor avea un polip cu dimensiune mai mare sau egală cu 1 cm sau forme asimptomatice de cancer și mai mult de 50% vor avea cel puțin un adenom de dimensiuni mici (mai mic de 1 cm). Înlăturarea polipilor în timpul colonoscopiei și monitorizarea clinică ulterioară, scad riscul de dezvoltare a cancerului de colon cu aproximativ 80%. Tehnici ca cromoscopia, utilizând spray colorat sau imagistică în bandă îngustă sunt folosite pentru a ajuta la detectarea lor (adenoamele plate reprezintă aproximativ 12% dintre toate adenoamele).

Polipii rectali și sigmoidieni se prezintă frecvent cu hemoragie rectală. Leziunile mai proximale provoacă rar simptome și cele mai multe sunt diagnosticate la efectuarea clismei baritate, colonografiei CT sau la colonoscopia efectuată pentru screening sau alte motive. Adenoamele viloase mari se pot asocia cu diaree profuză cu mucus și hipokaliemie.

Odată ce un polip a fost descoperit, este aproape întotdeauna posibil ca acesta să fie îndepărtat endoscopic. Ghidurile de supraveghere indică frecvența repetării investigațiilor:

- la 5 ani, dacă sunt descoperite 1 sau 2 adenoame <1 cm
- la 3 ani, dacă există 3–4 adenoame mici sau cel puțin unul care are >1 cm
- la 1 an, dacă există ≥5 adenoame mici și cel puțin unul din ele are >1 cm.

Dacă există îndoieli în ceea ce privește efectuarea exciziei complete a oricărui polip, atunci se recomandă o repetare precoce a examinării.

Adenoame sesile serate

Polipii colonici serați alcătuiesc un grup heterogen de leziuni colorectale care includ polipii hiperplazici (PH) benigni, adenomul sesil serat (ASS) pre-malign și adenomul serat tradițional (AST). Aceștia sunt caracterizați prin aspectul de dinți de fierăstrău apărut în epiteliul criptelor. În prezent este recunoscut faptul că aproximativ 30% dintre cancerele colorectale (în special cele de la nivelul colonului drept) au originea la nivelul acestor leziuni. Se consideră că progresia polipilor serați are loc pe o cale distinctă față de secvența adenom – carcinom, cu implicarea mutației genei *BRAF* și a promotorului genei de hipermetilare (fenotipul metilator CpG, sau CIMP; vezi p. 1217). Instabilitatea microsateliților poate fi detectată atât pe calea adenom – carcinom, cât și pe cea a polipilor serați. Este recomandată rezecția endoscopică a ASS și AST și supraveghere corespunzătoare.

Sindroamele polipozice ereditare

Aproximativ 5% dintre cancerele colorectale au o bază genă unică bine definită.

Polipoza adenomatoasă familială

Polipoza adenomatoasă familială (FAP, familial adenomatous polyposis) este o afecțiune autozomal dominantă care provine din mutații ale liniei germinale ale genei *APC*, localizată pe cromozomul 5q21–q22. Au fost identificate peste 825 de mutații diferite. Penetranța este practic 100%. Este caracterizată de prezența a sute până la mii de adenoame colorectale și duodenale. Vârsta medie a dezvoltării adenomului este de 16 ani; vârsta medie la care se dezvoltă cancerul colorectal este de 39 de ani. Urmărirea și depistarea rudelor este esențială, iar persoanelor afectate ar trebui să li se ofere o colectomie profilactică. Opțiunile chirurgicale includ colectomia și anastomoza ileorectală, intervenții care necesită supraveghere pe viață a bontului rectal sau proctocolectomie de restaurare sau colostomie cu îndepărtarea completă a mucoasei rectale.

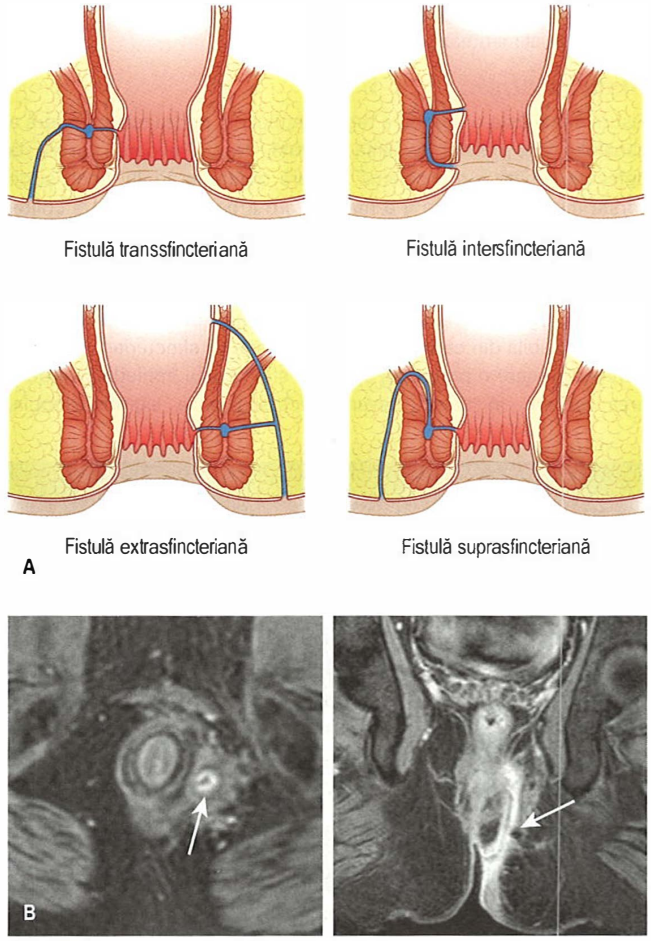


Fig. 32.49 Fistulă perianală. (A) Localizările obișnuite. (B) Fistulă și abces în boala Crohn (săgeată). Investigație IRM a pelvisului care indică un tract extrasfincterian complex cu aspect de potcoavă, care se extinde în fosa ischio-anală (dreapta; săgeată).

Polipii glandei cistice, localizați predominant în porțiunea proximală a stomacului și adenoamele duodenale sunt frecvent întâlnite în FAP, precum și alte leziuni extraintestinale precum osteoame, chisturi epidermoide și tumori desmoide. Adenoamele duodenale se pot transforma în cancer și reprezintă cea mai comună cauză de mortalitate la pacienții colectomizați cu FAP. Hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian (CHRPE, retinal pigment epithelium) apare la multe familii cu FAP. Alte tipuri de cancere care apar în FAP includ cancerul tiroidian, pancreatic și hepatoblastomul.

Mutațiile genei *APC* pot fi găsite la aproximativ 80% din familiile cu FAP. Odată ce mutația a fost identificată într-un caz, alți membrii ai familiei pot fi testați pentru mutație, iar screening-ul poate fi direcționat către purtătorii de mutație. Dacă o mutație nu poate fi găsită într-un caz cunoscut de FAP, toți membrii familiei trebuie supuși screening-ului clinic cu efectuarea regulată a colonoscopiei.

FAP atenuat poate fi ratat, deoarece se prezintă mai târziu (media de vârstă de 44 ani) cu mai puțini polipi (<100), care tind să apară predominant la nivelul colonului drept, decât la cel stâng. Poate fi nediferențiat de cazurile sporadice, dar mutația genelor este în linia germinală a APC.

Polipoza asociată MYH

Polipoza asociată cu omologul MUT Y (MYH-AP, MUT Y homologue-associated polyposis) este un sindrom autozomal recesiv ereditar care cuprinde multiple adenoame colorectale și cancere. *MYH* este o

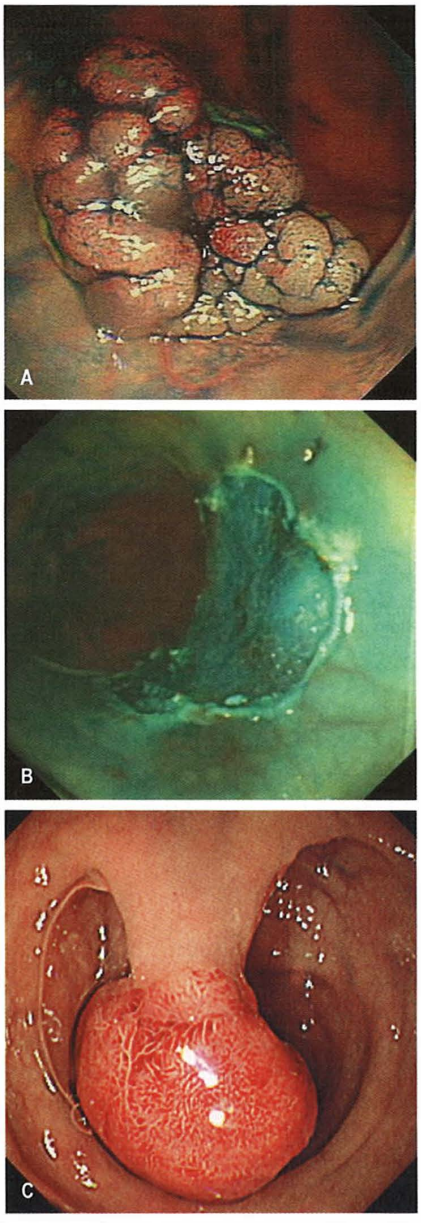


Fig. 32.50 Aspectul colonoscopic al polipilor sesili și pediculați. (A) Un polip plat sesil colorat cu indigo carmin. (B) Colonul după rezecția unui polip sesil. (C) Un polip mare pedunculat.

genă de reparare a bazei de excizie care corectează deteriorarea ADN-ului oxidativ. MYH-AP poate reprezenta 7–8% din familiile cu fenotipul FAP la care mutațiile APC nu pot fi găsite. Subiecții cu adenoame multiple sau un fenotip FAP fără mutații *APC* și cu antecedente familiale compatibile cu un model recesiv de moștenire ar trebui să fie testate pentru MYH-AP.

Sindromul Lynch

În sindromul Lynch, denumit anterior cancer colonic non-polipozic, (HNPCC, hereditary non-polyposis colon cancer), polipii se formează la nivelul colonului și pot progresa rapid la cancer de colon. Acesta afectează 1:5.000 persoane, cauzând 3–10% din cazurile de cancer colorectal.

Boala este cauzată de o mutație la nivelul unei gene de reparare ale nepotrivirilor ADN, de obicei *hMSH2* sau *hMLH1*, deși au fost raportate și alte gene (*hMSH6, PMS1* și *PMS*). Genele de reparare ale nepotrivirilor sunt responsabile pentru întreținerea stabilității ADN-ului în timpul replicării. Ereditatea este autozomal dominantă. Defecțiunea funcției mecanismului de reparare a nepotrivirilor face ca secvențele de ADN scurte, foarte repetate, cunoscute sub numele de microsatelite, să fie mai scurte sau mai lungi decât în mod normal, un fenomen numit instabilitate microsatelită (MSI, microsatellite instability).

Debutul cancerului este mai devreme decât în cazurile sporadice, la vârsta de 40–50 de ani, sau mai repede. Tumorile au o predilecție pentru colonul drept, comparativ cu cazurile sporadice. Spre deosebire de FAP, riscul de viață al cancerului de colon (penetranța genei) la purtătorii de mutație este de 70–80%. Alte tipuri de cancer sunt de asemenea comune în sindromul Lynch: de stomac, intestin subțire, vezică urinară, piele, creier și sistem hepatobiliar. Pacienții de sex feminin sunt mai susceptibili de a dezvolta cancer endometrial și ovarian.

Diagnosticul se face pe baza istoricului familial de cancer de colon debutat la vârstă tânără și prezența cancerelor asociate în familie. Acestea sunt formalizate în diferitele ediții ale criteriilor Amsterdam și Bethesda (**Cadranul 32.48**).

Sindromul Turcot

Acesta este alcătuit din FAP sau sindromul Lynch (HNPCC) asociat cu tumori cerebrale.

Sindromul Gardner

Acesta include, pe lângă FAP, tumorile desmoide, osteoame craniale și alte leziuni.

Polipi hamartomatoși

Aceștia sunt de obicei mari și pedunculați. Sindroamele ereditare au transmitere autozomal dominantă și includ:

- ***Polipii juvenili***, care apar mai frecvent la copii și adolescenți sunt de obicei decelați la nivelul colonului; histologic, prezintă chisturi de retenție de mucus. Majoritatea sunt sporadici iar sindromul de polipoză juvenilă este definit ca: >3-5 polipi juvenili colonici, polipi juvenili pe întregul tract gastrointestinal sau orice număr de polipi cu antecedente familiale. Aceasta este o afecțiune autozomal dominantă, iar gena relevantă a fost identificată (vezi **Cadranul 32.46**). Polipii reprezintă o sursă de sângerare și invaginație în prima decadă de viață. De asemenea există și un risc crescut de cancer colonic (risc relativ (RR) de 34), fiind necesară supravegherea și îndepărtarea polipilor.
- ***Sindromul Peutz-Jeghers*** (vezi p. 1197).
- ***Sindromul hamartom-tumoră PTEN*** (PHTS, hamartoma-tumour syndrome) include sindromul Cowden, sindromul Bannayan–Riley–Rucalvaba și toate sindroamele cauzate de mutațiile fosfatazei liniei germinale și a omologului tensinei (gena *PTEN*). Sindromul Cowden (hamartoame multiple) este asociat cu stigmate la nivelul pielii și cu polipoză intestinală considerate ca fiind hamartoame dar cu un amestec de tipuri de celule. Pacienții cu acest sindrom prezintă un risc crescut de malignitate extraintestinală (tiroidă, sân, uter și ovar). Aceste sindroame sunt rare și împreună reprezintă mai puțin de 1% din neoplaziile colonice.

Carcinomul colorectal

Cancerul colorectal (CCR) ocupă locul 3 ca și frecvență în lume și locul 2 între cele mai comune cauze de deces în UK.

În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 40.000 de noi cazuri în Anglia și Țara Galilor (68% cancer colonic, 32% cancer rectal) iar CCR reprezintă cauza de deces la jumătate dintre aceste cazuri. Rata prevalenței la 100.000 de locuitori (pentru toate vârstele) este de 53,5 pentru barbați și 36,7 pentru femei. Incidența bolii crește odată cu vârsta, iar vârsta medie de diagnosticare este 60–65 ani. Aproximativ 20% dintre pacienții din UK prezintă metastaze la distanță în

Cadranul 32.46 Clasificarea polipilor colorectali și a sindroamelor de polipoză

Histologie	Sindroame polipozice	Gena defectiv	Ereditate	Risc de CRC
Hiperplazic	Polipoza hiperplazică	*BRAF*		Da
Hamartom	Polipoză juvenilă	*MADH4* or *BMPR1A*	AD	10–70%
	Sindromul Peutz-Jeghers	*STK11*	AD	Yes
	Sindromul Cowden	*PTEN*	AD	10%?
	Boala Lhermitte-Duclos	*PTEN*	AD	
	Sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba	*PTEN*	AD	
Inflamator	Niciunul	Niciuna		Nu
Limfoid	Polipoză limfoidă benignă	Necunoscut		Nu
Adenom	FAP	*APC*	AD	100%
	AFAP			Da
	Sindromul Gardner			Da
	Sindromul Turcot			Da
	MYH-AP	*MYH-AP*	AR	
Adenom	Sindromul Lynch (HNPCC)	Genele reparatoare Mismatch (*MSH-2*, *MLH-1*)	AD	70–80%

AD, autozomal dominant; AFAP, FAP atenuat; APC, polipoză adenomatoasă coli; AR, autozomal recesiv; CRC, cancer colorectal; FAP, polipoză adenomatoasă familială; HNPCC, cancer colorectal non-polipozic ereditar; MLH-1, MutL homolog 1; MSH-2, MutS homolog 2; MYH-AP, polipoză asociată MUT Y homolog; PTEN, fosfataza și omologul tensinei.

Cadranul 32.47 Factorii care afectează riscul de transformaremalignă într-un adenom

Factor	Risc crescut	Risc scăzut
Dimensiune	>1,5 cm	<1 cm
Tip	Sesil sau plat	Pedunculat
Histologie	Displazie severă	Displazie moderată
	Arhitectură viloasă	Arhitectură tubulară
	Metaplazie scuamoasă	
Număr	Polipi multipli	Polip unic

Cadranul 32.48 Criterii de diagnostic pentru sindromul Lynch

Criteriile modificate Amsterdam

- Orice individ diagnosticat cu CRC (sau tumori Lynch extracolonice) înainte de vârsta de 50 de ani
- Două generații afectate
- Trei rude afectate, una dintre ele de gradul I
- Excludere FAP
- Verificarea tumorilor prin examen patologic

Ghidurile Bethesda

- CRC diagnosticat la un pacient cu vârstă sub 50 de ani
- Prezența CRC sincronă, metacronă sau alte tumori Lynch, indiferent de vârstă
- CRC cu histologie MSI-H diagnosticată la un pacient cu vârstă sub 60 de ani
- CRC diagnosticat la una sau mai multe rude de gradul I cu o tumoră Lynch, cu unul dintre cazurile de cancer diagnosticate sub vârsta de 50 de ani
- CRC diagnosticat la două sau mai multe rude de gradul I sau II cu tumori Lynch, indiferent de vârstă

CRC, cancer colorectal; MSI-H, instabilitate microsatelită – înaltă.

momentul diagnosticului. Boala este mult mai comună în țările vestice decât în Asia sau Africa.

Factorii de risc ai cancerului colorectal sunt prezentați în **Cadranul 32.49.**

Genetică

Majoritatea cancerelor colorectale se dezvoltă ca urmare a progresiei de la mucoasa normală la adenom până la cancer invaziv. Această progresie este controlată de acumularea de anomalii la un număr de gene de reglare și poate fi împărțită în trei căi principale:

- ***Instabilitatea cromozomială (CIN**, chromosomal instability*). CIN este cea mai frecventă cauză a adenoamelor convenționale de la nivelul colonului. Această cale implică acumularea secvențială a mutațiilor genetice în genele supresoare tumorale, inițiată de obicei de o mutație a genei care codifică polipoza adenomatoasă colonică (*APC*, adenomatous polyposis coli).
- ***Fenotipul metilator al insulei CpG.*** Tumorile fenotipului metilator al insulei CpG (GIMP, *CpG island methylator phenotype*) apar pe calea neoplaziei cu structură mixtă și au o predilecție nefavorabilă pentru colonul proximal. După o mutație genetică inițiată de genele care codifică *BRAF* sau *KRAS*, aceste leziuni progresează prin reducerea epigenetică a genelor supresoare tumorale și a genelor de reparație a nepotrivirilor (MMG, mismatch repair genes) prin metilarea promotorului (p. 1215). Această cale este sumarizată de sindromul polipozei serate. Acumularea treptată a mutațiilor genetice în genele supresoare tumorale care stau la baza carcinogenezei CCR este bine stabilită și a modificat semnificativ practicile clinice la nivel mondial. De exemplu, mutațiile din KRAS sunt importante ca factori predictivi pentru lipsa de răspuns la anumite terapii oncologice. Activarea mutațiilor KRAS, identificate în aproximativ 40–45% din CCR, sunt asociate cu rezistența la tratamentele care vizează receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR), cum ar fi cetuximab și panitumumab.
- ***Instabilitatea microsatelită.*** Tumorile instabilității microsatelite (MSI, microsatellite istability tumours) sunt de asemenea mai frecvent localizate în colonul proximal. Ele provin din repararea defectuoasă a AND-ului prin inactivarea genelor de reparație nepotrivită, sumarizate de mutația liniei germinale a genelor MMR întâlnite în sindromul Lynch (HNPCC).

Această clasificare moleculară poate ajuta la distingerea caracteristicilor clinice, precum datele demografice ale pacientului, distribuția tumorii, răspunsul la terapie și prognosticul.

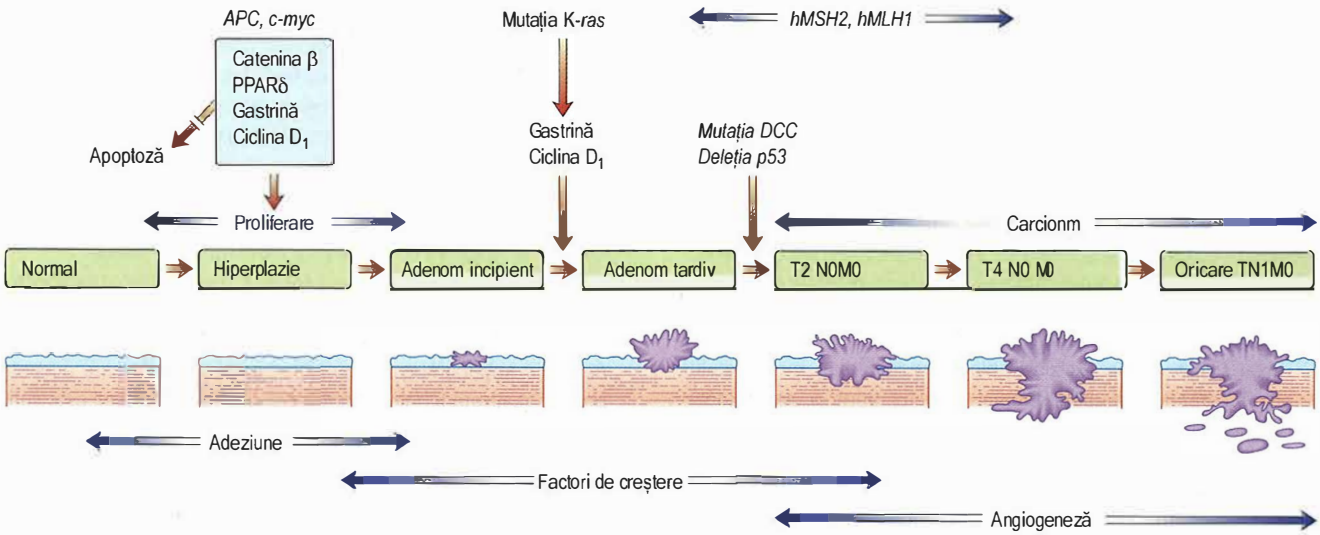


Fig. 32.51 Secvența progresiei adenom-carcinom, cu evidențierea mutațiilor genetice în diferite stadii. APC, polipoza adenomatoasă colonică, PPARδ, receptorul δ proliferare-activare peroxizom.

Cancerul familial

Istoricul familial al CCR conferă rudelor un risc crescut. Istoricul familial este, alături de vârstă, cel mai frecvent factor de risc pentru CCR. FAP (**Fig. 32.52**) reprezintă sindromul cel mai predispozant la CCR, dar reprezintă mai puțin de 1% din toate tipurile de cancer colorectal. Sindromul Lynch (HNPCC) reprezintă 3–10% din cancerul familial (vezi p. 1215).

În plus, unele tipuri de cancer de colon apar, cel puțin parțial, printr-o predispoziție moștenită, așa-numitul risc familial (**Cadranul 32.50**). Estimările frecvenței lor variază de la 10% la 30% din totalul CCR, dar genele implicate nu au fost încă identificate. Riscul de CCR poate fi estimat dintr-un istoric familial corelat cu Cadranule de riscuri empirice, mod în care pot fi oferite sfaturi adecvate cu privire la screening.

Majoritatea CCR sunt totuși sporadice și apar la indivizi fără antecedente familiale semnificative (**Fig. 32.53**).

Anatomie patologică

CCR, care ia de obicei forma unei mase polipoide cu ulcerații, se răspândește prin infiltrarea directă prin peretele intestinal. Interesează limfaticele și vasele de sânge cu răspândire ulterioară, cel mai frecvent la nivelul ficatului și al plămânului. Cancerele sincrone sunt prezente în 2% dintre cazuri. Histologia lor este de adenocarcinom cu epiteliu glandular diferențiat variabil și producție mucină. Celulele „în inel cu pecete", în care mucina deplasează nucleul excentric, sunt relative mai puțin frecvente și, în general, cu prognostic slab.

Manifestări clinice

Printre simptomele sugestive ale cancerului colorectal se numără modificarea tranzitului intestinal cu scaune mai frecvente și scăzute în consistență, însoțite de sângerări rectale, tenesme și simptome de anemie. O masă rectală sau abdominală poate fi palpată. Cancerele care apar la nivelul cecului și colonului drept sunt adesea asimptomatice până în stadiul în care determină anemie feriprivă. Se pot asocia și cu obstrucție intestinală.

Pacienții cu vârste peste 35–40 de ani care prezintă simptome noi legate de intestinului gros trebuie investigați. Tușeul rectal este esențial și examinarea colonului trebuie efectuată în toate cazurile.

Cadranul 32.49 Factorii de risc ai cancerului colorectal

Risc crescut
- Vârsta înaintată
- Grăsimile animale (saturate) și consumul de carne roșie
- Consumul de zahăr
- Polipii colorectali
- Istoric familial de cancer colorectal și polipi colonici
- Boală inflamatorie intestinală cronică
- Obezitate (corp și abdomen)
- Fumat
- Consum de alcool
- Acromegalie
- Radioterapie abdominală
- Ureterosigmoidostomie

Risc scăzut
- Consum de legume, usturoi, lapte și calciu
- Exerciții fizice (doar colon)
- Aspirina (inclusiv în doze mici) sau alte AINS

NAINS, antiinflamatoare nonsteroidiene.

Investigații

- ***Colonoscopia*** reprezintă standardul de aur pentru investigație și permite biopsia pentru histologie. Biopsia tumorii este obligatorie, de obicei, în cursul endoscopiei (**Fig. 32.54**).
- ***Clisma baritată cu dublu contrast*** poate vizualiza intestinul gros, dar a fost înlocuită de colonografia CT.
- ***Ecografia endoanală și RMN de pelvis*** sunt utile în stadializarea cancerului rectal.
- ***CT torace, abdomen și pelvis*** evaluează dimensiunea tumorii, răspândirea locală, metastazele hepatice și pulmonare, contribuind la stadializarea tumorii.
- ***Scanarea PET*** este utilă pentru detectarea metastazelor oculte și pentru evaluarea leziunilor suspecte găsite la CT sau RMN.
- ***IRM*** este utilă pentru evaluarea leziunilor suspecte găsite la CT sau ecografie, în special în ficat.
- ***Antigenul carcinoembrionar (CEA, carcyoembryonic atigen) seric*** este puțin util în diagnosticul primar și nu trebuie efectuat ca test de screening. În schimb, este util pentru urmărire, creșterea nivelului seric sugerând reapariția bolii.
- ***Testele pentru sângerarea ocultă în scaun (FOB, faecal occult blood)*** sunt utilizate pentru screening-ul în masă al populației.

Tratament

Tratamentul CCR implică de cele mai multe ori o echipă multidisciplinară. 80% dintre pacienții cu CCR vor suferi o intervenție chirurgicală, cel mai adesea laparoscopică. Alegerea tipului de intervenție chirurgicală depinde de localizarea tumorii. Supraviețuirea pe termen lung depinde de stadiul tumorii primare și de prezența bolii metastatice. În prezent stadializarea CCR se face utilizând sistemul TNM (vezi **Cadranul 28.53**). Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu CCR este similară cu a populației generale după efectuarea rezecției chirurgicale curative (margini de rezecție negative și absența adenopatiilor).

- ***Excizia totală a mezorectului (TME)*** este indicată în neoplasmul rectal și presupune excizia în bloc a rectului și a mezorectului și refacerea continuității tubului digestiv printr-o anastomoză rectală joasă. În cazul tumorilor rectale situate la mai puțin de 5 cm de marginea anală, indicația este de amputație rectală pe cale abdomino-pelviană cu colostomă permanentă. TME asociată cu radioterapie preoperatorie scade rata de recidivă locală la 8% și îmbunătățește supraviețuirea. Chimioterapia pre- și postoperatorie scade rata de recidivă locală însă fără efect asupra supraviețuirii, conform unui studiu recent.

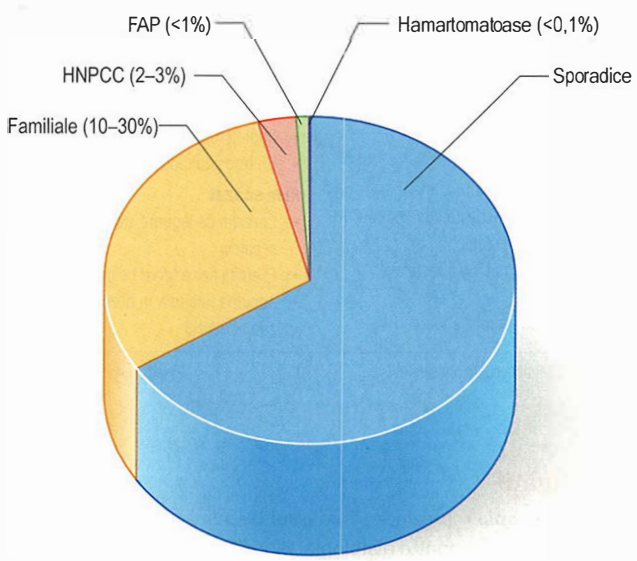


Fig. 32.52 Procentele de cancer de colon în funcție de riscul familial. FAP, polipoza adenomatoasă familială; HNPCC, cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (sindromul Lynch).

Cadranul 32.50 Riscul de cancer colorectal (CCR) la rudele de gradul I ale unui pacient cu CCR

Persoanele afectate	Risc
Populatia cu risc	1 la 50
O rudă de gradul întâi afectată (orice vârstă)	1 la 17
O rudă de gradul întâi și una de gradul doi afectate	1 la 12
O rudă de gradul întâi afectată (vârstă <45)	1 la 10
Două rude de gradul întâi afectate	1 la 6
Pedigriu autosomal dominant	1 in 2

(După Houlston RS, Murday V, Harocopos C et al. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. Br Med J 1990; 301:366-368.)

- ***Rezecția segmentară*** cu anastomozarea celor două margini de rezecție și limfadenectomia regională până la rădăcina mezenterului este indicată în cancerele cu orice localizare colonică. Chirurgia la pacienții cu obstrucție presupune morbiditate și mortalitate crescută. Acolo unde este posibil din punct de vedere tehnic, decompresiunea preoperatorie cu montarea endoscopică a unei proteze (stent) colonice cu plasă de metal, înlătură obstrucția și în acest fel intervenția chirurgicală poate fi electivă și nu de urgență, ceea ce probabil va scădea morbiditatea și mortalitatea.
- ***Rezecție transanală locală***, rar folosită, este indicată în cancerul rectal superficial precoce.
- ***Rezecția chirurgicală sau ablația metastazelor pulmonare și hepatice*** îmbunătățește supraviețuirea în cazul în care aceasta poate fi realizată tehnic și starea generală a pacientului este suficient de bună pentru a trece prin astfel de intervenții.
- ***Radioterapia nu este utilă*** în cancerele colonice proximale de rect din cauza faptului că nu poate fi administrată o doza eficientă de radiație fără a produce o toxicitate excesivă pentru structurile adiacente, în special intestinul subțire.
- ***Chimioterapia adjuvantă postoperatorie*** reduce riscul de recidivă și crește supraviețuirea în cancerul colorectal stadiul III (vezi p. 125). Aceasta poate fi administrată și în cancerul colorectal stadiul II ce prezintă invazie vasculară. Detecția mutației genei KRAS permite alegerea unei opțiuni terapeutice individualizate.

Tratamentul ***cancerului colorectal avansat*** este prezentat la pagina 124.

Supravegherea

Evaluarea preoperatorie presupune efectuarea unei colonoscopii totale pentru screening-ul altor leziuni colonice. Dacă nu s-a reușit efectuarea unei colonoscopii totale preoperator atunci pacientul trebuie evaluat endoscopic la 6 luni postoperator. În cazul pacienților cu neoplasm colorectal stadiul II și III este necesară evaluarea regulată prin colonoscopie și CEA; creșterea nivelului seric a CEA sugerează recidivă. CT-ul toraco-abdominal efectuat anual pentru detectarea metastazelor hepatice operabile trebuie făcut în primii 3 ani postoperator.

Screening-ul pentru CCR

- ***Testele FOB*** au fost studiate ca și teste de screening pentru cancerul colorectal. Studii randomizate mari au arătat că folosirea

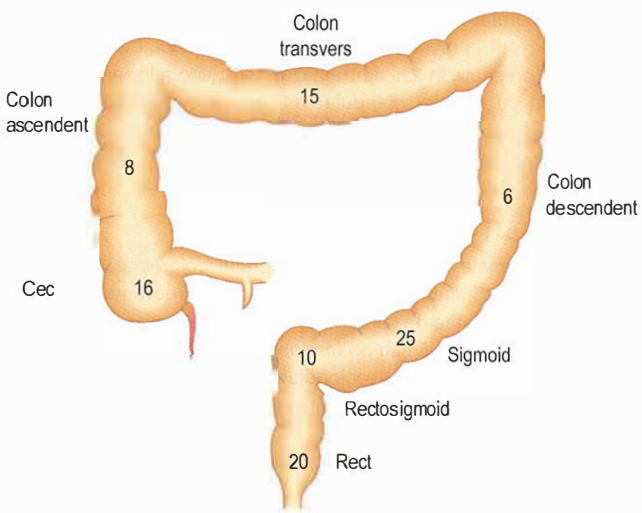


Fig. 32.53 Distribuția cancerului colorectal sporadic. Doar 60% pot fi evidențiate prin sigmoidoscopie flexibilă.

acestor teste în screening-ul populațional au redus mortalitatea legată de cancer cu 15–33%. Testele FOB prin metode imunologice sunt superioare sistemelor pe bază de guaiac convențional. Dezavantajul screening-ului cu FOB este relativ scăzuta sensibilitate ceea ce înseamnă multe colonoscopii negative. În cursul programului de screening al cancerului colorectal desfășurat în UK (NHS BCSP), utilizând teste FOB, 10% dintre pacienți au avut neoplasm, 40% adenoame, iar la 50% dintre pacienți colonul a fost normal. Testele imunochimice fecale (FIT) pentru sânge – FIT pentru hemoglobină, sunt mai specifice decât testele pe bază de guaiac pentru că FIT detectează doar globina umană și nu decelează sângerarea digestivă superioară deoarece globina este degradată de enzimele din tractul digestiv superior. În plus, alimentele cu activitate peroxidazică nu produc reacție pozitivă. FIT a înlocuit testele FOB în programul de screening din UK începând cu luna Aprilie 2018.

- Screening-ul prin ***rectosigmoidoscopie flexibilă*** a redus mortalitatea prin CRC dar nu și mortalitatea globală. ***Colonoscopia*** este standardul de aur între tehnicile de evaluarea colonului și rectului și este investigația de ales în cazul persoanelor cu risc înalt. În UK au fost implementate strategii de screening universal pentru subiecții între 60 și 69 de ani cu un test FOB pozitiv. Astfel, la 8–12% dintre pacienți a fost decelat neoplasm colorectal, în 75% din cazuri fiind localizat în colonul stâng; 72% dintre cancerele detectate erau într-un stadiu "incipient" (10% polip malign, 32% stadiul I și 30% stadiul II).
- ***Colonografia CT*** („colonoscopie virtuală", vezi **Fig. 32.8**) este din ce în ce mai utilizată.

Lecturi suplimentare

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al and UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1624–1633.
Camilleri M, Bharucha AE. Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right. *Gut* 2010; 59:1288–1296.
Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375:1030.
Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:2449–2460.
Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM et al. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA* 2014; 311:287–297.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 49: Faecal Incontinence: The Management of Faecal Incontinence.* NICE 2007; http://www.nice.org.uk/guidance/CG49.
Norton C. Treating faecal incontinence with bulking-agent injections. *Lancet* 2011; 377:971–972.
Tursi A. Diverticular disease: what is the best long-term treatment? Nature Reviews. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:77–78.
http://www.bsg.org.uk. *British Society of Gastroenterology.*

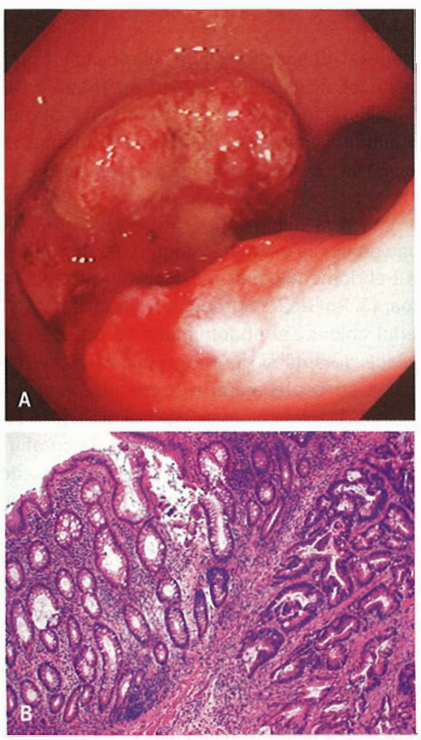


Fig. 32.54 Ca:cinom colon ascendent. **(A)** Aspect endoscopic: ulcer cu marginile neregulate. **(B)** Histologie: adenocarcinom.

ABDOMENUL ACUT CHIRURGICAL

Acest capitol tratează situațiile abdominale acute care determină spitalizarea pacientului în câteva ore de la debutul durerii (**Cadranul 32.51**). Dacă acestea sunt recunoscute ca fiind urgențe într-un timp scurt, morbiditatea și mortalitatea poate scădea. Deși stabilirea diagnosticului specific ar trebui realizată, principala problemă care se pune în tratament este de a decide dacă „abdomenul acut" există și dacă intervenția chirurgicală este necesară.

Diagnostic

Istoric

Acesta trebuie să includă date referitoare la intervenții chirurgicale anterioare, afecțiuni ginecologice și prezența oricărei comorbidități.

Durerea

Debutul, localizarea, tipul și evoluția durerii trebuie determinată cât mai precis posibil. În general, durerea unui abdomen acut poate fi constantă (de obicei datorată inflamației) sau colicativă (datorată obstrucției). Natura inflamatorie a unei dureri constante este confirmată și de asocierea cu febră, tahicardie și/sau leucocitoză. În cazul în care acestea sunt în limite normale trebuie luate în discuție și alte cauze (ex. dureri musculoscheletale, anevrism aortic) chiar și cele rare (ex. porfirie). Durerea colicativă poate fi datorată unei obstrucții la nivel intestinal, a sistemului biliar, sistemului urogenital sau a uterului. Aceste cauze vor necesita probabil inițial tratament conservativ alături de analgezice. Dacă durerea colicativă devine o durere constantă, atunci posibil s-a adăugat inflamația organului (ex. hernie strangulată, colangită sau salpingită).

Debutul brusc al durerii sugerează:

- perforație (ex. ulcer duodenal)
- ruptură (ex. sarcină ectopică)
- torsiune (ex. chist ovarian)
- pancreatită acută
- infarct (ex. mezenteric)

Durerea dorsală sugerează:

- pancreatită
- ruptura unui anevrism aortic
- afecțiuni renale

Afecțiunile inflamatorii (ex. apendicita) evoluează cu o creșterea progresivă a intensității durerii. În cazul peritonitei, durerea este continuă și poate fi agravată de mișcări. Multe afecțiunii inflamatorii pot progresa la cele listate ca având un debut acut din acuza complicațiilor.

Vărsăturile

Vărsăturile pot fi asociate cu orice durere acută abdominală, dar dacă persistă atunci sunt sugestive pentru obstrucție intestinală. Trebuie

formulate întrebări despre caracterul vărsăturilor. Conțin sânge, bilă sau conținut intestinal?

Alte simptome

Este necesară documentarea oricărei schimbări a tranzitului intestinal, a frecvenței micțiunilor și, la femei, istoricul ginecologic, inclusiv data ultimei menstruații.

Examenul obiectiv

Starea generală a fiecărei persoane trebuie notată. Pacienții arată bolnavi sau șocați? Cantități importante de lichid pot fi pierdute din compartimentul vascular în cavitatea peritoneală sau în lumenul intestinal ceea ce duce la hipovolemie: aceasta înseamnă tegumente palide, reci, puls rapid și slab și hipotensiune.

Abdomenul

- ***Inspecție.*** Se evaluează prezența cicatricilor, a distensiei abdominale sau a formațiunilor tumorale.
- ***Palpare.*** Abdomenul trebuie examinat cu blândețe căutând zone sensibile și de apărare musculară. Apărarea musculară este datorată spasmului involuntar al musculaturii abdominale și indică peritonită. Aceasta poate fi localizată la o arie sau generalizată, la întreg abdomenul.
- ***Auscultație.*** Zgomote intestinale ascuțite și clare indică obstrucție lichidiană; aceasta apare din cauza mișcării lichidului în ansa intestinală dilatată. Absența zgomotelor intestinale sugerează peritonita. La un pacient cu obstrucție, absența zgomotelor intestinale poate fi datorată strangulării, ischemiei sau ileusului. Dacă se suspicionează obstrucția este esențială examinarea orificiilor herniare.

Tușeu rectal și vaginal

Tușeul vaginal este o examinare utilă, în special la pacientele cu abdomen acut chirurgical de cauză ginecologică (ex. sarcină ectopică ruptă). Tușeul rectal este mai puțin util deoarece sensibilitatea localizată poate avea orice cauză; poate fi observat sânge pe mănușă.

Alte observații

- ***Temperatura.*** Febra este mai frecvent întâlnită în procesele inflamatorii acute.
- ***Urina.*** Se examinează pentru:
  - hematurie – sugestivă pentru infecție de tract urinar sau colică renală
  - glicozurie sau cetonurie – cetoacidoza poate evolua cu durere de tip acut
  - proteinurie și leucociturie – pentru a exclude o pielonefrită acută.

? Cadranul 32.51 Cauze frecvente ale durerii abdominale acute

Diagnostic	%[a]
Durere abdominală nespecifică	35
Apendicită acută	30
Afecțiuni ale veziculei biliare	10
Afecțiuni ginecologice	5
Obstrucție intestinală	5
Ulcer perforat/dispepsie	5
Colică renală	2
Infecție urinară	2
Boală diverticulară	2
Alte cauze	4

[a]Procentele variază în funcție de țară/regiune.

- ***Cauze medicale.*** Acestea trebuie luate în considerare (**Cadranul 32.52**).

Investigații

- ***Hemoleucograma:*** leucocitoza indică un proces inflamator.
- ***Amilaze serice.*** Valori înalt crescute (de peste cinci ori valoarea normală) indică pancreatită acută. O creștere sub acest prag poate fi întâlnită în orice cauză de abdomen acut și nu este sugestivă pentru pancreatită.
- ***Electroliți serici.*** Valoarea acestora nu este utilă în stabilirea diagnosticului, însă au importanță în evaluarea globală a pacientului.
- ***Testul de sarcină*** trebuie indicat la toate femeile aflate în perioada fertilă.
- ***Radiografia.*** O radiografie pulmonară efectuată în ortostatism este utilă pentru detectarea aerului subdiafragmatic în cazul unei perforații (**Fig. 32.55**). Distensia anselor intestinale și nivelele hidroaerice evidențiate pe radiografia abdominală sunt sugestive pentru ocluzie (**Fig. 32.56**).
- ***Ecografia.*** Este utilă pentru stabilirea diagnosticului în caz de angiocolită acută, colecistită acută și anevrism de aortă iar în mâinile unui expert este o metodă de încredere pentru diagnosticul apendicitei acute. Pot fi detectate și cauzele ginecologice și pelviene ale durerii.
- ***CT.*** CT abdomino-pelvin spiralată este investigația cu cea mai mare acuratețe în majoritatea urgențelor acute. Trebuie folosită mai des pentru a evita laparotomiile inutile.
- ***Laparoscopia.*** Aceasta este folosită din ce în ce mai des ca o metodă de diagnostic înainte de a trece la actul chirurgical, în special la pacienții cu vârsta peste 50 ani. În plus, pot fi realizate și proceduri terapeutice ca de exemplu apendicectomia.

Apendicita acută

Apendicita acută reprezintă cea mai frecventă urgență chirurgicală și poate fi întâlnită la toate grupele de vârstă. Aceasta trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la toți pacienții fără apendicectomie.

Cel mai frecvent apendicita acută apare atunci când lumenului apendicular este obstruat printr-un fecalit; totuși, în unele cazuri, poate fi doar o inflamație acută generalizată. Dacă apendicele nu este îndepărtat în acest stadiu apare gangrena și ulterior perforația, ce poate evolua spre abces sau peritonită generalizată.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienților se prezintă cu durerea abdominală. Debutează vag, în centrul abdomenului, iar după primele ore se localizează în fosa iliacă dreaptă. Pot apărea greață, vărsături, inapetență și diaree.

La examenul obiectiv al abdomenului se poate decela sensibilitate în fosa iliacă dreaptă și apărare musculară datorită peritonitei localizate. Uneori se poate palpa o formațiune sensibilă la nivelul fosei iliace drepte. Deși leucocitoza, VSH-ul și PCR-ul sunt utile, alte teste de laborator sunt mai puțin importante. Ecografia abdominală poate evidenția apendicele inflamat sau poate decela masă apendiculară sau alte leziuni localizate. CT-ul este înalt sensibil (98,5%) și specific (valoare predictivă negativă 98%; valoare predictivă pozitivă 99,5%), ceea a scăzut incidența îndepărtării apendicelui normal. Utilizând aceste investigații, incidența histologiei de apendice normal a scăzut la 15–20%.

Diagnostic diferențial

- Limfadenită mezenterică non-specifică – poate mima apendicita acută
- Ileita terminală acută datorată bolii Crohn sau infecției cu Yersinia
- Cauze ginecologice

Cadranul 32.52 Cauze medicale de abdomen acut

- Durere iradiată:
  - Pneumonie
  - Infarct miocardic acut
- Tulburări gastrointestinale funcționale
- Cauze renale:
  - Colică renală
  - Pielonefrită acută
- Cauze metabolice:
  - Diabet zaharat
  - Porfirie acută intermitentă
  - Intoxicații cu plumb
  - Febră familială mediteraniană
- Cauze hematologice:
  - Hemofilie sau alte tulburări de coagulare
  - Purpura Henoch-Schönlein
  - Criza de siclemie
  - Policitemia vera
  - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Vasculite

- diverticul Meckel inflamat
- tulburări intestinale funcționale

Tratament

Apendicele este îndepărtat prin intervenție chirurgicală laparoscopică. Dacă este prezentă o masă apendiculară, de obicei pacientul este tratat conservator cu lichide intravenoas și antibiotice. Durerea scade în câteva zile iar masa dispare de obicei peste câteva săptămâni. Apendicectomia este recomandată la o dată ulterioară, pentru a preveni alte episoade acute.

Cauze ginecologice ale abdomenului acut

Sarcina ectopică ruptă

Trompele uterine sunt cel mai comun loc de implantare extrauterin. Diagnosticul întârziat este cauza majoră a morbidității. Majoritatea pacienților vor prezenta dureri abdominale reduse, recurente, asociate cu sângerare vaginală. Diagnosticul se face de obicei prin ecografie abdominală și transvaginală. Majoritatea pacienților pot fi tratați prin salpingostomie sau salpingectomie laparoscopică.

Cauze ovariene

- Ruptura chisturilor ovariene „funcționale" la mijlocul ciclului menstrual (Mittelschmerz).
- Torsiunea sau ruptura chisturilor ovariene.

Salpingita acută

Majoritatea cazurilor sunt asociate cu infecții cu transmitere sexuală. Pacienții prezintă frecvent dureri abdominale bilaterale joase, febră și secreții vaginale. În ***sindromul Fitz-Hugh-Curtis***, infecția cu *Chlamydia* se extinde de-a lungul canalului paracolic drept și poate provoca perihepatită. Pacienții se pot prezenta cu durere acută în hipocondrul drept, febră și analize biochimice hepatice ușor modificate.

Peritonita acută

Peritonita localizată

Virtual, există aproape întotdeauna un anumit grad de peritonită localizată în toate afecțiunile inflamatorii acute ale tractului gastrointestinal (ex. apendicită acută, colecistită acută). Durerea și sensibilitatea sunt caracteristicile de bază ale acestei peritonite localizate. Tratamentul este cel al bolii de bază.

Peritonita generalizată

Aceasta este o afecțiune gravă, care rezultă din iritarea peritoneului din cauza infecției (ex. apendicele perforat) sau din iritarea chimică, în cazul scurgerii conținutului intestinal (ex. ulcer perforat). În final, infecția supraadăugată apare treptat; infecțiile cu *E. coli* și *Bacteroides* sunt cele mai frecvente.

Cavitatea peritoneală se inflamează acut, producându-se un exudat inflamator, care se răspândește în întregul peritoneu, ceea ce duce la dilatație intestinală și ileus paralitic.

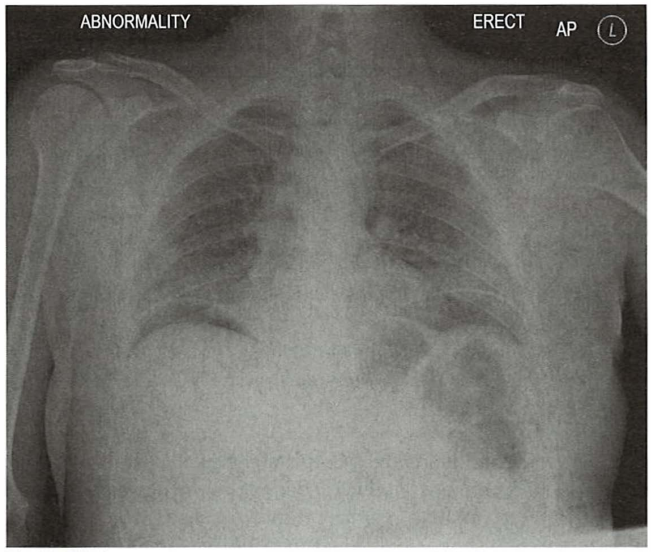


Fig. 32.55 Radiografie pulmonară – imagine aerică subdiafragmatică (pneumoperitoneu).

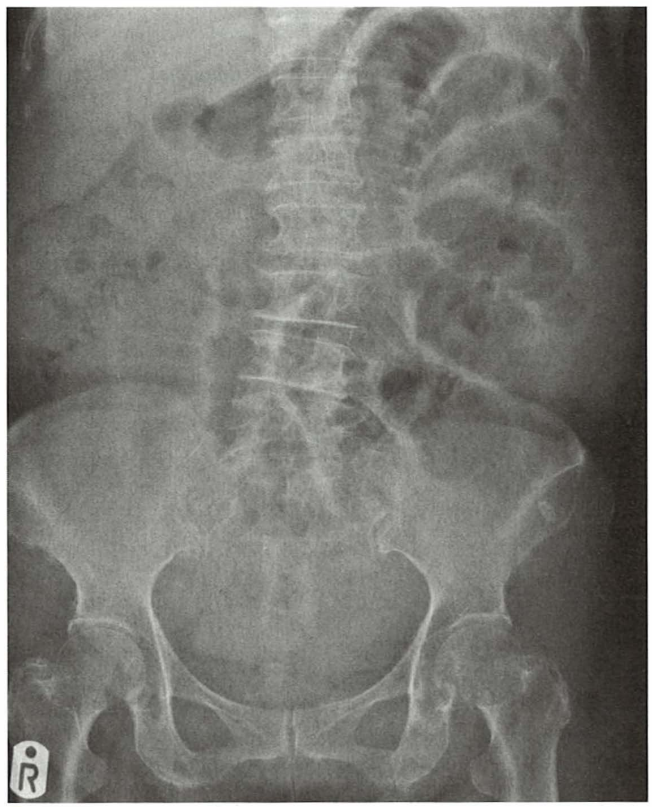


Fig. 32.56 Radiografie abdominală – multiple nivele hidroaerice la nivelul intestinului subțire corespunzând ocluzie de intestin subțire.

Manifestări clinice

În perforație, debutul este brusc, cu dureri abdominale acute, severe, urmate de colaps și șoc. Starea pacientului se poate îmbunătăți temporar, agravându-se mai târziu, pe măsură ce apare toxicitatea generalizată.

Când peritonita este secundară bolilor inflamatorii, debutul este mai puțin rapid, caracteristicile inițiale fiind cele ale bolii de bază.

Investigații

Investigațiile ar trebui să includă întotdeauna o radiografie toracică în ortostatism. Radiografia este utilizată pentru a detecta aerul liber sub diafragm. De asemenea se măsoară amilaza serică, pentru a diagnostica pancreatita acută, care este tratată conservativ. Ecografia și/sau CT trebuie întotdeauna efectuată pentru diagnostic.

Tratament

Peritonita este tratată chirurgical după reechilibrare adecvată și restabilirea unui debit urinar adecvat. Aceasta include introducerea unui tub nazogastric, lichide intravenoas și antibiotice. Chirurgia are două obiective:

- lavajul peritoneal al cavității abdominale
- tratamentul specific al bolii de bază.

Complicații

Orice întârziere în tratamentul peritonitei produce o agravare a toxemiei și septicemiei, care pot duce la dezvoltarea insuficienței multiple de organ (vezi p. 219). Formarea unui abcesul local ar trebui suspectată dacă starea unui pacient continuă să rămână gravă postoperator, cu febră intermitentă, leucocitoză și durere continuă. Abcesele sunt de obicei pelvine sau subfrenice și pot fi localizate și drenate folosind ecografia și CT.

Obstrucția intestinală

Majoritatea obstrucțiilor intestinale se datorează unei obstrucții mecanice. Uneori intestinul nu funcționează, ceea ce duce la un ileus paralitic. Acesta apare temporar după majoritatea intervențiilor chirurgicale abdominale și în peritonită. Cea mai frecventă cauză la adulți sunt aderențele (**Cadranul 32.53**).

Obstrucția duce la distensia intestinului proximal de bloc, cu creșterea secreției de lichid în intestinul destins. Contaminarea bacteriană are loc în intestinul stagnant destins. În strangulare, alimentarea cu sânge este împiedicată, ceea ce duce la gangrenă, perforație și peritonită, cu excepția cazului în care se face un tratament urgent al afecțiunii.

Tablou clinic

Pacientul prezintă colici abdominale, vărsături și constipație, fără trecerea gazelor intestinale. În obstrucția intestinului superior vărsăturile sunt abundente iar în obstrucția intestinului inferior acestea pot lipsi.

Examinarea abdomenului relevă distensie, cu zgomote intestinale crescute. Sensibilitatea marcată sugerează strangulare și este necesară o intervenție chirurgicală urgentă. Examinarea orificiilor herniare și a rectului trebuie de asemenea efectuate. Radiografia abdominală relevă ansele intestinului destinse proximal de obstrucție. Nivelele hidroaerice sunt observate în obstrucția intestinului subțire pe o radiografie abdominală realizată în ortostatism. În obstrucția intestinului gros, cecul și colonul ascendent sunt destinse. O clismă cu Gastrografină solubilă în apă, fără insuflare de aer, poate ajuta la stabilirea locului obstrucției. CT-ul poate localiza cu precizie leziunea și este investigația de primă alegere.

Tratament

Terapia inițială se face prin reechilibrare hidro-electrolitică cu lichide intravenoase (în principal soluție salină 0,9% cu potasiu) și decompresie. Multe cazuri vor fi tratate conservator, dar o creștere a temperaturii, un ritm crescut al pulsului, durerea crescândă și leucocitoza necesită explorare imagistică urgentă și posibilă laparotomie exploratorie.

Laparotomia cu îndepărtarea obstrucției va fi necesară în unele cazuri de obstrucție a intestinului subțire. Dacă intestinul este gangrenos din cauza strangulării, rezecția intestinală va fi necesară. Unii pacienți (ex. cei cu boala Crohn) pot avea episoade recurente de obstrucție intestinală incompletă care poate fi tratată conservator. În obstrucția intestinului gros asociat cu boli neoplazice, se poate utiliza un stent metalic autoexpandabil, urmat de o intervenție chirurgicală electivă. La pacienții critici, poate fi necesară o colostomie funcțională. Volvulusul colonului sigmoid poate fi gestionat prin trecerea unui sigmoidoscop flexibil, pentru a debloca și detensiona intestinul, dar volvulus recurent poate necesita rezecție sigmoidă.

Pseudo-obstrucția colonică acută

Un tablou clinic care imită obstrucția mecanică se poate dezvolta la pacienții care nu au o cauză mecanică. În mai mult de 80% din cazuri complică alte afecțiuni clinice cum ar fi:

- traumatisme intra-abdominale, pelvine, spinale și fracturi femurale
- stări postoperatorii (abdominale, pelvine, cardiotoracice, ortopedice, neurochirurgicale)
- sepsis intra-abdominal
- pneumonie
- tulburări metabolice (ex. tulburări electrolitice, malnutriție, diabet zaharat, boala Parkinson)
- medicamente – opiacee (în special după chirurgie ortopedică), antidepresive, medicamente anti-parkinsoniene.

Pacienții prezintă distensie abdominala rapidă, progresivă și durere. Radiografia prezintă un intestin lărgit, plin de gaz. Terapia este cea a bolii de bază (ex. retragerea analgeziei opiacee), împreună cu administrarea de neostigmină intravenoasă. Pacienții trebuie monitorizați și trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală dacă diametrul cecului depășește 14 cm.

PERITONEUL

Anatomie și fiziologie

Cavitatea peritoneală este un sac închis, căptușit de celule mezoteliale; acestea produc surfactant, care acționează ca un lubrifiant în cavitatea peritoneală. Cavitatea conține <100 mL de lichid seros, conținând <30 g/L de proteine.

Celulele mezoteliale care căptușesc diafragma au lacune care permit comunicarea între peritoneu și limfaticele diafragmatice. Aproximativ o treime din lichid se scurge prin aceste limfatice, restul prin peritoneul parietal. Aceste mecanisme permit eliminarea rapidă a particulelor din cavitatea peritoneală.

Activarea sistemului complement este un mecanism de apărare timpurie și este urmată rapid de o creștere a cantității componentelor celulelor mezoteliale peritoneale și migrarea neutrofilelor și macrofagelor polimorfonucleare în peritoneu.

Mastocitele eliberează mediatori puternici ai inflamației, inclusiv histamină și eicosanoide și interacționează cu celulele T pentru a genera un răspuns imun.

Țesutul limfoid asociat peritoneului include petele lăptoase omentale, limfocitele din cavitatea peritoneală și ganglionii drenatori. Celulele B cu un CD5+ unic sunt frecvente. Acest sistem de apărare joacă un rol major în localizarea infecției peritoneale.

? Cadranul 32.53 Cauzele obstrucției intestinale

Obstrucția intestinului subțire	Obstrucția colonică
• Aderențe (80% din adulți)	• Carcinom al colonului
• Hernii	• Volvulus sigmoidian
• Boala Crohn	• Boală diverticulară
• Invaginații	
• Obstrucție datorată invaziei tumorale extrinseci	

Tulburări care afectează peritoneul

Bolile care pot afecta peritoneul sunt prezentate în **Cadranul 32.54.**

Peritonita poate fi acută sau cronică, așa cum se observă în tuberculoză. Majoritatea cazurilor de peritonită infecțioasă sunt secundare bolilor gastro-intestinale, dar apar ocazional, fără sepsis intra-abdominal, în ascita cauzată de bolile hepatice. Foarte rar, infecțiile fungice și parazitare (ex. amebioza, candidoza) pot provoca, de asemenea, peritonită primară. Peritonita este prezentată suplimentar la pagina 1222.

Peritoneul poate prezenta depuneri maligne secundare, iar cea mai frecventă cauză de ascită, la o femeie de vârstă tânără până la vârstă mijlocie, este un carcinom ovarian.

Un ***abces subfrenic*** este de obicei secundar unei infecții abdominale și se caracterizează prin febră, stare de rău, dureri în hipocondrul drept sau stâng și dureri la nivelul umărului, apical. O radiografie toracică în ortostatism poate arăta prezența aerului subdiafragmatic, mișcarea inadecvată a diafragmei la screening și/sau colecție pleurală. Ecografia este de obicei diagnostică. Drenajul percutan al cateterului inserat sub ghidaj CT sau ecografic, alături de antibiotice, constituie o terapie de mare succes.

Ascita este prezentă în toate bolile peritoneului. Lichidul care se colectează este un exudat cu un conținut ridicat de proteine. Este prezent și în bolile hepatice. Mecanismul, cauzele și investigarea ascitei sunt prezentate la pagina 1295.

Aderențele peritoneale

Aderențele se formează ca urmare a chirurgiei abdominale sau pelvine sau ca urmare a inflamației în cavitatea abdomino-peritoneală. Acestea provoacă o varietate de afecțiuni, inclusiv obstrucția intestinului subțire aderent (ASBO, adhesive small bowel obstruction), dureri abdominale cronice, complicații în timpul viitoarei intervenții chirurgicale și infertilitate feminină atunci când implică trompele uterine sau ovarele. Nu există un tratament medical sau chirurgical satisfăcător, așadar tehnicile chirurgicale au fost dezvoltate pentru a reduce la minimum leziunile peritoneale.

Fibroza retroperitoneală (peri-aortită)

Aceasta este o afecțiune rară, în care există o fibroză marcată peste peretele abdominal posterior și retroperitoneu. Este asociat cu niveluri crescute de IgG4 seric (vezi p. 65) și este descris mai în detaliu la pagina 1379.

Peritonita tuberculoasă

Aceasta este a doua cea mai frecventă formă de tuberculoză abdominală. Se pot identifica trei subgrupuri: umed, uscat și fibros.

? Cadranul 32.54 Boli ale peritoneului

Peritonita infecțioasă (bacteriană)
- Secundară bolilor tractului gastrointestinal (ex. apendicită)
- Perforarea oricărui organ
- Dializă cronică peritoneală
- Spontan, deseori în ascita bolilor ficatului
- Tuberculoză

Neoplazie
- Determinări secundare (ex. din ovar sau stomac)
- Mezoteliom primar

Vasculite
- Boli autoimune reumatice
- Poliserozite (ex. febra mediteraneeană familială)

- La pacienții cu tipul ***umed***, lichidul ascitic trebuie examinat pentru concentrația de proteine (>20 g/L) și bacilii tuberculoși (rar găsiți).
- În formă ***uscată***, pacienții prezintă obstrucție intestinală subacută, care se datorează aderențelor tuberculoase ale intestinului subțire.
- În forma ***fibroasă***, pacienții prezintă dureri abdominale, distensie și mase abdominale rău delimitate, neregulate, fragede.

Diagnosticul de TB peritoneală poate fi susținut de constatările la screening-ul ecografic sau CT (îngroșarea mezenterică și mărirea ganglionilor limfatici). Nu este întotdeauna necesar un diagnostic histologic înainte de instituirea tratamentului. La unii pacienți, poate fi necesară o laparoscopie atentă (pentru a evita perforația) și mai rar laparotomie.

Tratament

Tratamentul medicamentos este similar cu cel al tuberculozei pulmonare (vezi p. 969) și trebuie supravegheat de către medicii pneumologi care au experiență în tratarea contacților.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slideuri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Feldman M, Friedman LS, Brandt LL. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2015.

Site-uri web importante

http://www.bsg.org.uk *British Society of Gastroenterology.*
http://www.coeliac.co.uk *Coeliac UK.*
http://www.corecharity.org.uk *Gastric ulcer and GORD.*
https://www.crohnsandcolitis.org.uk *Crohn's and Colitis UK*

33 Nutriție

Marinos Elia, Susan A. Lanham-New, Klaartje Kok

Echilibrul hidro-electrolitic **1226**
Necesarul nutrițional **1226**
Promovarea stării de sănătate 1230
Malnutriția protein-calorică **1231**
Țările dezvoltate 1231
Țările în curs de dezvoltare 1234
Vitaminele **1236**
Vitamine liposolubile 1236
Vitamine hidrosolubile 1239
Mineralele **1244**
Nutriția și îmbătrânirea **1246**
Obezitatea **1247**
Suportul nutrițional **1253**
Alergia alimentară și intoleranța alimentară **1257**
Alcoolul **1258**

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Nutriția este un contributor crucial al stării de sănătate, însă ușor trecut cu vederea. În timp ce mai mult de jumătate din populația adultă din țările dezvoltate este supraponderală sau obeză, malnutriția sau deficiențele nutriționale specifice îi pot afecta pe cei care au alimentație inadecvată sau prezintă sindroame de malabsorbție. Se estimează că peste o treime dintre adulții cu vârsta peste 65 de ani sunt la risc de malnutriție atunci când sunt internați în spital. În ciuda progreselor semnificative în eradicarea sărăciei extreme la nivel global, există încă părți ale lumii în curs de dezvoltare unde malnutriția este o problemă majoră a populației, adesea complicată de deficitele de micronutrienți.

În condiții de resurse optime, dieteticienii monitorizează malnutriția la pacienții internați și recomandă suplimente alimentare sau nutriție asistată clinic adresată acestei patologii. Acest fapt este important mai ales în cazul pacienților care nu pot înghiți, cum ar fi pacienții care au suferit un accident vascular cerebral sau care se află într-o stare hipercatabolică (ex. în cursul afecțiunilor critice). Gastroenterologii cu interes pentru nutriție fac deseori astfel de recomandări în caz de malabsorbție sau când este necesară nutriția parenterală.

Competențele principale în nutriție includ:

- creșterea gradului de conștientizare privind existența pacienților la risc de malnutriție și înțelegerea rolului suplimentelor alimentare și a nutriției asistate clinic în abordarea acestei patologii
- identificarea sindroamelor asociate cu deficiențe specifice de micronutrienți
- înțelegerea consecințelor obezității asupra sănătății și a diferitelor modalități de a consilia pacienții să piardă din greutate.

Oportunitățile de a învăța nutriția includ urmărirea din umbră a dieteticienilor care examinează pacienții din comunitate sau pacienții internați, participarea la consultațiile de nutriție conduse de gastroenterologi sau participarea la consultațiile de obezitate și chirurgie bariatrică din regim ambulator.

INTRODUCERE

Nutriția este esențială pentru starea de sănătate. Multiple afecțiuni au efecte adverse asupra aportului și metabolismului alimentelor, ducând la patologii nutriționale care se asociază cu morbiditate și mortalitate crescute. Pe de altă parte, aportul alimentar influențează starea de sănătate și joacă un rol major în boli precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și cancerul. Nu există o definiție universal acceptată a malnutriției, dar o definiție rezonabilă este următoarea: „Malnutriția este o stare de nutriție în care deficiența, excesul sau dezechilibrul de energie, proteine sau alți nutrienți cauzează efecte adverse măsurabile asupra formei țesutului/corpului (forma, dimensiunea și compoziția corpului) și funcției sale, precum și asupra evoluției clinice".

În țările în curs de dezvoltare, lipsa și consumul inadecvat al alimentelor disponibile, adesea în asociere cu procesele inflamatorii în curs de desfășurare, au ca rezultat ceea ce în mod tradițional a fost numit malnutriție protein-calorică (MPC). Pe de altă parte, deficiențele de micronutrienți însoțesc deseori MPC și pot contribui la amplificarea acestei stări. La nivel mondial, în 2011, 165 de milioane de copii sub 5 ani erau afectați de deficit de creștere și cel puțin 52 de milioane de slăbire evidentă. Obezitatea a fost, de asemenea, o problemă din ce în ce mai mare în țările în curs de dezvoltare, iar combinația dintre deficitul statural (de creștere) și obezitate este în ascensiune. În țările dezvoltate este prezent excesul de hrană, iar supraponderea și obezitatea sunt cele mai frecvente afecțiuni nutriționale. Cu toate acestea, subnutriția (denumită adesea „malnutriție") continuă să rămână o problemă majoră clinică și de sănătate publică la nivel mondial.

Dieta și boala sunt interdependente în mai multe moduri:

- ***Aportul caloric excesiv contribuie la o serie de boli***, incluzând bolile cardiace ischemice și diabetul, în special atunci când alimentația are un conținut înalt de grăsimi animale (saturate).
- ***Există o relație între aportul alimentar și cancer***, așa cum s-a constatat în multe studii epidemiologice. Un exces de alimente bogate în calorii (cele care conțin grăsimi și zahăr), adesea combinat cu inactivitatea fizică, joacă un rol în dezvoltarea anumitor tipuri de cancer, în timp ce dietele bogate în legume și fructe reduc riscul de apariție a majorității cancerelor epiteliale. Numeroși carcinogeni, aditivi alimentari (ex. nitrați pentru conservarea alimentelor) sau contaminanți accidentali (ex. mucegaiuri care produc aflatoxină și fungi) pot fi, de asemenea, implicați în apariția cancerelor.
- ***Proporția de alimente procesate consumate poate determina dezvoltarea de bolii.*** Unele alimente semi-preparate au conținut ridicat de zahăr și grăsimi și, prin urmare, predispun la carii dentare și obezitate. De asemenea, aceste alimente au un conținut scăzut de fibre, iar fibrele alimentare pot ajuta la prevenirea mai multor boli (vezi p. 1230).
- În conformitate cu unele studii epidemiologice, ***subnutriția pe termen lung este implicată în unele afecțiuni***; de exemplu, retardul de creștere intrauterină este asociat cu o rată de deces ridicată din cauza bolilor cardiovasculare în viața adultă.

În Marea Britanie, valorile dietetice de referință pentru alimente, energie și nutrienți sunt declarate ca ***aport alimentar de nutrienți de referință*** (AANR), pe baza datelor provenite de la Organizația pentru Alimentație și Agricultură (FAO-OMS), comitetul de experți al Universității Națiunilor Unite (UNU) și din alte surse. AANR este suficient sau mai mult decât suficient pentru a satisface nevoile nutriționale a 97,5% din persoanele sănătoase dintr-o populație. Cerințele zilnice ale majorității oamenilor sunt mai mici decât aceasta și, în aceste condiții, se oferă de asemenea un ***necesar mediu estimat (NME)***, care va fi cu siguranță adecvat pentru majoritatea indivizilor. În plus, este menționat un aport alimentar de nutrienți de referință mai scăzut (AANRS), care nu îndeplinește cerințele a 97,5% din populație. Cifrele AANR citate în acest capitol sunt pentru grupa de vârstă 19–50 de ani. Acestea reprezintă valori pentru subiecții sănătoși și nu sunt întotdeauna adecvate pentru pacienții cu diverse patologii.

ECHILIBRUL HIDRO-ELECTROLITIC

Echilibrul hidro-electrolitic este tratat în Capitolul 9. În dieta zilnică este necesar aproximativ 1 L de apă pentru a echilibra pierderile insesizabile, dar de multe ori se bea mult mai mult, rinichii putând excreta cantități mari de apă. AANR zilnic de sodiu este 70 mmol (1,6 g), dar aportul zilnic de sodiu variază larg, între 90–440 mmol (2–10 g). Acest aport înalt inutil de sodiu se consideră că poate juca un rol în apariția hipertensiunii arteriale (vezi Cap. 31). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă, de asemenea, cel puțin 90 mmol (3,5 g) potasiu, ceea ce ar reduce tensiunea arterială și riscul cardiovascular pentru accident vascular cerebral și boală coronariană.

NECESARUL NUTRIȚIONAL

Energia

Alimentele sunt necesare pentru a oferi organismului aport energetic (**Fig. 33.1**). Unitatea SI de energie este joule (J) și 1 kJ = 0,239 kcal. În nutriția clinică este utilizat factorul de conversie de 4,2 kJ, echivalent cu 1,00 kcal.

Balanța energetică

Balanța energetică este diferența dintre aportul de energie și cheltuielile de energie. Creșterea sau pierderea din greutate este o modalitate simplă, dar precisă care indică variațiile balanței energetice.

Necesarul energetic

Există două abordări pentru evaluarea cerințelor energetice pentru subiecții care au greutate stabilă și sunt aproape în echilibru energetic:

- evaluarea aportului energetic
- evaluarea cheltuielilor energetice totale.

Aportul energetic

Aportul energetic poate fi estimat prin ancheta alimentară și, în trecut, acest lucru a fost utilizat pentru a stabili cerințele energetice zilnice. Cu toate acestea, măsurarea cheltuielilor energetice oferă o evaluare mai exactă a cerințelor energetice.

Consumul de energie

Cheltuielile zilnice de energie (**Fig. 33.2**) însumează:

- rata metabolică bazală (RMB)
- efectul termic al alimentelor consumate
- activitățile profesionale
- activitățile non-profesionale.

Cheltuielile energetice totale pot fi măsurate folosind tehnica cu apă dublu marcată. Apa care conține izotopi stabili ^{2}H și ^{18}O se administrează pe cale orală. Pe măsură ce energia este cheltuită, se produce dioxid de carbon și apă. Diferența dintre ratele de pierdere ale celor doi izotopi este utilizată pentru a calcula producția de dioxid de carbon, care este apoi folosită pentru calcularea cheltuielilor energetice. Această determinare poate fi efectuată pe probe de urină aparținând persoanei evaluate în regim ambulator, pe o perioadă de 2–3 săptămâni. Tehnica este precisă, dar este costisitoare și necesită accesul la un spectrometru de masă. O tehnică alternativă pentru măsurarea cheltuielilor totale de energie este estimarea producției de CO_2 prin diluare izotopică. O infuzie subcutanată de bicarbonat marcat este administrată continuu printr-o mini-pompă și urina este colectată pentru a măsura diluția izotopică prin uree, care se formează din CO_2. Alte metode de estimare a cheltuielilor energetice, cum ar fi monitoarele de frecvență cardiacă sau monitoarele de activitate sunt de asemenea disponibile, dar sunt mai puțin precise.

Rata metabolică bazală poate fi calculată prin măsurarea consumului de oxigen și a producției de CO_2, dar este de obicei preluată din

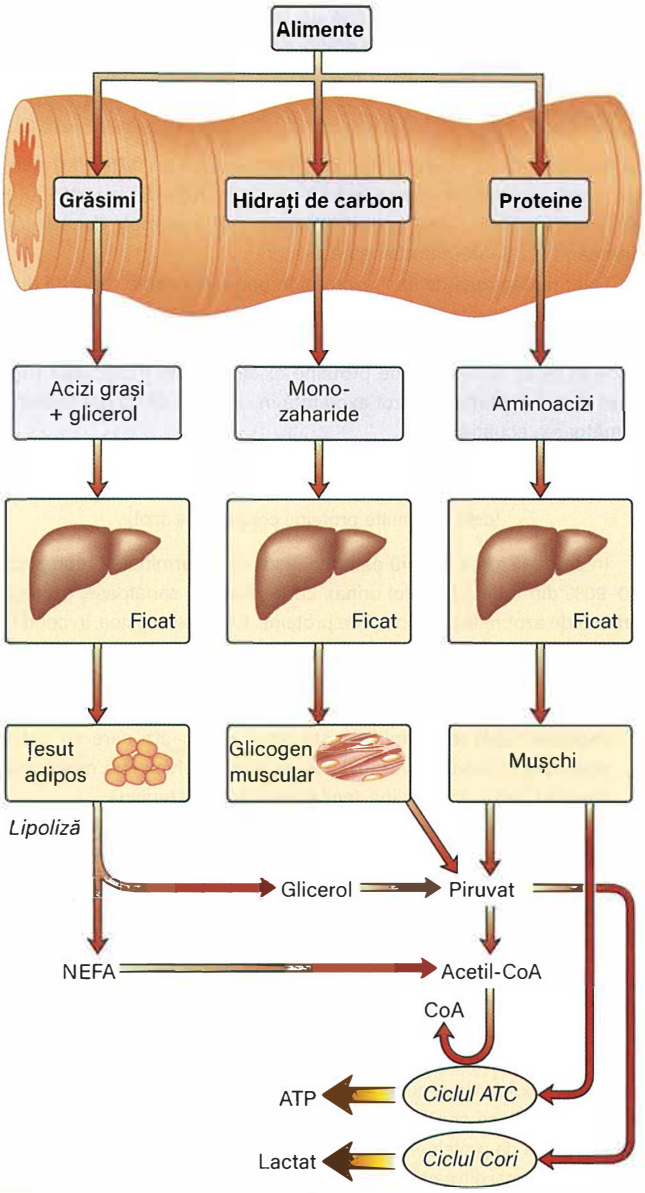


Fig. 33.1 Producția de energie din principalii constituenți alimentari. Alcoolul produce până la 5% din totalul caloriilor, dar variația individuală este largă. Un mol de glucoză produce 36 moli de adenozin trifosfat (ATP). CoA, coenzima A; AGNE, acizi grași neesterificați; ATC, acid tricarboxilic.

tabelele standardizate (**Cadranul 33.1**) care necesită doar cunoașterea vârstei, greutății și sexului subiectului.

Coeficientul de activitate fizică (CAF) este exprimat ca multipli ai RMB atât pentru activități profesionale, cât și non-profesionale cu intensități variate (Cadranul 33.2).

Cheltuiala de energie zilnică
= RMB x [timp petrecut în pat + (timp de lucru x CAF)
+ timp activități non-ocupaționale x CAF]

Astfel, de exemplu, pentru a determina cheltuiala de energie zilnică a unei femei medic în vârstă de 73 de ani, cu greutatea de 50 kg și o RMB de 4.805 kJ/zi, care petrece câte o treime din zi dormind, muncind și, respectiv, angajată în activități non-profesionale, aceasta din urmă la un CAF de 2,1, rezultă următorul calcul:

= (4.805 kJ/zi x [(0,3 x 1,7) + (0,3 x 2,10)]
= 6.919 kJ (1.655 kcal/zi)

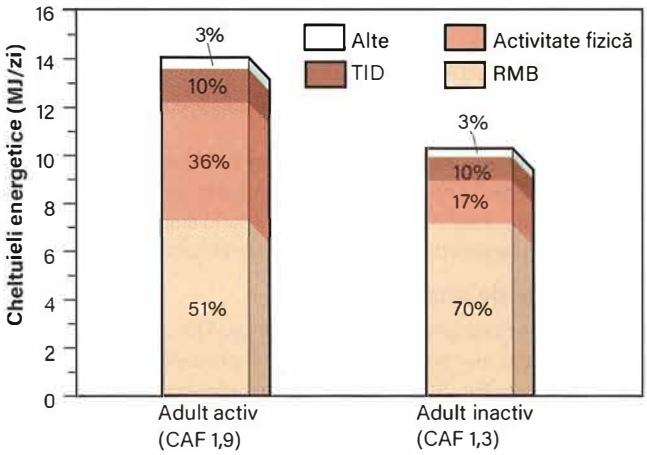


Fig. 33.2 Cheltuielile energetice zilnice în cazul unui adult activ și a unuia sedentar cu greutatea de 70 kg. RMB, rata metabolismului bazal; TID, termogeneza indusă prin dietă; CAF, coeficientul de activitate fizică.

Cadranul 33.1 Ecuații pentru predicția ratei metabolice bazale (RMB) (în MJ/zi)

Interval de vârstă (ani)	Ecuații pentru predicția RMB[a]	Limite de încredere 95%
Bărbați		
10–17	0,0740 × (wt) + 2,754	±0,88
18–29	0,0630 × (wt) + 2,896	±1,28
30–59	0,0480 × (wt) + 3,653	±1,40
60–74	0,0499 × (wt) + 2,930	N/A
75+	0,0350 × (wt) + 3,434	N/A
Femei		
10–17	0,0560 × (wt) + 2,898	±0,94
18–29	0,0620 × (wt) + 2,036	±1,00
30–59	0,0340 × (wt) + 3,538	±0,94
60–74	0,0386 × (wt) + 2,875	N/A
75+	0,0410 × (wt) + 2,610	N/A

[a]Greutatea (G) în kg.
(Date provenite de la Departamentul de Sănătate, 1991.)

Cadranul 33.2 Coeficientul de activitate fizică (CAF) pentru diferite activități (exprimat ca multipli ai ratei metabolice bazale)

Activitate	CAF
Profesională/casnică	1,7
Menaj/vânzător	2,7
Muncitor	3,0
Citit/consum de alimente	1,2
Menaj ușor/gătit	2,1
Grădinărit/jucat golf	3,7
Alergat/înot/fotbal	6,9

În Marea Britanie, necesarul „mediu" de energie estimat zilnic este:

- pentru o femeie în vârstă de 55 de ani – 8.100 kJ (1.940 kcal)
- pentru un bărbat în vârstă de 55 de ani – 10.600 kJ (2.550 kcal).

Acesta este în prezent realizat din aproximativ 50% carbohidrați, 35% lipide, 15% proteine ± 5% alcool. În același timp însă, în țările în curs de dezvoltare carbohidrații pot reprezenta mai mult de 75%, iar grăsimile mai puțin de 15% din aportul energetic total.

Cerințele energetice cresc în perioada de creștere, odată cu sarcina și alăptarea și, uneori, după infecții sau traume. În general, creșterea RMB asociată cu afecțiuni inflamatorii sau traumatice este contrabalansată de scăderea activității fizice, astfel încât necesitățile energetice totale nu sunt crescute.

În condiții bazale, necesarul energetic pentru sistemul muscular în repaus este de 20% din energia totală necesară, pentru viscerele abdominale 35–40%, pentru creier 20% și pentru inimă 10%. În timpul exercițiilor fizice poate exista o creștere de peste 50 de ori a cererii musculare de energie.

Depozitele de energie

Deși aproape toată grăsimea corporală și glicogenul sunt disponibile pentru oxidare, mai puțin de jumătate din proteine sunt disponibile pentru oxidare. **Fig. 33.3** arată că lipidele reprezintă cele mai mari rezerve de energie atât la subiecții slabi, cât și la cei obezi. Mărimea depozitelor condiționează supraviețuirea în timpul înfometării.

Greutatea

Greutatea corporală depinde de balanţa energetică. Aportul alimentar depinde nu numai de disponibilitatea alimentelor, ci și de o serie de interrelații complexe care includ stimulul alimentelor cu gust bun, rolul foamei, modificările metabolice (ex. hipoglicemia), precum și plăcerea și obiceiul de a mânca. Unii oameni sunt capabili să își mențină greutatea corporală constantă în limita a câtorva kilograme timp de mai mulți ani, dar cei mai mulți se îngrașă treptat din cauza creșterii mici, dar continue a aportului alimentar peste cheltuielile energetice. Un câștig sau o pierdere de energie de 25–29 MJ (6.000–7.000 kcal) ar crește sau ar reduce greutatea corporală cu aproximativ 1 kg.

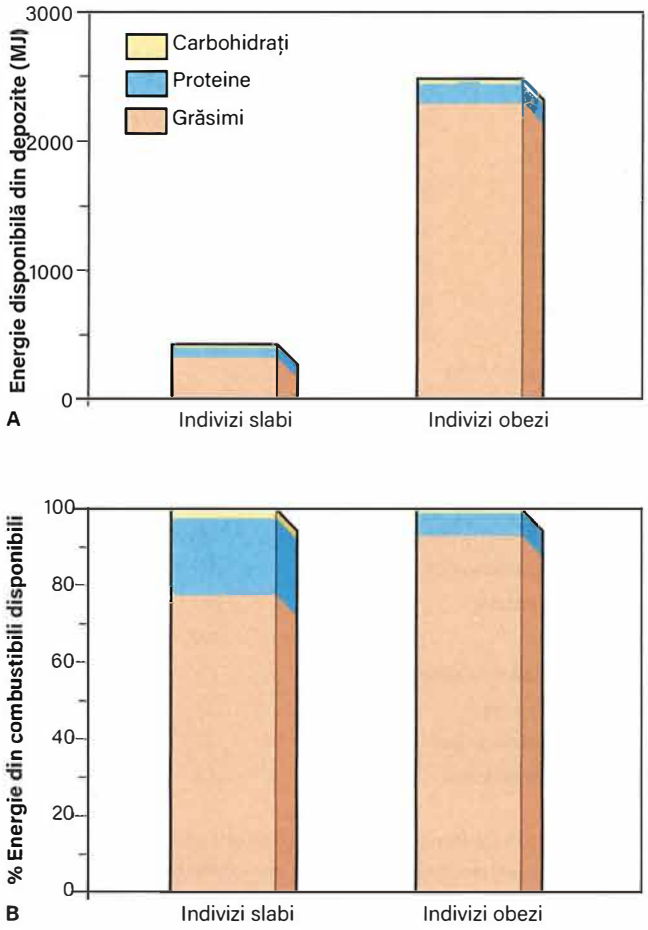


Fig. 33.3 Rezervele de energie disponibilă furnizate de diferiți combustibili. Valorile privesc un adult ipotetic slab de 70 kg, respectiv un adult obez de 140 kg. (A) Exprimate în MJ. (B) Exprimate în procente din total.

Proteinele

În Marea Britanie, AARN zilnic de proteine este de 0,75 g/kg pentru adulți, proteinele reprezentând cel puțin 10% din aportul total de energie. Majoritatea oamenilor consumă mai mult decât atât, ajungând la 80–100 g proteine pe zi.

Cantitatea totală de azot excretat în urină reprezintă raportul dintre degradarea proteinelor și sinteza lor. Pentru a menține balanța de azot constantă, este necesar aportul zilnic de cel puțin 40–50 g proteine în dietă. Cantitatea de proteine oxidate poate fi calculată pornind de la cantitatea de azot excretată în urină pe 24 de ore folosind următoarea ecuație:

Gramele de proteine necesare
= Azot urinar x 6,25
(cele mai multe proteine conţin 16 % azot)

În practică, urea urinară este mai ușor de determinat și reprezintă 80–90% din totalul azotului urinar. La persoanele sănătoase, excreția urinară de azot reflectă aportul de proteine. Cu toate acestea, în condiții catabolice excreția nu corespunde cu aportul (balanţă de azot negativă) sau în timpul creșterii sau a convalescenței (balanţă de azot pozitivă).

Proteinele conțin mai multe tipuri de ***aminoacizi***:

- ***Indispensabili (esențiali).*** Există nouă aminoacizi care nu pot fi sintetizați și trebuie furnizați din dietă: triptofan, histidină, metionină, treonină, izoleucină, valină, fenilalanină, lizină și leucină.
- ***Dispensabili (neesențiali):*** este vorba despre aminoacizii care pot fi sintetizați în organism (unii pot fi totuși necesari în dietă, dacă nu sunt disponibile cantități adecvate de precursori).

Proteinele de origine animală (ex. provenite din lapte, carne și ouă) au un conținut echilibrat al tuturor aminoacizilor indispensabili, în timp ce multe proteine din legume sunt deficitare în cel puțin un aminoacid indispensabil. În țările în curs de dezvoltare, aportul de proteine provine în principal din proteinele de origine vegetală. Combinând alimente cu diferite concentrații scăzute de aminoacizi indispensabili (ex. porumb cu leguminoase), aportul de proteine poate fi totuși adecvat, cu condiția să fie disponibile suficiente legume.

Pierderea de proteine din organism (balanţă de azot negativă) poate surveni nu numai din cauza aportului inadecvat de proteine, ci și din cauza aportului energetic inadecvat. Atunci când există consum energetic crescut în organism, mai multe proteine sunt direcționate către căile oxidative și, în cele din urmă, spre producerea de energie prin gluconeogeneză.

Rolurile aminoacizilor

- ***Glutamina*** este cel mai semnificativ aminoacid din punct de vedere cantitativ din circulație și în schimbul dintre organe.
- ***Alanina*** este eliberată din mușchi; este deaminată și transformată în acid piruvic înainte de a intra în ciclul acidului citric.
- ***Homocisteina*** este un aminoacid care conține sulf și care este derivat din metionina din dietă. O concentrație crescută în plasmă este un factor de risc independent pentru boala vasculară.

Aminoacizii sunt utilizați pentru a sintetiza şi alte produse decât proteine sau uree, de exemplu:

- ***Glicina*** este necesară pentru producția de hem.
- ***Tirozina*** este necesară pentru producția melaninei și a hormonilor tiroidieni.
- ***Glutamina, aspartatul şi glicina*** sunt necesare pentru producția bazelor de acizi nucleici.
- ***Glutamatul, cisteina şi glicina*** sunt necesare pentru producția de glutation, care face parte din sistemul de apărare împotriva radicalilor liberi.

Cadranul 33.3 Principalii acizi grași din alimente

Acizi grași	Număr de atomi de carbon: număr de legături duble	Poziția legăturilor duble[a]
Saturați		
Lauric	C12:0	
Miristic	C14:0	
Palmitic	C16:0	
Stearic	C18:0	
Mononesaturați		
Oleic	C18:1	*n*-9
Elaidic	C18:1	*n*-9 *trans*
Polinesaturați		
Linoleic	C18:2	*n*-6
α-Linolenic	C18:3	*n*-3
Arahidonic	C20:4	*n*-6
Eicosapentanoic	C20:5	*n*-3
Docosahexaenoic	C22:6	*n*-3

[a]Poziția legăturilor duble (denumite fie n ca aici, fie ω) sunt arătate contorizat de la capătul metil al moleculei. Toate legăturile duble sunt în poziția cis, cu excepția celei marcate *trans*.

Cadranul 33.4 Surse alimentare de acizi grași

Tip de acid	Sursa
Acizi grași saturați	În principal grăsimi de origine animală
Acizi grași *n*-6	Uleiuri vegetale și alte alimente de origine vegetală
Acizi grași *n*-3	Alimente de origine vegetală, ulei de rapiță, uleiuri de pește
Acizi grași *trans*	Grăsimi sau uleiuri hidrogenate, de ex. în margarină, prăjituri, biscuiți

Lipidele

Lipidele alimentare sunt prezente în principal sub formă de trigliceride, care sunt esteri de glicerol și acizi grași liberi. Acizii grași variază ca lungime a lanțului și ca saturație (**Cadranul 33.3**). Legăturile duble ale moleculelor de hidrogen pot fi prezente în poziția cis sau trans; majoritatea acizilor grași naturali din alimente conțin legături duble în poziția cis (**Cadranul 33.4**).

Acizii grași esențiali (AGE) sunt acidul linoleic și α-linolenic, ambii fiind precursori ai prostaglandinelor. Acidul eicosapentanoic și docosahexanoic sunt, de asemenea, necesari, dar pot fi produși într-o măsură limitată în țesuturi din acid linoleic și acid linolenic și, prin urmare, aportul lor prin alimentație nu este esențial.

Sinteza trigliceridelor, sterolilor și fosfolipidelor este foarte eficientă. Chiar și în cazul dietelor cu conținut scăzut de lipide, depozitele de grăsimi subcutanate pot fi normal reprezentate.

Lipidele asigură 37 kJ (9 kcal) de energie pe gram. Un aport mare de grăsimi poate cauza:

- boli cardiovasculare
- cancer (ex. sân, colon și prostată)
- obezitate
- diabet zaharat tip 2.

Datele privind cauzalitatea sunt în mare parte epidemiologice și sunt contestate de mulți. Cu toate acestea, se recomandă frecvent că ar trebui redus consumul de acizi grași saturați, însoțit de o creștere a acizilor grași mononesaturați, cum ar fi cei din uleiul de măsline („dieta mediteraneană") sau a acizilor grași polinesaturați. Orice creștere a grăsimilor polinesaturate ar trebui totuși să nu depășească 10% din aportul alimentar total, în special deoarece aceasta necesită o schimbare semnificativă a dietei.

Acizii grași trans (acizi grași parțial hidrogenați)

Consumul crescut de uleiuri vegetale hidrogenate și uleiuri de pește în margarine a condus la un consum crescut de acizi grași *trans*. Acizii grași *trans* (numiți, de asemenea, grăsimi trans) se comportă ca și cum ar fi acizi grași saturați, ducând la creșterea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) circulante și la scăderea concentrațiilor de colesterol lipoproteine cu densitate crescută (HDL) care, la rândul lor, cresc riscul pentru boli cardiovasculare. În majoritatea țărilor, etichetele nutriționale pentru toate alimentele și suplimentele convenționale trebuie să indice conținutul de acizi grași *trans*. Utilizarea acizilor grași *trans* din uleiuri parțial hidrogenate a fost interzisă în multe țări.

Acizi grași polinesaturați

Acizii grași polinesaturați n-6 (AGPN) sunt componente ale fosfolipidelor membranare, influențând fluiditatea membranelor și transportul ionilor. De asemenea, au proprietăți antiaritmice, antitrombotice și antiinflamatorii, toate fiind potențial utile în prevenirea bolilor cardiovasculare.

AGPN n-3 cresc colesterolul HDL circulant și scad trigliceridele, ambele evenimente putând reduce riscul cardiovascular. Unele dintre acțiunile AGPN *n*-3 sunt mediate de o gamă de leucotriene și eicosanoide, care diferă ca model și funcții de cele produse de AGPN *n*-6.

Studiile epidemiologice și studiile clinice intervenționale sugerează că AGPN *n*-3 pot avea efecte în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele (ex. o reducere cu 20–30% a mortalității din bolile cardiovasculare, conform unora dintre studii). Beneficiile, care s-au remarcat încă din primele 4 luni de la intervenție au fost atribuite în mare parte efectelor antiaritmice ale AGPN *n*-3, în timp ce alte studii sugerează că AGPN *n*-3 administrate sub formă de capsule pot fi încorporate rapid în plăcile ateromatoase, stabilizându-le și prevenind ruperea acestora. Dacă aceste efecte se datorează direct AGPN *n*-3 sau altor modificări în dietă, rămâne de stabilit.

Recomandări privind aportul de lipide

Asociația Britanică de Nutriție și Asociația Americană de Cardiologie recomandă în prezent o creștere de două ori a aportului actual de AGPN *n*-3 total (o creștere de mai multe ori a aportului de uleiuri de pește și o creștere cu 50% a aportului de acid α-linolenic). Punerea în aplicare a acestei recomandări va însemna o schimbare majoră a obiceiurilor alimentare în populațiile care consumă puțin pește sau administrarea de capsule care conțin uleiuri de pește. Unele agenții guvernamentale au avertizat asupra pericolelor consumului de anumite tipuri de pește, care cresc riscul de intoxicații cu mercur și, posibil, alte toxicități.

Recomandările actuale privind aportul de lipide pentru Marea Britanie sunt prezentate în **Cadranul 33.5**.

Colesterolul

Colesterolul se găsește în toate produsele de origine animală şi este, practic, absent în cele de origine vegetală. Ouăle sunt deosebit de bogate în colesterol. Aportul zilnic mediu de colesterol în Marea Britanie este de 300–500 mg. Colesterolul este, de asemenea, sintetizat în cea mai mare măsură în ficat (vezi **Fig. 34.5**) și, în consecință, numai aporturile dietetice foarte mari sau foarte mici vor afecta semnificativ nivelul colesterolului din sânge.

Deficitul de acizi grași esențiali

Deficitul de acizi grași esențiali poate însoți MPC și a fost definit clar ca o entitate clinică la pacienții care au primit nutriție parenterală pe termen lung cu glucoză, proteine și fără lipide. Alopecia, trombocitopenia, anemia și dermatita apar în câteva săptămâni, însoțite de un raport crescut de triene (n-9) față de tetraene (n-6) în acizii grași din plasmă.

Cadranul 33.5 Aportul alimentar sănătos recomandat

Component	Sume aproximative (% din energia totală, dacă nu se menționează altfel)	Sugestii generale
Carbohidrați totali	55 (55–75)	De crescut aportul de fructe, legume, fasole, paste, pâine
Zahăr (liber)	10 (<10)*	De redus aportul de băuturi îndulcite cu zahăr
Proteine	15 (10–15)	De redus aportul de carne roșie (de văzut „Lipide" mai jos)
Lipide totale	30 (15–30)	De crescut aportul de ulei vegetal, de măsline și de pește și de scăzut aportul de grăsimi animale
Acizi grași saturați	10 (<10)	
Acizi grași *Cis*-mononesaturați	20	În principal acid oleic (*n*-6)
Acizi grași *Cis*-polinesaturați	6	*n*-6 și *n*-3 acizi grași polinesaturați
Cantități aproximative		
Colesterol	<300 (<300) mg/zi	De redus aportul de carne și ouă
Sare	<6 (<5) g/zi	De redus aportul de preparate din carne și de evitat adaosul suplimentar de sare în mâncare
Fibre alimentare totale	30 (>25) g/zi	De crescut aportul de fructe, legume și cereale integrale

Valorile dintre paranteze sunt obiective pentru aportul la nivel de populație, așa cum este recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (incluzând populațiile la care dietele au deja un conținut scăzut de grăsimi). Unele dintre limitele extreme nu reprezintă obiective realiste pe termen scurt pentru țările dezvoltate, de ex. 75% din energia totală din carbohidrați și 15% grăsimi. Când aportul total de energie este de 2.500 kcal (10.500 kJ) pe zi, 55% din aport provine din carbohidrați (344 g, adică 1.376 kcal (5.579 kJ)) și 30% din grăsimi (83 g, adică 747 kcal (3.137 kJ)).
*Recomandările recente sugerează <5% din aportul total de energie.

Carbohidrații

Carbohidrații sunt disponibili cu ușurință pentru dietă, asigurând 17 kJ (4 kcal) per gram de energie (15,7 kJ (3,75 kcal) per gram echivalent de monozaharid). Aportul de carbohidrați cuprinde:

- polizaharide (amidon)
- dizaharide (în principal sucroză, adică zahăr)
- monozaharide (glucoză sau fructoză).

Carbohidrații sunt ieftini în comparație cu alți nutrienți; prin urmare, se consumă de obicei mai mult decât este necesar. OMS sugerează ca aportul de zahăr ar trebui să fie sub 5% din aportul caloric total al unei persoane.

Fibrele dietetice

Fibrele dietetice, care sunt în mare parte ***polizaharide fără amidon*** (PFA; în totalitate PFA, conform unor opinii autorizate), sunt adesea eliminate în timpul procesării alimentelor rezultând carbohidrați extrem de rafinați, cum ar fi zaharoza, care contribuie la dezvoltarea cariilor dentare și a obezității. În unele sisteme de clasificare lignina este inclusă între fibrele dietetice, dar nu este o polizaharidă. Este doar o componentă minoră a dietei omului.

Principalele clase de PFA sunt:

- celuloza
- hemiceluloza
- pectinele
- gumele.

Niciuna dintre acestea nu sunt digerate de enzimele intestinale. Cu toate acestea, PFA sunt parțial distruse în tractul gastrointestinal, în principal de bacteriile colonice, producând gaze și acizi grași volatili, ex. butirat.

Toate alimentele vegetale, atunci când sunt neprocesate, conțin PFA, astfel încât toate produsele alimentare neprocesate vor crește conținutul de PFA din dietă. Tărâțele, fibrele din grâu, oferă un mod facil de adăugare de fibre suplimentare în dietă; acestea cresc volumul fecal și sunt utile în tratamentul constipației.

Aportul zilnic mediu de PFA în dietă este de aproximativ 16 g. Deficitul de PFA este acceptat ca entitate de numeroase autorități și se sugerează creșterea totală a PFA până la 30 g pe zi. Acest lucru ar putea fi obținut prin creșterea consumului de pâine, cartofi, fructe și legume, cu reducerea aportului de zahăr pentru a nu crește caloriile totale. Fiecare gram suplimentar de fibre adaugă zilnic aproximativ 3–5 g la greutatea zilnică a scaunului. Pectinele și gumele au fost, de asemenea, adăugate la alimente pentru a încetini absorbția monozaharidelor și acest lucru este util în special în diabetul de tip 2.

Consumul unei diete bogate în alimente vegetale (fructe, legume, cereale și cereale integrale – principalele surse de fibre dietetice) este recomandat pe scară largă pentru promovarea stării de sănătate, inclusiv protecția împotriva bolii cardiace ischemice, a accidentului vascular cerebral și a anumitor tipuri de cancer. Acest fapt a fost atribuit efectului de reducere a lipidelor și prezenței substanțelor de protecție, cum ar fi antioxidanții vitaminici și non-vitaminici și a altor vitamine, cum ar fi acidul folic, care este legat de metabolismul homocisteinei, factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Fermentarea fibrelor din intestinul gros poate proteja împotriva dezvoltării cancerului de colon. Cu toate acestea, factorii de viață asociați, cum ar fi activitatea fizică redusă, pot de asemenea folosi pentru explicarea unora dintre aceste asocieri.

Promovarea stării de sănătate

Multe boli cronice – în special obezitatea, diabetul zaharat și bolile cardiovasculare – determină mortalitate și morbiditate premature care pot fi potențial prevenite prin modificarea dietei. Aceasta este o problemă globală; de exemplu, obezitatea afectează 1 din 9 adulți din lume, iar indicele de masă corporală (IMC) este acum similar în grupurile cu venituri mari și medii. Reducerea aportului de sare și lipide, combinată cu exercițiile fizice și oprirea fumatului, ar avea un efect major asupra sănătății populației.

Cadranul 33.5 sugerează compoziția „dietei sănătoase ideale". Valorile date se bazează pe următoarele principii:

- reducerea lipidelor totale din dietă, în special a lipidelor saturate
- creșterea consumului de pește, care conține AGPN *n*-3 (sau ω-3)
- sporirea aportului de cereale integrale, legume și fructe verzi și portocalii, ceea ce duce la creșterea conținutului de fibre și a antioxidanți.

De asemenea, au fost sugerate reducerea sodiului și a colesterolului alimentar. Nu ar exista niciun dezavantaj în acest sens, mai mult, majoritatea studiilor au sugerat unele avantaje.

Fortifierea alimentelor

Fortifierea alimentelor cu nutrienți specifici este frecventă. În Marea Britanie, ***margarina*** și ***laptele*** sunt îmbogățite cu vitaminele A și D, ***făina*** cu calciu, fier, tiamină și niacină și ***cerealele pentru micul dejun*** cu mai multe vitamine și fier.

Obiectivele nutriționale și recomandările dietetice

Interesele individului sunt adesea diferite de cele ale politicii guvernamentale. Trebuie făcută o distincție între obiectivele nutriționale și recomandările dietetice:

- ***Obiectivele nutriționale*** se referă la aportul de nutrienți la nivel național considerat adecvat pentru sănătatea optimă a populației.

- ***Recomandările dietetice*** se referă la metodele utilizate pentru realizarea acestor obiective.

Deoarece obiectivele nutriționale variază în funcție de țară, recomandările dietetice pot diferi, de asemenea, chiar și atunci când obiectivele nutriționale sunt aceleași. Obiectivele nutriționale se bazează pe informații științifice care leagă aportul de nutrienți de anumite afecțiuni. Deși informațiile sunt incomplete, acestea includ dovezi dintr-o gamă largă de surse, inclusiv studii experimentale la animale, studii clinice și studii epidemiologice pe termen scurt și lung.

Lecturi suplimentare

Black RE, Victora CG, Walker SP et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382:427–451.
Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309–318.
Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Dietary Reference for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom (Report 41DOH)*. London: HMSO; 1991.
Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800–1808.
Scientific Advisory Committee on Nutrition 2011. *Dietary Reference Values for Energy*. London: Stationery Office; 2012.

MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ

Țările dezvoltate

Cu toate că inanița necomplicată prin alte boli efective este relativ neobișnuită în țările dezvoltate, un anumit grad de subnutriție poate fi observat în unele zone foarte sărace. În general, cele mai multe probleme nutriționale care survin în populație sunt cauzate de consumarea unor combinații greșite de produse alimentare, așa cum ar fi excesul de carbohidrați rafinați sau o dietă săracă în vegetale proaspete. Subnutriția asociată cu alte boli este obișnuită în spitale și case (aziluri) de îngrijire. În **Cadranul 33.6** se oferă o listă a condițiilor în care malnutriția poate fi frecvent constatată. Complicațiile chirurgicale asociate cu sepsă reprezintă o cauză frecventă. Mulți dintre pacienți sunt internați în spital fiind subnutriți, o varietate de condiții predispunând la o astfel de stare (**Cadranul 33.7**).

Cadranul 33.6 Situații comune asociate cu malnutriție protein calorică

- Sepsis
- Trauma
- Intervenții chirurgicale, în mod particular la nivelul tractului gastrointestinal cu complicații
- Boli gastrointestinale, în mod particular cele interesând intestinul subțire
- Demență
- Malignități
- Orice pacient cu o afecțiune foarte gravă
- Boli inflamatorii cronice severe
- Condiții psihosociale: sărăcie, izolare socială, anorexia nervosa, depresie

În cea mai mare măsură pierderea din greutate conducând la malnutriție ***se datorează aportului alimentar precar secundar anorexiei asociată cu boli subiacente***. De asemenea, anumite boli pot contribui cauzând malabsorbție și catabolism crescut, care este mediat prin modificări ale unor citokine, hormoni, efecte secundare medicamentoase și imobilizare. Vârstnicii sunt în mod particular o categorie cu risc pentru malnutriție, deoarece ei prezintă frecvent boli și probleme psihosociale asociate, așa cum sunt izolarea socială sau doliul (vezi **Cadranul 33.7**).

Fiziopatologia inaniției

În primele 24 de ore care urmează unui aport alimentar scăzut, organismul recurge la energia rezultată din conversia glicogenului hepatic în glucoză (**Fig. 33.4**). Rezervele hepatice de glicogen sunt reduse și, în consecință, gluconeogeneza este de timpuriu necesară pentru a menține nivelul seric al glucozei. Gluconeogeneza se realizează în principal din piruvat, lactat, glicerol și aminoacizi, în special alanină și glutamină. Mobilizarea de proteine are loc majoritar la nivel muscular, fiind urmată în final de scădere a masei musculare.

De asemenea, survine ***lipoliza***, adică mobilizarea rezervelor de grăsimi ale corpului. Lipoliza este inhibată de insulină, dar nivelul acestui hormon scade pe măsură ce inanița continuă. Rezervele de trigliceride sunt hidrolizate de către lipază la glicerol care este utilizat pentru neoglucogeneză și, de asemenea, până la acizi grași neesterificați, care pot fi utilizați direct ca un combustibil sau oxidați în ficat până la corpi cetonici.

Dacă lipsirea de alimentație continuă, se instalează ***procese adaptative*** pentru a preveni ca organismul să utilizeze toate proteinele disponibile. Scade ritmul metabolismului bazal și cheltuielile energetice totale a corpului. Metabolismul nervos central se modifică trecând de la substratul glucoză la cel reprezentat de corpii cetonici. Scade gluconeogeneza hepatică, la fel cu mobilizarea de proteine din

Cadranul 33.7 Consecințele nutriționale ale bolilor și factorii de risc asociați (probleme fizice/psihosociale)

Factori de risc	Consecințe
Boala asociată	
Aproape orice boală cronică moderată/severă	Anorexie, necesități crescute pentru anumiți nutrienți și alte efecte menționate mai jos (în funcție de condiții)
Perioada de recuperare după boli severe acute/subacute	
Probleme fizice	
Slăbiciune musculară (mușchi respiratori și periferici) și/sau lipsă de coordonare Artrită severă a mâinilor și brațelor	Probleme legate de efectuarea cumpărăturilor, gătit sau de actul alimentației
Dificultatea de a înghiți (cauze neurologice), condiții dureroase sau obstructive ale cavității bucale și ale tractului gastrointestinal (TGI)	Aport alimentar neadecvat și/sau risc pentru pneumonie de aspirație
Simptome gastrointestinale (TGI) (ex. grețuri, vărsături, diaree, icter)	Refuzul alimentației (aversiune), malabsorbție (boli ale intestinului subțire), anorexie
Deficite senzoriale (ex. tulburări de vedere, de auz și alte deficite)	Dificultăți legate de cumpărături, de gătit și/sau scăderea aportului alimentar
Probleme psihosociale	
Singurătate, depresie, doliu, confuzie, a locui singur, sărăcie, alcoolism, dependență de droguri	Auto-neglijare, aport alimentar inadecvat sau calitate inadecvată a alimentelor
Utilizarea a numeroase medicamente (polipragmazie)	Indicate pentru boli severe sau probleme fizice și psihosociale multiple; medicamentele pot provoca confuzie, sedare, depresie și efecte secundare gastrointestinale – TGI (inclusiv malabsorbție pentru anumiți nutrienți)

TGI, tract gastrointestinal.

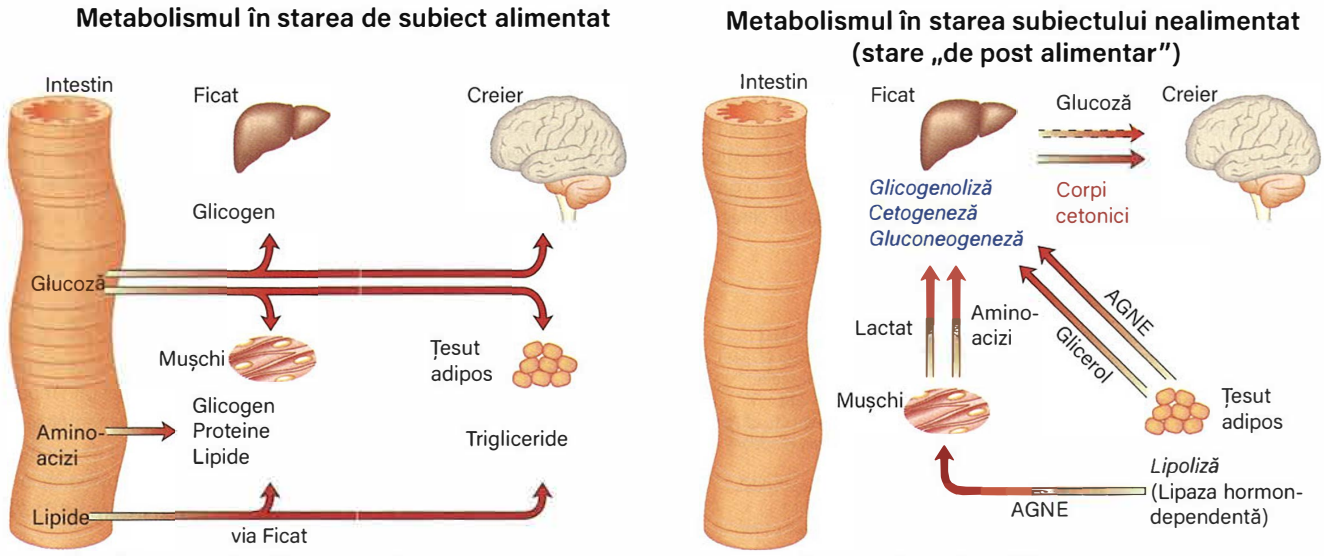


Fig. 33.4 Metabolismul în starea subiectului alimentat și, respectiv, subiectului în starea de post. AGNE, acizi grași neesterificați.

mușchi, amândouă procesele fiind inhibate direct de corpii cetonici. În acest stadiu, cea mai mare parte din energie provine din țesutul adipos, la care se adaugă puținul pe care îl oferă gluconeogeneza din aminoacizi, în mod particular din alanină în ficat și, respectiv, din glutamină în rinichi.

Răspunsul metabolic la lipsa prelungită a alimentației diferă între subiecții subponderali și cei obezi. Una dintre diferențele majore privește proporția energiei derivate din oxidarea proteinelor, care determină procentul pierderii în greutate din țesuturile slabe. Acest procent poate fi de până la de trei ori mai mic la subiecții obezi față de cei subponderali. Fenomenul poate fi privit ca o adaptare care depinde de compoziția rezervelor inițiale (vezi **Fig. 33.3**). Aceasta înseamnă că deteriorarea funcțiilor organismului este mai rapidă în cazul subiecților subponderali (slabi) și că durata supraviețuirii este, de asemenea, mai scurtă la subponderali (aproximativ 2 luni) în comparație cu obezii (în cazul cărora supraviețuirea poate să fie de cel puțin câteva luni).

Ca urmare a traumei sau șocului unele procese adaptative pot să nu se mai instaleze. Astfel, glucocorticoizii și citokinele (vezi mai jos) stimulează calea ubiquitin-proteasom în mușchi, care va fi responsabilă de proteoliza musculară accelerată în multe afecțiuni catabolice. În stările de privare de alimentație (inaniție), scade rata metabolismului bazal (RMB), în timp ce în bolile inflamatorii și cele traumatice se constată, adesea, o creștere a RMB. Toate aceste modificări au drept rezultat continuarea gluconeogenezei cu topire musculară masivă și scădere suplimentară a duratei supraviețuirii.

Reglarea metabolismului

Metabolismul tisular este reglat de multiple procese coordonate. Unele sunt rapide, implicând nervii, în timp de altele sunt mai lente, implicând substraturi circulante și hormoni. Factorii incluși sunt următorii:

- ***Concentrația anumitor substraturi circulante.*** Preluarea și metabolizarea corpilor cetonici, care servesc drept principal combustibil pentru creier în timpul inaniției prelungite este, întâi de toate, determinată de concentrația lor în sângele circulant, putând crește până la 5 mmol/L sau chiar mai mult. Ficatul este responsabil pentru producerea corpilor cetonici, proces care este la rândul său controlat de disponibilitatea acizilor grași derivați din țesutul adipos. Anumite substraturi pot intra în competiție cu altele pentru derularea metabolismului; ex. glucoza competiționează cu acizii grași neesterificați pentru preluarea și metabolizarea în mușchi și inimă (ciclul glucoză-acizi grași) și acest proces este independent de hormoni.
- ***Fluxul sanguin.*** Eliberarea substraturilor către țesuturi depinde nu numai de concentrația lor în sângele circulant, dar și de fluxul sanguin spre țesuturi. În multe țesuturi există o relație între activitatea metabolică și fluxul sanguin, arteriolele reglând fluxul sanguin în țesut în funcție de cerere; ex. fluxul sanguin muscular crește în timpul exercițiului fizic.
- ***Semnale.*** Hormonii și alte semnale, așa cum sunt citokinele (vezi mai jos), reglează metabolismul intracelular.

Raportul insulină/glucagon la subiecții cu nutriție corespunzătoare față de cei aflați în stare de post alimentar

La pacienții cu stare de nutriție corespunzătoare, raportul insulină/glucagon este ridicat. Insulina promovează sinteza de glicogen, de proteine și grăsimi, respectiv inhibă lipoliza și neoglucogeneza.

În stările de post alimentar, raportul insulină/glucagon este scăzut. Glucagonul acționează îndeosebi asupra ficatului și nu are acțiune asupra mușchilor. Crește glicogenoliza și gluconeogeneza, crescând de asemenea producția de corpi cetonici din acizi grași. În plus, stimulează lipoliza din țesutul adipos. Catecolaminele au o acțiune similară cu glucagonul, dar afectează și metabolismul muscular. Ambii agenți acționează prin intermediul ciclic adenozin monofosfatului (cAMP) stimulând lipoliza și producând acizi grași liberi, care pot acționa în continuare ca sursă majoră de energie.

Proporția dintre țesutul slab și cel gras

În timpul scăderii în greutate necomplicată printr-o boală, proporția pierderii din țesutul slab față de cel gras (sau proporția energiei derivate din metabolizarea proteinelor) este mai mare la subiecții subponderali (slabi) față de subiecții supraponderali/obezi.

În bolile acute, pierderea din țesutul slab, care este asociată cu oxidarea proteinelor, poate fi în mod particular rapidă. Hormonii, așa cum sunt corticosteroizii, citokinele pro-inflamatorii și insulinorezistența sunt toți implicați în acest proces.

Rolul citokinelor

Răspunsul metabolic la traumă, injurie și inflamație depinde de echilibrul dintre citokinele *pro*-inflamatorii (ex. factorul de necroză tumorală, TNF; interleukina-2, IL-2) și *anti*-inflamatorii (ex. IL-10), producția multora dintre aceste citokine fiind influențată de polimorfismul genetic. Din moment ce multe boli cronice, inclusiv ateroscleroza, au o componentă inflamatorie, aceste modificări au o plajă largă de implicații metabolice.

Citokine ca IL-1, IL-6 și TNF joacă un rol semnificativ în reglarea metabolismului. În cazul bolilor acute, acestea contribuie la procesul

Cadranul 33.8 Elemente cheie pentru detectarea malnutriției protein-calorice (MPC) în țările dezvoltate

1. Indice de masă corporală (IMC)
   - MPC probabil cronică: <18.5 kg/m²
   - MPC posibil cronică: 18.5–20 kg/m²
   - Risc mic sau absența riscului pentru MPC cronică: >20 kg/m²

   La pacienții cu edeme sau deshidratare IMC poate fi într-o oarecare măsură eronat (fals).
2. Pierdere din greutate în cele 3–6 luni precedente
   - >10%: risc înalt de a dezvolta MPC
   - 5–10%: risc posibil de a dezvolta MPC
   - <5%: risc scăzut sau fără risc de a dezvolta MPC
3. Efectul bolilor acute
   - Boli care conduc sau ar putea conduce la lipsa aportului alimentar pentru >5 zile (ex. pierderea prelungită a cunoștinței, tulburări persistente de deglutiție după accident vascular cerebral sau ileus prelungit după chirurgia abdomenului): risc înalt de malnutriție

catabolic, glicogenoliză și sinteza proteinelor de fază acută. TNF, care inhibă lipoprotein lipaza, este unul dintr-un număr de „factori cașectizanți" la pacienții cu cancer.

Este neclar cum aceste citokine interacționează cu mecanismele centrale care reglează aportul alimentar pentru a produce anorexia. Oricum, pe modele animale atât de cancer, cât și de boală inflamatorie intestinală, s-a dovedit că sunt implicați mulți mediatori periferici și centrali ai apetitului. De exemplu, nivelul neuropeptidului Y în hipotalamus este frecvent patologic scăzut, astfel încât rezultă o deprimare a nevoii de alimentație.

Tablou clinic

Pacienții sunt uneori examinați prezentând ca element primar al simptomatologiei (primul simptom) pierdere din greutate sau denutriție (sau insuficiența creșterii, la copii). De cele mai multe ori, însă, malnutriția este observată însoțind alte situații patologice, așa cum este malignitatea. Malnutriția gravă este observată îndeosebi în prezența unei afecțiuni organice severe sau după intervenții chirurgicale urmate de complicații. În **Cadranul 33.8** sunt prezentate trei manifestări-cheie care pot ajuta la depistarea malnutriției protein-calorice (MPC) la adulți.

Alți factori care pot sugera MPC includ:

- istorie de scădere a ingestiei de alimente/pierdere a apetitului
- haine care au devenit prea largi sau nepotrivite (scădere ponderală) și aspect general care indică o slăbire evidentă
- tulburări fizice sau psihosociale în măsură să contribuie la pierderea ponderală.

Factorii enumerați în **Cadranul 33.8** acționează ca o legătură între depistare și tratament (vezi, de asemenea, **Fig. 33.5**, Instrumentul de Screening Universal pentru Malnutriție). În cazul în care problemele fizice sau psihosociale asociate nu sunt abordate adecvat, tratamentul malnutriției ar putea să nu fie urmat de succes.

MPC conduce la deprimarea mecanismului imunologic de apărare, rezultatul fiind o scădere a rezistenței la infecții. De asemenea, MPC afectează forța musculară (cu oboseală fizică), funcția reproductivă (ex. în anorexia nervosa, care se întâlnește frecvent la adolescente; vezi p. 797), vindecarea rănilor și funcționarea psihicului (depresie, anxietate, ipohondrie, pierderea libidoului).

La copii, un element cheie pentru diagnosticul MPC este insuficiența creșterii. Standardele WHO pentru creșterea optimală la copiii de 0–4 ani au fost adoptate în țările în curs de dezvoltare, respectiv în cele dezvoltate. Acestea au scopul de a reflecta creșterea optimă mai degrabă decât ordinul de creștere predominant în țările dezvoltate față de cele în curs de dezvoltare, din moment ce implică un curs normal al sarcinii și copii născuți de mame nefumătoare, relativ prospere, care și-au hrănit copiii aproape exclusiv sau dominant la sân în primele lor

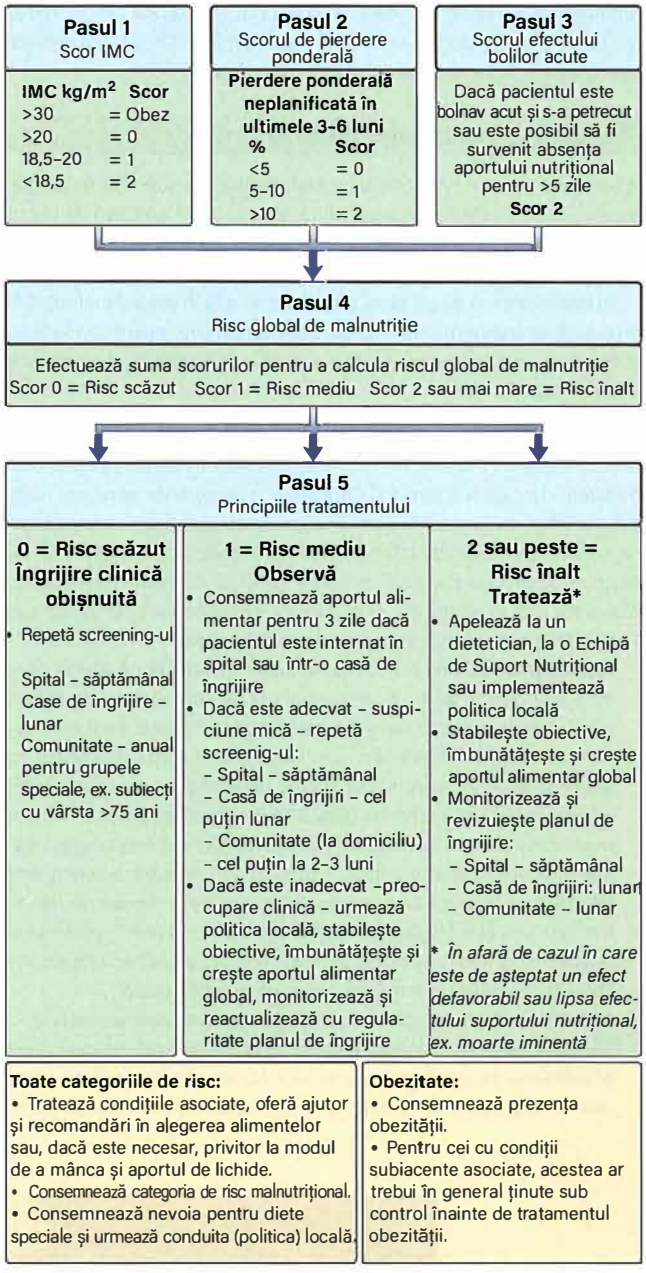


Fig. 33.5 Instrumentul pentru Screenig-ul Universal al Malnutriției (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST). IMC, indicele de masă corporală. *(Cu permisiunea Asociației Britanice de Nutriție Parenterală și Enterală (BAPEN, at: http://www.bapen.org.uk.)*

6 luni de viață. Principiile generale ale tratamentului MPC severe la copii sunt similare în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare, dar este nevoie de resurse pentru a asigura tratamentul corect al problemelor o dată ce ele au fost identificate (vezi p. 1236).

Tratament

Când malnutriția este evidentă, iar bolile asociate nu pot fi corectate imediat, sunt necesare unele forme de suport nutrițional (vezi de asemenea p. 1253). Nutriția trebuie asigurată enteral dacă tractul gastrointestinal funcționează adecvat. Acest lucru poate fi realizat cel mai ușor încurajând pacientul să mănânce mai frecvent și oferindu-i suplimente cu conținut înalt de calorii. Dacă acest lucru nu este posibil, poate fi

administrată intragastric o dietă lichidă, printr-un tub de calibru redus sau printr-o gastrostomie percutană endoscopică (GPE). Dacă ambele măsuri eșuează, se recurge la nutriția parenterală.

Țările în curs de dezvoltare

Uniunea Internațională a Științelor Nutriționale, cu suportul Asociației Internaționale de Pediatrie, a constituit în anul 2005 un Grup de Lucru la nivel Mondial pentru Malnutriție cu scopul de a asigura susținerea activă a unui sistem integrat de prevenție și de tratament al malnutriției.

În multe regiuni de pe glob, populația se află în pragul malnutriției din cauza sărăciei extreme. În plus, dacă survin evenimente ca seceta, războiul sau schimbările climatului politic, milioane de oameni vor suferi de foame.

Tablou clinic

Deși condițiile de bază ale MPC sunt aceleași în oricare parte a globului, indiferent de cauză, malnutriția rezultată în urma unor perioade lungi de înfometare cvasi-totală produce aspecte clinice unice în cazul copiilor, care nu sunt practic niciodată întâlnite în țările bogate. Termenul de „malnutriție protein-calorică" acoperă spectrul de manifestări clinice observate atât la adulți, cât și la copii. În cazul copiilor cu vârste sub 5 ani, MPC poate oferi următoarele aspecte clinice:

- ***Kwashiorkor*** survine în mod caracteristic în cazul copilului mic care este „dat deoparte" de la alimentația la sân de nașterea unui nou copil. Afecțiunea este frecvent precipitată de infecții cum sunt rujeola, malaria sau bolile diareice. Copilul este apatic și letargic cu anorexie severă. Se constată edeme generalizate cu pigmentarea și îngroșarea tegumentelor (**Fig. 33.6B**). Părul este uscat și rar și poate deveni de culoare roșcată sau galbenă. Abdomenul este destins din cauza hepatomegaliei sau/și ascitei. Albumina serică este întotdeauna scăzută. Cauza exactă a bolii nu este cunoscută, dar au fost propuse teorii legate de contribuția dietei (săracă în proteine și bogată în carbohidrați) și de alterările secundare acțiunii radicalilor liberi în condițiile unei apărări antioxidante inadecvate.
- ***Marasmul*** este forma de inaniție a copilăriei care este asociată cu o slăbire extremă. Copilul arată emaciat, fiind evidentă topirea musculară și pierderea țesutului gras al corpului. Nu se constată edeme. Părul este subțire (fin) și uscat (**Fig. 33.6A**). Copilul nu este atât de apatic sau anorexic cum se întâmplă în kwashiorkor. Diareea este frecvent prezentă, iar semnele unei infecții trebuie căutate cu multă atenție.

Clasificarea OMS a malnutriției severe (**Cadranul 33.9**) nu face distincție între kwashiorkor și marasm deoarece abordarea terapeutică este similară în ambele afecțiuni. Clasificarea OMS a denutriției cronice la copii se bazează pe scorurile de deviații standard (DS). Astfel, copiii cu un scor DS cuprins între -2 și -3 (valoare situată între scorurile DS de 3 și 2 sub mediană, corespunzând unei valori între percentilele 0,13 și 2,3) pot fi considerați ca având un risc moderat de denutriție ; dacă scorul DS este sub -3, există riscul de malnutriție severă. O valoare scăzută a greutății pentru lungime este o măsură a stării de slăbire (numită deficit ponderal când este patologică), iar o valoare scăzută a înălțimii pentru vârstă este o măsură a unei creșteri liniare mai reduse (numită retard de creștere staturală, când este patologică). Copiii care prezintă edeme și semne clinice de malnutriție severă sunt clasificați ca având malnutriție edematoasă.

Inaniția la adulți poate duce la pierdere din greutate extremă, în funcție de severitate și durata înfometării. Subiecții pot să își dorească mâncarea, sunt apatici și se plâng de frig și slăbiciune cu o pierdere evidentă din grăsimea subcutanată și topire musculară. Clasificarea OMS se bazează pe IMC, valoarea de sub 18,5 kg/m^2 indicând malnutriția (malnutriție severă dacă IMC <16,0 kg/m^2).

Adulții și copiii cu malnutriție severă sunt foarte susceptibili de a dezvolta infecții respiratorii și gastrointestinale, ceea ce conduce la creșterea mortalității în aceste grupuri.

Investigații

Nu sunt întotdeauna posibile, în anumite condiții, în țările în curs de dezvoltare.

- ***Examinările din sânge*** pot pune în evidență următoarele rezultate:
  - Anemia secundară deficitului de folat, fier și cupru este adesea prezentă, dar hematocritul poate fi avea valori fals ridicate din cauza deshidratării.
  - Eozinofilia sugerează infestația parazitară.
  - Tulburările electrolitice sunt obișnuite.
  - Paraziții malariei trebuie căutați.
  - Testarea pentru imunodeficiența umană (HIV) este obligatorie.
- ***Scaunele*** trebuie examinate pentru evidențierea unei eventuale parazitoze.

Fig. 33.6 Copii cu malnutriție severă. **(A)** Marasm. **(B)** Kwashiorkor. *(Prin bunăvoința dr. Paul Kelly.)*

- ***Examenul radiologic toracic*** poate evidenția tuberculoza, care este comună și ușor de omis dacă nu se efectuează această examinare.

Tratament

Tratamentul trebuie să includă aportul de proteine și suplimentele energetice (calorice), precum și controlul infecției. Abordarea terapeutică în cazul copiilor este descrisă mai jos. În mod obișnuit, adulții nu suferă asemenea malnutriții severe, dar principiile generale de tratament care trebuie respectate sunt aceleași.

Resuscitare și stabilizare

Copilul grav bolnav va necesita:

- corectarea anomaliilor hidrice și electrolitice, dacă este posibil cu evitarea terapiei parenterale (i.v.), din cauza pericolului supraîncărcării lichidiene
- tratamentul șocului

Cadranul 33.9 Clasificarea malnutriției infantile

	Malnutriție moderată	Malnutriție severă[a]
Edeme simetrice	Nu (absente)	Da: malnutriție edematoasă[b]
Scorul SD greutate pentru înălțime	de la -3 la -2 (70–79%)[c]	<−3 (<70%)[c] (slăbire severă)[d]
Scorul SD înălțime pentru vârstă	de la -3 la -2 (85–89%)[c]	<−3 (<85%)[c] (scădere severă a creșterii)

[a]Diagnosticele nu se exclud reciproc. [b]Clasificările mai vechi utilizează în loc de acesta termenii de kwashiorkor și kwashiorkor marasmic. [c]Procentajul valorii medii a Centrului Național pentru Statistici de Sănătate/referința OMS. [d]Poartă denumirea de marasm (fără edeme) în clasificarea Wellcome și gradul II în clasificarea Gomez.

Cadranul 33.10 Infecțiile întâlnite în malnutriția protein-calorică (MPC) în țările în curs de dezvoltare

- Diaree
  - Bacterii
  - Protozoare
  - Helminți
- Malarie
- Tuberculoză
- Infecție HIV
- Rujeolă
- Infecții respiratorii

- tratamentulhipoglicemiei(glicemie <3 mmol/L), a hipotermiei (reducerea pierderii de căldură și asigurarea unui supliment de căldură, dacă este nevoie) și al infecției (antibiotice) – acestea coexistând frecvent.

Soluția standard pentru hidratare orală recomandată de OMS are un conținut înalt de sodiu, respectiv scăzut de potasiu și nu este potrivită pentru copilul cu malnutriție severă. În locul acesteia este recomandată soluția de rehidratare pentru malnutriție (rehydratation solution for malnutrition, ReSoMal). Poate fi procurată din comerț, dar poate fi de asemenea produsă prin modificarea soluției standard a OMS pentru hidratare orală.

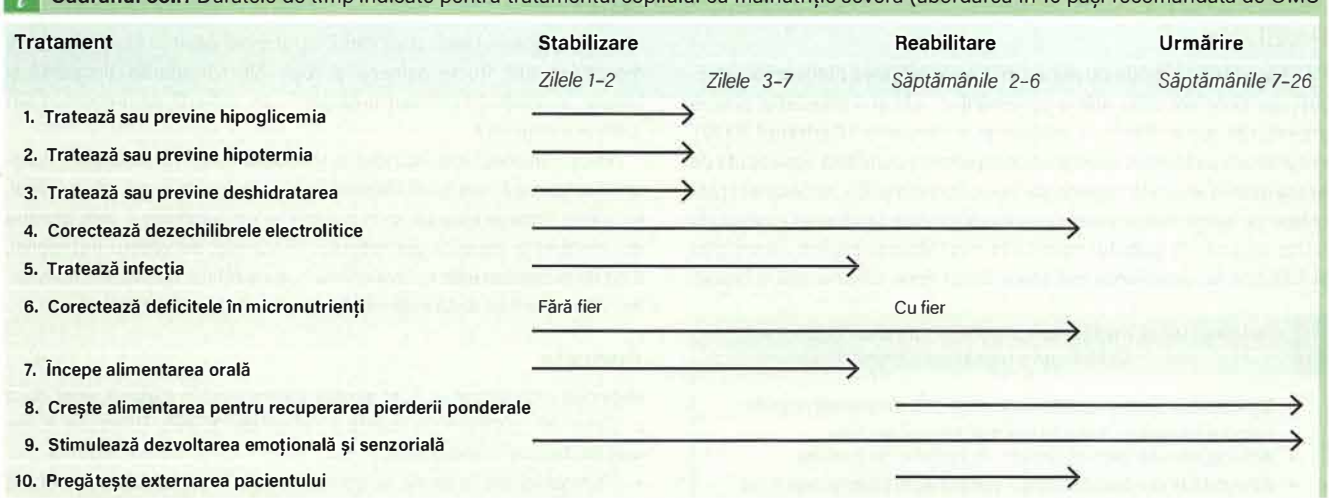
Infecțiile sunt obișnuite (**Cadranul 33.10**). Diareea este frecvent rezultatul suprapopulării bacteriene sau cu protozoare; metronidazolul este foarte eficient și este frecvent administrat de rutină. Parazitozele sunt, de asemenea, obișnuite și, cum în mod uzual nu există la îndemână facilități pentru examinarea scaunului, trebuie administrat mebendazol 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile. În regiunile cu risc înalt, se administrează antimalarice. Un studiu recent derulat în Malawi sugerează că adăugarea de antibiotice la regimurile terapeutice pentru malnutriție acută necomplicată severă la copiii cu vârsta sub 5 ani este asociată cu o îmbunătățire semnificativă a recuperării și a mortalității.

Se administrează, de asemenea, doze mari de ***vitamina A*** deoarece carența pentru această vitamină este obișnuită. După resuscitarea inițială sunt aplicate măsuri de stabilizare pentru următoarele câteva zile, așa cum se indică în **Cadranul 33.11**.

Realimentarea

Aceasta trebuie planificată cu grijă. În timpul tratamentului inițial a situației acute se administrează o dietă echilibrată cu proteine și calorii suficiente pentru a menține o stare stabilă. O creștere prea mare a aportului energetic poate conduce, la acești pacienți, la insuficiență cardiacă, colaps circulator și moarte (***sindromul realimentării***). Reintroducerea inițială a alimentației implică administrarea unor mese care au osmolaritate și conținut în lactoză scăzute. OMS recomandă 100 kcal/kg pe zi ; 1,0–1,5 g proteine/kg pe zi; și 130 mL lichide/kg pe zi (100 mL/kg pe zi dacă copilul are edeme marcate). Este de încercat de a administra mesele încet și frecvent (ex. la interval de 2 ore în zilele 1–2; la 3 ore în zilele 3–5 ; și la 4 ore interval în continuare), deși anorexia reprezintă adesea o problemă care poate fi exacerbată de hrănirea excesivă. Dacă se consideră necesar, lichidele și hrana pot fi administrate prin sondă naso-gastrică. În continuare, copilul este înțărcat în mod progresiv pentru a se hrăni per oral, mai întâi cu lichide și apoi cu

Cadranul 33.11 Duratele de timp indicate pentru tratamentul copilului cu malnutriție severă (abordarea în 10 pași recomandată de OMS



solide. Toți copiii sever malnutriți prezintă deficite pentru vitamine și minerale. Cu toate că anemia este obișnuită, OMS recomandă administrarea de fier numai după ce copilul dezvoltă un apetit bun și începe să câștige în greutate, ca o precauție față de eventualele sale efecte secundare nefavorabile, în timpul fazei acute a afecțiunii (fierul este un pro-oxidant). Copilul trebuie să primească zilnic suplimentări cu micronutriente pentru cel puțin 2 săptămâni. Acestea trebuie să includă suplimente cu multivitamine care conțin acid folic, zinc și cupru.

Reabilitarea

În mod gradat, pe măsură ce starea copilului se ameliorează, poate fi administrată o hrană cu conținut energetic mai înalt. În cursul reabilitării, câștigul în greutate este obținut prin furnizarea suplimentară de energie și proteine („ratraparea câștigului în greutate"). Copilul care a fost sever bolnav necesită o atenție constantă pe tot parcursul perioadei de convalescență, întrucât condițiile de acasă sunt frecvent precare și hrana ar putea fi refuzată. Stimularea senzorială și suportul emoțional reprezintă componente majore ale tratamentului, atât în perioada de stabilizare, cât și în cea de reabilitare. Tratamentul condițiilor infecțioase cronice asociate, așa cum este HIV, malaria și tuberculoza este, de asemenea, necesar.

Organizarea îngrijirilor

În unele regiuni ale globului unde malnutriția este larg răspândită, nu există suficiente spitale sau centre pentru alimentație terapeutică care să poată face față problemei; acest fapt scoate în evidență nevoia unor programe pentru pacienții ambulatori și bazate pe comunitate (*community-based*), cu toate că aceasta necesită investiții și timp pentru a atinge o capacitate deplină. Programele pot presupune utilizarea unor prânzuri terapeutice gata preparate și imediat consumabile, așa cum sunt pastele bogate energetic cu minerale și vitamine, fără nevoia de a le adăuga apă, care ar putea eventual contamina alimentul.

Prognostic

Copiii cu malnutriție extremă au o mortalitate de peste 50%. Printr-o îngrijire atentă, aceasta poate fi redusă semnificativ la mai puțin de 10%, în funcție de disponibilitatea facilităților și a personalului antrenat. Tratamentul bolilor asociate este esențial. Dezvoltarea creierului are loc în primii ani de viață, o perioadă în care MPC este frecvent întâlnită. Este evident că deteriorarea intelectuală și anomaliile comportamentale survin în cazul copiilor sever afectați. Creșterea fizică este, de asemenea, afectată. Probabil că ambele aceste efecte pot fi atenuate dacă este posibil de a se menține un standard de viață înalt cu o dietă bună, fără infecții, pentru o lungă perioadă de timp.

Profilaxie

Profilaxia MPC depinde nu numai de disponibilitatea nutrienților adecvați, dar și de educația atât a guvernanților, cât și a populației privind importanța alimentației de calitate și a vaccinării (**Cadranul 33.12**). Programele pe termen scurt sunt utile pentru a completa lipsa acută de hrană dintr-o anumită regiune dar sunt, de asemenea, necesare și programe de lungă durată care vizează ameliorarea producției agricole. În multe regiuni ale globului obiceiurile nesănătoase privind alimentația și infecțiile au prevalență mai mare decât lipsa propriu zisă a hranei.

i **Cadranul 33.12** Profilaxia malnutriției protein-calorice – GOBIF (un program prioritar OMS)

- Monitorizarea creșterii (Growth monitoring): OMS oferă mamei un grafic simplu al creșterii, pe care aceasta îl păstrează și îl utilizează
- Rehidratarea orală (Oral rehydration) – în special în caz de diaree
- Alimentația la sân (Breast-feeding) – completată cu alimente după 6 luni
- Imunizarea (Immunization): anti rujeolă, tetanos, pertussis, difterie, polio și tuberculoză (vezi, de asemenea, Cadranul 20.20)
- Planning familial (Family planning)

Oricum, supravegherea atentă este necesară pentru a evita perioadele de foamete.

Suplimentele alimentare (și vitaminele adiționale) trebuie administrate grupurilor de risc prin adăugarea în dietă a unor alimente cu conținut energetic înalt (ex. lapte praf, concentrate de carne). Sarcina și lactația sunt perioade cu necesități mari de substrat energetic, iar suplimentările vitaminice s-au dovedit utile.

Lecturi suplimentare

Black RE, Victora CG, Walker SP et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382:427–451.
Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev* 2012; 11:278–296.
Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013; 18:616–629.
Elia M. Multidisciplinary input is essential in the care of malnourished people. *Guidelines in Practice* 2013; 16:42–50.
Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. *Journal of eating disorders* 2015; 3:11.
Trehan I, Goldbach HS, Lacey N et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med* 2013; 368:425–435.
World Health Organization. *Guideline: Updates on the Management of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children*. WHO: Geneva; 2013.
Wright CM, Williams AF, Ellman D et al. Using the new UK-WHO growth charts. *Br Med J* 2010; 340:647–650 (charts and supporting materials: http://www.growthcharts.rcpch.ac.uk).

VITAMINELE

Carența de vitamine cauzată de aportul insuficient asociat MPC (**Cadranul 33.13**) este frecvent întâlnită în țările în curs de dezvoltare. Totuși, acest lucru nu este invariabil. De exemplu, carența de vitamina A nu se observă în Jamaica, dar este frecventă în MPC din Hyderabad, India. În Occident, carența de vitamine este mai rară, însă este proeminentă în grupurile specifice prezentate în **Cadranul 33.14**. Utilizarea pe scară largă a vitaminelor ca „tonice" nu este necesară. Toxicitatea cauzată de excesul de vitamine liposolubile este observată ocazional.

VITAMINE LIPOSOLUBILE

Vitamina A

Vitamina A (retinolul) face parte din familia retinoizilor și se găsește în alimente și în organism ca esteri combinați cu acizi grași cu lanț lung. Cea mai bogată sursă de vitamina A din hrană este ficatul, dar se găsește și în lapte, unt, brânză, gălbenușul de ou și uleiurile de pește. Retinolul sau carotenul este adăugat la margarină în Marea Britanie, precum și în alte țări.

Beta-carotenul este principalul carotenoid găsit în legumele verzi, morcovi și alte fructe galbene și roșii. Alți carotenoizi, licopenul și luteina, au probabil o importanță cantitativ scăzută ca precursori din dietă ai vitaminei A.

Beta-carotenul este scindat în mucoasa intestinală de către caroten dioxigenază, rezultând retinaldehidă, care poate fi redusă la retinol. În Marea Britanie între un sfert și o treime din vitamina A care provine din dietă este derivată din retinoizi. Din punct de vedere nutrițional, 6 μg de β-caroten este echivalent cu 1 μg de retinol preformat; activitatea vitaminei A în dietă este exprimata în echivalenți de retinol.

Funcție

Retinolul este stocat în ficat și este transportat în plasmă legat de o α-globulină, proteina de legare a retinolului (RBP). Vitamina A are mai multe roluri metabolice:

- Retinaldehida în forma sa *cis* se găsește în proteinele opsinei din bastonașele (rodopsina) și conurile (iodopsina) retinei (vezi p. 913). Sub acțiunea luminii retinaldehida se transformă în izomerul său

Cadranul 33.13 Vitaminele liposolubile și hidrosolubile: aportul de nutrienți de referință (RNI, reference nutrient intake) și aportul de nutrienți de referință mai scăzut (LRNI, lower reference nutrient intake) pentru bărbați cu vârsta cuprinsă între 19 și 50 de ani din Marea Britanie[a]

Vitamina	RNI/zi (suficient)	LRNI/zi (insuficient)	Manifestări clinice semnificative ale deficitului	Surse alimentare
Liposolubile				
A (retinol)	700 µg	300 µg	Xeroftalmie, nictalopie, keratomalacie, hiperkeratoză foliculară	Pește gras, ficat, produse lactate (carotenoide provitamina A – morcovi, zarzavaturi, legume verzi cu frunze, porumb, roșii)
D (colecalciferol)	Nu este necesar aport din dietă	10 µg (persoane care trăiesc mai mult in interior)	Rahitism, osteomalacie	Pește gras, cereale pentru micul dejun și margarină fortificate, ouă, lapte
K	(1 µg/kg corp; sigur și adecvat)[b]		Tulburări de coagulare	Zarzavaturi, legume verzi cu frunze, ficat, brânză, anumite fructe (kiwi, rubarbă)
E (α-tocoferol)	(15mg)[c]		Tulburări neurologice, ex. ataxie	Uleiuri vegetale (soia, ulei de palmier), grăsimi animale, nuci, semințe, legume, grâu germinat
Hidrosolubile				
B_1 (tiamina)	0,4 mg/1000 kcal[d]	0,23 mg/1000 kcal[d]	Beriberi, sindromul Wernicke–Korsakoff	O gamă largă de produse animale și vegetale. Cereale fortificate, făină și produse de panificație, cereale nerafinate, nuci, leguminoase, viscere
B_2 (riboflavina)	1,3 mg	0,8 mg	Stomatită angulară	Produse lactate (sursa principală), cereale, carne, pește, brocoli, spanac
Niacina	6,6 mg/1000 kcal	4,4 mg/1000 kcal	Pelagră	Carne, cereale
B_6 (piridoxina)	15 µg/g din proteinele din dietă	11 µg/g din proteinele din dietă	Polineuropatie	Carne, cereale
B_{12} (cobalamina)	1,5 µg	1,0 µg	Anemie megaloblastică, tulburări neurologice	Carne, cereale pentru micul dejun fortificate, ouă
Folat	200 µg	100 µg	Anemie megaloblastică	Distribuit pe scară largă în produsele alimentare de proveniență animală (în special ficat) și din plante (ex. legume)
C (acid ascorbic)	40 mg	10 mg	Scorbut	Legume proaspete, citrice, căpșuni, spanac, roșii

[a]Valorile variază în funcție de vârstă și sex. Pentru femei, valorile sunt în general aceleași sau mai scăzute decât pentru bărbați, cu excepția perioadei de sarcină și alăptare, atunci când sunt în general mai mari decât pentru bărbați. [b]Fără RNI. [c]Fără RNI oficial în Marea Britanie, deoarece cantitatea variază depinzând de conținutul de acizi grași polinesaturați din dietă; 15 mg este valoarea stabilită de Academia Națională de Științe, SUA. [d]Cerințele de tiamină sunt legate de metabolismul energetic.

Cadranul 33.14 Cauze ale carenței de vitamine în țările dezvoltate

Aport scăzut
- Dependența față de alcool: în principal vitaminele din grupul B (ex. tiamina)
- Bolile intestinului subțire: în principal folat, uneori și vitamine liposolubile
- Vegani: vitamina D (dacă nu există suficientă expunere la soare), vitamina B_{12}
- Vârstnici cu dietă săracăcioasă: în principal vitamina D (dacă nu există expunere la soare), folat
- Anorexia de orice cauză: în principal folat

Absorbție scăzută
- Boli cu interesare ileală/rezecția ileală: numai vitamina B_{12}
- Boli hepatice și ale tractului biliar: vitamine liposolubile
- Suprapopulare bacteriană intestinală: vitamina B_{12}
- Antibiotice orale: vitamina K

Altele
- Nutriție enterală sau parenterală pe termen lung: de obicei se administrează suplimente de vitamine
- Boli renale: vitamina D
- Antagoniști medicamentoși (ex. metotrexatul care interferează cu metabolismul folatului)

trans, iar acest lucru duce la modificări ale potențialelor de membrană care sunt transmise creierului.
- Retinolul și acidul retinoic sunt implicate în controlul proliferării și diferențierii celulare.
- Fosfatul de retinil este un co-factor în sinteza majorității glicoproteinelor care conțin manoză.

Cadranul 33.15 Clasificarea xeroftalmiei în funcție de semnele oculare

Semne oculare	Clasificare
Nictalopia	XN
Xeroza conjunctivei	XIA
Petele Bitot	X2
Xeroza corneană	X2
Ulcerație corneană/keratomalacia <1/3 suprafața corneană	X3A
Ulcerație corneană/keratomalacia >1/3 suprafața corneană	X3B
Cicatrice corneană	XS
Fundus xeroftalmic	XF

(După WHO/UNICEF/IVACG 1988.)

Carența de vitamina A

La nivel mondial, deficitul de vitamina A și xeroftalmia (vezi mai jos) sunt cauze majore de cecitate la copiii mici, în ciuda programelor intensive de prevenție.

Xeroftalmia a fost clasificată de OMS (**Cadranul 33.15**). Primul efect este adaptarea deficitară, urmată de nictalopie. Apare uscăciune și îngroșare a conjunctivei și a corneei (xeroftalmia apare ca urmare a keratinizării). Petele Bitot – plăci albe de celule epiteliale keratinizate – se găsesc pe conjunctiva copiilor mici cu carență de vitamina A. Aceste

Fig. 33.7 Carența de vitamina A. Cecitate și cicatrici corneene cauzate de carența de vitamina A. *(Prin bunăvoința dr. Ehrnstrom P. In: Bolognia J, Jorrizzo J, Rapini R (eds). Dermatology, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2008: Fig. 51.6.)*

pete pot fi observate și în absența carenței de vitamina A, posibil cauzate de lagoftalmie. În cele din urmă apare subțierea, ulcerația și dizolvarea (keratomalacia) corneei, suprainfecția este frecvent asociată, ambele fenomene ducând la cecitate (**Fig. 33.7**). În MPC, proteinele care leagă retinolul sunt scăzute, asemenea altor proteine din organism. Acest lucru sugerează carența de vitamina A chiar dacă depozitele din corp nu sunt neapărat reduse.

Vitamina A la copiii subnutriți

Suplimentarea cu vitamina A (doză unică orală de 60 mg palmitat de retinol) pare să îmbunătățească morbiditatea și mortalitatea din rujeolă. S-a sugerat, de asemenea, că același mod de suplimentare reduce morbiditatea și/sau mortalitatea din boli diareice și infecții respiratorii, precum și că îmbunătățește creșterea.

Diagnostic

În părțile lumii în care carența este frecventă, diagnosticul se pune pe baza caracterelor clinice, iar carența de vitamina A trebuie întotdeauna suspectată în prezența oricărui grad de malnutriție. Nivelul sanguin de vitamină A va fi de obicei scăzut, însă cel mai bun mod de a stabili diagnosticul este răspunsul favorabil la terapia de substituție.

Tratament

Tratamentul de urgență cu palmitat de retinol 30 mg pe cale orală trebuie administrat în două zile succesive. În prezența vărsăturilor și diareei, cele 30 mg de vitamina A se administrează intramuscular. Malnutriția asociată trebuie tratată, iar pentru suprainfecția bacteriană se administrează antibiotice. În cazurile grave se impune adresarea pacientului către oftalmolog pentru tratament de specialitate.

Profilaxie

Majoritatea dietelor occidentale conțin zilnic suficiente produse lactate și legume verzi, dar cu toate acestea în anumite țări unele produse alimentare se suplimentează cu vitamina A (de exemplu, margarina). Vitamina A nu este degradată prin gătit.

În unele țări în curs de dezvoltare, suplimente cu vitamina A sunt administrate în momentul vaccinării copilului împotriva rujeolei. O altă abordare este reprezentată de programele de fortificare a alimentelor. Educația populației este necesară și oamenii ar trebui încurajați să își cultive propriile legume. În mod special, femeile însărcinate și copiii ar trebui încurajați să mănânce legume verzi și fructe galbene.

Alte efecte ale vitaminei A

La o populație subnutrită cronic, suplimentarea maternă cu vitamina A înainte, în timpul și după sarcină poate îmbunătăți funcția pulmonară a copilului de la naștere până la vârsta de 9-13 ani. De asemenea, poate reduce mortalitatea maternă. Administrarea de vitamina A la copiii mici cu risc de carență reduce mortalitatea, însă într-o măsură mai mică decât se credea anterior. Efectul β-carotenului în bolile cardiovasculare, precum și în alte boli este prezentat mai jos în secțiunea intitulată „Antioxidanții din dietă" (vezi p. 1242). Acidul retinoic și unele retinoide sintetice sunt utilizate în dermatologie (a se vedea **Cadranul 20.9**).

Efecte adverse posibile

- ***Aportul crescut de vitamina A.*** Ingestia cronică de retinol poate provoca leziuni ale ficatului și oaselor, căderea părului, diplopie, vărsături, dureri de cap și alte anomalii. Dozele unice de 300 mg la adulți sau 100 mg la copii pot fi dăunătoare.
- ***Retinolul este teratogen.*** Incidența defectelor de naștere la sugari este mare la aporturi de vitamina A de >3 mg pe zi în timpul sarcinii. În Marea Britanie nu se recomandă consumul suplimentar de vitamina A sau de ficat în sarcină. Oricum însă, β-carotenul nu este toxic.

Vitamina D

Vitamina D este prezentată mai detaliat la paginile 483-444, unde sunt enumerate cele mai frecvente manifestări ale carenței (rahitismul și osteomalacia). Nivelul de vitamină D este evaluat prin măsurarea 25-hidroxi-vitaminei D în sânge. Receptorii pentru vitamina D sunt larg distribuiți în țesuturile umane, însă rolul lor în multe țesuturi non-musculoscheletale este încă slab înțeles. Status-ul nivelului de vitamina D a fost asociat unei palete largi de boli:

- afecțiuni cardiovasculare (cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială)
- afecțiuni respiratorii (infecții bronhopulmonare)
- afecțiuni renale (agravarea bolii renale)
- tulburări endocrine (diabet zaharat de tip 1 și 2)
- tulburări neuropsihice (depresie, deficit cognitiv)
- cancer (ex. prostată, sân, colon) și mortalitate din diverse cauze
- scleroză multiplă (vezi p. 864).

Prin urmare, s-a sugerat că vitamina D joacă un rol în sănătatea globală, nu doar în cea a sistemului musculoscheletal. Studiile privind relația dintre nivelurile serice scăzute de vitamina D (25-hidroxi-vitamina D) și riscul de apariție a afecțiunilor enumerate mai sus au dus la stabilirea a unor diferite valori de 25-hidroxi-vitamină D considerate optime. Acest lucru implică, de asemenea, că în boli diferite există cerințe diferite pentru vitamina D. Cu toate acestea, studiile randomizate controlate (SRC) pe tema suplimentării cu vitamina D nu au fost atât de promițătoare în evitarea unora dintre aceste afecțiuni. Concentrații reduse de vitamina D pot rezulta nu numai din lipsa de expunere la lumina soarelui și din o alimentație săracă, ci și din cauza inflamației, fumatului și obezității.

Vitamina K

Vitamina K se găsește sub formă de fitomenadionă (vitamina K1) în legumele verzi cu frunze, în produsele lactate și în uleiurile de rapiță și soia. Bacteriile intestinale pot sintetiza cealaltă formă majoră de vitamina K, menachinona (vitamina K_2), în ileonul terminal și colon. Vitamina K este absorbită din intestinul subțire superior, într-un mod similar cu alte substanțe liposolubile. O anumită cantitate de menachinonă trebuie de asemenea absorbită, deoarece aceasta este forma principală găsită în ficatul uman.

Funcţie

Vitamina K este un cofactor necesar nu numai pentru sintetizarea factorilor de coagulare a sângelui (II, VII, IX și X și a altor proteine implicate în coagulare), dar și a unor proteine necesare osteosintezei.

Vitamina K este un co-factor pentru carboxilarea post-translațională a reziduurilor de glutamat legat de proteine specifice în γ-carboxiglutamat (Gla). Reziduurile de Gla leagă ionii de calciu de matrițe fosfolipidice, acționând asupra factorilor II, VII, IX și X și proteinelor C și S pentru a putea avea loc coagularea.

Osteoblastele osoase conțin trei proteine dependente de vitamina K: osteocalcinul, proteina Gla matricială și proteina S. Aceste proteine au un rol în formarea matricei osoase. Osteocalcinul conține trei reziduuri de Gla care se leagă strâns de matricea hidroxiapatitei, în funcție de gradul de carboxilare; acest lucru duce la mineralizarea oaselor. Cu toate acestea, nu există dovezi convingătoare potrivit cărora carența sau antagonizarea vitaminei K afectează alte oase decât cele cu creștere rapidă.

Carența de vitamina K

Carența de vitamina K este responsabilă de sinteza necorespunzătoare a factorilor de coagulare, ceea ce duce la prelungirea timpului de protrombină și hemoragie. De asemenea, a fost legată de sănătatea oaselor, dar nu există dovezi care să sprijine utilizarea de rutină a vitaminei K în prevenția osteoporozei sau pentru reducerea riscului de fractură. Carența apare la nou-născuți, în icterul colestatic și în cazul utilizării de antagoniști ai vitaminei K.

Nou-născutul

La nou-născut, carența de vitamina K survine din cauza mai multor condiții:

- transfer placentar scăzut de vitamină K
- faptul că în laptele matern există o cantitate mică de vitamină K
- lipsa depozitelor hepatice de menachinonă (la nou-născut nu există bacterii intestinale).

Carența duce la boala hemoragică a nou-născutului, care poate fi prevenită prin administrare profilactică de vitamina K. Vitamina K (fitomenadionă 1 mg, i.m.) este administrată tuturor nou-născuților după ce riscurile au fost discutate cu părinții și s-a obținut consimțământul.

Icterul colestatic

Malabsorbția de vitamina K apare atunci când fluxul biliar este întrerupt, deoarece în acest caz nu sunt disponibile sărurile biliare pentru a-i facilita absorbția, iar timpul de protrombină se va prelungi. Acest lucru poate fi corectat prin administrarea intramusculară a 10 mg de fitomenadionă. (Rețineți că un timp crescut de protrombină cauzat de o boală hepatică fără colestază nu va răspunde la administrarea de vitamina K, în acest caz neexistând un deficit vitaminic propriu-zis, ci doar o funcție hepatică de proteosinteză precară.) La pacienții cu colestază cronică (ex. colangită biliară primitivă), se utilizează terapia orală cu preparate hidrosolubile, menadiol fosfat de sodiu 10 mg zilnic.

Antagoniști concomitenți ai vitaminei K

Anticoagulantele orale, cum ar fi warfarina, antagonizează vitamina K. Antibioticele interferează, de asemenea, cu sinteza bacteriană a vitaminei K.

Vitamina E

Vitamina E include opt compuși naturali care pot fi împărțiți în tocoferoli și tocotrienoli. Compusul cel mai activ și mai disponibil în alimente este izomerul natural d-d-α-tocoferolul (sau RRR-α-tocoferolul), care reprezintă 90% din vitamina E în corpul uman. Principalele surse sunt legumele și uleiurile din semințe, inclusiv soia, șofranul, floarea soarelui, cerealele și nucile. Produsele de origine animală sunt sărace în vitamina E. Vitamina E este absorbită împreună cu grăsimile și este transportată în sânge în mare parte prin intermediul LDL.

Necesarul de vitamină E al unui individ depinde de aportul de acizi grași polinesaturați (AGPN). Deoarece acesta variază semnificativ, în Marea Britanie nu există o recomandare pentru doza zilnică optimă. În SUA se recomandă o doză de aproximativ 7–10 mg/zi, însă dieta obișnuită conține o cantitate mult mai mare. În cazul unui exces de AGPN, este necesară o cantitate mai mare de vitamina E.

Funcţie

Activitatea biologică a vitaminei E rezultă în principal din proprietățile sale antioxidante. Vitamina E contribuie la stabilitatea membranelor biologice. Ea protejează structurile celulare împotriva degradării cauzate de acțiunea unor specii de oxigen extrem de reactive, între care peroxidul de hidrogen, superoxidul și alți radicali de oxigen. Vitamina E poate influența, de asemenea, proliferarea și creșterea celulară.

Carența de vitamină E

Primul efect demonstrat al carenței de vitamina E a fost anemia hemolitică, descrisă la prematuri. Formulele alimentare pentru sugari conțin acum vitamina E.

Carența este observată numai la copiii cu abetalipoproteinemie (vezi p. 1196) și la pacienții cu nutriție parenterală de lungă durată. Deficitul neurologic sever (ataxia) poate fi prevenit cu injecții de vitamina E.

Nivelurile plasmatice de α-tocoferol pot fi măsurate și trebuie ajustate în funcție de nivelul lipidelor plasmatice prin exprimarea valorii sub formă de miligrame per miligrame de lipide plasmatice.

Date epidemiologice și studii clinice

Animalele hrănite cu dietă aterogenă suplimentată cu α-tocoferol dezvoltă mult mai puține leziuni ateromatoase noi decât cele care au fost hrănite doar cu dietă aterogenă; de asemenea, se poate constata o regresie a leziunilor existente.

Există dovezi care susțin că aportul de vitamina E și nivelul de α-tocoferol din sânge reprezintă factori de risc independenți pentru apariția cardiopatiei ischemice la persoanele sănătoase, cu status nutrițional bun, care consumă o dietă occidentală. Acest lucru a fost observat prin comparația între diferite comunități, în cadrul studiului observațional al OMS „MONICA".

Studiile randomizate care au urmărit suplimentarea cu vitamina E au avut rezultate contradictorii, posibil din cauza unor factori precum durata prea scurtă a tratamentului, utilizarea dozelor suboptimale sau lipsa administrării concomitente de vitamina C. Există foarte puține studii care evaluează rolul vitaminei E în prevenirea bolilor vasculare periferice și a cancerului.

VITAMINE HIDROSOLUBILE

Vitaminele hidrosolubile sunt netoxice și relativ ieftine; prin urmare, ele pot fi administrate în cantități mari dacă este suspectată o carență. Cerințele zilnice de vitamine hidrosolubile sunt prezentate în **Cadranul 33.13**.

Tiamina (vitamina B1)

Funcţie

Difosfatul de tiamină, adesea numit pirofosfat de tiamină (PPT), este un co-factor esențial în special în metabolismul carbohidraților.

PPT este implicată în decarboxilarea oxidativă a acetil-coenzimei A (CoA) în mitocondrii. În formarea acetil CoA (din piruvat) și în ciclul

Krebs, este enzima cheie în decarboxilarea α-cetoglutaratului la succinil-CoA. PPT este, de asemenea, co-factor pentru transchetolază, o enzimă cheie în șuntul hexozo-monofosfat.

Tiamina se găsește în multe produse alimentare, inclusiv cereale, fasole și nuci, precum și în carnea de porc și de rață. În țările dezvoltate, vitamina B_1 este adesea adăugată în unele preparate alimentare (ex. în cereale). Necesarul alimentar (vezi **Cadranul 33.13**) depinde de aportul energetic, nevoia de vitamină B1 crescând dacă dieta este bogată în carbohidrați.

După absorbție, tiamina este prezentă în toate țesuturile corpului, însă majoritatea se regăsește în ficat. Depozitele sunt mici și semnele de carență se dezvoltă rapid în cazul unui aport inadecvat.

Nu există dovezi că un aport oral crescut este periculos, însă ataxia a fost semnalată după terapia parenterală cu doze mari.

Carența de tiamină

Carența de tiamină poate fi constatată:

- Ca boala beriberi, atunci când dieta se bazează în mare măsură pe orez alb.
- La pacienții dependenți de alcool care nu se alimentează aproape deloc.
- La pacienții cu deficiențe de alimentație (ex. neoplasm gastric), în hiperemeza gravidică severă, în anorexia nervoasă sau în situații de înfometare totală îndelungată la subiecți sănătoși (ex. posturi alimentare din motive politice). Poate să apară, de asemenea, la pacienții cărora li se administrează alimentație parenterală cu prea puțină sau fără tiamină, deoarece dozele mari de glucoză cresc necesarul de tiamină și pot precipita deficiența (ex. în timpul realimentării).

Beriberi

Această boală apare acum doar în cele mai sărace zone din Asia de Sud-Est. Poate fi prevenită prin consumul de orez integral sau prefiert sau prin fortificarea orezului cu tiamină. Prevenirea bolii beriberi se face printr-o creștere generală a consumului de alimente, astfel încât dieta de bază să fie variată și să includă leguminoase și legume care conțin o cantitate mare de tiamină. Există două tipuri clinice de beriberi care, în mod surprinzător, doar rareori apar împreună.

- ***Beriberi uscat*** se instalează insidios prin polineuropatie simetrică. Simptomele inițiale sunt senzația de greutate și rigiditatea membrelor inferioare urmate de slăbiciune și parestezii. Se pierde reflexul ahilean, iar în cele din urmă apar toate semnele de polineuropatie care pot intreresa trunchiul și brațele (vezi p. 891). Apare și afectarea cerebrală, producând tabloul clinic de sindrom Wernicke-Korsakoff (p. 891). În zonele endemice, simptome și semne ușoare pot fi prezente pentru ani de zile fără a afecta semnificativ pacientul.
- ***Beriberi umed*** cauzează edeme. Inițial acestea apar la nivelul membrelor inferioare, dar se pot generaliza, inclusiv cu apariția ascitei și a colecțiilor pleurale. Edemul periferic poate masca trăsăturile specifice pentru beriberi uscat.

Carența de tiamină afectează activitatea piruvat dehidrogenazei, ceea ce duce la acumularea de lactat și piruvat, producând vasodilatație periferică și, în cele din urma, edem. Apare și afectarea miocardică cu insuficiență cardiacă, determinând o creștere suplimentară a edemelor. Inițial extremitățile sunt calde, pulsul este amplu, accelerat si presiunea venoasă este crescută („stare de debit cardiac crescut"), însă în cele din urmă insuficiența cardiacă avansează și apar semne de debit cardiac scăzut. Electrocardiograma poate prezenta tulburări de conducere.

Beriberi infantil apare de obicei acut, la bebelușii alăptați la sân, în jurul vârstei de 3 luni. Mamele nu prezintă semne de deficiență de tiamină, dar probabil că depozitele lor sunt nule. Sugarul devine anorexic, dezvoltă edeme și prezintă un anumit grad de afonie. Apare tahicardie și tahipnee și, dacă nu se instituie tratamentul, decesul survine rapid.

Diagnostic

În zonele endemice, diagnosticul de beriberi trebuie întotdeauna avut în vedere (suspectat); în caz de suspiciune, se instituie tratamentul cu tiamină. Remisia rapidă a edemului după administrarea de tiamină (50 mg i.m.) tranșează diagnosticul. Trebuie luate în considerare și alte etiologii ale edemelor (ex. de origine renală sau hepatică), iar polineuropatia este nediferențiabilă față de cea de alte cauze. Diagnosticul este confirmat prin măsurarea concentrației serice de tiamină sau a activității transchetolazei din eritrocite folosind sânge proaspăt, heparinizat.

Tratament

Tiamina se administrează i.m. în doză de 50 mg timp de 3 zile, apoi pe cale orală în aceeași doză. Răspunsul la tratament în beriberi umed poate fi observat în câteva ore, oferind o îmbunătățire semnificativă rapidă, însă în beriberi uscat de multe ori ameliorarea se instalează lent. În majoritatea cazurilor se administrează toate vitaminele din grupul B din cauza carențelor multiple. Beriberi infantil se tratează prin administrarea de tiamină mamei, vitamina fiind apoi transmisă sugarului prin intermediul laptelui matern.

Carența de tiamină la persoanele dependente de alcool sau cu boli acute

În țările dezvoltate, persoanele dependente de alcool și cele cu boli acute severe care primesc perfuzii bogate în carbohidrați fără adaos de vitamine sunt singurele categorii mari de pacienți care suferă de carență de tiamină. Rar, acestea dezvoltă beriberi umed care trebuie diferențiat de cardiomiopatia alcoolică. Mai adesea, carența de tiamină se prezintă cu polineuropatie sau cu ***sindrom Wernicke-Korsakoff***.

Acest sindrom, care constă în demență, ataxie, respectiv oftalmoplegie și nistagmus variabile (vezi p. 891), apare acut și ar trebui suspectat la toți marii consumatori de alcool. Dacă este tratat prompt, este reversibil; dacă este neglijat, devine ireversibil. Este o cauză majoră a demenței în SUA.

Tratamentul de urgență se face cu tiamină 250 mg i.m. sau i.v., o dată pe zi, timp de 3 zile și este adesea combinat cu alte vitamine din complexul B. Poate să apară anafilaxie. Tiamina trebuie administrată întotdeauna înainte de orice perfuzie intravenoasă de glucoză.

Riboflavina

Riboflavina se găsește pe scară largă în toate celulele vegetale și animale. Surse bogate sunt produsele lactate, viscerele și legumele cu frunze. Riboflavina nu este alterată semnificativ prin gătit, dar este deteriorată de lumina soarelui. Este o flavoproteină, co-factor pentru multe reacții oxidative celulare.

Nu există o carență definită, deși multe comunități au un aport dietetic scăzut. Studiile efectuate pe voluntari care au avut o dietă săracă în riboflavină au evidențiat:

- stomatită sau cheilită angulară (apariția de fisuri la comisurile labiale bucale)
- glosită (limbă roșie și inflamată)
- dermatită seboreică, care implică în special fața (în jurul nasului) și scrotul sau vulva.

De asemenea, a fost descrisă conjunctivita cu vascularizarea corneei și opacitatea cristalinului Este probabil, însă, că multe dintre manifestările de mai sus se datorează carențelor multiple, nu doar a celei de riboflavină.

Administrarea de riboflavină 5 mg zilnic se face de obicei sub formă de complex vitaminic B și poate fi încercată pentru afecțiunile de mai sus.

Niacina

Acesta este numele generic pentru cele două forme chimice, acidul nicotinic și nicotinamida. Nicotinamida se găsește în cele două nucleotide piridinice, nicotinamid adenin dinucleotida (NAD) și nicotinamid adenin dinucleotid fosfatul (NADP). Ambele acționează ca receptori de hidrogen în multiple reacții oxidative, iar în formele lor reduse (NADH și NADPH) acționează ca donatori de hidrogen în reacțiile de reducere. Multe etape oxidative din producerea de energie necesită NAD și NADP.

Niacina se găsește în multe produse alimentare, inclusiv plante, carne (în special viscere) și pește. Niacina se pierde atunci când tărâțele sunt eliminate din cereale, dar în multe țări este adăugată în cerealele procesate și pâinea albă.

Niacina poate fi sintetizată la om din triptofan, 60 mg de triptofan fiind transformați în 1 mg de niacină. Cantitatea de niacină din alimente este calculată ca „echivalent de niacină", care este egal cu cantitatea de niacină plus 1/60 din conținutul de triptofan. Ouăle și brânza conțin triptofan.

Kynureninaza și kynurenin hidroxilaza, enzime cheie în conversia triptofanului în acid nicotinic, sunt dependente atât de B_6, cât și de riboflavină, iar deficiența acestor vitamine B poate produce pelagra.

Pelagra

Deși rară, se întâlnește la persoanele care mănâncă aproape exclusiv porumb: ex. în anumite regiuni din Africa. Porumbul conține niacină sub formă de niacitină, forma legată a niacinei, care nu poate fi hidrolizată de enzimele intestinale și, în consecință, este inactivă biologic și care are un conținut scăzut de triptofan. În America Centrală, pelagra a fost întotdeauna rară, deoarece porumbul (folosit pentru gătirea tortillas) este înmuiat peste noapte în hidroxid de calciu, care eliberează niacină. Multe dintre manifestările pelagrei (**Fig. 33.8**) pot fi explicate doar prin carența de niacină, însă unele se datorează mai probabil carențelor multiple, inclusiv cele proteice și cele ale altor vitamine.

Tablou clinic

Manifestările caracteristice sunt dermatita, diareea și demența. Deși aceasta este o triadă ușor de memorat, nu toate caracteristicile sunt întotdeauna prezente, iar tulburările mentale nu reprezintă o demență reală.

Fig. 33.8 Pelagra. Hiperpigmentare cu descuamarea suprafețelor dorsale ale mâinilor și antebrațelor. *(Din Bolognia JL, Jorrizzo JL, Schaffer JV (eds). Dermatology, 3rd edn. St Louis: Mosby; 2012, cu permisiune.)*

- ***Dermatita.*** În zonele pielii expuse la lumina soarelui apare inițial roșeață, urmată de fisuri și, ocazional, ulcerații. Apare îngroșare cronică, xeroză și hiperpigmentare. Leziunile sunt întotdeauna simetrice și afectează adesea suprafețele dorsale ale mâinilor. Pielea perianală și vulva sunt frecvent implicate. Denumirea dată leziunilor pielii din jurul gâtului este cel de „colierul lui Casal" și este localizat în această zonă expusă la soare și neacoperită de haine.
- ***Diareea.*** Aceasta este adesea întâlnită, dar uneori poate apărea și constipația. Alte manifestări gastrointestinale includ glosita dureroasă și cheilita angulară. Apar infecții recurente ale cavității bucale.
- ***Demența.*** Aceasta apare în boala cronică. În cazurile mai ușoare, există simptome de depresie, apatie și, uneori, tulburări de gândire. Frecvent apare tremor și encefalopatie. În cazurile mai severe pot să apară halucinații și psihoză acută.

Pelagra poate apărea și în următoarele alte circumstanțe:

- ***Terapia cu izoniazidă.*** Aceasta poate duce la un deficit de vitamină B_6, care este necesară pentru sinteza nicotinamidei din triptofan. În prezent, vitamina B_6 este administrată concomitent cu izoniazida.
- ***Boala Hartnup***, o eroare înnăscută rară în care aminoacizii esențiali, inclusiv triptofanul, nu sunt absorbiți din intestin. Acest aminoacid se pierde și prin urină.
- ***Malabsorbție generalizată*** (rară).
- ***Pacienții dependenți de alcool***, care mănâncă puțin.
- ***Dietele sever hipoproteice***
- ***Sindromul carcinoid și feocromocitoamele.*** În aceste tulburări, metabolismul triptofanului este deviat de la formarea nicotinamidei pentru a forma amine.

Diagnostic și tratament

În zonele endemice, diagnosticul și tratamentul se bazează pe caracterele clinice, dar având în vedere că și alte carențe de vitamine pot produce modificări similare (ex. cheilita angulară). Se administrează nicotinamidă (aproximativ 300 mg zilnic pe cale orală), cu o doză de întreținere de 50 mg pe zi ce produce o ameliorare semnificativă la nivelul pielii și a diareei. Mai adesea, însă, se administrează un complex de vitamine B, deoarece și alte carențe sunt frecvent prezente.

Creșterea conținutului de proteine din dietă, precum și tratamentul malnutriției și a altor deficiențe vitaminice sunt esențiale.

Vitamina B_6

Vitamina B_6 există sub formă de piridoxină, piridoxal și piridoxamină și se găsește pe scară largă în produsele alimentare vegetale și animale. Piridoxal-fosfatul este co-factor în metabolismul multor aminoacizi. Deficitul dietetic este extrem de rar. Unele medicamente (ex. izoniazida, hidralazina și penicilamina) interacționează cu piridoxal-fosfatul producând deficit de B_6. Polineuropatia care se poate instala după izoniazidă răspunde, de obicei, la administrarea de vitamină B_6.

Anemia sideroblastică poate răspunde, de asemenea, la vitamina B_6 (vezi p. 332).

După doze mari (>200 mg) administrate pentru mai multe luni poate apărea o polineuropatie.

Biotina și acidul pantotenic

Biotina este implicată într-o serie de reacții de carboxilare. Este prezentă în multe produse alimentare, iar necesarul alimentar este mic. Carența este extrem de rară și se limitează la puținele persoane care consumă ouă crude, acestea conținând un antagonist (avidină) de biotină. A fost, de asemenea, raportată la pacienții care primesc nutriție parenterală pe

termen lung, fără cantități adecvate de biotină. Provoacă o dermatită care răspunde la înlocuitori ai biotinei.

Acidul pantotenic este regăsit pe scară largă în toate alimentele, iar deficitul la om nu a fost descris.

Vitamina C

Acidul ascorbic este un agent cu efect reducător puternic care controlează potențialul redox din celule. Este implicat în hidroxilarea prolinei la hidroxiprolină, care este necesară pentru formarea colagenului. Insuficiența acestei căi biochimice în deficitul de vitamina C cauzează, practic, toate efectele clinice observate.

Oamenii, împreună cu alte câteva animale (ex. primatele și cobaii), au o particularitate neobișnuită prin faptul că nu pot sintetiza acid ascorbic din glucoză.

Vitamina C este prezentă în toate fructele și legumele proaspete. Din păcate, acidul ascorbic este ușor pierdut din legume atunci când sunt introduse în apă și este oxidat la acid dehidro-ascorbic în timpul gătitului sau expunerii la cupru sau alcaline. Cartofii sunt o sursă bună de vitamină C deoarece sunt consumați pe scară largă, însă vitamina se pierde prin depozitare.

S-a sugerat că acidul ascorbic în doză mare (1–2 g pe zi) va putea preveni răceala comună. Deși există un oarecare suport științific pentru acest lucru, studiile clinice nu au arătat niciun efect semnificativ. Suplimentele de vitamina C au fost, de asemenea, recomandate pentru a preveni ateroscleroza și cancerul, dar, din nou, nu s-a putut demonstra un beneficiu clar.

Deficitul de vitamina C este întâlnit mai ales la sugarii alimentați cu lapte fiert și la persoanele care nu consumă legume, cum ar fi cele care consumă diete bazate doar pe orez.

Scorbutul

La adulți, simptomele precoce ale deficitului de vitamină C pot fi nespecifice, cu slăbiciune și dureri musculare. Alte manifestări sunt prezentate în **Cadranul 33.16**. Apar hemoragii perifoliculare și fire de păr răsucite în tirbușon (**Fig. 33.9**). În scorbutul infantil, apare iritabilitate, dureri la nivelul membrelor inferioare, anemie și hemoragii subperiostale, în mod particular la extremitățile oaselor lungi.

Cadranul 33.16 Caracterele clinice ale deficitului de vitamina C (scorbutul)

- Keratoza foliculilor piloși cu fire de păr „în tirbușon"
- Hemoragii perifoliculare
- Gingii tumefiate, spongioase, hemoragice, cu infecție supraadăugată, mobilitate dentară crescută și pierderi dentare
- Echimoze spontane
- Hemoragii spontane
- Anemie
- Vindecare deficitară a rănilor

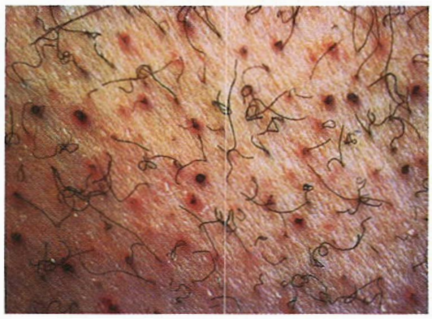


Fig. 33.9 Scorbut. Fire de păr „în tirbușon" și hemoragii perifoliculare la nivelul membrului inferior. *(Din Bolognia JL, Jorrizzo JL, Schaffer JV (eds). Dermatology, 3rd edn. St Louis: Mosby; 2012, cu permisiune.)*

Diagnostic

Anemia este de obicei hipocromă dar, ocazional, poate să apară anemie normocromă sau megaloblastică. Tipul de anemie depinde dacă există deficit de fier (din cauza scăderii absorbției sau secundară unei hemoragii) sau deficit de folat (folatul se găsește în mare parte în legumele verzi).

În deficitul manifest acidul ascorbic plasmatic este foarte scăzut, iar un nivel de vitamină C sub 11 μmol/L (0,2 mg/100 mL) este diagnostic. Stratul leucocito-plachetar (strat tampon) din sângele centrifugat corespunde concentrațiilor de vitamina C din alte țesuturi. Nivelul normal de ascorbat leucocitar este de 1,1–2,8 pmol/10^6 celule.

Tratament

Inițial, se administrează zilnic 250 mg de acid ascorbic și se recomandă pacienților să mănânce fructe și legume proaspete. Ulterior, 40 mg zilnic vor menține o rezervă de aproximativ 900 mg (5,1 mmol).

Profilaxie

Bebelușilor alimentați cu biberonul trebuie să li se administreze suc de portocale. Aportul necesar sugarilor alăptați la sân depinde de dieta mamei. La vârstnici, consumul de fructe și legume este cel mai bun mod de a evita scorbutul. Este necesară supravegherea atentă a persoanelor în vârstă, în special a celor care trăiesc singure. Suplimentele de acid ascorbic ar trebui să fie necesare doar ocazional.

Vitamina B_{12} și folatul

Acestea sunt descrise la pagina 334, iar cerințele zilnice sunt prezentate în **Cadranul 33.13**.

Folatul

În multe țări dezvoltate, până la 15% din populație prezintă o carență parțială de 5,10-metilen tetrahidrofolat reductază, o enzimă cheie pentru metabolizarea folatului. Aceasta se datorează unei mutații punctiforme și este asociată cu o creștere a defectelor de tub neural și a hiperhomocisteinemiei, care a fost legată de boli cardiovasculare. Autoanticorpi împotriva receptorilor de folat au fost găsiți în serul femeilor care au avut o sarcină complicată cu defecte fetale ale tubului neural. Cu toate acestea, rolul în patogeneză nu este clar.

În SUA și încă alte câteva țări, cerealele alimentare sunt fortificate cu acid folic 1,4 mg/kg de cereale pentru a crește aportul zilnic de folat.

ANTIOXIDANȚII DIN DIETĂ

Radicalii liberi sunt generați în timpul proceselor inflamatorii, radioterapiei, fumatului și în cursul unei game largi de boli. Aceștia pot provoca leziuni necontrolate ale mai multor componente celulare, dintre care cele mai sensibile sunt lipidele nesaturate, proteinele și ADN-ul. De asemenea, perturbă procesul normal de replicare. Au fost implicați în apariția unui număr mare de boli, inclusiv neoplazii, boli inflamatorii și traumatice acute, boli cardiovasculare, afecțiuni neurodegenerative (ex. boala Alzheimer), degenerescență maculară senilă și cataractă. Apărarea împotriva efectelor nedorite ale radicalilor liberi este asigurată de către enzimele antioxidante (ex. catalaza, superoxid dismutaza) și antioxidanți, care pot fi endogeni (ex. glutation) sau exogeni (ex. vitaminele C și E, carotenoizi). O posibilă

legătură cauzală între lipsa antioxidanților și bolile cardiovasculare a apărut în urma studiilor epidemiologice, deși mai multe trialuri randomizate nu au reușit să confirme acest lucru.

Epidemiologie

Aportul din dietă

- Un aport ridicat de fructe și legume a fost asociat unui risc redus de boli cardiace și cerebrovasculare, precum și a morbidității și mortalității cardiovasculare globale.
- Un aport ridicat de nuci (bogate în vitamina E), dar și alte componente ale dietei, cum sunt vinul roșu, ceapa și merele (bogate în flavonoide), care sunt consumatori puternici de radicali liberi a fost, de asemenea, legat de un risc redus pentru boli cardiovasculare.
- Variația sezonieră a bolilor cardiovasculare, a căror incidență este mai mare în timpul iernii, a fost legată de scăderea aportului de fructe și legume proaspete în acea perioadă a anului.
- Declinul bolilor cardiovasculare în SUA începând cu anii 1950 a fost asociat cu o creștere simultană a aportului de fructe și legume proaspete.

Statusul substanțelor nutritive antioxidante

S-a raportat că nivelul de nutrienți antioxidanți din circulație este invers proportional cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, extinderea aterosclerozei (evaluată prin ecografie intra-arterială) și semnele clinice ale cardiopatiei ischemice. S-a raportat că conținutul tisular de licopen, un marker al aportului de legume, este scăzut la pacienții cu infarct miocardic.

Antioxidanții, în special vitamina E, s-au dovedit a preveni apariția și progresiunea bolii aterosclerotice la animale. De asemenea, reduc oxidarea LDL în peretele arterial *in vitro*. Oxidarea LDL este un eveniment promotor în procesul aterosclerotic (vezi p. 1079). Cu toate acestea, studiile epidemiologice arată că există mai degrabă o asociere decât o legătură cauzală și, în consecință, ar fi necesare trialuri randomizate largi care compară grupurile tratate cu antioxidanți cu grupuri de control.

Rezultatele ***trialurilor clinice*** (vezi și p. 72) au fost evaluate printr-o serie de review-uri sistematice și meta-analize.

- Pentru ***profilaxia primară sau secundară*** a bolilor cardiovasculare, administrarea de β-caroten, α-tocoferol (vitamina E) și acid ascorbic (vitamina C) nu a demonstrat niciun beneficiu semnificativ.
- Vitamina E sau β-carotenul administrate, de exemplu, în accidente vasculare cerebrale și infarct miocardic fatal/non-fatal nu au adus beneficii.
- Există date care arată că la persoanele sănătoase care primesc caroten și α-tocoferol crește riscul de hemoragie intracerebrală și subarahnoidiană.
- O meta-analiză a demonstrat că există un risc global mic, dar totuși semnificativ, de moarte de cauză cardiovasculară și mortalitate generală la indivizii tratați cu β-caroten (în comparație cu grupul de control).
- Există un risc crescut de a dezvolta cancer pulmonar atunci când se administrează doze mari de β-caroten la marii fumători.
- Deși s-a propus administrarea de substanțe nutritive antioxidante într-o gamă largă de boli acute (ex. boli critice, pancreatită) și cronice, dovezile obținute din trialurile randomizate nu sunt suficient de puternice.
- În unele cazuri, s-a demonstrat îmbunătățirea indicilor de deteriorare cauzată de radicalii liberi (ex. în afecțiuni inflamatorii acute), dar cu puține dovezi al unui beneficiu clinic.

Studiile epidemiologice sunt, de asemenea, neclare din cauza variabilelor asociate, cum ar fi consumul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi sau efectuarea unor activități fizice mai intense. Acestea din urmă pot fi mai importante în relația cauzală decât aportul de antioxidanți. Dietele bogate în fructe și legume proaspete conțin o serie de antioxidanți care nu au fost testați în studiile clinice. Prin urmare, sunt așteptate rezultatele trialurilor clinice randomizate care evaluează diferite combinații și doze de substanțe nutritive antioxidante. Între timp, politica de încurajare a unui stil de viață „sănătos", care include o activitate fizică regulată și o dietă variată, bogată în fructe și legume proaspete și nuci este încă recomandată atât pentru populația generală, cât și pentru cei cu risc cardiovascular.

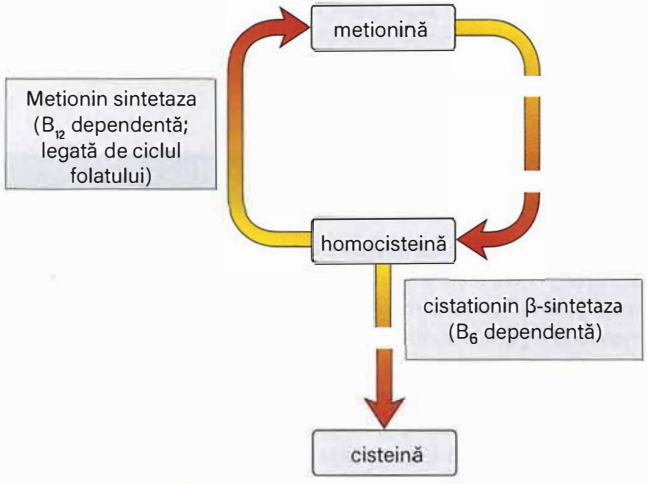


Fig. 33.10 Metabolismul homocisteinei.

HOMOCISTEINA, BOLILE CARDIOVASCULARE ȘI VITAMINELE DIN GRUPUL B

Concentrația plasmatică a aminoacidului homocisteină este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare. O concentrație mare este legată de boala cardiacă ischemică, accidentele vasculare cerebrale, tromboze, embolia pulmonară, stenoza arterelor coronare și insuficiența cardiacă. Puterea acestei relații este similară cu cea legată de fumat sau hiperlipidemie.

Mecanismele propuse, bazate pe dovezi experimentale, prin care homocisteina afectează în mod negativ funcția vasculară, includ:

- efectele nocive directe ale homocisteinei asupra celulelor endoteliale vasculare
- creșterea rigidității vasculare
- creșterea statusului protrombotic.

Homocisteina nu se găsește în alimente, ci rezultă din metabolismul intern și depinde de acidul folic, vitamina B_{12} și piridoxină (vitamina B_6) (**Fig. 33.10**). Carența uneia sau mai multora dintre aceste vitamine este frecventă la vârstnici, ceea ce ar crește concentrația de homocisteină. Dacă o concentrație crescută de homocisteină este legată cauzal de bolile cardiovasculare, atunci ar trebui să fie posibilă scăderea riscului prin administrarea uneia sau mai multor vitamine pentru a reduce concentrația de homocisteină. Cu toate acestea, mai multe studii sugerează că scăderea concentrațiilor de homocisteină în acest mod nu reduce riscul de boli cardiovasculare.

Lecturi suplimentare

Awasthi S, Peto R, Read S et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. *Lancet* 2013; 381:1469–1477.

Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington DC: National Academies Press; 2000.

Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2013; 1:CD006612.
Welsh P, Sattar N. Vitamin D and chronic disease prevention. *Br Med J* 2014; 348:g228.

MINERALELE

O serie de minerale s-au dovedit a fi esențiale la animale și un număr din ce în ce mai mare de sindroame asociate deficitului de minerale sunt recunoscute la oameni. Alimentația parenterală totală pe termen lung a permis studierea deficitelor oligoelementelor în condiții controlate; în consecință, în prezent oligoelementele sunt incluse întotdeauna în regimurile de nutriție parenterală pe termen lung. Este foarte probabil ca deficitul de oligoelemente să fie, de asemenea, o asociere frecventă în toate tipurile de malnutriție protein-energetică (MPE), dar acest lucru este dificil de studiat din cauza deficiențelor multiple. Sodiul, potasiul, magneziul și clorul sunt discutate în Capitolul 9. Valorile aportului nutrițional de referință (RNI, Reference nutrient intake) sunt prezentate în **Cadranul 33.17**. Totuși, în contextul unei boli, necesarul de nutrienți specifici poate crește (ex. necesarul de potasiu, sodiu, magneziu și zinc la pacienții cu diaree persistentă sau alte pierderi de lichide gastro-intestinale) sau pot scădea (ex. necesarul de fosfat, potasiu și sodiu în boala renală cronică).

Fierul

Deficitul de fier (vezi și p. 330) este frecvent la nivel mondial, afectând atât țările în curs de dezvoltare, cât și țările dezvoltate. Predomină în special la femeile de vârstă reproductivă. Supraîncărcarea cu fier de origine alimentară a fost observată la bărbații din Africa de Sud care gătesc și prepară hrana în vase de fier.

Cuprul

Deficitul de cupru

Sindromul Menkes (sindromul părului de oțel) este o afecțiune rară cauzată de malabsorbția cuprului. Gena sindromului Menkes (*ATP7A*) codifică o ATPază care transportă cupru și are o omologie cu gena bolii Wilson. Sugarii cu această anomalie recesivă legată de sex prezintă întârziere în creștere, retard mental, leziuni osoase și păr fragil. De asemenea, apar anemia și neutropenia. Această afecțiune, care servește ca model pentru deficitul de cupru, susține ideea că unele dintre caracteristicile clinice observate în MPE se datorează deficitului de cupru. Laptele matern și de vacă au un conținut scăzut de cupru, iar suplimentarea este uneori necesară atunci când se tratează MPE.

Toxicitatea cuprului

Aceasta apare în boala lui Wilson; vezi pagina 862.

Zincul

Zincul este implicat în multe căi metabolice, adesea acționând ca și coenzimă; este esențial pentru sinteza ARN-ului și ADN-ului. La copiii mici din țările în curs de dezvoltare, mortalitatea atribuită deficitului de zinc este mai mică decât se considera anterior. Într-un studiu s-au constatat îmbunătățiri semnificative atunci când a fost furnizat zinc suplimentar asociat cu mai mulți alți micronutrienți.

Cadranul 33.17 Valoarea aportului nutrițional de referință (RNI, reference nutrient intake) zilnic pentru câteva elemente

Element	RNI zilnic	Surse alimentare
Sodiu	1,6 g (70 mmol)	În principal în alimente procesate (ex. produse din carne, pâine și cereale), dar contribuie și sarea adăugată
Clor	2,5 g (70 mmol)	Idem sodiu
Potasiu	3,5 g (90 mmol)	Legume, fructe, sucuri, carne și lapte
Calciu	700 mg (17.5 mmol)[a]	În multe produse alimentare; două treimi din aport provin din lapte și produse lactate și doar 5% din legume[b]
Fosfat	550 mg (17,5 mmol)	Toate alimentele naturale, ex. lapte, carne, pâine, cereale
Magneziu	300 mg (12,3 mmol) la bărbați 270 mg (10,9 mmol) la femei	Lapte, pâine, produse din cereale, cartofi și alte legume
Fier	160 µmol (8,7 mg) la bărbați 260 µmol (14,8 mg) la femei	Carne, pâine, făină, produse din cereale, cartofi și legume
Cupru	1,2 mg (19 µmol)	Pește, leguminoase, cereale și nuci
Zinc	9,5 mg (145 µmol) la bărbați 7 mg (110 µmol) la femei	Disponibil pe scară largă în mâncare
Iod	140 µg (1.1 µmol)	Lapte, carne și fructe de mare
Fluor	None	Există puțin fluor în alimente, cu excepția peștilor de mare și ceaiului (ceaiul asigură 70% din aportul zilnic)
Seleniu	75 µg (0,9 µmol) la bărbați 60 µg (0,8 µmol) la femei	Cereale, pește, carne, brânză, ouă, lapte

[a]Valoare în Marea Britanie; o valoare substanțial mai mare este recomandată în SUA.
[b]În Marea Britanie, majoritatea făinii este fortificată.

Deficitul de zinc

Acrodermatita enteropatică este o afecțiune ereditară cauzată de malabsorbția zincului. Sugarii dezvoltă retard de creștere, diaree severă, căderea părului și o erupție cutanată, care poate apărea oriunde pe corp, dar se localizează cel mai adesea în jurul gurii, organelor genitale și mâinilor (o erupție similară apare la adulții care suferă de deficit de zinc din alte cauze; vezi mai jos). Se asociază, de asemenea, cu infecții cu *Candida* și bacteriene (**Fig. 33.11**). Această afecțiune oferă un model de studiu al deficitului de zinc. Suplimentarea cu zinc are ca rezultat o vindecare completă. Deficitul de zinc joacă probabil și un rol în MPE și în multe boli la copiii din țările în curs de dezvoltare. S-a demonstrat că suplimentarea cu zinc a avut unele beneficii, de exemplu, în prevenirea bolilor diareice și a infecțiilor respiratorii acute; de asemenea, îmbunătățește creșterea.

S-a dovedit că nivelul de zinc a fost scăzut la unii pacienți cu malabsorbție sau afecțiuni cutanate și la pacienții cu imunodeficiență dobândită (SIDA), dar rolul său exact în aceste situații este disputat. Zincul are toxicitate scăzută, dar nivelurile ridicate de zinc din apa

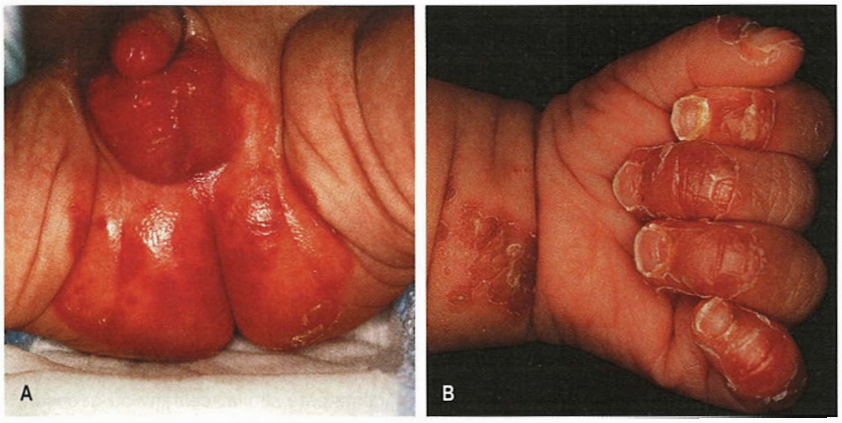


Fig. 33.11 Deficit de zinc (genetic). **(A)** Eritem și eroziuni. **(B)** Cruste și descuamare. *(Din Bolognia JL, Jorrizzo JL, Schaffer JV (eds). Dermatology, 3rd edn. St Louis: Mosby; 2012, cu permisiune.)*

stocată în containerele galvanizate interferă cu absorbția fierului și a cuprului. În schimb, administrarea de cupru sau fier pentru tratarea deficitelor, cum ar fi anemia cu deficit de fier, poate precipita deficitul de zinc. Vindecarea rănilor este afectată de deficiență moderată de zinc și este ameliorată prin suplimentare de zinc. Gustul și mirosul alterat, căderea părului și orbirea nocturnă sunt, de asemenea, caracteristici ale deficitului sever de zinc.

Iodul

Iodul există în produsele alimentare sub formă de ioduri anorganice, care sunt absorbite eficient. Iodul este un component al hormonilor tiroidieni (vezi **Cadranul 21.25**).

Deficitul de iod

Multe zone din întreaga lume nu au iod în sol și, prin urmare, deficitul de iod, care afectează dezvoltarea creierului, este o prioritate a OMS. Două miliarde de oameni din întreaga lume (o treime dintre ei sunt copii) au un aport insuficient de iod. Gușa endemică (**Fig. 33.12**) apare în zonele izolate în care aportul zilnic este sub 70 µg, iar în acele zone, 1–5% dintre sugari se nasc cu hipotiroidism congenital (cu retard fizic sever, dificultăți de învățare și gușă). În aceste zone, uleiul iodat trebuie administrat intramuscular la toate femeile aflate la vârsta reproductivă, la fiecare 3–5 ani. Iodizarea sării este practicată în multe țări și este un mod simplu, cost-eficient de a preveni deficitul.

Fluorul

În zonele în care nivelul de fluor în apa de băut este sub 1 parte per milion (0,7–1,2 mg/L), cariile dentare sunt relativ mai frecvente. Fluorizarea apei asigură 1–2 mg pe zi, ceea ce duce la reducerea cu aproximativ 50% a cariilor dentare la copii. În alimente există puțin fluor. Pasta de dinți conținând fluor poate furniza până la 2 mg/zi.

Aportul excesiv de fluor în zonele în care nivelul de fluor din apă este mai mare de 3 mg/L poate duce la fluoroză, în care există o infiltrare în smalțul dinților, producând carii și decolorare.

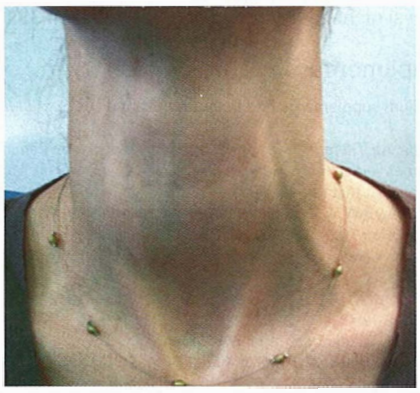


Fig. 33.12 Gușă secundară deficitului de iod. *(Din Dhillon RS, East CA. Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery, 4th edn. Elsevier; 2013, cu permisiune.)*

Seleniul

Deficitul clinic al seleniului este rar, cu excepția zonelor din China, unde apare boala Keshan, o cardiomiopatie sensibilă la seleniu. Deficitul de seleniu poate, de asemenea, provoca miopatie. Interacțiunile dintre seleniu și virusuri au fost, de asemenea, implicate. Toxicitatea s-a descris în cazul aportului foarte crescut.

Calciul

Absorbția calciului (vezi și p. 474) din tractul gastrointestinal este dependentă de vitamina D. Aproximativ 99% din calciul din organism se află în schelet. Necesararul de calciu este crescut în perioada sarcinii și lactației, de aceea aportul alimentar de calciu trebuie crescut. Deficitul de calciu se datorează de obicei deficitului de vitamina D.

Fosfatul

Fosfații (vezi și p. 192) sunt prezenți în toate alimentele naturale, iar deficiența de aport alimentar nu a fost descrisă. Pacienții care iau cantități mari de hidroxid de aluminiu pot, totuși, să dezvolte deficit

Cadranul 33.18 Alte oligoelemente

Element	Deficit
Crom	Intoleranță la glucoză
Cobalt	Anemie (vitamina B_{12})
Mangan	Erupții cutanate, ?osteoporoză, ?indispoziție
Molibden	?(studiu de caz care implică nutriție parenterală)
Nichel	?Numai la animale

de fosfat din cauza legării acestuia în lumenul intestinal. Poate fi observat și în alimentația parenterală totală. Printre simptome se numără anorexie, slăbiciune și osteoporoză.

Alte oligoelemente

Potențielele efecte ale deficitului cromului, cobaltului, magneziului, molibdenului și nichelului sunt indicate în **Cadranul 33.18**.

Lecturi suplimentare

Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013; 369:1537–1543.

Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC: Institute of Medicine; 2001.

Kotchen TA, Cowley AW, Jr, Frohlich ED. Salt in health and disease – a delicate balance. *N Engl J Med* 2013; 368:1229–1237.

Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and selenoproteome. *N Engl J Med* 2014; 370; 18:1756–1760.

Pearce SHS, Cheetam TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Br Med J* 2010; 340:141–147.

Pitta AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152:307–314.

Soofi S, Cousens S, Iqbal SP et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2013; 382:29–40.

NUTRIȚIA ȘI ÎMBĂTRÂNIREA

Originile timpurii ale sănătății și bolilor la adulții vârstnici

O greutate redusă la naștere (și/sau lungime) este asociată cu înălțime redusă, precum și greutate și masă slab scăzute în viața adultă. Aceste relații sunt independente de factorii genetici; cel mai mic dintre gemenii identici devine un adult mai scund și mai slab.

De asemenea, au fost raportate asocieri între creșterea fătului și o serie de boli și factori de risc pentru boală la adulți și vârstnici. Acestea includ boli cardiovasculare (în special boli cardiace ischemice), hipertensiune arterială, diabet și chiar obezitate și distribuția adipozității. Totuși, puterea asocierii pentru unele dintre aceste afecțiuni este mică. Studiile pe animale care au analizat modificările dietei (ex. proteine și zinc, chiar și în intervalul normal) în timpul sarcinii sau în viața postnatală precoce, au demonstrat în mod clar efecte, cum ar fi cele asupra prevalenței hipertensiunii. Efectele pot persista nu numai pe durata vieții descendenților, dar pot fi transmise și descendenților acestora.

Măsura în care aceste constatări se aplica la om este incertă și mecanismele sunt puțin înțelese. Întrucât s-a raportat o asociere a boalii cardiovasculare la vârstnici cu dezvoltarea în primii ani de viață, precum și cu înfometarea în perioada pubertății, este posibil ca stresul cumulativ indus de factorii de mediu, inclusiv stresul nutrițional din momentul implantării ovulului fecundat, până la creșterea și dezvoltarea fetală și postnatală și apoi până la viața adultă, se potențează pentru a produce un risc general de boală (**Fig. 33.13**). Deși greutatea și lungimea crescută la naștere sunt asociate cu un risc redus de boli cardiovasculare în viața adultă, acestea pot fi asociate și cu un risc crescut de cancer.

Necesarul nutrițional al vârstnicilor

Acesta este similar calitativ cu necesarul nutrițional al adulților mai tineri; dieta trebuie să conțină aproximativ aceleași proporții de nutrienți, iar nutrienții esențiali sunt în continuare necesari. Cu toate acestea, aportul nutrițional de referință (RNI, reference nutrient intake) menționat anterior (vezi **Cadranele 33.13** și **33.17**) este recomandat persoanelor sănătoase; necesarul nutrițional specific în cazul unor boli, care sunt frecvente la persoanele în vârstă, este mai puțin bine definit. Mai mult decât atât, măsura în care pierderea masei musculare se datorează îmbătrânirii, malnutriției și bolii, este încă subiect de dezbatere, la fel ca limita dintre sarcopenie, caşexie, malnutriție și fragilitate. ***Sarcopenia*** este definită ca pierderea masei musculare scheletice, însoțită de scăderea forței musculare; spre deosebire de caşexie, apare fără legătură cu o boală de bază. Sarcopenia duce la dizabilități asociate cu un risc crescut de cădere (vezi **Cap. 15**).

Menținerea activității fizice continuă să fie necesară pentru sănătatea generală, indiferent de vârstă. Cu toate acestea, consumul energetic al persoanelor în vârstă este mai redus, astfel încât acestea au un necesar caloric zilnic mai redus. Pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani, indiferent de vârstă, necesarul energetic zilnic a fost stabilit la aproximativ 1,5 × RMB (rata metabolică bazală). Deoarece au masa slabă redusă – de la o medie de 60 kg la 50 kg la bărbați și de la 40 kg la 35 kg la femei – RMB este redusă.

Deficitele nutriționale la vârstnici sunt frecvente și se pot datora multor factori, precum probleme dentare, depresie și lipsa motivației. Denutriția semnificativă în țările dezvoltate este de obicei secundară unor probleme sociale sau bolilor. La persoanele în vârstă care se află în instituții, deficitele multiple de nutrienți sunt frecvente. Suplimentele de vitamina D (colecalciferol 20 μg (800 de unități) pe zi) pot fi necesare din cauza unei diete necorespunzătoare, iar persoanele în vârstă pot să nu aibă o expunere adecvată la lumina soarelui. Datorită prevalenței ridicate a osteoporozei la vârstnici, se recomandă adesea o creștere a aportului zilnic de calciu (1–1,5 g/zi).

Lecturi suplimentare

Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – a mini-review. *Gerontology* 2014; 60:294–305.

Boyd-Kirkup JD, Green CD, Wu G et al. Epigenomics and the regulation of aging. *Epigenomics* 2013; 5:205–227.

Chatterji S, Byles J, Cutler D et al. Health, functioning, and disability in older adults – present status and future implications. *Lancet* 2015; 385: 563–570.

Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–762.

Cruz-Jentoft AJ, Landi F. Sarcopenia. *Clin Med* 2014; 14:183–186.

Mathers CD, Stevens GA, Boerma T et al. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet* 2015: 385:540–548.

Prince MJ, Wu F, Guo Y et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; 385:549–562.

Xi H, Li C, Ren F et al. Telomere, aging and age-related diseases. *Aging Clin Exp Res* 2013; 25:139–146.

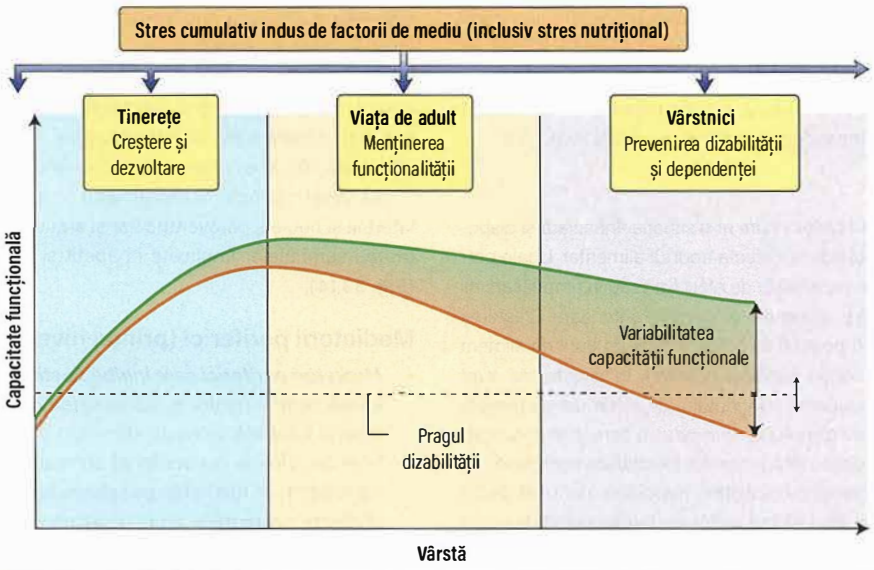


Fig. 33.13 Nutriția și îmbătrânirea. Nutriția este un element care contribuie la variabilitatea capacității funcționale pe toată durata vieții. Alimentația adecvată poate îmbunătăți capacitatea funcțională sau întârzia deteriorarea sub pragul dizabilității și dependenței.

OBEZITATEA

Obezitatea este aproape invariabilă în țările dezvoltate și majoritatea oamenilor acumulează grăsime pe măsură ce îmbătrânesc. OMS recunoaște că obezitatea (IMC >30 kg/m²) este o problemă la nivel mondial care afectează, de asemenea, multe țări în curs de dezvoltare. Obezitatea implică o acumulare excesivă a grăsimii și acest lucru poate fi detectat cel mai ușor prin examinarea pacientului dezbrăcat. Nu toate persoanele cu obezitate mănâncă mai mult decât persoanele normoponderale, dar, în mod evident, mănâncă mai mult decât au nevoie.

Epidemia de obezitate actuală se datorează în principal modificărilor stilului de viață (deși la unii indivizi pot fi implicați factori genetici). S-a înregistrat o triplare a prevalenței obezității în ultimele trei decenii în Marea Britanie, precum și o creștere importantă în țările în curs de dezvoltare. Creșterea prevalenței obezității a afectat copiii, adulții și persoanele în vârstă. Intervențiile clinice și de sănătate publică necesită o abordare pe mai multe niveluri: de exemplu, prin modificarea factorilor de mediu cumulativi pe întreaga durata de viață. Strategiile de prevenire și tratare a obezității la copii pot influența obezitatea la adulți, iar acest lucru, la rândul său, influențează obezitatea la vârstnici. În cele din urmă, toate depind de schimbarea balanței energetice prin intervenții asupra aportului de alimente și/sau a consumului de energie.

Majoritatea pacienților suferă de obezitate primară, dar în anumite condiții, obezitatea este secundară altor patologii (Cadranul 33.19). Chiar și în această din urmă situație, aportul caloric trebuie să fi depășit consumul de energie pe o perioadă îndelungată de timp. Dezechilibrul hormonal este adesea incriminat la femei (ex. după menopauză sau tratamentul contraceptiv), dar în astfel de cazuri creșterea în greutate este de obicei mică și cauzată de retenţia de apă.

Cadranul 33.19 Cauze de obezitate secundară

- Sindroame genetice asociate cu hipogonadismul (ex. Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl)
- Hipotiroidismul
- Sindromul Cushing
- Sindromul Stein-Leventhal
- Tulburări induse de medicamente (ex. corticosteroizi)
- Leziuni hipotalamice (ex. traumatisme, tumori)

Fiziopatologie

Factorii genetici și de mediu

Aceștia au fost întotdeauna dificil de separat în studiul obezității, dar nu există nici o îndoială că actuala „epidemie" de obezitate, care s-a dezvoltat de-a lungul a câteva decenii, se datorează predominant modificărilor stilului de viață (diverși factori de mediu) și este puțin probabil să fie cauzată de schimbări rapide ale fondului genetic în această perioadă de timp. Acest fapt este în concordanță cu ideea că evoluția greutății în perioadele cu resurse alimentare limitate a avut tendința mai mult spre denutriție decât spre suprapondere. Totuși, studiile observaționale la gemeni monozigoți și dizigoți, crescuți împreună sau separat, sugerează că influențele genetice puternice justifică diferența de IMC ulterior în viață și că influența mediului în copilărie este mai puțin importantă. Aceste observații au arătat, de asemenea, că creșterea în greutate nu a avut loc la toate perechile de gemeni, ceea ce sugerează că factorii de mediu au influență.

Cercetarea factorilor genetici a condus la identificarea unei gene, raportată inițial la șoarecii obezi (*ob ob*) și acum și la om. S-a arătat că ***gena ob*** este exprimată exclusiv în țesutul adipos alb și brun. Gena *ob* se găsește pe cromozomul 7 și produce o proteină de 16 kDa numită leptină. La șoarecii *ob ob*, o mutație a genei *ob* duce la producerea unei proteine nefuncționale. Administrarea de leptină normală la acești șoareci obezi reduce aportul de alimente și corectează obezitatea. O situație similară a fost descrisă într-o afecțiune genetică foarte rară care provoacă obezitate la om, în care leptina nu este exprimată.

La subiecții cu obezitate morbidă, ARNm al leptinei din țesutul adipos subcutanat este cu 80% mai mare decât în cazul subiecților control. Nivelurile plasmatice ale leptinei sunt de asemenea foarte crescute, corelându-se cu IMC-ul. Scăderea ponderală, indusă de restricția alimentară, scade nivelul plasmatic al leptinei. Cu toate acestea, spre deosebire de șoarecii *ob ob*, structura leptinei este normală, iar anomaliile leptinei nu sunt cauza principală a obezității la oameni.

S-a considerat că leptina secretată de celulele adipoase acționează ca un mecanism de feedback între țesutul adipos și creier, acționând ca un „lipostat" (adipostat) și controlând depozitele adipoase, reglând

foamea și sațietatea (vezi mai jos). Cu toate acestea, multe alte semnale sunt implicate, iar harta genomului uman a identificat sute de gene care se corelează cu prezența obezității. De asemenea, este interesant faptul că obezitatea este limitată în mare măsură la oameni și la animalele care sunt fie domesticite, fie trăiesc în grădini zoologice.

Aportul alimentar

Mulți factori legați de mediul casnic, cum ar fi situația financiară și disponibilitatea dulciurilor și gustărilor, vor afecta aportul alimentar. Unele persoane mănâncă mai mult în perioadele de efort fizic sau în timpul sarcinii și nu sunt capabile să revină la obiceiurile alimentare anterioare. Creșterea obezității din clasa socială 5 poate fi de obicei legată de tipul de aliment consumat (alimente care conțin zahăr și grăsimi). În diferite țări sunt introduse măsuri pentru reducerea conținutului de zahăr din alimentele și băuturile populare. Factorii psihologici și modul în care este prezentat alimentul pot determina anularea interacțiunilor biochimice complexe.

S-a demonstrat că pacienții cu obezitate mănâncă mai mult decât recunosc că au mâncat, iar de-a lungul anilor, un minim exces de aport caloric zilnic peste consumul energetic, poate duce la o acumulare mare de grăsime. De exemplu, un exces zilnic de 44 kJ (10,5 kcal) ar duce la o creștere în greutate de 10 kg în 20 de ani.

Controlul apetitului

Apetitul este dorința de a mânca și inițiază de obicei aportul alimentar. În urma unei mese, apare sațietatea. Aceasta depinde de distensia gastrică și duodenală și de eliberarea multor substanțe la nivel periferic și central.

După masă, colecistokinina (CCK), bombesina, peptidul-1 glucagon-like (GLP-1, glucagon-like peptide-1), enterostatina și somatostatina sunt eliberate din intestinul subțire, iar glucagonul și insulina din pancreas. Toți acești hormoni au fost implicați în controlul sațietății.

La nivel central, hipotalamusul – în special aria hipotalamică laterală și nucleul paraventricular și arcuat – joacă un rol cheie în integrarea semnalelor implicate în apetit și reglarea greutății corporale (**Fig. 33.14**).

Mediatorii periferici (primul nivel în Fig. 33.14)

- ***Mediatori periferici care inhibă apetitul. Leptina*** și ***insulina*** acționează central pentru a activa ***calea de inhibare a apetitului*** (inhibând totodată calea de stimulare a apetitului). Deoarece acești hormoni circulă proporțional cu masa țesutului adipos, ei pot fi considerați ca mediatori pe termen lung, deși probabil modulează și efecte pe termen scurt (insulina răspunde acut și la ingestia de alimente). ***Peptidul YY (PYY)*** este produs de celulele L din colon și intestinul subțire distal, proporțional cu aportul caloric. Eliberarea acestui mediator cu reacție rapidă (cu acțiune scurtă) începe la scurt timp după aportul alimentar, ceea ce sugerează că răspunsul inițial implică căi neuronale, înainte ca nutrienții ingerați să ajungă la locul producției de PYY. PYY se crede că reduce pofta de mâncare, cel puțin parțial prin inhibarea ***căii de stimulare a apetitului (neuroni care exprimă NPY/AgRP)***. Există un

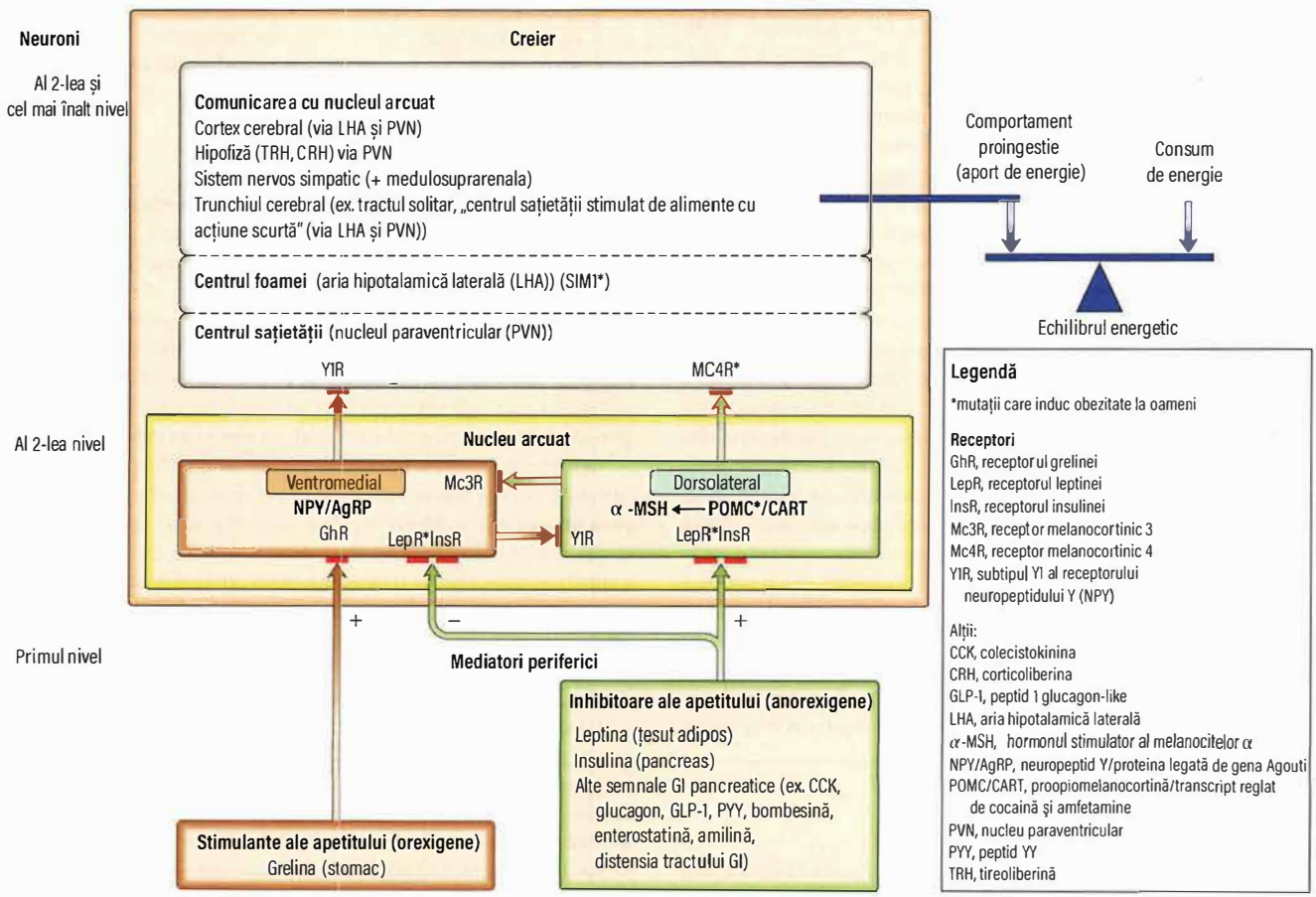


Fig. 33.14 Mediatorii periferici și căile centrale implicate în controlul aportului alimentar. Sunt prezentați mediatorii și căile stimulatoare (portocaliu) și supresoare (verde). În nucleul arcuat, POMC este transformat în melanocortină, incluzând α-MSH, prin acțiunea prohormon convertazei. Segmentele roșii solide reprezintă receptorii pentru o varietate de mediatori (vezi legenda).

număr mare de alți mediatori periferici care inhibă apetitul, incluzând GLP-1 și oxintomodulina, care, la fel ca PYY, sunt produse de intestin într-o manieră dependentă de nutrienți.

- ***Mediatori periferici care stimulează apetitul***. Grelina este un peptid 28-amino-acetilat produs de celulele oxintice ale zonei fundice a stomacului. Este primul peptid al tractului gastrointestinal cunoscut care stimulează apetitul prin activarea căii centrale de stimulare a apetitului. Concentrația plasmatică este mare înainte de masă și scade rapid prin ingestia unei mese sau a glucozei (comparativ cu PYY, care crește după masă). De asemenea, poate acționa ca un mediator pe termen lung, deoarece concentrația sa circulantă la persoanele stabile în greutate este invers corelată cu IMC pe un interval larg (comparativ cu insulina și leptina, care sunt pozitiv corelate cu IMC; vezi mai jos). Grelina este, de asemenea, crescută în mai multe situații în care există o balanță energetică negativă, cum ar fi cazul exercițiilor fizice de lungă durată, dietelor cu foarte puține calorii, anorexiei nervoase, cancerului și cașexiei cardiace (o excepție este operația de gastroplastie cu bandă verticală, unde concentrația grelinei este mai frecvent mică decât crescută). Obestatina, peptid produs de aceeași genă care codifică grelina, contracarează creșterea aportului alimentar indusă de grelină.

Căile centrale (al 2-lea nivel în Fig. 33.14)

Există două căi principale în nucleul arcuat:

- ***Calea centrală de stimulare a apetitului (orexigenică)*** în zona ventromedială a nucleului arcuat, care exprimă neuropeptidul Y (NPY) și proteina legată de gena Agouti (***agouti pathway-related protein, AgRP***). Studiile pe animale sugerează că această cale reduce și consumul de energie.
- ***Calea centrală de inhibare a apetitului (calea anorexigenică sau calea leptină – melanocortină)*** în zona dorsolaterală a nucleului arcuat, care exprimă pro-opiomelanocortină/transcript reglat de cocaină și amfetamine (pro-opiomelanocortin/ cocaine-and-amfetamine-regulated transcript, **POMC/CART**). Pe această cale, hormonul stimulator al melanocitelor (α-MSH), format prin clivarea POMC prin prohormon convertază (PC1), își exercită efectul de inhibare a apetitului prin intermediul receptorului melanocortinic 4 (melanocortin-4 receptors, Mc4R) în zonele creierului care reglează aportul alimentar și activitatea autonomă. Studiile efectuate pe animale sugerează că această cale crește și consumul de energie.

Aceste căi interacționează între ele și converg în hipotalamusul lateral, care comunică cu alte părți ale creierului și influențează sistemul nervos autonom și comportamentul alimentar.

Aceste căi centrale sunt, la rândul lor, influențate de o varietate de mediatori periferici, care pot fi, de asemenea, clasificate ca stimulatoare ale apetitului sau supresoare ale apetitului.

Alți factori

Mutațiile unei singure gene care afectează calea de inhibare a apetitului la om, ex. leptina, receptorul leptinei, *POMC, Mc4R, PC1* și *SIM1* sunt rare și recesive, cu excepția *Mc4R*, care este frecventă și dominantă cu penetrare incompletă. Se pare că mutația Mc4R este responsabilă de 2-6% din obezitatea umană. Persoanele afectate sunt obeze, fără tulburări ale funcției hipofizare sau ale metabolismului energetic bazal, deși copiii tind să fie înalți. Cu toate acestea, aceste mutații au o importanță redusă, deoarece obezitatea are o origine preponderent poligenică (harta genelor obezității umane a identificat deja câteva sute de gene candidate).

Sistemul endocanabinoid este de asemenea implicat în reglarea centrală și periferică a aportului alimentar și controlul echilibrului energetic. Există doi receptori endocanabinoizi: CB_1 în creier și CB_2 în periferie. Receptorii CB1 sunt localizați în cortexul cerebral, cerebel și hipocamp.

Controlul apetitului este extrem de complex. Pentru a lua un singur factor, leptina de exemplu, poate exista rezistență la leptină, caz în care persoanele obeze au leptină crescută în circulație, dar apetitul nu este redus. În schimb, în înfometarea acută, concentrațiile leptinei scad până la niveluri mai scăzute decât se poate aștepta având în vedere predominanța țesutului adipos. Este cunoscut faptul că citokinele, cum ar fi TNF și IL-2, care sunt crescute într-o gamă largă de afecțiuni inflamatorii și traumatice, suprimă apetitul, deși căile exacte implicate nu sunt în întregime clare. În final, o serie de neurotransmițători par să afecteze apetitul:

- inhibitori ai apetitului: dopamina, serotonina, acidul γ-aminobutiric
- stimulatori ai apetitului, ex. opioide.

Consumul de energie

Rata metabolică bazală

Rata metabolică bazală (RMB) la subiecții cu obezitate este mai mare decât la subiecții slabi, ceea ce nu este surprinzător, deoarece obezitatea este asociată și cu o creștere a masei corporale slabe.

Activitatea fizică

Pacienții cu obezitate tind să consume mai multă energie în timpul activității fizice, deoarece au o masă corporală mai mare de deplasat. Pe de altă parte, mulți pacienți cu obezitate își reduc activitatea fizică. Energia consumată în timpul mersului cu o viteză de 3 mile/oră este de numai 15,5 kJ/min (3,7 kcal/min); prin urmare, o creștere ușoară până la moderată a activității fizice influențează doar în mică măsură pierderea în greutate. Însă, deoarece acumularea țesutului adipos se dezvoltă insidios pe parcursul mai multor ani, orice modificare a balanței energetice este utilă.

Termogeneza

Aproximativ 10% din energia ingerată este disipată sub formă de căldură și nu are legătură cu activitatea fizică. Această termogeneză indusă de dietă a fost raportată a fi mai scăzută la subiecții cu obezitate și la cei cu antecedente de obezitate, decât la subiecții normoponderali. Acest lucru ar favoriza depunerea energiei la cei cu obezitate și la cei predispuși la obezitate. Cu toate acestea, alte studii nu au identificat nicio diferență în termogeneza indusă de dietă între subiecții normoponderali și cei cu obezitate.

Când este stimulat de frig sau alimente, țesutul adipos brun la animale disipează energia obținută din alimentele ingerate în perioada cu căldură. Aceasta poate fi o componentă majoră a echilibrului energetic general la mamiferele mici, dar efectul este probabil foarte mic și are o semnificație clinică îndoielnică la omul adult, chiar dacă la om există țesut adipos brun. Receptorii principali care stimulează lipoliza mediată de catecolamine în țesutul adipos brun și, într-o măsură mai mică, în alte țesuturi, sunt receptorii β3-adrenergici. Au fost dezvoltate medicamente cu activitate β3-adrenergică, dar reacțiile adverse le-au limitat utilizarea.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienților recunosc problema pe care o reprezintă greutatea lor, dar se simt blocați și incapabili să ia măsuri pentru a corecta această problemă. Multe simptome sunt generate de impactul psihologic sau presiunea socială.

Gradul de obezitate poate fi evaluat comparând greutatea pacientului cu tabele cu greutatea ideală raportată la înălțime, calculând IMC (**Cadranul 33.20**) și măsurând grosimea pliului cutanat. Acesta din urmă trebuie măsurat în regiunea mușchiului triceps; valorile normale sunt de 20 mm la un bărbat și 30 mm la femeie. O distribuție centrală a adipozității (raportul circumferința taliei/circumferința șoldului >1,0 la bărbați și >0,9 la femei) este asociată cu un risc mai

Cadranul 33.20 Intervalele de IMC utilizate pentru clasificarea gradelor de suprapondere și a riscului asociat de comorbidități

Clasificare OMS	IMC (kg/m²)	Risc de comorbidități
Suprapondere	25–30	Ușor crescut
Obezitate	**>30**	
Grad I	30–35	Moderat
Grad II	35–40	Sever
Grad III	>40	Foarte sever

IMC, indicele masei corporale; OMS, Organizația Mondială a Sănătății.

Cadranul 33.21 Complicațiile obezității

- Depresia și anxietatea
- Osteoartroza genunchilor și șoldurilor
- Varice
- Hernie hiatală
- Litiază biliară
- Complicații postoperatorii
- Dureri lombare
- Apnee obstructivă de somn
- Hipertensiune
- Dispnee
- Boala cardiacă ischemică
- Accident vascular cerebral
- Diabet zaharat (tip 2)
- Hiperlipidemie
- Tulburări ale ciclului menstrual
- Creșterea riscului de cancer
- Insuficiență cardiacă
- Steatoză hepatică non-alcoolică
- Creșterea morbidității și mortalității

mare de morbiditate și mortalitate decât o distribuție periferică a grăsimii corporale (raportul talie/șold <0,85 la bărbați și <0,75 la femei). Acest lucru se datorează faptului că țesutul adipos localizat central, în special în interiorul abdomenului, este mai sensibil la stimuli lipolitici, prin urmare tulburările lipidelor circulante sunt mai severe.

Cadranul 33.21 prezintă condițiile și complicațiile asociate obezității. Relația dintre bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială sau cardiopatie ischemică), hiperlipidemie, fumat, exercițiu fizic și obezitate este complexă. Dificultățile apar în interpretarea datelor raportate în ceea ce privește mortalitatea din cauza numărului de factori implicați. Multe studii nu diferențiază tipurile de exercițiu fizic efectuat și nici nu iau în considerare, la măsurarea tensiunii arteriale, eroarea determinată de manșetă (eroarea apare dacă nu este utilizată o manșetă mare la pacienții cu braț mare). Cu toate acestea, obezitatea joacă aproape sigur un rol în toate aceste boli și ar trebui tratată. Renunțarea la fumat reprezintă o excepție deoarece, chiar dacă este însoțită de creșterea în greutate, este mai benefică decât corectarea oricăruia dintre ceilalți factori. O condiție fizică bună este de asemenea utilă și există unele dovezi care sugerează că o persoană cu obezitate cu o condiție fizică bună poate avea un risc cardiovascular similar, sau chiar cu un risc mai mic, comparativ cu o persoană mai slabă, dar fără o condiție fizică bună.

Morbiditate și mortalitate

Pacienții cu obezitate sunt expuși riscului de deces precoce, în principal din cauza diabetului, bolilor coronariene și bolilor cerebrovasculare. Cu cât obezitatea este mai severă, cu atât este mai mare riscul de morbiditate și mortalitate. De exemplu, bărbații cu 10% surplus ponderal au un risc de deces crescut cu 13%, în timp ce creșterea mortalității pentru cei cu 20% surplus ponderal este de 25%. Creșterea este mai mică la femei, iar la bărbații peste 65 de ani, obezitatea nu este un factor de risc independent. Scăderea ponderală reduce mortalitatea și, prin urmare, ar trebui încurajată. Beneficiile sunt probabil mai mari la subiecții cu obezitate mai severă **(Cadranul 33.22)**.

Sindromul metabolic

Există două sisteme de clasificare, care sunt prezentate în **Cadranul 33.23**. Diferențele sunt următoarele:

Cadranul 33.22 Beneficiile potențiale ale scăderii ponderale de 10 kg la pacienții cu greutatea de 100 de kg și cu comorbidități

Mortalitate
- 20–25% reducere a mortalității globale
- 30–40% reducere a deceselor cauzate de diabet
- 40–50% reducere a deceselor cauzate de cancer asociat obezității

Tensiunea arterială
- Reducere de aproximativ 10 mmHg (sistolică și diastolică)

Diabet
- Reducerea riscului de a dezvolta diabet cu >50%
- 30–50% scădere a glicemiei bazale
- 15% scădere a HbA_{1c}

Lipide serice
- 10% reducere a colesterolului total
- 15% reducere a LDL colesterolului
- 30% reducere a trigliceridelor
- 8% creștere a HDL colesterolului

HbA_{1c}, haemoglobină A_{1c}; HDL (high-density lipoprotein), lipoproteine cu densitate înaltă; LDL (low-density lipoprotein), lipoproteine cu densitate joasă.

- Obezitatea abdominală este un criteriu obligatoriu pentru definiția Federației Internaționale de Diabet (IDF, International Diabetes Federation), dar nu pentru definiția stabilită de Adult Treatment Panel 3 National Cholesterol Education Programme (ATP III NCEP).
- Criteriile IDF utilizează valori de cut-off mai mici pentru circumferința taliei (apropiate de valorile pentru persoanele cu un IMC de 25 kg/m²) și valori mai mici ale glicemiei bazale.

Astfel, prevalența sindromului metabolic va fi mai mare folosind criteriile IDF, iar criteriile IDF vor identifica pacienții cu risc într-o etapă precoce. Acest lucru ar putea conduce la investigații ulterioare în urma screeningului inițial și la instituirea unor măsuri preventive, precum și terapeutice precoce.

Obezitatea morbidă/centrală și insulinorezistența, care provoacă tulburări ale metabolismului glucozei și lipidelor, incluzând steatoza hepatică nonlcoolică, par să constituie baza multor caracteristici ale sindromului metabolic. Tratamentul precoce al obezității și al sindromului metabolic poate preveni dezvoltarea diabetului clinic și a complicațiilor acestuia.

Sindromul metabolic este o combinație de factori de risc (vezi **Cadranul 33.23**). Rolul său general în predicția riscului de boli cardiovasculare a fost pus sub semnul întrebării, deoarece suma factorilor de risc implicați în sindromul metabolic nu are o semnificație mai mare decât factorii individuali asociați.

Tratament

Optimizarea dietei

Optimizarea dietei presupune în principal reducerea aportului de calorii. Cele mai frecvente diete permit un aport zilnic de aproximativ 4.200 kJ (1.000 kcal), deși pentru persoanele care desfășoară constant activitate fizică, aportul zilnic permis ar putea fi de 6.300 kJ (1.500 kcal). Dietele cu un conținut foarte scăzut de calorii sunt de asemenea uneori recomandate, de obicei pe perioade scurte de timp, dar dacă nu sunt însoțite de modificări ale stilului de viață, recâștigul ponderal este foarte probabil. Pacienții trebuie să conștientizeze că este necesară o dietă prelungită pentru o scădere ponderală importantă. Mai mult, este necesară o schimbare permanentă a obiceiurilor alimentare pentru a menține noua greutate redusă. Este relativ ușor pentru majoritatea oamenilor să piardă primele câteva kilograme, dar succesul pe termen lung în obezitatea moderată este nesemnificativ (nu mai mult de 10%). Majoritatea persoanelor cu obezitate prezintă oscilații ale greutății; deseori își recapătă greutatea pierdută, dar mulți reușesc să piardă din nou în greutate. Această evoluție „ciclică" a greutății corporale poate juca un rol în dezvoltarea bolii coronariene.

Obiectivul majorității regimurilor alimentare este să determine o pierdere în greutate de aproximativ 1 kg/săptămână. Pierderea în greutate va fi mai mare inițial, din cauza catabolismului proteinelor și a glicogenului și a pierderii consecutive de apă. După 3–4 săptămâni,

Cadranul 33.23 Clasificarea sindromului metabolic: NCEP ATP III și IDF

Factori de risc	ATP III NCEP (oricare 3 din 5 caracteristici)	IDF (talie crescută + 2 caracteristici)
Circumferința taliei		
Bărbați	>102 cm (40 in)	>94 cm (37 in)
Femei	>88 cm (35 in)	>80 cm (35 in)
Trigliceride	>1,7 mmol/L (150 mg/dL)	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL)
HDL colesterol		
Bărbați	<1,03 mmol/L (40 mg/dL)	<1,03 mmol/L (40 mg/dL)
Femei	<1,29 mmol/L (50 mg/dL)	<1,29 mmol/L (50 mg/dL)
Tensiune arterială	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg
Glicemie a jeun	≥6,1 mmol/L (110 mg/dL)	≥5,6 mmol/L (100 mg/dL)

ATP III, Adult Treatment Panel 3; HDL (high-density lipoprotein), lipoproteine cu densitate înaltă; IDF (International Diabetes Federation), Federația Internațională de Diabet; NCEP, National Cholesterol Education Programme.

pierderea în greutate suplimentară poate fi foarte mică, deoarece numai țesutul adipos este redus și pierderile de apă asociate sunt mai mici.

Pacienții trebuie să înțeleagă principiile aportului și consumului de energie, iar cele mai bune rezultate sunt obținute la pacienții educați, bine motivați. Supravegherea constantă de către profesioniștii din domeniul sănătății sau rude apropiate sau prin apartenența la un club de slăbire ajută la creșterea complianței. Este esențial să se stabilească obiective realiste. O reducere cu 10% a greutății (vezi **Cadranul 33.22**) este un obiectiv inițial realist.

O intensificare a exercițiului fizic va crește consumul de energie și ar trebui încurajată – cu condiția să nu existe contraindicații – deoarece, de obicei, controlul greutății nu se obține fără exercițiu fizic. Efectele exercițiului fizic sunt complexe și nu sunt înțelese în întregime. Cu toate acestea, exercițiile fizice fără terapie dietetică vor produce, de obicei, beneficii mici pe termen lung. Pe de altă parte, există dovezi care sugerează că, în combinație cu terapia dietetică, poate preveni recâștigul ponderal. În plus, exercițiile fizice regulate (30 min pe zi) vor îmbunătăți starea generală de sănătate.

Dieta trebuie să conțină cantități adecvate de proteine, vitamine și oligoelemente (**Cadranul 33.24**).

O dietă echilibrată, prezentată atractiv, are o valoare mult mai mare și este mai sigură decât oricare dintre regimurile de slăbire publicate deseori în reviste.

Sunt disponibile o gamă largă de diete, inclusiv dietele cu conținut scăzut de grăsimi sau cu conținut redus de carbohidrați, iar unele se potrivesc anumitor persoane mai bine decât altele. Următoarele afirmații generale pot fi făcute referitor la diete:

- Toate dietele hipocalorice produc scădere ponderală și reducerea țesutului adipos, indiferent de compoziția dietei. Pierderea în greutate pe termen scurt este mai rapidă în dietele cu conținut scăzut de carbohidrați, ca rezultat al pierderii mai mari de apă, care este redobândită după finalizarea terapiei dietetice.
- Dietele sever hipolipidice sunt adesea sărace în vitaminele E și B_{12} și în zinc. Dietele cu un conținut scăzut de carbohidrați pot fi inadecvate din punct de vedere nutrițional și pot duce la deficite.
- Dietele hipolipidice scad LDL colesterolul, trigliceridele și cresc HDL colesterolul, în timp ce dietele cu conținut scăzut de carbohidrați produc o scădere mai mare a HDL colesterolului și trigliceridelor, fără nicio modificare a LDL colesterolului.
- Există câteva riscuri potențiale pe termen lung în ceea ce privește dietele cu conținut redus de carbohidrați (cu conținut ridicat de lipide și proteine), incluzând un risc crescut de osteoporoză, litiază renală și ateromatoză (din cauza aportului mare de grăsimi saturate, grăsimi *trans* și colesterol și aportului redus de fructe, legume și cereale integrale), dar nu există studii pe termen lung.
- Dietele cu densitate calorică redusă, adesea voluminoase și bogate în fibre și carbohidrați complecși, pot fi mai sățioase, dar sunt adesea mai puțin gustoase decât dietele cu densitate calorică mare, ceea ce poate afecta complianța pe termen lung.
- Lichidele, cum ar fi băuturile răcoritoare, par a fi mai puțin sățioase decât alimentele solide.
- Un studiu a arătat că dieta mediteraneană și dietele cu conținut scăzut de carbohidrați sunt la fel de eficiente în ceea ce privește scăderea ponderală ca o dietă hipolipidică.

Cadranul 33.24 Constituenții unei diete pentru scăderea ponderală

- Este permis un total de 4.200 kJ (1.000 kcal) pe zi, format din >50 g proteine, aproximativ 100 g carbohidrați și 40 g grăsimi
- Carbohidrații trebuie să fie sub formă de carbohidrați complecși, cum ar fi legumele și fructele, mai degrabă decât zaharurile simple
- Consumul de alcool trebuie descurajat (conține 29 kJ/g (7 kcal/g)); alcoolul poate fi înlocuit cu alte alimente din dietă, alcoolul poate reduce deseori voința

Cu o dietă variată, aportul de vitamine și minerale va fi adecvat, iar suplimentele nu sunt necesare.

Modificari comportamentale

Scopul modificării comportamentului este de a încuraja pacientul să-și asume responsabilitatea personală pentru schimbarea stilului de viață, ceea ce va influența obiceiurile alimentare și activitatea fizică. Terapia familială poate fi utilă, mai ales atunci când implică copii obezi, dar poate fi consumatoare de timp și costisitoare. Terapia cognitivă comportamentală necesită și mai mult timp și este costisitoare.

Terapia farmacologică

Medicamentele pot fi utilizate pe termen scurt (ex. până la 3 luni și apoi revizuite), ca adjuvant la regimul alimentar, dar nu se substituie unei diete stricte. Orlistatul, inhibitorul lipazei pancreatice, este singurul medicament autorizat special pentru scăderea ponderală în Marea Britanie.

Medicamentele cu acțiune centrală includ:

- Medicamente care acționează atât pe ***sistemul serotoninergic*** cât și ***noradrenergic***, ex. sibutramina (acum retrasă în Europa din cauza efectelor secundare). Alte medicamente sunt în curs de evaluare.
- ***Antagoniști ai receptorului Canabinoid-1***, ex. rimonabant (actual retras din cauza depresiei și riscului de suicid), acționează pe sistemul endocanabinoid.
- ***Medicamente care acționează pe sistemul noradrenergic***. Acestea inhibă apetitul, dar toate au fost retrase, cel puțin în Marea Britanie, din cauza efectelor secundare cardiovasculare.

Medicamentele cu *acțiune periferică* sunt următoarele:

- ***Orlistat*** este un inhibitor al lipazelor pancreatice și gastrice. Acesta reduce absorbția lipidelor ingerate și induce pierdere în greutate. Recuperarea kilogramelor pierdute apare după oprirea medicamentului. Acesta a fost utilizat în mod continuu într-un studiu pe scară largă pe o perioadă de 2 ani. Pacienții prezintă diaree în timpul tratamentului și, pentru a evita acest lucru, adoptă o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, ceea ce duce la pierderea în greutate.
- Agoniștii receptorilor ***GLP-1*** inhibă apetitul; injecțiile au fost utilizate pentru a trata obezitatea (vezi **Fig. 33.14**) și diabetul zaharat tip 2 (vezi p. 719).
- ***Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2)*** cum ar fi canagliflozina, sunt utilizați pentru a trata diabetul și, de asemenea, s-a demonstrat că reduc greutatea corporală și îmbunătățesc rezultatele cardiovasculare (vezi p. 719).

O analiză sistematică a farmacoterapiei pe termen lung a concluzionat că a existat un număr mic de studii pe termen lung cu agenți anti-obezitate, și că, în studiile care au evaluat eficiența terapiei în promovarea scăderii ponderale pe o perioadă de 1 an, acești agenți par a a avea o eficacitate modestă (pierdere în greutate mai mare cu aproximativ 3 sau 4 kg decât în grupul de control). Alte studii randomizate au arătat că asocierea optimizării stilului de viață cu farmacoterapie produce o pierdere în greutate mai mare decât fiecare terapie individual, dar retragerea mai multor medicamente anti-obezitate de pe piață sugerează că nu este încă disponibilă o „opțiune magică" farmacologică pentru tratarea obezității fără efecte adverse semnificative pe termen scurt și pe termen lung.

Tratament chirurgical (chirurgia bariatrică, chirurgia metabolică)

În prezent, chirurgia metabolică este efectuată laparoscopic la pacienții cu obezitate morbidă (IMC >40 kg/m^2) sau la pacienții cu IMC mai mare de 35 kg/m^2 și complicații induse de obezitate, după ce măsurile convenționale de optimizare a stilului de viață au eșuat. Trebuie verificată oportunitatea intervenției chirurgicale, în special la persoanele în vârstă. În unele centre se optează pentru introducerea unui balon în stomac pentru a iniția pierderea în greutate înainte de efectuarea intervenției chirurgicale bariatrice pentru obezitate morbidă. Au fost utilizate o serie de proceduri chirurgicale gastrointestinale, care se clasifică în trei grupe principale (**Fig. 33.15**):

- ***Proceduri restrictive***, care restricționează capacitatea de a mânca (ex. banda gastrică ajustabilă, gastroplastie cu bandă verticală și gastrectomie longitudinală).
- ***Proceduri malabsorptive***, care reduc capacitatea de absorbție a nutrienților (ex. diversia biliopancreatică și bypass gastric Roux-en-Y). Procedurile malabsorbtive determină deficite de nutrienți, malnutriție și, în unele cazuri, dilacerarea suturilor anastomotice și sindromul de dumping (ex. duodenal switch).
- ***Proceduri restrictive plus malabsorptive*** (ex. duodenal switch, bypass gastric Roux-en-Y, balon intragastric).

Toate procedurile au avantaje și dezavantaje și există controverse cu privire la procedura optimă pentru anumite grupuri de pacienți. Procedurile restrictive sunt mai simple decât procedurile complexe de bypass. Procedura de bandare gastrică ajustabilă este atractivă conceptual, mai ales că poate fi efectuată laparoscopic cu o mortalitate perioperatorie mai mică (<0,3%) decât celelalte proceduri (aproximativ 1%); aceasta poate fi, totuși, asociată cu eroziunea și alunecarea benzii, precum și cu probleme determinate de portul prin care se ajustează banda gastrică, făcând să fie necesare frecvent intervenții repetate (>10% din cazuri). Gastrectomia longitudinală (sleeve gastrectomy) este asociată cu pirozis și cu un risc mai mare de recâștig ponderal, dar ulterior se poate adăuga o procedură de diversie biliopancreatică (duodenal switch).

Postoperator, este necesară monitorizarea cu atenție a statusului nutrienților și administrarea suplimentelor de vitamine și minerale (inclusiv fier și calciu), deoarece deficitele de nutrienți sunt frecvente. Pierderea în greutate în urma procedurilor combinate restrictive și malabsorptive tinde să fie mai mare decât în cazul fiecărei proceduri individuale.

O analiză sistematică a mai multor proceduri chirurgicale bariatrice a concluzionat că, în comparație cu tratamentele nechirurgicale, acestea au produs o pierdere în greutate semnificativ mai mare (23–37 kg), care a fost menținută până la 8 ani și asociată cu îmbunătățirea calității vieții și a comorbidităților. Acum există dovezi care arată că riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, evenimente cardiovasculare și mortalitate este redus cu aproximativ jumătate în comparație cu terapia nechirurgicală pe o perioadă de urmărire de 2–15 ani. Deși fertilitatea este ameliorată după chirugia bariatrică, femeilor li se recomandă să amâne sarcina cu un an sau mai mult după pierderea rapidă și substanțială în greutate, până când siguranța sarcinii este evaluată. Un studiu recent a arătat o reducere a riscului de diabet gestațional și naștere prematură, dar sunt necesare studii suplimentare cu privire la beneficiile și riscurile chirurgiei bariatrice. Centrele de specialitate pentru tratamentul obezității ar trebui să fie multidisciplinare și nu trebuie să se concentreze doar pe tratamentul chirurgical.

Liposucția, îndepărtarea unor cantități mari de grăsime prin aspirație, nu corectează problema de bază și frecvent apare recâștig ponderal. Se pare că procedura nu determină reducerea factorilor de risc cardiovascular.

Prevenție

Obiectivul trebuie să fie întotdeauna prevenirea obezității, deoarece pentru majoritatea persoanelor cu obezitate este dificil să mențină orice pierdere în greutate pe care reușesc să o obțină. Toți profesioniștii din sănătate trebuie să fie conștienți de riscurile obezității și să încurajeze copiii și tinerii, precum și adulții, să nu crească prea mult în greutate. Un câștig ponderal mic în fiecare an pe o perioadă lungă are

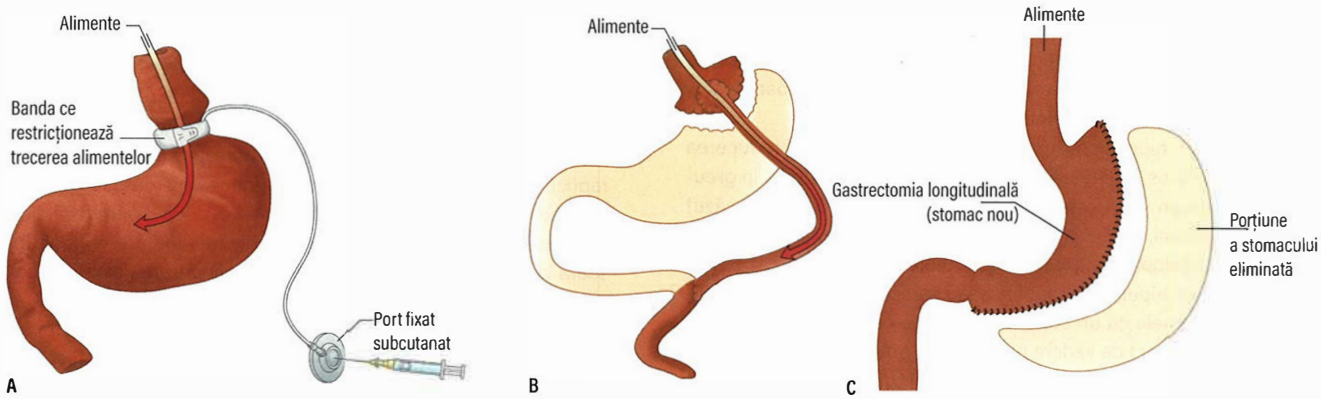


Fig. 33.15 Exemple de proceduri chirurgicale pentru tratarea obezității morbide. **(A)** Procedură restrictivă: bandaj gastric cu un port fixat subcutanat atașat la peretele abdominal anterior, astfel încât lichidul să poată fi injectat în banda reglabilă din jurul stomacului superior. **(B)** Procedură restrictivă și malabsorbtivă: bypass gastric Roux-en-Y, în care alimentele trec printr-o mică porțiune din stomac și șuntează intestinul subțire proximal. **(C)** Gastrectomia longitudinală (Gastric sleeve).

ca rezultat un individ obez al cărui tratament este dificil. Politicile de sănătate publică ar trebui să ia în considerare crearea de locuri publice care să încurajeze activitatea fizică și fitness-ul, educația privind beneficiile scăderii ponderale sau ale menținerii unei greutăți optime și modificările obiceiurilor alimentare (alternative la alimente bogate în grăsimi sau cu densitate calorică mare și reducerea zahărului).

Deoarece actuala epidemie de obezitate a rezultat ca urmare a schimbării stilului de viață, este oportun să se promoveze optimizarea stilului de viață, nu numai ca terapie de primă linie pentru majoritatea persoanelor supraponderale și obeze, ci și în prevenirea supraponderii și obezității. Modificarea stilului de viață poate include reducerea sedentarismului (ex. privitul la televizor); includerea activității fizice în rutina zilnică (ex. mersul cu bicicleta la locul de muncă) și încurajarea modelelor de alimentație sănătoasă.

Lecturi suplimentare

Caprio S. Calories from soft drinks – do they matter? *N Engl J Med* 2012; 367:1462–1463.
Casazza K, Pate R, Allison DB. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013; 368:2236–2237.
Caughey AB. Bariatric surgery before pregnancy. *N Engl J Med* 2015: 372; 877–878.
Choban P, Dickerson R, Malone A et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:714–744.
Hawkes C, Smith TG, Jewell J et al. Smart food policies for obesity prevention. *Lancet* 2015; 385:2410–2421.
Huang TT-K, Cawley JH, Ashe M et al. Mobilisation of public support for policy actions to prevent obesity. *Lancet* 2015; 385:2422–2431.
Kwok CS, Pradhan A, Khan MA et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173:20–28.
Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med* 2015; 372:973–974.
Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C et al. Patchy progress of obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, new thinking. *Lancet* 2015; 385:2400–2409.
Stein J, Stier C, Raab H et al. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:582–609.

SUPORTUL NUTRIȚIONAL

Suportul nutrițional la pacienții spitalizați

Suportul nutrițional este recunoscut ca fiind necesar la un număr mare de pacienți spitalizați. Fiziopatologia și semnele caracteristice ale malnutriției au fost descrise anterior (vezi p. 1231), însă adesea malnutriția nu este evidentă clinic. Instrumentele de screening pot fi utilizate pentru identificarea adulților malnutriți sau cu risc de malnutriție. Scorul MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) este utilizat pe scară largă (vezi **Fig. 33.5**) pentru a identifica pacienții care necesită suport nutrițional. În Marea Britanie, până la 40% dintre pacienți sunt malnutriți în momentul internării în spital pentru o afecțiune acută și până la 70% dintre pacienți sunt malnutriți la externare. Aici, sunt prezentate formele de suport nutrițional care sunt disponibile, împreună cu recomandările nutriționale speciale în unele boli.

Principii

O anumită formă de suport nutrițional este necesar la acei pacienții care nu pot să se alimenteze, nu ar trebui să se alimenteze, nu se vor alimenta sau nu pot să se alimenteze suficient. Screeningul malnutriției trebuie efectuat la toți pacienții la internare și pe baza rezultatului trebuie să se instituie un plan de îngrijire, de preferință sub supravegherea unei echipe multidisciplinare instruite, inclusiv a unui dietetician. Planurile de îngrijire sunt discutate cu pacienții și consimțământul trebuie luat pentru orice procedură invazivă (ex. sondă nazogastrică, nutriție parenterală). În cazul în care pacientul nu este în măsură să-și dea consimțământul, echipa de asistență medicală ar trebui să acționeze în interesul pacientului, luând în considerare dorințele anterioare ale pacientului și opiniile familiei. De obicei suportul nutrițional este necesar pentru:

- toți pacienții cu malnutriție severă la internarea în spital
- pacienții cu malnutriție moderată la care se preconizează că nu se vor putea alimenta pe o perioadă mai mare de 5 zile, din cauza bolilor asociate
- pacienții cu stare de nutriție normală la care se preconizează că nu se vor putea alimenta pe o perioadă mai mare de 5 zile sau că vor consuma mai puțin de jumătate din aportul lor mai mult de 8–10 zile.

În cazul în care tractul gastrointestinal funcționează normal, se preferă nutriția enterală în locul nutriției parenterale.

În ***sindromul de realimentare***, transferul de apă și electroliți care apare în timpul alimentației parenterale și enterale poate pune viața în pericol. Aportul de carbohidrați stimulează eliberarea de insulină, ceea ce duce la migrarea intracelulară a fosfatului, potasiului și a magneziului. ***Complicațiile*** includ hipofosfatemia, hipokaliemia, hipomagneziemia și supraîncărcare volemică din cauza retenției de sodiu (scăderea excreției renale de sodiu și apă). Anomaliile biochimice pot duce la aritmii cardiace și insuficiență respiratorie și sunt asociate cu o mortalitate crescută. Orice deficit electrolitic trebuie corectat și monitorizat, iar pacienții care au mâncat puțin sau nimic timp de mai mult de 5 zile ar trebui să primească inițial nu mai mult de 50% din necesarul lor caloric (ghidul NICE (National Institute for Health and Care Excellence)). Pacienților cu risc de sindrom de realimentare trebuie să li se administreze vitamine cu eficiență crescută, zilnic timp de 10 zile și tiamină 50 mg oral sau enteral, de 4 ori pe zi timp de 10 zile, asociat cu multivitamine.

Necesarul nutritiv pentru adulți

Necesarul exact de nutrienți în numeroase boli nu este clar definit și variază în funcție de stadiul și severitatea bolii, precum și de starea nutrițională. Aportul optim de proteine și energie necesar pentru a produce cele mai bune rezultate clinice în bolile critice acute este încă subiect de dezbatere. Sunt stabilite următoarele recomandări generale în ceea ce privește necesarul de nutrienți sau grupuri de nutrienți specifici:

- ***Fluide.*** Necesarul tipic este de aproximativ 2–3 L/zi (>60 ani = 30 mL/kg, 18–60 ani = 35 mL/kg). Necesarul este crescut la pacienții cu stomă cu pierderi mari, aspirație nazogastrică, diaree și febră. Necesarul este redus la pacienții cu edeme, insuficiență hepatică și insuficiență renală.
- ***Necesarul energetic.*** Necesarul tipic este de aproximativ 7,5–10,0 MJ/zi (1.800–2.400 kcal/zi). În condiții de boală crește consumul energetic de repaus, dar scade activitatea fizică. Regimul hipercaloric se recomandă pentru corectarea deficitelor și cel hipocaloric la pacienții cu obezitate.
- ***Proteine.*** Necesarul tipic este de 9–15 g N/zi (56–94 g proteine/zi) sau 0,15–0,25 g N/kg pe zi (0,94–1,56 g proteine/kg pe zi). Suplimentarea aportului de proteine poat fi necesară în afecțiuni grave hipercatabolice, cum ar fi arsuri extinse, sepsis și traume majore.
- ***Minerale majore.*** Necesarul tipic pentru sodiu și potasiu este de 60–100 mmoli/zi (1,0–1,5 mmoli/kg). Necesarul este crescut la pacienții cu pierderi gastro-intestinale. Pe baza pierderilor acestor minerale pe diferite căi se stabilește necesarul suplimentar (vezi **Cadranul 9.12**). Necesarul poate fi mai mic la pacienții cu supraîncărcare volemică (sau la cei cu hipernatremie și hiperkaliemie). Necesarul de calciu și magneziu este mai mare în cazul alimentației enterale decât în alimentația parenterală, deoarece numai o parte din aceste minerale este absorbită în intestin.
- ***Oligoelemente.*** Pentru oligoelemente precum iod, fluor și seleniu, care sunt bine absorbite, necesarul este similar în alimentația enterală și parenterală. Pentru alte oligoelemente, cum ar fi fier, zinc, mangan și crom, necesarul în nutriția parenterală este substanțial mai mic decât în nutriția enterală **(Fig. 33.16).**

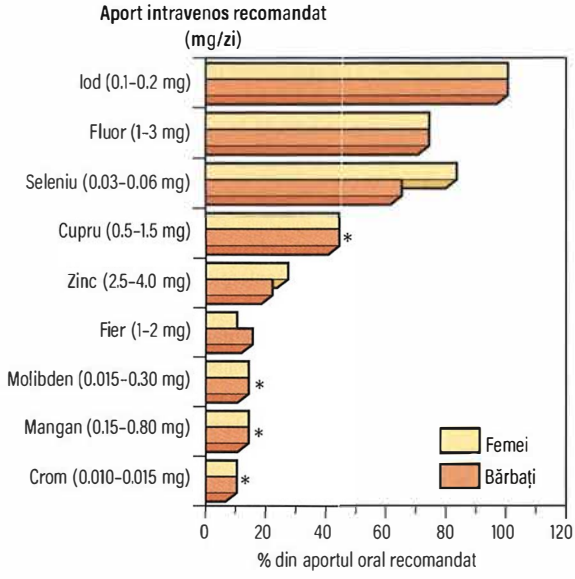


Fig. 33.16 Oligoelemente. Aportul intravenos recomandat în valori absolute și ca procent din aportul oral recomandat. *Oligoelemente pentru care există prea puține informații pentru a stabili o valoare recomandată pentru aportul oral alimentar; este indicată media estimată a aportului oral sigur și adecvat.

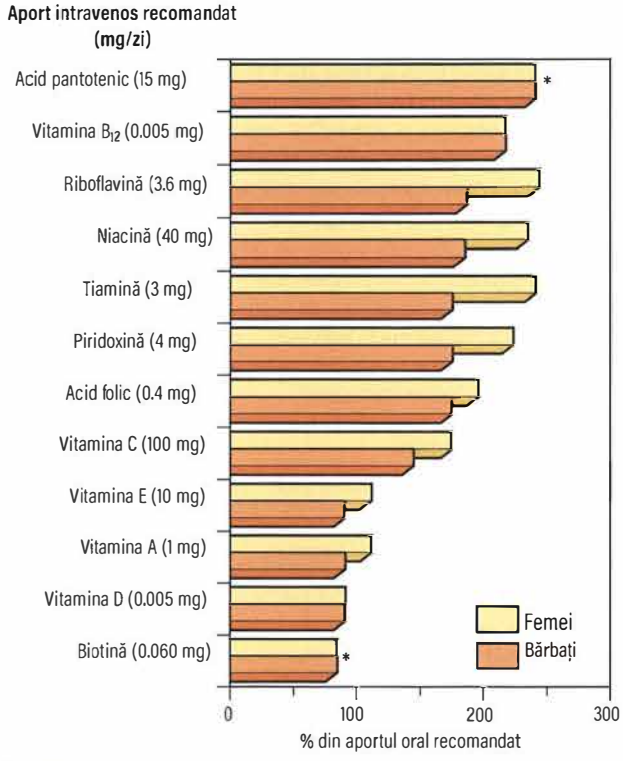


Fig. 33.17 Vitamine. Aportul intravenos recomandat în valori absolute și ca procent din aportul oral recomandat. *Vitamine pentru care există prea puține informații pentru a stabili aportul oral recomandat; este indicată media estimată a aportului oral sigur și adecvat.

- ***Vitamine.*** Multe vitamine sunt administrate în cantități mai mari la pacienții care primesc nutriție parenterală decât la cei care primesc nutriție enterală (**Fig. 33.17**). Acest lucru se datorează faptului că pacienții cu nutriție parenterală pot avea un necesar crescut, parțial din cauza bolilor severe, parțial pentru că pot avea deja rezervele de vitamine epuizate și parțial pentru că unele vitamine se degradează în timpul depozitării. Vitamina K lipsește de obicei din regimurile nutriționale parenterale și, prin urmare, poate fi necesară administrarea separată.

Nutriția enterală

În nutriția enterală, alimentele pot fi administrate pe diverse rute:

- Pe cale orală (alimentația poate fi completată cu suplimente solide sau lichide cu multiple beneficii).
- Prin sondă nazogastrică (**Cadranul 33.25**).
- Prin gastrostomă endoscopică percutanată (GEP). Acest lucru este util pentru pacienții care au nevoie de nutriție enterală pentru o perioadă îndelungată (ex. >30 zile), cum ar fi cei cu dificultăți de înghițire în urma unui traumatism cranian sau persoane vârstnice după un accident vascular cerebral. Un cateter este plasat percutan în stomac sub control endoscopic (**Fig. 33.18**).
- Prin jejunostomă minimă cu cateter. Tehnica constă în introducerea unui cateter în jejun prin laparotomie și aducerea acestuia la peretele abdominal.

Formule de alimentare enterală

Poate fi utilizată o dietă polimerică cu proteine și grăsimi integrale (**Cadranul 33.26**), cu excepția pacienților cu funcție gastrointestinală sever afectată, care pot necesita o dietă pre-digerată (semielementare/elementare). La acești pacienți, sursa de azot este reprezentată de peptide cu greutate moleculară mică purificate sau amestecuri de aminoacizi, lipidele fiind uneori administrate parțial sub formă de trigliceride cu lanț mediu (TLM).

Cadranul 33.25 Introducerea sondei nazogastrice

Explicați procedura pacientului și obțineți consimțământul.

Procedură

- Introduceți intranazal o sondă fină.
- Confirmați poziția sondei în stomac prin aspirația conținutului gastric (verificați pH-ul).
- Verificați radiologic poziția sondei dacă aspirația a eșuat sau pH >5,5. Trebuie să se acorde atenție pacienților aflați în tratament cu supresoare puternice ale secreției acide, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni.

Probleme

- Sonda nazogastrică nu se poate menține satisfăcător pe loc (până la 60% ies).

Principalele complicații

- Regurgitarea și aspirația în bronhii.
- Blocarea tubului nazogastric.
- Reacții adverse gastrointestinale, cea mai frecventă fiind diareea.
- Complicații metabolice ale alimentării, inclusiv hiperglicemie și hipokaliemie, precum și niveluri scăzute ale magneziului, calciului și fosfatului.

Utilizarea nutriției enterale

Cantitățile zilnice de lichid variază între 1,5 și 2,5 L, dar se începe cu cantități mici la pacienții cu suspiciune de golire gastrică încetinită și malnutriție severă (pentru a evita sindromul de realimentare).

Pacienții cu status hipercatabolic necesită o cantitate mare de azot (0,25–0,35 g/kg pe zi) și deseori nu va obține o balanță pozitivă a azotului până când nu este corectată cauza primară.

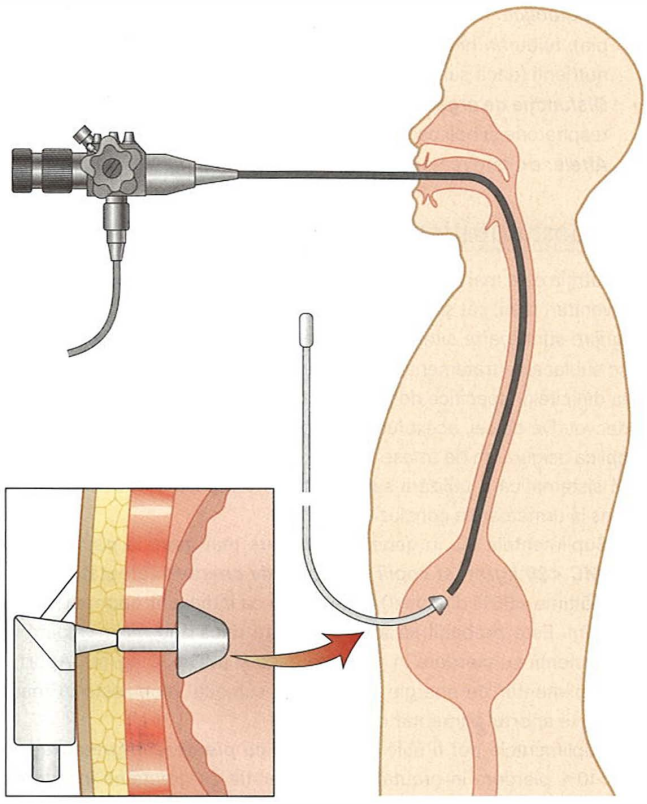


Fig. 33.18 Gastrostoma endoscopică percutanată (GEP).

Cadranul 33.26 Dieta enterală standard, care asigură 8,4 MJ/zi (=2.000 kcal/zi)

Energie
- Carbohidrați sub formă de polimeri ai glucozei (49–53% din energia totală). Lipide sub formă de trigliceride (30–35% din energia totală)

Azot
- Proteine integrale (10–14 g de azot/zi). Suplimentare electroliți, vitamine și oligoelemente

Caracteristici
- Raport energie : azot kJ : g = 620:1 (kcal : g = 150:1)
  Osmolalitate = 285–300 mOsm/kg

Succesul nutriției enterale depinde de supravegherea atentă a pacientului, cu monitorizarea greutății, biochimiei și graficelor de dietă.

Nutriția parenterală

Nutriția parenterală ar trebui utilizată numai dacă ruta enterală nu poate fi utilizată. Necesitatea unor îmbunătățiri majore în practica nutriției parenterale în spitalele din Marea Britanie a fost subliniată de National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). Aceasta a inclus modificări la toate nivelurile: evaluare, monitorizare și follow-up, inclusiv îngrijirea corespunzătoare a liniilor pentru a evita sepsisul asociat cateterului, și documentare.

Nutriția parenterală periferică

Sunt disponibile mixturi special formulate pentru utilizare parenterală periferică; acestea au o osmolalitate scăzută (<800 mosmol/L) și conțin emulsii lipidice. Heparina și corticosteroizii pot fi adăugate la perfuzie, iar aplicarea locală a plasturilor de trinitrat de glicerină reduce apariția tromboflebitei și prelungește durata de folosire a cateterului.

- O canulă periferică poate fi introdusă într-o venă a brațului (20 cm) și poate fi păstrată până la 5 zile.
- Un cateter central inserat periferic (CCIP) mai lung (60 cm) plasat într-o venă de la nivelul fosei antecubitale, are capătul distal situat într-o venă centrală; în acest loc, există un risc mai mic de tromboflebite și pot fi administrate soluții hiperosmolare. Cu un tratament atent, CCIP poate fi utilizat până la o lună de zile.

Nutriția parenterală periferică este deseori preferată inițial, permițând timp să se ia în considerare necesitatea introducerii unui cateter venos central.

Cadranul 33.27 Plasarea cateterului în vena subclaviculară pentru alimentația parenterală

Această manevră ar trebui efectuată doar de către clinicieni cu experiență în condiții aseptice într-o sală de operație.

Explicați procedura pacientului și obțineți consimțământul.
- Pacientul trebuie așezat în poziție culcată cu capul înclinat în jos cu 5° pentru a preveni embolismul gazos.
- Infiltrați pielea sub portiunea mijlocie a claviculei drepte cu 1–2% lidocaină și faceți o incizie a pielii de 1 cm.
- Introduceți un ac de calibru 20, atașat la seringă, sub claviculă și prima coastă, înclinându-l spre vârful degetului ținut în fosa suprasternală.
- Când sângele este aspirat liber, utilizați acul ca ghid pentru a introduce firul de ghidaj în vena subclaviculară.
- Avansați firul de ghidaj astfel încât vârful său să se afle în partea distală a venei cave superioare.
- Creați un tunel prin tegument, sub anestezie locală, folosind un dilatator introdus printr-un punct situat la aproximativ 10 cm mai jos și medial de incizie și trecut superioar de inciziei.
- Treceți capatul proximal al cateterului (cu capacul scos) în spatele dilatatorului astfel încât să iasă la 10 cm sub claviculă; suturați-l la peretele toracic.
- Acum suturați incizia infraclaviculară inițială de intrare.

Nutriția parenterală pe cateter venos central

Un cateter de silicon este plasat într-o venă centrală, adoptând de obicei o abordare infraclaviculară a venei subclaviculare (**Cadranul 33.27**). Locul de inserție cutanată trebuie să fie pansat cu atenție și să nu fie mișcat decât dacă se suspectează sepsisul asociat cateterului.

Complicațiile plasării cateterului includ tromboza venelor centrale, pneumotorax și embolie, dar una dintre cele mai frecvente complicații este sepsisul legat de cateter. Germenii, în principal stafilococi, pătrund de-a lungul cateterului, ducând la septicemie. Sepsisul poate fi prevenit asigurând o plasare atentă și sterilă a cateterului, fără a îndepărta pansamentul de pe locul de inserție a cateterului și fără a administra alte substanțe (ex. produse din sânge, antibiotice) prin cateterul venos central.

Sepsisul trebuie suspectat dacă pacientul prezintă febră și leucocitoză. În două treimi din cazuri, germenii pot fi cultivați din vârful cateterului după îndepărtare. Tratamentul presupune îndepărtarea cateterului și antibiotice sistemice adecvate.

Nutrienți

Nutriția parenterală oferă posibilitatea de a administra suficiente surse de azot pentru sinteza proteinelor și calorii pentru a satisface necesarul energetic. De asemenea, sunt necesare electroliți, vitamine și oligoelemente. Toate aceste substanțe sunt perfuzate simultan.

Surse de azot

Majoritatea pacienților primesc cel puțin 11–15 g N/zi, sub formă de L-aminoacizi sintetici.

Surse de energie

Energia este furnizată predominant de glucoză, calorii suplimentare fiind furnizate de o emulsie de lipide. Emulsiile de lipide conțin un număr mai mare de calorii într-un volum mai mic comparativ cu cele furnizate de carbohidrați. Emulsiile de lipide nu sunt hipertone și, de asemenea, previn deficitul de acizi grași esențiali, care a fost raportat în cazul regimurilor de nutriție parenterală fără emulsii de lipide administrate pe termen lung. Deficitul de acizi grași esențiali determină aspect scuamos al pielii, căderea părului și întârzierea vindecării.

Electroliți, vitamine și oligoelemente

Inițial, statusul electroliților trebuie monitorizat zilnic și soluțiile de electroliți trebuie administrate, după caz. Vitaminele lipo- și hidrosolubile și mineralele, inclusiv oligoelementele, trebuie administrate de rutină (vezi **Fig 33.16** și **Fig 33.17**).

Utilizarea nutriției parenterale

Nutriția parenterală periferică presupune administrarea soluțiilor condiționate în pungi de 3-L în 24 de ore, elementele constitutive fiind premixate în condiții sterile. **Cadranul 33.28** prezintă compoziția care furnizează 9 g de azot și 7.206 kJ (1.700 kcal) în 24 de ore.

Pentru un ***regim de nutriție parenterală venoasă centrală***, majoritatea spitalelor folosesc în prezent pungi cu 3-L soluții premixate. Un regim de nutriție parenterală standard care furnizează 14 g de azot 9.305 kJ (2.250 kcal) pe parcursul a 24 de ore este, de asemenea, prezentat în **Cadranul 33.28**.

Monitorizarea include:

- ***Analize de sânge.*** Electroliții plasmatici și glicemia sunt monitorizate zilnic (cel puțin inițial); hemoleucograma, evaluarea biochimică și funcțională hepatică, calcemia și fosfatemia sunt monitorizate de două ori pe săptămână; iar magneziul, zincul și trigliceridele săptămânal.
- ***Statusul nutrițional.*** Greutatea și grosimea pliului cutanat sunt monitorizate săptămânal dacă sunt disponibile instrumentele corespunzătoare. Modificările zilnice ale greutății reflectă variațiile echilibrului fluidelor.
- ***Evaluarea balanței azotate*** (vezi p. 1228). Aceasta necesită colectarea completă a urinii pe 24 de ore.

Complicații

- ***Mecanice***: traumatisme la locul de inserție și legate de cateter (vezi mai sus).
- ***Metabolice:*** ex. hiperglicemie (deseori este necesară insulinoterapia), tulburări hidro- electrolitice, hipercalcemie, deficite ale unor nutrienți (dacă sunt furnizați inadecvat).
- ***Disfuncție de organ sau tisulară:*** ex. insuficiență hepatică, detresă respiratorie și boli osoase metabolice.
- ***Altele:*** ex. rare reacții alergice la lipide și tulburări psihologice.

Cadranul 33.28 Exemple de regimuri de nutriție parenterală[a]

Periferic

Azot
- L-Aminoacizi 9 g/L: 1 L

Energie
- Glucoză 20%: 1 L
- Lipide 20%: 0,5 L
- +Oligoelemente, electroliți, vitamine hidro- și liposolubile, heparină 1.000 U/L și hidrocortizon 100 mg; insulina se administrează dacă este necesar. Azot 9 g, calorii non-proteice 7.206 kJ (1.700 kcal)

Central

Azot
- L-Aminoacizi 14 g/L: 1 L

Energie
- Glucoză 50%: 0,5 L
- Glucoză 20%: 0,5 L
- +Lipide 10%, ca și Intralipid sau Lipofundin: 0,5 L; ulei de soia fracționat 100 g/L, ulei de soia 50 g, trigliceride cu lanț mediu 50 g/L
- +Electroliți, vitamine hidro- și liposolubile, oligoelemente; heparina și insulina se pot adauga dacă este necesar. Azot 14 g, calorii non-proteice 9.305 kJ (2.250 kcal)

Suport nutrițional la domiciliul pacientului

Denutriția este mai frecventă în comunitate decât în spital, atât în țările cu venituri mari, cât și cu venituri mici. Cu toate acestea, principiile de îngrijire sunt foarte similare: detectarea malnutriției și a factorilor de risc subiacenți; tratamentul bolilor de bază și al dizabilităților; corectarea deficitelor specifice de nutrienți; și furnizarea de suport nutrițional adecvat. De obicei, acest lucru începe cu consiliere dietetică și poate implica asigurarea de „mese pe roți" de către serviciile sociale. O analiză sistematică a utilizării suplimentelor nutriționale în comunitate a ajuns la următoarele concluzii:

- Suplimentele au, în general, o valoare mai mare la ***pacienții cu IMC <20 kg/m² și copiii cu retard de creștere*** (greutate pentru înălțime <85% din ideal) decât la cei cu indici antropometrici mai buni. Este probabil să aibă o valoare mică sau nicio valoare la pacienții cu pierdere în greutate mică și IMC >20 kg/m². Aportul suplimentar de energie la astfel de subiecți înlocuiește în mare parte aportul alimentar oral.
- Suplimentele pot fi utile la ***pacienții cu pierdere în greutate*** (ex. >10% pierdere în greutate în comparație cu greutatea înainte de boală) cu un IMC >20 kg/m² și la ***copiii*** fără malnutriție proteino-energetică cronică dar cu ***ritm de creștere care se deteriorează***.
- Beneficiile funcționale variază în funcție de grupul de pacienți. La pacienții cu ***boală respiratorie cronică obstructivă***, beneficiile funcționale observate au fost reprezentate de creșterea forței musculaturii respiratorii, și a forței musculare la nivelul mîinii, cât și a distanței de mers/duratei efortului fizic. La ***vârstnici***, beneficiile au fost reprezentate de reducerea numărului de căderi sau creșterea activităților cotidiene și reducerea suprafeței ulcerelor de decubit. La pacienții cu ***HIV/SIDA***, au existat modificări ale funcției imunologice și o ameliorare a funcției cognitive. Pacienții cu ***boală hepatică*** au avut o incidență mai mică a infecțiilor severe și au avut o frecvență mai mică a spitalizărilor.
- ***Acceptabilitatea și complianța*** sunt mai bune atunci când alegerea suplimentelor (tip, aromă, consistență) și orarul sunt stabilite împreună cu pacientul și/sau îngrijitorul. Ajustarea acestora poate fi necesară atunci când există o schimbarea programului activităților zilnice, a statusului bolii și a „oboselii gustative" indusă de utilizarea prelungită a aceluiași supliment.
- ***Consilierea și monitorizarea*** nutrițională sunt recomandate înainte și după începerea suplimentelor (vezi mai jos).

Unii pacienți beneficiază de alimentație enterală pe cateter sau alimentație parenterală la domiciliu. Într-adevăr, în țările dezvoltate, alimentație enterală pe cateter are loc mai frecvent la domiciliu decât la spital.

Nutriția enterală la domiciliu

La adulți, cel mai frecvent motiv pentru care se inițiază alimentație enterală pe cateter la domiciliu este reprezentat de tulburările de deglutiție. Aceasta implică pacienți cu tulburări neurologice, precum boala neuronilor motorii, scleroza multiplă și boala Parkinson, dar cel mai frecvent diagnostic este boala cerebrovasculară. Aproximativ 2% dintre pacienții care au suferit un accident vascular cerebral în Marea Britanie primesc alimentație enterală pe cateter la domiciliu (HECD, home enteral tube feeding). Cu toate acestea, într-un studiu britanic privind nutriția la pacienții cu aceste tulburări (exceptând boala Parkinson), doar 15% din total au putut reveni la alimentație orală după 1 an.

Capacitatea de înghițire a pacienților trebuie evaluată regulat pentru a evita alimentarea enterală pe cateter inutilă. Pacienții și/sau îngrijitorii ar trebui să aibă o pregătire adecvată, contact în domenii de sănătate adecvate și un serviciu de livrare fiabil pentru alimente și echipamente auxiliare. De asemenea, ar trebui să fie clar cum să gestioneze probleme simple asociate tubului de alimentare, care este de obicei o gastrostomă și nu un tub nazogastric.

Nutriția parenterală la domiciliu

Alimentația parenterală la domiciliu este practicată mult mai rar și, de obicei, se află sub supravegherea centrelor de specialitate. Valoarea potențială a transplantului intestinal la pacienții cu insuficiență intestinală pe termen lung este încă evaluată.

Lecturi suplimentare

Boateng AA, Sriram K, Meguid MM et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26:156–167.
Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370:2450–2451.
Elia M. Multidisciplinary input is essential in the care of malnourished people. *Guidelines in Practice* 2013; 16:42–50.
Malone A. Clinical guidelines from the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: best practice recommendations for patient care. *J Infus Nurs* 2014; 37:179–184.
Mirtallo JM. Consensus of parenteral nutrition safety issues and recommendations. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:62S.

ALERGIA ALIMENTARĂ ȘI INTOLERANȚA ALIMENTARĂ

Multe persoane atribuie alimentelor diferite simptome, iar mulți astfel de suferinzi sunt evaluați și le sunt recomandate diete de excludere. Dovada științifică care să ateste că alimentele dăunează este nesemnificativă în majoritatea cazurilor, deși există cu siguranță reacții adverse la alimente. Acestea pot fi împărțite în reacții adverse care implică mecanisme imune (***alergie alimentară***) și cele care nu implică mecanisme imune (***intoleranță alimentară***).

Alergia alimentară

Alergia alimentară, care se estimează că afectează până la 5–7% dintre copiii mici și 1–2% dintre adulți (cu o prevalență în creștere), poate fi mediată de imunoglobulina E (IgE) sau nemediată de IgE (mediată de celulele T). Reacțiile mediate de IgE tind să apară precoce după ingestia de alimente (în câteva minute până la o oră). Adulții tind să fie alergici la pește, crustacee și alune, în timp ce copiii tind să fie alergici la laptele de vacă, albușul de ou, grâu și soia. Arahidele sunt foarte alergene, iar alergia la arahide persistă de-a lungul vieții. Următoarele manifestări pot fi determinate de alergia alimentară:

- ***Hipersensibilitate acută.*** Un exemplu este urticaria, vărsăturile sau diareea după consumul de nuci, căpșuni sau crustacee. Aceste reacții mediate de IgE nu produc de obicei probleme clinice, deoarece pacienții au învățat deja să evite alimentele suspectate. Uneori poate apărea ingestia accidentală a alimentului incriminator, ceea ce duce la angioedem sau anafilaxie (vezi p. 668).
- ***Eczemă și astm.*** Acestea tind să afecteze copiii mici; adesea se datorează oului și sunt mediate de IgE.
- ***Rinită și astm.*** Acestea sunt produse de alimente precum laptele și ciocolata, în principal la subiecții atopici.
- ***Urticarie cronică.*** Aceasta a fost tratată cu succes printr-o dietă de excludere.
- ***Enteropatie indusă de alimente.*** Aceasta se poate manifesta ca boala celiacă (enteropatia indusă de gluten (grâu)) sau ca enteropatia indusă de laptele de vacă (la sugari); este mediată de celulele T.

Intoleranța alimentară

- ***Migrena.*** Aceasta apare uneori după aportul de alimente precum ciocolată, brânză și alcool, care sunt bogate în anumite amine, cum ar fi tiramina. Pacienții în tratament cu inhibitori de monoaminoxidază, care sunt implicați în metabolismul acestor amine, sunt deosebit de vulnerabili.
- ***Sindromul de intestin iritabil.*** La unii pacienți, acest lucru pare să fie legat de ingestia anumitor produse alimentare, cum ar fi grâul, dar mecanismele nu sunt clar definite.
- ***Sindromul restaurantului chinezesc.*** Glutamatul monosodic, un intensificator de aromă utilizat în prepararea mâncării chinezești, poate produce amețeli, leșin, greață, transpirație și dureri în piept.
- ***Intoleranța la lactoză.*** Pacienții dezvoltă balonare abdominală și diaree în urma ingestiei de lactoză, care este prezentă în lapte (vezi p. 1193). Aceasta este probabil cea mai frecventă formă de intoleranță alimentară la nivel mondial și poate avea patogenie genetică.
- ***Fenilcetonuria.*** Aceasta poate fi, de asemenea, clasificată ca o formă de intoleranță alimentară; se datorează deficitului de fenilalaninhidroxilază, care este necesară pentru metabolismul fenilalaninei prezentă în proteinele alimentare.

O serie de alte erori înnăscute de metabolism pot fi, de asemenea, considerate forme de intoleranță alimentară.

Intoleranța alimentară poate fi cauzată de un component al alimentelor (ex. histamina din macrou sau din conserve sau tiramina din brânzeturi); de către mediatori chimici eliberați de alimente (ex. histamina poate fi eliberată de roșii sau căpșuni); sau prin substanțe chimice toxice găsite în alimente (ex. tartrazina, un aditiv alimentar). Mulți alți aditivi și compuși cu anumite E-uri au fost implicați ca și factori cauzali ai reacțiilor la alimente, dar dovezile sunt nesemnificative.

Există puține sau nu există dovezi care să sugereze că boli precum artrita, tulburările de comportament și afective și boala Crohn se datorează ingestiei unui anumit aliment. Simptome vagi multiple, cum ar fi oboseala sau starea de rău, nu sunt, de asemenea, cauzate de alergia alimentară și poate fi indicată o evaluare psihiatrică (vezi p. 772).

Tratament

- Istoricul poate ajuta la delimitarea agentului cauzal, în special atunci când efectele sunt imediate.
- Testarea cutanată prin înțepare (skin-prick) cu alergenul presupus și dozarea în ser a antigenului sau a anticorpilor nu se corelează în general cu simptomele și este de obicei înșelătoare.
- Dietele de excludere diagnostice sunt uneori utilizate, dar consumă mult timp. Ele pot avea ocazional valoare în identificarea unui anumit aliment care provoacă probleme.
- Testul de provocarea alimentară constă în faptul că alimentul incriminat și placebo sunt administrate sublingual sau prin inhalare în încercarea de a reproduce simptomele. Din nou, acest lucru poate fi util în puține cazuri.
- Majoritatea persoanelor care au reacții acute la alimente își dau seama și nu mai consumă alimentele respective; nu necesită îngrijiri medicale. Referitor la restul pacienților, o mică parte par să fie ajutați prin modificarea dietei, dar nu există dovezi științifice semnificative care să susțină aceste diete de excludere. Un studiu recent a arătat că introducerea alunelor în alimentație a scăzut frecvența alergiei la arahide la copiii cu risc crescut de a dezvolta această alergie și a modulat răspunsul imun la alune.
- O serie de studii sugerează că mulți copii cu alergii la lapte și ouă sunt capabili să tolereze alimentele atunci când sunt modificate de căldură și acest lucru poate accelera rezolvarea alergiei.
- Nu există dovezi semnificative care să recomande femeilor însărcinate sau care alăptează să își schimbe dieta pentru a preveni alergiile la sugarii cu risc crescut sau risc normal.

Lecturi suplimentare

de Silva D, Geromi M, Halken S et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014; 69:581–589.
de Silva D, Geromi M, Panesar SS et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014; 69:159–167.
Gruchalla RS, Sampson HA. Preventing peanut allergy through early consumption. *N Engl J Med* 2015; 372:875–877.
Longo G, Berti I, Burks AW et al. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013; 382:1656–1664.
Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69:62–75.
Perry TT, Pesek RD. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann* 2013; 42:96–101.

ALCOOLUL

Deși alcoolul nu este un nutrient, este consumat în cantități mari în întreaga lume. În multe țări, consumul de alcool este o problemă medicală și socială majoră (vezi p. 790). Alcoolul crește morbiditatea și mortalitatea într-o varietate de moduri, inclusiv prin afecțiuni cardiace, accident vascular cerebral, cancer, afecțiuni hepatice și manifestări neurologice/psihiatrice și este asociat cu deficite nutriționale și metabolism anormal al medicamentelor.

Etanolul (alcool etilic) este oxidat, în etapele prezentate în **Cadranul 33.29**, la acetaldehidă. Acetaldehida este apoi transformată în acetat, 90% în mitocondriile hepatice. Acetatul este eliberat în sânge și oxidat în țesuturile periferice la dioxid de carbon și apă.

Alcooldehidrogenazele se găsesc în multe țesuturi și s-a sugerat că enzimele prezente în mucoasa gastrică pot contribui substanțial la metabolismul etanolului.

Etanolul în sine produce 29,3 kJ/g (7 kcal/g), dar multe băuturi alcoolice conțin și zahăr, ceea ce crește valoarea lor calorică. De exemplu, 1 halbă de bere furnizează aproximativ 1.045 kJ (250 kcal), astfel încât băutorii înrăiți nu vor putea pierde în greutate dacă vor continua să bea.

Efectele consumului excesiv de alcool

Consumul excesiv de alcool duce la două probleme majore, ambele putând fi prezente la același pacient:

- sindromul dependenței de alcool (vezi p. 790)
- deteriorarea fizică a diferitelor țesuturi.

Fiecare unitate de alcool (definită ca 10 mL (7,9 g) etanol pur) corespunde la aproximativ jumătate de halbă de bere normală, o singură măsură de băutură spirtoasă sau o jumătate de pahar de vin) (**Fig. 33.19**). Un aport mai mic de 14 unități pe săptămână este în general considerat a fi sigur. Toate efectele pe termen lung ale consumului în exces de alcool se datorează excesului de etanol, indiferent de tipul de băutură alcoolică; prin urmare berea și băuturile spirtoase nu sunt diferite în efectele lor pe termen lung. Efectele pe termen scurt, cum ar fi mahmureala, depind de substanțe suplimentare, în special de alți alcooli, cum ar fi alcoolul izoamilic, care sunt cunoscuți sub numele de congeneri. Coniacul și bourbonul conțin cel mai mare procent de congeneri.

Cantitatea de alcool care produce daune variază și nu toți cei care beau foarte mult vor prezenta deteriorare fizică. De exemplu, doar 20% dintre persoanele care beau foarte mult dezvoltă ciroză hepatică. Efectul alcoolului asupra diferitelor organe nu este același; la unii pacienți, ficatul este afectat; la alți pacienți, creierul sau mușchiul. Diferențele pot fi determinate genetic.

Deficitul de tiamină contribuie la manifestările neurologice (confuzie, sindromul Wernicke-Korsakoff; vezi p. 891) și la unele manifestări non-neurologice (cardiomiopatie).

Sensibilitatea diferitelor organe de a fi afectate este variabilă, iar cifrele din **Cadranul 33.30** sunt furnizate doar ca un ghid pentru consumul rațional de alcool. Băutorii înrăiți, care persistă mulți ani, prezintă un risc mai mare decât băutorii înrăiți care consumă sporadic alcool.

Cadranul 33.29 Principalele căi de oxidare a etanolului

Alcool-dehidrogenaza

$$\underset{\text{(etanol)}}{CH_3CH_2OH} + NAD^+ \xrightarrow{ADH} \underset{\text{(acetaldehida)}}{CH_3CHO} + NADH + H^+ \quad [1]$$

Sistem microsomal de oxidare a etanolului la nivel hepatic (MEOS, microsomal ethanol oxidizing system)

- Include enzima specifică P450, CYP2EI, care este indusă de etanol

$$CH_3CH_2OH + NADPH + H^+ + O_2 \xrightarrow{MEOS} CH_3CHO + NADP + 2H_2O \quad [2]$$

Boala hepatică

În general, efectele aceluiași aport de alcool par să fie mai grave la femei. Următoarele cifre sunt pentru bărbați și ar trebui reduse cu aproximativ 30% pentru femei:

- ***Risc crescut:*** 160 g etanol pe zi (20 porții de băuturi)
- ***Risc moderat:*** 80 g etanol pe zi (10 porții de băuturi)
- ***Risc scăzut***: 40 g etanol pe zi (5 porții de băuturi).

Consumul de alcool în sarcină

Femeilor li se recomandă să nu bea deloc alcool în timpul sarcinii, deoarece consumul de alcool, chiar în cantități mici, poate duce la restricția creșterii fetale și poate crește, de asemenea, riscul de avort. Sindromul alcoolic fetal se caracterizează prin retard mental, trăsături dismorfice și insuficiență de creștere; apare la fetii femeilor dependente de alcool.

½ halbă (284 mL) de bere (3,5%) | 1 singură măsură 35 mL băutură spirtoasă (40%) | ½ pahar (88 mL) de vin (11,4%)

Fig. 33.19 Măsuri care conțin 1 unitate de alcool. Procentul se referă la proporția de alcool în volum (vol/vol). Conținutul de alcool din bere, băuturi spirtoase și vin poate varia substanțial.

Cadranul 33.30 Ghid pentru consumul rațional de alcool

Maxim săptămânal

- 14 unități atât pentru bărbați, cât și pentru femei

Recomandări pentru a realiza acest lucru

- Utilizați o măsură standard
- Nu consumați alcool în timpul zilei
- Să existe zile fără alcool în fiecare săptămână

Reține

- Sănătatea poate fi deteriorată fără a fi „beat". Aportul crescut de alcool în mod regulat este mai dăunător decât consumul exagerat ocazional (petreceri)
- Nu bea pentru a „îneca necazul"
- În Marea Britanie, limita alcoolemiei în sânge, înainte de a șofa, este de 800 mg/L
- 1 unitate de alcool este eliminată într-o oră; de aceea, prelungiți timpul în care consumați alcoolul
- Alimentele scad absorbția și, prin urmare, rezultă un nivel mai scăzut de alcool din sânge
- 4–5 unități sunt suficiente pentru a crește nivelul alcoolului în sânge peste limita legală de șofat la un bărbat de 70 kg (mai puțin la o persoană mai slabă)

Cadranul 33.31 Efectele somatice ale consumului excesiv de alcool

Sistem nervos central
- Epilepsie (vezi p. 852)
- Sindrom Wernicke-Korsakoff (vezi p. 891)
- Polineuropatie (vezi p. 891)

Muscular
- Miopatie acută sau cronică

Sistem cardiovascular
- Cardiomiopatie (vezi p. 1119)
- Boala cardiacă Beriberi (vezi p. 1240)
- Aritmii cardiace
- Hipertensiune

Metabolism
- Hiperuricemie (gută)
- Hiperlipidemie
- Hipoglicemie
- Obezitate

Sistem endocrin
- Sindrom Pseudo-Cushing

Sistem respirator
- Infecții respiratorii

Sistem gastrointestinal
- Gastrtită acută (inclusiv sângerare; vezi pag. 1181)
- Carcinom esofagian sau al colonului
- Afectare pancreatică
- Afectare hepatică (ficat gras, hepatită, ciroză; vezi p. 1303)

Hematopoeză
- Macrocitoză (secundară efectului toxic direct asupra măduvei osoase sau deficienței de folat)
- Trombocitopenie
- Leucopenie

Os
- Osteoporoză
- Osteomalacie

Un rezumat al efectelor consumului de alcool este prezentat în **Cadranul 33.31**. Detalii despre aceste boli sunt prezentate în capitolele relevante. Efectele renunțării la alcool sunt prezentate la pagina 791.

Ghiduri clinice și ghiduri specifice de sănătate publică privind prevenirea și tratamentul tulburărilor legate de alcool au fost elaborate de NICE. Ghidurile clinice se referă în special la renunțarea la alcool, encefalopatia Wernicke și atât la afecțiunile hepatice, cât și la bolile pancreatice.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 115: Alcohol-use Disorders: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence.* NICE 2011; http://www.nice.org.uk/guidance/cg115.
Stewart S, Swain S. Assessment and management of alcohol dependence and withdrawal in the acute hospital: concise guidance. *Clin Med* 2012; 12:266–271.

Bibliografie

Elia M, Ljungqvist O, Stratton RJ et al. *Clinical Nutrition*, 2nd edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013 (part of Nutrition Society textbook bundle; available at http://eu.wiley.com).

Site-uri importante

http://www.ajcn.org/ American Journal of Clinical Nutrition.
http://www.ama-assn.org/ *American Medical Association; assessment and management of adult obesity.*
http://www.fao.org/ *Food and Agriculture Organization; autonomous body within the United Nations aiming to improve health through nutrition and agricultural productivity, especially in rural populations.*
http://www.www.food.gov.uk *Food Standards Agency. UK information on food safety and hygiene, news and alerts, and business guidance.*
https://foodinsight.org/ *International Food Information Council; non-profit organization communicating science-based information on health, nutrition and food safety for the public good.*
http://www.nature.com/ejcn/ European Journal of Clinical Nutrition.
http://www.nature.com/ijo International Journal of Obesity.
https://www.nice.org.uk/search?q=obesity *NICE; various publications related to obesity.*
https://www.nice.org.uk/search?q=alcohol *NICE; various publications related to prevention and treatment of alcohol-related problems.*
http://jn.nutrition.org/ Journal of Nutrition.
http://www.nutritioncare.org/ Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.
http://www.nutritionsociety.org/publications/ British Journal of Nutrition.
http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/ *National Heart, Lung and Blood Institute: Aim for a Healthy Weight.*
http://www.who.int/nut *WHO recommendations and intervention programmes for nutrient-related diseases.*
http://www.who.int/nutgrowthdb/ *World Health Organization; provides information on worldwide nutritional issues, resources and research.*

34 Bolile hepatice

Graham Foster, Alastair O'Brien

Aptitudini clinice în bolile ficatului	1261
Anatomia ficatului și a sistemului biliar	1264
Funcțiile ficatului	1265
Investigații la pacienții cu patologie hepatică	1268
Icterul	1271
Hepatitele	1275
Hepatitele virale	1275
Hepatitele acute datorate altor agenți infecțioși	1284
Insuficiența hepatică acută	1285
Hepatita autoimună	1286
Hepatopatia cronică indusă de medicamente	1287
Steatoza hepatică non-alcoolică	1287
Ciroza hepatică	1288
Transplantul hepatic	1291
Boala hepatică alcoolică	1303
Sindromul Budd-Chiari	1304
Abcesul hepatic	1305
Alte infecții ale ficatului	1306
Tumorile hepatice	1308
Afecțiuni diverse ale ficatului	1310
Medicamentele și ficatul	1310

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Bolile hepatice sunt frecvente, cu o incidență în creștere, în mare măsură datorată hepatitelor virale diagnosticate în țările în curs de dezvoltare, respectiv a alcoolului și obezității în țările dezvoltate. Rămân o cauză majoră de mortalitate și morbiditate, cu deces care survine secundar cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular.

Medicii hepatologi își impart timpul între pacienții internați (boala hepatică cronică decompensată și insuficiența hepatică acută pot necesita tratament intensiv) și activitatea clinică din ambulator (tratamentul pacienților cu boală hepatică compensată și diagnosticul pacienților noi îndrumați din centrele primare). Mulți dintre ei efectuează proceduri precum colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography); unii se supraspecializează în tratamentul opririi consumului de alcool, în hepatitele virale sau în transplantul hepatic.

Aptitudinile cheie în hepatologie includ:

- tratamentul pacienților cu boală hepatică cronică decompensată, incluzând hemoragia variceală, ascita și encefalopatia, respectiv insuficiența hepatică acută
- recunoașterea rolului anamnezei, examenului fizic, imagisticii, explorărilor din sânge și a biopsiei hepatice pentru stabilirea diagnosticului în cazul pacienților nou prezentați cu manifestări care sugerează o boală hepatică
- înțelegerea istoriei naturale a infecției cu virusurile hepatitice B și C și a modului de utilizare a medicațiilor recent aprobate și a celor mai vechi disponibile pentru tratamentul acestor infecții.

Oportunitățile de a învăța hepatologia includ participarea la vizitele în secțiile clinice din unitățile de hepatologie sau participarea la consulturile clinice în regim ambulatoriu, observarea muncii asistentelor medicale specializate care asistă boli hepatice cronice în comunitate, învățarea efectuării paracentezei în condiții de siguranță în regim de spitalizare de zi și urmărirea efectuării procedurilor de ERCP.

APTITUDINI CLINICE ÎN BOLILE FICATULUI

Istoricul bolii

Atât boala hepatică cronică, cât și cea acută sunt deseori asimptomatice, în special în stadiile precoce. Efectuarea anamnezei în hepatologie implică nu doar consemnarea unor date referitoare la simptomatologie, dar și evaluarea prezenței factorilor comuni de risc pentru o boală hepatică cu scopul stabilirii unui diagnostic (**Cadranul 34.1**).

Întrebările referitoare la consumul de alcool

Această situație necesită empatie și tact (**Cadranul 34.2**). Pacienții subestimează adeseori cantitatea de alcool consumată sau gradul lor de dependență. Istoricul trebuie obținut fără prejudecăți și, totodată, trebuie în mod constant oferit ajutor prin îndrumarea către un serviciu de suport dacă pacienții își exprimă dorința de a deveni abstinenți.

Examenul clinic

În boala hepatică acută pot fi prezente puține semne, în afara icterului sau a hepatomegaliei. În faza colestatică a bolii, se manifestă scaunele deschise la culoare și urina închisă la culoare.

Figura de la p. 1263 ilustrează numeroasele semne clinice asociate cu boala hepatică cronică, deși examenul fizic poate fi ocazional normal chiar și la pacienții cu o suferință avansată.

Investigații

O privire de ansamblu detaliată asupra investigațiilor diagnostice utilizate în bolile hepatice este prezentată la p. 1268. **Fig. 34.1** ilustrează cum pot fi folosite aceste explorări în regim ambulator pentru un pacient cu transaminaze crescute, îndrumat dintr-un serviciu de asistență primară.

Cadranul 34.1 Anamneza în bolile hepatice

Simptome în boala hepatică acută
- Poate fi asimptomatică sau anicterică
- Boala simptomatică, de obicei virală, produce stare de rău general, anorexie și febră
- Icterul (vezi mai jos), apare de obicei în relație cu evoluția progresivă a bolii

Simptome în boala hepatică cronică
- Simptome nespecifice, în special slăbiciune (astenie-fatigabilitate), anorexie și oboseală
- Durere în hipocondrul drept datorată distensiei capsulei hepatice
- Distensie abdominală datorată ascitei
- Edeme la nivelul gleznelor datorită rentenției de fluide
- Hematemeză și melenă prin hemoragie variceală
- Prurit datorat colestazei - de obicei un simptom precoce în colangita biliară primitivă (CBP)
- Disfuncție endocrină: ginecomastie, pierderea libidoului și amenoree
- Confuzie și somonolență datorată encefalopatiei hepatice

Antecedente personale patologice
- Orice boală în antecedente care afectează ficatul, arborele biliar, pancreasul sau intestinul
- Insuficiență cardiacă
- Istoric de boală autoimună
- Manifestări aparținând sindromului metabolic: obezitate, diabet, gută, hipercolesterolemie

Medicamente
- Utilizarea recentă a antibioticelor (anumite antibiotice pot produce colestază)
- Supradozaj de paracetamol
- Istoric complet al medicației, cu stabilirea unei relații de cauzalitate cu boala hepatică

Antecedente eredocolaterale
- Istoric de icter, boală hepatică sau boală specifică, precum hemocromatoza

Consum de alcool
- Istoric detaliat (vezi mai jos)

Factori de risc pentru hepatita virală
- Copilăria petrecută în țări unde hepatita B sau C este endemică
- Ace contaminate - tatuaje nesigure, utilizatori de droguri injectabile
- Activitate sexuală neprotejată de risc înalt

Cadranul 34.2 Consemnarea istoricului consumului de alcool la pacienții cu boală hepatică

Dimensiunea consumului
- Tipul preferat de alcool (bere, vin, spirtoase); concentrația alcoolică acolo unde este relevant (berea „super-tare" poate conține până la 10% etanol)
- Consumul zilnic (în căni, sticle sau pahare, convertite apoi în unități)
- Numărul de zile de abstinență pe săptămână
- Frecvența consumului a mai mult de 8 unități cu o singură ocazie
- Durata consumului de alcool și schimbările în consum de-a lungul timpului

Gradul de dependență
- Numărul de ori în care alcoolul a interferat cu activitățile normale (ex. mersul la locul de muncă)
- Numărul de ori când persoana nu a fost capabilă să se oprească din băut odată ce a început să bea
- Necesitatea unei băuturi matinale pentru a „începe ziua"
- Sentimentul de vinovăție referitor la consumul de alcool
- Preocuparea (grija) din partea familiei și a prietenilor referitoare la consumul de alcool
- Rănirea personală sau a altora cauzată de alcool

Felul în care privește abstinența
- Conștientizarea riscului referitor la nivelul curent de consum de alcool (dacă acesta depășește nivelurile țintă)
- Voința de a reduce consumul versus abstinența completă
- Încercări anterioare de renunțare
- Experiențe anterioare în grupuri de suport, incluzând Alcoolicii Anonimi și terapie comportamentală cognitivă
- Surse de suport: membrii familiei, prietenii apropiați, grupurile sociale sau religioase

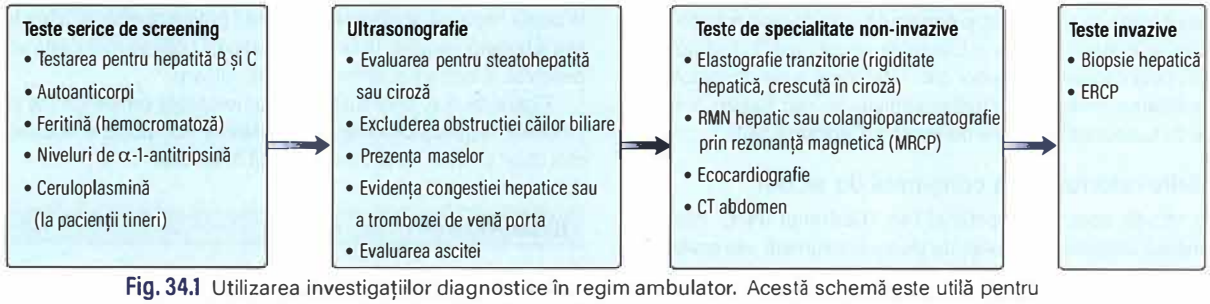


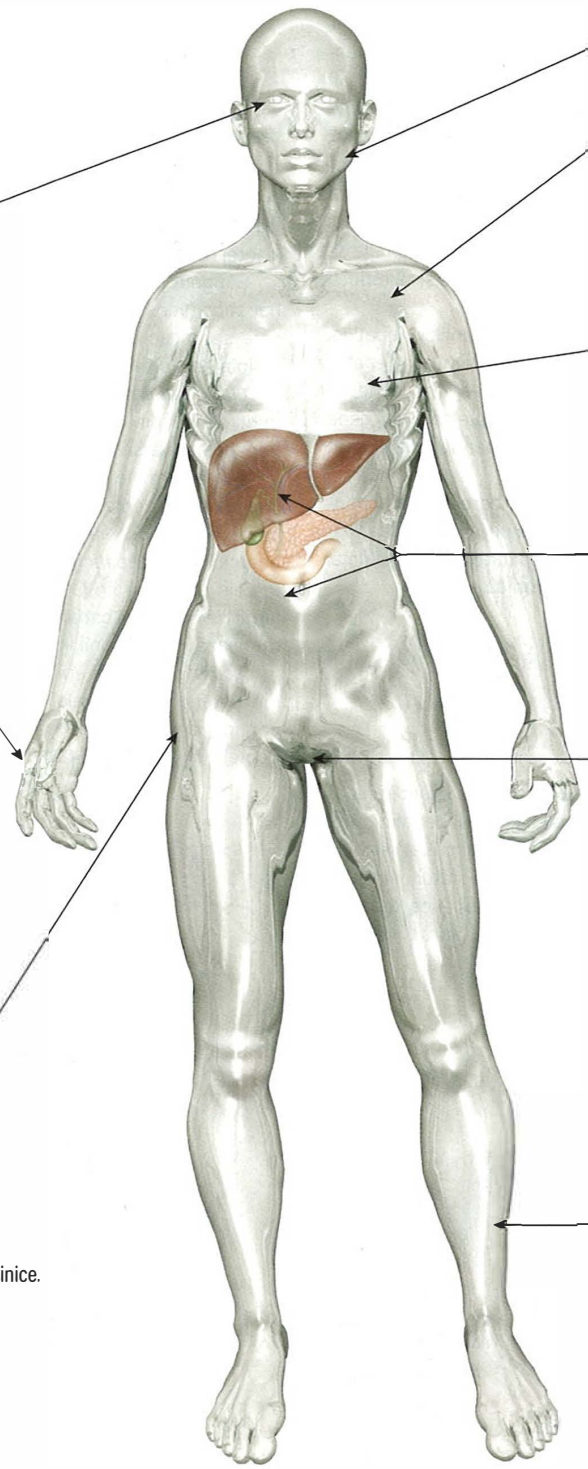
Fig. 34.1 Utilizarea investigațiilor diagnostice în regim ambulator. Această schemă este utilă pentru pacientul trimis de la o unitate de asistență medicală primară cu transaminaze hepatice crescute.

General
Icter
Miros de alcool/foetor hepaticus
Encefalopatie
Scădere ponderală

Ochi
- Icter
- Inel Kayser-Fleischer (boala Wilson)
- Xantelasma (la nivelul pleoapelor)

Mâini
Flapping tremor
Eritem palmar
Contractură Dupuytren (alcool)
Unghii
- Bombate (degete hipocratice)
- Leuconichie

Piele
Urme de grataj



Tumefiere parotidiană

Steluțe vasculare

Ginecomastie

Abdomen
Cicatrice
Distensie (ascită – matitate declivă, mobilă cu poziția pacientului)
Vene superficiale dilatate
Hepatomegalie (ficat mic în ciroză)
Splenomegalie
Tumoră
Veziculă biliară palpabilă

Atrofie testiculară

Edeme (godeu)
Echimoze

N.B.: Frecvent, pacienții cu boală hepatică prezintă numai foarte puține semne clinice.

INTRODUCERE

Etiologia bolilor hepatice diferă de la regiune la regiune. În țările dezvoltate, inflamația de la nivel hepatic este cel mai frecvent datorată obezității, sindromului metabolic (steatoza hepatică non-alcoolică, NAFLD), steatohepatitei non-alcoolice (NASH) și consumului excesiv de alcool. În țările în curs de dezvoltare, infecția cronică virală cu virusurile hepatitice B sau C reprezintă cauza principală de mortalitate asociată bolii hepatice. În Anglia, bolile hepatice reprezintă a 5-a cea mai comună cauză de mortalitate prematură. În lume, aproximativ jumătate de miliard de persoane sunt diagnosticate cu hepatită cronică virală. Educația pentru sănătate și îmbunătățirile aduse sistemelor de sănătate, împreună cu programele de vaccinare ar trebui să oprească răspândirea infecțiilor virale și să reducă factorii de risc pentru sindromul metabolic.

Ciroza hepatică reprezintă calea comună finală a bolilor hepatice, fiind caracterizată prin fibroza progresivă a parenchimului hepatic, care conduce la hipertensiune portală și la deteriorarea funcției hepatice. În ciroza decompensată, supraviețuirea medie este de 2 ani, ceea ce reprezintă un prognostic mai nefavorabil decât pentru unele tipuri de cancer.

Tehnicile imagistice actuale permit ca ficatul, arborele biliar și pancreasul să poată fi vizualizate cu precizie, ceea ce permite un diagnostic precoce. Transplantul hepatic este în prezent o terapie bine stabilită, atât pentru patologia acută, cât și pentru cea cronică.

ANATOMIA FICATULUI ȘI A CĂILOR BILIARE

Ficatul

Ficatul este cel mai mare organ intern (1,2–1,5 kg) și este situat în hipocondrul drept. O împărțire funcțională a ficatului în lobul hepatic drept cu dimensiuni mai mari (conținând lobul caudat și lobul pătrat) și lobul hepatic stâng este realizată de vena hepatică medie. Ficatul este subdivizat în 8 segmente (**Fig. 34.2**) de către venele hepatice dreaptă, medie și stângă. Fiecare segment prezintă un pedicul portal, ceea ce permite rezecția segmentară chirurgicală individuală.

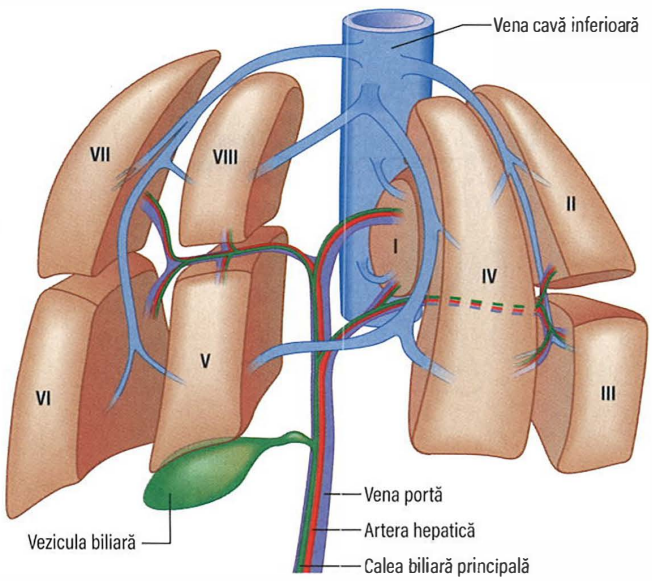


Fig. 34.2 Anatomia segmentală a ficatului. Sunt reprezentate cele 8 segmente hepatice: I, lobul caudat; II–IV, hemificatul stâng; V–VIII, hemificatul drept.

Volumul de sânge care irigă ficatul reprezintă 25% din debitul cardiac de repaus și este asigurat prin intermediul a două vase principale, care pătrund prin hilul hepatic (porta hepatis):

- ***Artera hepatică***, o ramură a trunchiului celiac, care furnizează 25% din fluxul sanguin hepatic. Artera hepatică își autoreglează fluxul, asigurând un debit sanguin total constant.
- ***Vena portă*** drenează sângele venos din cea mai mare parte a tractului gastrointestinal și din splină. Furnizează 75% din fluxul sanguin hepatic. Presiunea portală normală este de 5–8 mm Hg; fluxul portal crește postalimentar.

Sângele din aceste vase este distribuit segmentelor hepatice și se varsă în sinusoidele hepatice prin elementele vasculare (ramuri ale arterei hepatice și ale venei porte) din spațiile porte.

Sângele părăsește sinusoidele, pătrunzând în tributarele venelor hepatice (venele centrolobulare), apoi în venele hepatice segmentale care se unesc în final în trei mari ramuri (dreaptă, medie și stângă) înainte de a se vărsa în vena cavă inferioară.

Lobul caudat este un segment autonom, care primește independent sânge din vena portă și din artera hepatică, iar venele sale hepatice se varsă direct în vena cavă inferioară.

Limfa, formată în special în spațiul perisinusoidal, este colectată în limfaticele prezente în spațiile porte (tracturile portale) Aceste mici limfatice pătrund în vasele mari, care drenează în ganglionii limfatici hepatici (*nodi hepatici*) din hilul ficatului și în alți ganglioni regionali și, în cele din urmă, în Cisterna chyli (cisterna lui Pecquet), segmentul lărgit de origine al canalului toracic; alte limfatice hepatice superficiale drenează în ganglionii limfatici mediastinali.

Acinul reprezintă unitatea funcțională hepatică. Acesta este format din parenchim la nivelul căruia ajung cele mai mici tracturi portale conținând venulele derivate din vena portă, arteriolele hepatice și ductele biliare (**Fig. 34.3**). Hepatocitele din apropierea acestei triade

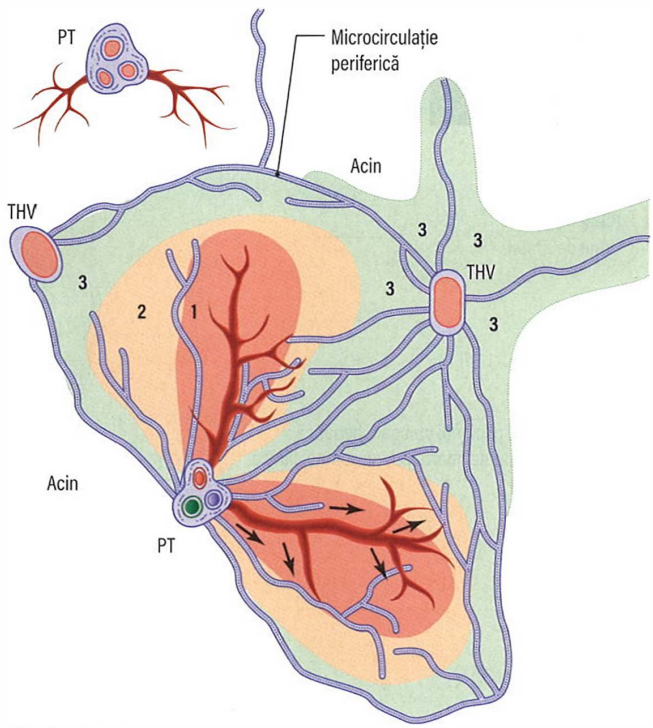


Fig. 34.3 Acinul hepatic. Zonele 1, 2, 3 reprezintă arii vascularizate, zona 1 fiind cea mai bine oxigenată. Zona 3 este irigată cu sânge provenit de la distanță din vasele aferente și se află în periferia microcirculatorie a acinului. Aria perivasculară (zona verde sub formă de stea din jurul venulei hepatice terminale, THV) este formată din cele mai periferice poțiuni ale zonei 3 și este alcătuită din câțiva acini adiacenți; este zona cea mai puțin oxigenată. PT, triada portală.

vasculo-biliare, numită „triada portală" (zona 1) sunt bine irigate cu sânge oxigenat și sunt mult mai rezistente la agresiune decât celulele din vecinătatea venelor terminale (centrale) hepatice (zona 3).

Sinusoidele nu au membrană bazală, fiind delimitate de un strat fin de celule endoteliale fenestrate specializate și de celule Kupffer (celule fagocitare). Sinusoidele sunt separate de plăci de celule hepatice (hepatocite). Spațiul subendotelial dintre sinusuoide și hepatocite se numește spațiul lui Disse, care conține o matrice de constituenți de membrană bazală și celulele stelate (vezi **Fig. 34.21**).

Celulele stelate, când se află în stare de repaus, înmagazinează retinoizii și conțin filamentul intermediar, desmina. Atunci când se activează (transformându-se în miofibroblaste), ele devin contractile și reglează fluxul de sânge sinusoidal. Endotelina și oxidul nitric joacă un rol important în modularea contractilității celulelor stelate. Celulele stelate sunt activate printr-o largă varietate de citokine inflamatorii (precum factorul de necroză tumorală-alfa, TNF-α); odată activate, ele generează proteinele matricei extracelulare, inclusiv colagen, ceea ce conduce la fibroză și, în cele din urmă, la ciroză. În condiții corespunzătoare, celulele stelate pot produce și proteaze care dezintegrează matricea extracelulară, conducând la reversia fibrozei. Echilibrul dintre producția și distrucția de colagen este critic pentru progresiunea fibrozei și dezvoltarea/rezoluția cirozei hepatice (vezi p. 1289).

Sistemul biliar

Cele mai mici canalicule biliare formează o rețea între hepatocite. Ele se unesc și formează ducte biliare fine ce se varsă în canaliculele biliare din spațiile porte, acestea la rândul lor unindu-se pentru a forma până la urmă canalele hepatice drept și stâng care drenează fiecare lob hepatic. Canalele hepatice lobare se unesc la „porta hepatis" pentru a forma canalul hepatic comun. Ductul cistic unește vezicula biliară cu partea inferioară a canalului hepatic comun. Segmentul de cale biliară principală situat distal față de nivelul abușării ductului cistic se numește coledoc. Vezicula biliară este situată sub lobul drept hepatic; depozitează și concentrează bila hepatică, iar capacitatea sa este de aproximativ 50 mL. Calea biliară principală care rezultă din joncțiunea dintre canalul hepatic comun și ductul cistic și denumită coledoc are diametrul de 8 mm sau mai puțin. Coledocul coboară, traversează retroduodenal și intrapancreatic cefalic și se îngustează ușor la capătul terminal pentru a se vărsa în duoden. Coledocul și ductul pancreatic (Wirsung) se deschid în intestin pe fața medială a celei de-a doua porțiuni a duodenului, deseori prin intermediul unui canal comun, la nivelul ampulei lui Vater, care conține în structura sa sfincterul muscular al lui Oddi. Acesta se contractă ritmic și previne vărsarea întregii bile în duoden, păstrând în condiții *à jeun* o presiune mai mare decât cea din vezicula biliară.

FUNCȚIILE FICATULUI

Metabolismul proteic

Vezi de asemenea și pagina 1228.

Sinteză și depozitare

Ficatul este principalul loc de sinteză a tuturor proteinelor circulante, cu excepția γ-globulinelor (produse la nivelul sistemului reticuloendotelial). Ficatul primește aminoacizii de la nivelul intestinului și a mușchilor și, prin controlul ratei de gluconeogeneză și de transaminare, reglează nivelul plasmatic al proteinelor. Plasma conține 60–80 g/L de proteine, în special albumine, globuline și fibrinogen.

Albumina are o durată de înjumătățire de 16–24 zile, zilnic fiind sintetizate 10–12 g. Principalele sale funcții sunt cea de menținere a presiunii oncotice (coloid osmotice) intravasculare și cea de transport a substanțelor insolubile în apă, așa cum sunt bilirubina neconjugată, hormonii, acizii grași sau medicamentele. O sinteză redusă de albumină pe o durată lungă de timp produce hipoalbuminemie și este întâlnită în bolile hepatice cronice și în malnutriție. Hipoalbuminemia este de asemenea întâlnită în stările hipercatabolice (ex. traumă, arsuri și sepsis) și în boli asociate cu o pierdere crescută (ex. sindrom nefrotic sau enteropatia cu pierdere de proteine).

Proteinele de transport („carrier"), așa cum sunt transferina și ceruloplasmina, cele de fază acută sau alte proteine (ex. α1-antitripsina și α-1-fetoproteina) sunt, de asemenea, produse la nivelul ficatului.

Ficatul sintetizează, de asemenea, toți factorii de coagulare (cu excepția unei treimi din factorul VIII) – care sunt fibrinogenul, protrombina, factorii V, VII, IX, X și XIII, proteinele C și S și antitrombina (vezi p. 368–369), precum și componente ale sistemului complement. Ficatul depozitează cantități mari de vitamine, în special A, D și B_{12}, dar și cantități mai reduse din altele (vitamina K și folații), respectiv minerale – fier în feritină și hemosiderină, respectiv cupru.

Degradarea (excreția de nitrogen)

Aminoacizii sunt degradați prin transaminare sau deaminare oxidativă pentru a se produce amoniac, care ulterior este convertit în uree și excretat de rinichi. Aceasta este calea eliminării deșeurilor azotate. Insuficiența acestui proces survine în afectarea hepatică severă.

Metabolismul carbohidraților

Homeostazia glucozei și menținerea glicemiei sunt funcții majore ale ficatului. Ficatul depozitează aproximativ 80 g de glicogen. În faza imediată postului alimentar, nivelul seric al glicemiei este menținut ori prin eliberarea de glucoză secundar degradării glicogenului (glicogenoliză) ori prin sinteza *de novo* de glucoză (gluconeogeneză). Sursele gluconeogenezei sunt lactatul, piruvatul, aminoacizii din mușchi (în special alanina și glutamina) și glicerolul rezultat în urma lipolizei depozitelor de grăsime. În înfometarea prelungită, întrucât țesuturile corpului se adaptează la o cerință mai mică de glucoză, corpii cetonici și acizii grași sunt utilizați ca sursă alternativă de combustibil (vezi p. 1231).

Metabolismul lipidic

Grăsimile sunt insolubile în apă și sunt transportate în plasmă sub formă de complexe protein-lipide (lipoproteine). Acestea sunt prezentate în detaliu la pagina 744.

Ficatul are un rol major în metabolismul lipoproteinelor. El sintetizează lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL, very-low-density lipoprotein) și lipoproteinele cu densitate crescută (HDL, high-density lipoprotein). HDL reprezintă substratul aciltransferazei lecitină-colesterol (LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase), care catalizează conversia colesterolului liber la esteri de colesterol (vezi mai jos). Lipaza hepatică îndepărtează trigliceridele din lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL, intermediate-density lipoprotein) pentru a produce lipoproteine cu densitate scăzută (LDL, low-density lipoprotein), care ulterior sunt degradate la nivel hepatic după absorbția de către receptorii celulari specifici de suprafață (vezi **Fig. 24.3**).

Trigliceridele au originea în principal din alimentație, dar se formează și la nivelul ficatului din acizii grași liberi circulanți (AGL) și glicerol și sunt încorporate în VLDL. Oxidarea sau sinteza de novo a AGL are loc la nivelul ficatului, fiind dependente de disponibilitatea de grăsimi din alimentație.

Colesterolul poate proveni din alimentație, dar în mare parte este sintetizat din acetil-coenzima-A (acetil-CoA) în ficat, cortexul suprarenal și piele. Se găsește sub formă de colesterol liber sau esterificat cu acizi grași; această reacție este catalizată de LCAT. Această enzimă scade în bolile hepatice severe, crescând raportul colesterol liber/colesterol esterificat, ceea ce alterează structura membranelor. O consecință a acestui fapt o constituie apariția anomaliilor celulelor roșii (ex. celule „în țintă") care pot fi întâlnite în bolile hepatice cronice. Fosfolipidele (ex. lecitina)

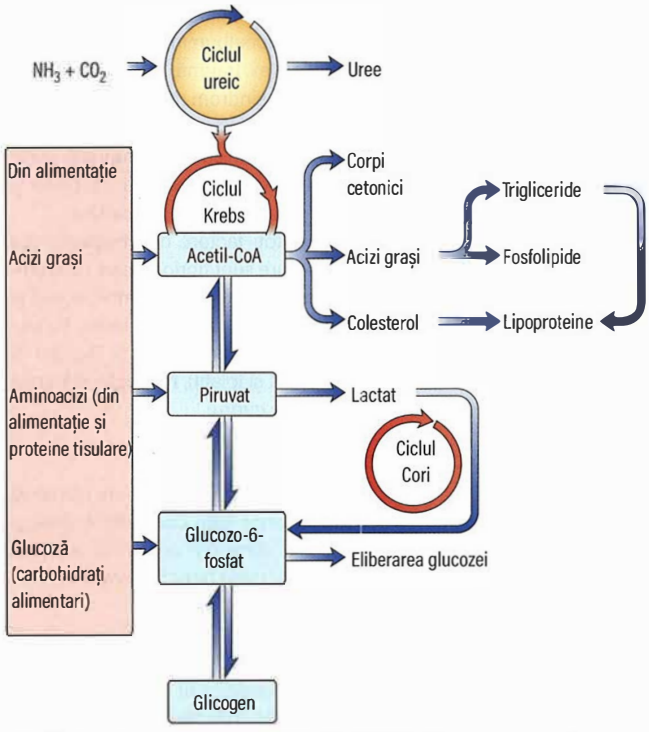


Fig. 34.4 Interrelația dintre proteine, carbohidrați și metabolismul lipidic în ficat.

sunt sintetizate la nivelul ficatului. Interrelația complexă dintre proteine, carbohidrați și metabolismul grăsimilor este prezentată în **Fig. 34.4**.

Formarea bilei

Secreția de bilă și metabolismul acizilor biliari

Bila conține apă, electroliți, acizi biliari, colesterol, fosfolipide și bilirubină conjugată. Două procese sunt implicate în secreția de bilă prin membrana canaliculară (polul biliar) a hepatocitelor – procese ***dependente de sărurile biliare, respectiv independente de sărurile biliare*** – fiecare contribuind cu aproximativ 230 mL/zi. Încă 150 mL/zi sunt produși de celulele epiteliale ductulare biliare.

Formarea bilei necesită absorbția acizilor biliari și a altori ioni organici și anorganici prin membranele bazolaterale (sinusoidale) cu ajutorul unor multiple proteine de transport – polipeptidul co-transportor de taurocolat de sodiu (NTCP, sodium taurocholate co-transporting polypeptide) sau polipeptidul 2 transportor de anioni organici independent de sodiu (OATP2, sodium-independent organic anion-transporting polypeptide 2); **Fig. 34.5**. Acest proces este condus de adenozin-trifosfataza sodiu/potasiu (Na^+/K^+-ATPaza) din membranele bazolaterale. Transportul intracelular în interiorul hepatocitelor se realizează pe de-o parte prin microtubuli și, pe de altă parte, prin proteine transportoare din citosol.

Acizii biliari sunt de asemenea sintetizați în hepatocite din colesterol, etapa de limitare a ratei de producție fiind cea în care reacția este catalizată în principal cu ajutorul colesterol-7α hidroxilazei și enzimele P450 (CYP7A1 și CYP8B1).

Receptorii acizilor biliari farnesoid X blochează formarea de acizi biliari din colesterol și reglează proteinele transportoare (NTCP, OATP2) ceea ce crește preluarea acizilor biliari de către ficat. Reprezintă o țintă pentru noua clasă terapeutică de medicamente, agoniștii receptorilor farnesoid X (FXR, farnesoid X receptor).

Membrana canaliculară conține transportori de anioni organici multispecifici, în special dependenți de ATP-ază (caseta de legare ATP), proteina 2 multidrog rezistentă (MRP2, multidrug-resistant protein 2), proteina 3 multidrog-rezistentă (MDR3, multidrug-resistant protein 3) și pompa excretorie a sărurilor biliare (BSEP, bile salt excretory pump), care transportă în canaliculele biliare împotriva unui gradient de concentrație o gamă largă de compuși, incluzând bilirubin-diglucoronidul, acizii biliari glucuronizați și sulfatați și alți anioni organici. Na^+ și apa urmează pasajul sărurilor biliare prin difuzie prin joncțiunea strânsă dintre hepatocite (un proces dependent de sărurile biliare). În procesul independent de sărurile biliare, fluxul de apă este datorat solvenților activi osmotic, precum gulationul și bicarbonatul.

Secreția de soluții bogate în bicarbonat este stimulată în special de secretină și inhibată de somatostatină. Aceasta implică câteva proteine de membrană, incluzând schimbătorul Cl^-/HCO_3^- și reglatorul conductanței transmembranare al fibrozei chistice care controlează secreția de Cl^- și canalele de apă (aquaporine) din membranele colangiocitelor.

Acizii biliari sunt excretați în bilă și ajung prin canalul coledoc în duoden. Cei doi acizi biliari primari – acidul colic și acidul chenodeoxicolic (vezi **Fig. 34.5**) – sunt conjugați cu glicină sau taurină, ceea ce le crește solubilitatea. Bacteriile intestinale convertesc acești acizi în acizi biliari secundari, deoxicolic și litocolic. **Fig. 34.6** ilustrează circuitul enterohepatic al acizilor biliari.

Fluxul biliar total mediu este de 600 mL/zi. În timpul postului alimentar, jumătate se varsă în duoden și jumătate este redirecționat înspre vezicula biliară. Mucoasa veziculei biliare absoarbe 80–90% din apă și electroliți, dar este impermeabilă pentru acizii biliari și colesterol. Postprandial, celulele I ale mucoasei duodenale secretă colecistokinină, care stimulează contracția veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi, permițând astfel bilei să intre în duoden. Un flux biliar adecvat este dependent de sărurile biliare care se întorc la ficat prin circuitul enterohepatic.

Acizii biliari se comportă ca detergenți; principala lor funcție este solubilizarea lipidică. Moleculele de acizi biliari au atât un capăt hidrofil, cât și unul hidrofob. În soluții apoase ei formeaza micelii, cu terminațiile hidrofobe (liposolubile) în centru. Miceliile sunt expansionate de colesterol și fosfolipide (în special lecitina) formând miceliile mixte.

Receptorii acizilor biliari în bolile hepatice

Acizii biliari au fost identificați ca fiind molecule cruciale de semnalare celulară (cell signaling molecules) care reglează multiple procese biologice. Acizii biliari sunt liganzi endogeni pentru FXR și TGR5, un receptor legat de proteina-G. Studiile referitoare la câștigul sau pierderea funcției acestora au demonstrat că amândoi sunt implicați în reglarea metabolismului lipidic și al carbohidraților și în răspunsurile inflamatorii. Acești receptori pot fi, astfel, ținte potențiale în tratamentul NAFLD, iar trialurile de fază III a agoniștilor FXR, precum acidul obeticolic în tratamentul NASH sunt aproape de finalizare (vezi p. 1288). Mai mult decât atât, acidul obeticolic a fost aprobat ca linie secundară de tratament a colangitei biliare primitive (CBP) în urma rezultatelor trialurilor care au demonstrat o îmbunătățire a testelor hepatice serice. Acidul obeticolic a arătat, de asemenea, un efect potențial benefic în colangita sclerozantă primitivă, constituind obiectivul unui studiu multicentric pe termen lung aflat în desfășurare. În modele animale experimentale de ciroză hepatică, acest medicament a redus atât hipertensiunea portală, cât și translocarea bacteriană intestinală. Totuși, la pacienții cu ciroză hepatică Child B sau C care au primit doze mai mari decât în mod obișnuit, au fost raportate decompensarea hepatică, insuficiența hepatică și decesul, astfel că utilizarea ca tratament pentru hipertensiunea portală rămâne nesigură.

Metabolismul bilirubinei

Bilirubina este produsă în special prin distrugerea celulelor roșii mature de către celulele sistemului reticuloendotelial și celulele Kupffer din ficat; 15% din bilirubină este formată prin catabolismul altor proteine care conțin hem, precum mioglobina, citocromii și catalazele.

În mod normal, zilnic se produc 250–300 mg (425–510 mmol) de bilirubină. Fierul și globina sunt îndepărtate din hem și reutilizate. Biliverdina rezultată din hem este degradată apoi până la bilirubină. Bilirubina astfel produsă este neconjugată și insolubilă în apă, datorită legăturilor interne de hidrogen și este transportată la ficat fiind legată de albumină.

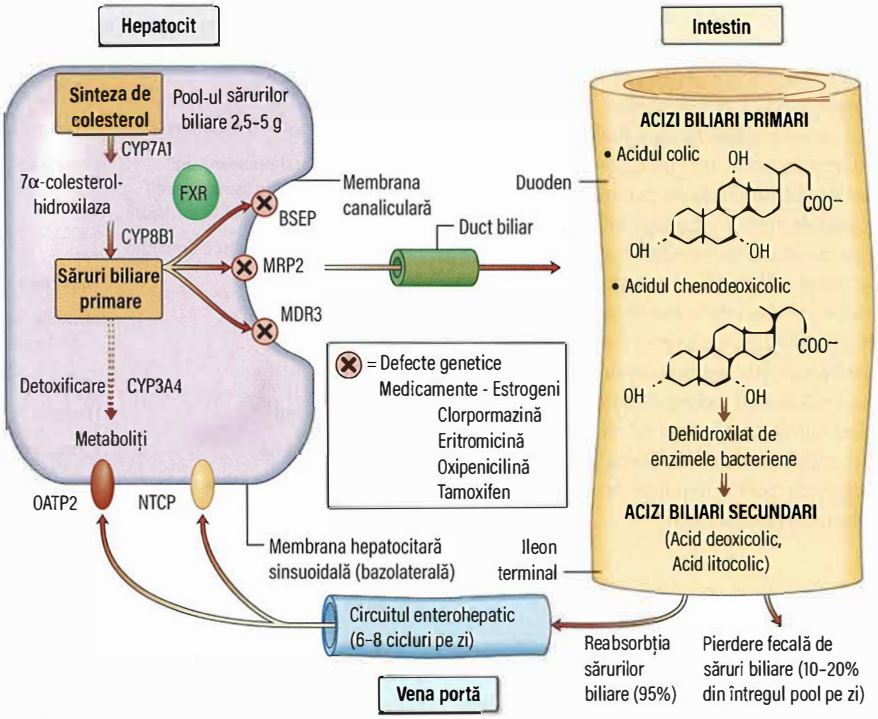


Fig. 34.5 Sinteza colesterolului și conversia sa în acizi biliari primari și secundari. Toți acizii biliari sunt în mod obișnuit conjugați cu glicina sau taurina. BSEP, pompa de export a sărurilor biliare: FXR, receptorul nuclear farnesoid X; MDR3, proteina multidrog-rezistentă 3; MRP2, proteina multidrog rezistentă 2; NTCP, polipeptidul co-transportator de taurocolat sodic; OATP2, polipeptidul 2 de transport al anionilor organici independent de sodiu.

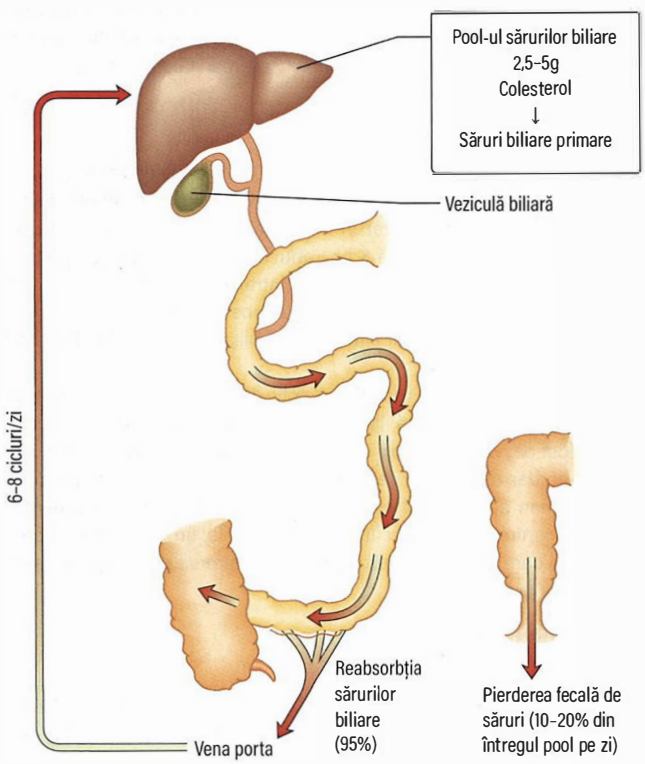


Fig. 34.6 Recircularea acizilor biliari. Pool-ul de săruri biliare este relativ mic și întreaga cantitate se reciclează zilnic de 6–8 ori via circuitului enterohepatic. Sinteza de noi acizi biliari compensează pierderea fecală.

În ficat bilirubina se disociază de albumină, este preluată de membranele celulare de la polul sinusoidal al hepatocitelor și transportată de proteine citoplasmatice specializate în reticulul endoplasmatic, unde este conjugată cu acidul glucuronic și apoi excretată în bilă. Enzima microzomală difosfoglucuronozil-transferaza catalizează formarea de bilirubin monoglucuronid și apoi diglucuronid. Această bilirubină conjugată este solubilă în apă; este secretată activ în canaliculele biliare și excretată în intestin împreună cu bila (vezi **Fig. 16.5**). Nu este absorbită din intestinul subțire datorită mărimii moleculei sale. În ileonul terminal, enzimele bacteriene hidrolizează molecula, eliberând bilirubina liberă, care ulterior este redusă în urobilinogen; o parte este excretată în scaun sub forma de stercobilinogen. Restul de urobilinogen este absorbit de ileonul terminal și ajunge în ficat prin circuitul enterohepatic, fiind re-excretat în bilă. Urobilinogenul absorbit intră în circulație, este legat de albumină și via rinichi este excretat în urină. Când excreția hepatică de bilirubină conjugată este afectată, o cantitate mică de bilirubină se leagă strâns de albumina serică și nu este excretată de rinichi explicând hiperbilirubinemia persistentă după ce colestaza s-a rezolvat.

Inactivarea hormonilor și a medicamentelor

Ficatul catabolizează hormoni precum insulina, glucagonul, estrogenii, hormonii de creștere, glucocorticoizii și parathormonul. Este, de asemenea, primul organ țintă pentru mulți hormoni (ex. insulina). Este sediul principal de metabolizare al medicamentelor (vezi p. 1310) și al alcoolului (vezi p. 1258). Medicamentele liposolubile sunt convertite în substanțe hidrosolubile facilitându-se astfel excreția acestora în bilă sau urină. Colecalciferolul este convertit în 25-hidroxicolecalciferol.

Funcția imunologică

Ficatul joacă un rol cheie în răspunsul imun înnăscut și se comportă ca o „sită" pentru bacterii și alți antigeni transportați spre el, prin vena portă, din tractul gastrointestinal (vezi p. 1291).

Hepatocitele sunt responsabile de biosinteza a 80–90% din proteinele imune înnăscute, incluzând componentele complementului și mulți receptori de recunoaștere a pattern-urilor (PRR, pattern-recognition receptors) exprimate de celulele gazdă. Celulele Kupffer, care constituie 80–90% din populația totală de macrofage tisulare fixe, reprezintă un component critic pentru sistemul fagocitar mononuclear și sunt importante pentru răspunsul hepatic și sistemic față de patogeni. În urma stimulării de către endotoxine, celulele Kupffer eliberează interleukina (IL)-6, IL-8 și TNF-α și, în combinație cu celulele sinusoidale hepatice, sunt responsabile pentru eliminarea deșeurilor moleculare ale organismului.

În plus, limfocitele hepatice sunt bogate în celule imune înnăscute, inclusiv celule natural killer și celule T cu receptorul celular γδ. În final, celulele hepatice non-parenchimatoase exprimă nivele înalte de PRR legate de membrană, precum celulele cu receptori Toll-like (TLR). Imunitatea înnăscută hepatică nu numai că joacă un rol cheie în apărarea gazdei împotriva infecțiilor microbiene și tumorigeneză, dar de asemenea are contribuții în patogeneza bolilor hepatice acute și cronice, inclusiv în boala hepatică alcoolică (vezi p. 1303).

Lecturi suplimentare

Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G et al (eds). *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 13th edn. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2018.
Li Y, Jadhav K, Zhang Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 86:1517–1524.

INVESTIGAȚII LA PACIENTUL CU BOALĂ HEPATICĂ

Investigațiile pot fi împărțite în:

- **Teste din sânge:**
  - Testele „funcției" hepatice: albumina serică și bilirubina, timpul de protrombină (TP, timpul Quick).
  - Biochimia hepatică: aspartat aminotransferaza serică (AST) și alanin aminotransferaza serică (ALT) – o creștere indică distrucție hepatocelulară; fosfataza alcalină serică (FA) și gama-glutamil-transpeptidaza (GGT) – o creștere indică colestază; proteinele totale serice.
  - Markeri virali.
  - Investigații adiționale: hematologice, biochimice, imunologice, markeri ai fibrozei hepatice și analize genetice.
- ***Tehnici imagistice*** – pentru definirea macro-anatomiei.
- ***Biopsia hepatică*** – pentru examen histopatologic.

Testele sanguine solicitate pentru „funcția hepatică" sunt frecvent procesate de un analizor automat multicanal care oferă ca rezultat nivelurile serice de bilirubină, aminotransferaze, FA, GGT și proteine totale. Aceste teste de rutină sunt markeri ai alterărilor hepatice, dar nu sunt teste indicatoare ale funcției hepatice *per se*. Investigațiile ulterioare se bazează frecvent pe rezultatele acestor teste.

Teste sanguine

Testele sanguine utile pentru diverse boli hepatice sunt indicate în **Cadranul 34.3**.

Cadranul 34.3 Teste serice și urinare utile pentru bolile hepatice

Test	Boală
Anticorpi anti-mitocondriali	Colangita biliară primitivă
Anticorpi anti-nucleari, anti mușchi neted (actină), anticorpi microzomali ficat/rinichi	Hepatita autoimună
Imunoglobuline serice crescute	
IgG	Hepatita autoimună
IgG4	Hepatita autoimună/colangiopatia și pancreatita autoimună
IgM	Colangita biliară primitivă
Markeri virali	Hepatita A, B, C, D, E și altele
α-Fetoproteina	Carcinomul hepatocelular
Fierul seric, saturația transferinei, feritina serică	Hemocromatoza ereditară
Cuprul seric și urinar, ceruloplasmina serică	Boala Wilson
α_1-Antitripsina	Deficitul de α_1-Antitripsină (ciroză ± emfizem)
Anticorpi anti-citoplasma polinuclearelor neutrofile (ANCA)	Colangita sclerozantă primitivă
Markeri ai fibrozei hepatice (vezi p. 1269)	Steatoza hepatică non-alcoolică Hepatita C
Analize genetice	ex. gena *HFE* (hemocromatoza ereditară), α1-antitripsina

Testele pentru funcția hepatică

Albumina serică

Aceasta este un marker al funcției hepatice de sinteză și este utilă pentru cuantificarea severității bolii hepatice cronice: scăderea albuminei serice reprezintă un semn de prognostic rău. Într-o boală hepatică acută, nivelurile inițiale de albumină pot fi normale. Interpretarea unei albumine serice scăzute poate fi dificilă când sunt prezente și alte cauze de hipoalbuminemie (ex. malnutriția, pierderea urinară de proteine sau sepsis-ul).

Bilirubina

Bilirubina serică este în mod normal aproape în totalitate neconjugată. În bolile hepatice, creșterea nivelului seric al bilirubinei este de obicei însoțit de alte anomalii în biochimia hepatică. Diferențierea dintre bilirubina conjugată și cea neconjugată este necesară doar în afecțiunile congenitale din metabolismul bilirubinei (vezi mai târziu) sau pentru a exclude hemoliza.

Timpul de protrombină

Timpul de protrombină – timpul Quick (TP) este de asemenea un marker al funcției hepatice de sinteză. Datorită vieții scurte de înjumătățire, este un indicator sensibil atât în bolile hepatice acute, cât și în cele cronice. Deficitul de vitamină K ar trebui exclus ca o cauză de prelungire a TP prin administrarea unui bolus intravenos (10 mg) de vitamină K. Deficitul de vitamina K este prezent în obstrucțiile biliare, deoarece concentrația scăzută intestinală de săruri biliare conduce la absorbția diminuată a vitaminei K.

Timpii de protrombină variază în funcție de laborator, fiind dependenți de tromboplastina utilizată la testare. INR, International Normalized Ratio a fost dezvoltată pentru standardizarea anticoagulării cu derivații cumarinici, dar este foarte variabil în bolile hepatice și poate produce diferențe mari atunci când este inclus în scorurile prognostice pentru ciroză în centre diferite. Un INR în creștere la un pacient cu boală hepatică și care nu se corectează prin administrarea de vitamină K este un semn de prognostic rău.

Biochimia hepatică

Aminotransferazele

Aceste enzime (deseori referite ca transaminaze) se află în hepatocite și cresc în sânge odată cu distrucția (necroza) celulară hepatică. Se determină nivelurile serice a două enzime:

- ***Aspartat aminotransferaza*** (AST) este în principal o enzimă mitocondrială (80% în mitocondrii; 20% în citoplasmă) și este prezentă,

de asemenea, și la nivelul miocardului, mușchilor, rinichilor și creierului. Niveluri crescute sunt întâlnite în necroza hepatică, infarctul miocardic acut, leziunile musculare și insuficiența cardică congestivă.

- ***Alanin aminotransferaza*** (ALT) este o enzimă din citosol, mai specifică ficatului și deci o creștere a nivelului seric se întâlnește, practic, doar în bolile hepatice.

  Raportul ALT/AST este un indicator clinic util:
- În hepatitele virale ALT este mai mare decât AST, cu excepția situației în care este prezentă ciroza, când AST este mai mare decât ALT.
- În boala hepatică alcoolică și steatohepatită, AST este deseori mai mare decât ALT.
- La pacienții cu hepatită virală, un raport AST/ALT mai mare de 1 indică ciroză.
- La pacienții cu boală hepatică fără ciroză, la care AST este mai mare decât ALT, alcoolul sau obezitatea sunt agenții etiologici cei mai probabili.

Fosfataza alcalină

Fosfataza alcalină (FA) este prezentă în membranele celulelor canaliculare biliare și sinusoidale, dar și în os, intestin și placentă. Dacă este necesar, originea sa poate fi precizată prin separarea electroforetică a izoenzimelor sau cu anticorpi monoclonali specifici osului. În practica clinică, dacă și GGT are valori patologice, atunci originea FA se presupune a fi hepatică (colestază).

FA serică este crescută atât în colestaza intrahepatică, cât și cea extrahepatică de orice cauză, datorită sintezei crescute. În icterul colestatic, nivelurile serice pot depăși de 4-6 ori limita normală. Niveluri crescute se pot întâlni și în procesele infiltrative hepatice (ex. metastaze) și în ciroză, frecvent în absența icterului.

Gamma-glutamiltranspeptidaza

Aceasta este o enzimă microzomală prezentă la nivel hepatic și, de asemenea, la nivelul multor țesuturi. Activitatea sa poate fi indusă de numeroase medicamente, cum sunt fenitoina, warfarina, rifampicina și de consumul de băuturi alcoolice. Dacă FA este normală, un nivel seric crescut de GGT poate fi un indicator util pentru consumul cronic de alcool (vezi p. 790). Totuși, creșteri ușoare ale GGT sunt obișnuite chiar dacă consumul de alcool este minimal și pot fi întâlnite și în steatoza hepatică. În absența altor anomalii ale testelor funcționale hepatice, un GGT numai ușor crescut poate fi ignorat în siguranță. În colestază, creșterea GGT este paralelă cu FA, având o cale similară de excreție.

Proteinele totale și fracțiunea globulinelor

Fracțiunea globulinelor este deseori crescută în hepatitele autoimune; dacă scade, indică succesul terapeutic.

Markerii virali

Virusurile reprezintă o cauză majoră de boală hepatică. Studiile virusologice au un rol cheie în diagnostic; sunt disponibili markeri pentru cele mai uzuale virusuri care pot determina o hepatită.

Teste hematologice

Hemoleucograma poate evidenția trombocitopenie. Trombocitopenia este frecvent găsită în ciroză și poate fi agravată de supresia medulară indusă de alcool. Un număr scăzut de trombocite (sub limita inferioară a normalului – 150 × 10^9/L) poate fi privit ca un indicator al cirozei hepatice, dacă nu se descoperă altă cauză pentru trombocitopenie. În cazul consumului excesiv de alcool, celulele roșii sunt frecvent macrocitare.

Teste biochimice

- ***α_1-antitripsina*** – deficitul acestei enzime poate produce ciroză.
- ***α-fetoproteina*** – este în mod normal produsă de ficatul fetal. La adulți, reapariția sa în concentrații crescânde sau înalte indică posibilitatea carcinomului hepatocelular. În sarcină, concentrațiile crescute în sânge și în lichidul amniotic sugerează defecte ale tubului neural fetal. Nivelele serice sunt, de asemenea, ușor crescute în relație cu regenerarea tisulară hepatică la pacienții cu hepatită, boală hepatică cronică și, de asemenea, teratoame.
- ***Cuprul urinar*** este crescut, iar cuprul seric și ceruloplasmina sunt scăzute în boala Wilson (vezi p. 1301).

Teste imunologice

Imunoglobulinele serice

Se consideră că creșterea gamma-globulinelor ar fi rezultatul fagocitozei reduse realizată de către celulele sinusoidale și celulele Kupffer a antigenelor absorbite la nivel intestinal. Aceste antigene stimulează apoi producția de anticorpi în splină, ganglioni limfatici, țesutul limfoid și infiltratele cu plasmocite din spațiile porte. În CBP imunoglobulina serică predominant crescută este IgM, pe când în hepatita autoimună este IgG. IgG4 este crescută în pancreatita autoimună / colangită (vezi p. 1330 și **Cadranul 3.10**).

Autoanticorpii serici

- ***Anticorpii antimitocondriali (AMA, anti-mithocondrial antibody)*** serici sunt regăsiți la peste 95% dintre pacienți cu CBP (vezi p. 1298). Sunt descrise diverse subtipuri diferite de AMA, depinzând de specificitatea antigenelor lor, care pot fi regăsite și în hepatita autoimună sau alte boli autoimune. AMA sunt puși în evidență printr-o tehnică de imunofluorescență și nu au specificitate nici de organ, nici pentru specie. Subtipul M2 este specific pentru CBP.
- ***Anticorpii antinucleari, anti-mușchi neted (anti-actină), anti-microzomali ficat/rinichi*** (anti-LKM) pot fi regăsiți în ser, de obicei în titru crescut, la pacienții cu hepatita autoimună. Acești autoanticorpi serici pot fi, de asemenea, prezenți și în alte afecțiuni autoimune și în alte boli hepatice.
- ***Anticorpii anti-citoplasma polinuclearelor neutrofile (ANCA, anti-nuclear cytoplasmic antibodies)*** pot fi regăsiți în serul pacienților cu colangită sclerozantă primitivă (vezi p. 1299).

Markerii de fibroză hepatică

Fibroza joacă un rol cheie în prognosticul multor boli hepatice cronice, iar o evaluare de acuratețe a fibrozei este critică pentru manangement-ul corect al multor afecțiuni hepatice. Pentru a evalua extinderea fibrozei hepatice au fost dezvoltate o varietate de sisteme și acestea merg de la algoritmi cu grad variat de complexitate care utilizează teste hematologice și biochimice standard, la biomarkeri nou introduși. Algoritmii simpli includ ***APRI*** (raportul aspartat aminotransferaza/trombocite – aspartate aminotransferase to platelet ratio index), iar testele comerciale mai complexe includ ***algoritmul Fibrotest***. Algoritmii care se bazează pe noii biomarkeri includ cele bazate pe determinarea acidului hialuronic, peptidului aminoterminal procolagen III și inhibitorului tisular de metaloproteinază I (TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase I), toate acestea fiind combinate în ***testul îmbunătățit de fibroză hepatică (ELF, enhanced liver fibrosis)***. În general, acești markeri au fost dezvoltați pentru hepatita cronică C, dar sunt aplicați cu success și în alte boli hepatice. Testele curente au o sensibilitate/specificitate înaltă pentru detecția sau infirmarea cirozei, dar sunt mai puțin eficiente în determinarea nivelurilor intermediare de fibroză. Combinația dintre testele de fibroză mecanice non-invazive, așa cum este elastografia tranzitorie unidimensională (vezi p. 1270) și markerii biologici de fibroză permit multor pacienți să evite biopsia hepatică pentru a se evalua fibroza.

Analiza genetică

Aceste teste sunt efectuate de rutină pentru hemocromatoză (gena *HFE*) și pentru deficitul de α1-antitripsină. Sunt disponibili, de asemenea, markeri pentru anomaliile genetice cel mai frecvent întâlnite în boala Wilson (vezi p. 1301).

Tehnici imagistice

Examinarea ultrasonografică

Această tehnică non-invazivă, sigură și relativ ieftină implică analiza fasciculului de ultrasunete reflectat de interfețele tisulare și detectat de o sondă care se deplasează la suprafața abdomenului. Ficatul normal apare ca o structură relativ omogenă. Pot fi vizualizate, de asemenea, vezicula biliară, calea biliară principală, pancreasul, vena portă și alte structuri ale abdomenului. ***Ultrasonografia abdominală*** este utilă în:

- Depistarea obstrucțiilor biliare extrahepatice (căile biliare sunt de obicei dilatate, mai ales în boala avansată). De notat că opioidele pot cauza dilatație biliară fără obstrucție, astfel încât examinările la utilizatorii de droguri injectabile relevă de obicei dilatație biliară extrahepatică.
- Evaluarea unui pacient icteric (pentru a exclude obstrucția) (vezi p. 1273).
- Evaluarea hepatomegaliei/splenomegaliei.
- Evidențierea calculilor biliari (vezi **Fig. 35.2**).
- Evaluarea leziunilor hepatice focale – leziuni >1 cm.
- Evaluarea permeabilității venei porte și a venelor hepatice.
- Evaluarea parenchimului hepatic – infiltrarea grasă difuză conduce la un aspect hepatic „strălucitor" la ultrasonografie, însă este necesară o anumită experiență pentru a diferenția această modificare față de variantele normalului.
- Identificarea cirozei – în ciroza avansată, conturul capsular este neregulat, iar splina este de multe ori mărită. De notat că o ultrasonografie normală nu exclude ciroza.
- Evaluarea creșterii în dimensiuni a ganglionilor limfatici.

Pot fi puse în evidență și alte mase abdominale, iar prin ghidaj ultrasonografic se pot obține biopsii.

Ultrasonografia Doppler color

Aceasta poate demonstra, de exemplu, vascularizația unei leziuni, respectiv direcția fluxului sanguin portal și din venele hepatice.

Rigiditatea hepatică (elastografia tranzitorie unidimensională)

Utilizând transductorul echipamentului ultrasonografic (Fibroscan) este generată o vibrație de frecvență și amplitudine joasă care este transmisă în ficat, iar viteza undei se corelează cu rigiditatea hepatică. Rigiditatea (măsurată în kPa) crește odată cu agravarea fibrozei hepatice (sensibilitate și specificitate 80–95%, comparativ cu biopsia hepatică). Elastografia poate exclude cu certitudine ciroza, iar în ciroza constituită creșterea rigidității hepatice este asociată cu un risc crescut de complicații. Elastografia este mai puțin eficientă pentru determinarea gradelor mai mici de fibroză dar, în particular, când este combinată cu testele de fibroză non-invazive (vezi anterior), poate fi utilizată pentru a exclude ciroza cu un coeficient înalt de încredere. Nu poate fi utilizată în prezența ascitei sau a obezității morbide și este influențată de inflamația tisulară hepatică și de congestia vasculară.

Tehnica „Acoustic radiation force impulse imaging" (ARFI) este încorporată într-un echipament ecografic standard și are același principiu fizic cu cel al elastografiei tranzitorii unidimensionale.

Examinarea CT

Computer tomografia (CT), în timpul sau imediat după administrarea de contrast intravenos, evidențiază atât fazele de captare arterială, cât și cele venoase portale, permițând o caracterizare mai precisă a leziunilor focale și a vascularizației acestora (**Fig. 34.7**). Analiza retrospectivă a datelor permite obținerea unor secțiuni multiple, suprapuse, fără creșterea dozelor de iradiere, oferind o vizualizare excelentă a dimensiunii, formei și densității hepatice, a pancreasului, splinei, ganglionilor limfatici și a leziunilor din porta hepatis. Reconstrucțiile multiplan și tri-dimensionale în faza arterială pot crea o angiogramă CT, de multe ori făcând ca angiografia invazivă să nu mai fie necesară. CT oferă, de asemenea, posibilitatea ghidajului pentru biopsie. Față de ultrasonografie prezintă avantajul detectării calcificărilor și este utilă la pacienții obezi, deși

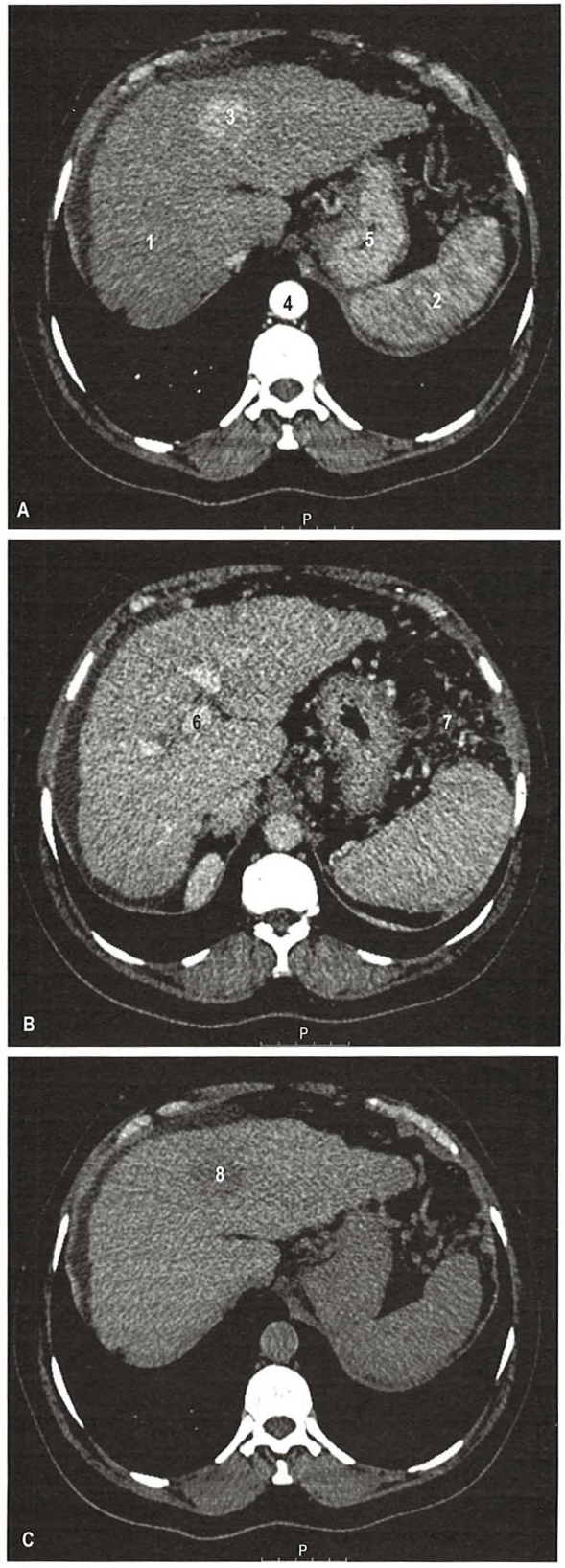


Fig. 34.7 Cele 3 faze ale CT hepatic cu contrast care evidențiază un carcinom hepatocelular. Ficatul are contur neregulat concordant cu ciroza; există varice splenice și gastrice. Faza arterială (A) pune în evidență o leziune captantă, care este slab vizualizată în faza venoasă portală (B), dar prezintă washout (spălare) în imaginile de fază tardivă (C) ceea ce pledează pentru carcinom hepatocelular. (1) Ficat; (2) splină; (3) leziune; (4) aortă; (5) stomac; (6) venă portă; (7) varice; (8) washout-ul leziunii.

ultrasonografia este de obicei prima modalitate imagistică utilizată în investigarea hepatopatiilor.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) produce imagini secționale în orice plan din corp și nu implică radiații. Este cea mai sensibilă investigație pentru afecțiunile hepatice focale, dar poate evalua, de asemenea, și fibroza hepatică. Boala hepatică difuză modifică atât caracteristicile T1, cât și T2. Alte moduri de suprimare a semnalului grăsos, ca de exemplu ***secvența STIR (short T1 inversion recovery)*** permite o bună diferențiere între hemangioame și alte leziuni. Agenții de contrast, precum gadolinium intravenos, care permit caracterizarea suplimentară a leziunilor, pot fi folosiți la pacienții cu alergie la iod și oferă imagini de angiografie arterială și venografie a circulației splahnice. Utilizarea acestor agenți a înlocuit, practic, arteriografia directă.

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) presupune prelucrarea datelor obținute prin RMN. O secvență T2 de înaltă calitate permite vizualizarea ductelor biliare „pline cu apă" și a ductelor pancreatice astfel încât se pot obține imagini de calitate înaltă a anatomiei arborelui biliar. Această tehnică non-invazivă înlocuiește colangiopancreatografia endoscopică retrogradă diagnostică (dar nu și pe cea terapeutică) (vezi p. 1325) și este de obicei următorul test care se efectuează în cazul în care ultrasonografia a decelat imagini biliare patologice.

Imagistica radionucleară – scintigrafia

În scintigrafia hepatică cu ^{99m}Tc-IODIDA, iododietilul IDA marcat cu technețiu este absorbit de către hepatocite și excretat rapid în sistemul biliar. Principalele utilizări sunt în diagnosticul:

- colecistitei acute
- icterului datorat fie atreziei biliare, fie hepatitei din perioada neonatală.

Endoscopia

Endoscopia digestivă superioară este utilizată pentru diagnosticul și tratamentul varicelor esofagiene, detecția gastropatiei portal hipertensive și detecția leziunilor asociate, cum sunt ulcerele peptice. Colonoscopia poate obiectiva colopatia portal hipertensivă. Capsula endoscopică poate identifica varice la nivelul intestinului subțire.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) pune în evidență ductele biliare și pancreatice (vezi p. 1325).

Angiografia

Aceasta este efectuată prin cateterizarea selectivă a trunchiului celiac și a arterei hepatice. Evidențiază vascularizația hepatică și vascularizația anormală a tumorilor hepatice, dar în prezent angiografia diagnostică a fost înlocuită de către CT spiral și RMN. Vena portă poate fi pusă în evidență cu tehnici de substracție cu definiție înaltă care au înlocuit splenoportografia (care se realiza în trecut prin puncționarea splenică directă).

În ***imagistica vasculară digitală*** (DVI, digital vascular imaging), contrastul este administrat intravenos sau intra-arterial și poate fi detectat în sistemul portal prin analiză de substracție computerizată.

Cateterizarea venoasă hepatică permite diagnosticul anomaliilor venoase hepatice la pacienții cu sindrom Budd-Chiari și este utilizată, de asemenea, pentru a măsura indirect presiunea portală. La pacienții cu ciroză hepatică alcoolică sau virală există o relație de 1:1 între presiunea venoasă hepatică blocată (prin balon) și presiunea portală. Mărimea presiunii portale are valoare prognostică pentru supraviețuire în ciroză: o diferență dintre presiunea venoasă hepatică blocată (care este egală cu presiunea din vena portă) minus presiunea venoasă hepatică liberă (gradientul de presiune hepatică venoasă, HVPG – hepatic venous pressure gradient) de 20% sau peste această valoare față de valorile de bază sau sub cea de 12 mm Hg a fost asociată cu un risc scăzut de resângerare și prevenirea altor complicații ale cirozei.

Cadranul 34.4 Indicații și contraindicații pentru biopsia hepatică

Diagnostic
- Numeroase boli hepatice parenchimatoase
- Teste hepatice alterate de etiologie necunoscută
- Febră de origine necunoscută
- Modificări focale sau difuze în studiile imagistice (rar, pentru carcinomul hepatocelular)
- Hepatomegalie inexplicabilă
- Boala hepatică indusă medicamentos
- Post transplant hepatic

Prognostic
- Stadializarea unei boli hepatice parenchimatoase cunoscute, ex. hepatita B/C, steatoza hepatică non-alcoolică, colangita biliară primitivă, hepatita autoimună, colangita sclerozantă primitivă
- Hemocromatoza și boala hepatică indusă de alcool

Tratament
- Formularea planurilor de tratament pe baza analizei histologice

Contraindicațiile uzuale ale biopsiei hepatice percutane
- Pacient necooperant
- INR crescut (>1,5)
- Trombocite <60 × 10^9/L
- Ascită
- Colestază extrahepatică

INR, international normalized ratio.

Biopsia hepatică

Examinarea histologică a ficatului este valoroasă în diagnosticul diferențial a bolilor parenchimatoase difuze sau localizate și a severității acestora. Biopsia hepatică poate fi efectuată în regim de spitalizare de zi. Indicațiile și contraindicațiile sunt menționate în **Cadranul 34.4**. Mortalitatea este mai mică de 0,02% când manopera este efectuată de operatori experimentați.

Biopsia hepatică prin ghidaj ultrasonografic sau CT este efectuată sub anestezie locală prin abord percutanat prin spațiul intercostal drept. În hepatopatiile difuze, abordul transjugular este utilizat atunci când histologia hepatică este esențială pentru tratament, însă tulburările de coagulare sau ascita contraindică abordul percutanat.

Majoritatea ***complicațiilor*** biopsiei hepatice au loc în primele 24 de ore (de obicei, în primele 2 ore postbiopsie). Sunt de obicei minore și includ durere abdominală sau la nivelul umărului drept, care dispare sub tratament analgezic. Poate surveni sângerarea intraperitoneală minoră, dar care se rezolvă spontan. Complicațiile mai rare includ sângerarea intraperitoneală majoră, hemotoracele și pleurezia, peritonita biliară, hemobilia și septicemia tranzitorie. Hemobilia produce colică biliară, icter și melenă într-un interval de până la 3 zile de la biopsie.

Lecturi suplimentare

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147–156.

ICTERUL

Icterul devine evident clinic atunci când bilirubina serică este peste 50 µmol/L (3 mg/dL). Poate fi împărțit în:

- ***icter hemolitic*** – creșterea aportului de bilirubină la celulele hepatice
- ***hiperbilirubinemii congenitale*** – defecte de conjugare
- ***icter colestatic*** – incluzând boala hepatică hepatocelulară (parenchimatoasă) și obstrucția ductelor biliare mari.

Icterul hemolitic

Distrucția crescută a celulelor roșii (vezi **Fig. 16.5**) conduce la o creștere a producției de bilirubină. Icterul rezultant este de obicei ușor (bilirubina serică de 68–102 μmol/L sau 4–6 mg/dL), întrucât ficatul funcțional normal poate prelucra cu ușurință bilirubina crescută. Bilirubina neconjugată nu este hidrosolubilă și, astfel, nu trece în urină: de aici rezultă „icterul acoluric". Urobilinogenul urinar este crescut.

Cauzele icterului hemolitic sunt acelea ale anemiilor hemolitice (p. 338); clinic pot fi întâlnite elemente ca anemie, icter, splenomegalie, calculi biliari și ulcerații la nivelul membrelor inferioare.

Investigațiile indică hemoliză și bilirubină neconjugată crescută, dar cu nivel seric normal al FA, aminotransferazelor și al albuminei. Haptoglobinele serice sunt scăzute.

Hiperbilirubinemii congenitale (non-hemolitice)

Tipurile neconjugate

Sindromul Gilbert

Acesta este cea mai comună hiperbilirubinemie neconjugată familială și afectează între 2–7% din populație. Sindromul este asimptomatic și este descoperit de obicei incidental prin evidențierea unui nivel seric crescut de bilirubină (17–102 μmol/L sau 1–6 mg/dL), în mare măsură sau, practic, în întregime reprezentat de bilirubina neconjugată. Restul biochimiei hepatice este normal și nu există alte semne de boală hepatică și nici de hemoliză. Există un istoric familial de icter la 5–15% din pacienți. Majoritatea pacienților au nivele scăzute de activitate a glucuronozil-UDP transferazei (UGT-1); aceasta este enzima care conjugă bilirubina cu acidul glucuronic.

Mutațiile survin la nivelul genei (regiunea promoter UGT1A1) care codifică această enzimă, cu o repetiție expansionată de nucleotide care este formată din două baze suplimentare în amontele elementului promoter 5'. Această anomalie pare să fie necesară pentru apariția sindromului, dar nu este suficientă singură pentru manifestările clinice (expresia fenotipică).

Stabilirea diagnosticului este necesară pentru a conferi siguranță pacientului și pentru a preveni investigațiile inutile. Nivelul crescut al bilirubinei neconjugate este diagnostic și această modificare biochimică se accentuează în perioadele de post alimentar sau în timpul unor afecțiuni acute. Numărul de reticulocite este normal, excluzând hemoliza și nu este necesar niciun tratament.

Sindromul Crigler-Najjar

Acesta este foarte rar. Doar pacienții cu tipul II (autozomal dominant) de boală care prezintă numai o diminuare a activității a UGT, față de absența totală a enzimei (tipul I, autozomal recesiv), supraviețuiesc până la vârsta adultă. Histologia hepatică este normală. Transplantul hepatic este singurul tratament eficient.

Tipurile conjugate

Sindroamele Dubin-Johnson și Rotor

Sindroamele Dubin-Johnson și Rotor (autozomal recesive) sunt datorate defectelor de prelucrare a bilirubinei conjugate la nivelul ficatului. Prognosticul este bun în ambele sindroame. În sindromul Dubin-Johnson ficatul este de culoare neagră datorită depunerii de melanină.

Colestaza intrahepatică recurentă benignă

Aceasta este o afecțiune rară care se manifestă la adultul tânăr. Se prezintă ca atacuri recurente de colestază acută fără o progresie către boala hepatică cronică. Poate apărea icterul, pruritul sever, steatoreea și scăderea ponderală. GGT seric este normal. Colestaza intrahepatică recurentă benignă poate să fie asociată cu colestaza intrahepatică din sarcină (vezi p. 1455). Testarea genetică este disponibilă și există două forme: BRIC1 (benign recurrent intrahepatic cholestasis 1) cauzată de mutații ale genei *ATP8B1*, iar BRIC2 de mutații ale genei *ABCB11*. Ambele sunt autozomal recesive. Tratamentul include medicație simptomatică și uneori terapii specializate, cum ar fi drenajul nazobiliar, pentru a scurta durata episoadelor.

Sindroamele de colestază intrahepatică progresivă

Sindroamele de colestază intrahepatică progresivă (PFIC) sunt un grup heterogen de afecțiuni autozomal recesive definite prin secreția deficitară a acizilor biliari (vezi **Fig. 34.5** și **35.1**).

- În ***tipul 1*** (PFIC1), cu colestază în primele săptămâni de viață, GGT este normal.
- În ***tipul 2*** (PFIC2), există o hepatită nespecifică cu celule gigante care evoluează spre colestază; și aici, GGT este normal.
- În ***tipul 3*** (PFIC3), transportul deficitar canalicular de fosfatidilcolină și acumularea de acizi biliari toxici provoacă distrucție hepatică, care poate conduce la ciroză.

  Transplantul hepatic este singurul tratament pentru aceste sindroame.

Icterul colestatic (dobândit)

Această patologie poate fi împărțită în colestază intrahepatică și extrahepatică. Cauzele sunt prezentate în **Fig. 34.8**.

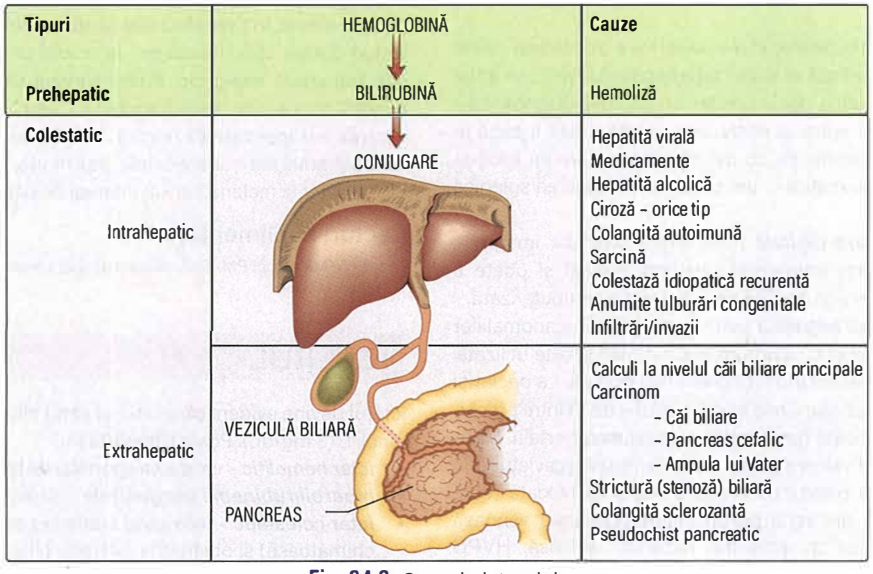


Fig. 34.8 Cauzele icterului.

- ***Colestaza extrahepatică*** este rezultatul obstrucției fluxului biliar în căile biliare mari, în orice punct al arborelui biliar distal de canalele biliare intrahepatice.
- ***Colestaza intrahepatică*** survine datorită insuficienței secreției biliare, care poate fi cauzată de defecte intrinseci în secreția biliară sau de inflamația căilor biliare intrahepatice.

Din punct de vedere clinic, în ambele tipuri există icter cu scaune deschise la culoare și urină de culoare închisă, iar bilirubina serică crescută este conjugată. Trebuie făcută diferența între icterul colestatic intrahepatic și cel extrahepatic, deoarece managementul clinic este total diferit.

Diagnosticul diferențial al icterului

Icterul (vezi p. 1263) poate apărea la pacienți anterior sănătoși care au avut o boală hepatică acută sau se poate dezvolta la pacienții cu ciroză care „s-a decompensat". Tratamentul cirozei decompensate este descris la pagina 1290; toți pacienții cu icter trebuie chestionați referitor la factorii de risc pentru o boală hepatică cronică, pentru a determina dacă aceasta este o prezentare acută adevărată sau mai degrabă o acutizarea unei boli cronice. Istoricul oferă de obicei indicii diagnostice. Anumite cauze de icter sunt mai frecvente la anumite categorii particulare de pacienți. De exemplu, un pacient tânăr este mai probabil să aibă hepatită infecțioasă, astfel încât întrebările trebuie să privească utilizarea drogurilor și alcoolului, respectiv comportamentul sexual. O persoană vârstnică cu scădere ponderală marcată este mai plauzibil să aibă un carcinom. Toți pacienții se pot plânge de stare de rău. Durerea abdominală survine la pacienții cu obstrucție biliară prin calculi și, uneori, la pacienții cu ficat de dimensiuni crescute în care caz durerea apare datorită distensiei capsulei hepatice.

Întrebările ar trebui direcționate către anumite situații particulare, trebuind a fi acoperite următoarele aspecte ale istoricului:

- ***Țara de origine.*** Incidența virusului hepatitei B (VHB) și a virusului hepatitei C (VHC) este crescută în multe părți ale lumii (vezi p. 1277 și 1282).
- ***Durata bolii.*** Un istoric de icter asociat cu o scădere ponderală de durată la un pacient vârstnic sugerează malignitatea. Un istoric scurt, cu un sindrom prodromal dominat de starea generală de rău sugerează o hepatită infecțioasă.
- ***Focar recent de icter.*** Un focar în comunitate sugerează infecția cu virusul hepatitei A (VHA).
- ***Utilizarea de droguri intravenoase sau injecții recente și tatuaje.*** Toate acestea cresc riscul de infecție VHB și VHC.
- ***Bărbați care au relații sexuale cu alți bărbați.*** Există o șansă crescută de infecție VHB și VHC.
- ***Prostituate***. Există o șansă crescută de infecție HVB.
- ***Tratamente medicale în țările în curs de dezvoltare***. Există un risc crescut de VHB sau VHC datorat sterilizării necorespunzătoare a instrumentarului și administrării de sânge sau produse de sânge necontrolate.
- ***Consum de alcool.*** Istoricul trebuie să consemneze obiceiul consumului de băuturi alcoolice, neuitând că mulți pacienți își subestimează aportul.
- ***Medicamente (în special cele administrate cu 2-3 luni anterior)***. Multe medicamente, incluzând și pe cele obținute fără prescripție medicală (OTC) sau preparatele din plante, pot cauza icter (vezi p. 1310).
- ***Călătorii.*** Anumite zone au un risc crescut de infecție VHA sau cu virusul hepatitei E (VHE), dar VHA este mai obișnuit în Marea Britanie, iar VHE este mai comun la cei care au călătorit în subcontinentul Indian.
- ***Istoricul familial.*** Pacienții cu, de exemplu, sindrom Gilbert pot avea în familie membri care au antecedente de icter recurent.
- ***Chirurgie recentă.*** Sunt relevante intervențiile chirurgicale pe arborele biliar sau pentru carcinom.

? Cadranul 34.5 Cauzele hepatomegaliei

Aparentă (falsă)
- Diafragm jos-situat
- Lob Riedel
- Ciroză (stadiu timpuriu)

Inflamație
- Hepatită
- Schistosomiază
- Abscese (piogen sau amoebian)

Chisturi
- Hidatic
- Ficat polichistic

Metabolice
- Ficat gras (steatoză)
- Depunere de amiloid (amiloidoză)
- Tulburarea de stocare a glicogenului (glicogenoză)

Hematologice
- Leucemii
- Limfome
- Boli mieloproliferative
- Talasemie

Tumori
- Carcinoame primare și secundare

Congestie venoasă
- Insuficiență cardiacă
- Pericardită constrictivă
- Ocluzia venelor hepatice

Obstrucție biliară
- (În particular, extrahepatică)

- ***Mediul înconjurător.*** Oamenii care se ocupă cu activități recreaționale în arii rurale, precum și lucrătorii la ferme sau canalizare, prezintă risc pentru leptospiroză, hepatită E și expunerea la chimicale.
- ***Febră sau frison.*** Acestea sunt sugestive pentru colangită sau, posibil, un abces hepatic.

Caracteristici clinice

Trebuie căutate semne de boală hepatică acută și cronică (vezi p. 1263). Câteva semne adiționale pot fi utile:

- ***Hepatomegalia.*** Un ficat neted, sensibil la palpare este regăsit în hepatită și în obstrucțiile extrahepatice, în timp ce un ficat neregulat, nodular, poate sugera metastaze sau ciroză. Cauzele de hepatomegalie sunt enumerate în **Cadranul 34.5**.
- ***Splenomegalia.*** Aceasta indică prezența hipertensiunii portale atunci când se constată semne de boală hepatică cronică. Splina poate fi ușor mărită ocazional și în hepatitele virale. În particular, în ciroza alcoolică splina poate să nu fie mărită și poate să nu fie palpabilă.
- ***Ascita.*** Aceasta poate fi constatată în ciroză, dar poate recunoaște și alte cauze (vezi **Cadranul 34.21**).
- ***Vezicula biliară palpabilă.*** Aceasta poate apărea în carcinomul pancreatic care obstruează calea biliară principală.
- ***Limfadenopatia generalizată*** sugerează un limfom.
- ***Leziunile inflamatorii reci*** sunt întâlnite, de obicei, în hepatita cu herpes simplex.

Investigații

Icterul nu reprezintă în sine un diagnostic, iar cauza sa trebuie descifrată întotdeauna. Cele mai utile două teste sunt ***markerii virali*** (pentru VHA, VHB și VHC) și examinarea ultrasonografică. Biochimia hepatică confirmă icterul și poate ajuta în diagnostic.

O ***examinare ultrasonografică*** trebuie efectuată întotdeauna pentru a exclude o obstrucție extrahepatică și pentru diagnosticul oricărui element compatibil cu o boală hepatică cronică. Ultrasonografia poate demonstra:

- calibrul ductelor biliare, care în obstrucția biliară sunt dilatate (**Fig. 34.9**)
- nivelul obstrucției biliare
- cauza obstrucției, la aproape toți pacienții cu tumori și la aproximativ 75% din pacienții cu calculi.

Diagnosticul histopatologic al oricărei leziuni solide poate fi efectuat prin citologie de aspirație cu ac fin (sensibilitate de aproximativ 60%) sau prin biopsie cu ac gros (sensibilitate de aproximativ 90%), ambele efectuate sub ghidaj ecografic.

O diagramă de tip flow pentru investigațiile generale la pacientul icteric este prezentată în **Fig. 34.10**.

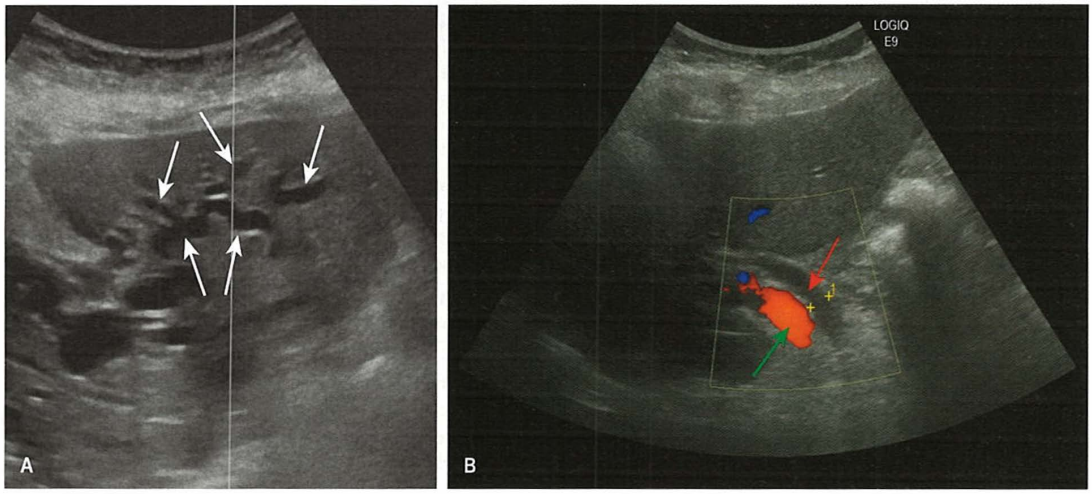


Fig. 34.9 Ultrasonografia ficatului. (A) Căi biliare intrahepatice mult dilatate (săgeți) (B) Dilatarea căii biliare principale (săgeata roșie). Calibrul de 6 mm sau mai puțin al căii biliare principale este normal; totuși, calibrul poate crește fără semnificație patologică în anumite circumstanțe, de exemplu la pacienții vârstnici și după colecistectomie. Anumiți factori trebuie luați în considerare înainte de a lua decizia asupra a ce este normal pentru un anumit pacient. În modul Doppler color se poate observa culoarea normală a fluxului hepatopet din vena portă (săgeata verde).

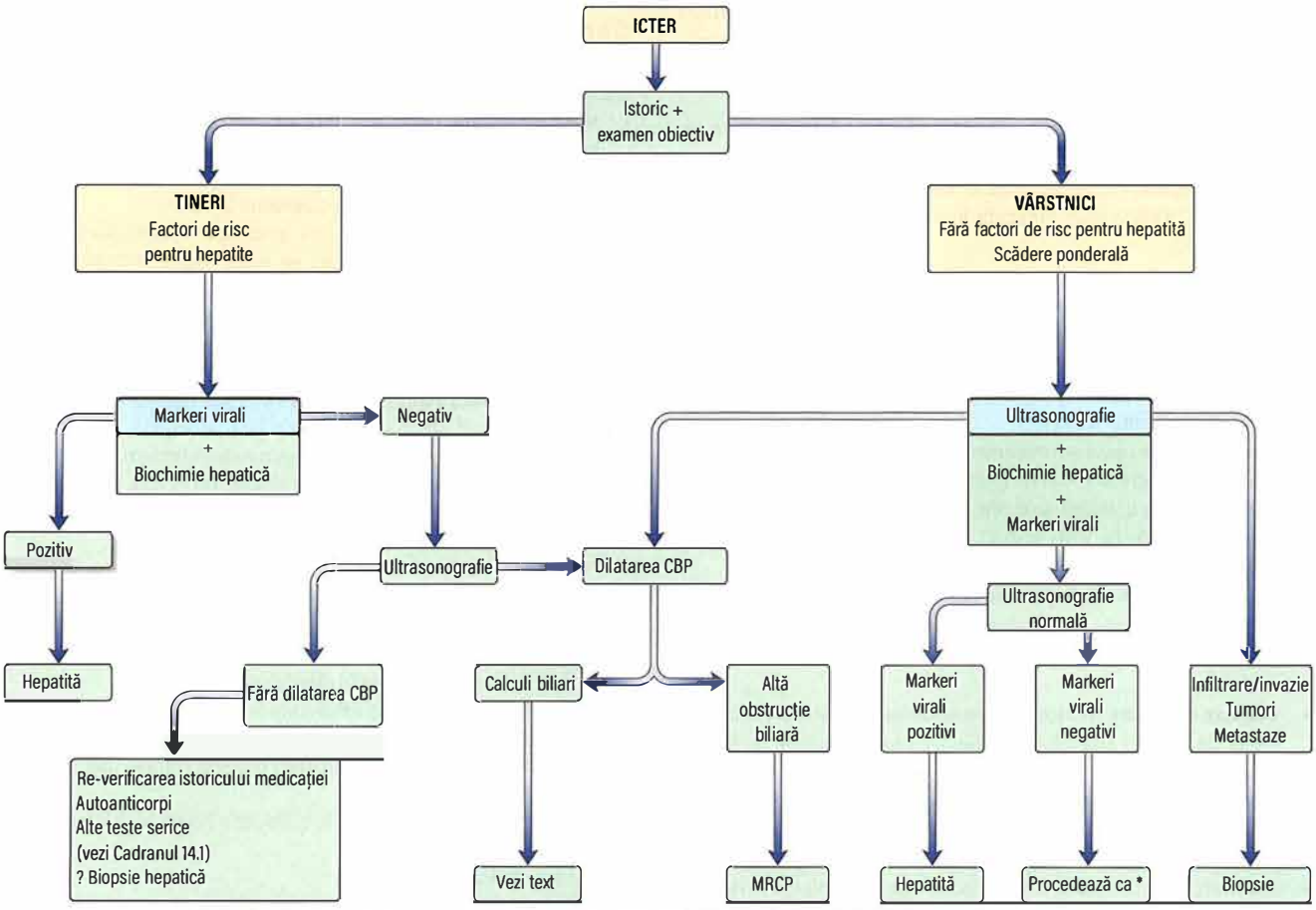


Fig. 34.10 Abordarea unui pacient cu icter. CBP, calea biliară principală; MRCP, colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică; US, ultrasonografie. * Procedează ca în cadranul din stânga jos (Re-verificarea istoricului medicației...)

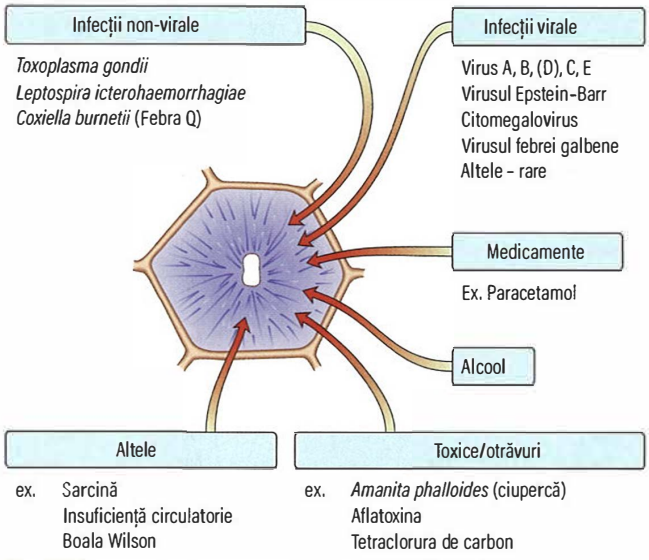


Fig. 34.11 Cauze de afectare parenchimatoasă acută.

Biochimia hepatică

În hepatită, AST și ALT serice tind să fie crescute precoce, cu o creștere numai ușoară a FA. Invers, în obstrucțiile biliare extrahepatice FA este mult crescută, cu o creștere mai mică a aminotransferazelor. Totuși, aceste descoperiri nu pot reprezenta singure baza diagnosticului într-un caz individual. Într-o boala hepatică de durată, TP este de obicei prelungit, iar albumina serică este scăzută.

Teste hematologice

În icterul hemolitic, bilirubina este crescută, iar celelalte teste biochimice sunt normale Leucocitele pot fi crescute indicând infecție (ex. colangită). Leucopenia poate apărea în hepatitele virale, iar anomalii ale celulelor mononucleare sugerează mononucleoza infecțioasă (virusul Epstein-Barr). În aceste cazuri se justifică un test Monospot.

Alte teste din sânge

Acestea includ testele pentru confirmarea prezenței cauzelor specifice de boală hepatică acută sau cronică, ex. AMA pentru CBP. Ar trebui stabilit, de asemenea, statusul HIV.

HEPATITA

- ***Distrucția hepatică parenchimatoasă acută*** poate fi cauzată de numeroși agenți (**Fig. 34.11**).
- ***Hepatita cronică*** este definită ca orice hepatită cu durată mai lungă de 6 luni sau mai mult și este clasificată în funcție de etiologie (**Cadranul 34.6**). Hepatita cronică virală este cauza principală pentru boala hepatică cronică, ciroză și carcinom hepatocelular la nivel mondial.

Hepatita acută

Patologie

Deși anumite caracteristici histologice sunt sugestive pentru factorul etiologic, majoritatea modificărilor sunt nespecifice. Hepatocitele prezintă modificări degenerative (balonizare, creșterea granulațiilor citoplasmatice, vacuolizare) și se necrozează (micșorându-se și conținând corpi eozinofilici Councilman). Distribuția modificărilor poate varia în funcție de etiologie, dar necroza este de obicei maximală în zona 3. Extinderea necrozei este foarte variabilă interindividual, chiar și atunci când pacienții sunt afectați de același agent; putem vorbi despre două extreme - în una dintre acestea grupuri mici și unice de hepatocite mor (necroză pătată sau focală), pe când la cealaltă extremă există o necroză multiacinară care cuprinde o mare parte din ficat (necroză hepatică masivă) și care duce la insuficiență hepatică acută. Între aceste extreme, poate exista o necroză confluentă limitată cu colapsul rețelei de reticulină, care conduce realizarea unor legături în punte (bridging) între venele centrolobulare, între venele centrolobulare și tracturile portale (spațiile porte) și între tracturile portale (spațiile porte). Extensia infiltratului inflamator este, de asemenea, variabilă, dar spațiile porte și lobulii sunt infiltrate în principal de limfocite. Alte caracteristici variabile includ colestaza în zona 3 și încărcarea grasă, ultima fiind evidentă în hepatita alcoolică sau cea datorată anumitor medicamente.

? Cadranul 34.6 Cauzele hepatitelor cronice

- Metabolice:
  - Steatoza hepatică non-alcoolică
- Alcool-indusă
- Virală:
  - Hepatita B ± hepatita D
  - Hepatita C
  - Hepatita E (imunocompromiși)
- Medicamente:
  - (ex. Metildopa, izoniazid, ketoconazol, nitrofurantoin)
- Autoimună
- Ereditară:
  - Boala Wilson, hemocromatoza.

Cauzele neobișnuite includ infecții (sifilis, tuberculoză, diverse infecții tropicale), boli infiltrative, incluzând amiloidoza, limfomul și ingestia de toxine.

Hepatita cronică

Morfopatologie

Caracterele morfopatologice sunt de multe ori diagnostice. În spațiile porte sunt prezente de obicei infiltrate inflamatorii celulare cronice, cuprinzând limfocite, plasmocite și uneori foliculi limfoizi. Intensitatea inflamației variază de la ușoară la severă. Adițional, pot apărea:

- pierderea definiției plăcii de delimitare portală/periportală - hepatita de interfață (distrucția este datorată mai degrabă apoptozei decât necrozei)
- modificare lobulară, necroză litică focală, apoptoză și inflamație focală
- necroză confluentă
- fibroză, care poate fi ușoară sau în punte (bridging) (porto-centrală, centro-centrală, porto-portală) sau ciroză severă.

Severitatea generală a hepatitei este judecată după gradul necrozei hepatocitare și inflamației (grading) și, respectiv, severitatea fibrozei sau a cirozei (staging). În hepatita cronică virală există diverse sisteme de punctare (scoruri). De exemplu, ***scorul Knodell*** (indexul de activitate histologică) utilizează suma a patru factori (necroza periportală sau în punte, degenerescența intralobulară și necroza focală, inflamația portală și fibroza). ***Scorul Ishak*** stadializează fibroza de la 0 (absentă) la 6 (ciroză). ***Sistemul (scorul) METAVIR*** are patru grade. Scorurile sunt folosite în trialurile terapeutice și pentru evaluarea evoluției bolii, dar nu sunt măsuri cantitative de evaluare a fibrozei, pentru boli diferite putându-se folosi sisteme diferite (ex. ***scorul Brunt*** este aplicat în mod obișnuit pentru NAFLD, iar scorul METAVIR este rezervat pentru hepatita C).

Hepatita virală

Caractererele diferite ale formelor comune de hepatită virală sunt sumarizate în **Cadranul 34.7**. Sunt identificate două pattern-uri distincte: hepatita acută cu debut brusc al infecției și cu vindecare de obicei rapidă;

Box 34.7 Anumite caracteristici ale hepatitelor virale

	A	B	C	D	E
Virus	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
	27 nm	42 nm	Aprox. 50 nm	36 nm (cu înveliș AgHBs)	27–35 nm
	Picornaviridae	*Hepadnaviridae*	*Flaviviridae*	*Deltaviridae*	*Hepeviridae*
Transmitere					
Fecal-orală	Da	Nu	Nu	Nu	Da
Sânge/produse din sânge	Rar	Da	Da	Da	Nu
Verticală	Nu	Da	Rar	Ocazional	Nu
Salivă	Da	Da	Da	? Nu	?
Sexuală	Rar	Da	Da (rar)	Rar	Nu
Incubație	Scurtă (2–3 săptămâni)	Lungă (1–5 luni)	Lungă	Intermediară	Scurtă
AgeVârsta	Tânără	Oricare	Oricare	Oricare	Oricare
Status de purtător	Nu	Da	Da	?	Nu
Boală hepatică cronică	Nu	Da	Da	Da	Nu[a]
Cancer hepatic	Nu	Da	Da	Da	Nu
Mortalitate (acută)	<0.5%	<1%	<1%	<1%	1–2% (femei gravide 10–20%)
Imunizare					
Pasivă	Imunoglobuline serice normale i.m. (0,04–0,06 mL/kg)	Imunoglobulina hepatitei B (IgHB)	Nu	Nu	Nu
Activă	Vaccin	Vaccin	Nu	Vaccinul VHB pentru a preveni co-infecția	Vaccin

[a]Chronic hepatitis in immunosuppressed patients. HBsAg, hepatitis B surface antigen.

și hepatita cronică virală care este asimptomatică și este detectată de obicei la teste de rutină serice sau în timpul screening-ului pentru infecție. Hepatita A întotdeauna și, de obicei, hepatita E dau infecții acute, pe când hepatitele B, C și D pot cauza boală acută sau cronică.

Hepatita virală A

Epidemiologie

Hepatita virală A este comună la nivel mondial, fiind descoperită deseori în epidemii. Boala se întâlnește de obicei toamna și afectează copiii și adulții tineri. Transmiterea infecției se face în principal pe cale fecal-orală și apare datorită ingestiei alimentelor (ex. scoici) și apei contaminate. Aglomerația și igiena precară facilitează răspândirea infecției, dar focare de infecție au apărut și la bărbații care au relații sexuale cu alți bărbați. Nu există status de purtător. În Marea Britanie este o boală cu raportare obligatorie.

Virusul hepatitei A

Virusul hepatitei A (VHA) este un picornavirus (**Fig. 34.12**). Prezintă un singur serotip, deoarece un singur epitop este imunodominant. Se replică la nivelul ficatului, este excretat în bilă și apoi excretat în fecale timp de aproximativ 2 săptămâni anterior debutului bolii clinice și pentru 7 zile după. Boala prezintă infecțiozitate maximă chiar înaintea debutului icterului. Particulele VHA pot fi puse în evidență în fecale prin microscopie electronică.

Manifestări clinice

Viremia face ca pacientul să nu se simtă bine, având simptome nespecifice care includ greața și anorexia. Mulți pacienți se însănătoșesc încă din acest stadiu și rămân anicterici. O infecție anicterică este comună la copii și conferă imunitate pe viață. În țările în curs de dezvoltare, îmbunătățirile în ceea ce privește igiena au redus infecția la tineri și, în mod paradoxal, au condus la o creștere a infecției simptomatice la adulții expuși.

După 1 sau 2 săptămâni, unii dintre pacienți devin icterici și, frecvent, concomitent simptomatologia se ameliorează. Persistența greșurilor, a

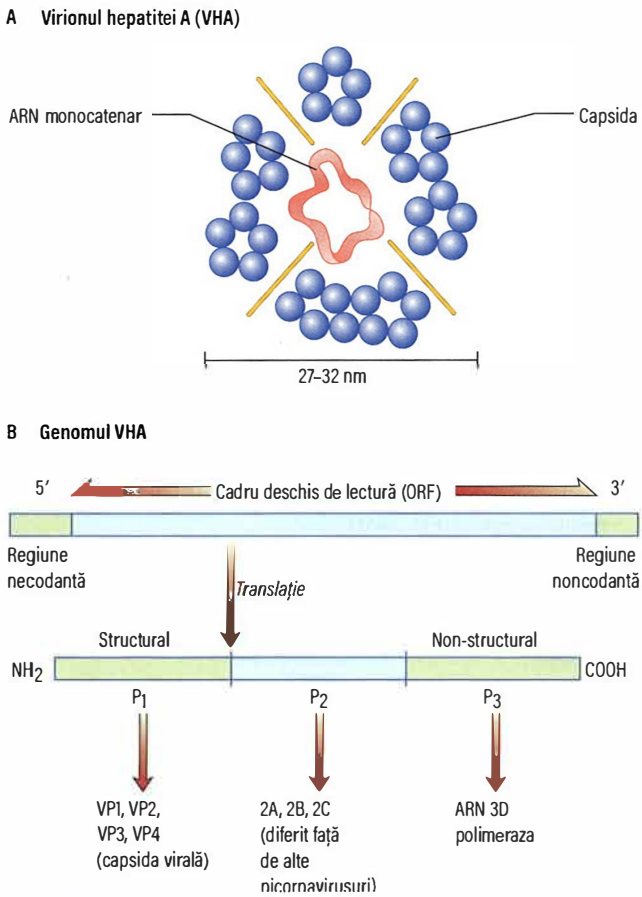


Fig. 34.12 Hepatita A. (A) Virionul hepatitei A (VHA) este format din patru polipeptide (VP1–VP4), care formează o capsulă proteică sau capsidă etanșă care conține ARN. Componenta antigenică majoră este asociată cu VP1. (B) Dispunerea genomului VHA.

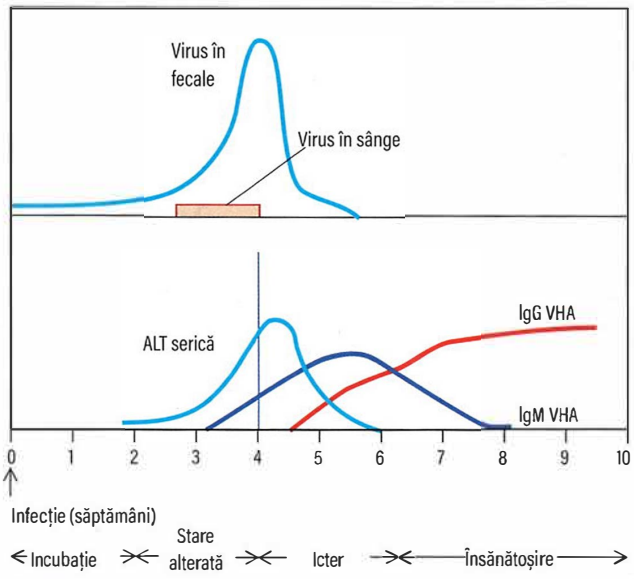


Fig. 34.13 Virusul hepatitei A (VHA): secvența evenimentelor după infectare. ALT, alaninaminotransferaza: Ig, imunoglobulina.

vărsăturilor sau a confuziei mentale obligă la internarea în spital. Odată cu agravarea icterului, urina devine închisă la culoare, iar scaunele iau o culoare deschisă. Ficatul este moderat crescut, iar splina poate fi palpabilă. Ocazional, se poate constata o limfadenopatie dureroasă, asociată în unele cazuri cu rash tranzitoriu. Ulterior, icterul scade în intensitate, iar în majoritatea cazurilor boala se încheie după 3–6 săptămâni. Complicațiile extrahepatice sunt rare, dar pot include artrita, vasculita, miocardita și afectarea renală acută. Uneori poate fi observată o boală bifazică, cu recrudescența icterului și clasic, cu o „a doua fază" mai severă care este colestatică (hepatita virală colestatică) cu o creștere a FA mai pronunțată decât a aminotransferazelor; astfel, boala va avea un curs prelungit până la 7–20 săptămâni. Rareori, boala poate fi foarte severă cu hepatită acută, comă hepatică și deces; această formă este mai comună la vârstnici. Secvența tipică a evenimentelor după expunerea la VHA este ilustrată în **Fig. 34.13**.

Investigații

Biochimia hepatică

- ***Stadiul prodromal:*** bilirubina serică este de obicei normală. Creșteri serice ale ALT sau AST, care uneori pot atinge câteva mii de unități, precedă icterul.
- ***Stadiul icteric:*** bilirubina serică reflectă nivelul icterului. AST serică atinge valoarea maximă la 1–2 zile după apariția icterului și poate crește peste 500 UI/L. FA serică este de obicei mai mică de 300 UI/L.

După ce icterul a scăzut în intensitate, aminotransferazele pot rămâne crescute pentru câteva săptămâni și, ocazional, până la 6 luni.

Teste hematologice

Există leucopenie cu limfocitoză reactivă. Foarte rar, se constată o anemie hemolitică Coombs-pozitivă sau o anemie aplastică asociată. TP este prelungit în cazurile severe. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este crescută.

Markerii virali: anticorpii anti VHA

Anticorpii IgG sunt comuni în populația generală peste vârsta de 50 de ani, dar Ac anti VHA IgM indică o infecție acută. În zonele cu prevalență crescută, majoritatea copiilor până la vârsta de 3 ani au anticorpi în urma infecției asimptomatice.

Alte teste

În prezența anticorpilor IgM nu sunt necesare teste suplimentare, dar biochimia hepatică trebuie urmărită pentru a stabili revenirea la valorile normale.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de icter, dar în particular față de alte tipuri de hepatite virale sau induse medicamentos.

Prognostic

Prognosticul este excelent, majoritatea pacienților vindecându-se complet. Mortalitatea la adulții tineri este de 0,1%, dar crește cu vârsta. Decesul este cauzat de necroza hepatică acută.

Nu există motive de întrerupere a consumului de alcool, în afara celor câteva săptămâni când pacientul este bolnav. Pacienții se pot simți debilitați pentru câteva luni după remisia simptomelor clinice și a modificărilor parametrilor biochimici. Acesta este cunoscut ca sindromul post-hepatitic, iar tratamentul constă liniștirea pacientului. Hepatita VHA nu evoluează niciodată spre o boală hepatică cronică.

Tratament

Nu există tratament specific, iar repausul și măsurile dietetice nu sunt de ajutor. Corticosteroizii nu oferă niciun beneficiu. De obicei, internarea în spital nu este necesară.

Profilaxia

Controlul acestor hepatite depinde de igiena corespunzătoare. Virusul este rezistent la clorinare, dar este omorât prin fierbere timp de 10 minute.

Imunizarea activă

Pacienților care călătoresc frecvent în zone endemice, celor cu boală hepatică cronică, pacienților cu hemofilie și lucrătorilor cu contact frecvent cu cazuri de hepatită (ex. în instituții rezidențiale pentru pacienți cu dificultăți de învățare) le este administrat un vaccin VHA inactivat de formaldehidă. Focarele comunitare pot fi oprite prin vaccinare. O singură doză produce anticorpi care persistă pentru cel puțin un an, cu o imunitate care durează peste 10 ani. Aceasta anulează necesitatea rapelului la indivizii sănătoși.

Imunizarea pasivă

Imunoglobulinele umane normale (0,02 mL/kg i.m.) sunt utilizate dacă expunerea la VHA s-a petrecut de mai puțin de 2 săptămâni. Vaccinul VHA ar trebui, de asemenea, administrat.

Hepatita virală B

Epidemiologie

Virusul hepatitei B (VHB) este prezent pe tot globul și există un număr estimat de peste 220 milioane de purtători. Marea Britanie și SUA au o rată scăzută de purtători (0,5–2%), dar aceasta crește la 10–20% din populație în anumite regiuni din Africa și Orientul Mijlociu și Îndepărtat.

Transmiterea verticală de la mamă la copil, de obicei în timpul nașterii sau imediat după naștere și rareori *in utero* este modalitatea obișnuită de transmitere în toată lumea, deși în Africa transmiterea de la alți copii infectați este mai frecventă în primii ani din copilărie. VHB nu se transmite prin alăptare.

Transmiterea orizontală are loc, în mod particular la copii, prin abraziuni minore sau prin contact apropiat cu alți copii; VHB poate supraviețui pe articole casnice, precum jucării sau periuțe de dinți, pentru perioade de timp îndelungate. Infecția VHB cronică din copilărie este asociată cu nivele înalte de replicare virală (până la 10^{10} UI/mL), astfel că niveluri înalte de virus sunt prezente în cantități mici de sânge, ceea ce facilitează contagiunea virală.

VHB se poate transmite și pe cale intravenoasă (ex. prin transfuzii de sânge sau produse de sânge infectate sau prin ace contaminate

folosite de utilizatorii de droguri, pentru tatuaje sau la acupunctură) sau prin contact personal apropiat, așa cum se poate întâmpla în timpul actului sexual, în mod particular la bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați. Virusul poate fi găsit în spermă și salivă.

Virusul hepatitic B

Virionul complet infectant sau particula Dane este o particulă de 42 nm formată dintr-un miez (core) interior sau nucleocapsidă (27 nm), înconjurată de un înveliș exterior de proteine de suprafață (antigenul de suprafață al hepatitei B, AgHBs). Acest înveliș de suprafață este produs în exces de hepatocitele infectate și poate exista separat de virionul întreg în ser și în lichidele corporale ca particule sau tubuli de 22 nm.

Genomul VHB este variabil, iar secvențierea genetică poate fi utilizată pentru a defini diferitele genotipuri VHB, A-H. Există o corelație strânsă între genotipuri și ariile geografice. ***Genotipul A*** este regăsit în Europa de Nord-Vest, America de Nord și Africa Centrală; ***B*** în Asia de Sud-Est (incluzând China, Taiwan și Japonia); ***C*** în Asia de Sud-Est; ***D*** în Europa sudică, India și Orientul Mijlociu; ***E*** în Africa de Vest; ***F*** în America Centrală și de Sud, în Indiile Americane și în Polinezia; ***G*** în Franța și SUA; și ***H*** în America Centrală și de Sud. Aceste genotipuri pot influența șansa de răspuns la tratamentul cu Interferon (A mai mult decât B; C mai mult decât D), dar toate genotipurile răspund în mod egal la analogi nucleozidici.

Miezul sau nucleocapsida este format din proteine core (AgHBc), care conțin ADN circular incomplet dublu catenar și ADN polimeraza/revers transcriptaza. O catenă este aproape un cerc complet și conține gene suprapuse care codifică atât proteine structurale (pre-S, suprafață (S), core (C), cât și proteine replicative (polimeraza (P) și X). Cealaltă catenă este variabilă în lungime. DR1 și DR2 sunt fragmente repetitive directe necesare pentru sinteza VHB în timpul replicării virale (**Fig. 34.14**).

AgHBe este o proteină formată prin self-clivarea specifică a produsului genetic pre-core/core, care este secretat separat de către celulă.

Mutanții virusului hepatitei B

Mutațiile survin la nivelul cadrelor deschise de lectură (citire) ale genomului viral (**Fig. 34.14**). Aceste variante genomice mutante apar la pacienții cu infecție HBV cronică (mutații de toleranță) sau pot fi dobândite prin infecție.

Mutațiile AgHBs sunt produse prin alterările determinanților antigenici „a" ai proteinelor AgHBs, de obicei cu o substituție a glicinei cu arginina la poziția 145. Aceasta are ca rezultat modificările domeniului de legare de anticorpi și poate face ca vaccinul să fie ineficient. La pacienții cu anumite genotipuri VHB (în particular genotipul D), o mutație în ***regiunea pre-core***, prin care o schimbare a guanozinei (A) cu adenozina (G) creează un codon stop (TAG), previne producția de AgHBe (forma secretată a AgHBc), dar sinteza de AgHBc este neafectată. Această mutație poate fi asociată cu boală AgHBe negativă, dar și alte mutații ale regiunii promoter core a virusului pot, de asemenea, produce o boală AgHBe negativă. Pentru a detecta infecțiozitatea bolii AgHBe negative trebuie întotdeauna măsurat ADN-VHB, deoarece AgHBe nu va fi prezent.

Mutațiile ADN polimerazei survin, în mod particular, în urma tratamentului cu prima generație de medicamente antivirale cu acțiune directă, cum este lamivudina.

Patogeneză

Regiunile Pre-S_1 și Pre-S_2 sunt implicate în atașarea la receptorul hepatocitar – polipeptidul co-transportor de taurocolat de sodiu (NTCP). După pătrundere în interiorul celulei virusul își pierde învelișul, iar miezul virusului este transportat la nucleu fără a fi procesat. Transcripția VHB în ARN-ul mesager are loc atunci când ADN VHB este convertit în forma circulară închisă (ADNccc), care se comportă ca model pentru transcrierea ARN. ARN-ul transcris este apoi revers-transcris de proteina polimerază virală în ADN VHB, care este apoi transformat circular

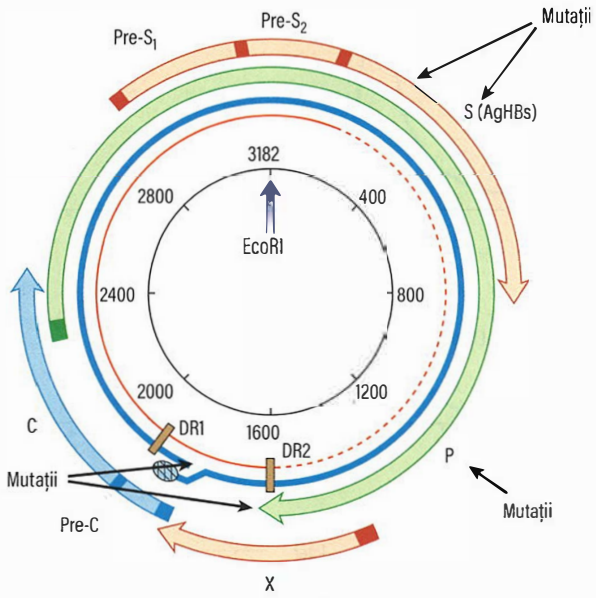


Fig. 34.14 Genomul virusului hepatitei B (VHB). ADN-ul viral este parțial dublu catenar (cercul incomplet roșu și cercul albastru). Catena lungă (albastru) codifică șapte proteine din patru cadre de citire suprapuse (S, suprafață (Pre-S_1, Pre-S_2, S); c, core (Pre-C, C); P, polimerază (P); și gena X (X)). Situsul de restricție pentru EcoRI (enzima de restricție prezentă la E. coli) este inclus ca punct de referință. DR, fragment repetitiv. AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B.

Cadranul 34.8 Proteinele virusului hepatitei B (VHB)

Proteinele VHB	Semnificație
Core	Proteina particulei core; formează nucleocapsida
Pre-core (AgHBe)	Pre-core/core se clivează în AgHBe; marker util al replicării active și cu rol în inducerea imunotoleranței
De suprafață (AgHBs)	Proteina de înveliș VHB; baza vaccinului utilizat în prezent
Pre-S_2 **Pre-S_1**	Leagă VHB și faciliteaza intrarea în hepatocite
Polimeraza	Replicarea virală
Proteina X	Activitate transcripțională și transactivatoare

și împachetat. Astfel, VHB la fel cu HIV, se replică prin revers transcriere care introduce erori în ciclul de replicare (enzimele revers transcriptaze sunt predispuse la erori), dar permite producerea de ADN viral care se poate integra în genomul gazdă. În mod nesurprinzător, anumite medicamente (ex. lamivudina și tenofovir) care sunt active împotriva polimerazei HIV au efecte și asupra polimerazei VHB.

Translația în proteinele VHB (**Cadranul 34.8**), la fel ca replicarea genomică, are loc în reticulul endoplasmatic; proteinele sunt apoi împachetate împreună și exportate din celulă. Există o producție în exces de particule AgHBs non-infectante, care sunt apoi eliberate în circulație.

În mod obișnuit VHB nu este direct citopatic (deși la indivizii imunosupresați nivele înalte de replicare pot conduce la toxicitate directă), astfel că distrucția hepatică este produsă de răspunsul imun al gazdei.

Celulele T citotoxice CD8 specifice VHB recunosc antigenul viral via moleculelor de clasa I a antigenului leucocitar uman (HLA) de la suprafața hepatocitelor infectate. Totuși, celulele T supresoare sau reglatoare inhibă aceste celule citotoxice, ducând la persistența virală și la cronicizarea infecției VHB. Răspunsurile Th1 (IL2, interferon-gamma) sunt considerate a fi asociate cu clearance-ul viral, iar răspunsul TH2

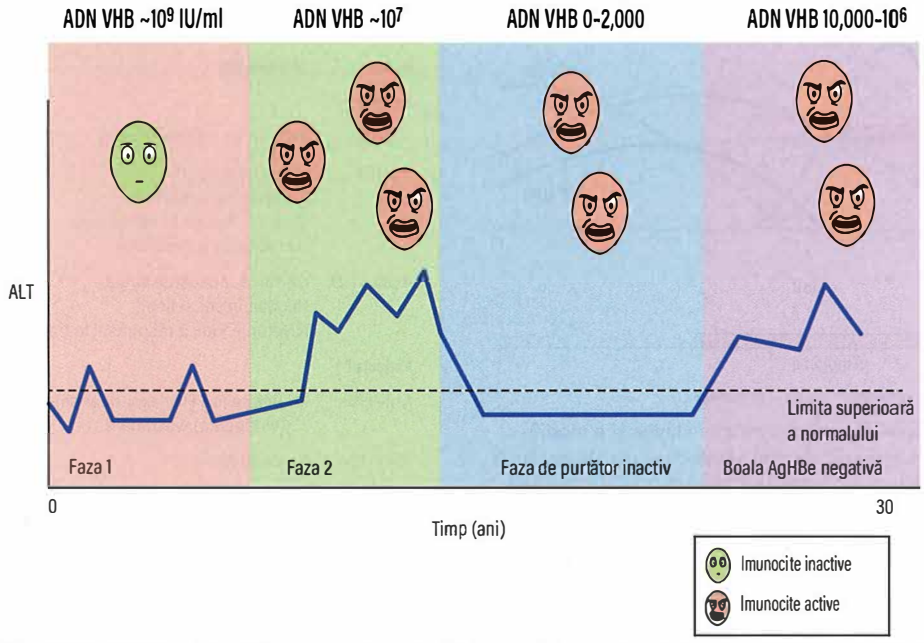


Fig. 34.15 Istoria naturală a infecției cu virusul hepatitei B (VHB) dobândită în copilărie. Faza 1 Infecție VHB cronică AgHBe pozitivă: boala timpurie este caracterizată de niveluri crescute ale viremiei cu AgHBe (forma secretată a AgHBc) și cu răspuns imun minim, care nu duce la alterare hepatică semnificativă. Faza 2 Infecție cronică AgHBe pozitivă: niveluri fluctuante ale probelor funcționale hepatice (testele alanin aminotransferazei, ALT) și leziuni hepatice în desfășurare care pot duce la ciroză. Tratamentul în această fază poate duce la seroconversie. La mulți pacienți, faza imunoactivă este urmată de o perioadă de control imun (faza de „purtător inactiv"), atunci când răspunsul imun al gazdei deprimă replicarea virală, conducând la nivele scăzute de ADN-VHB (<2.000 UI/ML), cu AgHBe absent și ALT normală. La unii pacienți virusul este pînă la urmă eliminat (clearance-ul viral), cu negativarea AgHBs; în multe cazuri, însă, survine reactivarea virală însoțită de mutații virale, conducând la boala AgHBe negativă, cu niveluri înalte de replicare virală (ADN VHB $10^5/10^6$) și de ALT, în absența AgHBe. De notat că în această fază, nivelurile fluctuante de ALT pot conduce la un diagnostic eronat și, în consecință, ALT și ADN VHB ar trebui testate de 4 ori pe an la pacienții care sunt AgHBe negativi.

(II-4, 5, 6, 10, 13) cu dezvoltarea infecției cronice și cu severitatea bolii. Persistența virusului la pacienții cu un răspuns mediat celular foarte slab conduce la un status inactiv, asimptomatic, cronic infecțios VHB. În același timp, un răspuns bun conduce la continuarea distrucției hepatocelulare, cu dezvoltarea hepatitei cronice.

Infecția cronică VHB progresează printr-o serie de patru faze distincte (**Fig. 34.15**).

- ***Faza 1 de infecție VHB cronică AgHBe pozitivă.*** Istoria naturală a infecției VHB dobândită în copilărie este ilustrată în figură. În această primă fază precoce există un nivel înalt de replicare virală, cu AgHBe, care nu este asociată cu un răspuns mediat imun de injurie hepatică și nu cauzează distrucție hepatică. Aceasta a fost denumită anterior „faza imunotolerantă" sau de „toleranță imună" a VHB, dar în prezent este clar că se dezvoltă un răspuns imun, deși nu s-a putut încă stabili de ce acest răspuns nu conduce la o hepatită evidentă. Tratamentul nu este indicat, dar este necesară o urmărire atentă. Această fază evoluează ulterior în faza următoare în adolescență.
- ***Faza 2 de infecție VHB cronică AgHBe pozitivă.*** În timpul adolescenței, se manifestă frecvent distrucția hepatică, cu transaminaze fluctuant crescute (ALT) în prezența unor niveluri crescute de infecție AgHBe pozitivă. Aceasta a fost denumită anterior „faza imunoactivă", dar este acum recunoscut faptul că schimbarea din boala „inactivă" în boala „activă" este complexă și nu este legată doar de modificările în toleranța imună. La anumiți pacienți, această fază a bolii va progresa spre ciroză, astfel încât terapia este indicată pentru a reduce dezvoltarea fibrozei. Tratamentul în această fază poate conduce la seroconversie de la AgHBe pozitiv la AgHBe negativ.
- ***Faza 3 de infecție VHB cronică AgHBe negativă.*** La mulți pacienți boala evoluează către o fază latentă (denumită anterior faza de „purtător inactiv"), atunci când răspunsul imun al gazdei supresează replicarea virală, ceea ce duce la niveluri scăzute de ADN-VHB (<2.000 UI/mL), absența AgHBe și valori normale ale ALT. În cazul unora dintre pacienți virusul este în cele din urmă eliminat cu pierderea AgHBs.
- ***Faza 4 de infecție VHB cronică AgHBe negativă.*** La o parte dintre pacienții cu hepatită cronică virală B inactivă, boala se va reactiva odată cu vârsta și această fază finală este caracterizată de niveluri crescute de replicare virală (ADN VHB $10^5/10^6$), dar cu AgHBe negativ și ALT crescut. În această fază, nivelurile fluctuante de ALT pot conduce la erori de diagnostic și, în consecință, probele funcționale hepatice și ADN VHB ar trebui determinate de 4 ori pe an pentru a stabili diagnosticul la pacienții AgHBe negativi. Această fază a bolii este deseori asociată cu mutațiile virale (vezi anterior). Terapia pentru boala AgHBe negativă este indicată pentru a preveni progresia bolii.

Carcinomul hepatocelular (HCC, hepatocellular carcinoma) se poate dezvolta în orice stadiu al bolii, dar este mai frecvent la pacienții cu niveluri crescute de ADN VHB.

Imunosupresia, așa cum este cea care se produce în timpul chimioterapiei, agravează toate fazele infecției VHB. O problemă particulară este întâlnită la pacienții cu boală inactivă AgHBe negativă, unde prezența biochimiei hepatice normale conferă o falsă impresie de securitate. La acești pacienți reactivarea VHB este frecventă și este însoțită de o mortalitate crescută. Este esențial ca toți pacienții care urmează să primească chimioterapie să fie introduși în screening-ul pentru AgHBs, iar cei care au infecție VHB cronică să primească terapie

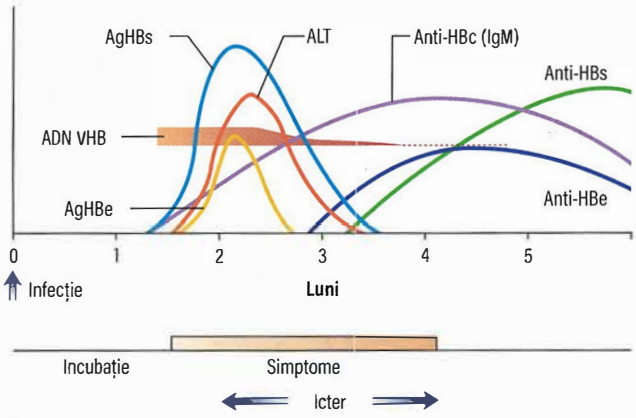


Fig. 34.16 Evoluția temporală a evenimentelor clinice și a modificărilor serologice care urmează infecției acute cu virusul hepatitei B (VHB). *Antigenele:* AgHBs apare în sânge între aproximativ 6 săptămâni și până la 3 luni după o infecție acută și apoi dispare. AgHBe crește precoce și de obicei descrește rapid. *Anticorpii:* Anti-HBs apar tardiv și indică imunitate. Anti-HBc sunt primii anticorpi care apar, iar titruri crescute de IgM anti-HBc sugerează o replicare virală acută și continuă. Persistă pentru mai multe luni. IgM anti-HBc pot fi unicul indicator serologic a unei infecții VHB recente în perioada în care AgHBs a dispărut, iar anticorpii anti-HBs nu sunt detectabili în ser. Anti-HBe apar după anti-HBc, iar apariția lor este legată de scăderea infecțiozității: aceasta înseamnă un risc scăzut. ALT, alaninaminotransferaza.

antivirală profilactică, de tipul tenofovir sau entecavir. Imunosupresia profundă, așa cum este cea din transplantul de măduvă sau terapia cu rituximab, poate conduce la reactivarea bolii la pacienții care au pierdut orice urmă de VHB, iar la cei cu evidența expunerii la infecția VHB (cei cu anticorpi împotriva hepatitei B – anti-hepatită B de tip core sau anticorpi anti-hepatită B de suprafață), este necesară luarea în considerare a terapiei profilactice sau monitorizarea strânsă.

Caracterele clinice ale infecției acute cu virusul hepatitei B

Secvența evenimentelor în urma unei infecții acute VHB este prezentată în **Fig. 34.16**. Este de reținut că la mulți pacienți infecția este subclinică. Atunci când infecția VHB este dobândită perinatal, de obicei nu este evident un tablou de hepatită acută și se dezvoltă o infecție cronică. La adulți, infecția acută este obișnuită, iar în final virusul este eliminat de aproximativ 99% dintre pacienți. Scenariul clinic este asemănător cu cel din infecția VHA, deși boala poate fi mai severă. În plus, poate fi observat un sindrom imunologic asemănător bolii serului. Acesta se manifestă prin erupții (ex. urticarie sau rash maculopapular) și poliartrită care afectează articulațiile mici la aproximativ 25% din cazuri, în perioada prodromală. Febra este obișnuită. Manifestările extrahepatice mediate prin complexe imune, precum arterita sau glomerulonefrita, pot fi uneori întâlnite.

Investigații

Acestea sunt, în general, identice cu cele pentru hepatita A.

Teste specifice

Markerii pentru VHB sunt prezentați în **Cadranul 34.9**. Inițial este căutat AgHBs; dacă este prezent, se efectuează un profil viral complet. În infecția acută, întrucât AgHBs poate fi eliminat rapid, iar AcHBc IgM au valoare diagnostică, dacă se suspectează infecția VHB pacienții trebuie să fie testați atât pentru AgHBs, cât și pentru AcHBc. ADN VHB este cel mai sensibil indicator al replicării virale.

i **Cadranul 34.9** Semnificația markerilor virali în hepatita B

Marker	Semnificație
Antigene	
AgHBs	Infecție acută sau cronică
AgHBe	Hepatită B acută Persistența semnifică: Status infecțios în continuare Dezvoltarea cronicizării
ADN VHB	Certifică replicarea virală Regăsit în ser și ficat Nivelurile indică răspunsul la tratamentul antiviral
Anticorpi	
Anti-HBs	Imunitate la VHB; expunere anterioară la infecție (vindecată); vaccinare
Anti-HBe	Seroconversie
Anti-HBc	
IgM	Hepatită B acută (titru înalt) Hepatită B cronică (titru scăzut)
IgG	Expunere anterioară (veche) la hepatita B (AgHBs negativ)

Prognostic

Majoritatea pacienților se recuperează complet, insuficiența hepatică acută dezvoltându-se în până la 1% din cazuri. Unii pacienți dezvoltă hepatită cronică, iar prognosticul depinde de câțiva factori, în principal de vârsta pacientului.

Tratamentul hepatitei acute

Acesta este în principal simptomatic. Totuși, trebuie monitorizați markerii VHB. Există experți care au sugerat că un preparat de tipul entecavir sau tenofovir ar trebui administrat în cazurile cu persistența AgHBe peste 12 săptămâni și la pacienții cu suferință clinică foarte exprimată.

Profilaxia

Profilaxia este condiționată de vaccinare. În țările care nu își vaccinează toți cetățenii, profilaxia se face prin evitarea factorilor de risc (vezi anterior). Aceasta include utilizarea unică a acelor de seringă și sexul protejat. Transmisia verticală va fi discutată ulterior. Infecțiozitatea este maximă atunci când este prezent antigenul „e" sau/și ADN VHB seric.

Imunizarea

Vaccinarea este obligatorie în majoritatea țărilor dezvoltate (Marea Britanie a adăugat recent vaccinarea VHB la programul de vaccinare din copilărie), precum și în țările cu endemie crescută și a demonstrat reducerea mortalității și morbidității. În țările care nu au o regulă universală de vaccinare, sunt vaccinate grupele cu risc înalt. Acestea includ personalul sanitar; membrii echipajelor de urgență și salvare; lucrătorii de pompe funebre și personalul care îmbălsămează; copiii din zone cu risc crescut; persoanele cu hemofilie; pacienții din anumite unități pshiatrice; pacienții cu boală cronică de rinichi/din unitățile de dializă; călătorii pe termen lung; bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați, bărbații bisexuali și prostituatele; și utilizatorii de droguri injectabile.

Profilaxia activă și pasivă (combinate) prin vaccinare și imunoglobuline ar trebui administrată la personalul sanitar cu contaminare accidentală prin înțepare cu ac; la toți nou-născuții din mame AgHBs pozitive; și la partenerii sexuali regulați ai pacienților AgHBs pozitivi care au fost găsiți VHB negativi.

Pentru adulți se administrează o doză de imunoglobulină specifică hepatitei B de 500 UI (IgHB) (200 UI pentru nou-născuți); vaccinul (i.m.) este administrat în alt loc.

Prevenția transmiterii VHB de la mamă la copil conferă potențialul de a stopa transmisia acestei infecții, dar în țările în curs de dezvoltare (precum Africa rurală și China) logistica deficitară a administrării vaccinului la timp pentru nou născuții din mame cu risc crescut a împiedicat până în momentul de față o campanie eficientă.

Imunizarea activă

Acesta este un vaccin recombinant, produs prin inserția în drojdie a unei plasmide care conține gena AgHBs.

Regimul de dozare

Sunt administrate trei injecții (la 0, 1 și 6 luni) la nivelul mușchiului deltoid; aceasta conferă protecție pe termen scurt la peste 90% din pacienți. Persoanele cu vârsta peste 50 de ani sau care sunt bolnavi și/sau imunocompromiși (incluzând persoanele cu infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA)) au un răspuns slab al anticorpilor; sunt necesare doze mai frecvente și mai mari. Pentru toate grupurile cu risc nivelurile de anticorpi ar trebui măsurate la 7–9 luni după doza inițială. Nivelurile de anticorpi scad treptat după vaccinare, iar rapelul poate deveni necesar după aproximativ 3–5 ani. Verificarea nivelurilor de anticorpi anterior imunizării active nu este cost-eficientă. Există puține efecte adverse ale vaccinului.

Hepatita cronică virală B

În urma unei infecții acute VHB, care poate fi subclinică, aproximativ 1–10% din pacienți nu vor elimina virusul și vor dezvolta o infecție cronică VHB. Caracterele acesteia sunt descrise la pagina 1280.

Investigații

Acestea pot evidenția o creștere moderată a aminotransferazelor, dar infecția cu aminotransferaze normale este obișnuită. Bilirubina serică este de obicei normală. În ser se constată AgHBs și ADN VHB, uneori cu AgHBe.

Histologic sunt prezente un spectru larg de modificări, de la aproape normal cu doar câteva limfocite și hepatită de interfață și până la ciroză avansată. La colorația cu hematoxilină-eozină AgHBs poate conferi citoplasmei un aspect de „sticlă mată" și aceasta poate fi confirmată prin colorație cu orceină sau, mai specific, prin imunohistochimie. AgHBc pot fi puși, de asemenea, în evidență în hepatocite prin imunohistochimie.

Tratamentul hepatitei cronice B

Indicațiile terapeutice sunt similare pentru pacienții cu hepatită cronică cu AgHBe pozitiv sau negativ. Sunt utilizate ***trei criterii***: nivelul seric al ADN VHB, nivelurile serice ale ALT, respectiv gradul și stadiul histologic. Mai nou, evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice prin, de exemplu, elastografie tranzitorie unidimensională, înlocuiește biopsia hepatică:

- ***Pacienții cu necroinflamație moderată sau severă*** și/sau fibroză hepatică, cu ADN VHB peste 2.000 UI/mL (aproximativ 10.000 copii/mL) și/sau ALT peste limita superioară a normalului, primesc de obicei terapie. Vârsta și co-morbiditățile pot afecta decizia de tratament și alegerea agentului terapeutic.
- ***Dacă ciroza este prezentă***, tratamentul trebuie administrat independent de valorile ALT sau de nivelurile ADN-VHB. Pacienții cu ciroză decompensată pot fi, de asemenea, tratați cu agenți antivirali orali, dar transplantul hepatic poate deveni necesar.

Toți pacienții, indiferent de faza în care se află boala, necesită urmărire pe teremen lung, deoarece tranziția spre o fază activă este obișnuită; riscul pentru malignitate este crescut pe parcursul întregii vieți la toți pacienții care sunt AgHBs pozitivi, iar bărbații cu vârsta peste 40 de ani și femeile de peste 50 de ani ar trebui să efectueze screening prin ultrasonografie abdominală o dată la 6 luni.

Cadranul 34.10 Factorii predictivi pentru un răspuns susținut la tratament în hepatita cronică B

Durata bolii
- Scurtă

Biochimia hepatică
- Transaminaze serice crescute

Histologie
- Boală hepatică activă (ușoară spre moderată)

Nivelurile virale
- Niveluri scăzute de ADN VHB

Altele
- Absența imunosupresiei
- Sexul feminin
- Dobândirea în viața adultă
- Virusul Delta negativ
- Rapiditatea răspunsului la terapia orală

Obiectivele terapeutice

Obiectivele terapiei sunt de a preveni progresia boli și ideal, eliminarea AgHBs.

- ***Interferonul*** este un imunostimulator care induce un răspuns imun, conducând la o remisie prelungită după întreruperea terapiei.
- ***Nucleotidele orale*** suprimă replicarea virală și sunt utilizate pentru perioade lungi de timp.

La pacienții care primesc agenți antivirali pe termen lung, fibroza hepatică regresează. Chiar și pacienții cu ciroză se pot recupera, iar ficatul se poate remodela și poate pierde orice urmă de fibroză.

Agenții antivirali

Interferon, entecavir and tenofovir sunt cele mai utilizate medicamente.

Interferonul pegylat alfa-2a (180 μg o dată pe săptămână s.c.) este de obicei utilizat la pacienții cu AgHBe pozitiv cu boală activă. Unii pacienți (25–45%, în funcție de genotip – A și B răspund cel mai bine) pierd AgHBe și avansează la faza AgHBe negativă, „inactivă", a bolii. O parte dintre aceștia pierd în continuare și AgHBs la câțiva ani după întreruperea tratamentului. Pacienții cu aminotransferaze serice crescute (de trei ori limita superioară a normalului), care sunt mai tineri și au încărcături virale sub 10^7 UI/mL, răspund cel mai bine la tratament. Pacienții cu HIV concomitent răspund slab, iar pacienții cu ciroză nu ar trebui să primească interferon. Răspunsul poate fi evaluat în timpul terapiei prin măsurarea nivelurilor serice de AgHBs; dacă acestea scad după 3 luni, este probabil un prognostic favorabil; majoritatea medicilor întrerup terapia după 3 luni dacă nivelul AgHBs rămâne neschimbat. La pacienții cu VHB AgHBe negativ, interferonul-pegylat-alfa-2a este utilizat uneori, pe o durată terapeutică limitată. O parte din pacienții cu boală activă (ALT crescut, ADN VHB crescut) pot face conversia în boala inactivă, iar răspunsul poate fi evaluat prin declinul preoce al AgHBs.

Efectele secundare ale tratamentului includ o boală asemănătoare atacului acut de gripă cu apariția manifestărilor clinice la 6–8 ore după prima injecție. Acestea dispar de obicei după administrările următoare, dar starea generală de rău, cefaleea și mialgiile sunt obișnuite; pot surveni depresia, pierderea reversibilă a părului, supresia medulară, precum și infecții.

Terapia antivirală orală pentru VHB (entecavir și tenofovir) este foarte eficientă, astfel încât aproape toți pacienții complianți răspund cu o descreștere a ADN VHB la niveluri nedectabile și o reducere a inflamației hepatice (**Cadranul 34.10**). Atât pacienții AgHBe pozitivi, cât și cei negativi răspund la fel de bine. Supresia virală pe termen lung a dovedit o reversie a fibrozei; chiar și pacienții cu ciroză pot răspunde prin reversia fibrozei. Instalarea rezistenței este observată rareori la medicamentele de generația a treia, iar medicamentele mai vechi predispuse la rezistență, așa cum este ***lamivudina***, nu mai sunt recomandate în prezent. Un număr mic de pacienți dezvoltă un răspuns imun care conduce la pierderea AgHBe și, foarte rar, pierderea AgHBs. Cu toate acestea, majoritatea pacienților care încep terapia cu agenți antivirali orali vor necesita un tratament îndelungat, posibil toată viața. Există studii în desfășurare

care își propun să stabilească dacă terapia antivirală poate fi întreruptă vreodată în siguranță. ***Entecavir*** și ***tenofovir*** sunt medicamentele de elecție pentru VHB, iar ambii agenți sunt asociați cu puține efecte adverse și un răspuns excelent. Terapia combinată are puține beneficii și, în consecință, ar trebui utilizată monoterapia. Se află în evaluare noi tratamente care țintesc pașii alternativi în ciclul de viață viral (ex. polimerizarea proteinelor de tip core) sau creșterea răspunsului imun (ex. „checkpoint inhibitorii", vezi p. 113), care ar oferi posibilitatea unei terapii pe timp limitat cu pierderea AgHBs.

Prognostic

Evoluția clinică a hepatitei B este foarte variabilă; tratamentele au îmbunătățit supraviețuirea, au stopat progresia fibrozei și au permis regresia acesteia. Instalarea cirozei este asociată cu un prognostic mai puțin favorabil. ***Carcinomul hepatocelular (HCC)*** este o asociere frecventă și este unul dintre cele mai comune carcinoame în zonele endemice pentru VHB, așa cum este Orientul Îndepărtat. Supravegherea pentru HCC trebuie continuată chiar și atunci când ADN VHB este negativ la pacienții care prezintă AgHBs și nu sunt tratați, precum și la cei care au devenit negativi prin terapie. Incidența HCC a fost redusă prin vaccinarea de rutină VHB a tuturor copiilor.

Hepatita virală D

Aceasta este cauzată de virusul hepatitei D (VHD sau virusul delta), o particulă ARN incompletă inclusă într-un înveliș de AgHBs; aparține familiei *Deltaviridae*. Virusul nu este capabil sigur de replicare, dar este activat de prezența VHB. Este comun în anumite părți ale lumii, incluzând Europa de Est (România, Bulgaria), Africa de Nord și pădurea tropicală braziliană. Infecția cu virusul hepatitei D se poate dezvolta ca și co-infecție sau ca suprainfecție.

- ***Co-infecția*** VHD și VHB este clinic imposibil de distins de o infecție VHB acută icterică, dar poate se poate prezenta cu o creștere bifazică a aminotransferazelor serice. ***Diagnosticul*** este confirmat prin descoperirea Ac anti VHD IgM serici pozitivi în prezența Ac anti HBc IgM. IgM anti delta apar la 1 săptămână și dispar după 5–6 săptămâni (ocazional 12 săptămâni), atunci când seric se regăsesc anti-delta IgG. ARN VHD este un marker precoce de infecție. Infecția poate fi tranzitorie, dar cursul clinic este variabil.
- ***Suprainfecția*** se prezintă ca un puseu acut al unei infecții latente cronice VHB. O creștere serică a AST sau ALT poate fi unicul indicator de infecție. ***Diagnosticul*** este efectuat prin descoperirea ARN VHD sau a anticorpilor IgM anti VHD în același timp cu Ac anti HBc IgG. Sinteza activă de ADN VHB este redusă de către suprainfecția delta, iar pacienții sunt de obicei negativi pentru AgHBe, cu ADN VHB scăzut.

Insuficiența hepatică acută poate surveni în ambele tipuri de infecție, dar este mai comună după co-infecție. ARN VHD seric și din ficat poate fi măsurat și este regăsit în infecția VHD acută sau cronică.

Hepatita cronică virală D

Aceasta este o hepatită cronică relativ rar întâlnită; vindecările spontane sunt puțin frecvente. Între 60–70% dintre pacienți vor dezvolta ciroză, mai rapid decât în monoinfecția VHB. În 15% din cazuri, boala este rapid progresivă, cu dezvoltarea cirozei în doar câțiva ani. Diagnosticul este efectuat prin descoperirea anticorpilor anti-delta la un pacient cu boală hepatică cronică care este AgHBs pozitivă. Poate fi confirmat prin descoperirea VHD la nivelul ficatului sau a ARN VHD în ser prin reacția în lanț a polimerazei revers-transcriptază (PCR, polymerase chain reaction).

Tratament

Tratamentul pacienților cu boală hepatică activă (niveluri crescute de ALT și/sau inflamație prezentă în biopsie) se face cu interferon-pegylat-alfa-2a pentru 12 luni, dar ratele de răspuns sunt foarte scăzute.

Hepatita virală C

Epidemiologie

La nivel mondial, aproximativ 70 de milioane de persoane sunt infectate cu acest virus. Prevalența infecției variază de la 0,4% în Europa și 1–3% în Europa Sudică (cu o legătură posibilă cu injectarea intramusculară a vaccinurilor sau cu alte tratamente) la 6% în Africa; în Egipt, ratele sunt crescute până la 19%, datorită tratamentului parenteral cu antimoniu pentru schistosomiază. Virusul este transmis prin sânge și produse din sânge și a fost comun la pacienții cu hemofilie tratați anterior introducerii screening-ului produselor de sânge. Incidența în rândul utilizatorilor de droguri intravenoase este crescută (40–60%). Rata scăzută de infecție VHC în grupurile de risc crescut – precum bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați, prostituatele și pacienții clinicilor pentru infecții cu transmitere sexuală – sugerează rolul limitat al transmiterii sexuale. Transmiterea verticală de la mamă la făt poate avea loc, dar este rară (aproximativ 5%). Alte rute de infecție dobândită comunitar (ex. contactul apropiat) sunt extrem de rare. În 20% din cazuri modul exact de transmitere nu este cunoscut.

Virusul hepatitei C (VHC)

Virusul hepatitei C este un virus ARN monocatenar din familia *Flaviviridae*. Genomul ARN are aproximativ 10 kb în lungime și codifică un produs poliproteic format din proteine structurale (capsida și învelișul) și proteine virale non-structurale (**Fig. 34.17**). Comparația dintre regiunile subgenomice, precum E1, NS4 sau NS5, a permis ca variantele să fie clasificate în șase genotipuri, cu distribuție geografică diferită. Variabilitatea este distribuită de-a lungul genomului, cu genele non-structurale ale diferitelor genotipuri arătând disparitatea secvențierii nucleotidelor în 30–50% din cazuri. Genotipurile 1a și 1b reprezintă 70% din cazuri în SUA și 50% în Europa, pe când genotipul 3 este comun în subcontinentul Indian, iar genotipul 4 este prevalent în Egipt. Există o modificare (variabilitate) rapidă a proteinelor înveliș, făcând astfel dificilă dezvoltarea unui vaccin. Antigenele din regiunile nucleocapsidei au fost utilizate pentru a dezvolta teste de tip ELISA. Testul curent, ELISA-3, încorporează antigenele regiunilor NS3, NS4 și NS5.

Manifestări clinice

Majoritatea infecțiilor acute sunt asimptomatice, numai aproximativ 10% din pacienți putând prezenta simptome ușoare asemănătoare gripei cu icter și o creștere a transaminazelor serice. Majoritatea pacienților nu vor fi diagnosticați până când nu ajung să se prezinte, ani mai târziu, cu constatarea alterării nivelului transaminazelor la o verificare periodică sau cu un tablou de boală hepatică cronică.

Investigații

Investigațiile cuprind evaluarea ARN VHC și anticorpilor anti VHC; ARN VHC poate fi detectat de la 1 la 8 săptămâni după infecție. Testele anti-VHC sunt de obicei pozitive 8 săptămâni de la infecție. Pacienții cu infecție acută VHC ar trebui testați cu mai multe ocazii, deoarece pot prezenta viremii fluctuante în timpul primelor luni de infecție, cu perioade de ARN VHC nedetectabil urmate de recădere virusologică. Clearance-ul viral este confirmat de teste multiple pentru ARN VHC efectuate pe o perioadă de mai multe luni.

Tratament

În infecția acută, majoritatea experților recomandă o perioadă de monitorizare pentru câteva săptămâni cu evaluări repetate de ARN VHC. Dacă viremia este în scădere, tratamentul poate să nu fie necesar, dar pacientul trebuie observat pentru câteva luni pentru a confirma realitatea clearance-ului viral. Dacă nivelul ARN VHC nu scade, terapia este indicată. Rănirile prin înțepătură cu acul trebuie urmărite și tratate precoce, deși marea majoritate (>97%) nu vor dezvolta viremie. Pentru tratamentul co-infecției cu HIV, vezi pagina 1445.

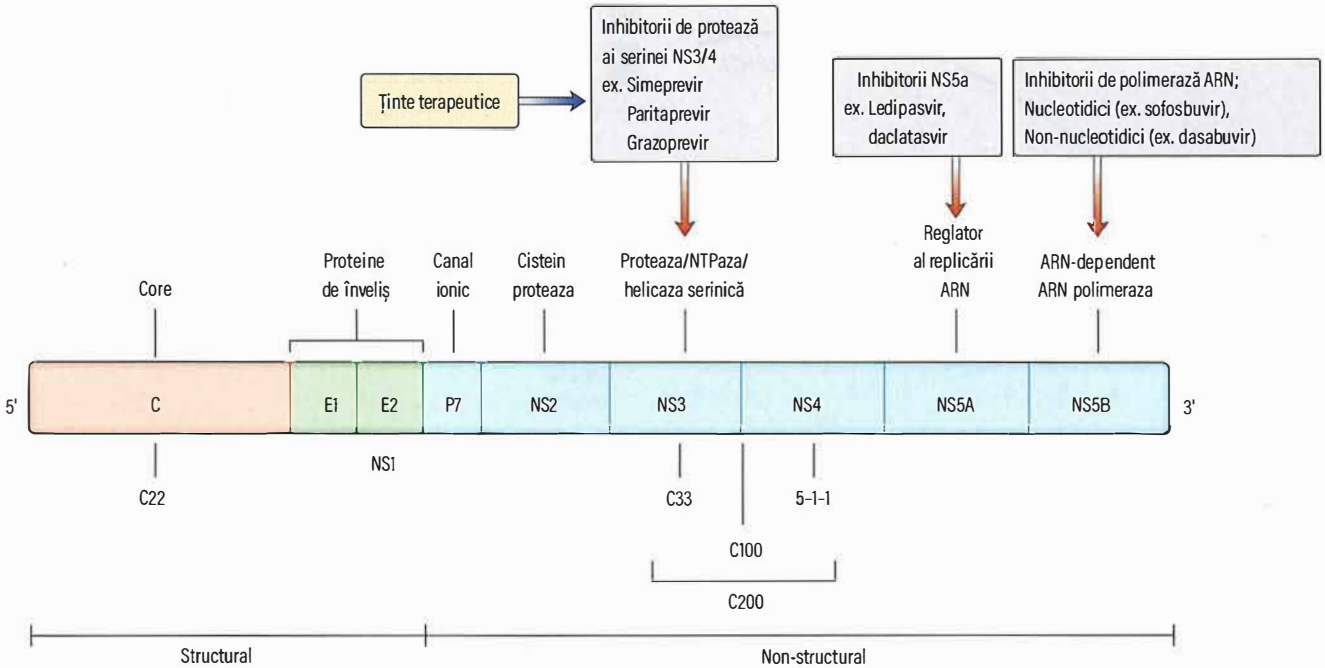


Fig. 34.17 Virusul hepatitei C. Acesta este un virus ARN monocatenar cu proteine virale. Sunt figurate țintele pentru medicamentele recente. C, core; E, înveliș; NS, non-structural.

Prognostic

Aproape 85–90% din pacienții asimptomatici dezvoltă boală hepatică cronică. Un procent mai mare din pacienții simptomatici „elimină" virusul, doar 48–75% progresând spre boala hepatică cronică.

Hepatita cronică virală C

Patogeneză

Asemănător infecției cu virusul hepatitei B, citokinele în fenotipul Th2 sunt profibrotice și condiționează dezvoltarea infecției cronice. Un răspuns dominant CD4 Th2, cu un răspuns slab interferon-gamma CD8, poate conduce la fibroză accelerată. Citokinele Th1 sunt antifibrotice și deci un răspuns dominant CD4 Th1 și CD8 citolitic poate conduce la fibroză mai redusă.

Manifestări clinice

Pacienții cu infecție cronică VHC sunt de obicei asimptomatici, boala fiind descoperită în urma unui test biochimic de rutină, ocazie cu care se constată (50% din cazuri) creșteri moderate ale transaminazelor (de obicei ALT). Creșterile ALT pot fi minime sau fluctuante (**Fig. 34.18**), iar unii pacienți pot chiar să aibă o ALT persistent normală (25%), boala fiind depistată prin verificarea anticorpilor VHC (ex. la donatorii de sânge). Starea generală de rău nespecifică ușoară și oboseala sunt comune în infecția cronică și, de obicei, regresează după clearance-ul viral. Pot fi întâlnite manifestări extrahepatice, incluzând artrita, crioglobulinemia cu sau fără glomerulonefrită și porfiria cutanea tarda. Există o incidență mai mare a diabetului și asocieri cu lichenul plan, sindromul sicca și limfomul non-Hodgkin.

Infecția cronică VHC determină progresia lentă a fibrozei care conduce, în decursul a zeci de ani, la ciroză. După 20 de ani de infecție, 16% din pacienți au dezvoltat ciroză: procentul celor care în cele din urmă vor dezvolta ciroză după o infecție pe toată durata vieții rămâne necunoscut, dar este probabil să fie mai mare decât cel raportat după urmărirea pe termen scurt. Factorii asociați cu o progresie rapidă a fibrozei VHC includ consumul de alcool, co-infecția cu HIV, obezitatea, diabetul și infecția cu genotipul 3. După dezvoltarea cirozei, aproximativ 3–4% pe an vor evolua către ciroză decompensată și aproximativ 1% vor dezvolta cancer hepatic. Față de infecția VHB, VHC cauzează rar cancer hepatic în absența cirozei. În majoritatea părților lumii, VHC s-a răspândit (atât prin utilizarea de droguri injectabile, cât și prin folosirea unor instrumente medicale sterilizate necorespunzător) în anii '70. Luând în considerare dezvoltarea lentă a cirozei, modelele matematice curente au prezis pentru următoarea decadă o creștere masivă de boală hepatică VHC în stadiu final.

Investigații

Diagnosticul este efectuat prin evidențierea anticorpilor VHC în ser utilizând teste ELISA-3 de generația a 3-a. O parte din pacienții cu Ac anti VHC cu clearance spontan vor avea ARN VHC nedetectabil în ser (măsurat prin PCR), dar majoritatea indivizilor care au anticorpi pozitivi vor fi viremici. Nivelurile viremiei variază de la câteva mii la multe milioane de copii virale per mililitru, deși practicile curente sunt de prezentare a valorilor viremiei în unități internaționale (UI). Evoluția bolii și rezultatul tratamentului nu sunt influențate de încărcătura virală.

Genotipul VHC ar trebui caracterizat la pacienții care urmează să primească tratament (vezi următoarea secțiune), iar evaluarea fibrozei (prin biopsie hepatică sau metode non-invazive) este necesară la pacienții care preferă să amâne terapia. Ciroza trebuie exclusă la toți pacienții care au fost infectați de mai mult de 20 de ani, iar pentru aceasta se indică biopsia hepatică sau markerii non-invazivi.

Tratament

Scopul tratamentului este de a elimina ARN VHC din ser pentru a obține:

- oprirea progresiei bolii hepatice active
- prevenirea dezvoltării HCC.

Vindecarea este determinată de un răspuns virusologic susținut (RVS), definit printr-un ARN VHC negativ evaluat prin PCR la 6 luni de la sfârșitul terapiei. Beneficiile în curs de urmărire, adăugate din perspectiva sănătății publice, sunt legate de reducerea numărului de persoane infectate și de campaniile de eliminare a VHC la populațiile cu risc crescut de infecție (așa cum sunt persoanele care își injectează droguri).

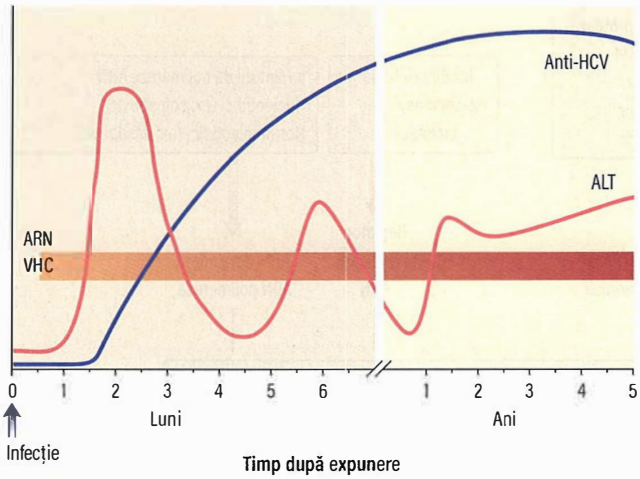


Fig. 34.18 Evoluția temporală a evenimentelor clinice și a modificărilor serologice care urmează infecției acute cu virusul hepatitei C (VHC). ALT, alaninaminotransferaza.

Agenții antivirali

Tratamentul pentru infecția VHC este în prezent bazat pe agenții antivirali cu acțiune directă care sunt administrați oral. Aceste medicamente țintesc enzimele din interiorul virusului – de obicei polimeraza, proteina NS5a sau proteaza NS3/4. Terapia poate implica un inhibitor nucleotidic al polimerazei (sofosbuvir) combinat cu un inhibitor NS5a. Această combinație poate fi pangenotipică (sofosbuvir/velpatasvir) sau specifică pentru genotipurile 1 și 4 (sofosbuvir/ledipasvir) și implică administrarea unei singure tablete pentru 8–12 săptămâni. O strategie alternativă este utilizarea regimurilor bazate pe inhibitori de protează (glecaprevir sau grazoprevir) combinate cu un inhibitor NS5a. Glecaprevir este combinat cu pibrentasvir și implică administrarea a trei tablete pe zi pentru 8 săptămâni la pacienții fără ciroză sau 12 săptămâni la pacienții cu ciroză. Regimul este eficient în toate genotipurile virale. Grazoprevir este combinat cu elbasvir și este utilizat ca o singură tabletă pe zi timp de 12 săptămâni și este eficient la pacienții cu genotipurile 1 și 4. Toate regimurile terapeutice elimină virusul la mai mult de 95% din pacienți; pentru acei foarte puțini care nu răspund la terapie, există un tratament de „salvare" cu sofosbuvir/velpatasvir și inhibitorul pangenotipic de protează voxilaprevir care în prezent are licență și elimină virusul la peste 90% dintre acești pacienți. În urma clearance-ului viral, progresia fibrozei hepatice este oprită și poate chiar regresa, dar la pacienții cu ciroză hepatică, riscul pentru cancer hepatic persistă (deși la un nivel scăzut). Pacienții fără ciroză pot fi absolviți de urmărire după terapia de success, definită ca virus nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea terapiei.

Eficiența extraodinară a regimurilor antivirale orale împotriva VHC, combinată cu profilul lor excelent de siguranță, a condus la campanii de identificare și tratare a tuturor pacienților cu VHC, Organizația Mondială a Sănătății având scopul de a elimina VHC până în 2030. Dacă acest lucru poate fi atins, va fi pentru prima dată când o infecție virală a putut fi controlată fără un vaccin eficient.

Hepatita virală E

Virusul hepatitei E (VHE) este un virus ARN (Familia *Hepeviridae*; **Fig. 34.19**); acesta determină o boală care este clinic foarte asemănătoare cu hepatita A. Este transmis enteral, de obicei prin intermediul apei contaminate, iar 30% din câini, porci și rozătoare poartă virusul. Epidemiile au fost întâlnite în multe țări în curs de dezvoltare, dar numai sporadic în țările dezvoltate, la pacienții care au avut contact cu animalele de fermă sau au călătorit în străinătate. În unele țări în curs de dezvoltare,

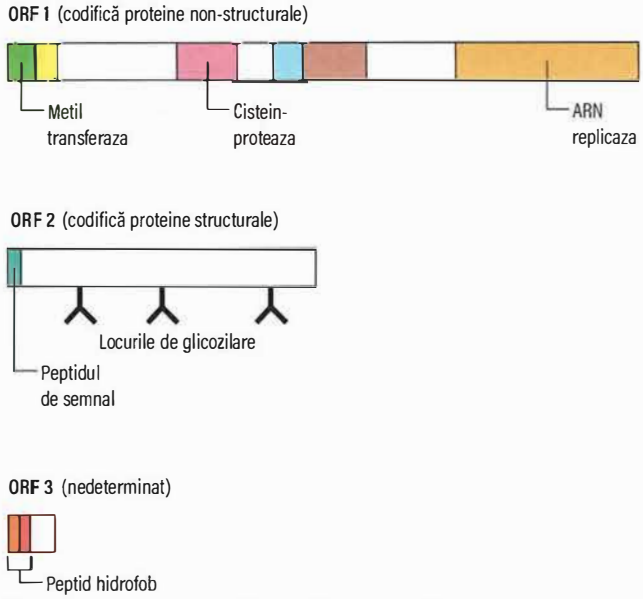


Fig. 34.19 Genomul hepatitei E. Un genom ARN monocatenar cu trei cadre de citire (lectură) libere (ORF).

zoonozele de la porcul contaminat au făcut ca infecția VHE acută să devină relativ comună. Are o mortalitate datorată insuficienței hepatice fulminante de 1–2% care crește la 20% la femeile însărcinate. Nu există status de purtător, iar infecția nu progresează spre boala cronică hepatică, cu excepția unor pacienți imunosuprimați. Pentru diagnostic este disponibil un test ELISA de detectare a anticorpilor anti VHE de tip IgG sau IgM. ARN VHE poate fi pus în evidență în ser sau scaun prin PCR. Prevenția și controlul depind de respectarea regulilor de igienă și calitatea sistemului de sănătate; un vaccin a fost dezvoltat și utilizat cu succes în China. În ultimii câțiva ani, a devenit clar că infecția VHE este comună la multe animale domestice, în special la porci. Contaminarea cărnii nu este rară, iar infecția acută cu VHE este acum cea mai comună cauză de hepatită virală acută în Marea Britanie și în multe țări din UE. Infecția cu VHE derivată de la animale este de obicei mai puțin agresivă decât infecțiile datorate contaminării apei în subcontinentul Indian, iar simptomele și evoluția sunt similare infecției cu virusul hepatitei A. O mare parte din populația adultă din Anglia are martori de infecție cu virusul hepatitei E, sugerând că infecția subclinică este comună. La pacienții imunocompromiși, infecția VHE poate conduce la o infecție cronică, care este tratată prin reducerea imunosupresiei și/sau introducerea unui antiviral de spectru larg, așa cum este ribavirina.

Hepatita non A, non-E

Aproximativ 10–15% din hepatitele acute virale nu pot fi clasificate și sunt descrise ca hepatite non-A-E. Agentul GB (virusul hepatitei G, VHG) și agenții virusului transmis prin transfuzie (TTV) nu au fost documentați ca factori cauzatori de boală la oameni.

Hepatita acută datorată altor agenți infecțioși

Biochimia hepatică alterată este frecvent constatată în cazul unui număr de infecții acute. Modificările biochimice sunt de obicei ușoare și nu au semnificație clinică.

Mononucleoza infecțioasă

Mononucleoza infecțioasă (vezi de asemenea și p. 524) este datorată virusului Epstein–Barr (EB). Icterul ușor, asociat cu modificări minore

ale biochimiei hepatice, sunt manifestări extrem de comune, dar hepatita „clinică" este rară. Modificările histologice hepatice se instalează în 5 zile de la debut; sinusoidele și spațiile porte sunt infiltrate cu celule mononucleare mari, dar arhitectura hepatică este păstrată. Testele Paul–Bunnell sau Monospot sunt de obicei pozitive, iar în sângele periferic sunt prezente limfocite atipice. Tratamentul este simptomatic.

Citomegalovirus

Citomegalovirus (CMV; vezi și p. 524) poate cauza hepatită, de obicei „un sindrom febril de tip glandular" la indivizii sănătoși, dar este mult mai sever la cei care au un răspuns imun alterat. Doar ultima categorie de pacienți necesită tratament cu valganciclovir sau ganciclovir.

ADN CMV este pozitiv în sânge; IgM CMV sunt de asemenea pozitivi, dar există și reacții fals-pozitive. Biopsia hepatică arată incluziuni intranucleare și celule gigante.

Herpes simplex

Foarte rar, virusul herpes simplex (vezi și p. 513) poate genera o infecție acută generalizată, în particular la pacienții imunocompromiși și, ocazional, în sarcină. Transaminazele sunt de obicei mult crescute. Biopsia hepatică indică necroză hepatică extinsă. Pentru tratament se utilizează aciclovir.

Toxoplasmoza

Tabloul clinic în toxoplasmoză (vezi și p. 570) este similar aceluia din mononucleoza infecțioasă, cu biochimie hepatică modificată, dar testul Paul–Bunnell este negativ.

Febra galbenă

Febra galbenă (vezi și p. 531) este o infecție virală purtată de țânțarul *Aedes aegypti*; poate cauza necroză hepatică acută. Nu există tratament specific.

Lecturi suplimentare

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2017; 67:370–398.
European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations of treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69:461–511.
Lawitz E, Reau N, Hinestrosa F et al. Efficacy of sofusbuvir velpatasvir, and GS-9857 in patients with genotype-1 hepatitis C virus infection in an open-label, phase 2 trial. Gastroeneterology 2016; 151:795–798
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 165: Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults*. NICE 2013, updated 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/cg165.
Razavi H, Waked I, Sarrazin C et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepatitis* 2014; 21(Supplement S1):34–59.
Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M et al. Managing HBV in pregnancy. *Gut* 2016; 65:340–350.
Wedemeyer H, Yurdaydìn C, Dalekos GN et al, for the HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364:322–331.
World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Advocacy brief 2016, available from https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Insuficiența hepatică acută (IHA) este definită ca rezultat al unui proces lezional hepatic acut cu encefalopatie și tulburări de coagulare (INR >1,5) la un pacient cu ficat anterior normal. Intervalele de timp sunt variabile. Timpul dezvoltării encefalopatiei de la debutul icterului variază de la 7 zile (hiperacut) la 8–28 zile (acut) și la 21–26 săptămâni (subacut). Ocazional, pacienții pot prezenta o afecțiune hepatică anterioară: de exemplu, suprainfecția cu virus D la un pacient purtător de AgHBs, un sindrom Budd–Chiari sau o boală Wilson.

Cadranul 34.11 Cauzele insuficienței hepatice acute

Virusuri
- VHA, VHB, (VHD), VHE; rar, VHC
- Citomegalovirus
- Virusurile febrei hemoragice
- Virus Herpes simplex
- Paramyxovirus
- Virusul Epstein-Barr

Medicamente (exemple)
- Paracetamol (acetaminophen)
- Antibiotice (ampicilină-clavulanat, ciprofloxacin, doxiciclină, eritromicină, izoniazidă, nitrofurantoin, tetraciclină)
- Antidepresive (amitriptilină, nortriptilină)
- Antiepileptice (fenitoin, valproat)
- Agenți anestezici (halotan)
- Statine (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- Medicație imunosupresivă (ciclofosfamidă, metotrexat)
- AINS
- Salicilați (ca rezultat al sindromului Reye, vezi p. 1310)
- Disulfiram, flutamidă, aur, propiltiouracil
- Droguri ilicite (ex. „ecstasy" sau cocaina)
- Terapii alternative/pe bază de plante (ginseng, ulei penny-royal, *Teucrium polium*, ceaiuri de șugărel alb, kawa kawa)

Toxine
- Toxina din ciuperca *Amanita phalloides*
- Toxina *Bacillus cereus*
- Toxina Cyanobacteria
- Solvenți organici (ex. tetraclorura de carbon)
- Fosforul galben

Insuficiența hepatică din sarcină
- Steatoza acută din sarcină (AFLP)
- Sindromul HELLP (*h*aemolysis, *e*levated *l*iver enzymes, *l*ow platelets – hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie)

Cauze vasculare
- Hepatita ischemică
- Sindromul Budd–Chiari
- Sindromul de obstrucție sinusoidală hepatică
- Tromboza venei porte
- Tromboza arterială hepatică (a se lua în considerare post transplant)

Cauze metabolice
- Deficitul de α_1-antitripsină
- Intoleranța la fructoză
- Galactozemia
- Deficitul de aciltransferază lecitină-colesterol
- Sindromul Reye
- Tirozinemia
- Boala Wilson

Afecțiuni maligne
- Primare (de obicei HCC, rar colangiocarcinom)
- Secundare (metastaze hepatice extensive sau invazii tumorale)

Diverse
- Boala Still cu debut la vârsta adultă
- Insolația
- Nefuncționalitatea primară a grefei în transplantul hepatic

hepatita VHA/VHB/VHC/VHD/VHE; HCC, carcinom hepatocelular; AINS, antiinflamatoare non-steroidiene

IHA este rară, dar de obicei este un sindrom amenințător de viață care este datorat unei hepatite acute ce poate avea cauze multiple (**Cadranul 34.11**). Aceste cauze variază în lume; majoritatea implică hepatita virală dar, de exemplu, în Marea Britanie este comună supradozarea paracetamolului (50% din cazuri). Hepatita virală C nu duce de obicei la insuficiență hepatică acută, deși au fost raportate cazuri excepționale în India și Japonia.

Histologic, se constată o necroză multiacinară care cuprinde o parte substanțială din ficat. Încărcarea grasă severă este întâlnită în sarcină (vezi p. 1455) și în sindromul Reye (p. 1310) sau în urma administrării intravenoase de tetraciclină.

Manifestări clinice

Examenul clinic relevă un pacient icteric cu ficat mic și semne de encefalopatie hepatică. Statusul mental variază de la o ușoară somnolență, confuzie și dezorientare (grad I și II) la comă non-responsivă (gradul IV) cu convulsii. Foetorul hepatic este comun, dar ascita și splenomegalia sunt rare. Pot apărea febra, vărsăturile, hipotensiunea și hipoglicemia. La examenul neurologic se constată spasticitate și hiperreflexie; reflexele plantare rămân în flexie până târziu. Edemul cerebral se dezvoltă la 80% din pacienții cu IHA, dar este mult mai puțin obișnuit în

insuficiența subacută; consecințele sale, hipertensiunea intracraniană și hernierea (angajarea) cerebrală sunt responsabile de 25% din cauzele de deces. Alte complicații includ infecțiile bacteriene sau fungice, sângerările gastrointestinale, stopul respirator, afectarea renală (sindromul hepatorenal sau necroza tubulară acută) și pancreatita.

Investigații

- Teste de rutină (vezi p. 1268)
- Hiperbilirubinemie, transaminaze serice crescute și niveluri scăzute de factori de coagulare, incluzând protrombina și factorul V. Transaminazele nu sunt indicatori utili a cursului bolii, deoarece tind să scadă în relație cu agravarea leziunilor hepatice, concomitent cu scăderea albuminei.
- Electroencefalograma (EEG) este uneori utilă pentru gradarea encefalopatiei
- Ultrasonografia va preciza dimensiunea ficatului și poate indica o patologie hepatică preexistentă.

Tratament

Nu există un tratament specific, dar pacienții ar trebui îngrijiți într-o unitate specializată. Criteriile de transfer într-o asemenea unitate sunt prezentate în **Cadranul 34.12**. Terapia suportivă, așa cum este cea a encefalopatiei hepatice, este necesară (vezi p. 1297). Atunci când sunt prezente semne de presiune intracraniană crescută (care poate fi măsurată direct), trebuie administrat intravenos manitol 20% (1 g/kg corp); doza ar putea fi necesar să fie repetată. Dexametazona nu și-a arătat eficiența. Hipoglicemia, hipopotasemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia și hipocalcemia trebuie anticipate, verificate prin teste rapide la 2 ore și corectate cu perfuzii de glucoză 10%, cu suplimentare de potasiu, calciu, fosfați și magneziu. Hiponatremia trebuie corectată cu ajutorul soluției saline hipertone. Coagulopatia este tratată prin administrarea intravenoasă de vitamina K, trombocite, sânge sau plasmă congelată proaspătă. Hemoragia poate constitui o problemă, iar pacienților li se administrează inhibitori de pompă de protoni (IPP) pentru a preveni sângerarea gastrointestinală. Profilaxia infecțiilor bacteriene sau fungice trebuie efectuată de rutină, deoarece infecția poate reprezenta o cauză frecventă de deces și poate face imposibil transplantul hepatic. Infecția suspectată trebuie tratată imediat cu antibioticele potrivite. Dacă este necesar, se va trata insuficiența renală sau respiratorie. Transplantul hepatic reprezintă un pas important pentru pacienții cu IHA, iar în legătură cu transplantul există ghiduri bazate pe indici prognostici de supraviețuire validați (vezi mai târziu).

Prognostic

În cazurile ușoare (encefalopatie grad I sau II cu somnolență sau confuzie), două treimi din pacienți vor supraviețui. Prognosticul cazurilor severe (encefalopatia grad III și IV cu stupoare sau comă profundă) este legat de etiologie. În unitățile specializate, 70% din pacienții cu supradozaj de paracetamol și comă de gradul IV vor supraviețui, la fel și 30–40% din pacienții cu hepatită VHA sau VHB. Variabilele de prognostic nefavorabil care indică necesitatea transplantului hepatic sunt prezentate în **Cadranul 34.13**.

Cadranul 34.12 Criteriile de transfer într-o unitate specializată a pacienților cu afecțiuni hepatice acute

- INR >3,0
- Prezența encefalopatiei hepatice
- Hipotensiune după reechilibrarea cu fluide
- Acidoză metabolică
- Timpul de protrombină (secunde) > intervalul (ore) de la supradoză (cazurile de intoxicație cu paracetamol)

INR, International normalized ratio.

Lecturi suplimentare

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369:2525–2534.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Hepatita autoimună (HAI) este o afecțiune hepatică inflamatorie progresivă cu o preponderență de 75% la sexul feminin. Aproximativ 40% din pacienții cu HAI au istoric familial de boală autoimună (ex. anemie pernicioasă, tiroidită sau boală celiacă), iar cel puțin 20% au boli autoimune concomitente sau le vor dezvolta în timpul urmăririi bolii hepatice.

Patogeneză

Patogeneza HAI nu este complet înțeleasă, deși se înmulțesc evidențele care demonstrează că susceptibilitatea genetică, mimetismul molecular și rețelele imunoreglatoare alterate contribuie la inițierea și perpetuarea atacului autoimun. Se consideră că leziunile hepatice ar fi mediate primar de evenimentele mediate celular de către celulele T (celule T CD4+) împotriva unor antigene hepatice, producând un proces necro-inflamator progresiv care duce la fibroză și ciroză. Totuși, nu a fost descoperit cu certitudine niciun mecanism trigger.

Manifestări clinice

Există două tipuri de prezentare. În grupul peri și postmenopauză, pacientele pot fi asimptomatice sau se prezintă cu fatigabilitate și alterări ale biochimiei hepatice sau cu semne de boală hepatică cronică la examenul clinic. La adolescenți și la pacienții în grupa de vârstă 20 de ani, boala (de obicei tipul II) se prezintă ca o hepatită acută cu icter și transaminaze serice foarte mult crescute, care nu se îmbunătățesc în timp. Acest grup de vârstă are frecvent manifestări clinice de ciroză, iar pacienții care sunt evident bolnavi pot prezenta manifestările unei boli autoimune, de tipul febrei, poliartritei migratorii, glomerulonefritei, pleureziei, infiltratelor sau fibrozei pulmonare.

Există rare sindroame de overlap (suprapunere) cu colangita biliară primitivă și colangita sclerozantă primară, cu apariție concomitentă sau cu dezvoltare consecutivă.

Investigații

Biochimia hepatică

Transaminazele serice sunt crescute, cu creșteri ușoare ale FA și bilirubinei. Gamma-globulinele serice sunt crescute: frecvent de două ori valorile normale, în mod particular IgG. Pattern-ul biochimic este similar în ambele tipuri.

Hematologie

Cadranul 34.13 Variabilele de prognostic nefavorabil în insuficiența hepatică acută care recomandă necesitatea transplantului hepatic

Cauze non-paracetamol (acetaminophen)

Trei dintre următoarele cinci:

- Medicamente sau hepatita A–E
- Vârsta <10 și >40 ani
- Intervalul de la debutul icterului la encefalopatie >7 zile
- Bilirubina serică >300 µmol/L
- Timpul de protrombină >50 sec (sau >100 sec în izolare)

Supradoză de paracetamol

- pH arterial <7,3 (după resuscitare, 7.25 pe acetilcisteină) *sau*
- Creatinina serică >300 µmol/L și
- Timpul de protrombină >100 sec și
- Encefalopatie grad III–IV

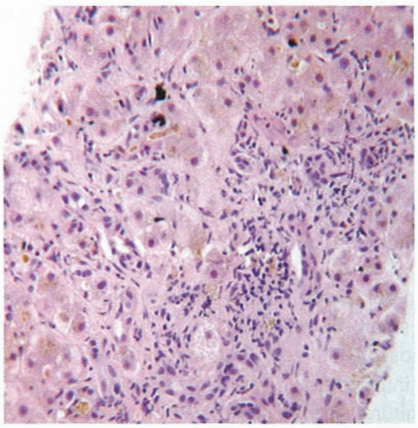


Fig. 34.20 Hepatită cronică activă. De notat inflamația cu hepatită de interfață (hematoxilină-eozină, 10×).

Se constată o anemie ușoară normocromă normocitară cu trombocitopenie și leucopenie, chiar și înainte de instalarea sindromului de hipertensiune portală sau a splenomegaliei. TP este de obicei prelungit.

Autoanticorpi

Au fost recunoscute două tipuri de hepatită autoimună:

- ***Tipul I cu anticorpi*** (titru >1:80):
  - anti-nucleari (ANA) și
  - anti-mușchi neted (anti-actină).
- ***Tipul II cu anticorpi***: anti-ficat/rinichi de tip microzomal (anti-LKM1). Ținta principală este citocromul P4502D6 (CYP2D6) din membrana plasmatică celulară hepatică.
- A fost propus și un al treilea tip de HAI (HAI-3), pozitiv pentru anticorpii anti-antigen solubil hepatic (SLA, soluble liver antigen) și negativ pentru autoanticorpii convenționali. Totuși, studii ulterioare au arătat că anti-SLA sunt de asemenea prezenți în cazurile tipice de HAI-1 și HAI-2. Pacienții pozitivi numai pentru anti-SLA și deci având bona fide HAI-3, sunt rari.

Aproximativ 13% din pacienți nu prezintă autoanticorpii descriși mai sus.

Biopsia hepatică

Deoarece transaminazele și nivelurile IgG nu reflectă activitatea bolii, biopsia hepatică este obligatorie pentru a confirma diagnosticul și a evalua severitatea bolii. Biopsia (**Fig. 34.20**) evidențiază de obicei hepatită cronică activă cu inflamație și hepatită de interfață. Aceasta reflectă modificările din hepatita cronică descrise la pagina 1275. Expresia hepatitei de interfață este variabilă, dar tinde să fie mai mare la pacienții netratați. Foliculii limfoizi sunt mai rar întâlniți decât în hepatita C, dar infiltrația cu plasmocite este frecventă. Fibroza este prezentă în toate formele de boală, mai puțin cele ușoare, iar aproximativ o treime din pacienți au deja ciroză constituită, la prezentare.

Tratament

Se administrează zilnic Prednisolon 30 mg pentru cel puțin 2 săptămâni, urmat de scăderea progresivă până la o doză de întreținere de 5–15 mg zilnic. Trebuie adăugată și azatioprina, în doză de 1–2 mg/kg corp zilnic, ca agent de cruțare a corticosteroizilor și, la unii pacienți, ca unică terapie de întreținere, pe termen lung. Nivelurile de tiopurin-metiltransferază (TPMT, thiopurine methyltransferase) ar trebui cunoscute înainte de începerea tratamentului cu azatioprină (vezi p. 1204). În cazurile rezistente au fost utilizați și alți agenți, așa cum sunt budesonid (la pacienții non-cirotici), micofenolat, ciclosporina și tacrolimus.

Prognostic

Terapia cu steroizi și azatioprină induce remisia în peste 80% din cazuri; într-adevăr, acest răspuns face parte din criteriile de diagnostic. Tratamentul, la cei mai mulți dintre pacienți, este pentru toată viața, deși oprirea terapiei poate fi luată în considerare la 2–3 ani după remisiunea biochimică. Pacienții cu ciroză inițială este mai probabil să aibă recăderi în urma întreruperii terapiei și necesită tratament pe timp nedefinit. Transplantul hepatic este efectuat dacă tratamentul eșuează, deși boala poate reapărea. HCC apare mai puțin frecvent decât în ciroza virală. S-a raportat că riscul de malignitate asociat cu administrarea de azatioprină chiar și în doză redusă este mai mare de 1,4 ori decât normalul.

Lecturi suplimentare

Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18017.

Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol* 2017; 23:6030–6048.

HEPATITA CRONICĂ INDUSĂ MEDICAMENTOS

Anumite medicamente pot determina o hepatită cronică similară hepatitei autoimune (vezi **Cadranul 34.25**). Pacienții sunt adesea femei, care se prezintă cu icter și hepatomegalie și care au niveluri serice crescute ale transaminazelor și globulinelor. Îmbunătățirea condiției clinice și biologice se realizează în urma opririi medicamentului, iar exacerbările pot avea loc odată cu reintroducerea medicamentului. Izoniazida, amiodarona și metotrexatul pot produce modificări histologice cronice. Cu rare excepții, pacienții cu boală hepatică pre-existentă nu sunt mai susceptibili la agresiunea medicamentoasă.

HEPATITA CRONICĂ DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

Deoarece din ce în ce mai mulți pacienți efectuează teste de rutină din sânge, descoperirea accidentală a unor creșteri ușoare ale transaminazelor și a GGT a devenit un eveniment obișnuit. Mulți dintre aceștia nu vor avea simptome sau semne clinice de boală hepatică. În astfel de situații, trebuie excluși toți agenții etiologici cunoscuți, trebuie evaluați factorii de risc pentru NAFLD și trebuie efectuată o explorare largă pentru excluderea bolilor hepatice. Biopsia hepatică ar trebui efectuată dacă transaminazele (>100 UI/L) persistă peste un an, dar de multe ori la biopsie sunt găsite numai modificări nespecifice.

FICATUL GRAS NON-ALCOOLIC (STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ)

Ficatul gras non-alcoolic (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) sau steatoza hepatică non-alcoolică este în prezent cea mai comună cauză a bolii hepatice cronice în multe țări dezvoltate. Este de obicei decelată la ultrasonografia abdominală de rutină, steatoza hepatică fiind o modificare frecventă, regăsită la o treime din acești pacienți. NAFLD reprezintă un număr de entități în care se includ ficatul gras non-alcoolic (NAFL) și steatohepatita non-alcoolică (NASH, non-alcoholic steatohepatitis). În timp ce NAFL prezintă un risc neglijabil de progresie, 10–30% din pacienții cu NASH vor dezvolta ciroză sau HCC. NAFL și NASH au fost în mod tradițional considerate ca două entități clinice separate, mai degrabă decât două momente din evoluția aceleiași boli. Totuși, studiile care au evaluat biopsiile hepatice secvențiale pun la îndoială această opinie întrucât au constatat că atât pacienții cu NAFL, cât și cei cu NASH au potențialul de a dezvolta boală hepatică

progresivă, sugerând că NAFL, NASH și progresiunea fibrozei reprezintă mai degrabă o înlănțuire, un continuum, decât diagnostice separate. Într-adevăr, un studiu extins a demonstrat că nu este nicio diferență în ceea ce privește evenimentele adverse legate de ficat între NASH definită și steatoza severă. Totuși, pacienții cu fibroză avansată la prezentare au avut o probabilitate mai mare pentru o evoluție progresivă decât pacienții fără fibroză, în consecință acești pacienți necesită urmărire. În această cohortă, complicațiile cirozei au reprezentat a treia cea mai comună cauză de deces, urmând evenimentelor cardiovasculare și neoplaziilor non-hepatice.

Factorii de risc pentru NAFLD sunt obezitatea, hipertensiunea, diabetul tip 2 și hiperlipemia, NAFLD fiind considerată componenta hepatică a sindromului metabolic (vezi p. 1250). Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, deși hepatomegalia poate fi prezentă. Creșteri serice ușoare ale transaminazelor și/sau GGT (cu ALT mai mare decât AST) sunt frecvent singura anomalie biochimică hepatică. În ciuda prevalenței înalte de NAFLD, recomandările de screening bine definite lipsesc în prezent.

Patogeneză

Modificările histologice urmează un spectru similar afectării hepatice alcool-induse și variază de la o simplă încărcare grasă, la steatoză și inflamație (NASH), fibroză și ciroză.

Agresiunea prin stres oxidativ și alți factori conduc la peroxidarea lipidică în prezența infiltrării grase și a inflamației. De aici, poate apărea fibroza, întreținută de rezistența la insulină, care induce factorul de creștere al țesutului conjunctiv.

Investigații

- ***Ultrasonografia*** evidențiază steatoza în absența altor cauze de afectare hepatică, așa cum este alcoolul și oferă diagnosticul.
- ***Biopsia hepatică*** permite stadializarea bolii. Deși nu există ghiduri definitorii, mulți clinicieni efectuează biopsie dacă diagnosticul de NASH sau de fibroză avansată este considerat probabil.
- ***Elastografia*** (vezi p. 1270) este utilizată pentru evaluarea gradului de fibroză, dar poate să nu fie tehnic posibilă la pacienții cu obezitate morbidă.

Tratament

- Toți pacienții cu NAFLD necesită ***sfaturi pentru schimbarea stilului de viață*** având ca obiectiv scăderea ponderală, creșterea nivelului de activitate fizică și atenționarea asupra factorilor de risc cardiovasculari. Este recomandată restricția calorică, cu scopul pierderii a 0,5–1 kg pe săptămână până când este atinsă greutatea țintă. O reducere cu mai mult de 7–9% din greutatea corporală a fost asociată cu reducerea steatozei, a leziunilor hepatocelulare și a inflamației hepatice. Totuși, mai puțin de 15% din pacienți vor reuși să obțină o scădere ponderală semnificativă pe termen lung.
- ***Orlistatul*** este un inhibitor de lipază enterală care determină malabsorbția grăsimilor alimentare; este utilizat împreună cu o dietă săracă în grăsimi ca adjuvant la subiecții cu un indice de masă corporală (IMC) de peste 30 kg/m². Efectele sunt modeste și doar aceia care reușesc o scădere ponderală de 5% în 3 luni ar trebui să continue tratamentul cu orlistat și aceasta pentru doar 1 an, deoarece poate apărea deficitul de vitamine liposolubile.
- ***Pioglitazona*** sau ***vitamina E*** pot fi utilizate pentru pacienții cu NASH confirmat prin biopsie, atunci când intervențiile asupra stilului de viață au eșuat. Date de meta-analiză au demonstrat că pioglitazona a ameliorat semnificativ steatoza hepatică, inflamația și, într-o mai mică măsură, fibroza. Cu toate acestea, a fost asociată cu creștere ponderală și cu raportări de insuficiență cardiacă congestivă, cancer de vezică urinară și o densitate osoasă redusă. În schimb, pioglitazona reduce riscul de deces, infarct miocardic sau atac vascular cerebral la pacienții diabetici. De aceea, riscurile și beneficiile fiecărui pacient trebuie evaluate individualizat, iar pioglitazona nu este utilizată frecvent în practica clinică.
- ***Vitamina E*** (800 UI/zi) este un antioxidant care ameliorează steatohepatita. O meta-analiză a indicat o creștere a mortalității de orice cauză la doze de peste 400 UI/zi și, de asemenea, s-a raportat un risc crescut pentru accidentul vascular cerebral hemoragic și cancerul de prostată. La fel, nici aceasta nu este frecvent utilizată.
- Scăderea ponderală în urma ***chirurgiei bariatrice*** conduce la reducerea steatozei, steatohepatitei și a fibrozei. Tehnica optimă nu este cunoscută și datele pe termen lung nu sunt disponibile, deși temerile inițiale referitoare la agravarea fibrozei nu au fost confirmate. Chirurgia bariatrică ar trebui evitată la pacienții cu ciroză avansată și hipertensiune portală, deși bypass-ul gastric și gastrectomia tip sleeve (p. 1250) au condus la o scădere ponderală și la o îmbunătățire a co-morbidităților legate de obezitate la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A.

Carcinomul hepatocelular

Incidența cumulativă anuală a HCC este de 2,6% la pacienții cu ciroză NASH, iar ca urmare supravegherea prin ultrasonografie trebuie efectuată la interval de 6 luni. Hiperinsulinemia și obezitatea reprezintă factori de risc pentru multiple malignități, iar HCC poate apărea la pacienții cu NAFL/NASH chiar și în absența cirozei.

Transplantul hepatic

Ciroza NASH reprezintă indicația pentru transplant hepatic cu creșterea cea mai rapidă în SUA, cauza principală la femei și a doua cauză generală. Supraviețuirea este comparabilă cu aceea din cadrul altor indicații și deși post-transplant poate avea loc recurența (4–25%), aceasta nu pare să aibă impact asupra supraviețuirii grefei. Pacienții au frecvent factori de risc cardiovasculari multipli care trebuie tratați agresiv. Ghidurile din Marea Britanie sugerează că chirurgia bariatrică ar trebui luată în considerare la momentul transplantului la pacienții cu obezitate morbidă.

Noi tratamente pentru NASH

Industria farmaceutică a investit considerabil în farmacoterapii pentru steatohepatita non-alcoolică (NASH), iar majoritatea produselor în curs de dezvoltare se află momentan în faza intermediară de testare. Totuși, există studii de fază III care urmează să se finalizeze în 2020, iar toți agenții cercetați au dovedit un beneficiu clinic potențial în trialurile de fază II. Aceste studii includ elafibranor, un agonist PPAR α/δ; acidul obeticolic, agonist FXR; cenicriviroc, un antagonist dual al receptorilor de chemokine C-C tip 2 și 5; selonsertib, un inhibitor kinază 1 al semnalului reglator de apoptoză; și liraglutid, un peptid glucagon-like. Este foarte probabil ca peisajul tratamentului pentru NASH să se modifice substanțial până în 2025.

Totuși, este imperativ să combatem obezitatea de la sursă: de exemplu, prin campanii de sănătate publică, suprataxarea alimentelor cu conținut crescut de zahăr, reducerea alimentelor procesate din dietă, educație, creșterea activității fizice și a consumului de vegetale. Prevenția obezității, mai ales la copii și adolescenți, va fi cel mai probabil mult superioară efectelor acestor medicamente.

Lecturi suplimentare

Hardy T, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:175–183.
Noureddin M, Anstee QM, Loomba R. Review article: emerging anti-fibrotic therapies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:1109–1123.

Cadranul 34.14 Cauzele cirozei hepatice

Comune
- Alcool
- Hepatita B ± D
- Hepatita C
- Ficatul gras non-alcoolic (NAFLD)

Altele
- Colangita biliară primitivă
- Ciroza biliară secundară
- Hepatita autoimună
- Hemocromatoza ereditară
- Congestia venoasă hepatică
- Sindromul Budd-Chiari
- Boala Wilson
- Medicamente (ex. metotrexat)
- Deficitul de α1-antitripsină
- Fibroza chistică
- Galactozemia
- Glicogenoze (tulburarea de stocare a glicogenului)
- Boala veno-ocluzivă
- Idiopatică (criptogenetică)
- ? Alte virusuri

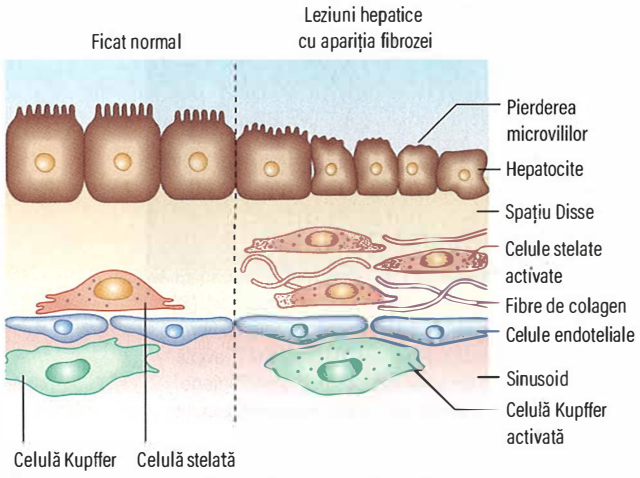


Fig. 34.21 Patogeneza fibrozei hepatice. Ficatul normal este reprezentat în jumătatea stângă a figurii. Activarea celulelor stelate este urmată de proliferarea fibroblastelor și depunerea colagenului.

CIROZA HEPATICĂ

În ciroză, arhitectura hepatică este difuz alterată, ceea ce interferează cu circulația sanguină și funcțiile ficatului; acest lucru duce la manifestările clinice ale hipertensiunii portale și ale insuficienței hepatice.

Etiologie

Cauzele cirozei sunt prezentate în **Cadranul 34.14**. Alcoolul este în continuare cea mai frecventă cauză în Occident, dar este probabil să fie înlocuit de NAFLD; infecția virală este cel mai frecvent factor etiologic la nivel mondial. Toți pacienții cu ciroză trebuie investigați pentru a exclude cauze tratabile (ex. hepatita virală, boala Wilson și așa mai departe).

Patogeneză

Deși ficatul are o capacitate remarcabilă de a se adapta la agresiune prin procese reparatorii tisulare, afectarea cronică are ca rezultat inflamația, depunerea matricei extracelulare, necroza și angiogeneza, toate ducând la fibroză (**Fig. 34.21**). Lezarea ficatului determină necroză și apoptoză, eliberând conținut celular și specii reactive de oxigen (ROS, reactive oxygen species). Aceasta activează celulele stelate hepatice și macrofagele tisulare prin axa ligandului CC-chemokine 2-CC-chemokine receptor 2 (CCL2-CCR2) (vezi p. 1264). Aceste celule fagocitează celulele necrotice și apoptotice și secretă mediatori pro-inflamatori, inclusiv factorul de creștere și transformare-beta (TGF-β, transforming growth factor-beta); acest lucru duce la diferențierea celulelor stelate în miofibroblaste și la intervenția factorului de creștere derivat plachetar (PDGF, platelet-derived growth factor), care stimulează proliferarea miofibroblastelor. Macrofagele degradează matricea cicatricială prin secreția metaloproteinazelor matriceale (MMP, matrix metalloproteinases), însă aceasta este inhibată de producția de către miofibroblaste și macrofage a inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor (TIMPs, tissue inhibitors of metalloproteinases). Acest eveniment duce la depunere progresivă de colagen în matrice și formarea de țesut cicatricial. Permeabilitatea crescută a tubului digestiv și activarea receptorului 4 al lipopolizaharidelor hepatice (lipopolysaccharide–Toll-like receptor 4 LPS – TLR4) favorizează, de asemenea, fibrogeneza. Lezarea și inflamația repetitivă sau cronică perpetuează acest proces.

Dacă cauza fibrozei este eliminată (ex. prin tratamentul hepatitei virale), poate surveni rezoluția fibrozei incipiente (inversarea completă a procesului de fibrogeneză cu restructurare către o arhitectură hepatică aproape normală). În ciroza constituită poate apărea regresie (ameliorare, nu *restitutio ad integrum*), care îmbunătățește evoluția clinică. Sunt în curs de dezvoltare terapii antifibrotice (inclusiv strategii de transplant de celule stem), dar în prezent transplantul hepatic este singurul tratament disponibil pentru insuficiența hepatică.

Morfopatologie

Trăsăturile specifice cirozei sunt nodulii de regenerare separați prin septe fibroase și pierderea arhitecturii lobulare în interiorul nodulilor (**Fig. 34.22A–C**). Sunt descrise două tipuri:
- ***Ciroza micronodulară.*** Nodulii de regenerare au de obicei dimensiuni <3 mm, cu cuprinderea uniformă a ficatului; adesea cauzată de alcool sau de boli ale arborelui biliar.
- ***Ciroza macronodulară.*** Nodulii au dimensiuni variabile și acini normali pot fi văzuți în interiorul nodulilor mari; adesea cauzată de hepatita cronică virală.

Ocazional se poate întâlni și o formă mixtă, cu noduli mici și mari.

Simptomele și semnele cirozei sunt descrise la pagina 1263.

Investigații

Explorările urmăresc să evalueze severitatea și tipul bolii hepatice.

Severitatea

- ***Funcția hepatică.*** Albumina serică și TP sunt cei mai buni indicatori ai funcției hepatice; prognosticul este nefavorabil dacă nivelul albuminei este <28 g/L. Gradul în care TP este prelungit este proporțional cu severitatea bolii.
- ***Biochimia hepatică.*** Aceasta poate fi normală sau nu, în funcție de gravitatea bolii. În majoritatea cazurilor, există o ușoară creștere a FA și a transaminazelor serice. În ciroza decompensată, toată biochimia hepatică este modificată.
- ***Electroliții serici.*** Un nivel scăzut de sodiu datorat unui defect în clearance-ul apei libere sau excesului de diuretice indică o boală hepatică severă.
- ***Creatinina serică.*** O concentrație >130 μmol/L (>1,5 mg/dL) este un marker cu prognostic nefavorabil.
- ***Biomarkeri.*** În testul de fibroză hepatică (ELF) care evaluează gradul fibrozei, o valoare <7,7 indică absența bolii sau boală ușoară, 7,7–9,8 boală moderată și ≥9,8 severă.

În plus, o α-fetoproteină serică de >200 ng/mL este puternic sugestivă pentru HCC.

Tipul cirozei

Acest lucru poate fi determinat prin:
- markeri virali
- autoanticorpi serici
- imunoglobuline serice
- indici pentru fier și feritină
- cupru și ceruloplasmină (vezi p. 1301)
- α1-antitripsină (vezi p. 1302).
- markeri genetici.

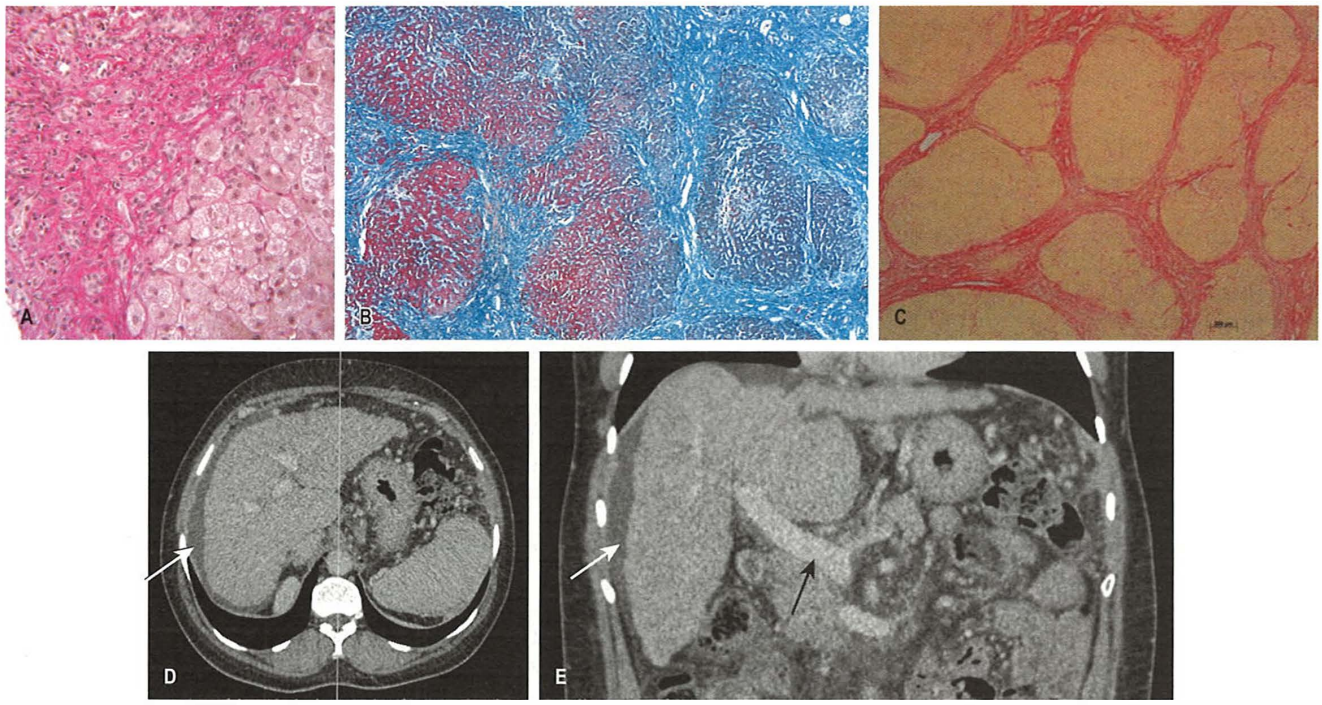


Fig. 34.22 Morfopatologia și imagistica cirozei. (A) Aspect histologic la coloraţia cu hematoxilină-eozină (10×). (B) Aspect histologic (colorație Giemsa) care prezintă noduli de țesut hepatic cu dimensiuni variate, înconjurați de fibroză. (C) Colorație cu roșu picrosirius pentru colagen, utilizată în evaluarea morfometrică a fibrozei. (D) Imagine CT axială care prezintă un contur neregulat al ficatului, în concordanță cu ciroza. Există varice splenice, gastrice și esofagiene și un volum mic de ascită (săgeată). (E) Imaginea CT coronală a ficatului demonstrează un contur neregulat specific cirozei. Vena portă este permeabilă (săgeată neagră). Există ascită cu volum mic (săgeată albă).

Cuprul seric și α1-antitripsina ar trebui să fie întotdeauna determinate la ciroticii tineri. Capacitatea totală de legare a fierului (total iron-binding capacity TIBC) și feritina trebuie măsurate pentru a exclude hemocromatoza ereditară; sunt de asemenea disponibili markeri genetici (vezi p. 1300).

Imagistică

- ***Ultrasonografia*** poate demonstra modificări ale dimensiunilor și formei ficatului. Încărcarea grasă și fibroza produc o ecogenitate difuz crescută. În ciroza constituită, se poate constata nodularitatea marginală a suprafeței ficatului și distorsiunea arhitecturii vasculare arteriale. Se poate evalua sistemul venei porte și cel al venelor hepatice. Ecografia este utilă pentru depistarea HCC.
- ***Elastografia tranzitorie unidimensională*** (Fibroscan) este din ce în ce mai folosită pentru a evita biopsia hepatică (vezi p. 1270). Limitările tehnice împiedică folosirea metodei la pacienții cu ascită sau obezitate morbidă, dar în majoritatea cazurilor elastografia rămâne utilizabilă. Dacă valoarea înregistrată este mare (>25 kPa), hipertensiunea portală este foarte probabilă, iar de aici, unii experți recomandă ca endoscopia pentru depistarea varicelor esofagiene să fie restrânsă numai la cei cu scoruri înalte la Fibroscan.
- ***Computer tomografia (CT)*** (vezi p. 1270) este de asemenea utilă. **Fig. 34.22D–E** prezintă o hepatosplenomegalie și colaterale venoase dilatate care pot fi observate în bolile hepatice cronice. Scanările îmbunătățite prin contrast în faza arterială sunt utile pentru depistarea HCC.
- ***Endoscopia*** este utilă pentru detectarea și tratamentul varicelor esofagiene și a gastropatiei portal hipertensive. Dacă sunt identificate, varicele pot fi tratate prin ligatură elastică sau sclerotera-pie prin injectare. Colonoscopia este efectuată ocazional pentru colopatie.
- ***Imagistica RMN*** este utilă în diagnosticul tumorilor maligne și benigne, cum ar fi hemangioamele. Angiografia RM poate demonstra anatomia vasculară, iar colangiografia RM, arborele biliar.

Biopsia hepatică

Acesta rămâne „standardul de aur" pentru confirmarea tipului și gravității bolii hepatice. Pentru diagnosticul și stadializarea/gradarea hepatitei cronice virale sunt necesare eșantioane adecvate în ceea ce privește lungimea fragmentului și numărul de spații porte complete; în ciroza macronodulară, miezul nodulului hepatic se poate fragmenta, provocând erori de eșantionare. Testele imunocitochimice pot identifica virusuri, ducte biliare, structuri angiogenice și markeri oncogeni. Determinarea cantitativă a fierului și a cuprului este necesară pentru a confirma diagnosticul de hemocromatoză sau boală Wilson. Analiza imaginii digitale a coloraţiei cu roșu picrosirius poate fi utilizată pentru a cuantifica colagenul în eșantioanele de biopsie (vezi **Fig. 34.22C**).

Tratament

Abordarea terapeutică se adresează complicațiilor cirozei decompensate. Pacienții trebuie evaluați printr-o ecografie abdominală la interval de 6 luni ca metodă de screening pentru depistarea precoce a HCC (vezi p. 1308), întrucât toate strategiile terapeutice funcționează cel mai bine pe tumorile mici, unice.

Tratamentul cauzei de bază poate opri sau face să regreseze modificările cirozei. Pacienții cu ciroză compensată pot să ducă o viață normală. Cei care sunt expuși riscului trebuie să fie vaccinați împotriva hepatitei A și B. Singura restricție dietetică este reducerea aportului de sare (≤2 g sodiu pe zi). Trebuie evitat alcoolul, la fel aspirina și

Cadranul 34.15 Indicatori de prognostic nefavorabil în ciroză

Examinări din sânge
- Albumină scăzută (<28 g/L)
- Sodiu seric scăzut (<125 mmol/L)
- Timp de protrombină prelungit >6 sec peste valoarea normală
- Creșterea creatininei >130 μmol/L

Clinic
- Icter persistent
- Eșecul răspunsului la terapie
- Ascită
- Hemoragie din varice, în special în condițiile unei funcții hepatice precare
- Complicații neuropsihiatrice apărute în urma unei insuficiențe hepatice progresive
- Ficat mic
- Hipotensiune arterială persistentă
- Etiologie (ex. ciroză alcoolică, dacă pacientul continuă să consume alcool)

Cadranul 34.16 Scoruri utilizate în ciroză: clasificarea Child-Pugh modificată

Scor	1	2	3
Ascită	Absentă	Mică	Moderată/severă
Encefalopatie	Absentă	Ușoară/ moderată	Marcată
Bilirubină (μmol/L)	<34	34–50	>50
Albumină (g/L)	>35	28–35	<28
Timp de protrombină (secunde peste normal)	<4	4–6	>6

Adăugați scorurile de mai sus ale pacientului dvs. pentru cifrele de supraviețuire de mai jos:
Child A (<7 puncte): supraviețuire de 82% la 1 an, 45% la 5 ani, 25% la 10 ani
Child B (7–9 puncte): supraviețuire de 62% la 1 an, 20% la 5 ani, 7% la 10 ani
Child C (10+ puncte): supraviețuire de 42% la 1 an, 20% la 5 ani, 0% la 10 ani

Cadranul 34.17 Scoruri în ciroză: scorul MELD (Model of End-stage Liver Disease)

3,8 × LN (bilirubină în mg/dL) + 9,6 × LN (creatinină în mg/dL) +11,2 × LN (INR) + 6,4[a]
Pentru conversie:
- bilirubină de la μmol/L la mg/dL, se împarte cu 17
- creatinină de la μmol/L la mg/dL, se împarte cu 88,4

Scoruri MELD (fără complicații):
- Scor <10: supraviețuire 97% la 1 an
- Scor 30–40: supraviețuire 70% la 1 an

[a]Verifică online. INR, raport normalizat internațional; LN, logaritm natural.

antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care pot precipita sângerarea gastrointestinală sau afectarea renală.

Prognostic

Prognosticul cirozei este extrem de variabil. În general, supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 50%, în funcție de stadiul în care s-a făcut diagnosticul. Indicatorii prognostici nefavorabili sunt enumerați în **Cadranul 34.15**. Apariția oricărei complicații agravează de obicei prognosticul.

Există o serie de clasificări prognostice bazate pe modificările clasei Child (A, B și C; **Cadranul 34.16**) și a modelului pentru boala hepatică în stadiu final (MELD, Model for End-stage Liver Disease; **Cadranul 34.17**); acestea se concentrează pe bilirubina serică, creatinină și INR, utilizate pe scară largă ca predictori ai mortalității la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. În unele țări se utilizează un scor MELD modificat (ex. UKELD).

Insuficiența hepatică acută survenită pe o hepatopatie cronică

Insuficiența hepatică acută survenită pe o hepatopatie cronică (ACLF, acute-on-chronic liver failure) se referă la starea pacienților internați pentru o complicație acută a cirozei însoțită de insuficiențe de organ; are o mortalitate mare pe termen scurt. Se consideră că ACLF este diferită de ciroza decompensată tradițională, fiind caracterizată nu numai de prezența insuficiențelor de organ și de rata ridicată a mortalității, ci și de apariția la vârste tinere, etiologia alcoolică, prevalența mai mare a anumitor evenimente precipitante (ex. infecții bacteriene sau consum excesiv de alcool) și de un nivel mai înalt de inflamație sistemică. Se estimează că apare la 31% dintre pacienții internați cu o complicație acută a cirozei.

Dispozitive de asistare a ficatului

Deoarece ficatul are un potențial mare de a se regenera, dispozitivele extracorporeale de susținere a ficatului pot permite pacienților cu insuficiență hepatică de a fi susținuți până la depășirea momentului critic sau chiar până la transplant hepatic. Abordările actuale includ utilizarea dispozitivelor biologice care conțin hepatocite, a dispozitivelor de detoxifiere și a sistemelor artificiale de susținere a ficatului. Cu toate acestea, în prezent, niciun dispozitiv nu este disponibil de rutină.

Axa intestin-ficat

Ficatul este expus la componente bacteriene provenite din intestin, în mod normal cu consecințe reduse asupra sănătății, deoarece există o barieră intestinală eficientă care limitează cantitatea de componente bacteriene care sunt transportate la ficat. În bolile hepatice avansate, funcția de barieră intestinală este compromisă datorită modificărilor motilității intestinale, creșterii permeabilității intestinale și suprimării funcțiilor imunologice ale intestinului. Acest lucru duce la intrarea bacteriilor și a componentelor bacteriene (ex. lipopolizaharide) în circulația portală; fiind transportate la ficat, acestea activează receptorii de tip Toll și produc un răspuns inflamator. Această relație între microbiota intestinală și ficat este denumită axa intestin-ficat; este privită ca un mecanism fiziopatologic cheie în progresia bolii hepatice și dezvoltarea complicațiilor cirozei. Antibioticele și beta-blocantele nonselective intervin în axa intestin-ficat prin ***blocarea translocării bacteriene***, ceea ce explică efectele benefice ale acestora în reducerea presiunii portale, hemoragiei variceale și peritonitei bacteriene spontane. Cu toate acestea, antibioticele absorbabile vor duce la selectarea unor bacterii rezistente. Rifaximina (Normix), un antibiotic slab absorbabil utilizat pentru encefalopatie, acționează în mod specific asupra florei intestinale și are un risc scăzut de inducere a rezistenței; prin urmare, poate avea un rol în această indicație.

Lecturi suplimentare

Leckie P, Davenport A, Jalan R. Extracorporeal liver support. *Blood Purif* 2012; 34:158–163.
Madsen BS, Havelund T, Krag A. Targeting the gut–liver axis in cirrhosis: antibiotics and non-selective β-blockers. *Adv Ther* 2013; 30:659–670.
Moreau R, Jalan R, Gines P et al and the CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:1426–1437.
Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:181–194.

Transplantul hepatic

Acesta este singurul tratament curativ pentru boala hepatică avansată. Lipsa donatorilor este o problemă majoră în toate țările dezvoltate, iar în unele, cum ar fi Japonia sau Coreea de Sud, donatorii în viață reprezintă majoritatea.

Indicații

Acestea includ:

- ***boli hepatice acute:*** insuficiență hepatică acută de orice cauză (vezi p. 1286)
- ***boli hepatice cronice:*** de obicei pentru complicații ale cirozei care nu mai răspund la terapie.

Momentul transplantului depinde de disponibilitatea donatorului. Toți pacienții cu ciroză în stadiu final (Child gradul C; scorul MELD ≥20; scorul UKELD ≥49) și cei cu simptome debilitante ar trebui să fie îndrumați către un centru de transplant. În plus, prin transplant pot fi rezolvate unele complicații extrahepatice specifice cirozei, chiar dacă funcția hepatică este păstrată, cum ar fi sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea porto-pulmonară.

- ***Colangita biliară primitivă.*** Pacienții trebuie transplantați atunci când bilirubina serică este crescută constant >100 μmol/L sau când au simptome de tipul pruritului intratabil.
- ***Hepatita cronică B*** dacă ADN VHB este negativ sau nivelul său scade în urma unei terapii eficiente. După transplant, reapariția hepatitei poate fi prevenită prin administrarea de imunoglobulină B în combinație cu analogi nucleozidici.
- ***Hepatita cronică C.*** După introducerea medicamentelor antivirale cu acțiune directă, rata transplantelor hepatice pentru VHC a scăzut substanțial; de exemplu, în Marea Britanie s-a observat o reducere de la 10,5% în 2013 la 4,7% în 2016.
- ***Hepatita autoimună.*** La pacienții care nu au răspuns la tratament medicamentos, boala poate reapărea.
- ***Boala hepatică alcoolică.*** Pacienților bine motivați care au încetat să consume alcool fără a se obține îmbunătățirea funcției hepatice li se oferă transplant, cu consiliere frecventă. S-a demonstrat că transplantul poate reprezenta un tratament de salvare la pacienții cu hepatită alcoolică severă care nu răspund la terapia medicamentoasă. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare. Transplantul hepatic precoce este o terapie optimă pentru hepatita alcoolică acută severă și multiple studii retrânse au demonstrat că după transplant pacienții „înalt selectați" au o supraviețuire comparabilă la 1- și 3 ani cu cei cu boală hepatică cronică. Cu toate acestea, nu toți specialiștii sunt de acord că așteptarea uzuală a abstinenței dovedite (certe) la alcool premergător transplantului ar trebui abandonată, astfel că sunt necesare date suplimentare.
- ***Tulburări metabolice primare.*** Exemple sunt boala Wilson, hemocromatoza ereditară și deficitul de α1-antitripsină.
- ***Ciroza NASH.*** Având în vedere ratele crescânde de obezitate, este foarte probabil ca aceasta să devină cea mai frecventă indicație pentru transplant.
- ***Alte afecțiuni,*** cum ar fi colangita sclerozantă primitivă, boala polichistică a ficatului și boli metabolice, cum ar fi oxaluria primară.

Contraindicații

Contraindicațiile absolute includ sepsis-ul activ în alt teritoriu decât arborele hepatobiliar, tumorile maligne extrahepatice, metastazele hepatice (cu excepția celor neuroendocrine) și lipsa angajamentului psihologic din partea pacientului.

Contraindicațiile relative sunt în principal legate de considerente anatomice care fac actul chirurgical mai dificil, cum ar fi tromboza venoasă splanhnică extinsă. Cu unele excepții, pacienții cu vârsta de peste 70 de ani nu sunt candidați, de regulă, pentru transplant. În HCC rata de recurență este mare, cu excepția cazului în care există mai puțin de trei leziuni mici (<3 cm) sau un nodul solitar mai mic de 5 cm (criteriile Milan).

Pregătirea pentru intervenția chirurgicală

Pregătirea pre-transplant include confirmarea diagnosticului, imagistica ecografică și secțională, studiul radiologic al circulației hepatice arteriale și al arborelui biliar, precum și evaluarea stării cardiorespiratorii și renale. Având în vedere implicațiile etice și financiare ale transplantului, un sprijin psihosocial și, eventual, psihiatric regulat este vital.

Donatorul ar trebui să fie compatibil ABO (compatibilitatea HLA nu este necesară) și să nu aibă dovezi de sepsis activ, malignitate sau infecție cu HIV, VHB sau VHC. Donatorii mai tineri (<50 de ani) oferă o grefă funcțional mai bună. Ficatul donator este răcit și depozitat pe gheață; timpul său de conservare poate fi de până la 20 de ore. Operația de transplantare durează aproximativ 8 ore și necesită rareori o transfuzie mare de sânge. Ficatul recoltat de la cadavru (de la donatori cu sau fără activitate cardiacă) poate consta din grefă întreagă, grefe divizate (pentru doi destinatari) sau grefe reduse. Donatorii vii pot fi persoane sănătoase sau pacienți, de exemplu, cu polineuropatie amiloidă familială, al căror ficat poate fi transplantat la alte persoane (transplant domino). Mortalitatea donatorilor de lob drept este cuprinsă între 1 din 200 și 1 din 400. Progresele recente ale dispozitivelor de stocare a ficatului donat înainte de transplant pot permite utilizarea grefelor de ficat care anterior erau considerate improprii.

Mortalitatea operatorie este foarte scăzută și majoritatea deceselor postoperatorii apar în primele 3 luni. Sepsisul și hemoragia pot fi complicații grave. Infecțiile oportuniste apar din cauza imunosupresiei. Au fost folosite diferite terapii imunosupresoare: tacrolimus – singur sau în combinație cu azatioprina sau micofenolat mofetil – steroizii, sirolimus și ciclosporina microemulsificată sunt cele mai frecvente.

Rejetul grefei

- De obicei, ***respingerea acută sau celulară*** apare la 5–10 zile după transplant; poate fi asimptomatică sau poate exista febră. Pe fragmentul de biopsie se observă un infiltrat pleomorf portal dominat de eozinofile, leziuni ale căilor biliare și endotelită a vaselor de sânge. Acestea răspund bine la terapia imunosupresivă.
- ***Respingerea cronică ductopenică*** se observă între 6 săptămâni și 9 luni după transplant, cu rărirea și dispariția căilor biliare (sindromul dispariției canalelor biliare, VBDS, vanishing bile duct syndrome) și o arteriopatie cu îngustarea și ocluzia arterelor. Respingerea ductopenică timpurie este rar reversibilă sub imunosupresie și necesită adesea retransplantare.
- ***Boala grefă-versus-gazdă*** este extrem de rară.

Prognostic

Transplantul hepatic electiv la pacienții cu risc scăzut are o supraviețuire de 90% la 1 an și de 70–85% la 5 ani. Pacienții necesită imunosupresie pe viață, deși dozele pot fi reduse în timp fără probleme semnificative. Strategiile viitoare de reducere a cerințelor de imunosupresie după transplant pot include infuzia de celule T reglatoare autologe. Ciroza VHC, colangita sclerozantă primitivă și HCC sunt afecțiuni în care supraviețuirea pe termen lung după transplant este compromisă de recurența bolii.

Lecturi suplimentare

Artzner T, Michard B, Besch C et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: overview and pragmatic proposals. *World J Gastroenterol* 2018; 24:5203–5214.
Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:300–307.

Consecințele și complicațiile cirozei

Acestea sunt prezentate în **Cadranul 34.18**.

Hipertensiunea portală

Vena portă se formează prin confluarea venelor mezenterică superioară și splenică. Presiunea normală este de 5–8 mmHg cu numai un gradient mic față de presiunea din venele hepatice, prin care sângele se reîntoarce la inimă via venei cave inferioare. Hipertensiunea portală este clasificată în funcție de sediul obstrucției:

Cadranul 34.18 Complicații și efecte ale cirozei

- Hipertensiune portală și hemoragie gastrointestinală
- Ascită
- Encefalopatie portosistemică
- Carcinom hepatocelular
- Bacteriemii, infecții
- Insuficiență renală
- Sindrom hepatopulmonar

Cadranul 34.19 Cauzele hipertensiunii portale

Prehepatică
- Tromboza venei porte

Intrahepatică

Pre-sinusoidală
- Schistosomiază; sarcoidoză
- Colangită biliară primitivă

Sinusoidală
- Ciroză (ex. alcoolică)
- Transformare nodulară parțială
- Fibroză hepatică congenitală

Post-sinusoidală
- Boală veno-ocluzivă
- Sindrom Budd-Chiari

Post-hepatică
- Insuficiență cardiacă dreaptă (rar)
- Pericardită constrictivă
- Obstrucția venei cave inferioare

- ***pre-hepatică*** – blocarea venei porte înainte de ficat
- ***intrahepatică*** – bulversarea arhitecturii ficatului, fie pre-sinusoidală (ex. schistosomiaza), fie post-sinusoidală (ex. în ciroză)
- ***post-hepatică*** – blocaj venos hepatic în afara ficatului (rar).

Pe măsură ce presiunea din vena portă crește peste 10–12 mmHg, sistemul venos port se dilată și se formează colaterale cu sistemul venos cav. Principalele locuri de apariție a colateralelor sunt joncțiunea gastro-esofagiană, rectul, vena renală stângă, diafragmul, retroperitoneul și peretele abdominal anterior prin vena ombilicală.

Colateralele de la nivelul joncțiunii gastro-esofagiene (varice) sunt superficiale și tind să se rupă. Anastomozele portosistemice din alte teritorii provoacă rareori simptome. Varicele rectale sunt frecvent întâlnite (30%) dacă sunt căutate și pot fi diferențiate de hemoroizi, care sunt situați mai jos, în canalul anal. Microvascularizația intestinului devine congestionată, dând naștere la gastropatia și colopatia hipertensivă portală, caracterizate de eritem punctiform și eroziuni care pot sângera.

Fiziopatologie

În urma leziunilor hepatice și a fibrogenezei, contracția miofibroblastelor activate (mediate de endotelină, oxid nitric și prostaglandine) contribuie la creșterea rezistenței la fluxul sanguin portal. Această rezistență crescută duce la hipertensiune portală și la deschiderea anastomozelor portosistemice, atât în cazul ficatului pre-cirotic, cât și la cel cirotic. De asemenea, apare și neo-angiogeneza. Circulația hiperdinamică din ciroze (produsă de oxidul nitric, canabinoizi și glucagon) duce la vasodilatație periferică și splanhnică. Aceasta, combinată cu expansiunea volumului plasmatic datorită retenției de sodiu (vezi p. 1295), are un efect semnificativ asupra întreținerii hipertensiunii portale.

Etiologie

Cea mai frecventă cauză este ciroza (**Cadranul 34.19**). Alte cauze sunt descrise în continuare.

Cauze pre-hepatice

Blocarea extrahepatică datorată trombozei venei porte poate fi cauzată de anomalii venoase portale congenitale, sepsis neonatal al venei ombilicale sau afecțiuni protrombotice moștenite, cum ar fi factorul V Leiden sau bolile mieloproliferative primare cu sau fără mutații *JAK2* (vezi p. 394).

Pacienții se prezintă cu sângerare gastrointestinală, adesea la o vârstă tânără. Ei au funcție hepatică normală și prognosticul după sângerare este, prin urmare, excelent.

Blocarea venei porte poate fi identificată prin ecografie Doppler; angiografia CT și RM sunt de asemenea utilizate.

Tratamentul pentru sângerarea variceală este, de obicei, terapia endoscopică repetată sau administrarea de beta-blocante neselective. Splenectomia se efectuează numai dacă se constată o tromboză izolată a venei splenice. Anticoagularea previne tromboza ulterioară și infarctul intestinal și nu crește riscul de sângerare.

Cauze intrahepatice

Ciroza este de departe cea mai frecventă cauză, dar alte etiologii includ:

- ***Hipertensiunea portală non-cirotică*** se caracterizează histologic printr-o fibroză ușoară/moderată în spațiile porte. Etiologia nu este cunoscută, dar au fost implicate arsenicul, clorura de vinil, terapia anti-retrovirală și alte toxine. O boală similară este frecvent întâlnită în India. Hepatopatia nu progresează și prognosticul este bun.
- ***Schistosomiaza*** cu fibroză tubulară extinsă apare în zone endemice precum Egiptul și Brazilia. Adesea există o boală concomitentă a ficatului, cum ar fi infecția cu VHC, care a fost transmisă prin instrumentar nesteril.
- ***Alte cauze*** includ fibroza hepatică congenitală, hiperplazia nodulară regenerativă și transformarea nodulară parțială.

Cauze post-hepatice

Insuficiența cardiacă severă prelungită cu insuficiență tricuspidiană sau pericardita constrictivă pot provoca hipertensiune portală. Sindromul Budd-Chiari este descris la pagina 1304.

Tablou clinic

Pacienții sunt adesea asimptomatici, singura dovadă clinică fiind splenomegalia, deși pot fi prezente și alte manifestări ale bolilor cronice ale ficatului (vezi p. 1263).

Hemoragia variceală

Aproximativ 90% dintre pacienții cu ciroză vor dezvolta varice gastro-esofagiene în 10 ani, dar numai o treime dintre aceștia vor sângera. Sângerarea este mai probabil să apară în cazul varicelor de dimensiuni mari sau la cei cu semne roșii la endoscopie și în bolile hepatice severe.

Tratament

Tratamentul poate fi împărțit în:

- episodul de sângerare activă
- prevenirea resângerării
- măsuri profilactice pentru prevenirea primei hemoragii.

În ciuda mijloacelor terapeutice disponibile, prognosticul depinde în cele din urmă de gravitatea bolii hepatice subiacente; mortalitatea generală prin hemoragie variceală la 6 săptămâni este de 15–25%, ajungând la 50% la pacienții aflați în clasa Child C.

Tratamentul inițial al sângerării variceale acute

A se vedea **Fig. 34.23**, precum și tratamentul general al hemoragiilor gastro-intestinale la pagina 1181.

Resuscitarea

- ***Evaluați*** pacientul: puls, tensiune arterială și stare de conștiență.
- Montați o ***linie intravenoasă centrală*** și obțineți sânge pentru grup și Rh, hemoglobină, TP/INR, creatinină și electroliți serici, biochimie hepatică și hemoculturi.
- ***Restabiliți volumul de sânge*** cu plasma expanderi sau, dacă este posibil, cu transfuzie de sânge. Pentru mai multe detalii, consultați tratamentul șocului (p. 221). Corectarea promptă, dar nu excesivă a hipovolemiei este necesară la pacienții cu ciroză, deoarece reflexele baroreceptorilor lor sunt diminuate. O hemoglobină țintă

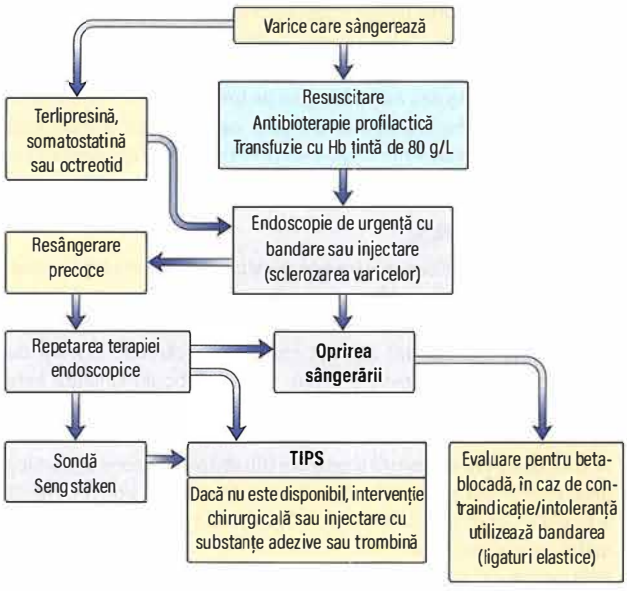


Fig. 34.23 Tratamentul hemoragiei gastrointestinale din varice esofagiene. Hb, hemoglobină; TIPS, șunt portosistemic transjugular intrahepatic.

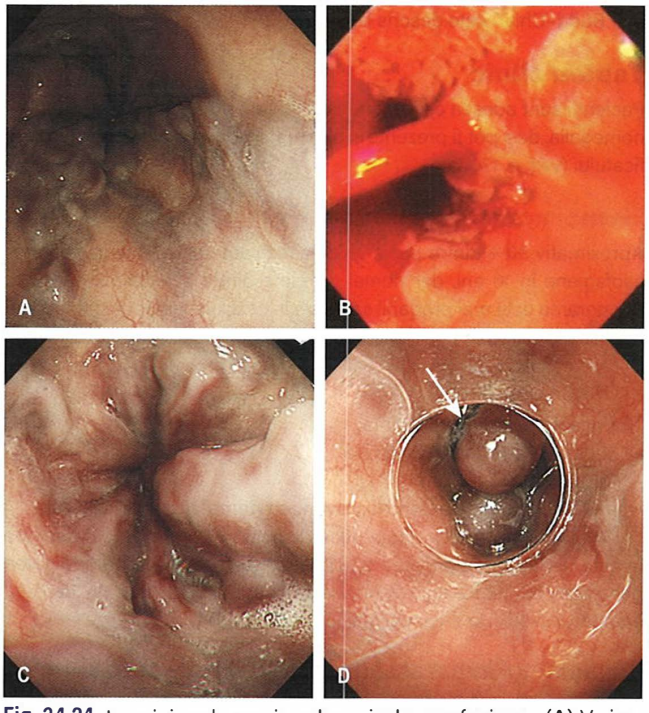


Fig. 34.24 Imagini endoscopice ale varicelor esofagiene. (A) Varice mari. (B) Sângerare variceală în jet. (C) Aspect în urma unei sângerări recente. (D) Varice ligaturate elastic cu vizualizarea ligaturii (săgeată). *(A, C și D, prin amabilitatea Dr. Peter Fairclough.)*

de 80 g/L este suficientă și atingerea acestui obiectiv scade probabilitatea resângerării precoce.
- Montați un ***robinet pentru ascită***.
- Monitorizați abstinența la alcool și tratați-o cu lorazepam sau oxazepam (timpul de înjumătățire a clordiazepoxidului crește în boala hepatică avansată, amplificând riscul de evenimente adverse!). Administrați tiamină intravenos.
- Începeți antibioterapia profilactică. Aceasta tratează și previne infecția și reduce resângerarea precoce și mortalitatea.

Endoscopia de urgență

Endoscopia (**Fig. 34.24**) trebuie efectuată pentru a confirma diagnosticul și pentru a exclude alte cauze de sângerare (ex. ulcere gastrice), precum și gastropatia portală hipertensivă/ectazia vasculară antrală gastrică (GAVE, gastric antral vascular ectasia). Aceasta din urmă se caracterizează prin congestie gastrică cronică, eritem punctat și eroziuni gastrice, care pot contribui la realizarea unei anemii cronice. Gastropatia portală hipertensivă și GAVE sunt entități distincte; tratamentul gastropatiei portale hipertensive este centrat pe reducerea presiunii portale cu beta-blocante, în timp ce tratamentul GAVE este endoscopic și folosește diverse tehnici ablative.

Bandarea variceală (ligaturile elastice) și scleroterapia varicelor esofagiene

Bandarea varicelor esofagiene se realizează prin montarea unei benzi elastice pe vârful endoscopului, aspirarea varicelui în interiorul endoscopului și aplicarea benzii peste varice (ligatură elastică) cu ajutorul unui mecanism de declanșare prin fir metalic.

Între 15% și 20% din sângerări provin din varice gastrice, care sunt asociate cu o mortalitate mai mare (până la 40%); în aceste cazuri injectarea endoscopică de cianoacrilat este cel mai bun tratament.

În general, hemostaza endoscopică se poate realiza la 80–90% dintre pacienți. Ideal este ca endoscopia să fie efectuată sub anestezie generală pentru a oferi un suport adecvat pentru căile respiratorii și asistență intensivă în stările critice.

Scleroterapia varicelor esofagiene prin injectare este foarte rar utilizată astăzi.

Alte măsuri terapeutice

Terapia cu vasoconstrictoare

Aceasta este utilizată pentru a reduce fluxul portal prin constricție arterială splanhnică și a dovedit beneficii atunci când este utilizată în combinație cu tehnicile endoscopice.

- ***Terlipresina.*** Acesta este singurul vasoconstrictor pentru care există dovezi că reduce mortalitatea. Doza este de 2 mg la 6 ore, reducându-se la 1 mg la 4 ore după 48 de ore, dacă este necesar un regim prelungit (până la 5 zile). Terlipresina nu trebuie administrată pacienților cu boală cardiacă ischemică. Pacientul se poate plânge de colici abdominale, poate avea scaun și poate prezenta paloare facială din cauza vasoconstricției generalizate. Dacă hemostaza a fost realizată endoscopic, este probabil ca această terapie să nu aducă un beneficiu suplimentar, iar tratamentul trebuie redus în consecință.
- ***Somatostatina.*** Aceasta are mai puține efecte secundare. Perfuzia de 250–500 μg/oră reduce sângerarea și este rezervată pacienților cu contraindicații la terlipresină.

Un studiu prospectiv multicentric recent a arătat că efectele hemostatice în ziua a 5-a de tratament nu diferă semnificativ între terlipresină, somatostatină și octreotid atunci când sunt utilizate ca adjuvante pentru tratamentul endoscopic.

Tamponamentul cu balon

Tamponamentul cu balon este folosit dacă terapia endoscopică a eșuat sau dacă hemoragia este masivă, exsanguinantă. Instrumentul obișnuit este o sondă Sengstaken-Blakemore cu patru canale, care trebuie lăsată pe loc pentru cel mult 12 ore și extrasă în laboratorul de endoscopie imediat înainte de efectuarea endoscopiei. Tubul este introdus în stomac, balonul gastric umflat cu aer și apoi retras. Ar trebui să fie poziționat în apropierea joncțiunii gastro-esofagiene pentru a preveni orientarea fluxului de sânge variceal din punctul de sângerare către segmentele digestive superioare. Balonul esofagian trebuie umflat numai dacă sângerarea nu este controlată doar prin balonul gastric.

Hemostaza se realizează în până la 90% din cazuri. Cu toate acestea, balonul poate provoca complicații grave, cum ar fi pneumonia de

aspirație, ruptura esofagului și ulcerarea mucoasei. Procedura este, de asemenea, foarte neplăcută pentru pacient.

Un stent metalic acoperit autoexpandabil (Danis), care are o buclă de sârmă pentru a permite îndepărtarea și care poate fi introdus oral sau endoscopic, poate fi plasat peste varice. Acesta este eficient și are avantajele că nu afectează deglutiția, nu poate fi îndepărtat de pacienții necooperanți și permite investigațiile post-endoscopice. Stentul este îndepărtat la 7 zile după introducere. Un studiu randomizat efectuat pe 28 de pacienți a arătat că stenturile esofagiene pot avea o eficacitate mai mare și evenimente adverse mai puține comparativ cu tamponada cu balon pentru controlul sângerării variceale în urma eșecului endoscopic.

Tratamentul suplimentar al episodului acut

- ***Măsuri pentru prevenirea encefalopatiei.*** Encefalopatia portosistemică (PSE, portosystemic encephalopathy) poate fi precipitată de o sângerare masivă (sângele conține proteine). Tratamentul este descris la pagina 1297.
- ***Nursing.*** Pacienții necesită nursing de terapie intensivă. Până când sângerarea nu s-a oprit, nu se recomandă alimentație per os.
- ***Reducerea secreției acide gastrice.*** Ranitidina poate fi preferabilă IPP, deoarece face ca riscul de infecție cu *Clostridium difficile* să fie mai mic; IPP sunt însă utilizați pe scară largă. Sucralfatul în doză de 1 g de patru ori pe zi poate reduce ulcerațiile esofagiene după terapia endoscopică.

Tratamentul resângerării acute

Resângerarea survine la aproximativ 15–20% din cazuri în primele 5 zile. Sursa trebuie căutată prin endoscopie și uneori ia forma ulcerației sau alunecării unei benzi de ligatură. Endoscopia trebuie efectuată o singură dată pentru a controla resângerarea. Dacă hemostaza nu poate fi realizată, atunci va fi necesară montarea unui șunt portosistemic transjugular intrahepatic.

Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic

Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS, transjugular intrahepatic portocaval shunt) este utilizat atunci când sângerarea nu poate fi controlată acut sau la resângerare. Sub control radiologic, un fir ghid este introdus din vena jugulară într-una din venele hepatice în ficat și apoi într-o ramură a venei porte. Dilatarea traiectului dintre vena hepatică și ramura venoasă portă se obține prin umflarea unui balon, ulterior pe acest traiect și pe calea firului ghid fiind plasat un stent metalic acoperit expandabil pentru a forma un canal între circulația sistemică și cea portală. TIPS reduce presiunea hepatică sinusoidală și din vena portă prin crearea unei șuntări eficiente, dar crește riscul de encefalopatie portală. Stenoza sau tromboza de stent sunt mai puțin frecvente astăzi, când se folosesc stenturi „acoperite", spre deosebire de stenturile de „metal gol" folosite anterior. Colateralele care decurg din venele splenice sau portale pot fi embolizate selectiv.

Un studiu observațional recent realizat pe 671 de pacienți a validat beneficiul de supraviețuire a TIPS-urilor „preventive" (în termen de 72 de ore de la internare) la cei cu ciroză și hemoragie variceală acută și cu risc ridicat de eșec al tratamentului. Cele mai mari beneficii au fost observate la pacienții aflați în clasa Child-Pugh C. Cu toate acestea, implementarea pe scară largă a acestei metode reprezintă o provocare semnificativă pentru multe sisteme de sănătate și, în ciuda unor dovezi de susținere puternice, majoritatea centrelor nu au adoptat-o până în prezent.

Chirurgia de urgență

Acest lucru se realizează foarte rar, atunci când alte măsuri au eșuat. Se efectuează transecția și ligaturarea vaselor de aport ale varicelor esofagiene sângerânde sau se realizează un șunt portosistemic chirurgical.

Prevenirea sângerării variceale recurente (profilaxia secundară)

Fără profilaxie, riscul de resângerare variceală este de 60–80% la 2 ani, cu o mortalitate aproximativă de 20% pe episod.

Măsuri profilactice pe termen lung

Beta-blocantele neselective

Propranololul oral sau carvedilolul în doze care asigură reducerea frecvenței pulsului de repaus cu 25% scad presiunea portală. Fluxul portal este redus prin scăderea debitului cardiac (β_1) și prin blocarea receptorilor vasodilatatori β_2 de la nivelul arterelor splanhnice, ceea ce are un efect vasoconstrictor. Reducerea semnificativă a gradientului de presiune venoasă hepatică (HVPG, hepatic venous pressure gradient, măsurat prin cateterismul venelor hepatice) este asociată cu rate foarte mici de resângerare, în special dacă valoarea este sub 12 mmHg. Au apărut date care demonstrează că blocajul α_1-adrenergic suplimentar, care provoacă vasodilatație sub carvedilol, poate crește numărul de pacienți cu o reducere semnificativă a HVPG în comparație cu propranololul.

Tratamentul endoscopic

Ligaturile elastice repetate la intervale de 2 săptămâni duc la obliterarea varicelor. Aceasta reduce semnificativ riscul de resângerare, în cele mai multe cazuri chiar înainte ca varicele să fie complet obliterate. Între 30% și 40% din varice se refac pe an, astfel încât endoscopia de urmărire trebuie efectuată la 1–3 luni după obliterare și apoi la fiecare 6–12 luni. Printre complicațiile bandării se numără ulcerațiile esofagiene, mediastinita și, mai rar, stenozele.

Terapia combinată reduce sângerarea comparativ cu terapia endoscopică singură, dar fără o îmbunătățire generală a mortalității. Prin urmare, o abordare pragmatică este aceea de a oferi terapie combinată celor care pot tolera beta-blocantele și ligaturile elastice ca monoterapie celor care nu tolerează această medicație.

Tratamentul chirurgical

- ***Șuntul portosistemic chirurgical*** este asociat cu un risc extrem de scăzut de resângerare și se utilizează dacă TIPS nu este disponibil. Encefalopatia hepatică reprezintă, însă, o complicație semnificativă. „Șunturile" sunt, de obicei, realizate printr-o anastomoză portocavă termino-laterală („end to side") sau o anastomoză splenorenală distală selectivă (șuntul Warren).
- Procedurile de ***devascularizare***, inclusiv transecționarea esofagiană, nu produc encefalopatie și pot fi utilizate atunci când există o tromboză venoasă splanhnică.
- ***Transplantul hepatic*** (vezi p. 1291) este cea mai bună opțiune atunci când funcția hepatică este precară.

Măsuri profilactice (profilaxie primară)

Pacienților cu ciroză și varice semnificative care nu au sângerat trebuie să li se prescrie beta-blocante nonselective. Acestea reduc șansele de sângerare gastrointestinală superioară cu aproximativ 50%, pot crește supraviețuirea și sunt cost-eficiente. Dacă există contraindicații, bandarea variceală este o opțiune. În 2020 urmau să înceapă în Marea Britanie două studii la scară largă care aveau ca scop lămurirea problemei celei mai bune abordări pentru profilaxia primară. S-a preconizat că aceste studii vor fi finalizate până în 2026.

Ascita

Ascita, ceea ce semnifică conținut fluid în cavitatea peritoneală, este o complicație frecventă a cirozei. Câțiva factori stau la baza patogenezei sale:

- ***Retenția de sodiu și apă*** rezultă din vasodilatația arterială periferică (secundară acțiunii oxidului nitric, peptidului natriuretic atrial

și prostaglandinelor), ceea ce determină o reducere a volumului sanguin efectiv. Această reducere activează sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină, realizând astfel retenția de sare și apă (vezi Fig. 9.6).

- ***Hipertensiunea portală*** exercită o presiune hidrostatică locală, ceea ce duce la creșterea producției hepatice și splanhnice a limfei și la transsudarea lichidului în cavitatea peritoneală.
- ***Scăderea albuminei serice*** (datorită funcției hepatice alterate) poate contribui în plus prin reducerea presiunii oncotice plasmatice.

La pacienții cu ascită, excreția de sodiu în urină depășește rareori 5 mmol în 24 de ore (1 mmol Na = 1 mEq Na). Pierderea extrarenală de sodiu reprezintă aproximativ 30 mmoli în 24 de ore. În aceste condiții, un aport zilnic normal de sodiu de 120–200 mmol duce la un bilanț pozitiv de sodiu de aproximativ 90–170 mmol în 24 de ore (echivalent cu o retenție de lichid de 600–1300 mL).

Tablou clinic

Creșterea circumferinței abdominale se poate dezvolta în câteva zile sau câteva săptămâni. Factorii precipitanți includ continuarea consumului excesiv de alcool, infecția/sepsisul, dezvoltarea unui HCC sau tromboza venelor splanhnice. Durerea abdominală ușoară și disconfortul sunt frecvente dar, dacă sunt mai severe, ar trebui să ridice suspiciunea de peritonită bacteriană spontană – PBS (vezi mai jos). Dificultățile în respirație și cele legate de alimentare însoțesc ascita sub tensiune.

Prezența lichidului este confirmată clinic prin demonstrarea matității deplasabile în flancuri. Mulți pacienți au, de asemenea, edeme periferice. Revărsatul pleural (de obicei pe partea dreaptă) poate fi găsit uneori și apare datorită pasajului ascitei prin defecte diafragmatice congenitale.

Investigații

Este necesară obținerea a 10–20 mL de fluid prin puncție aspirativă cu scop diagnostic pentru:

- ***Numărătoarea celulelor.*** Un număr de neutrofile >250/mm^3 este sugestiv pentru peritonita bacteriană subiacentă (de obicei, spontană).
- ***Colorația Gram și culturi.***
- ***Determinarea nivelului proteinelor.*** Un gradient albumină serică-ascită ridicat de >11 g/L sugerează hipertensiune portală, în timp ce un gradient scăzut de <11 g/L este asociat cu afecțiuni peritoneale nelegate de boli hepatice, cum ar fi neoplazia (**Cadranul 34.20**).
- ***Citologia.*** Se realizează pentru cercetarea prezenței celulelor maligne.
- ***Amilaza.*** Se determină pentru excluderea ascitei pancreatice.

Diagnosticul diferențial al ascitei este prezentat în **Cadranul 34.21**.

i Cadranul 34.20 Gradientul albumină ser-ascită

Gradient albumină ser-ascită crescut (>11 g/L)

- Hipertensiune portală, ex. ciroză hepatică
- Obstrucția fluxului hepatic de ieșire
- Sindrom Budd-Chiari
- Boală veno-ocluzivă hepatică
- Insuficiență tricuspidiană
- Pericardită constrictivă
- Insuficiență cardiacă dreaptă

Gradient ser-ascită scăzut (<11 g/L)

- Carcinomatoză peritoneală
- Tuberculoză peritoneală
- Pancreatită
- Sindrom nefrotic

(Modificat din Chung RT, Iafrate AJ, Amrein PC et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med *2006; 354:2166–2175.)*

Tratament

Scopul terapeutic este atât reducerea aportului, cât și creșterea excreției renale de sodiu, producând reabsorbția lichidului ascitic în mediul circulant. Rata maximă cu care se poate mobiliza ascita este de 500–700 mL în 24 de ore (vezi mai târziu).

- ***Electroliții serici, creatinina și rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR).*** Verificați în zile alternative; cântăriți pacientul și măsurați zilnic diureza.
- ***Repausul la pat.*** Această măsură va determina o creștere a diurezei prin îmbunătățirea perfuziei renale, dar este destul de rar utilă.
- ***Restricția dietetică de sodiu.*** Aportul de sodiu se poate reduce la 40 mmol în 24 de ore; trebuie menținut în continuare un aport adecvat de proteine și calorii printr-o dietă atrăgătoare („cu gust").
- ***Medicamente.*** Multe conțin cantități semnificative de sodiu (până la 50 mmol pe zi). Exemplele includ antiacide și antibiotice (în special peniciline și cefalosporine). Trebuie evitate medicamentele care produc retenție de sodiu (AINS, corticosteroizi).
- ***Restricția hidrică.*** Nu este necesară decât dacă sodiul seric este <128 mmol/L (a se vedea mai târziu).
- ***Diuretice.*** Diureticul de elecție este antagonistul aldosteronului spironolactona, începând cu 100 mg pe zi. Administrarea cronică produce ginecomastie. Eplerenona 25 mg o dată pe zi nu provoacă ginecomastie.

Scopul terapiei diuretice este o pierdere netă de lichid care să se apropie de 700 mL în 24 de ore (scădere în greutate de 0,7 kg sau 1 kg dacă sunt prezente edemele periferice). Deși 60% dintre pacienți răspund la acest regim, dacă este necesar spironolactona poate fi crescută treptat până la 400 mg pe zi, cu condiția să nu existe hiperkaliemie. Sodiul urinar poate fi utilizat pentru titrarea dozei. În cazul în care răspunsul este slab, se adaugă un diuretic de ansă, cum ar fi furosemid 20–40 mg sau bumetanid 0,5 mg sau 1 mg zilnic. Aceste diuretice de ansă prezintă unele dezavantaje potențiale, cum ar fi hiponatremia, hipokaliemia și depleția volemică.

Diureticele trebuie întrerupte temporar dacă apare o creștere a creatininei serice, traducând o supra-diureză însoțită de hipovolemie sau dacă se constată hiperkaliemie sau agravarea encefalopatiei. Hiponatremia este aproape întotdeauna datorată hemodiluției, fiind secundară unui eșec de eliminare a apei libere (de obicei, marker al perfuziei renale scăzute), iar diureticele trebuie oprite dacă sodiul seric scade sub 128 mmol/L. Vaptanii (vezi p. 180), antagoniști ai receptorilor V_2 ai vasopresinei care cresc clearance-ul apei libere, au un mic efect benefic asupra hiponatremiei și ascitei, dar nu influențează mortalitatea, complicațiile cirozei sau insuficiența renală; utilizarea de rutină în ciroză nu poate fi recomandată.

? Cadranul 34.21 Cauzele ascitei în funcție de tipul (aspectul) lichidului ascitic

Serocitrin

- Malignitate (cauza cea mai frecventă)
- Ciroză
- Cauză infecțioasă:
  - Tuberculoza
  - În urma unei perforații intraabdominale – poate fi găsită orice bacterie (ex. *Escherichia coli*)
  - Spontan, în ciroză
- Obstrucția venelor hepatice (sindrom Budd-Chiari) – nivel proteic ridicat în lichid
- Pancreatită cronică
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Pericardită constrictivă
- Sindrom Meigs (tumoră ovariană)
- Hipoproteinemie (ex. sindrom nefrotic)

Chilos

- Obstrucția canalului limfatic principal (ex. prin carcinom) – chilomicronii sunt prezenți
- Ciroză

Hemoragic

- Malignitate
- Sarcină ectopică ruptă
- Traumatisme abdominale
- Pancreatită acută

Paracenteza

Aceasta se utilizează pentru ascita sub tensiune sau când terapia diuretică este insuficientă pentru a controla acumularea de lichid. Principalele complicații sunt hipovolemia și disfuncția renală (disfuncția circulatorie post-paracenteză), predominant datorată unei accentuări a vasodilatației arteriolare deja prezente la acești pacienți; acest lucru este mai probabil când se evacuează mai mult de 5 litri de lichid de ascită/ședință și când funcția hepatică este alterată. La pacienții cu funcție renală normală și fără hiponatremie, acest efect nedorit poate fi prevenit prin perfuzarea unei soluții de albumină (8 g/L lichid ascitic eliminat). În practica clinică, pot fi evacuați până la 20 litri de lichid de ascită în 4–6 ore, dar întotdeauna în asociere cu perfuzarea soluției de albumină.

Șunturile

Pentru tratarea ascitei refractare poate fi montat un TIPS, cu condiția să nu existe encefalopatie portosistemică sau o perturbare importantă a funcției renale. Frecvența paracentezelor evacuatorii și a utilizării diureticelor va fi redusă, iar nutriția va fi îmbunătățită. Supraviețuirea poate fi, de asemenea, ameliorată.

Un conduct peritoneo-vezical, realizat cu ajutorul unei pompe cu baterie implantabilă reîncărcabilă, a fost dezvoltat pentru pacienții cu ciroză avansată și ascită refractară (pompa Alfa). Aceasta transferă ascita din cavitatea peritoneală în vezica urinară, lichidul de ascită fiind eliminat ulterior prin urinare. Studii mai vechi au arătat o scădere a necesității paracentezelor cu volum mare, însă cu apariția câtorva complicații, inclusiv durere locală și infecție.

La pacienții ante finem, inserția unui drenaj abdominal pe termen lung (LTAD, long-term abdominal drain) poate permite controlul ascitei la domiciliu. Deși nu au fost evaluate în mod oficial în ciroză, aceste drenaje au fost utilizate cu succes la pacienții cu ascită malignă.

Peritonita bacteriană spontană

Peritonita bacteriană spontană (PBS) reprezintă o complicație gravă, fiind o indicație pentru transplant hepatic; apare la până la 18% dintre pacienții cu ascită care au suferit decompensare. Organismele infectante ajung la peritoneu pe cale hematogenă; majoritatea sunt *Escherichia coli*, *Klebsiella* sau enterococi. Afecțiunea trebuie suspectată la orice pacient cu ascită a cărui stare clinică se deteriorează, întrucât durerea și febra sunt frecvent absente. Paracenteza diagnostică trebuie efectuată întotdeauna. Un număr crescut de neutrofile în lichidul de ascită este o dovadă suficientă pentru a începe imediat tratamentul. Se folosește un antibiotic cu spectru larg, cu schimbarea sa ulterioară în funcție de cultură, *asociindu-se perfuzii cu soluții de albumină umană*. Au apărut dovezi că beta-blocantele nonselective ar trebui oprite în urma diagnosticării PBS, deoarece prescrierea lor în continuare crește riscul de insuficiență renală. Mortalitatea este de 10–15%. Reapariția este frecventă (70% într-un an), iar prevenția secundară – de exemplu, cu norfloxacin 400 mg pe zi – prelungește supraviețuirea. Profilaxia primară a PBS la pacienții cu sub 10 g/L proteine în ascită sau cu boală hepatică severă poate preveni sindromul hepatorenal și poate îmbunătăți supraviețuirea.

Encefalopatia portosistemică

Encefalopatia portosistemică (EPS) este un sindrom neuropsihiatric cronic secundar cirozei. Encefalopatia acută poate apărea în insuficiența hepatică acută (vezi p. 1285). EPS poate apărea, de asemenea, la pacienții cu hipertensiune portală din cauza „șunturilor" spontane sau la cei cu șunturi chirurgicale sau TIPS.

Patogeneză

În ciroză, sângele portal ocolește ficatul prin colaterale, iar metaboliții „toxici" ajung astfel direct la creier având ca efect apariția encefalopatiei. Alterarea echilibrului neurotransmițătorilor cerebrali indusă de amoniac, în special la interfața astrocit-neuron, este considerat a fi mecanismul fiziopatologic principal. Amoniacul este produs prin descompunerea proteinelor de către bacteriile intestinale. Alte substanțe implicate sunt acizii grași liberi și mercaptanii; poate fi, de asemenea, responsabilă acumularea de falși neurotransmițători (octopamină) sau activarea sistemului neurotransmițător inhibitor al acidului γ-aminobutiric (GABA). Apar, de asemenea, niveluri crescute de aminoacizi aromatici (tirozină și fenilalanină) și reducerea aminoacizilor cu lanț ramificat (valină, leucină și izoleucină). Factorii care precipită EPS sunt prezentați în **Cadranul 34.22**.

Cadranul 34.22 Factori precipitanți ai encefalopatiei portosistemice

- Regim bogat în proteine
- Hemoragie gastrointestinală
- Constipație
- Infecție, inclusiv peritonită bacteriană spontană
- Tulburare hidro-electrolitică indusă de terapia diuretică sau paracenteză
- Medicamente (ex. orice medicație deprimantă a sistemului nervos central)
- Intervenții chirurgicale pentru realizarea șunturilor portosistemice, TIPS
- Orice procedură chirurgicală
- Afectare progresivă a ficatului
- Dezvoltarea carcinomului hepatocelular

TIPS, transjugular intrahepatic portocaval shunt.

Tablou clinic

Un debut acut recunoaște, adesea, un factor precipitant (**Cadranul 34.22**). Pacientul devine din ce în ce mai somnolent și comatos.

Cronic, se constată tulburări de personalitate, dispoziție și intelect, cu o inversare a ritmului somn-veghe. Aceste modificări pot fi variabile, oscilante și, în consecință, trebuie obținute date anamnestice și de la aparținători sau apropiați. Pacientul este iritabil, confuz și dezorientat și are o vorbire lentă și neclară. Simptomele de ordin general includ greață, vărsături și slăbiciune. Se poate constata hiper-reflexie și un tonus crescut. Coma apare pe măsură ce encefalopatia progresează. Convulsiile sunt foarte rare și, dacă apar, trebuie luate în considerare și alte cauze.

Semnele clinice includ:

- fetor hepaticus (un miros dulceag al respirației)
- flapping tremor – observat când mâinile sunt întinse și încheieturile în hiperextensie (asterixis)
- apraxia constructivă, pacientul neputând, de exemplu, scrie sau desena o stea cu cinci vârfuri
- scăderea calității funcției intelectuale, care poate fi evaluată folosind teste psihometrice speciale, incluzând testul de conexiune.

Investigații

Diagnosticul este clinic.

Investigații suplimentare

- ***EEG*** prezintă o scădere a frecvenței undelor α normale (8–13 Hz) la 1,5–3 Hz. Aceste modificări apar înainte de instalarea comei.
- ***Potențialele evocate vizuale*** (vezi p. 830) detectează encefalopatia subclinică.
- ***Amoniacul din sângele arterial*** poate fi util pentru diagnosticul diferențiat al comelor și pentru urmărirea unui pacient cu EPS, dar nu este întotdeauna disponibil.

Tratament

- ***Identificați și eliminați orice cauză posibil precipitantă***, cum ar fi medicamentele depresive cerebrale, constipația sau dezechilibrul electrolitic datorat diurezei excesive.

- ***Administrați purgative și clisme*** pentru a goli intestinul de substanțele azotate. Lactuloza (10–30 mL de trei ori pe zi) este un purgativ osmotic care reduce pH-ul colonic și limitează absorbția amoniacului. Lactilolul (β-galactozid sorbitol 30 g zilnic) este metabolizat de bacteriile colonice și este comparabil ca eficacitate.
- ***Mențineți nutriția***, dacă este necesar prin sondă nazogastrică și nu restricționa proteinele mai mult de 48 de ore.
- ***Administrați antibiotice***. Rifaximina este un antibiotic semisintetic cu absorbție foarte redusă bazat pe rifamicină care are un efect benefic în profilaxia secundară a EPS. Metronidazolul (200 mg de patru ori pe zi) poate fi eficient în episodul acut. Neomicina trebuie evitată.
- ***Opriți sau reduceți terapia diuretică.***
- ***Administrați lichide intravenos*** în funcție de necesități (aveți grijă la excesul de sodiu).
- ***Tratați infecția.***
- ***Creșteți aportul proteic*** din dietă până la limita toleranței, pe măsură ce encefalopatia se ameliorează.
- ***Embolizați colateralele.*** În cazul unor pacienți selectați, embolizarea colateralelor care ocolesc ficatul poate îmbunătăți irigarea ficatului și poate reduce encefalopatia, dar selecția atentă a cazurilor este obligatorie.

Prognostic

Encefalopatia acută din insuficiența hepatică acută are un prognostic foarte rău asociat cu cel al bolii însăși. În ciroză, EPS cronică afectează negativ prognosticul, dar cursul encefalopatiei este foarte variabil. Foarte rar, la pacienții cu șunturi portosistemice cronice se dezvoltă un sindrom organic cu semne cerebeloase sau coreoatetozice, precum și o mielopatie care duce la o paraparezăspastică datorată demielinizării. Acești pacienți necesită transplant hepatic.

Insuficiența renală (sindromul hepatorenal)

Sindromul hepatorenal apare de obicei la pacienții cu ciroză avansată, hipertensiune portală, icter și ascită. Diureza este scăzută cu o concentrație redusă a sodiului urinar, capacitatea de concentrare a urinei fiind păstrată (funcție tubulară intactă) și histologia renală aproape normală. Prin urmare, insuficiența renală este descrisă drept „funcțională". Sindromul este adesea precipitat de terapia diuretică excesivă, AINS, diaree, paracenteză sau infecție, în special PBS.

Mecanismul este similar cu cel al ascitei, cu o vasodilatație periferică extremă care duce la scăderea volumului efectiv de sânge circulant și la hipotensiune arterială (vezi p. 1295). Aceste modificări determină creșterea nivelului reninei plasmatice, aldosteronului, noradrenalinei (norepinefrină) și vasopresinei, ceea ce duce la vasoconstricție renală. Rezultă o rezistență vasculară pre-glomerulară crescută care determină scăderea irigării cortexului renal. Acest lucru duce la reducerea filtrării glomerulare; renina plasmatică rămâne ridicată. Are loc o retenție de sare și apă, cu reabsorbția sodiului din tubulii renali.

În patogeneză au fost incriminați eicosanoizii, fapt susținut de precipitarea sindromului de către inhibitorii prostaglandin sintetazei, așa cum sunt AINS.

Terapia diuretică trebuie oprită și hipovolemia intravasculară corectată, de preferință cu albumină. Terlipresina sau noradrenalina asociată cu soluție de albumină i.v. ameliorează funcția renală în aproximativ 50% din cazuri. Transplantul hepatic este cea mai bună opțiune. La pacienții candidați pentru transplant, hemodializa poate fi utilizată ca o punte de legătură, dar este adesea dificil de efectuat, iar supraviețuirea este în general limitată de severitatea insuficienței hepatice.

Sindromul hepatopulmonar

La pacienții cu boală hepatică avansată, acest sindrom datorat dilatării vasculare intrapulmonare se manifestă prin hipoxemie, fără dovezi pentru o boală pulmonară primară. Pacienții prezintă caracteristici de ciroză cu stelițe vasculare și, de asemenea, cianoză. Majoritatea sunt asimptomatici, dar cu agravarea bolii dezvoltă dispnee în ortostatism. Ecocardiografia transtoracică arată o șuntare intrapulmonară, iar examenul gazelor arteriale confirmă hipoxemia. Aceste modificări sunt ameliorate prin transplant hepatic.

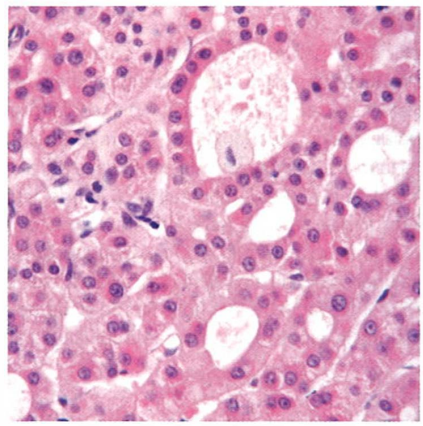


Fig. 34.25 Colangită biliară primitivă. Inflamația tractului portal cu limfocite și plasmocite (hematoxilină-eozină, 10×).

Hipertensiunea porto-pulmonară

Aceasta apare la 1–2% dintre pacienții cu ciroză și hipertensiune portală. Poate răspunde la terapia medicală (ex. epoprostenol i.v. sau bosentan și sildenafil oral). Hipertensiunea pulmonară severă este o contraindicație pentru transplantul hepatic.

Carcinomul hepatocelular primar

Acest subiect este prezentat la pagina 1308.

Lecturi suplimentare

Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:1685–1695.
Kimer N, Krag A, Møller S et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:123–132.
Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358:2378–2387.
Turon F, Casu S, Hernández-Gea V et al. Variceal and other portal hypertension related bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27:649–664.
Wijdicks EFM, Hepatic encephalopathy New Engl J Med 216;375:1660-1670

Tipuri de ciroză

Ciroza alcoolică

Acest subiect este prezentat la pagina 1303.

Colangita biliară primitivă (numită anterior ciroza biliară primitivă)

Colangita biliară primitivă (PBC, primary biliary cholangitis; **Fig. 34.25**) este o afecțiune hepatică cronică caracterizată prin distrugerea progresivă a micilor canale biliare interlobulare, ceea ce duce la ciroză. Femeile cu vârste cuprinse între 40 și 50 de ani reprezintă 90% dintre pacienți. În prezent, PBC este diagnosticată din ce în ce mai frecvent în formele sale ușoare. Prevalența este de aproximativ 7,5 la 100.000, cu o creștere de 1–6% la rudele de gradul întâi. PBC a fost numită și „colangită cronică distructivă non-supurativă", un termen mai descriptiv al leziunilor precoce, care subliniază faptul că adevărata ciroză apare numai în etapele târzii.

Etiologie

Etiologia nu este cunoscută, dar există o bază imunologică bine documentată. Anticorpii anti-mitocondriali serici (AMA) se regăsesc la aproape toți pacienții. Antigenul mitocondrial M2 este specific PBC,

fiind identificate cinci antigene M2 specifice. Prezența AMA în titru ridicat nu are legătură cu tabloul clinic sau histologic, iar rolul său în patogeneză nu este clar stabilit. Anticorpii împotriva antigenelor nucleare, așa cum sunt anti-gp210, sunt prezenți la 50% dintre pacienți și se corelează cu progresia spre insuficiență hepatică.

Se pare că un factor de mediu acționează asupra unei gazde predispuse genetic prin mimetică (imitare) moleculară, inițiind procesul de agresiune autoimună. Anticorpii *E. coli* și *Novosphingobium aromaticivorans* sunt prezenți în titlu ridicat.

Sinteza IgM este crescută și se consideră că aceasta se datorează eșecului comutării sintezei de la anticorpi IgM la anticorpi IgG. Nu s-au găsit loci specifici ai complexului major de histocompatibilitate de clasa II (MHC, major histocompatibility complex).

Tablou clinic

Pacienții asimptomatici sunt descoperiți la o examinare de rutină sau prin screening și pot prezenta hepatomegalie, fosfataza alcalina (FA) serică crescută sau autoanticorpi.

Pruritul este adesea cel mai timpuriu simptom. Fatigabilitatea, care este frecvent invalidantă, poate însoți pruritul, în special în cazurile evolutive. Când apare icterul, hepatomegalia este de obicei prezentă. Se poate constata xantelasmă pigmentată la nivelul pleoapelor sau depuneri de colesterol în pliurile tegumentelor mâinilor.

Manifestări asociate

Manifestările autoimune (ex. sindromul Sjögren, sclerodermia, tiroidita) apar cu frecvență crescută. Keratoconjunctivita sicca (ochi și gură uscate) este observată în 70% din cazuri. Pot fi asociate, de asemenea, acidoza tubulară renală, glomerulonefrita membranoasă, boala celiacă și pneumonia interstițială.

Investigații

- ***Anticorpi mitocondriali*** – determinați de rutină prin ELISA (în titru >1:160) – sunt prezenți la peste 95% dintre pacienți; anticorpul M2 este 98% specific. De asemenea, pot fi prezenți alți anticorpi nespecifici (ex. factor anti-nuclear și mușchi neted).
- ***Fosfataza alcalină serică crescută*** este adesea singura anomalie biochimică hepatică.
- ***Colesterolul seric*** este crescut.
- ***IgM seric*** poate fi foarte mare.
- ***Ecografia*** poate evidenția o modificare difuză a arhitecturii ficatului.
- ***Biopsia hepatică*** prezintă caracteristici histologice specifice cu prezența unui infiltrat în spațiile porte, în principal cu limfocite și plasmocite; în aproximativ 40% din biopsii se constată granuloame. Majoritatea modificărilor timpurii sunt în zona 1. Mai târziu, apare deteriorarea și rarefierea ductelor biliare mici cu proliferare ductulară. Se observă fibroza tractelor portale și, în cele din urmă, ciroza.

Granuloamele hepatice mai pot fi observate în sarcoidoză, tuberculoză, schistosomiază, reacții medicamentoase, bruceloză și în infestarea parazitară (ex. strongiloidoză).

Diagnostic diferențial

Tabloul clasic prezintă dificultăți reduse în ceea ce privește diagnosticul (care poate fi confirmat prin biopsie, deși aceasta este necesară numai în cazuri îndoielnice). Un grup de pacienți cu modificări histologice specifice PBC, dar serologie de tip hepatită autoimună este denumit ca având colangită autoimună și răspunde la steroizi și azatioprină.

La pacientul icteric, trebuie exclusă obstrucția biliară extrahepatică prin ecografie sau MRCP.

Tratament

- ***Acidul ursodeoxicolic*** (10–15 mg/kg) îmbunătățește nivelul bilirubinei și al aminotransferazelor. Administrarea sa este benefică precoce în faza asimptomatică, în timp ce în boala avansată nu se obține niciun beneficiu. La pacienții care nu răspund la acid ursodeoxicolic, poate fi luat în considerare acidul obeticholic, dar acest medicament este asociat cu creșterea colesterolului și poate agrava pruritul.
- ***Steroizii*** ameliorează modificările biochimice și histologice, dar provoacă osteoporoză și alte reacții adverse, deci nu ar trebui utilizați.
- Se poate instala o malabsorbție pentru ***vitaminele liposolubile (A, D și K)*** și, în consecință, este necesară suplimentarea lor.
- ***Bifosfonații*** sunt necesari pentru osteoporoză. În ciuda concentrațiilor crescute ale lipidelor serice, PBC nu este asociată cu un risc crescut de boală cardiovasculară, iar strategiile pentru prevenirea evenimentelor vasculare trebuie adaptate individual.
- ***Pruritul*** este greu de controlat; ***colestiramina*** este utilă, deși indigestă. ***Rifampicina, naloxona și naltrexona (antagoniști opioizi)*** s-au dovedit a fi de folos. Pruritul intratabil poate fi ameliorat prin plasmafereză sau cu ajutorul unui sistem molecular recirculant absorbant (MARS – molecular absorbent recirculating system).
- Lipsa terapiei medicale eficiente a făcut ca PBC să constituie o indicație majoră pentru ***transplantul hepatic*** (vezi p. 1291).
- Fatigabilitatea este frecventă și poate fi debilitantă; nu beneficiază de o terapie dovedită, iar transplantul nu îmbunătățește simptomatologia. Modafinil, utilizat pentru narcolepsie, pare promițător, dar încă nu a fost evaluat prin studii randomizate; poate provoca reacții adverse semnificative și are potențial de dependență.

Complicații

Complicațiile sunt cele ale cirozei. În plus, apar osteoporoză și, mai rar, osteomalacie și o polineuropatie.

Prognostic

Prognosticul este foarte variabil. Pacienții asimptomatici și cei care se confruntă doar cu prurit vor supraviețui mai mult de 20 de ani. Pacienții simptomatici cu icter au o evoluție progresivă mai rapidă și pot deceda prin insuficiență hepatică sau sângerare variceală în termen de 5 ani. Prin urmare, transplantul hepatic trebuie luat în considerare atunci când bilirubina serică este în mod persistent peste 100 µmol/L.

Colangita sclerozantă primitivă

Colangita sclerozantă primitivă (PSC, primary sclerosing cholangitis) este o boală hepatică colestatică cronică caracterizată prin distrugerea inflamatorie fibrozantă atât a canalelor biliare intra-, cât și extrahepatice. La 75% dintre pacienți, PSC este asociată cu o boală inflamatorie intestinală (de obicei, colită ulcerativă); nu este neobișnuit ca PSC să premeargă debutul bolii inflamatorii intestinale. Cauzele nu sunt cunoscute, dar susceptibilitatea genetică pentru PSC este asociată cu haplotipul HLA-A1-B8-DR3. Autoanticorpii pANCA (anticorpi anti-citoplasma polinuclearelor neutrofile) se găsesc în serul a 60% din cazuri. 70% dintre pacienți sunt bărbați, iar vârsta medie de debut este de aproximativ 40 de ani. PSC secundară este observată la pacienții cu HIV și criptosporidium (vezi p. 1444) și poate urma utilizării greșite de ketamină.

Tablou clinic

Odată cu creșterea screeningului pacienților cu boală inflamatorie intestinală, PSC este detectată într-o fază asimptomatică dar cu biochimie hepatică alterată, de obicei cu creșterea în serică a FA. Prezentarea simptomatică este de obicei cu prurit supărător fluctuant, icter și colangită.

Diagnostic

Modificările biliare tipice asociate cu PSC pot fi identificate prin MRCP. Colangiograma prezintă în mod caracteristic neregularități ale calibrului căilor biliare atât intra-, cât și extrahepatice, deși oricare dintre teritorii poate fi și singurul afectat (**Fig. 34.26**).

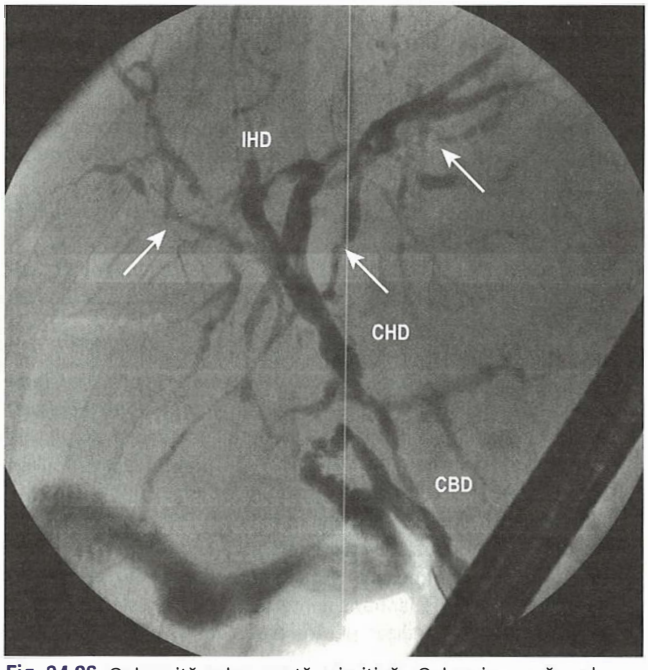


Fig. 34.26 Colangită sclerozantă primitivă. Colangiogramă endoscopică care ilustrează caracterele tipice ale colangitei sclerozante primitive. Există neregularități de calibru ale căilor biliare intrahepatice (IHD). Există, de asemenea, stricturi minore ale căilor biliare extrahepatice la confluența dintre calea biliară principală (CBD, coledoc) și canalul hepatic comun (CHD).

Morfopatologie

Histologia poate fi contributivă pentru diagnostic; ea evidențiază inflamația ramurilor biliare mici intrahepatice asociată cu țesut cicatricial, descris clasic ca având aspectul de „coajă de ceapă". Aceste modificări variază de la infiltrate inflamatorii minore până la stadiul de ciroză constituită.

Tratament

PSC este o afecțiune lent progresivă (simptomele și testele biochimice pot să fluctueze), care duce în final la ciroză și decompensare hepatică asociată. Colangita recurentă poate fi întâlnită înainte de debutul cirozei. Colangiocarcinomul apare în până la 15% din cazuri (vezi p. 1308 și 1322).

Singurul tratament dovedit a fi eficient este transplantul hepatic. Acidul ursodeoxicolic, un acid biliar, a fost evaluat pe scară largă, dar nu există dovezi pentru vreun beneficiu. Terapia cu doze mari (30 mg/kg) poate fi chiar dăunătoare. Într-o minoritate de cazuri, leziunile dominante sunt situate la nivelul căilor biliare extrahepatice (vezi **Fig. 34.26**). Astfel de leziuni pot fi rezolvate prin intervenții endoscopice biliare, care constau în dilatare cu balon și plasare temporară de stenturi (vezi p. 1321).

Ciroza biliară secundară

Ciroza poate rezulta din obstrucția prelungită (luni de zile) a ductelor biliare mari. Cauzele includ stenozele căii biliare principale, calculii biliari și colangita sclerozantă. Pentru evidențierea arborelui biliar trebuie efectuate examinarea ecografică și MRCP, urmate uneori de ERCP sau, dacă abordarea endoscopică este dificilă, de o colangiografie transhepatică percutană (unde canalele biliare intrahepatice sunt abordate sub ghidaj ecografic) și orice obstacol identificat trebuie în mod obligatoriu rezolvat.

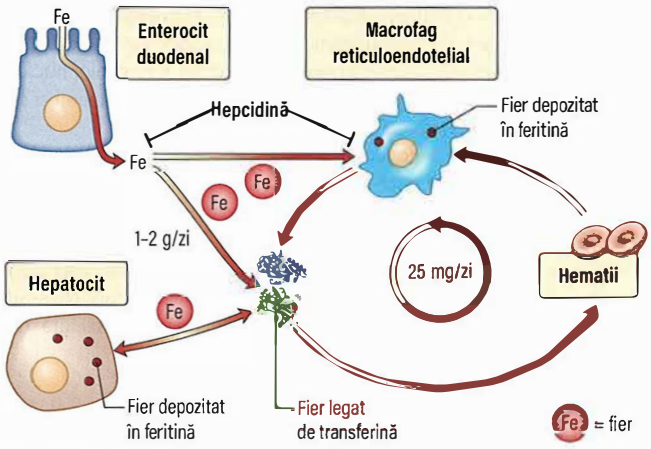


Fig. 34.27 Circulația fierului din enterocitul duodenal către și dinspre ficat, celule roșii și macrofage reticuloendoteliale. Aproximativ 1–2 g de fier este absorbit din intestin (vezi Fig. 16.8) și circulă legat de transferină. Celulele reticuloendoteliale distrug eritrocitele îmbătrânite și eliberează fierul în circulație pentru a fi apoi depozitat ca feritină în ficat. Ficatul este locul principal de producție al hormonului peptidic hepcidină. Hepcidina blochează eliberarea fierului din eritrocite și macrofage degradând exportatorul de fier transferina. Fe, fier. *(Modificat din Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. N Engl J Med 2012; 366:348–359, cu permisiune.)*

Hemocromatoza ereditară

Hemocromatoza ereditară (HE; vezi, de asemenea, p. 1269) este o boală moștenită caracterizată prin depunerea excesivă de fier în diferite organe, ceea ce duce la fibroză și insuficiența funcțională a organului. Există patru tipuri principale de tulburări moștenite:

- HFE ***tip 1***: gena ***HFE*** (mutația C282Y) este cea mai frecventă și se află pe cromozomul 6
- ***tip 2A***: gena ***HJV*** juvenilă (mutația G320V); ***tip 2B***: gena ***HAMP*** juvenilă (mutația 93delG)
- ***tip 3*** TfR2: gena ***TfR2*** (mutația Y250X)
- ***tip 4*** ferroportina: gena ***SLC40A1*** (mutația V162del).

Tipurile 1, 2 și 3 de hemocromatoză se transmit după modelul autozomal recesiv, iar tipul 4 caracterizat prin exces de ferroportină se transmite autozomal dominant.

HE are o prevalență la caucazieni (homozigoți) de 1 din 400, dar expresie fenotipică foarte variabilă și o frecvență heterozigotă (purtător) de 1 în 10. Este cea mai frecventă tulburare legată de o singură genă la caucazieni.

Etiologie

Între 85% și 90% dintre pacienții cu HE sunt homozigoți pentru Cys 282 Tyr (mutația C282Y): aceasta este *HFE* de tip 1. O a doua mutație (His 63 Asp, H63D), apare la 25% din populație, fiind caracterizată printr-un dezechilibru de înlănțuire genică cu mutatia Cys 282 Tyr.

O altă formă de hemocromatoză (tip 3) apare în sudul Europei și este asociată cu TfR2, un receptor izoform al transferinei. Celelalte tipuri, cele legate de ferroportină (tipul 4) și formele juvenile (2A și 2B), sunt mult mai rare.

Pot fi relevante aporturile alimentare de fier și agenții chelatori (acid ascorbic). Supraîncărcarea cu fier poate fi prezentă la alcoolici; excesul de alcool *per se* nu provoacă HE, deși există un istoric de consum de alcool în exces la 25% dintre pacienți.

Mecanismul agresiunii

Proteina genei *HFE* interacționează cu receptorul 1 al transferinei, care este un mediator pentru absorbția intestinală a fierului (vezi **Fig. 16.8**).

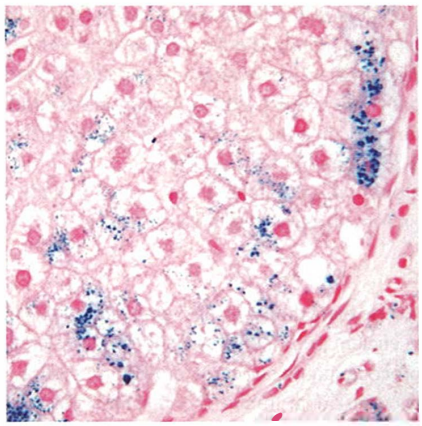


Fig. 34.28 Nodul cirotic în hemocromatoză. Rețineți supraîncărcarea cu fier (albastru) (Perls, 25×).

Fierul este preluat în exces de celulele mucoasei, depășind capacitatea de legare a transferinei.

Hepcidina, o proteină sintetizată în ficat (**Fig. 34.27**), ocupă o poziție centrală în controlul absorbției fierului; nivelul ei crește în stările de deficit de fier și scade odată cu supraîncărcarea cu fier. Mutațiile descrise perturbă expresia hepcidinei, internalizând astfel ferroportina și conducând la o supraîncărcare neinhibată de fier.

Expresia hepatică a genei hepcidinei este scăzută în hemocromatoza HFE, facilitând supraîncărcarea hepatică cu fier. Excesul de fier este astfel preluat treptat de ficat și de alte țesuturi într-o perioadă îndelungată de timp. Pare probabil ca fierul în sine este factorul precipitant al fibrozei hepatice.

Morfopatologie

La pacienții simptomatici, conținutul total de fier din corp este de 20–40 g, comparativ cu 3–4 g la o persoană normală. Conținutul de fier este crescut în special în ficat (**Fig. 34.28**) și pancreas (50–100 de ori față de valoarea normală), dar și în alte organe (ex. glande endocrine, inimă și tegumente).

În cazurile cu hemocromatoză constituită, ficatul prezintă depuneri extensive de fier și fibroză. În stadiile precoce, fierul este depus în hepatocitele periportale (în lizozomii pericanaliculari). Mai târziu, este distribuit larg în toate zonele acinare, epiteliul ductelor biliare, celulele Kupffer și țesutul conjunctiv. Ciroza este o caracteristică tardivă.

Tablou clinic

Cursul bolii depinde de o serie de factori, incluzând genul, aportul alimentar de fier, prezența hepatotoxicelor asociate (în special alcoolul) și genotipurile. Manifestările clinice apar mai frecvent la bărbați; incidența redusă la femei este probabil explicată prin pierderea de sânge fiziologică ciclică și un aport alimentar mai mic de fier. Majoritatea persoanelor afectate se află în deceniul al cincilea. Triada clasică reprezentată de pigmentarea bronzantă a pielii (datorită depunerii melaninei), hepatomegalie și diabet zaharat este întâlnită doar în cazurile de supraîncărcare importantă cu fier.

Hipogonadismul secundar disfuncției hipofizare este cea mai frecventă tulburare endocrină. De asemenea, se constată deficitul și a altor hormoni hipofizari, dar deficitele endocrine simptomatice, cum ar fi pierderea libidoului, sunt foarte rare. Manifestările cardiace, în special insuficiența cardiacă și aritmiile, sunt frecvente, în special la pacienții tineri. Pirofosfatul de calciu se depune asimetric atât în articulațiile mari, cât și în cele mici (condrocalcinoză), ceea ce duce la o artropatie. Relația exactă a condrocalcinozei cu depunerea de fier este incertă.

Complicații

Aproximativ 30% dintre persoanele cu ciroză vor dezvolta carcinom hepatocelular (HCC). HCC a fost descris, însă, foarte rar la pacienții non-cirotici la care s-au putut îndepărta depozitele de fier în exces. Diagnosticul precoce este vital.

Investigații

Homozigoți

- ***Fierul seric*** este crescut (>30 μmol/L) în 90% din cazuri cu o reducere a TIBC și o saturație a transferinei de >45%.
- ***Feritina serică*** este crescută (de obicei >500 μg/L sau 240 nmol/L).
- ***Biochimia hepatică*** este adesea normală, chiar și în prezența cirozei.

Heterozigoți

Heterozigoții pot avea teste biochimice normale sau creșteri ușoare ale saturației transferinei (>45%) sau ale feritinei serice (de obicei >400 μg/L).

Testarea genetică

Dacă explorările legate de fier sunt alterate, se efectuează teste genetice.

Biopsia hepatică

Această manoperă nu este neapărat necesară pentru diagnostic, dar este utilă pentru a stabili dimensiunea lezării țesuturilor, pentru a evalua fierul tisular și pentru a măsura concentrația hepatică de fier (>180 μmol/g greutate uscată a fragmentului de biopsie hepatică indică hemocromatoză).

Gradele ușoare de depunere parenchimatoasă de fier la pacienții cu alte forme de ciroză, în special dacă se datorează alcoolului, pot provoca adesea confuzie cu HE homozigotă adevărată.

Imagistica prin rezonanță magnetică

RMN arată o reducere dramatică a intensității semnalului ficatului și pancreasului, datorită efectului paramagnetic al feritinei și hemosiderinei. O tehnică specială (GRE, gradient recalled echo), puternic ponderată T2, detectează toate supraîncărcările hepatice cu fier relevante din punct de vedere clinic (>60 μmol/g de ficat). În supraîncărcarea secundară cu fier (hemosideroză), care implică celulele reticuloendoteliale, pancreasul este cruțat, ceea ce permite distincția între cele două afecțiuni.

Tratament

Flebotomia cu emisie de sânge

Aceasta prelungește viața și poate ameliora deteriorarea țesuturilor; riscul pentru HCC persistă în continuare dacă ciroza este prezentă. Toți pacienții trebuie să elimine excesul de fier cât mai repede posibil. Acest lucru se obține prin flebotomie cu emisie de sânge de 500 mL efectuată de două ori pe săptămână timp de până la 2 ani: adică 160 de unități cu 250 mg de fier pe unitate, ceea ce este egal cu 40 g fier eliminat. În timpul flebotomiei trebuie monitorizate fierul seric, feritina și volumul eritrocitar mediu VEM (MCV, mean corpuscular volume). Valoarea acestora scade doar atunci când fierul disponibil este epuizat. Pentru a preveni reacumularea fierului, sunt necesare trei sau patru flebotomii pe an. Feritina serică trebuie să rămână în limite normale.

Manifestările bolii se ameliorează sau dispar, cu excepția diabetului, a atrofiei testiculare și a condrocalcinozei. La pacienții diabetici scade adesea necesarul de insulină. Supleerea testosteronului este frecvent utilă.

În cazul puținilor pacienți care nu tolerează emisia de sânge (datorită afecțiunilor cardiace severe sau a anemiei), terapia de chelare cu desferioxamină în perfuzie, atât intermitentă, cât și continuă, a demonstrat rezultate benefice în eliminarea fierului.

Screening

În toate cazurile de HE, toate rudele de gradul întâi din familie trebuie examinate pentru a detecta boala precoce, în stadiul asimptomatic. Analiza mutației *HFE* se realizează în asociere cu măsurarea saturației transferinei și a nivelului feritinei serice.

În populația generală, fierul seric și saturația transferinei sunt cele mai bune și mai puțin costisitoare teste disponibile.

Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară progresivă)

Cuprul alimentar este absorbit în mod normal în stomac și în intestinul subțire proximal. Cuprul absorbit este transportat la ficat legat de albumină; în ficat, este încorporat în apoceruloplasmină, formând ceruloplasmina, o glicoproteină sintetizată în ficat și secretată în sânge. Restul de cupru este excretat prin bilă în materiile fecale.

Boala Wilson este o eroare înnăscută foarte rară a metabolismului cuprului, care are ca rezultat depunerea cuprului în diferite organe, incluzând ficatul, nucleii de la baza creierului și corneea. Este potențial tratabilă și toți pacienții tineri cu boală hepatică trebuie investigați pentru această afecțiune.

Etiologie

Boala Wilson este o afecțiune autozomal recesivă cu un defect molecular la nivelul unei ATPaze transportatoare de cupru codificată de o genă (numită *ATP7B*) situată pe cromozomul 13. Afectează între 1 din 30.000 și 1 din 100.000 de persoane. Au fost identificate peste 300 de mutații, cea mai frecventă fiind His 1069 Gly (H1069Q), prezentă la aproximativ 50% din pacienții caucazieni. Această mutație este rară în India și Asia. Boala Wilson există în toată lumea, în special în țările în care consanguinizarea este frecventă. Există o tulburare atât în încorporarea cuprului în proceruloplasmină, ceea ce determină scăderea nivelului seric al ceruloplasminei, cât și în excreția biliară a cuprului. Scăderea ceruloplasminei serice este prezentă la peste 80% dintre pacienți, dar aceasta nu este alterarea responsabilă pentru depunerile de cupru. Mecanismul precis pentru insuficiența excreției de cupru nu este cunoscut.

Morfopatologie

Histologia hepatică nu este diagnostică și variază de la cea a unei hepatite cronice la ciroză macronodulară. Colorațiile pentru cupru prezintă o distribuție periportală, dar acest lucru nu este concludent pentru diagnosticul final (vezi mai târziu). Nucleii de la baza creierului sunt deteriorați și prezintă cavitație, la nivel renal se constată degenerare tubulară, iar oasele au eroziuni.

Tablou clinic

Copiii se prezintă, de obicei, cu probleme hepatice, în timp ce adulții tineri au mai frecvent manifestări neurologice, cum ar fi tremor, disartrie, mișcări involuntare și, în cele din urmă, demență. Boala hepatică variază de la episoade de hepatită acută, în special la copii (care pot evolua spre insuficiență hepatică acută), până la hepatită cronică sau ciroză.

Semnele tipice sunt cele ale unei boli hepatice cronice asociată cu semnele neurologice ale afectării nucleilor bazali (vezi p. 862). Un semn specific este inelul Kayser–Fleischer, dat de depunerea de cupru în membrana lui Descemet din cornee. Apare ca un pigment brun-verzui la joncțiunea sclerocorneană și necesită adesea examinarea cu lampă cu fantă pentru a putea fi identificat. Poate să lipsească la copiii mici.

Investigații

- ***Cuprul seric (cupremia) și ceruloplasmina*** sunt de obicei scăzute, dar pot fi normale.
- De obicei, ***cuprul urinar (cupruria)*** este crescut la 100–1000 µg în 24 de ore (1,6–16 µmol); valorile normale fiind <40 µg (0,6 µmol).
- ***Biopsia hepatică*** aduce un aport diagnostic, prin măsurarea cantității hepatice de cupru (>250 µg/g greutate uscată), deși niveluri ridicate de cupru hepatic se pot găsi și în colestaza cronică.
- ***Hemoliza și anemia*** pot fi prezente.
- ***Analiza genetică*** este limitată, dar anumiți exoni selectați sunt analizați în funcție de grupurile de populație.

Tratament

- Tratamentul pe toată durata vieții cu ***penicilamină*** în doză de 1–1,5 g zilnic este eficient pentru chelarea cuprului. Dacă tratamentul este început precoce, poate surveni o ameliorare clinică și biochimică. Nivelul de cupru urinar trebuie monitorizat și doza de medicament va fi redusă după 2–3 ani. Reacțiile adverse grave apar în 10% din cazuri și includ erupții cutanate, leucopenie, modificări ale pielii și leziuni renale.
- ***Trientina*** (1,2–1,8 g/zi) și ***acetatul de zinc*** (150 mg/zi) sunt utilizate ca terapie de întreținere și pentru cazuri asimptomatice. Toți frații și copiii pacienților trebuie investigați (analiza mutației *ATP7B* este utilă), iar tratamentul cu zinc se administrează chiar și la asimptomatici, dacă există dovezi pentru acumularea de cupru. Se recomandă o dietă săracă în cupru (se vor exclude ciocolata și arahidele).

Prognostic

Diagnosticul precoce și tratamentul eficient au îmbunătățit perspectivele. Cu toate acestea, afectarea neurologică este permanentă. Insuficiența hepatică acută sau ciroza decompensată trebuie tratată prin transplant hepatic.

Deficitul de alpha$_1$-antitripsină

Un deficit de α1-antitripsină (α1-AT, vezi și p. 956) este uneori asociat cu boală hepatică și emfizem pulmonar (în special la fumători). Făcând parte dintr-o familie de inhibitori de serin protează sau superfamilie serpină, α1-AT este o glicoproteină. Deficitul de α1-AT este o boală genetică, iar 1 din 10 nord-europeni poartă o genă anormală.

α1-AT este o proteină de fază acută de 52 kDa cu 394 aminoacizi, care este sintetizată în ficat și constituie 90% din α1-globulina serică observată în electroforeză. Rolul său principal este de a inhiba enzima proteolitică neutrofil elastaza.

Gena este localizată pe cromozomul 14. Variantele genetice ale α1-AT sunt caracterizate prin mobilitățile lor electroforetice ca medie (M), lentă (S) sau foarte lentă (Z). Genotipul normal este inhibitor de protează MM (PiMM), homozigotul pentru Z este PiZZ, iar heterozigoții sunt PiMZ și PiSZ. Variantele S și Z se datorează înlocuirii acidului glutamic cu un singur aminoacid în pozițiile 264 și, respectiv, 342 ale polipeptidei. Consecința este scăderea sintezei și secreției hepatice a proteinei secundar interacțiunii proteice nespecifice dintre bucla centrală reactivă și foile β pliate specifice structurii proteice secundare (polimerizarea structurii în foaie pliată).

Cum determină toate acestea boala hepatică este incert. Se postulează că eșecul secreției proteinei anormale duce la acumularea acesteia în ficat, ceea ce duce la leziuni hepatice.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților cu boală clinică sunt homozigoți cu un fenotip PiZZ. Unii pot avea manifestări din copilărie, necesitând transplant. Aproximativ 10–15% dintre pacienții adulți vor dezvolta ciroză, de obicei peste vârsta de 50 de ani, iar 75% vor avea probleme respiratorii. Aproximativ 5% dintre pacienți mor din cauza bolii hepatice. Heterozigoții (ex. PiSZ sau PiMZ) pot dezvolta boală hepatică, dar riscul este mic.

Investigații

- α_1-***antritripsina serică*** este scăzută la 10% din valoarea normală în fenotipurile PiZZ și la 60% din normal în varianta S.

Examenul histologic demonstrează prezența în hepatocitele periportale a globulelor rezistente la diastază care conțin α1-AT și sunt (PAS) pozitive la colorația cu acid periodic Schiff. Fibroza și ciroza pot fi prezente.

Tratament

Nu există tratament, în afară de tratamentul complicațiilor bolii hepatice. Pacienții cu decompensare hepatică trebuie evaluați pentru transplant hepatic și ar trebui să înceteze fumatul.

Lecturi suplimentare

Andrews NC. Closing the iron gate. *N Engl J Med* 2012; 366:376–377.
Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:328–343.
European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson disease. *J Hepatol* 2012; 56:671–685.
Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382:1587–1599.
Pietrangelo A. Hereditary haemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139:393–408.
Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377:1600–1609.

BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Această secțiune abordează patologia și manifestările clinice ale bolii hepatice alcoolice. Cantitățile necesare pentru producerea leziunilor hepatice, metabolismul alcoolului și alte efecte clinice ale alcoolului sunt descrise la paginile 1258–1259.

Etanolul este metabolizat în ficat prin două căi, rezultând o creștere a raportului NADH/NAD. Potențialul redox alterat provoacă o sinteză hepatică crescută de acizi grași, cu scăderea oxidării acestora; ambele evenimente duc la acumularea hepatică a acizilor grași, care sunt apoi esterificați în gliceride.

Modificările de oxidare-reducere afectează, de asemenea, metabolismul carbohidraților și proteinelor și sunt cauza necrozei centrolobulare a acinilor hepatici care este tipică pentru leziunile induse de alcool. Eliberarea TNF-α din celulele Kupffer determină eliberarea de specii reactive de oxigen, ducând la rândul lor la leziuni tisulare și fibroză.

Acetaldehida se formează prin oxidarea etanolului, iar efectul său asupra proteinelor hepatice poate reprezenta un factor contributiv în afectarea celulelor hepatice. Mecanismul exact de apariție a hepatitei și cirozei alcoolice nu este cunoscut, dar din moment ce doar 10–20% dintre persoanele care consumă excesiv alcool dezvoltă ciroză, este recunoscută o predispoziție genetică. De asemenea, au fost propuse mecanisme imunologice, cu eliberare de citokine, în special IL-8, cu rol în atragerea neutrofilelor; infiltrarea cu neutrofile este o caracteristică a hepatitei alcoolice.

Alcoolul poate potența efectele toxice ale metaboliților medicamentelor (ex. paracetamol) asupra ficatului, deoarece induce metabolismul microsomal prin intermediul sistemului microsomal de oxidare a etanolului (MEOS, microsomal ethanol oxidizing system; vezi p. 1258).

Morfopatologie

Alcoolul poate produce un spectru larg de boli hepatice, de la steatoză la hepatită și ciroză.

Ficatul gras

Metabolizarea alcoolului produce invariabil grăsimi în ficat (**Fig. 34.29**), în principal în zona 3. Aceste modificări sunt minime la cantități mici de alcool, dar la cantități mai mari hepatocitele devin încărcate cu grăsimi (steatoză). Nu există distrugere de celule hepatice. Grăsimile dispar la oprirea consumului de alcool. Steatoza este, de asemenea, observată în NAFLD (vezi p. 1287).

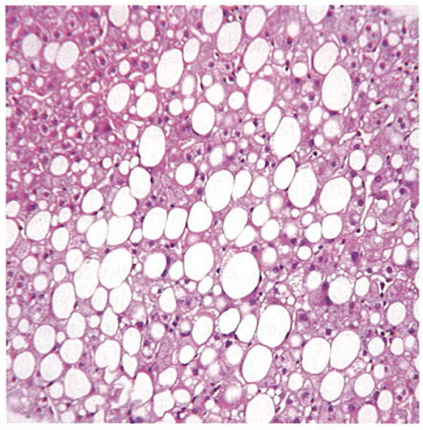


Fig. 34.29 Steatoză hepatică. (Hematoxilină-eozină, 10×.)

În unele cazuri, în jurul venelor hepatice centrolobulare se depune colagen (fibroza perivenulară) și acest proces poate progresa spre ciroză fără a fi precedat de hepatită. Alcoolul afectează în mod direct celulele stelate, transformându-le în miofibroblaste producătoare de colagen (vezi p. 1264).

Hepatita alcoolică

În plus față de încărcarea grasă, există un infiltrat cu leucocite polimorfonucleare și necroză hepatocitară, în principal în zona 3. În hepatocite pot fi observate uneori incluziuni citoplasmatice dense numite corpusculi Mallory; mitocondriile uriașe sunt, de asemenea, caracteristice hepatitei alcoolice. Corpusculii Mallory sunt sugestivi, dar nu specifici pentru leziunile alcoolice, regăsindu-se și în alte boli hepatice, cum ar fi boala Wilson și colangita biliară primitivă. Dacă consumul de alcool continuă, hepatita alcoolică poate progresa spre ciroză.

Ciroza alcoolică

Aceasta este în mod clasic de tip micronodular, dar un model mixt poate fi, de asemenea, întâlnit; pot exista martori de hepatită alcoolică preexistentă.

Tablou clinic

Ficatul gras

De multe ori nu există simptome sau semne. Simptomele abdominale vagi de tip greață, vărsături și diaree se datorează mai degrabă efectelor generale ale alcoolului asupra tractului gastro-intestinal. Poate să apară hepatomegalia, uneori foarte exprimată, împreună cu alte manifestări ale bolilor hepatice cronice.

Hepatita alcoolică

Caracterele clinice variază gradat:

- Pacientul poate avea stare generală bună, cu puține simptome, hepatita fiind evidentă doar la biopsia hepatică, adăugată încărcării grase.
- Pot apărea simptome ușoare până la moderate, ocazional cu icter slab. Semnele clinice includ toate manifestările întâlnite în bolile cronice hepatice. Biochimia hepatică este modificată și diagnosticul se face pe baza histologiei hepatice.
- În cazuri severe, deseori suprapuse cirozei alcoolice, pacientul este evident suferind, cu icter și ascită. Durerea abdominală este frecvent prezentă, iar febra ridicată este asociată necrozei hepatice. La examenul obiectiv se decelează icter, hepatomegalie, uneori

splenomegalie și ascită cu edeme la nivelul gambelor. Semnele bolii cronice hepatice sunt, de asemenea, prezente.

Ciroza alcoolică

Aceasta reprezintă etapa finală a bolii hepatice în urma consumului de alcool. Cu toate acestea, pacienții se pot simți foarte bine, fiind puțin simptomatici. La examenul clinic, însă, se constată de obicei semne de boală hepatică cronică (p. 1263). Diagnosticul este confirmat prin biopsie hepatică.

Pacientul se prezintă de obicei cu una dintre complicațiile cirozei. În multe cazuri, există semne ale dependenței de alcool (vezi p. 790), precum și dovezi ale afectării altor sisteme, cum ar fi polineuropatia.

Investigații

Ficatul gras

Un VEM crescut indică adesea consumul exagerat de alcool. Biochimia hepatică prezintă modificări ușoare cu creșterea nivelului seric al ambelor transaminaze. Nivelul γ-GT este un test util pentru a determina dacă pacientul consumă cronic alcool. În caz de încărcare grasă severă, pot apărea modificări marcate ale tuturor parametrilor biochimici hepatici. Ecografia sau CT-ul, precum și histologia hepatică, vor demonstra infiltrarea grasă. Elastografia (p. 1270) poate fi utilizată pentru a estima gradul de fibroză.

Hepatita alcoolică

Investigațiile indică leucocitoză cu biochimie hepatică semnificativ alterată și creșterea:

- bilirubinei serice
- AST și ALT
- FA serice
- TP.

De asemenea, poate fi evidențiată ***scăderea albuminei serice***. Rareori poate apărea hiperlipemie asociată cu hemoliză (***sindromul Zieve***).

Biopsia hepatică, dacă este necesară, este efectuată pe cale transjugulară din cauza TP prelungit.

Ciroza alcoolică

Investigațiile sunt cele utilizate în general pentru evaluarea cirozelor.

Tratament și prognostic

Tratament general

Toți pacienții trebuie să înceteze consumul de alcool. Delirium tremens (simptom de sevraj) este tratat cu diazepam. Tiamina pe cale intravenoasă trebuie administrată empiric pentru a preveni encefalopatia Wernicke-Korsakoff. Repausul la pat este necesar, alături de o dietă bogată în proteine și suplimente vitaminice. Uneori este necesară nutriția parentală. Pacienții trebuie sfătuiți să participe la programele de dezalcoolizare. Probabilitatea de a se obține abstinența depinde de mulți factori, în special de cei sociali și de familie.

Ficatul gras

Pacientului i se recomandă să înceteze consumul de alcool; încărcarea grasă va dispărea și biochimia hepatică revine de obicei la normal. Cantități mici de alcool pot fi consumate ulterior, atâta timp cât pacienții sunt conștienți de problemele pe care acesta le creează și își pot controla consumul.

Hepatita alcoolică

În cazuri severe, hepatita alcoolică duce la o decompensare acută, iar pacientul necesită internare în spital. Dacă este necesar, nutriția trebuie să fie menținută pe cale enterală și suplimentare de vitamine. Terapia cu steroizi a fost utilizată pe scară largă la pacienții cu un scor al funcției discriminante (discriminant function DF) de peste 32, dar un studiu multicentric din Marea Britanie din 2005, care a inclus peste 1000 de pacienți, a sugerat că nu a existat niciun beneficiu legat de supraviețuire.

i Cadranul 34.23 Scorul Lille pentru hepatită alcoolică

(*Calculator la* http://www.lillemodel.com)
R = 3,19 – (0,101 × vârstă în ani) + (0,147 × albumina la internare în g/L) + (0,0165 × modificarea nivelului de bilirubină din ziua 0 până în ziua 7 în μmol/L) – (0,206 × insuficiența renală [0 dacă este absentă, 1 dacă există][a]) – (0,0065 × bilirubină ziua 0 în μmol/L) – (0,0096 × INR)
Score = EXP (–R) / [1 + EXP (–R)]
Un scor de <0,16 indică o șansă de supraviețuire la 28 de zile de 96%; ≥0.56 indică o șansă de supraviețuire la 28 de zile de 55%.

[a]Creatinina >115 μmol/L.

i Cadranul 34.24 Scorul Glasgow pentru hepatita alcoolică

Scor	1	2	3
Vârstă	<50	>50	
Leucocite (× 10^9/L)	<15	>15	
Uree (nmol/L)	<5	>5	
Bilirubină (μmol/L)	<125	125–250	>250
INR	<1,5	1,5–2,0	>2,0

Prognostic nefavorabil = scor total >9.

INR, raport normalizat international.

Funcția discriminantă (DF)

DF = [4,6 × numărul de secunde care depășește timpul de protrombină de control] + bilirubina serică (mg/dL)

Bilirubina mmol/L ÷ 17 pentru conversia în mg/dL.
Sever = >32.

Răspunsul la terapia cu steroizi poate fi, de asemenea, evaluat prin scorul Lille (> 0,45 indică un răspuns slab la steroizi care, prin urmare, pot fi opriți) și scorul Glasgow (**Cadranele 34.23** și **34.24**). Un scor Glasgow mai mare de 9 indică faptul că steroizii sunt necesari, deoarece la scoruri peste 9, mortalitatea la 28 de zile este de 75%, în timp ce sub 9 este de 50%. Scorul MELD (vezi **Cadranul 34.17**) este de asemenea utilizat, dar nu indică ce categorie de pacienți are nevoie de terapie cu steroizi.

Infecția trebuie exclusă sau tratată concomitent. Trebuie început tratamentul pentru encefalopatie și ascită. De asemenea, trebuie introdusă și profilaxia antifungică.

Pacienții sunt sfătuiți să devină abstinenți pe viață, deoarece aceasta este fără îndoială o afecțiune pre-cirotică. Prognosticul este variabil: în ciuda abstinenței, boala hepatică este progresivă la mulți pacienți, dar oprirea consumului de alcool îmbunătățește semnificativ supraviețuirea. În studiile preliminare, factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor, ex. filgrastim) administrat timp de 5 zile îmbunătățește supraviețuirea la 90 de zile.

În cazurile grave, mortalitatea este de cel puțin 50%; cu un TP de două ori peste valoarea normală, encefalopatie progresivă și leziuni renale acute, mortalitatea se apropie de 90%. Transplantul precoce pentru pacienții cu hepatită alcoolică severă are o rată de supraviețuire de 78%, comparativ cu 32% pentru cei care nu au fost transplantați. Din păcate, mulți reiau consumul de alcool.

Ciroza alcoolică

Tratamentul cirozei este descris la pagina 1290. Din nou, toți pacienții sunt sfătuiți să înceteze pe viață consumul de băuturi alcoolice. Abținerea

de la consumul de băuturi alcoolice duce la o îmbunătățire a prognosticului cu o supraviețuire de 90% la 5 ani, dar dacă consumul continuă, supraviețuirea la 5 ani scade la 60%. În boala avansată (ex. icter, ascită și hematemeză), rata de supraviețuire la 5 ani scade la 35%, majoritatea deceselor apărând în primul an. Transplantul hepatic are ca rezultat o supraviețuire bună; recurența cirozei din cauza reluării consumului de alcool este rară. Pacienții semnează adesea un contract cu clinicienii cu privire la abstinența lor, atât înainte, cât și după transplant.

Pentru a stabili dacă boala hepatică se poate ameliora este obligatorie o perioadă de abstinență, dar transplantul nu trebuie refuzat dacă starea pacientului continuă să se deterioreze. Este recomandată o monitorizare specifică a consumului de alcool.

HCC reprezintă o complicație, în special la bărbați.

Lecturi suplimentare

Thursz MR, Richardson P, Allison M et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372:1619–1628.

SINDROMUL BUDD-CHIARI

În această afecțiune are loc obstrucția fluxului venos de ieșire din ficat din cauza ocluziei venelor (unei vene) hepatice. La o treime din pacienți nu se cunoaște etiologia, dar cauze specifice includ stări de hipercoagulabilitate (ex. hemoglobinuria paroxistică nocturnă, policitemia vera) sau trombofilia (vezi p. 1011), contraceptivele orale și leucemia. Alte cauze includ ocluzia venelor hepatice din cauza sarcoamelor peretelui abdominal posterior, tumorilor renale sau suprarenale, HCC, infecțiilor hepatice (ex. chistul hidatic), malformațiilor (septările) venoase congenitale, radioterapiei sau traumatismelor hepatice.

Tablou clinic

Forma acută se prezintă cu dureri abdominale, grețuri, vărsături, hepatomegalie dureroasă și ascită (o formă fulminantă poate apărea în special la femeile însărcinate). În forma cronică apare hepatomegalie (în special lobul caudat), icter ușor, ascită, reflux hepatojugular negativ și splenomegalie cu hipertensiune portală.

Investigații

Explorările paraclinice arată un conținut ridicat de proteine în lichidul ascitic și histologie hepatică caracteristică, centrizonal (centrolubular) putând fi prezente congestie, hemoragie, fibroză și ciroză. Ecografia, CT sau RMN vor demonstra ocluzia venelor hepatice cu parenchim difuz modificat la administrarea contrastului. Lobul caudat este cruțat datorită caracterului independent al irigării și al drenajului său venos. Poate exista compresiunea venei cave inferioare. Sonografia Doppler pulsat sau în modul Doppler color sunt utile, deoarece pot obiectiva anomalii ale fluxului în venele hepatice. Screeningul pentru trombofilie este obligatoriu. Apar multiple tulburări de coagulare. Tromboza venei porte este prezentă la 2% dintre pacienți.

Diagnostic diferențial

Un tablou clinic similar poate fi produs prin obstrucția venei cave inferioare, prin insuficiență cardiacă dreaptă sau pericardită constrictivă și, în acest context, trebuie efectuate investigații adecvate.

Tratament

În ***situația acută***, poate fi utilă terapia trombolitică. Ascita trebuie tratată, la fel ca și orice altă cauză subiacentă (ex. policitemia). Malformațiile (septările) venoase congenitale trebuie tratate prin radiologie intervențională sau rezolvate chirurgical. TIPS este tratamentul de elecție, deoarece compresia cavei nu împiedică eficacitatea acestuia. Șunturile portocave chirurgicale sunt rezervate celor care nu prezintă îmbunătățire sub acest tratament, cu condiția să nu existe o obstrucție a cavei sau o compresiune severă, în care caz poate fi montat un stent cav. Transplantul de ficat este tratamentul de elecție pentru ***sindromul Budd-Chiari cronic*** și pentru forma fulminantă. Anticoagularea pe viață este obligatorie după TIPS și după transplant.

Prognostic

Prognosticul depinde de etiologie, dar speranța de viață raportată este de 3 ani după apariția primelor simptome. Cu toate acestea, o abordare în trepte a terapiei, așa cum s-a descris anterior, poate duce la o rată de supraviețuire la 5 ani de aproape 85%.

Lecturi suplimentare

Mancuso A. An update on management of Budd-Chiari syndrome. *Ann Hepatol* 2014; 13:323–326.
Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):168–180.

SINDROMUL DE OBSTRUCȚIE SINUSOIDALĂ HEPATICĂ

Sindromul de obstrucție sinusoidală hepatică (SOS, hepatic sinusoidal obstruction syndrome, cunoscut anterior ca boala veno-ocluzivă) se datorează lezării venelor hepatice și se prezintă clinic la fel ca sindromul Budd-Chiari. A fost descris inițial în Jamaica, unde ingestia de alcaloizi pirolizidinici toxici din ceai de tufă (obținut din plante din genul *Senecio, Heliotropium* și *Crotalaria*) a provocat leziuni ale venelor hepatice, dar poate fi întâlnit și în alte părți ale lumii. Apare, de asemenea, ca o complicație a chimioterapiei și a iradierii generale, folosită premergător transplantului alogen de măduvă osoasă. Apariția SOS după transplantul de măduvă are o mortalitate ridicată. Tratamentul este de susținere, cu controlul ascitei și insuficienței hepatocelulare. TIPS a fost utilizat în câteva cazuri. Defibrotid este recomandat pentru utilizare profilactică înainte de transplantul de măduvă osoasă la copiii și adulții cu risc ridicat de SOS (ex. boală hepatică preexistentă sau tratament prealabil cu gemtuzumab ozogamicină).

BOLI FIBROPOLICHISTICE

Aceste boli sunt de obicei moștenite și duc la dezvoltarea chisturilor sau fibrozei în ficat, rinichi și, ocazional, în pancreas și în alte organe.

Boala hepatică polichistică

În ficat pot apărea mai multe chisturi ca parte a bolii polichistice autozomal dominante renale (vezi p. 1405). Aceste chisturi sunt de obicei asimptomatice, dar ocazional provoacă dureri și distensie abdominală. Funcția hepatică este normală, iar complicațiile precum varicele esofagiene sunt foarte rare. Prognosticul este excelent și depinde de boala renală.

Chisturi solitare

Acestea se descoperă de obicei din întâmplare cu ocazia explorărilor imagistice și sunt în marea lor majoritate asimptomatice.

Fibroza hepatică congenitală

În această boală rară arhitectura hepatică este normală, dar există benzi fibroase largi de colagen care se extind din tractele portale. Fibroza hepatică congenitală este adesea o afecțiune autozomal recesivă moștenită, dar poate apărea și sporadic. De obicei se manifestă în copilărie cu hepatosplenomegalie, iar hipertensiunea portală este frecventă. Se poate prezenta și mai târziu în viață, când poate fi greșit diagnosticată ca ciroză.

Pentru confirmarea diagnosticului poate fi necesară o biopsie hepatică. Perspectiva pacienților este bună și boala ar trebui diferențiată de ciroză. Pacienții care sângerează au un prognostic bun după

terapia endoscopică a varicelor (sau a unei anastomoze portocave) datorită funcției hepatice bune.

Dilatarea congenitală a căilor biliare intrahepatice (boala Caroli)

În această boală rară non-familială există dilatații saculare ale canalelor intra sau extrahepatice. Se poate manifesta la orice vârstă (de obicei în copilărie) cu febră, dureri abdominale și episoade recurente de colangită cu septicemie cu gemeni Gram-negativi. Icterul și hipertensiunea portală sunt absente. Diagnosticul se face prin ecografie, colangiografie transhepatică percutană și MRCP. Există un risc crescut de malignitate biliară (colangiocarcinom).

ABCESUL HEPATIC

Abcesul piogen

Abcesele piogene sunt puțin frecvente; pot fi unice sau multiple. Cea mai frecventă cauză era septico-piemia portală cu originea într-un sepsis intraabdominal (ex. apendicită sau perforații), dar în zilele noastre etiologia nu este cunoscută în multe situații. La vârstnici, sepsisul biliar reprezintă o cauză frecventă. Alte cauze includ traumatismele, bacteriemia și extinderea directă, de exemplu, de la un abces perirenal.

Cel mai frecvent microorganism este *E. coli*. *Streptococcus milleri* și germeni anaerobi precum *Bacteroides* sunt, de asemenea, observate frecvent. Alți germeni sunt reprezentați de *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* și *Staphylococcus aureus*. Adesea infecția este mixtă, determinată de mai multe microorganisme.

Tablou clinic

Unii pacienți prezintă stare de rău cu durata de câteva zile sau chiar luni. Alții se pot prezenta cu febră, frisoane, anorexie, vărsături, scădere ponderală și dureri abdominale. La acești pacienți poate apărea o septicemie Gram-negativă cu șoc. La examenul fizic, pot exista numai modificări minime; alternativ, însă, pacientul se poate afla într-o stare toxică, febril și icteric. La astfel de pacienți ficatul este dureros la palpare și mărit în volum; se pot constata frecătură pleurală sau un revărsat pleural la baza hemitoracelui drept.

Investigații

Pacienții sunt adesea investigați pentru „febră de origine necunoscută" și majoritatea investigațiilor pot fi normale.

- ***Bilirubina serică*** este crescută în 25% din cazuri.
- Poate apărea ***anemie normocromă***, de obicei însoțită de leucocitoză cu neutrofilie.
- ***FA, VSH*** și ***PCR*** sunt adesea crescute.
- ***Nivelul seric al vitaminei B_{12}*** este foarte mare, deoarece este depozitată în ficat și ulterior eliberată din acesta.
- ***Culturile din sânge*** sunt pozitive în doar 30% din cazuri.

Imagistică

Ecografia este utilă pentru depistarea abceselor hepatice. Examenul CT poate fi valoros în cazul leziunilor complexe și multiple (**Fig. 34.30**). Radiografia toracică poate pune în evidență ascensionarea hemidiafragmului drept, cu revărsat pleural în cazurile severe. În funcție de vârstă, imagistica colonului poate fi necesară pentru a găsi sursa de infecție.

Tratament

Aspirarea abcesului trebuie efectuată sub control ecografic. Antibioticele ar trebui să acopere inițial atât microorganismele Gram-pozitive, cât și Gram-negative și anaerobe până la identificarea germenului cauzal.

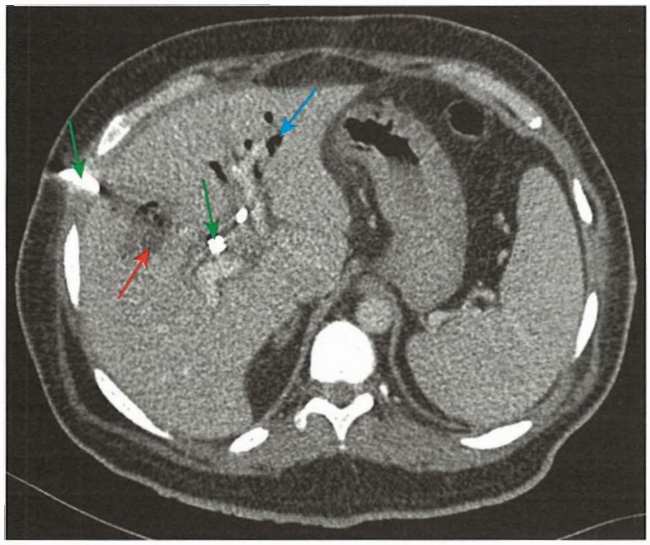


Fig. 34.30 Imagine CT axială care demonstrează o leziune conținând lichid și gaz compatibilă cu un abces hepatic (săgeată roșie). Pacientul are montat un drenaj biliar extern (săgeți verzi) și există gaz în arborele biliar (pneumobilie) (săgeată albastră).

Poate fi necesar un drenaj ecoghidat suplimentar printr-un ac de calibru mare sau printr-un cateter montat percutan sau drenaj chirurgical dacă remisia abcesului este dificilă sau lentă. Orice cauză subiacentă asociată trebuie tratată.

Prognostic

Mortalitatea generală depinde de natura patologiei subiacente, dar a fost redusă la aproximativ 16% prin aspirație și antibioterapie. Un abces unilocular în lobul drept are cel mai bun prognostic. Abcesele multiple dispersate au o mortalitate foarte mare, doar 1 din 5 pacienți supraviețuind.

Abcesul amebian

Acesta poate fi întâlnit pe tot globul și trebuie luat în considerare la pacienții care călătoresc în zone endemice. *Entamoeba histolytica* (vezi p. 571) poate ajunge din intestin în ficat prin sistemul venos portal, ceea ce va duce la inflamație portală cu dezvoltarea mai multor microabcese și, în cele din urmă, la abcese mari simple sau multiple.

Clinic, debutul este de obicei gradual, dar poate fi și brusc. Apare febră, anorexie, scădere din greutate și stare de rău general. De multe ori nu există istoric de dizenterie. La examenul fizic, pacientul arată bolnav, prezintă hepatomegalie dureroasă și semne de revărsat pleural sau de sindrom de condensare la baza hemitoracelui drept. Icterul este neobișnuit.

Investigații

Acestea sunt asemănătoare celor din abcesul piogen, plus:

- ***Testele serologice pentru amoeba*** (ex. hemaglutinare, test de fixare a complementului amoebian, ELISA). Acestea sunt întotdeauna pozitive, în special dacă există simptome intestinale; ele rămân pozitive după vindecarea clinică și, prin urmare, nu indică boala curentă. Cu toate acestea, un test repetat negativ este o dovadă bună împotriva unui abces amebian.
- ***Aspirația diagnostică a lichidului*** care arată ca sosul de anșoa.

Tratament

Se administrează Metronidazol 800 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile. Aspirația este utilizată la pacienții care nu răspund la terapie, la cei cu

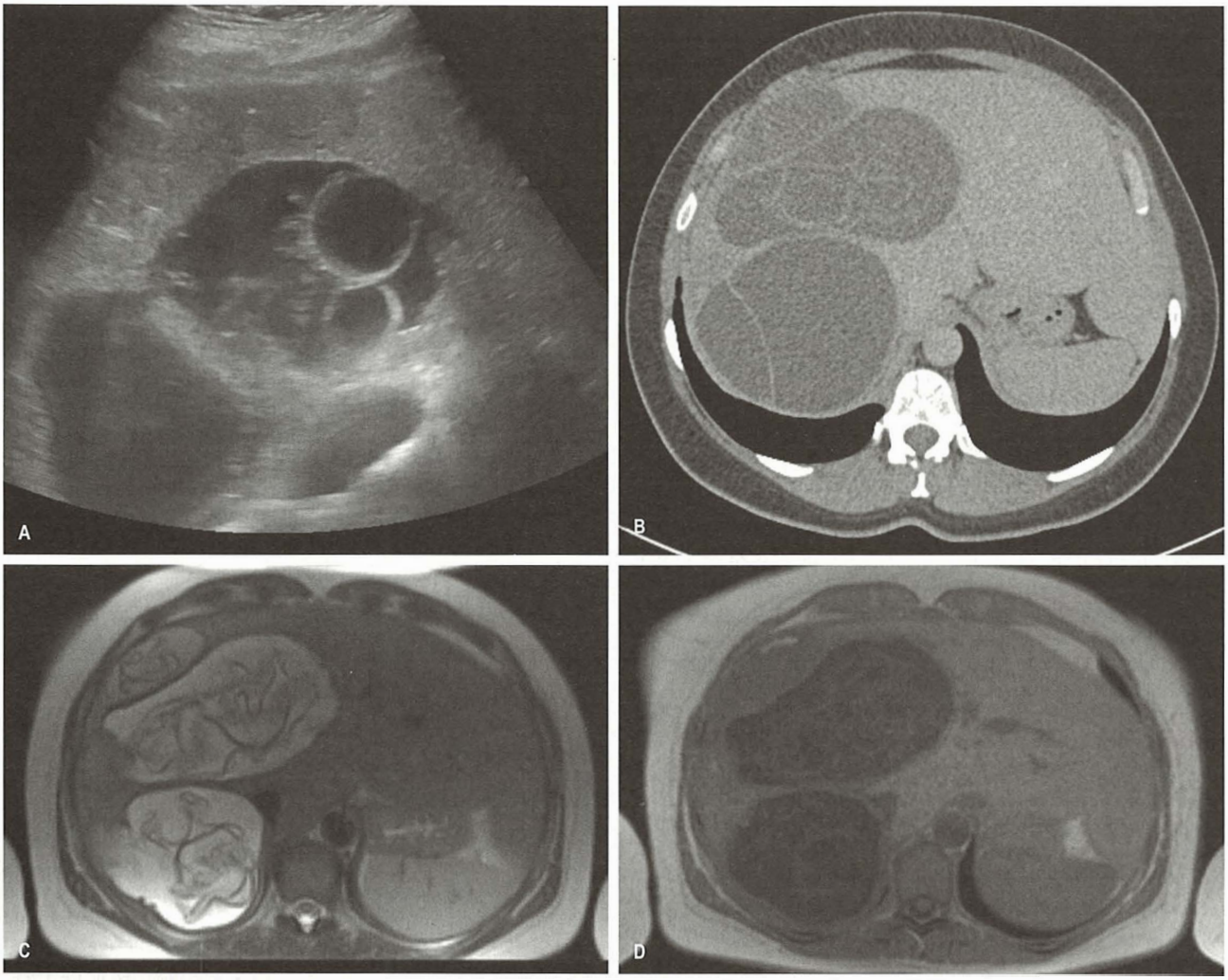


Fig. 34.31 Imagistică multimodală obținute la același pacient ce demonstrează chisturi hidatice care conțin multiple vezicule fiice. (A) Ecografie. (B) CT. (C) RMN secvență T2. (D) RMN secvență T1.

abcese multiple și uneori mari și la cei cu abcese în lobul stâng al ficatului sau cu iminența rupturii.

Complicații

Printre complicații se numără ruptura, suprainfecția și septicemia.

ALTE INFECȚII ALE FICATULUI

Schistosomiaza

Schistosoma mansoni și *S. japonicum* afectează ficatul, dar *S. haematobium* produce numai rareori aceasta (a se vedea, de asemenea, p. 578). În timpul ciclului lor de viață, ouăle ajung în ficat prin sistemul venos port și obstruează ramurile portale, producând granuloame, fibroză și inflamație, dar nu ciroză.

Tablou clinic și explorări

Clinic, există hepatosplenomegalie și hipertensiune portală, care este deosebit de severă în cazurile cu *S. mansoni*. În Egipt există frecvent infecție cronică concomitentă cu virusul hepatitei C.

Investigațiile arată o FA serică crescută; ouăle pot fi găsite în materiile fecale (depozite centrifugate) și în biopsiile rectale și hepatice. Testele cutanate și alte teste imunologice oferă adesea rezultate false și pot fi, de asemenea, pozitive datorită unei infecții anterioare.

Tratament

Tratamentul se face cu praziquantel, însă fibroza persistă, cu un potențial risc de hipertensiune portală, caracteristic presinusoidală din cauza fibrozei portale intense.

Boala hidatică

Chisturile hepatice cauzate de parazitul *Echinococcus granulosus* pot fi simple sau multiple. Ele apar de obicei în partea inferioară a lobului drept. Chistul hidatic este delimitat periferic de un perete alcătuit din trei straturi: un strat exterior derivat de la gazdă numit perichist (reacție a parenchimului hepatic), respectiv membrana parazitară care este alcătuită dintr-un strat intermediar stratificat și un strat germinativ intern ce dă muguri spre interior, din care se vor naște veziculele fiice (a se vedea, de asemenea, p. 581).

Tablou clinic și explorări

Clinic, pacienții pot fi asimptomatici sau poate exista o durere surdă și tumefiere în hipocondrul drept.

Investigațiile arată eozinofilie periferică în 30% din cazuri și, de obicei, un test pozitiv de fixare a complementului hidatic sau de

hemaglutinare (85%). Radiografia abdominală simplă poate obiectiva calcifierea peretelui exterior al chistului. Ecografia și examenul CT identifică chistul și pot pune în evidență veziculele fiice, cu valoare diagnostică, în interiorul chistului părinte (**Fig. 34.31**).

Tratament

Tratamentul medical (ex. albendazol 10 mg/kg, care pătrunde în chisturile mari) determină scăderea volumului chisturilor. Puncția, aspirația, injectarea, reaspirația (PAIR) reprezintă o metodă de tratament folosită încă din anii '80. Aspirația cu ac fin este realizată sub control ecografic cu acoperire chimioterapeutică. Chirurgia poate fi efectuată cu îndepărtarea chistului intact dacă este posibil, după ce în prealabil chistul s-a sterilizat cu alcool, soluție salină sau cetrimidă. Chisturile calcifiate cronice pot fi lăsate pe loc; privitor la tratament, nu există studii clinice metodologic impecabile pentru niciuna dintre terapii.

Complicații și prognostic

Acestea includ ruptura în arborele biliar, în alte organe sau intraperitoneal, cu răspândirea infecției. Prognosticul fără complicații este bun, deși există întotdeauna riscul de ruptură. ***Măsurile preventive*** includ deparazitarea câinilor, împiedicarea animalelor de companie să mănânce carcase infectate, precum și programe de control veterinar.

Echinococcus multilocularis determină echinococcoza alveolară și este aproape exclusiv o boală hepatică, cu o mortalitate ridicată dacă nu este tratată. Diagnosticul precoce permite intervenția chirurgicală radicală și apoi chemosupresie continuă.

Sindromul imunodeficienței dobândite

Ficatul este adesea implicat în SIDA și afectarea sa constituie o cauză semnificativă de morbiditate sau mortalitate. HIV în sine nu este cauza tulburărilor hepatice. Hepatomegalia clinică este frecventă (60% dintre pacienți). Deși se întâmplă mai rar în zonele în care este disponibilă terapia anti-retrovirală (anti-retroviral therapy ART), mai pot fi întâlnite:

- ***Hepatita virală preexistentă/coincidentă.*** Hepatita (VHB, VHC, VHV) progresează mai rapid și reprezintă o cauză principală de deces.
- ***Neoplazii.*** Poate fi observat sarcomul Kaposi și limfoamele non-Hodgkin, respectiv există un risc crescut pentru HCC.
- ***Infecții oportuniste*** (ex. *Mycobacterium tuberculosis, M. avium-intracellulare, Cryptococcus, Candida albicans*, toxoplasmoză).
- ***Hepatotoxicitate medicamentoasă.***
- ***Colangită sclerozantă secundară*** (vezi p. 1444).
- ***Hipertensiune portală non-cirotică.*** Aceasta este asociată cu ART și este mai frecventă la persoanele care s-au aflat sub o imunosupresie profundă și au primit nucleotide din primele generații, cum ar fi didanozina (DDI). Se crede că incidența a scăzut odată cu introducerea precoce a ART și a medicamentelor mai puțin toxice.

Lecturi suplimentare

Joshi D, O'Grady J, Dieterich D et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377:1198–1209.

AFECȚIUNI HEPATICE ÎN SARCINĂ

Vezi pagina 1455.

TUMORILE HEPATICE

Tumorile hepatice secundare

Cele mai frecvente tumori hepatice sunt tumorile secundare (metastatice), tumora primară având sediul în tractul gastrointestinal (teritoriul venei porte), sân sau bronșii. Tumorile hepatice secundare sunt de obicei multiple.

Tablou clinic

Simptomatologia este variabilă, incluzând scădere ponderală, stare de rău general, dureri în abdomenul superior și hepatomegalie, cu sau fără icter.

Investigații

Ecografia este examinarea de primă intenție, urmată de CT sau RMN pentru a certifica metastazele și a identifica tumora primară. FA serică este aproape invariabil crescută.

Tratament

Acesta va depinde de localizarea tumorii primare și de extinderea metastazelor hepatice. Cele mai bune rezultate sunt obținute în cancerul colorectal cu numai câteva metastaze hepatice. Dacă tumora primară este îndepărtată și se face rezecție hepatică ca terapie a metastazelor, sunt posibile procente de supraviețuire rezonabile. Chimioterapia este utilizată în special în cazul cancerului de sân. Ablația cu radiofrecvență a metastazelor este o alternativă la chirurgie. Terapia termică și crioterapia sunt de asemenea utilizate.

Tumorile maligne primitive

Tumorile hepatice primitive pot fi benigne sau maligne, dar cele mai frecvente sunt cele maligne.

Carcinomul hepatocelular

Carcinomul hepatocelular (HCC) este al cincilea cel mai frecvent cancer la nivel mondial.

Etiologie

Purtătorii de VHB și VHC au un risc extrem de ridicat de a dezvolta HCC. În zonele în care predomină VHB, 90% dintre pacienții cu acest cancer sunt pozitivi pentru VHB. Ciroza este prezentă la aproximativ 80% dintre aceste persoane. Dezvoltarea HCC este legată de integrarea ADN-ului VHB în genomul hepatocitului gazdei (vezi p. 1278) și de gradul de replicare virală (>10.000 copii/mL). Riscul de HCC în hepatita virală C este mai mare decât în VHB (și chiar mai mare decât în coinfecția HBV + VHC), în pofida absenței integrării virale. Spre deosebire de infecția cu VHB, când apare HCC, în infecția VHC ciroza este întotdeauna prezentă. Cancerul hepatic primitiv este, de asemenea, asociat cu alte forme de ciroză, cum ar fi ciroza alcoolică, ciroza din NAFLD și din hemocromatoză. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile. Alți factori etiologici sunt aflatoxina (un metabolit – o micotoxină produsă de un mucegai) și steroizii androgeni, existând de asemenea o asociere slabă cu pilula contraceptivă.

Morfopatologie

Tumora este fie unică, fie apare ca mai mulți noduli răspândiți în ficat (HCC multicentric). Histologic, este formată din celule asemănătoare cu hepatocitele. Poate da metastaze prin venele hepatice sau vena portă în ganglionii limfatici, oase și plămâni.

Tablou clinic

Caracterele clinice includ scăderea ponderală, anorexia, febra, durerea în hipocondrul drept și ascita. Apariția și dezvoltarea rapidă a acestor simptome la un pacient cirotic este sugestivă pentru HCC. La examenul fizic se poate palpa un ficat mărit, neregulat și sensibil. Datorită practicii actuale de supraveghere, HCC se decelează tot mai frecvent la pacienți cu ciroză asimptomatici sau cu simptomatologie minimă.

Investigații

- Biochimie hepatică de rutină, hemogramă, creatinină serică și electroliți.

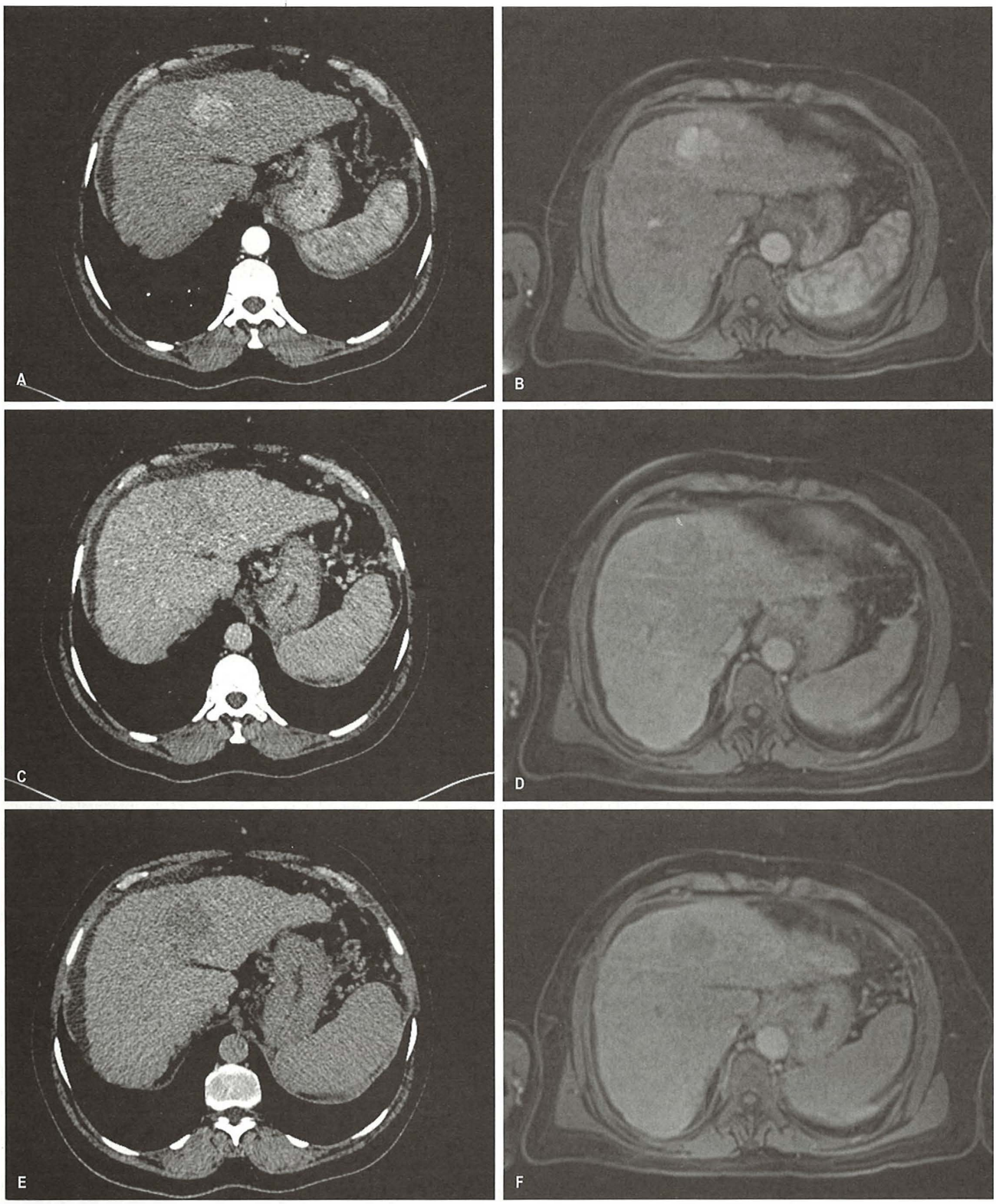


Fig. 34.32 Carcinom hepatocelular (HCC). Sunt prezentate două cazuri de HCC pe CT (**A–C**) cu contrast multifazic și, respectiv, RMN (**D–F**). În mod caracteristic, HCC prezintă hipervascularizație în faza arterială (A, D) și spălare („wash-out") în fazele imagistice întârziate. În ambele cazuri, există un wash-out vag în faza venoasă portală (B, E), cu un wash-out mai bine definit pe imagistica de fază întârziată (C, F).

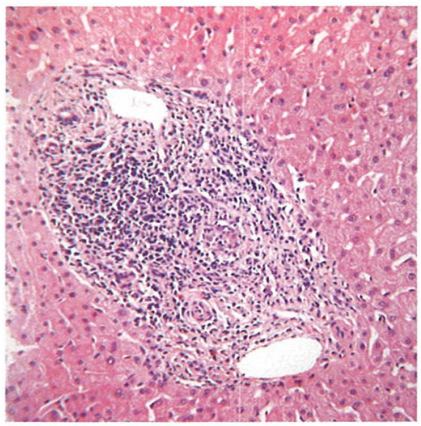


Fig. 34.33 Carcinom hepatocelular (HCC). (Hematoxilină-eozină, 25×.)

- α-***fetoproteina serică*** poate fi crescută, dar este normală la cel puțin o treime din pacienți.
- ***Ultrasonografia*** constată leziuni parenchimatoase focale în 90% din cazuri.
- ***CT cu contrast*** (**Fig. 34.32**) identifică HCC, dar pentru leziuni mai mici de 1 cm diagnosticul este greu de confirmat. O examinare ***RMN*** poate ajuta la caracterizarea în plus a leziunilor.
- ***Biopsia tumorală*** (**Fig. 34.33**), în special sub ghidaj ecografic, este folosită acum mai rar pentru diagnostic, deoarece tehnicile imagistice cu contrast sunt în măsură să pună în evidență modificări caracteristice (hipervascularizația arterială a nodulului și „washout" rapid în faza venoasă portală) și deoarece există riscul de diseminare tumorală pe traiectul de biopsie.

Tratament și prognostic

Vezi pagina 126.

Profilaxia

Infecția persistentă cu VHB, dobândită de obicei prin transmitere perinatală, este un factor de risc major pentru HCC în multe părți ale lumii, cum ar fi Asia de Sud-Est. Vaccinarea populațională largă împotriva VHB este în prezent o practică curentă și aceasta a redus incidența anuală a HCC în Taiwan.

Colangiocarcinomul

Incidența colangiocarcinoamelor este în creștere; ele pot fi extrahepatice (vezi p. 1322) sau intrahepatice (vezi p. 126). Adenocarcinoamele intrahepatice provenite din epiteliul ductelor biliare reprezintă aproximativ 10% din tumorile primitive ale ficatului și ale arborelui biliar. Nu sunt asociate cu ciroza sau hepatita B. În Orientul Îndepărtat, aceste tumori pot fi asociate cu infestarea cu *Clonorchis sinensis* sau *Opisthorchis viverrini*. Manifestările clinice sunt similare cu cele ale HCC, cu excepția faptului că icterul este mai frecvent în tumorile hilare, iar colangita se întâlnește mai des. Există o asociere crescută cu bolile inflamatorii intestinale și colangita sclerozantă primitivă (vezi p. 1299).

Rezecția chirurgicală este rareori posibilă și, de obicei, pacienții decedează în termen de 6 luni. Transplantul este contraindicat, în afara anumitor protocoale specializate.

Tumorile benigne

Cea mai frecventă tumoră benignă este ***hemangiomul***. De obicei este mic și unic, dar poate fi multiplu și mare. Hemangioamele se descoperă de obicei incidental la examenul ecografic, CT sau RMN și au aspecte caracteristice. Nu necesită tratament.

Adenoamele hepatice sunt asociate cu contraceptivele orale. Se pot prezenta cu dureri abdominale sau sângerare intraperitoneală. Rezecția este necesară numai pentru pacienții simptomatici, cei cu tumori cu diametrul mai mare de 5 cm și în cazul femeilor la care întreruperea contracepției orale nu are ca rezultat micșorarea tumorii. Caracteristicile imunohistochimice sunt utile pentru indicarea potențialului malign, care este mult mai frecvent la bărbați.

Lecturi suplimentare

Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450–1462.
Forner A, Llovet JM, Bruix J et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245–1255.

AFECȚIUNI DIVERSE ALE FICATULUI

Sindroame de leziune mitocondrială hepatică

Aceste sindroame, în care există leziuni mitocondriale cu inhibarea β-oxidării acizilor grași, pot fi clasificate în funcție de următoarele cauze:

- ***Genetice***, cu anomalii care includ deficitul de acil-coenzimă A dehidrogenază cu lanț mediu, ceea ce duce la microsteatoză.
- ***Toxinele*** care duc la insuficiență hepatică, incluzând aflatoxina și cerulida (produse de *Bacillus cereus*); aceasta din urmă provoacă intoxicații alimentare (vezi p. 542).
- ***Medicamentele*** (ex. tetraciclină, acid valproic și inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază), care pot produce o microsteatoză fatală.
- ***Idiopatice***, cel mai cunoscut fiind ficatul gras (steatoza acută) din sarcină (vezi p. 1455) și sindromul Reye. Acesta din urmă, cauzat de inhibarea β-oxidării și de decuplarea fosforilării oxidative în mitocondrii, duce la copii la o encefalopatie acută și la infiltrarea grasă microveziculară difuză a ficatului. Ingestia de aspirină și infecțiile virale au fost implicate ca agenți precipitanți. Mortalitatea este de aproximativ 50%, de obicei din cauza edemului cerebral.

Ductopenia adultă idiopatică

Această afecțiune inexplicabilă se caracterizează prin prurit și icter colestatic. Histologia ficatului arată o scădere a numărului canalelor biliare intrahepatice în cel puțin 50% din spațiile porte, cu manifestări de colestază și fibroză marcată sau ciroză. În majoritatea cazurilor boala este progresivă, iar singurul tratament este transplantul hepatic.

Ciroza copilului indian

Această afecțiune care survine numai la copii este observată în subcontinentul indian. Nu se cunoaște cauza. În cele din urmă, se dezvoltă o ciroză micronodulară cu exces de cupru în ficat.

Porfiriile hepatice

Acestea sunt tratate la pagina 755.

Fibroza chistică

Fibroza chistică (vezi de asemenea p. 983) afectează în principal plămânul și pancreasul, dar pacienții pot dezvolta ficat gras, colestază și ciroză. Etiologia interesării ficatului este neclară.

Boala celiacă (enteropatia glutenică)

Testele biochimice hepatice alterate sunt frecvente în boala celiacă (vezi și p. 1190) și revin la normal în urma dietei fără gluten. În practică, dacă nu se găsesc cauze hepatice la investigarea modificărilor biochimiei hepatice, se indică efectuarea unui test pentru decelarea anticorpilor antitransglutaminază tisulară.

MEDICAMENTELE ȘI FICATUL

Metabolizarea medicamentelor

Ficatul este locul principal al metabolizării medicamentelor. Medicamentele sunt transformate din substanțe liposolubile în substanțe solubile în apă, care pot fi excretate în urină sau bilă. Acest metabolism al medicamentelor este mediat de un grup de enzime cu funcții mixte (vezi p. 253).

Hepatotoxicitatea medicamentoasă

Multe medicamente pot afecta funcția hepatică. Când se constată teste biochimice hepatice alterate, medicamentele ar trebui să fie considerate întotdeauna drept cauză posibilă, în special atunci când au fost excluse alte cauze. Lezarea ficatului cauzată de medicamente (leziunea hepatică indusă de medicamente, drug-induced liver injury, DILI) este de obicei clasificată ca fiind fie previzibilă (sau legată de doză), fie neprevăzută (nelegată de doză) (vezi **Cadranul 12.9**). Oricum, există o suprapunere considerabilă și cel puțin ***șase mecanisme*** pot fi implicate în producerea leziunilor hepatice:

1. perturbarea homeostazei calciului intracelular
2. perturbarea mecanismelor de transport canalicular biliar
3. formarea de aducte nefuncționale (enzimă-medicament), care pot duce apoi la
4. prezentarea pe suprafața hepatocitului ca noi imunogene (atacate de celulele T)
5. inducerea apoptozei
6. inhibarea funcției mitocondriale, care împiedică metabolizarea acizilor grași și acumularea atât a lactatului, cât și a speciilor reactive de oxigen.

Mecanismul predominant sau combinația de mecanisme determină tipul de leziuni hepatice: tip hepatitic, colestatic sau imunologic (erupții cutanate, febră și artralgie, adică sindromul bolii serice). Eozinofilia, complexele imune circulante și anticorpii sunt detectate ocazional.

Atunci când este ingerată o cantitate mică de medicament hepatotoxic al cărui efect este dependent de doză (ex. paracetamol), o mare parte din acesta este supusă conjugării cu glucuronid și sulfat, în timp ce restul este metabolizat de enzime microsomale pentru a produce derivați toxici imediat detoxifiați prin conjugarea cu glutation. Dacă sunt ingerate doze mai mari, calea anterior prezentată devine saturată și derivatul toxic este produs cu o viteză mai rapidă. Odată ce glutationul hepatic este epuizat, se acumulează cantități mari de metabolit toxic și astfel se declanșează procesul lezional (vezi p. 265).

Totuși, „predictibilitatea" medicamentelor care produc alterări hepatice poate fi afectată de evenimente metabolice anterioare ingestiei lor. De exemplu, potatorii cronici pot deveni mai susceptibili pentru afectarea ficatului din cauza efectelor de inducție enzimatică ale alcoolului sau pacienții bolnavi sau cu inaniție pot deveni susceptibili din cauza depleției glutationului hepatic produsă de înfometare. Mulți alți factori, cum ar fi efecte de mediu sau genetice, pot fi implicați în determinarea „susceptibilității" anumitor pacienți la anumite medicamente.

Incidența hepatotoxicității medicamentoase este de 14 la 100.000 cu o mortalitate de 6%. Este cea mai frecventă cauză de insuficiență hepatică acută în SUA. În aceste cazuri se poate recurge la transplantul de ficat.

Leziunile hepatice

Tipul leziunilor produse de diverse medicamente este prezentat în **Cadranul 34.25**. Majoritatea reacțiilor apar în termen de 3 luni de la introducerea medicamentului. Monitorizarea biochimiei hepatice la pacienții cu tratament de lungă durată, cum ar fi terapia tuberculostatică, este obligatorie. Dacă un medicament este suspectat a provoca leziuni hepatice, acesta trebuie oprit imediat. Biopsia hepatică este puțin utilă în

Cadranul 34.25 Leziunile hepatice produse de anumite medicamente

Tipul de leziune/ afectare hepatică	Medicamente	
Necroza zonei 3	Tetraclorura de carbon Ciupercile *Amanita* Paracetamol	Salicilați Piroxicam Cocaina
Necroza zonei 1	Sulfatul feros	
Steatoză microveziculară	Valproatul de sodiu	Tetraciclinele
Steatohepatită	Amiodarona Estrogenii sintetici	Nifedipina
Fibroză	Methotrexat Alți agenți citotoxici Arsenic	Vitamina A Retinoizii
Vasculară		
Dilatație sinusoidală	Medicația contraceptivă	Steroizii anabolizanți
Pelioză hepatică	Azatioprina Contraceptivele orale	Steroizii anabolizanți, ex. danazol
Veno-ocluzivă	Alcaloizii de pirolizidină (*Senecio* în ceaiul de tufă)	Citotoxice – ciclofosfamida
Hepatită acută	Izoniazida Rifampicina Methildopa Atenolol Enalapril Verapamil Ketoconazol	Medicamente citotoxice Clonazepam Disulfiram Niacin Anestezicele lichide volatile ex. halotan Infliximab
Hepatită cronică	Metildopa Nitrofurantoin	Fenofibrat Izoniazida
Hipersensibilizare generală	Sulfonamide, ex. Sulfasalazina Co-trimoxazol Fansidar Penicilline, ex. Flucloxacilina Ampicilina Amoxicilina Co-amoxiclav AINS, ex. Salicilați Diclofenac	Allopurinol Antitiroidiene, ex. Propiltiouracil Carbimazol Chinine, ex. chinidina Diltiazem Anticonvulsivante, ex. fenitoin
Colestază canaliculară	Hormonii sexuali Ciclosporina Clorpromazina Haloperidol Eritromicina Flucloxacilina	Fucidina Cimetidina/ranitidina Nitrofurantoin Imipramina Azatioprina Hipoglicemiante orale
Sludge biliar	Ceftriaxona	
Colangită sclerozantă	Administrarea arterială hepatică de 5-fluorouracil	
Tumori hepatice	Comprimate cu conținut crescut de hormoni – anticoncepționale (adenoame hepatice)	
Carcinom hepatocelular	Medicamente contraceptive	Danazol
Hiperplazie nodulară focală	Azatioprina	Anumite terapii antiretrovirale

AINS, medicamente antiinflamatorii non-steroidiene. *Notă:* Medicamentele anti-HIV, ex. Maraviroc, pot fi cauza disfuncție hepatică.

confirmarea diagnosticului dar, uneori, histologic se poate observa eozinofilie hepatică sau granuloame. Testul de provocare cu scop diagnostic utilizând doze subterapeutice de medicament este uneori necesar pentru confirmarea diagnosticului, după ce biochimia hepatică a revenit la normal.

Medicamente individuale

Paracetamolul

În doze mari, paracetamolul produce necroza celulelor hepatice (vezi anterior). Metabolitul toxic se leagă ireversibil de membranele celulare. Supradozajul este prezentat la pagina 265.

Compușii steroizi

Colestaza este cauzată de estrogenii naturali și sintetici, precum și de metiltestosteron. Acești agenți interferează cu fluxul biliar canalicular prin blocarea MRP2 și MDR3 (vezi **Fig. 34.5**) și provoacă o colestază pură.

Colestaza la contraceptive orale este rară datorită dozajului scăzut utilizat în prezent. Cu toate acestea, pilula contraceptivă este asociată cu o incidență crescută a calculilor biliari, adenoamelor hepatice (mai rar, HCC), sindromului Budd-Chiari și a peliozei hepatice. Această din urmă afecțiune, care apare și sub steroizii anabolizanți, constă în dilatarea sinusoidelor hepatice care vor forma lacuri de sânge.

Fenotiazine

Fenotiazinele (ex. clorpromazina) pot produce un tablou colestatic datorită unei reacții de hipersensibilizare. Aceasta apare la 1% dintre pacienți, de obicei într-un interval de 4 săptămâni de la începerea administrării medicamentului. În mod caracteristic, se asociază febră și eozinofilie. Manifestările sunt reversibile după oprirea medicamentului.

Tuberculostatice

Izoniazida duce la creșterea aminotransferazelor la 10–20% dintre pacienți. Necroza hepatică cu icter apare într-un procent mai mic. Hepatotoxicitatea izoniazidei este legată de metaboliții săi și depinde de status-ul (tipul) de acetilator. Rifampicina produce hepatită, de obicei în termen de 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu acest medicament, în special la pacienții care se află sub doze mari. Pirazinamida produce teste biochimice hepatice alterate și, mai rar, necroza celulelor hepatice.

Amiodarona

Aceasta duce histologic la steatohepatită și la insuficiență hepatică dacă medicamentul nu este oprit la timp.

Valproatul de sodiu

Acesta provoacă leziuni mitocondriale cu steatoză microveziculară. Ca antidot se poate utiliza carnitina pe cale intravenoasă.

Prescrierea medicamentelor pentru pacienții cu boală hepatică

Metabolizarea medicamentelor este afectată în bolile hepatice severe (cu icter și ascită), deoarece eliminarea multora depinde de fluxul de sânge hepatic și de integritatea hepatocitelor. Prin urmare, în general, efectul medicamentelor este prelungit de o afecțiune hepatică și, de asemenea, de colestază. Acest lucru este accentuat de șuntarea portosistemică, care reduce extracția medicamentelor la primul pasaj hepatic. În cazul hipoproteinemiei, există o scădere a legării de proteine a unor medicamente, bilirubina competiționând cu multe dintre acestea pentru site-urile de legare ale albuminei serice. La pacienții cu encefalopatie portosistemică trebuie să se acorde atenție la prescrierea medicamentelor cu acțiune deprimantă centrală, cum ar fi narcoticele de tipul codeinei și anxioliticelor. Alte medicamente care trebuie evitate în ciroză includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA, care provoacă insuficiență hepatorenală) și AINS (care pot provoca sângerare).

Lecturi suplimentare

Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:3–13.
Hoofnagel JH, Bjornesson E. Drug induced liver injury. N Engl J Med 2019;381;264-273

Bibliografie

Ryder SD, Chapman RW (eds). Liver disorders: Parts 1 and 2. *Medicine* 2011; 39:507–634.
Williams R, Aspinall R, Bellis M et al. Addressing liver disease in the UK. *Lancet* 2014; 384:1953–1997.

35 Afecțiunile tractului biliar și ale pancreasului

Christopher Wadsworth

Colecistul și căile biliare **1313**
Căile biliare 1314
Calculii biliari 1314
Colica biliară 1316
Colecistita acută 1316
Litiaza căii biliare principale 1318
Alte afecțiuni ale tractului biliar 1320
Tumorile căilor biliare 1322
Pancreasul **1323**
Pancreatita acută 1326
Pancreatita cronică 1329
Cancerul pancreatic 1332
Tumorile neuroendocrine pancreatice 1336

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

În țările dezvoltate până la 15% din populația adultă are calculii biliari, aceștia fiind principala cauză a bolilor hepatobiliare. Deși sunt asimptomatici în multe cazuri, complicațiile acestora, pancreatita acută și colangita ascendentă sunt patologii grave cu mortalitate semnificativă. Cancerul de pancreas și de veziculă biliară apar rar și de obicei în stadii tardive.

Pacienții cu boli ale căilor biliare și pancreasului pot fi îngrijiți atât de către gastroenterologi cât și de către hepatologi, în funcție de serviciile locale, prin ambulatoriului de specialitate sau în timpul spitalizării. Centrele specializate dotate cu servicii de chirurgie hepatobiliară, radiologie și endoscopie sunt rezervate patologiilor complexe. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography) și ecoendoscopia (EUS, endoscopic ultrasound) sunt proceduri esențiale prin intermediul cărora se pot realiza o gamă largă de intervenții precum extracția calculilor biliari, plasarea de stenturi și biopsia directă a leziunilor.

Aptitudinile principale necesare în acest domeniu sunt:

- gestionarea patologiilor de urgență precum colangita ascendentă și pancreatita acuta
- depistarea precoce a cancerului pancreatic și a colangiocarcinomului.

Oportunitățile de învățare a patologiei tractului biliar și a pancreasului includ anamneza și examinarea clinică a pacienților cu aceste afecțiuni (în cadrul secțiilor de chirurgie generală sau gastroenterologie), asistarea la ERCP și EUS și înțelegerea strategiilor de tratament implementate. Participarea în cadrul secțiilor de chirurgie specializată în bolile sistemului gastrointestinal superior și în gărzi de urgențe chirurgicale și asistarea la unele intervenții precum colecistectomia laparoscopică și la întâlnirile multidisciplinare pot fi de asemenea utile.

INTRODUCERE

Afecțiunile pancreatice și biliare constituie o povară majoră în sistemul de sănătate mondial. În țările vestice, pancreatita acută și litiaza biliară reprezintă cele mai frecvente urgențe gastrointestinale care necesită spitalizare. Tumorile pancreatice și ale căilor biliare reprezintă adesea o provocare diagnostică, au un prognostic rezervat, iar incidența lor este în continuă creștere.

Pacienții cu durere localizată în etajul abdominal superior (acută sau cronică), colestază (însoțită sau nu de durere) sau care prezintă scădere ponderală cu debut insidios se adresează de obicei centrelor de asistență medicală primară sau secundară. Aceste simptome pot indica prezența unei afecțiuni subiacente de o gravitate majoră și necesită îndrumarea pacientului pentru investigații imediate.

Principalele abilități necesare în gestionarea afecțiunilor biliopancreatice sunt:

- identificarea paternului modificărilor enzimelor hepatice, inclusiv a enzimelor de colestază
- tratamentul sepsisului sever care poate apărea ca o complicație a afecțiunilor biliare
- selectarea unei metode imagistice adecvate de explorare a durerii localizate în etajul abdominal superior
- identificarea și tratarea deficiențele nutriționale în cazul pacienților cu pancreatită acută sau cronică
- depistarea pacienților cu diabet zaharat datorat pancreatitei și instituirea tratamentului (vezi **Cadranul 23.4**).

Tratamentul afecțiunilor biliopancreatice impune utilizarea adecvată a

- antibioticelor în tratamentul sepsisului biliar
- suplimentelor de enzime pancreatice
- suplimentelor cu vitamine liposolubile (vitaminele A, D, K)
- inhibitorilor de pompă de protoni în scopul îmbunătățirii funcției exocrine a pancreasului
- medicamentelor chimioterapice în terapia adenocarcinomului pancreatic.

Ecografia abdominală, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanța magnetică nucleară (RMN) oferă imagini de înaltă rezoluție ale căilor biliare și pancreasului. Utilizarea pe scară largă a acestor metode imagistice a dus la creșterea acurateții diagnostice, dar în același timp a determinat și o creștere a numărului leziunilor descoperite întâmplător, asimptomatice, de mici dimensiuni, în mod special a celor localizate la nivelul pancreasului.

Progresele tehnologice în EUS au îmbunătățit diagnosticul endoscopic al afecțiunilor biliopancreatice și au permis reintroducerea colangioscopiei endoscopice retrograde ca metodă de explorare directă a căilor biliare. Endoscopia intervențională și chirurgia laparoscopică sunt la momentul actual larg disponibile și permit o abordare terapeutică minim invazivă a litiazei biliare, rezecția și paliația cancerului biliopancreatic.

COLECISTUL ȘI CĂILE BILIARE

Anatomia și funcțiile sistemului biliar precum și modul de formare a bilei au fost prezentate la paginile 1265 și 1266.

SISTEMUL BILIAR

Canaliculele biliare alcătuiesc o rețea printre hepatocite. Acestea fuzionează și formează canaliculele intralobulare cu pereți subțiri, care converg spre canaliculele interlobulare de la nivelul spațiilor porte. În final, acestea se adună în cele două ducte hepatice, drept și stâng care se unesc la nivelul hilului hepatic și formează canalul hepatic comun. Canalul cistic face legătura între vezicula biliară și canalul hepatic comun. Vezicula biliară este situată pe fața inferioară a lobului drept hepatic și are rol în stocarea și concentrarea bilei; capacitate sa este de 50 mL. Coledocul (calea biliară prinicipală, comună) se formează la joncțiunea dintre canalul cistic și canalul hepatic comun, are diametrul de maxim 8 mm, trece prin capul pancreatic și se strâmtează în porțiunea terminală pentru a trece în duoden. Coledocul împreună cu ductul pancreatic se deschid în cea de-a doua porțiune a duodenului, cel mai frecvent printr-un canal comun, la nivelul ampulei Vater care conține sfincterul muscular Oddi. Acesta se contractă ritmic și previne pătrunderea bilei în duoden prin menținerea unei presiuni mai mari comparativ cu cea din vezicula biliară în perioadele interdigestive.

Litiaza biliară

Litiaza biliară reprezintă o cauză majoră de morbiditate, cu un impact important asupra sistemului de sănătate, în mod special în țările din Vest. Afecțiunea poate surveni la orice vârstă, însă este rară în primele trei decade de viață. Prevalența sa este puternic influențată de vârstă și sex. Există o creștere progresivă a litiazei biliare cu vârsta, iar prevalența este de 2–3 ori mai mare la femei decât la bărbați, deși această diferență este mai puțin evidentă în decada a 6-a și a 7-a de viață. La această vârsta prevalența este de 20–30%. Odată cu creșterea speranței de viață, a crescut și numărul formelor clinice simptomatice. Exista diferențe rasiale considerabile, calculii biliari fiind mai frecvenți în Scandinavia, America de Sud și la nativii din America de Nord comparativ cu țările din Asia și Africa. Diferențele rasiale ar putea reflecta atât factorii genetici cât și cei alimentari. Unele dintre aceste diferențe au fost șterse prin adoptarea în țările cu economie în curs de dezvoltare a dietei bogate în colesterol din țările vestice.

Patogeneză

Tipuri de calculi biliari

Majoritatea calculilor biliari sunt de 2 tipuri: calculi colesterolici (conțin >50% sterol) și, mai puțin frecvenți, calculi pigmentari compuși predominant din bilirubinat de calciu sau din complexe asemănătore polimerilor cu calciu, cupru și colesterol.

Calculii colesterolici

În țările din Vest, calculii colesterolici reprezintă 85% din totalitatea calculilor biliari. Formarea acestora este o consecință a precipitării colesterolului în bila de la nivelul veziculei biliare. Acest proces este dependent de 3 factori:

- suprasaturarea în colesterol a bilei
- factori ce favorizează procesul de cristalizare în bilă
- motilitatea veziculei biliare.

Colesterolul provine în mare parte din captarea hepatică din surse alimentare. Cu toate acestea, biosinteza hepatică este responsabilă de 20% din totalitatea colesterolului. Limitarea ratei de sinteză a colesterolului se face la nivelul HMG-CoA (β-hydroxy-βmethyl glutaryl CoA) reductaza, care catalizează primul pas și anume conversia acetatului la mevalonat.

- Colesterolul sintetizat este secretat împreună cu fosfolipidele sub formă de vezicule unilamelare în canaliculele biliare.
- Colesterolul va cristaliza în calculi biliari doar în condițiile suprasaturării în colesterol a bilei raportat la conținutul de săruri biliare și fosfolipide. Acesta poate apare ca și consecință a secreției excesive de colesterol în bilă, datorată creșterii activității HMG-CoA;
- Secreția crescută de colesterol în bilă a fost asociată și cu insulinorezistența și cu sindromul metabolic (vezi p. 1250);
- La subiecții cu calculi biliari, o dietă bogată în colesterol determină creșterea secreției de colesterol în bilă și scăderea sintezei sărurilor biliare și prin urmare a *pool*-ului de săruri biliare, aspect care nu a fost observat în grupul control.

Aceaste constatări au sugerat că o absorbție intestinală crescută a sterolului ar putea juca un rol în patogeneza calculilor biliari. În susținerea acestei observații, s-a demonstrat că inhibarea farmacologică a absorbției colesterolului previne formarea calculilor biliari într-un model experimental de șoarece. Ezetimib reprezintă un inhibitor înalt selectiv al absorbției intestinale a colesterolului și suprimă atât absorbția colesterolului din alimente, dar și din bilă la nivelul marginii în perie a enterocitului. Acesta poate consitui o metodă terapeutică în tratamentul/prevenția formării calculilor biliari.

Suprasaturarea în colesterol a bilei este un element esențial pentru formarea calculilor, dar multe persoane la care apare suprasaturarea nu vor dezvolta niciodata calculi. Elementul decisiv este reprezentat de raportul dintre factorii ce favorizează solubilizarea, respectiv cristalizarea colesterolului. O serie de lipoproteine au fost raportate ca presupuși factori de cristalizare.

Statinele inhibă competitiv HMG-CoA și sunt eficiente în tratamentul hipercolesterolemiei. Datele sugerează ca acestea reduc secreția de colesterol în bilă și prin urmare, favorizează disoluția calculilor biliari. În cazul pacienților cu hipercolesterolemie ce primesc statine, prevalența litiazei biliare pare a fi redusă.

S-a dovedit că ***leptina*** (vezi p. 1247) crește secreția de colesterol în bilă. Niveluri crescute de leptină asociate unei scăderi bruște în greutate pot contribui la creșterea frecvenței calculilor colesterolici.

Reducerea conținutului de săruri biliare reprezintă un mecanism alternativ de suprasaturare a bilei, aceasta putând apare ca și consecință a pierderii de săruri biliare (ex. rezecție ileală terminală sau afectarea ileonului în cadrul bolii Crohn).

Menținerea colesterolului în soluție este influențată și de ***compoziția pool-ului de săruri biliare***. O proporție crescută de acid deoxicolic (un acid biliar hidrofob) în pool-ul acizilor biliari predispune la formarea calculilor de colesterol. Acest lucru a fost legat de un tranzit colonic încetinit, în timpul căruia acidul colic, acidul biliar primar, este metabolizat sub acțiunea echipamentului enzimatic microbian cu formarea acidului deoxicolic care este reabsorbit în pool-ul de săruri biliare (vezi **Fig. 34.5**).

Studiile epidemiologice pe membri ai aceleiași familii și pe gemeni au subliniat rolul factorilor genetici în formarea calculilor biliari. Au fost identificate o parte dintre genele litogene care pot interacționa cu factorii de mediu. Procesul de formare al bilei este întreținut de o rețea de transportori de legare a trifosfatului de adenozină (ABC) din membrana hepatocitară ce permite secreția în bilă a colesterolului, sărurilor biliare și fosfolipidelor. Acest proces este reglat de receptorii nucleari de farnesoid X și de receptorul X hepatic. Mutațiile ce determină pierderea funcției genei ce codifică transportorii de tip ABC se asociază cu apariția de calculi de colesterol secundar deficienței de săruri biliare și fosfolipide în bilă (**Fig. 35.1**). Cu toate acestea, susceptibilitatea monogenică este rară. Au fost raportate cazuri rare în care o singură mutație a genei *MDR3* (multidrug-resistant gene) a fost asociată cu litiază biliară intra- și extrahepatică extinsă, la o vârstă tânără (<40 ani).

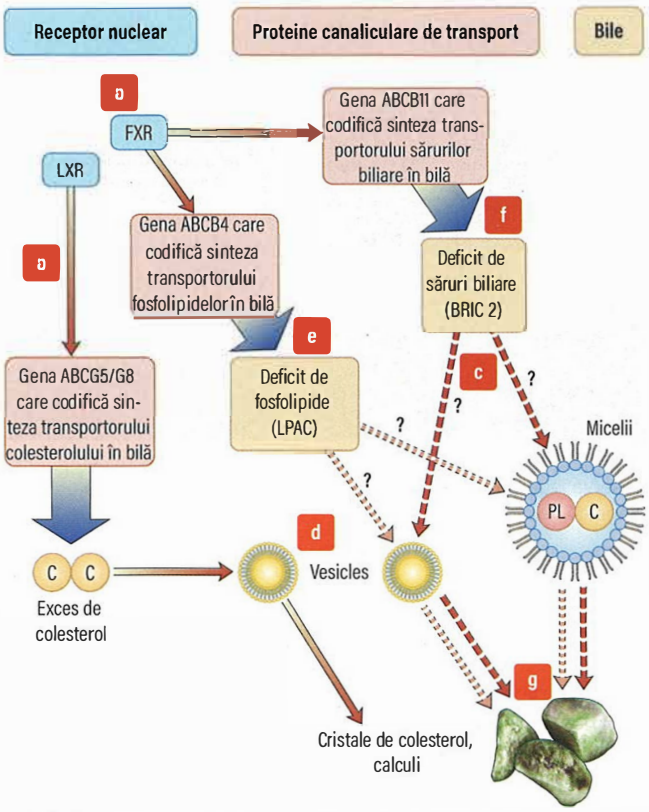


Fig. 35.1 Formarea bilei, solubilizarea colesterolului şi formarea calculilor. (a) Gena ABCG5/G8 care codifică sinteza transportului colesterolului în bilă (reglată de receptorul nuclear LXR). (b) genele ABCB11 şi ABCB4 care codifică sinteza transportorilor sărurilor biliare şi fosfolipidelor în bilă (reglată de receptorul nuclear FXR). (c) Colesterolul biliar este solubilizat în micelii mixte sau inclus în veziculele de colesterol–fosfolipide. (d) În majoritatea cazurilor, litiaza biliară este consecinţa suprasaturării în colesterol a bilei (linii continue). (e) Litiaza veziculară asociată cu scăderea fosfolipidelor (PL) în bilă determinată de mutaţii ale genei *ABCB4*. (f) Colestaza intrahepatică benignă recurentă (BRIC) de tip 2 este caracterizată prin scăderea sărurilor biliare în bilă determinată de mutaţii ale genei *ABCB11*. (g) Atât în litiaza veziculară asociată cu scăderea fosfolipidelor (LPAC) cât şi în colestaza intrahepatică benignă recurentă (BRIC) de tip 2 există un risc crescut de formare a calculilor biliari.

Motilitatea veziculei biliare este un factor adiţional care poate influenţa procesul de cristalizare la nivelul bilei suprasaturate în colesterol. Studiile efectuate pe modele de animale au evidenţiat că staza veziculară favorizează cristalizarea colesterolului prin intermediul hipersecreţiei de mucină. Anomaliile de motilitate ale veziculei biliare apar în sarcină, multiparitate, diabet şi în cazul administrării de octeotrid. Factorii de risc pentru apariţia calculilor de colesterol sunt evidenţiaţi în **Cadranul 35.1**.

Calculii biliari pigmentari

Patogeneza calculilor pigmentari este diferită de cea a calculilor colesterolici. Se disting două varietăţi de calculi pigmentari: negri şi bruni.

Calculii pigmentari negri sunt compuşi din bilirubinat de calciu şi săruri precum şi o reţea de glicoproteine de tip mucină întreţesute cu săruri, de exemplu carbonatul de calciu şi/sau fosfatul de calciu. Culoarea lor variază de la maro închis la negru iar pe secţiunile transversale au o suprafaţă sticloasă. Deoarece hiperbilirubinemia este factorul major incriminat, calculii pigmentari negri se asociază cu toate ***anemii hemolitce*** majore precum sferocitoza, anemia falciformă şi talasemia, dar şi cu procesul de hemoliză subclinică secundar protezelor valvulare cardiace, hipersplenismului din ciroza hepatică, malariei şi traumatismelor piciorului la alergătorii de fond (de distanţe lungi). Sindromul Gilbert (vezi p. 1272) este asociat cu o prevalenţă ridicată a calculilor pigmentari negri datorită unei secreţii biliare crescute de bilirubin monoglucuronid.

Există dovezi că pierderea de săruri biliare în colon (consecinţa rezecţiilor sau bolilor ileale) favorizează solubilizarea şi reabsorbţia colonică bilirubinei. Acest lucru accentuează circuitul enterohepatic şi secreţia biliară a bilirubinei cu formarea de calculi. Colonizarea bacteriană a sistemului biliar este de asemenea asociată cu formarea calculilor pigmentari. S-a dovedit că anumiţi calculi pigmentari conţin bacterii care sintetizează glucuronidază şi fosfolipază, factori cunoscuţi că facilitează formarea calculilor. Se crede că această colonizare bacteriană subclinică a ductelor biliare este responsabilă de formarea calculilor pigmentari.

Calculii pigmentari bruni au un aspect noroios, iar pe secţiunile transversale relevă o dispoziţie alternantă a unor benzi de culoare maro si cafeniu. Aceştia conţin bilirubinat de calciu şi săruri de calciu ale acizilor graşi. Aceştia sunt identificţi aproape întotdeauna în prezenţa stazei veziculare şi/sau a infecţiei secundare. Calculii bruni se pot forma oriunde în arborele biliar în condiţii de stază cronică şi de infecţie cu bacterii anaerobe.

Sindromul Oriental de hepatolitiază (colangita piogenică recurentă) reprezintă cea mai severă manifestare a litiazei biliare pigmentare. Este determinată de infestarea cu nematode sau cu viermele de gălbează a căilor biliare intra şi extrahepatice, cu formarea de stricturi biliare. Paraziţii cei mai frecvent implicaţi sunt: *Ascaris lumbricoides, Clonorchis sinensis* şi *Opisthorchis viverrini*. Postcolecistectmie, calculii bruni reapar în mod recurent la nivelul căilor biliare. De asemenea, aceştia sunt identificaţi frecvent la nivelul căilor biliare intrahepatice în cadrul unor afecţiuni biliare stenozante precum colangita sclerozantă primitive şi boala Caroli.

Cadranul 35.1 Factori de risc pentru apariţia calculilor din colesterol

- Vârsta înaintată
- Sexul (F>B)
- Istoric familial şi genetic
- Multiparitatea
- Obezitatea ± sindromul metabolic
- Scăderea rapidă în greutate
- Dieta bogată în grăsimi animale, săracă în fibre
- Medicamente (ex. anticoncepţionale orale)
- Rezecţii ileale
- Ciroza hepatică
- Leziuni ale coloanei vertebrale
- Diabetul zaharat
- Acromegalia în tratament cu octreotid
- Nutriţia parenterală totală

Tablou clinic

Majoritatea calculilor biliari sunt asimptomatici de-a lungul vieţii. Calculii biliari sunt din ce în ce mai des depistaţi întâmplător în contextul efectuării unei examen ecografic sau unei radiografii abdominale (**Fig. 35.2**). În decurs de 10–15 ani, aproximativ 20% din aceste cazuri latente devin simptomatice, iar 10% dezvoltă complicaţii severe. Odată ce litiaza biliară devine simptomatică, şi complicaţiile acesteia tind să devină recurente şi cu o severitate mai mare. Calculii biliari nu produc dispepsie, intoleranţă la grăsimi, flatulenţă sau alte simptome vagi în abdomenul superior.

Sindroamele clinice asociate litiazei biliare sunt enumerate în **Fig. 35.3**.

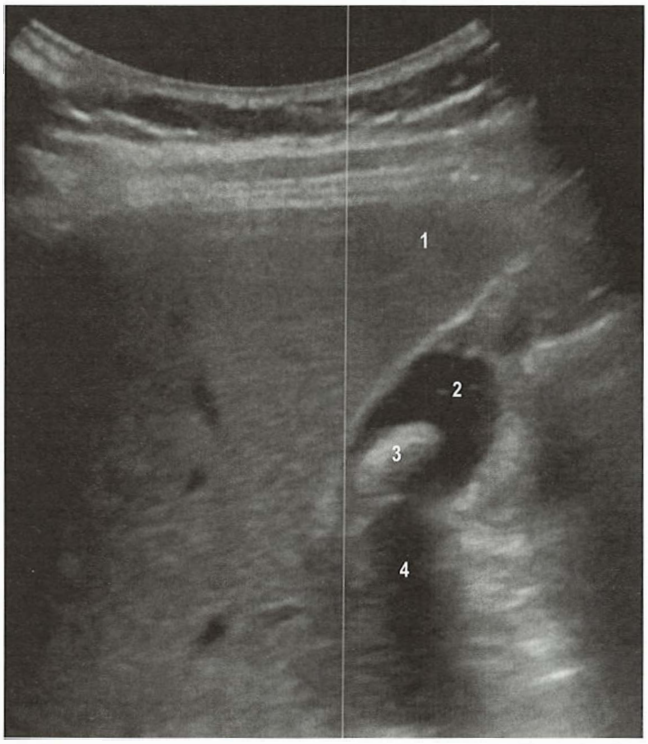


Fig. 35.2 Ecografie abdominală demonstrând un calcul în vezicula biliară. Ultrasunetele nu se transmit prin calcul, de aceea posterior de acesta se observă umbra acustică. (1) ficat; (2) vezicula biliară; (3) calcul; (4) umbră acustică.

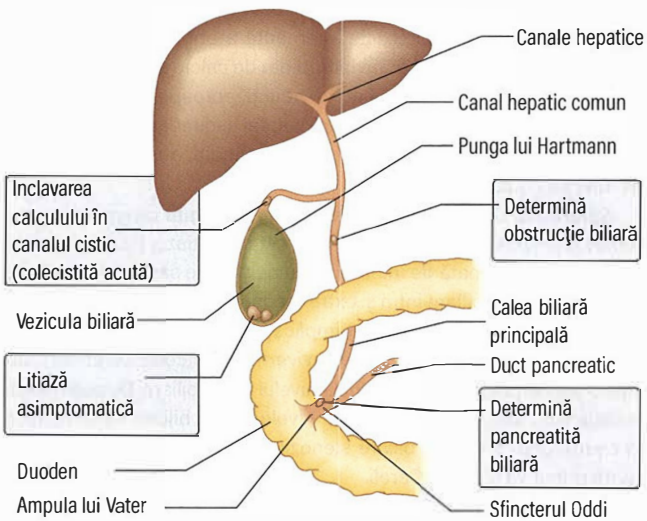


Fig. 35.3 Tabloul clinic al litiazei veziculare.

Colica biliară

Colica biliară este termenul folosit pentru a defini durerea asociată obstrucției temporare a canalului cistic sau a coledocului de către un calcul migrat de obicei din vezicula biliară. În ciuda termenului de „colică", durerea produsă de obstrucția ductală cu un calcul debutează brusc, este severă, dar constantă (nu ca și o „colică") și are un caracter crescendo caracteristic. Unii pacienții asociază simptomele cu o masă abundentă, bogată în grăsimi. Cel mai adesea, durerile biliare survin seara și sfârșesc în primele ore ale dimineții.

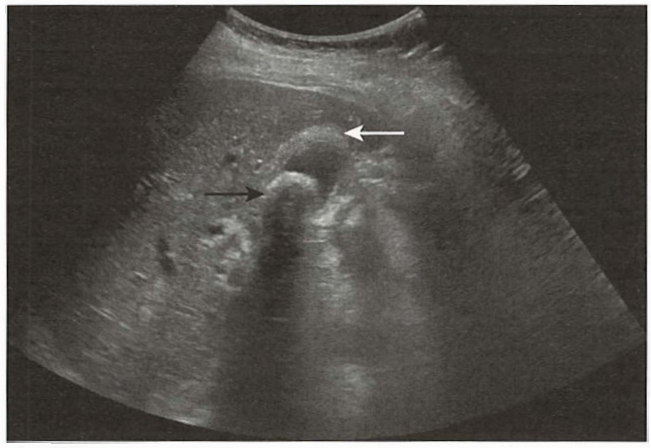


Fig. 35.4 Ecografie abdominală demonstrând colecistita acută. Se observă îngroşarea peretelui vezicular (săgeată albă) şi calculi (săgeată neagră).

Sediul durerii este inițial la nivelul epigastrului sau hipocondrului drept, cu iradiere în regiunea subscapulară și în regiune subscapulară dreaptă.

Greața și vărsăturile acompaniază frecvent crizele dureroase severe. Durerea poate sfârși brusc după mai multe ore sau după administrarea de analgezice opioide. Crizele dureroase cu o durată mai mare de timp sugerează de obicei apariția unei complicații precum colecistită, colangită sau pancreatită biliară, mai ales dacă sunt însoțite de febră și frisoane (vezi mai jos).

Colecistita acută

Elementul declanșator este reprezentat de obstrucția în evacuare veziculei biliare, care în 95% din cazuri se datorează unui calcul biliar (**Fig. 35.4**). Obstrucția determină hipersecreția glandelor veziculei biliare ducând la distensia progresivă a veziculei biliare și compromiterea vascularizației acesteia.

Pe lângă mecanismul reprezentat de obstrucție, intervine și un răspuns inflamator secundar retenției de bilă la nivelului veziculei biliare. Infecția este un fenomen secundar care intervine ulterior obstrucției, inflamației și evenimentelor vasculare.

În colecistita acută, într-o primă fază, manifestările clinice sunt similare celor descrise anterior la colica biliară. În evoluție, după mai multe ore, durerea localizată în hipocondrul drept devine mai intensă datorită implicării peritoneului parietal în procesul inflamator. Durerea este asociată cu sensibilitate la palpare, apărare sau chiar rigiditate musculară. Manevra Murphy devine pozitivă, ceea ce se traduce clinic prin apariția durerii la aplicarea unei presiuni cu vârful degetelor în zona de proiecție a veziculei biliare, concomitent cu inspirul pacientului. Ocazional, vezicula biliară poate fi destinsă prin prezența de puroi (un empiem). În cazuri rare poate evolua spre colecistită acută gangrenoasă care se poate complica cu peritonită generalizată.

Investigații

Colica biliară secundară inclavării unui calcul la nivelul colului veziculei biliare sau canalului cistic nu se asociază de obicei cu modificări semnificative ale testelor de laborator. ***Ecografia abdominală*** este investigația imagistică de elecție în diagnosticul litiazei biliare (vezi **Fig. 35.2**).

În ***colecistita acută***, explorările biologice evidențiază frecvent leucocitoză moderată și valori crescute ale markerilor inflamatori (ex. VSH, proteina C reactivă). Bilirubina serică, fosfataza alcalină și

transaminazele pot fi ușor crescute, însă creșterea marcată a acestora denotă obstrucția căii biliare principale. La pacienții cu anamneză sugestivă de colecistită acută și manevra Murphy pozitivă, ecografia abdominală are o valoare predictivă pozitivă de 92% și o valoare predictivă negativă de 95% și evidențiază:

- ***calculi*** în vezicula biliară, în mod special dacă aceștia blochează colul colecistului sau ductul cistic;
- ***sensibilitate la atingerea*** zonei de proiecție a colecistului cu sonda;
- ***îngroșarea peretelui vezicului biliare*** care apare și în cazul hipoalbuminemiei, hipertensiunii portale și hepatitelor acute virale.

Diagnostic diferențial

Cazurile tipice de colică biliară sunt suspicionate de obicei pe baza anamnezei. Diagnosticul diferențial include: sindromul de intestin iritabil (spasmul flexurii hepatice a colonului), cancerele localizate la nivelul colonului drept, ulcerul peptic atipic, colica renală și pancreatita.

Diagnosticul diferențial al colecistitei acute se face cu alte afecțiuni manifestate prin durere în hipocondrul drept și febră: pancreatita acută, ulcerul perforat sau abcesul hepatic. Afecțiunile cu localizare supradiafragmatică precum pneumonia bazală și infarctul miocardic pot mima ocazional același tablou clinic.

Tratament

Colecistectomia

Colecistectomia este tratamentul de elecție al tuturor cazurilor de litiază biliară simptomatică. În cazul pacienților spitalizați pentru complicații ale litiazei veziculare (vezi mai jos), se recomandă efectuarea colecistectomiei în aceeași perioadă de spitalizare, cu scopul de a preveni recurența acestora. Pentru pacienții care se prezintă doar cu durere procedura poate fi planificată. dar timpul de așteptare trebuie minimizat pentru a se evita riscul crescut pentru recurența simptomelor (aproximativ 30% pe parcursul a 4 luni) și necesitatea unei alte spitalizări.

Colecistectomia nu trebuie realizată în absența simptomelor, doar pentru că calculii au fost indentificați în cursul investigațiilor. Există o dezbatere continuă dacă colecistectomia profilactică este justificată la pacienții tineri cu calculi de dimensiuni mici. Acești pacienți au la dispoziție o lungă perioadă timp în care pot dezvolta simptome iar calculii mici reprezintă factori de risc independenți pentru apariția complicațiilor severe ale pancreatitei biliare. Ghidurile actuale nu recomandă însă efectuarea colecistectomiei profilactice la acești pacienți.

Colecistectomia prin laparotomie a fost înlocuită de tehnica laparoscopică. Durerea generată de intervenție este de intensitate mai mică, cu o scurtă perioadă de ileus postoperator și are avantajul că permite mobilizarea precoce a pacientului. La unii dintre pacienți, selecționați cu atenție, colecistectomia laparoscopică poate fi realizată în conditii de siguranță în timpul unei spitalizări de zi. Există un evident beneficiu legat de costuri, colecistectomia deschisă fiind azi rezervată doar unei mici proporții de pacienți cu contraindicații pentru intervenția de tip laparoscopic, precum intervenții extinse la nivelul etajului abdominal superior în antecedente, prezența hipertensiunii portale și obstrucția căii biliare principale.

În aproximativ 5% din cazuri, colecistectomia laparoscopică e convertită într-o operație deschisă din cauza dificultăților tehnice, în mod special din cauza aderențelor prezente la nivelul hipocondrului drept sau problemelor întâmpinate în identificarea anatomiei canalului biliar.

Colecistita acută

Abordarea terapeutică inițială este de tip conservator și impune repaus alimentar, reechilibrare hidroelectrolitică, tratamentul durerii prin administrarea de analgezice opioide și tratament antibiotic parenteral.

Bacteriile frecvent asociate cu colecistita sunt *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Klebsiella, Enterococcus* și speciile de *Pseudomonas*. Alegerea antibioticului se face în funcție de protocoalele locale, severitatea sepsisului asociat și rezultatul hemoculturii. Se utilizează cefalosporine cu spectru larg (ex. Ceftriaxona) în combinație cu metronidazol, piperacilina/tazobactam sau imipenem/meropenem.

Colecistectomia se efectuează de obicei la câteva zile, pentru a permite ameliorarea simptomatologei.

În condițiile în care tratamentul medical nu ameliorează simptomatologia clinică, iar durerea și febra se intensifică, trebuie suspicionată evoluția către un empiem vezicular sau colecistită gangrenoasă. În aceste circumstanțe, investigațiile imagistice de urgență (CT sau ecografia abdominală) stabilesc diagnosticul. Prezența empiemului vezicular impune tratament chirurgical, însă drenajul sub ghidaj radiologic al veziculei biliare constituie o alterativă în cazul în care este necesară temporizarea intervenției chirurgicale. Drenajul este cea mai bună opțiune la pacienții cu contraindicații pentru chirurgia precoce (din cuza riscului de sepsis sau a comorbidităților semnificative).

Complicațiile specifice colecistectomiei

Complicațiile colecistectomiei includ scurgerea bilei fie de la nivelul ductului cistic, fie din patul veziculei biliare. Lezarea căii biliare principale apare în până la 0,5% din intervențiile laparoscopice și poate avea consecințe pe termen lung prin formarea de stricturi la nivelul acesteia și afectare hepatică secundară. Leziunile căilor biliare extrahepatice se datorează frecvent variantelor anatomice ductale, precum implantarea joasă a canalului cistic în calea biliară principală sau drenajul canalului cistic în ramura posterioară a ductului hepatic drept în locul drenajului în calea biliară principală. Mortalitatea prin colecistectomie este de aproximativ 0,2%.

Disoluția calculilor biliari și litotripsia extracorporeală cu unde de șoc

Aceste tehnici non-chirurgicale sunt rar indicate și vizează doar acei pacienți care au contraindicații pentru colecistectomie sau refuză intervenția chirurgicală.

Disoluția calculilor

Calculii de colesterol puri sau aproapre puri pot fi solubilizați prin creșterea conținutului bilei în săruri biliare. Medicamentul cel mai frecvent utilizat este acidul ursodeoxicolic oral. Terapia este de lungă durată și există un risc mare de recurență a calculilor biliari după întreruperea tratamentului. Alte preparate ce pot fi utilizate sunt medicamentele ce inhibă sinteza hepatică a colesterolui (statine), cele care inhibă absorbția intestinală a colesterolului (ezetimib) sau medicamente care acționează la nivelul unor receptori nucleari specifici cu rol în homeostazia acizilor biliari și colesterolului (vezi p. 1266).

Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc

Litotripsia extracorporeală presupune fragmentarea calculilor prin focalizarea unei unde de șoc asupra acestora sub ghidaj radiologic sau ecografic. Eficiența sa a fost dovedită doar la un grup restrâns de pacienți. Este obligatoriu ca ductul cistic să fie permeabil pentru a permite pasajul fragmentelor de calculi. Metoda asociază o rata de recidivă mare dar aceasta poate fi redusă prin asocierea cu metodele farmacologice enunțate anterior.

Sindromul postcolecistectomie

Sindromul postcolecistectomie se manifestă prin durere la nivelul hipocondrului drept, de obicei de tip biliar, care apare în câteva luni sau chiar la un interval de câțiva ani postoperator. Pacienții descriu frecvent durere identică cu cea pentru care s-a efectuat intervenția chirurgicală.

Deseori, cauza manifestărilor este o tulburare funcțională a colonului care implică spasm la nivelul flexurii hepatice (sindromul de flexură hepatică). Se poate specula că o tulburare funcțională intestinală a fost responsabilă pentru durerea inițială care a dus la colecistectomie; uneori disfuncția sfincterului Oddi este o cauza potențială.

Disfuncția sfincterului Oddi

Disfuncția sfincterului Oddi (SOD, sphincter of Oddi dysfunction) este un sindrom clinic manifestat prin durere de tip biliar sau pancreatic provocată de:

- stenoza sfincterului Oddi (consecutivă pasajului unui calcul sau ca urmare a instrumentarului folosit anterior); *sau*
- hipertensiunea (spasmul) sfincterului Oddi.

Se realizează o analiză completă a tipului de durere alături de analizele biochimice hepatice și amilazeler serice în timpul episoadelor dureroase și în afara acestora.

Disfuncția sfincterului Oddi de tip biliar

Tipul I de suferință oddiană cuprinde pacienți cu durere de tip biliar însoțită de creșterea bilirubinei, fosfatazei alcaline sau a transaminazelor în timpul episoadelor și evidențierea dilatației căii biliare principale la investigațiile imagistice.

Tipul II include pacienții cu durere de tip biliar și care asociază fmodificări ale testelor hepatice biochimice sau căi biliare dilatate.

Tipul III de boală asociază durere de tip biliar recurentă, fără modificări ale testelor hepatice sau anomalii de calibru ale căilor biliare.

Tratament:

- ***Tipul I*** de SOD răspunde de obicei favorabil la sfincterectomia endoscopică.
- ***Tipul II*** de SOD răspunde uneori favorabil la sfincterectomia endoscopică.
- ***Tipul III*** de SOD nu răspunde la sfincterectomia endoscopică, prin urmare nu se recomandă efectuarea acesteia.

Disfuncția sfincterului Oddi de tip pancreatic

În ***tipul I***, pacienții prezintă durere recurentă de tip pancreatic, amilaze serice crescute și duct pancreatic dilatat.

În ***tipul II*** pacienții au durere recurentă pancreatică asociată cu hiperamilazemie tranzitorie sau dilatația canalului pancreatic.

În ***tipul III*** pacienții au durere de tip pancreatic dar fără anomalii ale amilazelor serice sau modificări de calibru ale ductului pancreatic.

Tratament:

- Tipul I și II poate răspunde favorabil la sfincterectomia endoscopică
- Tipul III nu răspunde la sfincterectomia endoscopică.

Litiaza căii biliare principale

Triada clasică a litiazei căi biliare principale este formată din colică biliară, febră și icter (colangită acută) însă este prezentă la un număr mic de pacienți. Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom și are caracteristicile tipce ale colicii biliare (vezi mai sus). Icterul, variabil prezent, este precedat de durere în aproape toate cazurile. Un pacient cu litiaza căii biliare principale poate avea episode repetate de durere, unele dintre acestea asociate cu icter. Spre deosebire de icterul asociat obstrucțiilor maligne ale căii biliare principale, icterul asociat litiazei coledociene are caracter fluctuant. La pacienții vârstnici sau imunodeprimați colangita poate fi prezentă, chiar dacă simptomele sunt extrem de nespecifice și, doar asocierea cu testele hepatice modificate, sugerează diagnosticul.

Febra este prezentă într-un număr mic de cazuri dar prezența ei indică sepsisul biliar și uneori septicemia asociată. Apariția sepsisului biliar este factor seminficativ de prognostic grav.

La o minoritate de pacienți litiaza coledociană este descoperită întâmplător cu ocazia explorării imagistice a veziculei biliare sau a unei patologii intraabdominale. Aproximativ 15% din pacienții care urmează a fi colecistectomizați vor avea calculii coledocieni ce vor fi detectați doar în timpul efectuării colangiografiei intraoperatorii. Nu se cunoaște frecvența complicațiilor generate de calculii coledocieni asimptomatici. Este posibil ca mulți dintre aceștia să fie eliminați în duoden fără a determina simptome. Cu toate acestea, este bine cunoscut riscul de complicații severe, iar în majoritatea circumstanțelor calculii depistați incidental sunt îndepărtați (vezi mai jos).

Examen obiectiv

Între episoadele dureroase, examenul obiectiv poate fi fără modificări. În timpul episoadelor simptomatice, examenul clinic poate evidenția icter și febră asociată cu tahicardie. Palparea abdomenului relevă sensibilitate la nivelul hipocondrului drept variind de la ușoară la extrem de severă.

Sensibilitate abdominală mai extinsă, de la nivelul epigastrului în hipocondrul stâng asociată cu distensie abdominală poate sugera pancreatita biliară (vezi mai jos).

Investigații

Teste de labor

- ***Hemoleucograma*** este de obicei fără modificări în absența complicațiilor.
- ***Neutrofilia*** și valorile crescute ale markerilor inflamatori (VSH, proteina C reactivă) apar frecvent în colangită.
- ***Hiperbilirubinemia*** – de obicei tranzitorie și ușoară; valori foarte mari (>200 μmol/L) sugerează de regulă obstrucția completă a coledocului.
- ***Fosfataza alcalină serică și γ-glutamil transpeptidaza*** cresc proporțional cu bilirubina.
- ***Transaminazele serice*** sunt de obicei ușor crescute, dar pot crește pana la valori de 10–15 ori mai mari față de valorea normală în cazul obstrucției coledociene complete. Alaninaminotransferaza este în mod caracteristic mai crescută decât aspartataminotransferaza. Valorile foarte crescute pot conduce la un diagnostic fals de hepatită acută.
- ***Amilazele serice*** sunt adesea doar ușor crescute, dar pot atinge valori mari în cazul pancreatitei acute de cauză biliară.
- ***Timpul de protrombina*** poate fi prelungit datorită deficitului de vitamină K în cazul obstrucției persistente de câteva zile.

Explorări imagistice

- ***Ecografia abdominală*** reprezintă explorarea imagistică de primă intenție. ***Obstrucția căii biliare principale*** determină dilatarea căilor biliare intrahepatice, ușor de vizualizat ecografic. Cu toate acestea, poate fi dificil de identificat cauza obstrucției. Calculii localizați în coledocul distal sunt greu vizualizabili și în 50% din cazuri sunt omiși. Identificarea calculilor veziculari are o valoare predictivă slabă în stabilirea etiologiei obstrucției căii biliare principale. Calculii asimptomatici sunt frecvenți la pacienții peste 65 ani (aproximativ 15%). În schimb, 5–10% dintre pacienții cu litiază coledociană nu prezintă calculi în vezicula biliară.
- ***Colangiografia prin rezonanță magnetică*** (*MRC, magnetic resonance cholangiography*) vizualizează arborele biliar în întregime și are o sensibilitate înaltă pentru detecția calculilor biliari, mai ales în contextul prezenței dilatațiilor căilor biliare. Acuratețea acestei tehnici scade în absența dilatării ductelor biliare (vezi mai jos rolul EUS) (**Fig. 35.5**).

- ***CT-ul*** identifică dilatațiile ductelor biliare. În interiorul ductului biliar, calculii radioopaci pot fi identificați mai ușor decât calculii de colesterol radiotransparenți. De asemenea, metoda este utilă pentru excluderea altor cauze de obstrucție biliară, cum ar fi cancerul de cap de pancreas.
- ***Ecoendoscopia (EUS)*** (**Fig. 35.6**) permite vizualizarea căii biliare principale, veziculei biliare și pancreasului cu acuratețe foarte bună, deși, spre deosebire de metodele mai sus menționate, este o metodă invazivă. Transductorul utilizat pentru EUS, ajuns în interiorul duodenului, se află în imediata apropiere a porțiunii distale a căii biliare principale, ceea ce permite identificarea calculilor localizați la acest nivel. Această tehnică este în mod particular utilă pentru identificarea calculilor de dimensiuni mici (microcalculii) localizați într-o cale biliară nedilatată.
- ***Colangiografia endoscopică retrogradă (ERC)*** are o acuratețe de aproximativ 98% pentru identificarea calculilor biliari atunci când este utilizată de către un medic experimentat (**Fig. 35.7** și **Fig. 35.5**). Totuși, calculii de mici dimensiuni pot fi omiși. ERC este o procedură invazivă iar riscurile sunt bine cunoscute. În aproape toate circumstanțele metoda este folosită doar pentru rolul terapeutic de extracție a calculilor biliari identificați prin metodele mai puțin invazive descrise anterior.

Diagnostic diferențial

Colangita poate apărea independent de prezența calculilor, în orice situație patologică asociată cu alterarea drenajului biliar. Frecvent, este asociată anomaliilor primare ale arborelui biliar ca de exemplu colangita sclerozantă sau sindromul Caroli (o afecțiune congenitală ce determină ectasia/dilatarea ductelor biliare intrahepatice). Colangita poate complica și stricturile biliare post-traumatice sau asociate procedurilor chirurgicale. Asocierea cu obstrucția biliară malignă este rară, cu excepția situațiilor în care au fost efectuate anterior intervenții chirurgicale sau endoscopice. Icterul poate fi o trăsătură a

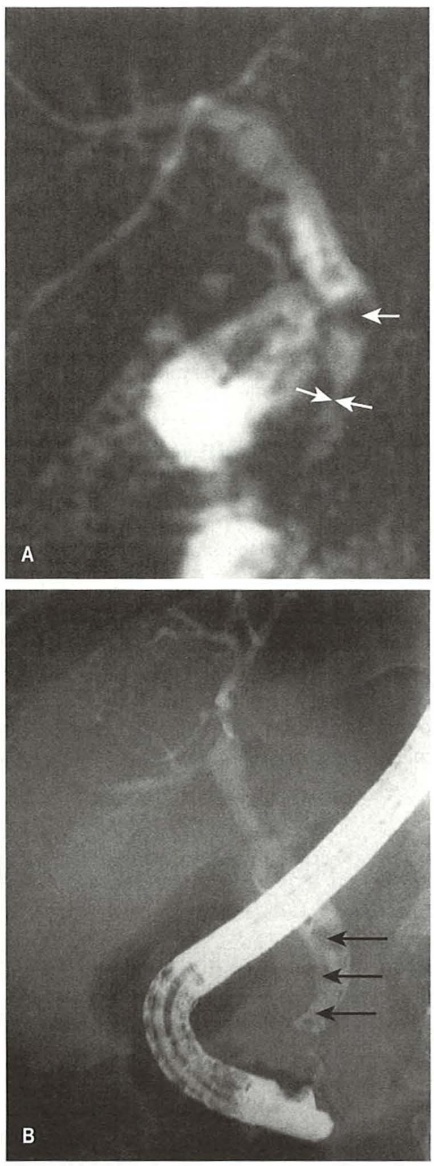


Fig. 35.5 Pacient cu dureri abdominale și icter. (A) MRC evidențiază strictură la nivelul căii biliare principale distale și un calcul proximal de strictură. (B) Imagine de colangiografie endoscopică retrogradă la același pacient confirmă detaliile observate la MRC. Calculul (săgeată) a fost extras în timpul procedurii după dilatarea căii biliare la nivelul stricturii.

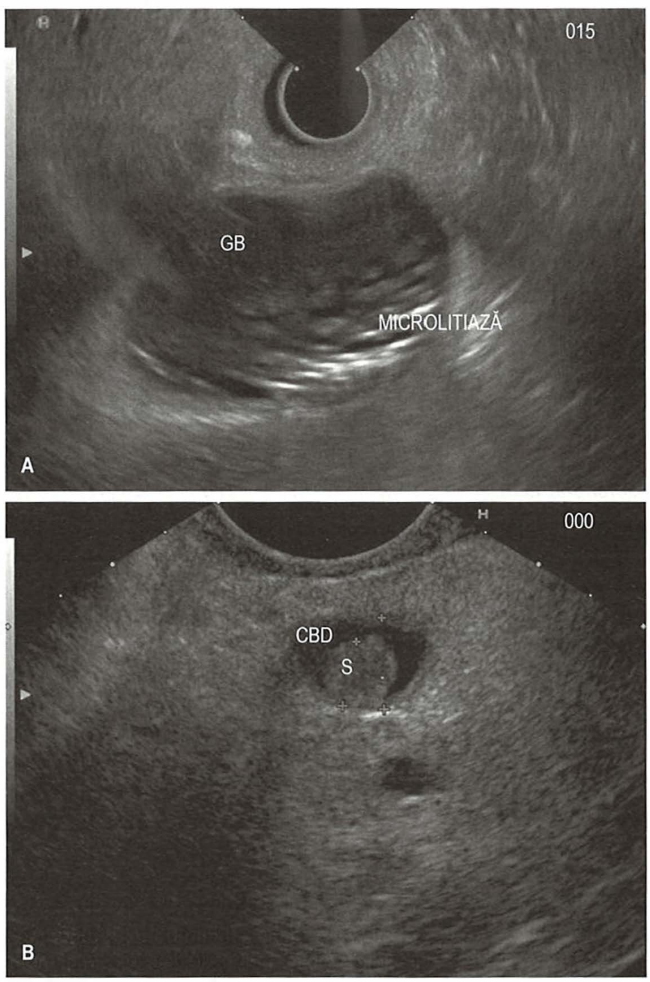


Fig. 35.6 Ecoendoscopie cu transductorul plasat în prima parte a duodenului. (A) Vezicula biliară (GB) cu multiple formațiuni hiperecogene cu dimensiuni mici (microlitiază). Pacientul s-a prezentat cu episoade recurente de durere abdominală de cauză neprecizată. (B) Calea biliară principală (CBD) cu calcul în lumen (S).

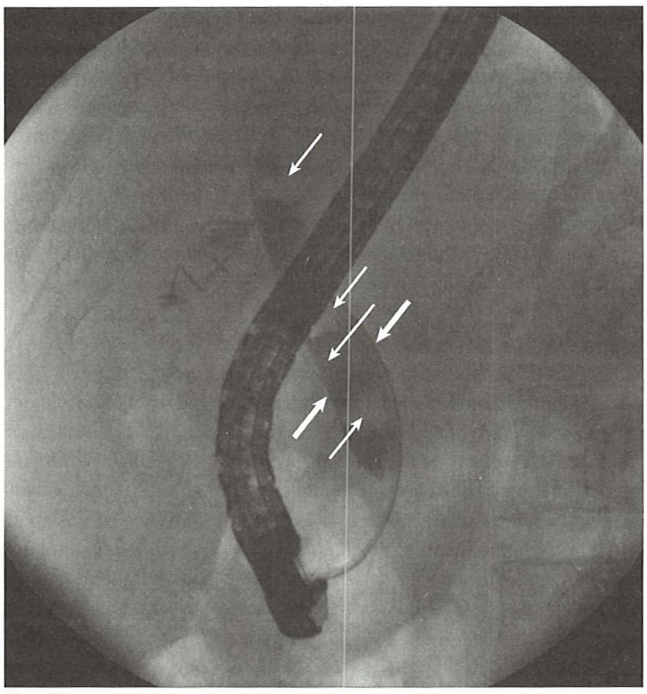


Fig. 35.7 Colangiografie endoscopică retrogradă (ERCP) la un pacient cu durere abdominală, icter fluctuant și febră. Colangiograma arată cale biliară principală dilatată (între săgețile groase) cu mai mulți calculi în lumen (săgeți subțiri). Calculii au fost extrași în timpul ERCP. Se observă multiple clipsuri amplasate în timpul colecistectomiei laparoscopice efectuate anterior.

colecistitiei acute în absența calculilor. Inclavarea unui calcul în colul veziculei biliare (punga lui Hartmann) sau în ductul cistic poate comprima sau obstrua ductul biliar (sindromul Mirizzi). Litiaza coledociană poate determina durere, dar în absența icterului, diagnosticul diferențial se face cu o colică biliară (vezi mai sus).

Tratament

Colangita acută are mortalitate și morbiditate crescute, mai ales la pacienții cu comorbidități sau vârstă înaintată. Tratamentul are la bază administrarea intravenoasă a antibioticelor (la fel ca pentru colecistita acută) și drenajul de urgență al ductului biliar. In cele mai multe circumstanțe drenajul este realizat prin abord endoscopic retrograd (ERCP, vezi mai sus). Accesul la nivelul căii biliare este realizat prin sfincterotomie iar ulterior calculii sunt extrași cu ajutorul cateterelor de tip coșuleț sau balon. La pacientul cu stare generală gravă poate fi introdus în tractul biliar un stent de plastic (o proteza tubulară mică) pentru a facilita drenajul biliar, fără eliminarea calculilor, cu scopul de a reduce durata procedurii. După ce pacientul se recuperează după episodul acut, se îndepărtează endoscopic calculii restanți și stentul. În situația în care nu poate fi efectuat drenajul endoscopic, pentru că nu este disponibil sau pentru că accesul în duodenul descendent nu este posibil, plasarea percutana sub ghidaj radiologic a unui drenaj biliar reprezintă o alternativă de tratament. Drenajul chirurgical, în contextul unui episod angiocolitic acut, a fost asociat cu o mortalitate crescută, de aceea a fost înlocuit cu abordul endoscopic sau percutan.

Drenajul canalului biliar prin endoscopie de urgență este indicat la unii dintre pacienții cu pancreatita acută produsă de litiaza biliară dar numai dacă aceasta coexistă cu obstrucția persistentă a canalului biliar (vezi mai jos). Pacienții care prezintă calculi coledocieni restanți după colecistectomie sunt de asemeane tratați cu succes prin endoscopie.

Pacienții care au calculi atât în coledoc cât și în vezicula biliară, pot fi tratați prin alte metode, cum ar fi:

- ***În timpul colecistectomiei laparoscopice*** – se explorează coledocul prin canalul cistic, sau direct, prin coledocotomie, cu posibilitatea extragerii calculilor localizați în CBP. Îndemânarea necesară și timpul necesar pentru pentru explorarea ductului bilar sunt considerabil mai mari comparativ cu colecistectomia laparoscopică simplă. Abordarea într-o singură etapă reduce considerabil durata spitalizării. Temerile legate de creșterea riscului de lezare a a ductului biliar în timpul explorării sale nu au fost confirmate în studii controlate.
- ***Abordare endoscopică independentă, programată*** imediat înainte sau după colecistectomie. Această metodă de îndepărtare a calculilor din CBP este preferată în Marea Britanie. Calculii biliari >10 mm pot fi extrași cu dificultate pe cale endoscopică. Litotripsia mecanică facilitează fragmentarea calculilor și pasajul acestora în duoden. Fragmentarea calculilor prin litotripsia extracorporeală a fost utilizată dar nu este larg accesibilă. Disponibilitatea crescută a colangioscopiei endoscopice (vizualizarea directă a canalului biliar) a permis litotripsia intraductală cu unde de șoc cu ajutorul sondelor electrohidraulice sau cu laser.
- ***Abordare combinată laparoscopică și endoscopică*** prin care se realizează ERC și drenaj biliar în timpul aceleiași anestezii în care se realizează colecistectomia laparoscopică. Această abordare oferă o durată de spitalizare mai mică, cu avantajul unei singure anestezii.

Complicațiile litiazei biliare

- Colecistita acută și colangita acută au fost discutate anterior (vezi p. 1316).
- Pancreatita biliară este discutată la capitolul „Pancreas" (vezi p. 1329).
- Calculii biliari pot eroda și traversa peretele veziculei biliare ajungând în intestin, dând naștere unei fistule entero-biliare. Trecerea unui calcul biliar prin intestinul subțire, poate determina ileus dinamic sau chiar ocluzie intestinală.
- Prezența calculilor biliari crește riscul apariției adenocarcinomului de veziculă biliară, dar există puține dovezi în acest sens (vezi p. 1322).

ALTE AFECȚIUNI ALE TRACTULUI BILIAR

Colecistul

Există o serie de patologii non-litiazice ale veziculei biliare și care au fost associate cu simptome.

Colecistita acută alitiazică

S-a observat faptul că aproximativ 10% din veziculele biliare extirpate chirurgical prezintă un substrat inflamator cronic, cu absența calculilor. Aceste situații sunt definite prin termenul de colecistită acută alitiazică. De cele mai multe ori inflamația veziculei biliare este minoră sau cu semnificație incertă. In unele cazuri, inflamația chimică a veziculei biliare poate fi produsă de refluxul enzimelor pancreatice în arborele biliar, de obicei când există un canal comun care se deschide la nivelul ampulei Vater. Infecțiile bacteriene și virale sunt recunoscute ca și

cauze ale colecistitei acute alitiazice. Decizia efectuării colecistectomiei, în absența calculilor veziculei biliare, este ghidată de istoricul pacientului și de prezența peretelui biliar modificat la examenul ecografic.

O altă formă de colecistită acută alitiazică este caracterizată de inflamația severă și necroza veziculei biliare și se întâlnește în general la pacienți vârstnici si la cei aflați în stare critică, de obicei după traumatisme sau intervenții chirurgicale. Aproximativ 20% dintre acești pacienți dezvolta o masă inflamatorie cu colestază și icter ulterior; perforația veziculei biliare este o complicație frecventă. Morbiditatea și mortalitatea sunt foarte ridicate iar tratamentul agresiv al sepsisului cu antibiotice și colecistostomia (drenaj percutan al veziculei biliare) sau colecistectomia de urgență sunt necesare.

Colesteroloza veziculei biliare

Se caracterizează prin depunerea colesterolului și a altor lipide în peretele vezicular, la nivelul macrofagelor din lamina propria. Localizarea poate fi difuză și determină un aspect granular al peretelui vezicular sau mai discretă, cu aspect polipoid (vezi mai jos). Colesteroloza veziculei biliare poate apărea independent sau asociată litiazei veziculare. Aproximativ 26% din cazurile de colecistectomie laparoscopică și 12% din cazurile de autopsie la vârstnici au evidențiat un grad de colesteroloză. În mod particular, incidența este similară la ambele sexe, spre deosebire de litiaza veziculară, unde incidența este mai mare la sexul feminin.

Adenomiomatoza veziculei biliare

Adenomiomatoza este caracterizată prin hiperplazia mucoasei, îngroșarea musculare și apariția diverticulilor intramurali (sinusurile Rokitanski–Aschoff).

De obicei este descoperită întâmplător în timpul investigațiilor pentru o posibilă patologie a veziculei biliare. Se presupune că adenomiomatoza apare secundar creșterii presiunii intraluminale în vezicula biliară, dar nu a fost încă dovedit mecanismul. Litiaza biliară coexistă frecvent, în special când există o dispunere segmentară a adenomiomatozei, dar fără a fi demonstrată o relație de cauzalitate. Este puțin probabil că adenomiomatoza izolată este cauză de simptome biliare și nu este considerată o leziune premalignă.

Colecistita cronică

Nu există simptome sau semne care să fie cu siguranță produse de colecistita cronică. Simptomatologia este nespecifică, caracterizată prin indigestie, distensie sau disconfort în abdomenul superior. Histologic sunt decelate modificări sugestive pentru inflamația cronică, iar radiologic sau ecografic, colecistul este ocazional mic, stafidit. Totuși, aceste modificări pot fi întâlnite și la persoanele asimptomatice, de aceea nu trebuie făcut numai diagosticul clinic. Cei mai mulți dintre pacienții cu durere în hipocondrul drept au boli funcționale intestinale (vezi p. 1159).

Tractul biliar extrahepatic

Colangita sclerozantă primitivă (CSP)

Manifestările clinice ale colangitei sclerozante primitive sunt determinate în aproximativ 40% din cazuri, de o strictură biliară dominantă, cu localizare hilară sau distală (vezi și pagina 1187). Acest aspect este important pentru pacienții cu funcție hepatică încă păstrată la care menținerea drenajului biliar adecvat poate proteja ficatul de injuria biliară secundară. Hepato-jejunostomia chirurgicală poate facilita drenajul biliar în unele cazuri, dar transplantul hepatic ortotopic oferă un prognostic mai bun. Dilatarea repetată a stricturii dominante cu ajutorul cateterului de tip balon, pe cale endoscopică, cu sau fără plasare de stent, a fost asociată cu diminuarea susținută a icterului și prelungirea intervalului până la transplant. O minoritate semnificativă de stricturi în CSP, în mod particular cele de la nivlul hilului hepatic, reprezintă un colagiocarcinom asociat (vezi mai jos). Asocierea colangiocarcinomului determină un prognostic foarte rezervat, iar intervenția chirurgicală curativă este posibilă în foarte puține cazuri. Transplantul hepatic ortotopic este indicat în prezența unei stricturi dominante benigne, la un pacient fără ciroză, care asociază colangită recurentă, prurit și icter refractar. Prezența colangiocarcinomului în contextul CSP reprezintă o contraindicație absolută pentru transplantul hepatic pentru majoritatea sistemelor de sănătate.

Colangita autoimună

Colangita asociată cu imunglobulina (Ig) G4 este expresia afectării biliare din cadrul unui patologii multisistemice fibro-inflamatorii caracterizată prin prezența infiltratului limfoplasmocitar bogat în celule IgG4 pozitive la nivelul organelor interesate (vezi p. 65). Inițial, această afecțiune a fost descrisă în contextul pancreatitei autoimune și aproximativ 70% din acești pacienți prezintă dovezi de colangiopatie cu IgG4 (vezi p. 1330). Totuși, aceasta se poate observa și în absența afectării pancreatice.

Majoritatea cazurilor apar la bărbați de vârstă mijlocie sau avansată. Simptomatologia este variată, specifică organului afectat, dar poate include dureri abdominale difuze și icter. Investigațiile decelează stricturi biliare intra și extrahepatice ce trebuie diferențiate de colangiocarcinom sau colangita sclerozantă primitivă. Diagnosticul este formulat pe baza manifestărilor clinice, creșterea IgG4, prezența infiltratului limfoplasmocitar la examinarea histologică și pe baza răspunsului la corticoterapie. Colangita cu IgG4 răspunde la corticoterapie aproape întotdeauna dar poate duce la insuficiență hapatică.

Chisturile biliare (malformațiile coledocului)

Chisturile biliare pot fi decelate la orice nivel al arborelui biliar, dar cel mai frecvent sunt localizate extrahepatic. Modificările produse de dilatarea ductelor biliare pot avea aspect sacular, diverticular sau fusiform. În unele cazuri se asociază o malformație congenitală în care ductul pancreatic drenează direct în CBP. Cazurile simptomatice apar adesea în copilărie cu manifestări de colangită, icter sau formațiune palpabilă. Formarea de calculi și de sediment biliar în segmentele chistice crește riscul apariției pancreatitei acute recidivante. La pacienții adulți, cu tablou clinic de litiază coledociană, diagnosticul diferențial include și chistul coledocian. În cazul chisturilor biliare extrahepatice, este necesară rezecția acestora pentru a evita sepsisul biliar recurent și pentru a reduce riscul de colangiocarcinom care apare în aproximativ 15% din cazuri.

Stricturile benigne ale căilor biliare

Stricturile benigne reprezintă o complicație care apare în urma intervențiilor chirurgicale asupra căilor biliare. Acestea pot fi rezultatul unei montări inadecvate a clipsurilor sau a unei leziuni ischemice (de obicei în asociere cu perforarea ductului biliar). Stricturile se pot forma și la nivelul oricărui tip de anastomoză a căilor biliare cum ar fi anastomoza bilio-enterică sau bilio-biliară. În cazuri rare, traumatismele de la nivelul hipocondrului drept se pot complica cu stricturi biliare. Inflamația și fibroza din cadrul pancreatitei cronice pot afecta porțiunea intrapancreatică a căii biliare principale și se manifestă prin colestază, icter și colangită.

În majoritatea cazurilor, tratamentul constă în dilatarea stricturilor cu cateter de tip balon pe cale endoscopică și montarea unui stent provizoriu la nivelul canalului biliar, însă uneori este necesară intervenția chirurgicală și hepato-jejunostomie.

Hemobilia

Este definită ca prezența sângelui în arborele biliar, consecință a unui traumatism hepatic sau a unei complicații în chirurgia hepatică. Alte cauze ale hemoragiei mai pot fi: biopsia hepatică, eroziunile determinate de calculii biliari sau de tumorile hepatobiliare. Rezultatul este apariția unei fistule între vasele sanguine hepatice și ductul biliar.

Hemobilia poate cauza pierdere seminficativă de sânge prin tractul gastointestinal și trebuie suspicionată atunci când melena este asociată cu durere în hipocondrul drept și icter, în special după o intervenție hepatobiliară recentă. Există însă și cazuri în care hemoragia nu este însoțită de simptome biliare. După confirmarea diagnosticului, tratamentul constă în ocluzia vasului lezat prin embolizare ghidată radiologic. Există situații în care este necesară intervenția chirurgicală în scop hemostatic.

Fig. 35.8 Aspect de colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică (MRCP) în cazul unui colangiocarcinom localizat în hil și extins în canalul hepatic stâng. Calea biliară distală (BD) și canalul pancreatic (PD) au calibru normal. Canalul hepatic comun și canalul hepatic stâng prezintă stricturi (indicate de săgeți). Se remarcă dilatații importante ale căilor biliare intrahepatice (IHD).

Tumorile căilor biliare

Polipii veziculei biliare

Polipii veziculei biliare sunt constatări frecvente, fiind prezenți la aproximativ 4% din pacienții îndrumați pentru ecografie hepatobiliară. Majoritatea polipilor au dimensiuni mici sub 5 mm și sunt non-neoplazici; au origine inflamatorie sau sunt formați din colesterol (vezi mai sus). Adenomul este cea mai frecventă formațiune benignă a veziculei biliare, cu un potențial malign scăzut. Singur predictor demn de încredere pentru riscul de malignizare este dimensiunea polipului (>10 mm). Colecistectomia este indicată pentru orice polip cu dimensiuni de peste 10 mm.

Carcinomul veziculei biliare

Adenocarcinomul veziculei biliare reprezintă 1% din totalitatea neoplaziilor, cu o incidență crescută în decada a șasea de viață. Predomină la femei cu un raport de 3:1 față de bărbați. Litiaza biliară este frecvent decelată în asociere cu cancerul veziculei biliare, dar rolul etiopatogenic al acesteia nu a fost încă demonstrat iar relația rămâne nedovedită. Calcificarea difuză a veziculei biliare (vezicula de porțelan), considerată stadiul final al colecistitei cronice, a fost asociată cu neoplasmul veziculei biliare și este una dintre indicațiile de colecistectomie precoce. Polipii adenomatoși cu dimensiuni de peste 10 mm sunt considerați, de asemenea, leziuni premaligne (vezi mai sus).

Carcinomul veziculei biliare poate fi diagnosticat incidental în timpul colecistectomiei efectuate pentru litiază biliară; în aceste circumstanțe rezecția unei leziuni precoce poate fi curativă. Excizia radicală cu margini de siguranță a colecistului este singura măsură curativă. Totuși, diseminarea limfatică precoce în ficat și arborele biliar adiacent exclude rezecția curativă în leziunile mai avansate. În această situație supraviețuirea poate fi îmbunătățită prin chimioterapie paleativă cu regimuri bazate pe 5 fluorouracil sau gemcitabină (analog nucleozidic) și cisplatină (preparat pe bază de săruri de platină) care îmbunătățește modest supraviețuirea. O mică proporție din tumori este sensibilă la radioterapie. Din cauza prezentării în stadii avansate ale bolii, supraviețuirea la peste 5 ani este sub 5%.

Colangiocarcinomul

Neoplaziile tractului biliar (vezi și p. 1310) sunt clasificate în neoplazii intrahepatice (mai sus de hilul hepatic) sau extrahepatice (cuprind hilul sau tractul biliar distal de hil) și reprezintă 1% din totalitatea neoplaziilor. Acestea se stadializează folosind clasificarea TNM sau în funcție de localizarea leziunii (clasificarea Bismuth–Corlette a stricturilor biliare). Un număr de asocieri au fost identificate: malformații ale coledocului și colangita sclerozantă primitivă (vezi p. 1321). Infecțiile biliare parazitare cronice (în zonele endemice pentru *Opisthorchis viverrini* și *Clonorchis sinensis*) sunt adesea implicate în ariile endemice. Neoplaziile extrahepatice pot fi însoțite de icter și sunt diagnosticate prin ecografie urmată de CT și, în mod particular, MRCP (**Fig. 35.8**). Aspectul tipic este de strictură a arborelui biliar cu dilatație proximală, cu sau fără vizualizarea tumorii. Diagnosticul histologic este dificil din cauza numărului redus de celule tumorale și prezenței stromei dense. Examenul citologic al probelor recoltate endoscopic are o sensibilitate de doar 30%. Aceasta poate fi îmbunătățită prin diferite tehnici de prelevare, de exemplu biopsia transpapilară sau de analiză, de exemplu hibidizarea fluorescentă *in situ* sau analiza digitalizată a imaginilor. Colangioscopia pe cale endoscopică permite vizualizarea directă și, implicit, biopsia țintită a tumorilor biliare.

Colangiocarcinomul este diagnosticat deseori în stadii avansate și se caracterizează prin extensie periganglionară, vasculară și limfatică precoce. Numai în puține cazuri este posibilă rezecția curativă. Rezecția limitată a ductului biliar poate fi considerată o soluție paliativă. Colangiocarcinomul localizat la nivelul coledocului poate fi excizat prin rezecție segmentară. Leziunile distale necesită pancreatoduodenectomie (procedura Whipple) iar în leziunile perihilare, pe lângă rezecția căii biliare se face și rezecția hepatică parțială. În anumite centre internaționale, colangiocarcinomul cu localizare hilară a fost abordat prin chimioterapie neoadjuvantă extensivă, urmată de transplant hepatic, cu rezultate satisfăcătoare. Totuși, în majoritatea țărilor, colangiocarcinomul rămâne o contraindicație absolută a transplantului hepatic din cauza recidivelor frecvente.

Decompresiunea biliară asociată cu chimioterapia bazată pe cisplatin și gemcitabină rămâne principala abordare terapeutică paliativă a colangiocarcinomului.

Invazia malignă secundară a arborelui biliar

Carcinomul de cap de pancreas asociază, de obicei, icter și obstrucție a căii biliare principale. Metastazele biliare secundare unei neoplazii aflate la distanță reprezintă o situație excepțională, cel mai frecvent fiind determinate de un melanom. Alte neoplazii care pot metastaza în arborele biliar, în ordinea frecvenței, sunt: limfomul, neoplasmul pulmonar, mamar sau de colon și neoplaziile pancreatice.

Tratament

Tratamentul paliativ al obstrucției biliare maligne

Decizia intervenției chirurgicale se va face pe baza datelor obținute prin metodele imagistice menționate anterior. Pentru majoritatea pacienților, tratamentul va fi paliativ. Obiectivul tratamentului paliativ rămâne dezobstrucția biliară, asociată cu un control adecvat al durerii, pentru îmbunătățirea calității vieții. De asemenea, decompresia biliară este indicată înaintea măsurilor de tratament chimioterapic în scop paliativ. Drenajul biliar poate fi restabilit cu ajutorul metodelor endoscopice, perioada de permeabilitate fiind mult crescută prin înlocuirea stenturilor din plastic cu cele din metal autoexpandabile și cu durată de permeabilitate crescută (**Fig. 35.9**). La un număr mic de pacienți abordul endoscopic nu este posibil și se recurge la abord percutan, cu stent plasat sub ghidaj radiologic.

Lecturi suplimentare

Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383:2168–2179.
Valle JW, Borbath I, Khan SA Huguet et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl. 5):v28–v37.

PANCREASUL

Anatomie și fiziologie

Structură

Pancreasul este un organ retroperitoneal, care se întinde de la potcoava duodenală până la splină. Anatomic, este format din **cap (porțiunea cefalică)**, încadrat de potcoava duodenală, **corp**, aflat în raport cu fața posterioară a stomacului prin intermediul bursei omentale și **coadă**. Între cap și corp se delimitează ***colul (istmul)*** pancreasului, posterior de acesta aflându-se artera și vena mezenterică superioară. Capul pancreasului înconjoară aceste două vase. Partea inferioară a capului pancreasului se continuă cu o prelungire ce poartă denumirea de ***proces uncinat***. Acesta se situează posterior față de vasele mezenterice superioare. Pancreasul este o glandă mixtă alcătuită atât din celule exocrine cât și endocrine. Componenta exocrină reprezintă aproximativ 98% din parenchimul pancreatic.

Unitatea funcțională a pancreasului exocrin este reprezentată de acinul pancreatic. Fiecare acin este drenat de către un canalicul, care va conduce sucul pancreatic către ducte de calibru crescător (ductele intercalare, ductele interlobulare). Acestea, la rândul lor, drenează în ductul pancreatic principal Wirsung care, alături de CBP, fomează un canal comun scurt la nivelul ampulei lui Vater și se deschide ulterior în duodenul II.

Componenta endocrină este dispersată la nivelul întregii glande sub formă de insule pancreatice (insulele lui Langerhans).

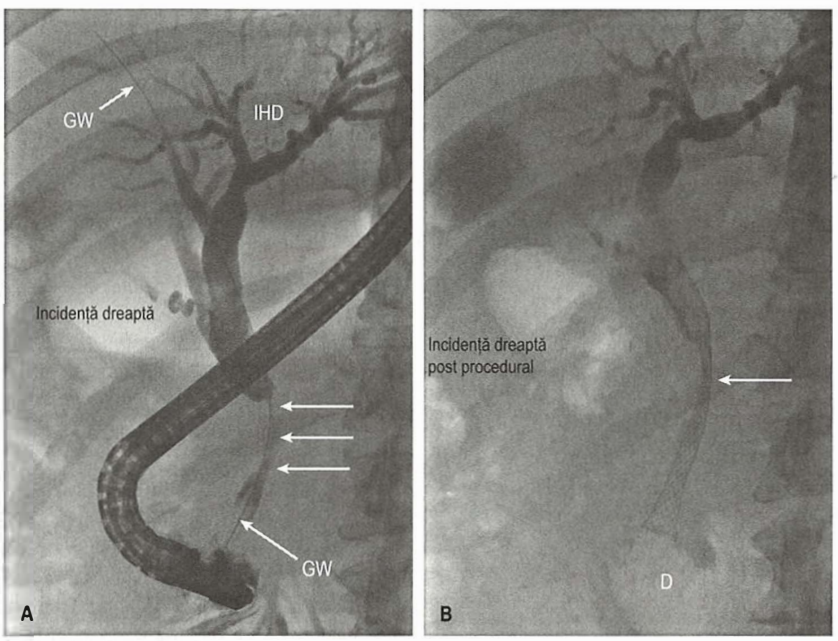


Fig. 35.9 Aspect de colangiopancreatografie endoscopică retrogradă la un pacient cu icter fără durere. (A) Se observă o strictură în 1/3 medie a canalului hepatic comun care se extinde proximal 4 cm (săgeți). Căile biliare intrahepatice (IHD) sunt dilatate. Un fir ghid (GW) a fost plasat endoscopic la nivelul stricturii, (B) Un stent metalic autoexpandabil a fost montat la nivelul stricturii. Stentul este comprimat la nivelul stricturii (săgeată) dar se va deschide complet în 24 de ore. Se observă cum substanța de contrast din căile biliare intrahepatice drenează prin stent. Porțiunea distală a stentului se află în duoden (D).

Funcția exocrină

Celulele acinare pancreatice sunt responsabile de producerea enzimelor digestive precum amilaza, lipaza, colipaza, fosfolipaza și proteazele tripsină și chimotripsină. La nivelul celulelor acinare, aceste enzime se află depozitate sub formă de granule de zimogen, care sunt eliberate prin exocitoză la momentul oportun (**Fig. 35.10**). Enzimele eliberate de celulele acinare ajung în duoden prin intermediul secreției pancreatice produsă de celulele ductale, alcătuind în final sucul pancreatic. Acesta conține o cantitate mare de bicarbonat, care reușește să neutralizeze acidul gastric ajuns în duoden, etapă esențială pentru activitatea optimă a enzimelor pancreatice, care sunt pH-dependente (necesită un pH neutru).

După ingestia alimentelor, secreția exocrină pancreatică este reglată de stimulii cefalici, gastrici și intestinali. Faza cefalică este inițiată de văzul, mirosul și gustul alimentelor. Semnalul sosit de la acești stimuli senzoriali este transmis sistemului nervos central, în nucleul dorsal al vagului, iar de aici, semnalul ajunge la pancreasul exocrin prin intermediul nervului vag. Faza gastrică a secreției pancreatice este declanșată de distensia gastrică secundară pătrunderii alimentelor în stomac. În această etapă secreția pancreatică este bogată în enzime, iar apa și bicarbonatul sunt în cantități mici. Această fază se află, de asemenea, sub control vagal. Faza intestinală a secreției pancreatice începe atunci când proteinele, grăsimile și acidul conținute în chimul gastric ajung în duoden și continuă pe toată perioada digestiei. Această fază este mediată atât hormonal, cât și nervos, prin reflexele enteropancreatice vagovagale. Evenimentele de feedback, prin rolul lor reglator, determină în final inhibarea secreției pancreatice.

- ***Colecistokinina (CCK)*** stimulează secreția enzimatică pancreatică în timpul fazei intestinale. Acest hormon este produs de către celule celulele I, cu rol endocrin, dispuse la nivelul mucoasei intestinului subțire. CCK este secretată ca răspuns al pătrunderii alimentelor din stomac în lumenul intestinului subțire. Întrucât pancreasul uman nu prezintă receptori pentru CCK, aceasta acționează prin intermediul receptorilor fibrelor vagale aferente pentru a stimula secreția pancreatică.
- ***Secretina*** este eliberată de celulele specializate enteroendocrine S ale intestinului subțire în timpul meselor și, mai ales, în momentul scăderii pH-ului duodenal. Secretina are un efect direct asupra celulelor acinare pancreatice, precum și asupra celulelor ductale. Există, de asemenea, și un răspuns secretor mediat vagal. Secretina acționează prin intermediul receptorilor cuplați cu proteina G determinând o secreție pancreatică bogată în bicarbonat.

La finalul digestiei, pancreasul exocrin necesită un mecanism de feedback negativ pentru a-și încheia secreția. Această inhibare pancreatică postprandială este controlată atât neural, cât și hormonal.

- ***Polipeptidul pancreatic*** este eliberat de către celulele insulelor pancreatice ca răspuns la ingestia de alimente și are rol inhibitor asupra secreției enzimatice acinare, atât prin efectul local, cât și prin receptorii centrali.
- ***Somatostatina***, secretată la nivelul pancreasului, stomacului și sistemului nervos central are, de asemenea, un efect inhibitor. Este eliberată ca răspuns al ingestiei de alimente, iar efectul său este mediat atât prin inhibarea directă a acinului pancreatic, cât și prin intermediul unei componente inhibitorii a sistemului nervos central.
- ***Peptidul YY (PYY)***, conținut de celulele endocrine din porțiunea distală a intestinului subțire, este eliberat odată cu ajungerea nutrienților la nivelul ileonului. Peptidul YY inhibă secreția pancreatică atât prin acțiunea sa directă asupra celulelor acinare, precum și printr-un mecanism central, prin inhibarea nervului vag.

Există dovezi că proteazele prezente în lumenul duodenal determină, de asemenea, un feedback negativ asupra secreției acinare. Leptina și ghrelina, peptide cu roluri atât la nivel intestinal, cât și în reglarea apetitului sunt, de asemenea, factori reglatori în funcția exocrină a pancreasului, prin acțiunea lor la nivelul centrilor din hipotalamus.

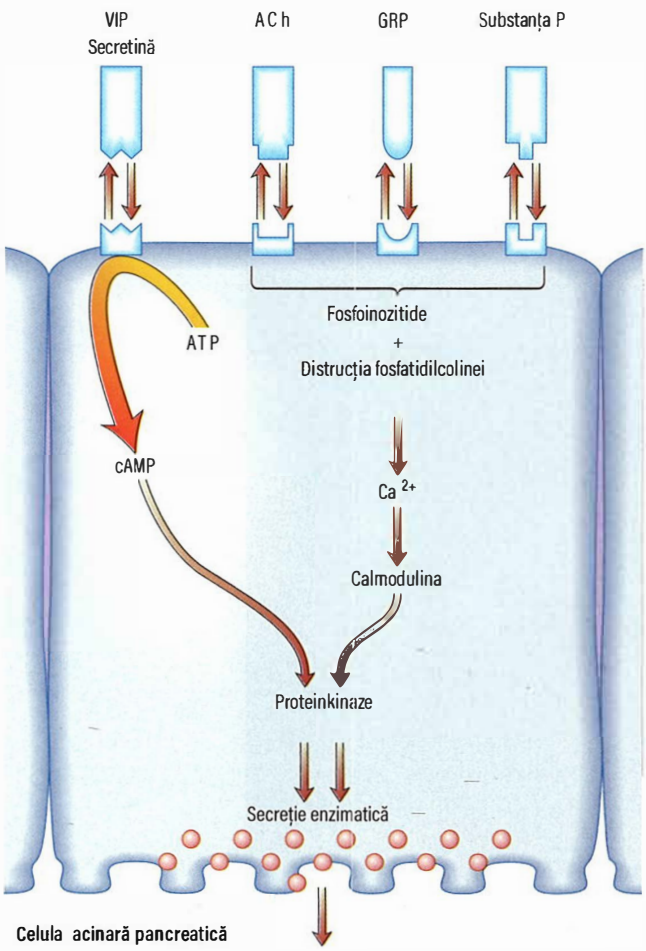


Fig. 35.10 Stimularea secreției enzimatice exocrine la nivelul acinului pancreatic. Au fost identificați receptorii cuplați cu proteina G pentru peptidul intestinal vasoactiv (VIP), secretină, acetilcolină (ACh), peptidul eliberator de gastrină (GRP) și substanța P. Nu există receptori pentru colecistokinină (CCK) la om. ATP, adenozin trifosfat; cAMP, adenozin monofosfat ciclic.

Pancreasul endocrin

Acesta este alcătuit din celulele producătoare de hormoni, care sunt dispuse în cuiburi sau insule (insulele Langerhans). Hormonii acestora nu au acces la sistemul ductular pancreatic și sunt eliberați direct în circulația sanguină. Există ***cinci tipuri principale de celule insulare*** în funcție de hormonul secretat:

- Celulele beta care sunt cele mai comune și sunt răspunzătoare de secreția insulinei.
- Celulele alfa care produc glucagonul.
- Celulele D care produc somatostatina.
- Celulele PP care produc polipeptidul pancreatic.
- Celulele enterocromafine care produc serotonina.

O serie de alți hormoni au fost identificați în pancreasul endocrin, inclusiv peptidul eliberator de gastrină (GRP), neuropeptidul Y și galanina. Se consideră că aceștia au rol de neurotransmițători activi în axa neuro-gastro-intestinală.

Investigații

Explorarea funcției exocrine

Evaluarea funcției exocrine a pancreasului este indicată la pacienții care sunt suspectați că ar avea o boală cronică a pancreasului.

Malabsorbția grăsimilor se manifestă foarte tardiv clinic, abia atunci când există o reducere cu 85–90% a secreției de lipază pancreatică.

Teste directe de evaluare a funcției pancreatice

Aceste teste se bazează pe analiza aspiratului duodenal după o stimularea prealabilă a secreției pancreatice, folosind fie sonda nazo-duodenală, fie aspirația endoscopică pentru recoltarea sucului duodenal. Testul original implica stimularea pancreatică prin ingestia unui prânz specific (testul prânzului Lundh), care a fost apoi înlocuit de administrarea intravenoasă de secretină și colecistokinină. Ulterior, se măsoară cantitatea de enzime pancreatice și bicarbonat din aspiratul intestinal. Din nefericire, aceste proceduri sunt invazive și consumatoare de timp, motiv pentru care în prezent sunt rareori utilizate.

Teste indirecte neinvazive de evaluare a funcției pancreatice

Testele fecale

- ***Elastaza fecală*** este o enzimă produsă de către pancreas. Întrucât nu este degradată în intestin, ea ajunge să aibă o concentrație mare în materiile fecale. Niveluri scăzute ale enzimei sunt observate în insuficiența pancreatică moderată și severă. Acest test a înlocuit vechiul test de dozare a chimotripsinei fecale. Un avantaj este că valorile elastazei fecale nu sunt influențate de administrarea orală de enzime pancreatice. Cu toate acestea, întrucât se bazează pe concentrația de elastază din eșantionul de scaun, testul poate oferi rezultate fals scăzute în contextul diareei sau contaminării cu apă în timpul colectării probei.
- ***Dozarea lipidelor fecale.*** Acest test este rareori efectuat.

Testele orale de evaluare a funcției pancreasului exocrin

- ***Acidul N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoic*** (baza testului PABA) și ***dilauratul de fluoresceină*** (testul pancreolauril) sunt compuși cu administrare orală utilizați în evaluarea funcției pancreatice. În urma digestiei acestora de către enzimele pancreatice rezultă anumite substanțe care sunt excretate și ulterior determinate cantitativ în urină. Ambele teste sunt disponibile comercial și au o sensibilitate bună în insuficiența pancreatică exocrină moderată și severă.

Utilitatea clinică a testelor funcționale pancreatice

Deși testele de aspirație duodenală invazive, care măsoară direct secreția pancreatică, reprezintă mijloacele cele mai sensibile și specifice de evaluare a funcției exocrine, acestea sunt foarte rar utilizate în afara centrelor specializate. Testele non-invazive sunt disponibile pe scară largă, dar au sensibilitate înaltă doar la pacienții cu insuficiență pancreatică severă. Testul elastazei fecale oferă o sensibilitate și specificitate similară (bună) și este testul de ales ca instrument de screening pentru insuficiența secretorie pancreatică.

Explorarea imagistică a pancreasului

Metodele imagistice (vezi pag. 1270) au un rol central în investigarea și managementul afecțiunilor pancreatice acute, cronice și maligne.

- ***Radiografia abdominală simplă*** poate evidenția calcificările glandulare care se asociază cu pancreatita cronică, în special de etiologie alcoolică.
- ***Ecografia transabdominală*** oferă, de obicei, o imagine de ansamblu rezonabilă a pancreasului; este o investigație de screening utilă pentru diagnosticul inflamației sau neoplaziei și este sensibilă pentru detectarea litiazei veziculare la un pacient cu pancreatită. Fereastra ecografică poate fi limitată de meteorismul abdominal supraadăugat, situație în care ultrasonografia singură nu ar trebui folosită pentru excluderea cancerului pancreatic, dacă există suspiciunea clinică a acestuia.
- ***CT-ul*** cu substanță de contrast cu respectarea unui protocol pancreatic specific, rămâne „standardul de aur" pentru investigarea diverselor patologii ale pancreasului.
- ***Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)*** reprezintă o alternativă a CT-ului. MRCP (colangio-RM) oferă o descriere clară a ductului pancreatic și a arborelui biliar. De asemenea, pot fi identificați calculii (inclusiv microcalculii) prezenți la nivelul arborelui biliar.
- ***Ecoendoscopia (EUS, endoscopic ultrasound)*** este foarte specifică pentru identificarea calculilor de la nivelul segmentului distal al CBP, care pot fi cauza unui episod de pancreatită acută. EUS poate identifica modificări minime, incipiente, în cazul pancreatitei cronice, înainte ca acestea să poată fi evidențiate prin alte metode imagistice. EUS este folosită din ce în ce mai frecvent și pentru a aprecia operabilitatea adenocarcinomului pancreatic, în funcție de prezența invaziei vasculare. Ecoendoscopia este în prezent considerată tehnica imagistică de elecție pentru investigarea leziunilor chistice ale pancreasului. Metoda permite efectuarea punctiei aspirative cu ac fin și drenarea formațiunilor chistice, ceea ce oferă un avantaj major față de celelalte tehnici imagistice. EUS are o sensibilitate crescută și în detectarea tumorilor pancreatice, de mici dimensiuni, în particular tumorile neuroendocrine.
- ***Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography)*** este o procedură invazivă, cu un profil de siguranță relativ bun, care asociază totuși un mic risc pentru complicații grave. Cea mai frecventă complicație este declanșarea unei pancreatite acute. MRCP și EUS sunt mijloace alternative sensibile de investigare a patologiei pancreatice și, drept urmare, ERCP este indicată actual mai mult pentru rolul său terapeutic în anumite afecțiuni pancreatice și biliare.
- ***Tomografia cu emisie de pozitroni cu ^{18F}Fluorodeoxiglucoza (PET 18F-FDG) și ^{68}Gallium DOTATATE PET/CT*** sunt tehnici scintigrafice cu acuratețe diagnostică ridicată pentru pacienții la care s-a ridicat suspiciunea unei tumori neuroendocrine, inclusiv cele de la nivelul pancreasului. Prin urmare, aceste tehnici sunt utilizate pentru localizarea tumorilor neuroendocrine, a leziunilor de mici dimensiuni, multifocale, pentru detectarea metastazelor și evaluarea opțiunilor terapeutice.

Rezumând, o ecografie transabdominală inițială, completată ulterior de CT, oferă de cele mai multe ori informații suficiente pentru diagnosticul afecțiunilor de natură inflamatorie și neoplazică ale pancreasului. IRM și respectiv MRCP sunt acum disponibile pe scară largă și furnizează informații suplimentare, în special în ceea ce privește anatomia ductelor pancreatice și a căilor biliare. EUS, deși mai invazivă, este un instrument util pentru investigarea afecțiunilor benigne și maligne ale pancreasului și are avantajul de a putea ghida puncția aspirativă, respectiv puncția-biopsie cu ac fin a leziunilor de interes.

PANCREATITELE ACUTE ȘI CRONICE

Clasificare

Pancreatitele sunt clasificate în două mari categorii, ***acute*** și ***cronice***. Prin definiție, pancreatita acută este un proces inflamator acut care apare la nivelul unui pancreas anterior sănătos și care poate să revină la normal după rezoluția episodului. Pancreatita acută alcoolică apare doar în cazul abuzului cronic de alcool. În pancreatita cronică există o inflamație continuă cu modificări structurale ireversibile.

În practică, diferențierea pancreatitei acute de cea cronică poate fi uneori dificilă. Oricare dintre cauzele pancreatitei acute, dacă nu este înlăturată, poate duce la repetarea episoadelor (***pancreatită acută recurentă***) care produc în final modificări structurale permanente. În unele cazuri, episoadele recurente de pancreatită acută pot reprezenta exacerbări ale unui proces cronic subiacent.

Pancreatita acută

Pancreatita acută reprezintă inflamația glandei pancreatice cauzată de diverse agresiuni acute, enumerate în **Cadranul 35.2**. În țările occidentale, calculii biliari și alcoolul sunt răspunzători de marea majoritate a episoadelor de pancreatită acută. De asemenea, alcoolul reprezintă totodată și una din cauzele principale ale pancreatitei cronice. Severitatea pancreatitei acute poate varia de la forme ușoare și autolimitate la unele extrem de severe, cu necroză pancreatică și peripancreatică extinsă și hemoragie. În cele mai severe forme, care reprezintă aproximativ 10% din cazuri, mortalitatea este cuprinsă între 40% și 80%.

Patogeneză

Patogeneza pancreatitei acute este încă incomplet elucidată. La baza episoadelor acute sunt considerate a se afla evenimente precipitante, precum litiaza biliară sau consumul de alcool. Indiferent de natura injuriei inițiatoare, răspunsul inflamator pancreatic este secundar activării premature și exagerate a enzimelor digestive, în principal tripsina, în interiorul pancreasului. În cazuri grave, cascada autodigestiei, leziunile microvasculare, răspunsul inflamator sistemic și translocarea bacteriană determină o evoluție severă, cu mortalitate crescută.

Pancreatita biliară

Responsabilă de apariția acestei forme etiologice este obstrucția drenării sucului pancreatic la nivelul ampulei realizată de un calcul și/sau de edemul asociat. În această situație, tripsinogenul este scindat de către catepsina B și activat prematur intrapancreatic la tripsină și, totodată, degradarea tripsinei de către chimotripsina C este afectată și rapid depășită. În plus, nivelul calciului intracelular crește și poate provoca și el activarea timpurie a tripsinogenului cu suprareglarea factorului nuclear kappa B, ceea ce duce în final la deteriorarea extensivă a celulelor acinilor pancreatici.

Pancreatita indusă de alcool

Există dovezi că alcoolul interferează cu homeostazia calciului la nivelul celulelor acinului pancreatic. În plus, are loc activarea celulelor stelate pancreatice de către acetaldehidă, cu producerea consecutivă de colagen și alte proteine din matricea extracelulară.

Tablou clinic

Diagnosticul de pancreatită acută trebuie luat în considerare la orice pacient cu durere în etajul abdominal superior. Durerea începe de obicei în epigastru și este însoțită de greață și vărsături. Pe măsură ce inflamația se extinde în cavitatea peritoneală, durerea devine mai intensă, iar implicarea retroperitoneului determină frecvent iradierea durerii în spate.

Din anamneză putem reține prezența unor episoade similare în antecedente, precum și un diagnostic anterior de litiază veziculară. Episodul acut poate urma unui abuz de alcool. Cu toate acestea, în multe cazuri, nu există factori etiologici evidenți.

Examenul fizic în momentul prezentării poate evidenția un pacient suferind, cu durere în etajul abdominal superior, dar fără anomalii sistemice. În formele severe de pancreatită acută pacientul prezintă tahicardie, hipotensiune arterială și oligurie. Examinarea abdomenului poate releva sensibilitate difuză cu apărare la palpare, precum și reducerea sau absența zgomotelor intestinale (ileus dinamic). Semnele clinice specifice care susțin diagnosticul de pancreatită severă necrotică includ echimozele periombilicale (***semnul Cullen***) sau pe flancuri (***semnul Gray Turner***). La pacienții cu pancreatită acută de etiologie biliară, tabloul clinic poate include icter și alte semne și simptome de colangită.

? Cadranul 35.2 Cauze de pancreatită acută

Frecvente
- Litiaza biliară
- Alcoolul
- Iatrogene (post-ERCP, intervenții chirugicale)
- Idiopatice (<10%)

Mai rare
- Traumatisme abdominale
- Infecțioase (ex. virusul urlian, Coxsackie B, virusul imunodeficienței umane, adenovirusul)
- Tumorile pancreatice
- Ereditare
- Anomalii pancreatice congenitale (ex. pancreas divisum)
- Metabolice (ex. hipercalcemia, hipertrigliceridemia)
- Veninul (ex. înțepătura de scorpion, mușcătura de păianjen)
- Disfuncția sfincterului Oddi (vezi pag. 1318)
- Diverse
- Medicamente (vezi secțiunea de mai jos)

Medicamentoase
- Azatioprina/mercaptopurina
- Didanozina
- Estrogenii
- Antibioticele (ex. tetraciclina)
- Acidul valproic
- Furosemidul
- Sulfonamidele
- Aminosalicilații
- Corticosteroizii
- Metronidazolul
- IECA

ERCP, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă; IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

Diagnostic

Teste sanguine

- ***Amilaza pancreatică*** are o sensibilitate extrem de mare atunci când valoarea sa în ser este de peste trei ori mai mare decât limita superioară a normalului, în primele 24 de ore de la debutul durerii. O serie de alte condiții pot fi cauza unei hiperamilazemii (**Cadranul 35.3**). Nivelurile amilazei serice scad treptat către normal în următoarele 3–5 zile și, drept urmare, la o prezentare tardivă a pacientului, valoarea amilazemiei poate da un rezultat fals negativ.
- Nivelurile ***amilazei urinare (amilazuria)*** pot fi utile în diagnosticul pancreatitei acute deoarece rămân crescute o perioadă mai lungă de timp.
- În pancreatita acută, nivelurile ***lipazei serice*** sunt și se mențin crescute o perioadă mai lungă de timp decât cele ale amilazemiei. Cu toate acestea, importanța determinării lipazei serice nu este semnificativ mai mare decât cea a amilazei și, în plus, este și mai dificil de măsurat din punct de vedere tehnic.
- ***Proteina C reactivă (PCR)*** este utilă în evaluarea gravității și aprecierea prognosticului bolii.
- ***Alte investigații de bază*** includ hemoleucograma, creatinina și ionograma serică, glicemia, testele biochimice hepatice, calciul plasmatic și gazele din sângele arterial. Acestea trebuie prelevate la prezentare și apoi repetate la 24 și 48 de ore, oferind astfel o imagine în dinamică a evoluției parametrilor biologici, ceea ce permite evaluarea gravității episodului de pancreatită acută, dar și aprecierea prognosticului (vezi mai departe).

Investigații imagistice

- ***Radiografia abdominală*** este obligatorie pentru a exclude o perforație gastroduodenală, care poate constitui, de asemenea, o cauză de creștere a nivelului amilazei serice (vezi **Cadranul 35.3**). Aceasta mai poate decela prezența calculilor veziculari biliari sau a calcificărilor pancreatice.
- ***Ecografia abdominală*** este utilizată ca test de screening pentru a identifica o posibilă cauză biliară a pancreatitei. Calculii intracoledocieni sunt dificil de obiectivat prin ecografie abdominală, însă dilatarea căilor biliare intrahepatice poate sugera prezența

? Cadranul 35.3 Cauze de creștere a nivelului amilazei serice, în afara pancreatitei acute

Efracții intraperitoneale ale conținutului gastrointestinal superior
- Perforațiile tractului gastro-intestinal superior
- Peritonita biliară
- Infarctul intestinal

Anomalii moștenite ale amilazelor
- Macroamilazemia

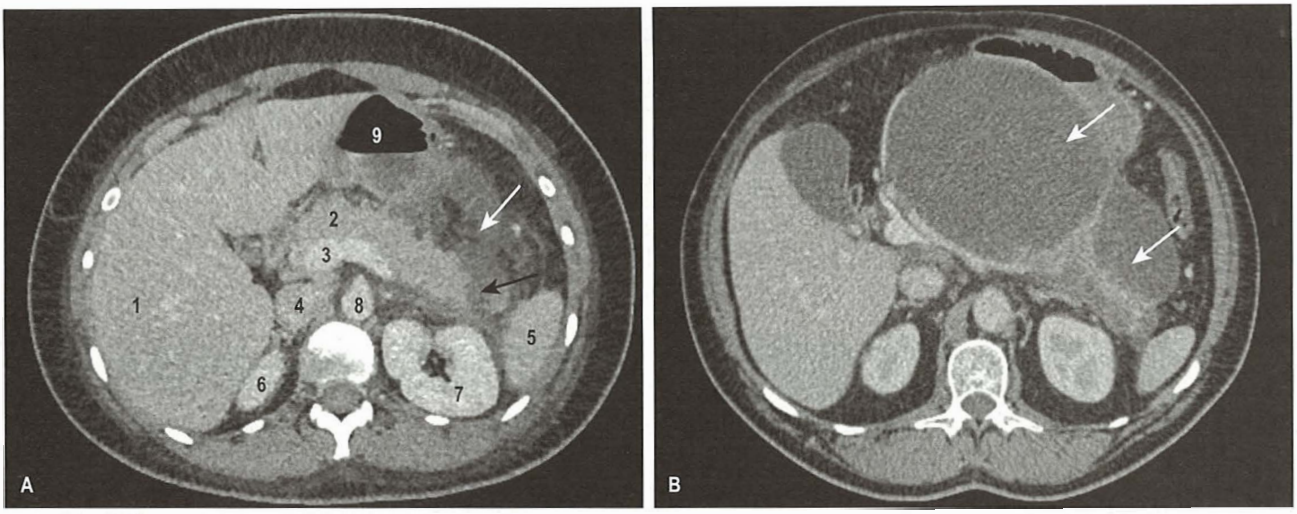


Fig. 35.11 Imagini CT în pancreatita acută. (A) CT abdominal care evidențiază caracteristicile pancreatitei acute. Există o modificare datorată inflamației marcate, cu lichid liber în jurul pancreasului (săgeata albă) și o zonă focală de necroză în coada pancreasului (săgeata neagră). (1) Ficat; (2) pancreas; (3) venă portă; (4) venă cavă inferioară; (5) splină; (6) rinichi drept; (7) rinichi stâng; (8) aortă; (9) stomac. (B) CT abdominal la un pacient diagnosticat cu pancreatită acută cu câteva săptămâni înainte de evaluarea imagistică; în acest caz se pot observa pseudochisturi mari (indicate cu ajutorul săgeților albe).

obstrucției la nivelul căii biliare principale. Trebuie precizat că doar prezența calculilor în vezicula biliară nu este suficientă pentru a justifica diagnosticul de pancreatită acută biliară. Ecografia mai poate decela mărirea de volum a pancreasului (edem), necroza și colecțiile intra- sau peripancreatice. În pancreatita severă, pancreasul poate fi dificil de vizualizat din cauza anselor intestinale pline cu gaz, ca urmare a ileusului paralitic.

- ***Tomografia computerizată cu substanță de contrast*** este esențială în toate formele, cu excepția episoadelor ușoare de pancreatită acută. Examinarea trebuie efectuată după 72 de ore de la internare, pentru a evalua gradul necrozei pancreatice. CT oferă informații prognostice foarte valoroase. Ulterior, examinările CT repetate pot detecta alte complicații precum colecțiile acute, dezvoltarea pseudochistului și infectarea (abcedarea) acestora (**Fig. 35.11**).
- ***IRM/MRCP*** evaluează gradul de afectare al pancreasului și decelează prezența calculilor de la nivelul căilor biliare. IRM este deosebit de utilă pentru a diferenția leziunile cu conținut fluid de cele inflamatorii solide.
- ***ERCP*** este utilizată ca metodă terapeutică de îndepărtare a calculilor de la nivelul căii biliare principale în cazurile selectate de pancreatită biliară (vezi mai departe).

Evaluarea severității bolii

Majoritatea cazurilor de pancreatită acută sunt forme ușoare, autolimitate, de scurtă durată. Cu toate acestea, aproximativ 25% sunt forme mai complicate, iar 10% din cazuri pun în pericol viața pacientului. Criteriile Atlanta revizuite definesc pancreatita ușoară, moderat severă sau severă și sunt rezumate în **Cadranul 35.4.** Acestea necesită evaluarea insuficienței de organ folosind sistemul de notare Marshall modificat (**Cadranul 35.5**). În practică, pacienții cu pancreatită acută moderat-severă trebuie tratați ca având o formă severă până când se constată o îmbunătățire susținută a evoluției.

În cazurile grave, mortalitatea poate ajunge până la 80%. Evoluția clinică este marcată în primă fază de prezența sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS), instabilitatea hemodinamică și insuficiența multiplă de organ. Consecințele SIRS, incluzând insuficiența respiratorie și injuria renală acută, determină cea mai mare parte a deceselor în primele 7 zile ale unui episod de pancreatită acută severă. După 7 zile, majoritatea deceselor sunt legate de prezența complicațiilor tardive, cum ar fi sepsisul cauzat de infectarea colecțiilor sau hemoragia apărută ca urmare a efectului inflamației asupra vaselor majore.

Cadranul 35.4 Severitatea pancreatitei acute. Criteriile Atlanta 2013 revizuite

Pancreatita acută ușoară
- Absența insuficiențelor de organ
- Absența complicațiilor locale

Pancreatita acută moderat-severă
- Complicații locale și/sau insuficiențe de organ tranzitorii (<48 ore)

Pancreatita acută severă
- Insuficiențe de organ persistente (>48 ore), definite cu ajutorul scorului Marshall modificat (vezi Cadranul 35.5)

Identificarea corectă a pacienților care pot progresa spre o formă severă permite monitorizarea și îngrijirea lor corespunzătoare, într-o unitate de terapie intensivă. S-a dovedit că evaluarea clinică precoce are o sensibilitate slabă de a prezice evoluția către un episod sever. În mod similar, testele de laborator recoltate o singură dată au o valoare limitată, deoarece nu permit evaluarea și compararea în dinamică. Prin urmare, mai mulți parametri au fost folosiți pentru a dezvolta anumite sisteme clinice de notare (scoruri). ***Sistemele Glasgow și Ranson*** (**Cadranele 35.6** și **35.7**) care se bazează pe astfel de parametri au o sensibilitate de 80% în a prezice apariția unui episod sever, însă acest lucru este posibil doar după 48 de ore de la internare. ***Scorul APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II*** a fost adoptat pe scară largă ca mijloc de evaluare a severității unui spectru larg de boli. El se bazează pe anumiți parametri fiziologici și biologici comuni, pe vârsta pacientului și prezența sau absența unui anumit număr de comorbidități, inclusiv obezitatea (**Cadranul 35.8**). Acest sistem de cuantificare pare să aibă o sensibilitate ridicată și poate fi aplicat încă din primele 24 de ore de la debutul simptomelor. Există dovezi că obezitatea afectează prognosticul pancreatitei acute, întrucât țesutul adipos este un substrat ideal pentru acțiunea enzimelor activate, condiție care agravează reacția inflamatorie. Toate sistemele de notare (scorurile) folosite pentru a prezice severitatea pancreatitei acute s-au dovedit a avea o utilitate relativ modestă în practică. Cu toate acestea, instrumentele de clasificare sistematică pot ghida evaluarea clinică consecventă și sunt necesare în studiile clinice și în monitorizarea rezultatelor.

Cadranul 35.5 Scorul Marshall modificat[a]

Sistem (scor)	0	1	2	3	4
Respirator PO_2/F_iO_2	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Renal Creatinina serică (μmol/L)	134	134–169	170–310	311–439	>439
Cardiovascular Presiunea arterială sistolică (mmHg)	>90	<90 Cu răspuns la administrarea de fluide	<90 Fără răspuns la administrarea de fluide	<90 pH <7,3	<90 pH <7,2

[a]Un scor ≥2 pentru oricare sistem definește insuficiența de organ.

Cadranul 35.6 Criteriile de prognostic Glasgow în pancreatita acută[a]

Criterii	Valori
Vârstă	>55 ani
Leucocite	>15 × 10^9/L (>15000/mm^3)
Glicemie	>10 mmol/L (>180 mg/dl)
Uree serică	>16 mmol/L (>96 mg/dl)
Albumină serică	<30 g/L
Transaminaze serice	>200 U/L
Calciu seric	<2 mmol/L (< 8mg/dl)
Lactat dehidrogenaza serică	>600 U/L
P_aO_2	<8,0 kPa (< 60 mmHg)

[a]Mai mult de 3 criterii prezente în primele 48 de ore sugerează o pancreatită severă și un prognostic rezervat.

Cadranul 35.7 Criteriile Ranson în pancreatita acută

Criterii	Valori
La internare	
Vârstă	>55 ani
Leucocite	>16 × 10^9/mm^3 (>16000/mm3)
Glicemie	>11 mmol/L (>200 mg/dl)
Lactat dehidrogenaza serică	>600 U/L
Transaminaze	>250 U/L
La 48 ore	
Scăderea hematocritului	>10%
Retenția lichidiană	>6 L
Calciu seric	<2 mmol/L (<8 mg/dl)
Creșterea ureei serice	>1,8 mmol/L (>5 mg/dl)
Deficit de baze	>4 mEq/L
P_aO_2	<8,0 kPa (<60 mmHg)

Cadranul 35.8 Scorul APACHE II[a]

Parametrii clinici
- Temperatura
- Frecvența cardiacă
- Frecvența respiratorie
- Presiunea arterială medie
- Scorul Glasgow Coma Scale
- Prezența injuriei renale acute
- Vârsta
- Insuficiența de organ
- Teren imunodeprimat

Parametrii de laborator
- Oxigenarea (P_aO_2)
- pH-ul arterial
- Analize serice:
  - Sodiu
  - Potasiu
  - Creatinină
  - Hematocrit
  - Nr. leucocite

[a]Scorul APACHE se aplică în primele 24 de ore de la prezentare. Scorul poate varia de la 0 (normal) la 71. Cu cât scorul are o valoare mai mare, cu atât boala este mai severă și asociază un risc mai mare de deces. Indicele de masă corporală (IMC) este un parametru adițional care poate fi adăugat pentru evaluarea severității unei pancreatite acute.

Tratament

Tratamentul inițial al pancreatitei acute este similar pentru toate cazurile. Un sistem de evaluare care cuprinde mai mulți parametri (ideal APACHE II adaptat pentru obezi) ar trebui utilizat la finalul primelor 24 de ore de la prezentare pentru a permite identificarea pacienților cu o posibilă evoluție severă. Acești parametri trebuie reevaluați la 48 de ore pentru a identifica un alt subgrup care poate să evolueze către forma severă. Acești pacienți trebuie îngrijiți într-o unitate de terapie intensivă, iar cazurile trebuie discutate de o echipă specializată în patologia pancreasului încă din stadiile inițiale. Uneori, chiar și pacienții care nu sunt încadrați la formele severe pot necesita îngrijiri intensive.

Pierderile inițiale de fluide în pancreatita acută pot să fie considerabile, necesitând abord venos și sondă urinară pentru a monitoriza volumul circulator și funcția renală. Abordurile centrale arteriale și venoase pot fi necesare pentru a facilita monitorizarea atentă a statusului hemodinamic și pentru a permite evaluarea repetată a gazelor arteriale.

- ***Aspirația nazo-gastrică.*** Acest lucru previne distensia abdominală și vărsăturile și, de asemenea, riscul pneumoniei de aspirație.
- ***Gazometria ASTRUP.*** Reprezintă un factor predictiv cheie pentru aprecierea severității unui episod de pancreatită acută. Cu ajutorul gazometriei se stabilește necesitatea administrării continue a oxigenului.
- ***Antibioterapia profilactică.*** Sunt disponibile date privind utilizarea antibioticelor, dar rezultatele nu sunt uniform acceptate în ceea ce privește beneficiul antibioterapiei, în particular asupra îmbunătățirii mortalității. Există unele dovezi că β-lactamii precum imipenemul reduc incidența infecției necrozei pancreatice. Antibioticele ar trebui rezervate de obicei cazurilor în care sunt suspectate colangita sau infecția țesutului necrotic și, dacă este posibil, alegerea ar trebui să fie ghidată de rezultatele hemoculturilor.
- ***Analgezicele.*** Tramadolul (sau un alt opiaceu) este medicamentul ales pentru controlul imediat al durerii. În general, se recomandă administrarea medicamentului cu ajutorul unui sistem de injectare controlat de către pacient, astfel încât să ofere o ameliorare continuă și adecvată a durerii (cu excepția situației în care durerea cedează imediat, ușor, încă de la început). De asemenea, fentanilul a fost utilizat pe scară largă în același scop. S-a discutat despre un posibil risc în cazul utilizării morfinei și dimorfinei care ar putea determina contracția (spasmul) sfincterului Oddi, ceea ce ar duce la creșterea suplimentară a hipertensiunii ductulare pancreatice. Deși nu există date clinice care să susțină acest risc, unii clinicieni evită administrarea acestor medicamente în pancreatita acută.
- ***Alimentația.*** Într-un episod sever, există dificultăți în asigurarea nutriției orale adecvate în primele săptămâni. Alimentația parenterală totală a fost asociată cu un risc ridicat de infecție și a fost înlocuită de nutriția enterală. În absența gastroparezei, majoritatea pacienților vor tolera alimentația pe sondă nazo-gastrică, fără exacerbarea durerii. La cei cu gastropareză sau care tolerează

greu alimentația pe sonda nazogastrică (exacerbarea durerii sau precipitarea grețurilor și vărsăturilor), trebuie instituită alimentația enterală prin sondă nazo-jejunală plasată post-piloric.

- ***Anticoagulantele.*** Pentru profilaxia trombozei trebuie administrat un preparat de heparină cu greutate moleculară mică.

La o proporție mică de pacienți, insuficiența multiorganică se va dezvolta în primele zile de la prezentare, ca expresie a gravității SIRS. Acești pacienți pot necesita ventilație cu presiune pozitivă și susținerea funcției renale (vezi pag. 220).

Pancreatita de cauză biliară

La anumiți pacienți cu pancreatită acută biliară și obstrucția căii biliare principale (în mod particular atunci când este complicată de colangită) intervenția endoscopică (ERCP) cu sfincterotomie și extracția endoscopică a calculului este tratamentul de elecție. În absența obstrucției CBP și a colangitei, sfincterotomia și extracția endoscopică a calculului sunt utile doar atunci când se anticipează că episodul de pancreatită va fi sever. În cazurile mai puțin grave de pancreatită biliară, prezența calculilor reziduali la nivelul căilor biliare poate fi evaluată electiv prin MRCP sau EUS în faza de recuperare a episodului acut. Dacă sunt prezenți calculi, aceștia pot fi extrași prin ERCP. Pentru a preveni un episod recurent de pancreatită biliară, colecistectomia trebuie efectuată cât mai repede posibil după ce episodul acut s-a rezolvat.

Complicații

Acestea sunt listate în **Cadranul 35.9**. După primele 7 zile, prognosticul pancreatitei acute este strâns legat de mărimea necrozei pancreatice. Aceasta poate fi evaluată cu mai multă acuratețe prin examen CT cu substanță de contrast, care ar trebui efectuată la toți pacienții cu boală severă după prima săptămână. Necroza extinsă (>50% din pancreas) se asociază cu un risc crescut al complicațiilor și necesită adesea intervenția chirurgicală.

În aceste cazuri relativ rare, cu necroză extinsă a țesuturilor pancreatice și peripancreatice, suprainfecția determină un risc crescut de mortalitate. În prezent se preferă o abordare „step-up" minim invazivă, cu evitarea pe cât posibil a debridării chirurgicale deschise. Pentru a trata colecțiile infectate sunt utilizate cure lungi de antibioterapie împreună cu drenajul percutan și necrectomia ghidată ecoendoscopic. Scopurile acestor intervenții sunt controlul infecției, evacuarea țesuturilor devitalizate (care reprezintă mediul de cultură pentru bacterii) și crearea condițiilor de vindecare.

Cele mai bune rezultate ale intervenției sunt realizate atunci când debridarea este amânată cel puțin 4 săptămâni de la debutul pancreatitei. Când zona afectată se încapsulează și conținutul începe să se lichefieze, se poate forma un pseudochist. Dacă este necesar, în primă instanță sepsisul poate fi controlat prin drenajul percutanat al colecțiilor.

Prognostic

Marea majoritate a pacienților cu episoade ușoare sau moderate de pancreatită acută vor avea o recuperare totală, fără sechele. Episoadele recurente de pancreatită pot apărea mai ales dacă a existat o lezare ductală pancreatică de durată. Pacienții cu forme severe pot dezvolta insuficiență pancreatică atât exocrină (manifestată prin malabsorbție), cât și endocrină (diabet zaharat secundar), ambele cu propria lor morbiditate semnificativă de-a lungul vieții.

Pancreatita cronică

Etiologie

În țările dezvoltate, alcoolul reprezintă 60-80% din cauzele apariției pancreatitei cronice. Există numeroși alți factori etiologici incriminați în apariția acestei boli, care pot fi subîmpărțiți în factori toxic-metabolici, genetici, autoimuni, obstructivi, pancreatita acută recurentă sau severă, precum și cauzele idiopatice (**Cadranul 35.10**).

Cadranul 35.9 Complicațiile pancreatitei acute

Sistemice
- Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)
- Disfuncția multiorganică

Pancreatice
- Colecțiile lichidiene pancreatice
- Necroza ± infecția
- Abcesul pancreatic
- Pseudochistul de pancreas (după 4–6 săptămâni)

Pulmonare
- Revărsatul pleural
- Sindromul de detresă respiratorie acută ARDS – hipoxia
- Pneumonia

Renale
- Injuria renală acută

Gastrointestinale
- Hemoragiile gastrointestinale datorate eroziunilor gastrice sau duodenale
- Ileusul paralitic

Hepatobiliare
- Icterul
- Obstrucția CBP
- Tromboza venei porte

Metabolice
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia
- Hipocalcemia

Hematologice
- Coagularea intravaculară diseminată (CID)

Cadranul 35.10 Cauzele pancreatitei cronice

- Alcoolul
- Boala cronică de rinichi
- Ereditară:
  - Fibroza chistică
  - Anomalii ale tripsinogenului și ale inhibitorilor acestuia
- Pancreatita cronică tropicală
- Cauze obstructive
- Traumatisme
- Idiopatice
- Hipercalcemia
- Pancreatita acută recurentă
- Autoimunitatea (imunoglobulina G4)

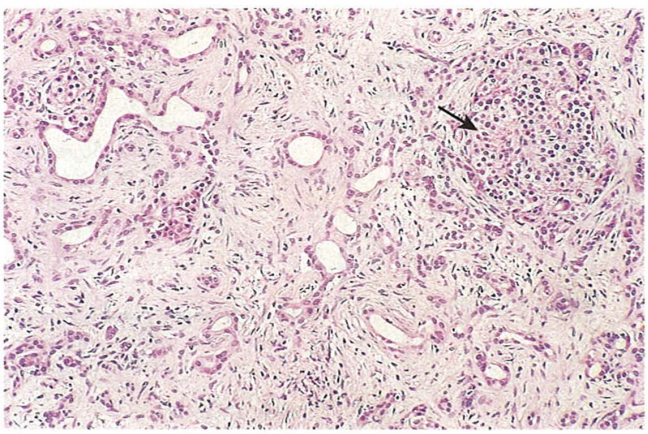


Fig. 35.12 Aspectul histopatologic al pancreatitei cronice. Se observă reducerea considerabilă a numărului de acini pancreatici și înlocuirea acestora cu fibroză. Infiltratul celular inflamator este relativ nespecific în acest stadiu tardiv. Insulele Langerhans (una dintre acestea este indicată de săgeată) scapă uneori de distrugere, însă afectarea lor poate duce la diabet zaharat. *(După Underwood JC (ed.). General and Systematic Pathology, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004, cu permisiune.)*

Patogeneză

Există evidențe potrivit cărora creșterea tripsinei activate la nivelul parenchimului pancreatic pare să constituie calea comună pentru dezvoltarea pancreatitei cronice. Acest lucru poate apărea fie din cauza activării premature a tripsinogenului la tripsină, fie din cauza inactivării incomplete sau a clearance-ului defectuos al acestei enzime activate din pancreas. Se pare că activarea enzimatică intrapancreatică crescută sau prelungită duce la precipitarea proteinelor sub formă de dopuri, în lumenul ductelor pancreatice. Acestea constituie un nucleu pentru calcificări, care vor determina ulterior obstrucția

canalelor pancreatice, ceea ce duce la apariția hipertensiunii ductale și a altor leziuni pancreatice (**Fig. 35.12**).

În cazul pancreatitei cronice datorate alcoolului, etanolul crește nivelul calciului intracelular, favorizând transformarea tripsinogenului în tripsină, precum și suprimarea căii protectoare de inactivare a acesteia. Observația că o mare parte a persoanelor care consumă alcool în exces nu dezvoltă totuși pancreatită cronică sugerează că procesul patogenetic este rezultatul unei interacțiuni complexe a unor mecanisme diferite. Se presupune că alcoolul este doar unul dintre factorii care interacționează cu alți factori de mediu și/sau genetici.

Aspecte genetice în pancreatita cronică

Au fost identificați o serie de factori genetici care influențează procesul de activare și inactivare a tripsinei. Tripsinogenul cationic este forma principală de tripsinogen produs în pancreas și este codat de gena *PRSS1* (**Fig. 35.13**). Mutațiile cu hiperfuncție ale acestei gene sunt recunoscute drept factor principal al pancreatitei ereditare, o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă. În celulele pancreatice calciul are rol în procesul de activare și inactivare a tripsinogenului/ tripsinei. Nivelul său este parțial reglat de receptorul membranar cu rol de „senzor" pentru nivelul calciului (CASR). Mutațiile care codifică acest receptor au fost asociate cu pancreatita cronică și se crede că facilitează efectele toxice ale alcoolului asupra pancreasului.

Inhibitorul serin proteazei Kazal de tip 1 (*SPINK-1*) este un inhibitor specific al tripsinei și este secretat alături de tripsinogen de către celulele acinilor pancreatici. Pierderea funcției în cazul mutațiilor genei *SPINK-1* se asociază cu dezvoltarea pancreatitei cronice și este identificată drept factor important al dezvoltării pancreatitei tropicale (în mod sigur interacționând cu factori de mediu declanșatori).

Chimotripsina C, deși produsă în cantități mici de către celulele acinare, s-a dovedit că intervine și ea în degradarea tripsinei. Pierderile de funcție datorate mutației genei care o codifică au fost identificate la pacienții cu pancreatită cronică.

Reglatorul conductanței transmembranare implicat în fibroza chistică *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) exprimat pe suprafața apicală a celulelor acinare, este răspunzător de menținerea unei secreții pancreatice, bogată în bicarbonat. Această secreție abundentă este responsabilă de conducerea tripsinei activate către duoden. Mutațiile *CFTR* homozigot sau heterozigot asociate cu fibroza chistică se manifestă aproape întotdeauna prin apariția insuficienței pancreatice exocrine devreme, în timpul copilăriei sau chiar în perioada perinatală (vezi pag. 1332). A fost identificată frecvent prezența unei mutații a genei *CFTR* la pacienții cu pancreatită cronică idiopatică.

Identificarea componentei genetice în dezvoltarea pancreatitei cronice a dus la concluzia că, în multe cazuri, evoluția bolii este dependentă de interacțiunea complexă dintre factorii genetici și cei de mediu.

Pancreatita cronică autoimună

Există două tipuri de pancreatită cronică autoimună (PCA). ***Cea mai comună variantă (tipul 1)*** este întâlnită predominant la bărbații de vârstă mijlocie și se asociază cu prezența crescută în ser și la nivel tisular a IgG4. Tot în cadrul acestei patologii se întâlnesc și anumiți autoanticorpi cum sunt cei îndreptați către antigenele nucleare și către fibrele musculare netede. Implicarea organelor extrapancreatice precum căile biliare (colangita autoimună; vezi anterior), tiroida, glandele salivare și rinichii este frecvent întâlnită la acești pacienți. În toate aceste situații se constată un nivel seric ridicat de IgG4. Examenul histopatologic descrie un bogat infiltrat limfoplasmocitar cu multe plasmocite IgG4 pozitive, un infiltrat eozinofilic ușor sau moderat și microtromboze (flebite obliterante) în unele organe. PCA este una dintre puținele afecțiuni ale pancreasului în care patogeneza bolii poate fi independentă de căile de acțiune ale tripsinei activate.

A doua variantă (tipul 2) tinde să apară la vârsta adultă, are o distribuție egală pe sexe și nu are markeri de autoimunitate sau celule IgG4 pozitive. Aproximativ 30% din cazuri asociază o boală inflamatorie intestinală. Afecțiunea este frecvent limitată la pancreas și lipsesc asocierile cu implicarea altor organe, așa cum sunt cele observate în varianta comună, de tip 1. Caracteristic ambelor tipuri de pancreatită autoimună este răspunsul bun la administrarea de steroizi (vezi mai departe).

Manifestările de debut ale pancreatitei autoimune variază, în special în tipul 1, în care poate predomina simptomatologia determinată de afecțiunile extrapancreatice. Durerea abdominală și pierderea în greutate sunt caracteristici comune. Icterul poate fi un simptom precoce, explicat atât prin compresiunea căii biliare de către capul de pancreas inflamat, cât și ca o manifestare a colangitei autoimune întâlnite în tipul 1.

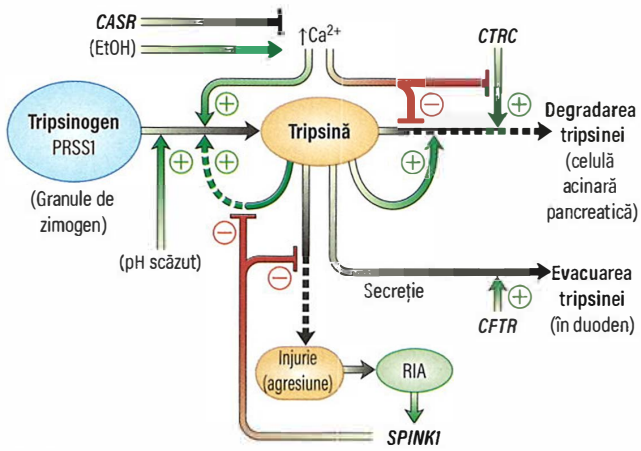


Fig. 35.13 Factorii genetici care intervin în activarea tripsinogenului și inactivarea tripsinei. Activarea prematură a tripsinogenului la tripsină în interiorul pancreasului este crucială în dezvoltarea pancreatitei. Activarea tripsinogenului este promovată de mutațiile tripsinogenului cationic (PRSS1+), tripsina activă, calciul crescut (Ca^{2+}) și pH-ul scăzut. Nivelurile de calciu sunt reglate parțial de receptorii membranari cu rol de „senzor" pentru nivelul calciului (CASR) și dereglate de etanol (EtOH). Degradarea tripsinei activate este facilitată de *CTRC* și de alte molecule de tripsină activă, dar este blocată de calciul crescut. Tripsina activată în interiorul pancreasului duce la lezarea glandei, ceea ce determină un răspuns inflamator acut (RIA). RIA reglează expresia inhibitorului serin proteazei Kazal de tip 1 (*SPINK-1*), care blochează tripsina activată și, prin urmare, împiedică activarea suplimentară a tripsinogenului și limitează continuarea lezării tisulare pancreatice. Reglatorul transmembranar implicat în fibroza chistică (*CFTR*) reprezintă un mecanism celular extra-acinar de eliminare a tripsinei prin spălarea și drenarea ei din canalul pancreatic în duoden. *(Adaptat din Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. Ann Rev Med 2010; 61:413–424.)*

Tablou clinic

Durerea în epigastru, care iradiază adesea în spate, este cea mai comună manifestare a pancreatitei cronice. Aceasta poate fi intermitentă, episodică, cu scurte perioade de exacerbare sau, din contră, este persistentă, cronică, fără perioade de acalmie. Pentru pacienții cu etiologie alcoolică, exacerbările durerii survin adesea consecutiv consumului excesiv de alcool, deși această relație nu este mereu observată. De asemenea, independent de etiologia pancreatitei, consumul excesiv de alcool și alimente bogate în grăsimi pot determina exacerbarea durerii.

În perioadele cu durere abdominală se pot constata manifestări severe, precum anorexia și pierderea importantă în greutate. Acestea survin în mod particular la pacienții cu durere cronică, persistentă,

invalidantă. Insuficiența pancreatică exocrină poate determina în orice moment modificări clinice specifice malabsorbției, care uneori poate constitui manifestarea de debut în absența durerii abdominale. Diabetul survine la aproximativ 30% din pacienții cu pancreatită cronică, însă este în mod obișnuit un eveniment tardiv, care apare aproape întotdeauna după instalarea insuficienței exocrine. Icterul determinat de compresiunea CBP ca urmare a fibrozei dezvoltate la nivelul capului de pancreas poate reprezenta o altă manifestare la o mică parte dintre pacienți.

Investigații

Algoritmul de explorare prin diversele metode paraclinice depinde de tipul de pancreatită cronică.

- ***Nivelurile serice ale amilazei și lipazei*** pot fi episodic crescute, însă într-un stadiu avansat al bolii este posibil să nu mai existe suficient țesut pancreatic rezidual care să producă creșterea enzimelor pancreatice în sânge.
- ***Nivelurile serice de IgG4*** trebuie măsurate la cei la care este suspectată etiologia autoimună a pancreatitei.
- ***Elastaza fecală*** este scăzută la majoritatea pacienților cu afectare moderat-severă a funcției exocrine a pancreasului.
- ***Analiza mutațiilor genetice*** ar trebui efectuată în cazuri selecționate unde etiologia este incertă. Efectuarea acesteia este mai relevantă la pacienții cu vârsta sub 40 de ani. Mutațiile comune ale genelor PRSS1, SPINK și CFTR pot fi evaluate în centrele de referință.
- ***Ecografia transabdominală*** este frecvent utilizată ca metodă imagistică de primă intenție.
- ***Tomografia cu substanță de contrast*** furnizează informații mai detaliate. Prezența calcificărilor pancreatice și dilatarea ductului Wirsung permit stabilirea rapidă a diagnosticului de pancreatită cronică (**Fig. 35.14**). Când aceste modificări imagistice lipsesc, diagnosticul pozitiv poate fi mult mai dificil.
- ***IRM cu MRCP*** (colangio-RM) este utilizată pentru a evidenția modificări mici ale ductului pancreatic, care pot fi prezente în cazurile la care alte investigații imagistice nu au descris anomalii ale ductului Wirsung. Administrarea intravenoasă de secretină în timpul MRCP poate permite achiziționarea de imagini în dinamică ale distensiei ductului pancreatic, ceea ce oferă o evaluare indirectă a funcției exocrine.
- ***MRCP*** a înlocuit utilizarea ERCP în scop diagnostic.
- ***EUS*** este utilizată din ce în ce mai frecvent atunci când diagnosticul rămâne neclar după evaluările imagistice anterioare, dar mai ales pentru evaluarea complicațiilor pancreatitei cronice, precum formarea pseudochisturilor și posibila dezvoltare a malignității.

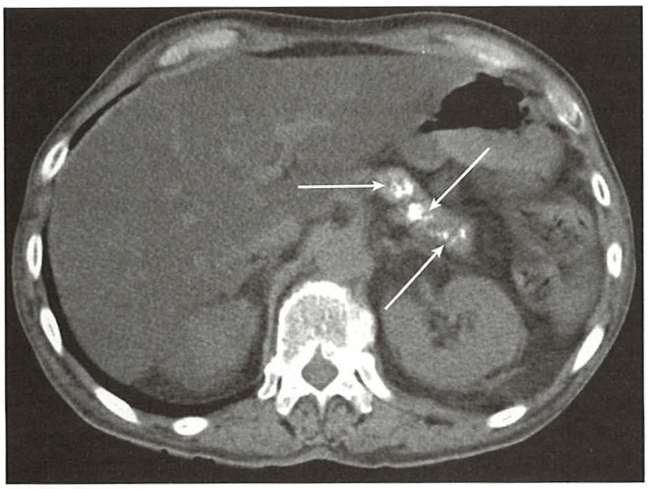


Fig. 35.14 Investigarea CT cu substanță de contrast la un pacient cu pancreatită cronică. Sunt evidențiate multiple calcificări (indicate de săgețile albe) de-a lungul liniei care corespunde ductului pancreatic principal.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face, în primul rând, cu neoplaziile maligne ale pancreasului. Carcinomul pancreasului poate reproduce multe dintre simptomele și modificările imagistice întâlnite la pacienții cu pancreatită cronică. Diagnosticul de malignitate ar trebui luat în considerare la pacienții simptomatici de puțin timp, la care este descoperită o formațiune la nivelul pancreasului. Dificultăți considerabile pot apărea atunci când tumorile maligne se dezvoltă la un pacient cu pancreatită cronică cunoscută (aceasta fiind considerată, de altfel, o leziune premalignă).

Investigațiile imagistice de înaltă calitate sunt capabile să evidențieze caracteristicile maligne ale unei formațiuni, invazia locală și prezența nodulilor limfatici afectați. EUS asociată cu biopsia cu ac fin oferă cea mai precisă evaluare a unei formațiuni pancreatice.

Tratament

La pacienții cu pancreatită cronică alcoolică, sistarea consumului de alcool aduce mari beneficii, deși acest lucru este dificil de demonstrat. Fumatul este un alt factor de risc independent pentru apariția pancreatitei cronice și a cancerului de pancreas, iar oprirea fumatului este clar recomandată. Pancreatita autoimună răspunde la administrarea de corticosteroizi, iar lipsa acestui răspuns pune sub semnul întrebării corectitudinea diagnosticului. Recăderea este comună după ce se întrerupe administrarea corticosteroizilor și, din acest motiv, tratamentul pe termen lung cu imunomodulatoare (ex. azatioprina) poate fi necesar.

Durerea abdominală

Pentru perioadele de scurtă durată însoțite de durere, o combinație dintre un antiinflamator nesteroidian (AINS) și un opiaceu (ex. tramadol) este de obicei suficientă pentru ameliorarea durerii. La pacienții la care durerea este cronică, tratamentul amintit anterior poate să nu aibă efect și riscă să producă dependența de opiacee.

Antidepresivele triciclice (ex. amitriptilina) și agenții stabilizatori de membrană (ex. pregabalin) sunt folosite în durerea cronică, persistentă și reduc nevoia de opiacee. Neuroliza plexului celiac poate ameliora considerabil durererea, însă nu se cunosc cu exactitate eficiența și durata de acțiune ale acestei proceduri. La majoritatea pacienților, o îmbunătățire spontană în controlul durerii se poate instala odată cu trecerea timpului. După o perioadă de evoluție de 6–10 ani, aproximativ 60% din pacienți nu mai prezintă durere. Dacă durerea este continuă, severă, invalidantă, se recomandă intervenția endoscopică sau chirurgicală. Astfel de intervenții sunt indicate la pacienții care prezintă o strictură sau un calcul al ductului pancreatic responsabile de dilatarea acestuia în amonte. Abordarea endoscopică se concentrează pe îmbunătățirea drenajului la nivelul ductului pancreatic. Acesta se realizează prin îndepărtarea calculilor intraductali cu montarea ulterioară a unui stent, pentru a menține permeabil canalul pancreatic major. A mai fost utilizată și litotriția extracorporeală cu undă de șoc pentru fragmentarea calculilor situați la nivelul porțiunii cefalice a pancreasului.

Intervenția chirurgicală implică asigurarea drenajului ductului Wirsung, care poate fi combinată cu rezecția parțială a pancreasului afectat. Trialurile clinice au raportat o îmbunătățire mai mare în controlul durerii după intervenția chirurgicală în comparație cu cea endoscopică. Mulți pacienți au însă un grad înalt de dizabilitate (și totuși continuă consumul de alcool) și, în consecință, nu sunt compatibili pentru intervenții chirurgicale majore din cauza comorbidităților sau a factorilor de risc intraoperatori (precum prezența varicelor în câmpul

operator). În aceste circumstanțe, abordarea endoscopică este justificată ca primă măsură și nu există dovezi că aceasta ar influența negativ o posibilă intervenție chirurgicală ulterioară.

Malabsorbția

Steatoreea asociată insuficienței pancreatice poate fi severă, ajungând la pierderi de până la 30 mmol de lipide/24 ore. Aceasta este de obicei ameliorată de administrarea de preparate orale ce conțin enzime pancreatice. Preparatele actuale sunt condiționate sub formă de microsfere, având avantajul de a nu mai fi degradate de mediul gastric acid. Un antisecretor (antihistaminic H2 sau inhibitor de pompă de protoni) este indicat să fie administrat în asociere cu enzimele pancreatice. Cu toate acestea, chiar și după administrarea enzimelor pancreatice o parte dintre pacienți prezintă în continuare manifestări de malabsorbție. Acest fapt se datorează, de obicei, unui mixaj inadecvat între suplimentele de enzime pancreatice și conținutul alimentar, precum și unui pH scăzut (acid) la nivelul duodenului, secundar unei producții reduse de bicarbonat. Nu există nicio justificare de a interzice aportul de grăsimi sub nivelul unei diete sănătoase normale, deoarece acest lucru va contribui la agravarea malnutriției observată la pacienții cu pancreatită cronică. Regimul dietetic echilibrat este important pentru gestionarea malabsorbției și respectiv pentru monitorizarea și atenuarea malnutriției care este adesea secundară durerilor abdominale și anorexiei.

Diabetul zaharat

Diabetul asociat insuficienței pancreatice endocrine poate fi dificil de controlat, cu o trecere rapidă de la controlul glicemiei cu antidiabetice orale la necesitatea terapiei cu insulină. Variațiile glicemiei reprezintă o problemă obișnuită, secundară producției inadecvate de glucagon de către pancreasul afectat.

Pancreatita autoimună

Majoritatea pacienților răspund la tratamentul cu glucocorticoizi, spre exemplu prednisolon 40 mg/zi, timp de 4–6 săptămâni. Recăderile sunt tratate cu azatioprină.

Complicații specifice

Cea mai comună complicație a pancreatitei cronice este ***pseudochistul de pancreas***, o colecție fluidă înconjurată de țesut de granulație (vezi pag. 505). Acesta apare de obicei în relație cu perioada de exacerbare a procesului inflamator pancreatic, însoțită de obicei de durere abdominală, dar se poate dezvolta și silențios, în timpul unei faze aparent stabile. Ruptura intra- sau retroperitoneală, hemoragia sau infecția reprezintă complicații posibile ale chisturilor. Chisturile de mari dimensiuni pot face compresiune pe structurile adiacente, precum duodenul și calea biliară principală. Pseudochisturile cu diametrul mai mic de 6 cm se pot resorbi spontan. Pseudochisturile cu dimensiuni mai mari de 6 cm, care persistă o perioadă de peste 6 săptămâni, au șanse mici de a se resorbi spontan și este de așteptat ca aproximativ 30% din ele să dezvolte complicații pe termen lung. Multe pseudochisturi sunt adiacente peretelui posterior al stomacului sau duodenului și pot fi astfel mai ușor drenate endoscopic, utilizând EUS pentru alegerea abordului optim pentru drenaj. Prin intervenția endoscopică se creează o comunicare (fistulă) directă între cavitatea pseudochistului și lumenul gastric sau duodenal, care este apoi menținută permeabilă prin inserția unor stenturi detașabile. Această abordare are o rată de succes de până la 75%. Drenajul chirurgical al pseudochistului este indicat dacă intervenția endoscopică nu a avut succes sau dacă pseudochistul are o poziție care nu permite abordul endoscopic.

Ascita și, uneori, ***efuziunile pleurale*** pot fi o consecință directă a pancreatitei cronice atunci când este prezentă o soluție de continuitate la nivelul ductului Wirsung. O valoare crescută a amilazei în lichidul de ascită, respectiv în cel pleural, confirmă originea pancreatică a acestor fluide. Rupturile ductului pancreatic principal necesită o abordare chirurgicală sau endoscopică prin ERCP, cu montarea unui stent la nivelul ductului Wirsung.

Pacienții cu pancreatită cronică asociază un risc crescut de a dezvolta ***cancer pancreatic***. Riscul malignizării este strâns legat de durata procesului inflamator. Cea mai mare incidență a fost raportată la cei cu pancreatită ereditară, care au un risc de 50 de ori mai mare și 40% șanse de a dezvolta cancer pancreatic pe parcursul vieții. Această evoluție nefavorabilă a pancreatitei ereditare este explicată în special prin durata crescută a procesului inflamator, care debutează precoce, în copilărie. Un risc crescut, de peste 20–30 ori, a fost descris la pacienții care poartă anumite mutații genetice, iar afectarea pancreasului are, de asemenea, un debut precoce. Alte cauze de pancreatită cronică precum alcoolul, care determină o apariție târzie și o evoluție îndelungată a bolii, asociază un risc de malignizare de 10–15%.

Programele de supraveghere a cancerului pancreatic au la bază explorările imagistice și dozarea markerilor tumorali și au fost propuse pentru grupele de pacienți cu risc foarte înalt (cu pancreatită ereditară și alte cauze care determină un debut precoce al bolii cronice pancreatice), monitorizarea începând în jurul vârstei de 40 de ani.

Fibroza chistică

Aproximativ 85% din pacienții cu fibroză chistică (vezi p. 983) vor dezvolta insuficiență pancreatică exocrină, majoritatea încă din viața intrauterină sau în perioada perinatală. Malabsorbția și dezvoltarea fizică deficitară sunt manifestările comune în perioada perinatală și în primul an de viață al acestor pacienți. Diabetul se va instala la 30% din acești bolnavi pe parcursul vieții.

În celelalte 15% din cazuri se consideră că există țesut pancreatic restant care poate să mențină o secreție pancreatică suficientă pe tot parcursul vieții. Acest fapt reflectă funcția reziduală CFTR care este asociată cu mutațiile de clasa IV și V. Pacienții din această categorie tind să prezinte tardiv afectare pulmonară, care este mai puțin severă, dar această observație nu este uniform întâlnită. Totuși, unele dintre aceste cazuri vor progresa în cursul bolii lor, la vârste variabile, spre insuficiență exocrină pancreatică. O proporție mică vor dezvolta și episoade de acutizare a pancreatitei, drept parte a acestui proces.

Tratamentul insuficienței pancreatice exocrine din fibroza chistică este esențial pentru a optimiza dezvoltarea și nutriția generală. Posologia ***preparatelor care conțin enzime pancreatice*** se va stabili în raport cu gradul steatoreei. Trebuie menținut un ***aport optim de lipide*** pentru a evita deficitul nutrițional. Este necesar un ***aport zilnic de lipază*** de până la 10.000 de unități/kg corp. Eficacitatea suplimentelor enzimatice pancreatice poate fi îmbunătățită prin asocierea unui ***inhibitor al pompei de protoni (IPP)***. IPP reduc riscul denaturării enzimelor administrate oral de către mediul gastric acid și împiedică acidifierea duodenului, care afectează de asemenea activitatea enzimelor. În ciuda optimizării utilizării suplimentelor enzimatice, un grad de malabsorbție a grăsimilor poate persista. Acest fapt reflectă alte anomalii de absorbție a grăsimilor care pot surveni în fibroza chistică, și anume vâscozitatea crescută a mucusului, suprapopularea bacteriană a intestinului subțire și amestecarea inadecvată a bolusului alimentar cu bilă.

Lecturi suplimentare

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377:1184–1197.
Kamisawa T, Zen Y, Pillai J et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–1471.
Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386:85–96.
National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline NG104: Pancreatitis. NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/full-guideline-pdf-6535536157.

CANCERUL PANCREATIC

Tipurile de cancer de pancreas pot fi împărțite în două grupuri principale. Marea majoritate a cazurilor (aproximativ 99%) au punct de plecare în componenta exocrină a pancreasului. Există multe subtipuri de cancer de pancreas al componentei exocrine, dar diagnosticul și tratamentul lor sunt asemănătoare. Doar o mică parte a cancerelor de pancreas iau naștere din componenta endocrină a pancreasului și au caracteristici diferite față de cele amintite anterior.

Adenocarcinomul pancreatic

Incidența cancerului de pancreas în occident a fost estimată la 10 cazuri la 100.000 de locuitori, fără o creștere semnificativă în ultimii 20 de ani. Diagnosticul este rareori stabilit la persoanele cu vârsta sub 40 de ani, media de vârstă la momentul diagnosticului fiind de 71 ani. Aproximativ 60% din pacienți sunt bărbați. La nivel mondial, este a 8-a cauză de mortalitate prin cancer la bărbați și a 9-a la femei. Aproximativ 96% din cancerele de pancreas sunt adenocarcinoame, iar cele mai multe dintre acestea au origine ductală.

Etiologie

Fumatul crește de 2 ori riscul de apariție al cancerului pancreatic. Consumul excesiv de alcool sau cafea și utilizarea frecventă a aspirinei au fost, de asemenea, incriminate în creșterea riscului de apariție a acestei patologii. Pacienții cunoscuți cu diabet zaharat sau pancreatită cronică au o predispoziție crescută de a dezvolta cancer de pancreas. Riscul de a dezvolta un cancer pancreatic este mult crescut la cei cu mutații genetice incriminate în patogeneza pancreatitei cronice (există un risc de 50 de ori mai crescut la cei care au prezentă mutația *PRSS-1*, vezi **Fig. 35.13**). Deși se estimează că 5–10% din cancerele de pancreas au o componentă moștenită, în majoritatea cazurilor nu au putut fi demonstrate modificările genetice specifice care stau la baza agregării familiale. Un astfel de grup, cu risc înalt, este reprezentat de membrii familiilor care poartă mutații ale genelor de reparare ADN, precum *BRCA2*. Pentru persoanele care au în familie rude de gradul I cu cancer pancreatic, riscul relativ de apariție a acestei neoplazii este de 2, 6 și respectiv 30 de ori mai mare la cei cu una, două sau 3 rude afectate (**Cadranul 35.11**).

Cadranul 35.11 Riscul relativ de dezvoltare a cancerului pancreatic la pacienții cu antecedente familiale sau mutații genetice asociate

Factori de risc	Risc relativ
Cancer pancreatic familial	
Două rude de gradul I afectate	18
Trei rude de gradul I afectate	57
Sindroame ereditare asociate cu neoplazia de pancreas	
Mutații ale *BRCA2*	5,9
Melanom multiplu familial atipic (FAMMM ; Familial atypical multiple mole melanoma)	16
Sindromul Peutz-Jeghers	36
Pancreatita ereditară	50

Patogeneză

Datele sugerează că o acumulare succesivă de mutații genetice stă la baza apariției cancerului pancreatic (**Fig. 35.15**). Neoplazia ia naștere la nivelul epiteliului ductului pancreatic și evoluează de la leziunile premaligne la cancerul avansat. ***Neoplazia intraepitelială pancreatică (PanIN)*** este cea mai bine caracterizată histopatologic leziune precursoare a cancerului pancreatic. Progresia de la displazia epitelială minimă (PanIN gradele 1A și 1B) către o displazie mai severă (grad 2 și 3) și în final către carcinomul invaziv, este paralelă cu acumularea succesivă a mutațiilor. Mai mult de 90% din cazurile de PanIN au mutația KRAS prezentă. Inactivarea mutațiilor genelor *CDKN2A, p53* sau a membrilor familiei *SMAD (SMAD 4)* care aparțin genelor tumorale supresoare sunt detectate cu frecvență mai crescută în tipul 2 și 3 al PanIN, sugerând că ele sunt elemente ce intervin în progresia tumorală. Explorarea genomului uman a identificat mutații adiționale care determină pierderea de funcție a genelor care codifică componente ale complexului de remodelare a nucleozomilor SWI/SNF. Aceste mutații precum și alte alterări mai puțin frecvente, sunt detectate în total în 10–15% din adenocarcinoamele de pancreas.

Un mic procent de adenocarcinoame pancreatice iau naștere din leziunile chistice, incluzând ***neoplasmul mucinos papilar intraductal (IPMN intraductal papillary mucinous neoplasm)*** și ***tumora chistică mucinoasă*** (vezi mai târziu). Există date care arată că aceste neoplazii chistice au la bază o evoluție similară, ce cuprinde acumularea de erori genetice și progresia histologică către adenocarcinom invaziv, deși sunt recunoscute diferențe în evenimentele mutaționale.

Tablou clinic

Aproximativ 2/3 din cancerele pancreatice sunt localizate la nivelul porțiunii cefalice, iar restul la nivelul corpului și cozii (**Fig. 35.16**). Pacienții cu cancer de pancreas se prezintă cel mai frecvent pentru dureri abdominale, anorexie și pierdere din greutate.. Mulți pacienți acuză simptome ușoare/moderate cu câteva luni premergător prezentării lor pentru investigații. Simptomatologia depresivă nou apărută a fost, de asemenea, identificată ca o posibilă manifestare inițială. În multe cazuri, aceste manifestări nespecifice apar într-o etapă în care există deja boala avansată local sau, mai grav, sunt prezente deja metastazele. Durerea

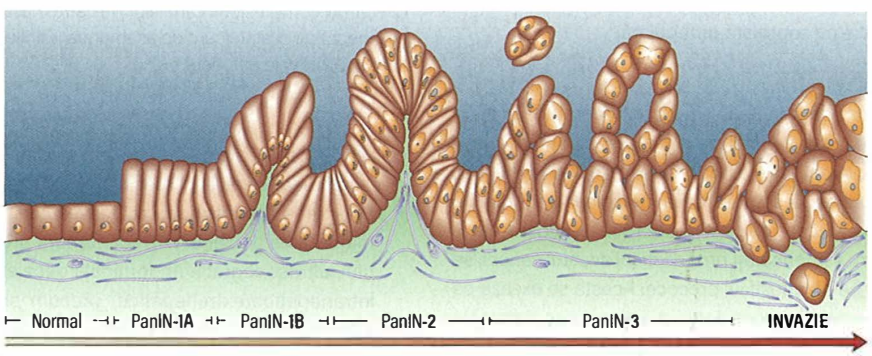


Fig. 35.15 Modelul genetic pentru dezvoltarea adenocarcinomului ductal pancreatic. Etapele indică progresia histologică cu modificările genetice specifice. PanIN, neoplazie intraepitelială pancreatică. *(Modificat după Maitra A, Adsay NV, Argani P et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. Mod Pathol 2003; 16:902–912, with permission from the Nature Publishing Group.)*

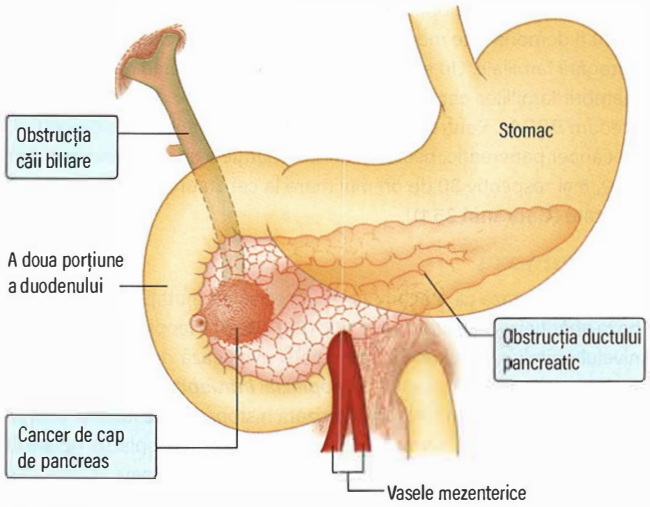


Fig. 35.16 Carcinomul segmentului cefalic al pancreasului. Relația strânsă a unui carcinom cefalic cu structurile înconjurătoare.

asociată cancerului pancreatic iradiază frecvent în spate și este ameliorată parțial de aplecarea trunchiului spre înainte. Icterul este o manifestare comună și timpurie a tumorilor localizate la nivelul ampulei Vater sau capului de pancreas, în relație cu raporturile anatomice strînse dintre acestea și calea biliară principală. Icterul este rezultatul ocluziei sau compresiunii segmentului distal al CBP care traversează porțiunea cefalică a pancreasului înainte de a se vărsa în duoden, la nivelul ampulei. Acești pacienți pot acuza emisia de scaune acolice, urini hipercrome și prurit în absența (sau încă înainte de apariția) icterului. Diabetul este prezent la cel puțin 50% din pacienții cu cancer de pancreas și poate preceda oricare dintre manifestările bolii. Obstrucția ductului pancreatic de către tumoră poate determina, de asemenea, simptome de malabsorbție cu steatoreee clinic evidentă. Un episod de pancreatită acută poate fi, uneori, modalitatea de prezentare a bolii. Alte manifestări atipice pot include fenomene tromboembolice, de poliartrită și apariția nodulilor subcutanați. Aceste manifestări „la distanță" față de tumoră nu au fost pe deplin explicate, dar sunt importante pentru că pot preceda cu câteva luni apariția unei mase tumorale decelabile.

Semne

Inițial, semnele clinice pot lipsi. Scăderea ponderală este des relatată. Icterul, dacă este prezent, asociază leziuni de grataj secundare pruritului. În anumite cazuri, vezicula biliară se poate palpa (***semnul Courvoisier***), fenomen datorat obstrucției căii biliare principale sau a canalului cistic. O tumoră palpabilă la nivel epigastric sau în mezogastru poate sugera o boală avansată local. Metastazele hepatice sunt suspectate când se decelează o hepatomegalie cu suprafață neregulată.

Diagnostic și investigații

Pacienții cu adenocarcinom de pancreas se prezintă de obicei într-un stadiu avansat al bolii și nu mai pot beneficia de tratament chirurgical cu rol curativ. În multe cazuri, simptomele sunt prezente de mai multe luni, dar nu au determinat pacientul să se prezinte la medic ca ulterior să fie supus unor investigații care au ca scop confirmarea sau excluderea cancerului de pancreas. Pentru a îmbunătăți prognosticul acestui cancer, se pune accent tot mai mult pe diagnosticul precoce. Acesta se axează pe investigarea selectivă a pacienților considerați a avea un risc ridicat de apariție a cancerului de pancreas. De asemenea, se pune accent și pe investigarea pacienților cu vârsta de peste 40 de ani, care prezintă o simptomatologie persistentă după evaluarea inițială și începerea terapiei empirice. Frecvent, din cauza simptomatologiei, pacientul este îndrumat spre efectuarea unei endoscopii, care în majoritatea cazurilor nu va aduce informații suplimentare pentru diagnostic. De aceea este esențial

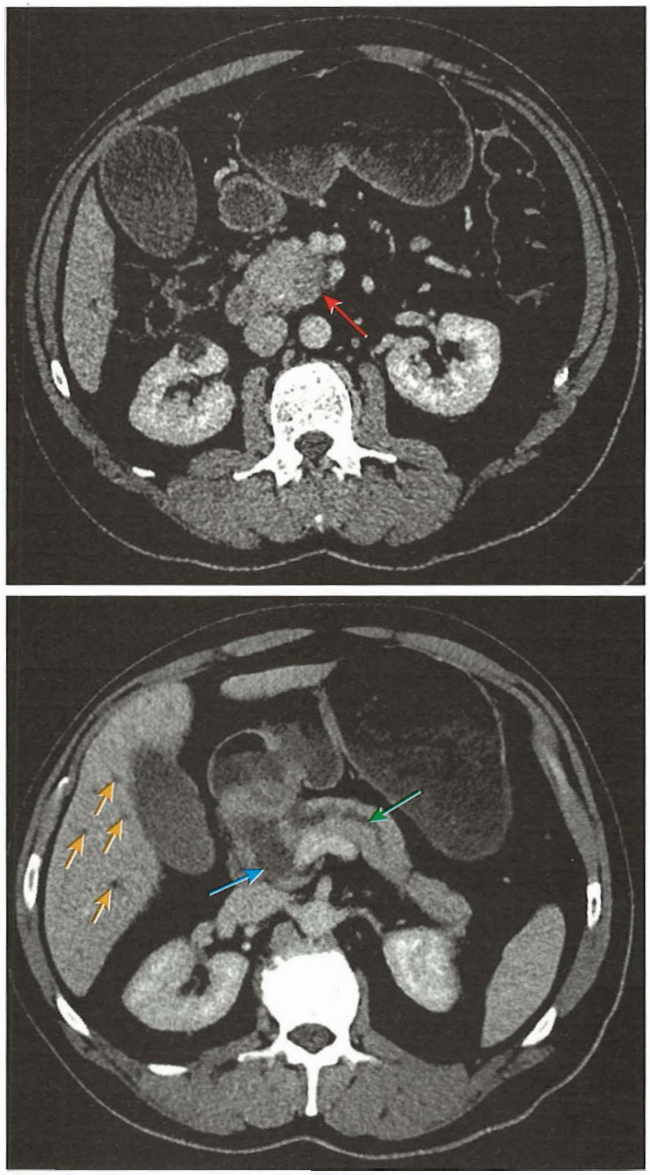


Fig. 35.17 Secțiuni CT axiale care pun în evidență o tumoră pancreatică. (A) Imagine a capului de pancreas demonstrând o leziune hipodensă (indicată cu săgeată) care se află în contact cu artera mezenterică superioară și vena mezenterică superioară. (B) O secțiune efectuată cranial față de cea anterioară demonstrează dilatarea atât a ductului pancreatic (săgeată verde), cât și a căii biliare principale (săgeată albastră) (imagine cunoscută sub numele de semnul „dublului duct" sau „semnul binomului") din cauza compresiunii canalelor de către masa pancreatică. Căile biliare intrahepatice dilatate sunt de asemenea vizibile în evaluarea imagistică a ficatului (săgețile galbene).

ca o endoscopie care nu a evidențiat modificări patologice să nu întârzie investigațiile ulterioare, în special pe cele imagistice.

- ***Ecografia transabdominală*** este investigația imagistică inițială la majoritatea pacienților. Dacă tumora produce obstrucția coledocului, ultrasonografia abdominală decelează dilatarea căilor biliare intrahepatice/extrahepatice, precum și imagini care sugerează o formațiune la nivelul capului pancreasului. Ecografia este mai puțin utilă, cu o sensibilitate de numai 60%, atunci când tumora este situată la nivelul corpului și cozii pancreasului, în special din cauza suprapunerii gazelor intestinale. O evaluare ecografică transabdominală inițială normală nu exclude diagnosticul de cancer pancreatic, dacă există un context clinic sugestiv.

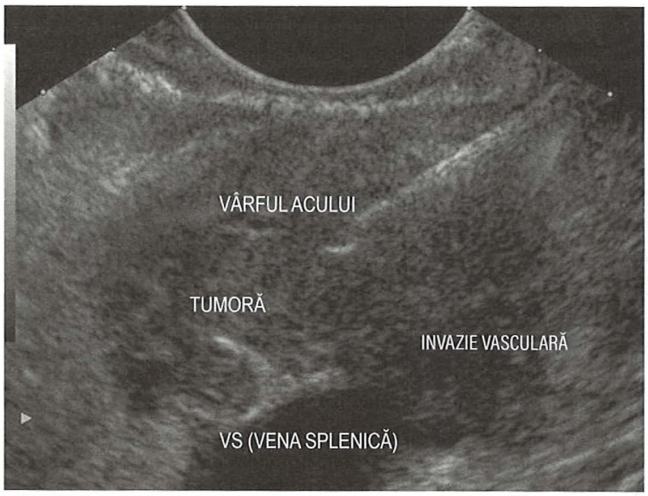


Fig. 35.18 Evaluarea ecoendoscopică cu sonda plasată la nivelul antrului gastric la un pacient cu cancer pancreatic. Pacientul s-a prezentat cu dureri periombilicale refractare la tratament. Se evidențiază o masă patologică la nivelul corpului pancreatic (tumoră). Există invazie în vena splenică (SV, invazie vasculară). Se observă linia ecogenă a traseului (și vârful) acului folosit pentru aspirație, care a fost plasat în tumoră prin ecoghidare. După ce se realizează aspirația cu ac fin, materialul prelevat este trimis pentru diagnostic citologic.

- ***Tomografia computerizată cu substanță de contrast*** confirmă de cele mai multe ori prezența unei leziuni tumorale (**Fig. 35.17**). De asemenea, evaluează afectarea ganglionilor limfatici și prezența metastazelor. Dacă există un grad ridicat de suspiciune, trebuie indicată o tomografie computerizată cu protocol de tip pancreatic cu două faze, care este necesară pentru stadializare înainte de intervenția chirurgicală planificată. Examinarea toracelui prin CT va exclude metastazele pulmonare.
- ***EUS*** este cea mai sensibilă (>85%) procedură nechirurgicală pentru detectarea cancerului pancreatic (**Fig. 35.18**). În cele mai multe cazuri, nu aduce informații suplimentare pentru diagnostic și pentru stadializare față de examinarea CT. Cu toate acestea, procedura este valoroasă pentru caracterizarea leziunilor mici (<2 cm) ale pancreasului, care pot să nu fie observate la examinarea CT. EUS este în prezent metoda de elecție pentru obținerea confirmării citologice a malignității. Diagnosticul histologic/citologic este esențial înainte de începerea chimioterapiei. Există temeri că puncționarea tumorii înainte de rezecția chirurgicală ar putea duce la însămânțarea celulelor canceroase (pe traiectul de puncție), dar această eventualitate a fost raportată ca un eveniment rar (1–2%).
- ***IRM și PET*** sunt tehnici utilizate la o proporție mică de pacienți, în special atunci când tumora locală și/sau metastazele nu au fost descrise adecvat.
- Au fost propuși mai mulți ***markeri tumorali*** cu rol în orientarea diagnosticului și monitorizarea cancerului pancreatic. CA 19-9 are o sensibilitate bună (80%), dar o rată ridicată de rezultate fals-pozitive. Într-un caz dat, o singură dozare a acestor markeri tumorali poate avea o utilitate redusă. De aceea, monitorizarea markerilor în dinamică orientează mai bine diagnosticul, mai ales dacă se evidențiază o creștere progresivă a acestora. În aceste circumstanțe, nivelurile în dinamică a markerilor tumorali sunt folosite în special pentru a monitoriza răspunsul la tratament.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial nu ar trebui să pună mari probleme atunci când pacientul se prezintă pentru icter fără durere sau cu durere epigastrică ce iradiază posterior, alături de inapetență și scădere ponderală. Din păcate, majoritatea pacienților prezintă o simptomatologie minoră, necaracteristică, care cuprinde durerea, modificările tranzitului intestinal și scăderea din greutate. Explorările imagistice, în special tomografia computerizată, trebuie efectuate în toate cazurile în care există suspiciunea de cancer de pancreas. Pancreatita autoimună cu IgG4 trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la pacienții care prezintă durere abdominală, icter și modificări imagistice ale pancreasului (mărirea de volum a glandei, totală sau doar a unor segmente; vezi anterior). Cancerul pancreatic se poate manifesta, rar, și prin episoade recurente de pancreatită acută.

Tratament

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru carcinomul de pancreas este de aproximativ 3%. Aproximativ 90% din pacienții diagnosticați cu adenocarcinom pancreatic vor deceda dintr-o cauză legată direct de boală. Intervenția chirurgicală reprezintă singura procedură care poate asigura supraviețuirea pe termen lung. Aproximativ 20% dintre tumori au o localizare adecvată rezecției însă, la o populație în vârstă precum majoritatea pacienților cu neoplasm pancreatic, sunt prezente multiple comorbidități care împiedică o intervenție chirurgicală majoră. Evaluarea tumorii primare și a invaziei vaselor locale, precum trunchiul celiac, artera și vena mezenterică superioară, vena portă și artera hepatică, sunt esențiale în determinarea rezecabilității. Strategiile de tratament sunt stabilite în mod corect ca rezultat al colaborării unei echipe multidisciplinare.

Când tratamentul are scop curativ, este necesară efectuarea unei pancreatoduodenectomii (***procedura Whipple***) pentru înlăturarea completă a tumorii de la nivelul capului și colului pancreasului. Tumorile corpului și cozii sunt rezecate printr-o pancreatectomie distală, care este realizată tot mai frecvent prin abord laparoscopic. Chimioterapia adjuvantă și neo-adjuvantă (fluorouracil sau gemcitabină) a fost utilizată la cei la care s-a tentat rezecția curativă, cu unele dovezi de îmbunătățire a supraviețuirii. Există studii care afirmă că regimurile multidrog (care presupun adăugarea de irinotecan și oxaliplatin) pot îmbunătăți și mai mult prognosticul, însă, odată cu acestea crește și toxicitatea medicamentoasă. Radioterapia a fost evaluată ca tratament adjuvant, dar nu are un rol bine stabilit.

În marea majoritate a pacienților cu adenocarcinom pancreatic, tratamentul nu are rol curativ. Chimioterapia este utilizată pe scară largă în aceste cazuri, cu un accent tot mai mare asupra regimurilor multidrog (vezi p. 126). Baza terapiei paliative o constituie gestionarea complicațiilor generale și specifice ale cancerului pancreatic.

- ***Durerea*** este un simptom debilitant în cele mai multe cazuri. Tratamentul acesteia este cel mai bine să fie realizat de către echipe specializate în combaterea durerii. Opiaceele sunt elementul principal. Există unele dovezi că intervenția timpurie de neuroliză a plexului celiac poate avea beneficii suplimentare.
- ***Deficitul nutrițional*** este frecvent întâlnit la debut și poate fi exacerbat de chimioterapie. Suportul nutritiv timpuriu poate atenua acest lucru. Malabsorbția este frecventă la cei cu cancer pancreatic și poate fi gestionată prin administrarea preparatelor ce conțin enzime pancreatice. Efectele adverse metabolice ale diabetului pot fi evitate prin diagnosticul și tratarea precoce a acestora.
- ***Icterul obstructiv*** apare în 70% din cazuri și se asociază frecvent cu anorexia, greața, precum și cu pruritul. Montarea endoscopică a endoprotezelor (stenturilor) este o metodă de paliație cu rezultate bune (vezi p. 1323).
- ***Stenoza duodenală*** este observată în până la 20% din cazuri, în special atunci când tumora este situată la nivelul capului sau procesului uncinat. Stentarea endoscopică a duodenului este tratamentul de elecție ce oferă o paliație excelentă. În anumite cazuri, by-pass-ul chirurgical oferă o alternativă la tratamentul endoscopic.

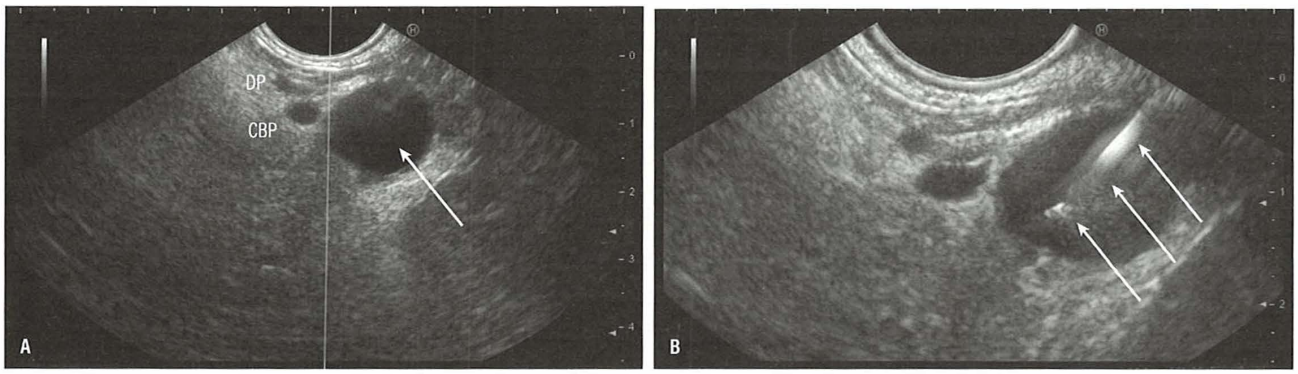


Fig. 35.19 Imagini obținute cu ecoendoscopul linear. (A) Leziune chistică (săgeată) prezentă la nivelul capului pancreasului; sunt vizibile, de asemenea, calea biliară principală (CBP) și ductul pancreatic (DP). Leziunea este un neoplasm mucinos papilar intraductal (IPMN). (B) Aceeași leziune, din care se prelevează prin puncție aspirativă cu ac fin material pentru examenul citologic și pentru determinarea amilazei și antigenului carcinoembrionar din fluidul de la nivelul chistului. Acul este indicat de săgeți.

Neoplasmele chistice ale pancreasului

Leziunile chistice ale pancreasului sunt frecvente. Aproximativ 75% sunt pseudochisturi (vezi p. 1332), iar din restul de 25%, majoritatea sunt neoplasme chistice. Caracterizarea detaliată a leziunilor prin CT și IRM, precum și discutarea fiecărui caz într-o echipă multidisciplinară specializată în patologia pancreatică sunt esențiale. Există un potențial ridicat pentru dezvoltarea malignității în cazul formațiunilor chistice și prin urmare, în cazul acestora, în general este recomandată rezecția. Decizia de a se interveni chirurgical poate fi dificilă la pacienții cu leziuni mici (<3 cm) ale capului pancreasului (în absența malignității confirmate la prezentare) și la cei cu comorbidități semnificative. O abordare conservatoare inițială, cu monitorizarea evoluției leziunii prin explorări imagistice poate fi justificată. Diferențierea între pseudochisturi și neoplasme chistice adevărate este uneori dificilă, chiar dacă se utilizează mai multe metode imagistice. EUS și puncția fină aspirativă sunt frecvent utilizate pentru caracterizarea leziunilor chistice ale pancreasului. Aspectul EUS (**Fig. 35.19**), citologia și nivelul valorilor antigenului carcinoembrionar și al amilazei din fluidul chistului pot ajuta la încadrarea leziunilor chistice și identificarea eventualelor aspecte maligne.

Chistadenoamele seroase sunt compuse din multiple cavități chistice mici, căptușite de celule cuboidale bogate în glicogen și sărace în mucină. Aceste leziuni tind să apară la o grupă de vârstă înaintată și sunt adesea descoperiri asimptomatice. Transformarea malignă a unui chistadenom seros este extrem de rară și, astfel, rezecția chirurgicală este rareori necesară. Chistadenoamele seroase mai mari pot provoca complicații locale prin compresiune, inclusiv durere, ceea ce justifică indicația de rezecție chirurgicală.

Neoplasmele pseudopapilare solide sunt leziuni rare, întâlnite mai frecvent la femei, în a patra decadă a vieții. Pot fi localizate în orice segment al pancreasului. Rezecția este necesară, deoarece aproximativ 20% prezintă caracteristici maligne la examenul histopatologic.

Chistadenoamele mucinoase se găsesc aproape exclusiv la femei, de obicei în decada a cincea sau a șasea de viață și sunt situate în corpul și coada pancreasului. Chisturile multiloculare sunt căptușite de celule înalte, care sintetizează mucină. Aproximativ 20% din aceste leziuni sunt deja maligne la momentul prezentării, iar majoritatea celorlalte par să aibă potențial malign. Rezecția chirurgicală este, în general, necesară.

Neoplasmul mucinos papilar intraductal (IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm) este un neoplasm chistic pancreatic care poate lua naștere fie la nivelul ductului pancreatic principal (IPMN de canal pancreatic principal), fie la nivelul ramurilor sale laterale (IPMN de ramuri ductale). Majoritatea se găsesc la bărbații cu vârste între 60 și 70 de ani. Tabloul clinic la prezentare cuprinde de obicei durere tipic pancreatică, însă IPMN ale ramurilor ductale sunt adesea asimptomatice, reprezentând o descoperire incidentală. IPMN-urile sunt lent progresive, dar au un potențial malign semnificativ. În general, toate IPMN-urile de duct principal și IPMN-urile ramurilor ductale mari trebuie rezecate. IPMN-urile ramurilor mici au un potențial malign mult mai redus și sunt, în general, ținute sub supraveghere imagistică.

Degenerarea chistică a unui adenocarcinom pancreatic sau a unei tumori neuroendocrine pancreatice poate să apară în evoluția acestor boli.

Tumorile pancreatice neuroendocrine

Se consideră că tumorile pancreatice neuroendocrine (NET, neuroendocrine tumours) provin din celulele insulelor Langerhans și pot secreta o varietate de hormoni activi, cel mai frecvent dintre aceștia fiind insulina. NET pancreatice au crescut în incidență în ultimele două decenii, ajungând la o valoare de 4–5 cazuri/1.000.000 de locuitori. Ele reprezintă un grup heterogen de tumori cu simptomatologie, biologie tumorală și prognostic variabile. Între 25% și 50% dintre pacienți se prezintă cu simptome determinate de hormonii eliberați de tumoră. Restul pacienților au tumori „nefuncționale" care pot constitui o descoperire incidentală sau se prezintă cu simptome legate de volumul tumoral, cum ar fi obstrucția, icterul, sângerarea sau masa abdominală palpabilă. Incidența din ce în ce mai mare a NET pancreatice a fost atribuită utilizării pe scară largă a tehnicilor imagistice care realizează imagini secționale de înaltă rezoluție și care reușesc, astfel, să depisteze accidental aceste tumori.

În afară de insulină și glucagon, NET pancreatice pot sintetiza hormoni ectopici, care nu se găsesc de obicei în pancreas, spre exemplu gastrina, adrenocorticotrofina, peptidul intestinal vasoactiv și hormonul de creștere. În timp ce multe tumori neuroendocrine pancreatice sunt multihormonale, unul dintre acești hormoni tinde totuși să predomine și să determine sindromul clinic (vezi mai departe). NET pancreatice nefuncționale, deși sunt pozitive pentru diferiți hormoni la examinarea imunohistochimică, rămân inactive. Majoritatea tumorilor neuroendocrine pancreatice sunt maligne în comportamentul lor. Între 10% și 15% din NET pancreatice sunt legate de un sindrom moștenit, cum ar fi neoplazia endocrină multiplă de tipul 1 (MEN-1) sau sindromul Hippel–Lindau (VHL) (vezi p. 1407).

Sindroame clinice

Insulinomul a fost descris într-un capitol anterior (p. 647).

Gastrinomul este responsabil de aproximativ 1 din 1.000 de cazuri diagnosticate cu ulcer duodenal. Ulcerul rezultă din hipersecreția de acid gastric ce apare ca răspuns la concentrațiile serice mari de gastrină, secretată de tumora pancreatică (sindromul Zollinger–Ellison). Apar astfel ulcerații duodenale severe, recurente, cu un răspuns doar parțial la supresia medicamentoasă a secreției gastrice acide.

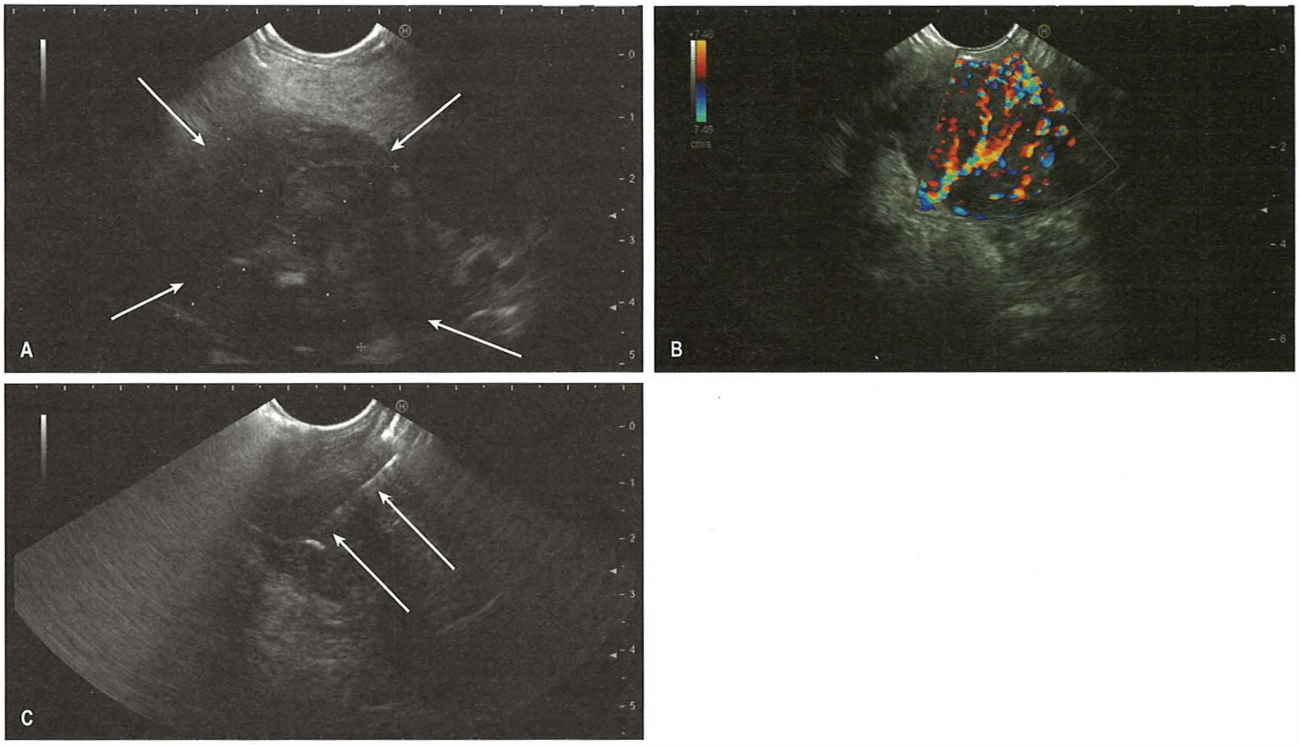


Fig. 35.20 Imagini obținute cu ecoendoscopul linear. (A) O masă solidă heterogenă (marcată prin săgeți) în pancreasul cefalic care prezintă o calcificare centrală. (B) Examenul în modul Doppler color evidențiază vascularizația leziunii. (C) Puncția aspirativă cu ac fin ghidată ecoendoscopic (săgeată) a aceleiași leziuni, care a confirmat prezența unei tumori neuroendocrine.

Diagnosticul este confirmat de un nivel seric crescut de gastrină. Inhibitorii pompei de protoni în doze mari sunt utilizați pentru a ameliora simptomele.

VIP-omul este o tumoră pancreatică endocrină care produce polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP, vasoactive intestinal polypeptide). Acesta determină diaree secundar stimulării adenilciclazei din enterocite (sindromul Verner–Morrison sau sindromul diareei apoase). Sindromul clinic cuprinde diaree apoasă importantă, hipokaliemie și acidoză metabolică. Pentru a deveni clinic simptomatice, tumorile trebuie să atingă, de obicei, un diametru de peste 3 cm.

Glucagonoamele sunt tumori rare cu celule α, care sunt responsabile de un sindrom care asociază o dermatită necrolitică migratorie, pierderea din greutate, diabetul zaharat, tromboza venoasă profundă, anemie și hipoalbuminemie. Diagnosticul se face prin măsurarea nivelului glucagonului pancreatic în ser.

Somatostatinoamele sunt tumori maligne rare ale celulelor D ale pancreasului. Aceste tumori sunt responsabile de apariția diabetului zaharat, litiazei biliare și diareei/steatoreei. Ele pot fi suspectate atunci când se constată niveluri ridicate ale somatostatinei serice.

Investigații

Diagnosticul NET se bazează pe o combinație dintre markerii biochimici și rezultatul histopatologic. Diagnosticul biochimic include măsurarea cromograninei A serice sau a hormonilor specifici precum gastrina, insulina, glucagonul și VIP-omul. Histopatologia include imunohistochimia pozitivă pentru cromogranina A și pentru hormonii specifici, cum ar fi gastrina, pro-insulina și glucagonul.

Localizarea tumorii este precizată de investigațiile imagistice prin CT și/sau IRM. Majoritatea NET-urilor exprimă receptori de somatostatină și astfel, cu ajutorul unui analog de somatostatină radiomarcat (cum ar fi octreotidul), se poate localiza tumora folosind scintigrafia. Scanarea PET cu ^{18}F-FDG-PET/CT sau ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT este în prezent utilizată pe scară largă pentru localizarea tumorii primare și decelarea metastazelor.

Identificarea leziunilor primare și, eventual, secundare, poate fi dificilă în ciuda tehnicilor imagistice multiple folosite. EUS este cel mai sensibil mijloc de detectare a NET primare mici din pancreas. În plus, oferă posibilitatea de a ghida puncția aspirativă cu ac fin a leziunilor, oferind diagnosticul citopatologic.

Tratament

Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice necesită o abordare multidisciplinară și depinde de prezența sau absența metastazelor (cel mai frecvent hepatice). Acolo unde este posibil, rezecția chirurgicală a leziunii primare este tratamentul optim al acestor tumori, deoarece este singurul tratament cu viză curativă. Metastazarea precoce a multora dintre tumorile neuroendocrine împiedică aplicarea tratamentului curativ. Excizia tumorii, inclusiv a metastazelor hepatice, este efectuată frecvent pentru a facilita tratamentul sistemic.

Analogii de somatostatină, octreotidul și lanreotida, sunt folosiți pentru a controla simptomele determinate de hormonii menționați anterior și au totodată un efect de modulare tumorală. Există unele dovezi că analogii somatostatinei combinați cu interferonul-alfa controlează, de asemenea, proliferarea tumorii. Terapia cu analogi de somatostatină radiomarcați a adus beneficii la pacienții ale căror tumori exprimă un număr ridicat de receptori ai somatostatinei.

Agenții chimioterapeutici precum streptozotocina, 5-fluorouracilul și doxorubicina induc remisiunea parțială în aproximativ 40% din cazuri. Progresele recente recomandă introducerea inhibitorilor de tirozin kinază și ai mTOR (mamalian target of rapamycin). NET pancreatice prezintă o vascularizație bogată, precum și o producție și o secreție abundentă de factori de creștere. Există dovezi preliminare privind beneficiile terapiei care inhibă angiogeneza tumorală prin utilizarea antagoniștilor factorului de creștere endotelială vasculară (VEGF).

La pacienții cu metastaze hepatice extensive, ocluzia fluxului sanguin arterial prin chemoembolizare transarterială hepatică poate controla simptomele determinate de hormoni. În majoritatea cazurilor, tumorile sunt lent progresive și pot permite o calitate rezonabilă a vieții timp de mai mulți ani.

Lecturi suplimentare

Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1039–1049.

Site-uri utile

https://www.bsg.org.uk *British Society of Gastroenterology guidelines.*
https://www.emedicine.medscape.com *Cholecystitis and cholelithiasis.*
https://www.gastrohep.com *Resources for gastroenterology, hepatology and endoscopy.*
https://www.gi.org *American College of Gastroenterology guidelines.*
https://www.nice.org.uk *Guidelines and service standards.*
https://www.ueg.eu/education *Online learning in gastroenterology.*

36 Tulburări renale și ale tractului urinar

M. Magdi Yaqoob, Neil Ashman

Abilități clinice în nefrologie 1339
Anatomia și fiziologia rinichiului și a tractului urinar 1342
Rata de filtrare glomerulară 1345
Funcția endocrină 1346
Investigarea afectărilor renale și a bolilor tractului urinar 1348
Glomerulul și boala glomerulară 1351
Sindromul nefrotic 1353
Glomerulonefrita (asimptomatică, acută și rapid progresivă) 1360
Sindromul nefrotic și nefrotic mixt 1364
Implicarea rinichilor în alte boli 1368
Hipertensiunea și rinichii 1370
Calculii renali și nefrocalcinoza 1373
Obstrucția căilor urinare 1376
Medicamentele și rinichii 1380
Infecțiile tractului urinar 1381
Nefrita tubulointerstițială 1385
Injuria renală acută 1387
Boala cronică de rinichi 1392
Complicații ale BCR 1394
Tratamentul BCR 1398
Terapia de substituție renală 1398
Transplantul renal 1402
Bolile chistice renale 1405
Tumori ale rinichiului și ale tractului genito-urinar 1406
Căile urinare la vârstnici 1407

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Afecțiunile renale sunt frecvente: injuria renală acută (AKI, acute kidney injury) afectează aproximativ 20% dintre pacienții spitalizați, iar 10–15% din populația generală îndeplinește criteriile pentru boala renală cronică (BCR). Rinichiul este adesea implicat în afecțiuni sistemice, cum ar fi diabet, hipertensiune arterială, afecțiuni autoimune, neoplazii hematologice și infecții incluzând virusul imunodeficienței umane (HIV) și hepatitele virale.

Nefrologii lucrează în parteneriat pe viață cu pacienții lor și alături de familii și colegi, inclusiv asistenți medicali, terapeuți, consilieri, nutriționiști, tehnicieni și farmaciști, într-o manieră multidisciplinară. Nefrologia generală este oferită în modele de îngrijire secundară, din moment ce pacienții cu afecțiuni renale precum BCR sau sindromul nefrotic sunt urmăriți în servicii de tip ambulator, iar pacienții cu injurie renală acută sunt investigați în secții clinice de medicină internă sau nefrologie. Serviciile de specialitate sunt oferite în centre de îngrijire terțiară. Medicii nefrologi gestionează imunosupresia în timpul și după realizarea transplantului renal și supraveghează realizarea dializei peritoneale și a hemodializei pentru a oferi un tratament personalizat de suport. Nefrologii trebuie să dețină cunoștințe de medicină generală, să fie confortabili în fața situațiilor clinice complexe și să fie capabili să înțeleagă și să trateze o mare varietate de afecțiuni non-renale la pacienții cu BCR.

Principalele abilități în nefrologie includ:

- diagnosticarea cauzei injuriei renale acute și gestionarea complicațiilor sale
- diagnosticarea BCR: etiologie, complicații, factori de progresie
- cunoașterea principiilor dializei și transplantului renal.

Oportunitățile de învățare a nefrologiei includ participarea în serviciile de ambulatoriu de specialitate, în secțiile sau unitățile de urgență unde se evaluează pacienții cu injurie renală acută și în cadrul centrelor de specialitate dedicate pacienților aflați în programe de substituție ale funcției renale (RRT, renal replacement therapy).

ABILITĂȚI CLINICE ÎN NEFROLOGIE

Istoric

În stadiile sale incipiente, boala renală este adesea asimptomatică și poate fi diagnosticată întâmplător, la o evaluare medicală de rutină. Realizarea anamnezei în nefrologie (**Cadranul 36.1**) trebuie adaptată fiecărui pacient, cu direcționarea întrebărilor în funcție de contextul clinic, cu accent pe diagnostic sau tratament.

Strategii diagnostice în afectările renale neexplicate

Abordarea diagnosticării cauzelor de afectare renală inexplicabilă prezentată în **Cadranul 36.2** este deosebit de relevantă în injuria renală acută și în BCR, mai ales atunci când există injurie renală acută suprapusă sau o deteriorare rapidă a funcției renale.

1340 Tulburări renale și ale tractului urinar

Cadranul 36.1 Istoric în afectările renale și ale tractului urinar

Evaluarea duratei probabile a disfuncției renale

- Durata oricăror simptome prezente (vezi secțiunea următoare)
- Ocazii anterioare în care s-ar fi putut efectua analiza urinei sau măsurarea ureei și creatininei, ex. pre-angajare sau asigurare medicală
- Volumul de urină:
  - Oliguria este un simptom puternic al unei leziuni renale brusc instalate
  - Boala renală lent progresivă poate determina creșterea efectivă a volumului de urină, deoarece funcția tubulară defectuoasă determină pierderea de sare și apă. Odată ce capacitatea de concentrare în tubuli eșuează, volumul de urină crește ziua și noaptea, deci poliuria și nicturia sunt simptome utile care sugerează evoluția în timp a afecțiunii renale

Simptomele uremiei

Simptomele sunt frecvente atunci când concentrația serică de uree depășește 40 mmol/L dar mulți pacienți dezvoltă simptome uremice la niveluri mai scăzute. Simptomele sunt în general nespecific, dar pot include:

- stare de rău, pierdere de energie
- pierderea poftei de mâncare, pierderea în greutate
- insomnie
- nocturie și poliurie
- prurit
- greață și vărsături
- sindromul picioarelor neliniștite
- dureri osoase
- edeme periferice
- simptome datorate anemiei
- amenoree la femei
- disfuncție erectilă la bărbați.

Pe măsură ce afectarea renală avansează, aceste simptome devin mai severe și simptomele sistemului nervos central sunt frecvente, inclusiv încetinirea mentală și tulburarea conștiinței sau, în cazuri severe, convulsii și mișcări mioclonice

Factori de risc pentru boli renale

- Faceți un istoric *medical amănunțit*, concentrându-vă în special pe bolile care afectează frecvent rinichii: diabet, hipertensiune, boli inflamatorii sistemice (boli renale sau terapie de substituție a funcției renale), infecții virale, mielom
- Întrebați despre toate *medicamentele* pe care pacientul le folosește sau le-a folosit în trecut, amintind în special agenții nefrotoxici cunoscuți (cum ar fi antiinflamatoare nonsteroidiene - AINS), remedii tradiționale sau vegetale
- Întrebați despre *istoricul familial*
- Întrebați despre *starea de sănătate recentă* - condiții precum sepsis sau deshidratare pot provoacă hipoperfuzie renală și IRA pre-renală
- Întrebați despre simptomele *obstrucției tractului urinar* (vezi p. 1477)
- Întrebați despre simptomele *afecțiunilor inflamatorii sau maligne sistemice*: febră, stare de rău, erupții cutanate, inflamație a ochilor, subțierea părului, secreție nazală, hemoptizie și altele

Experiența terapiilor de substituție a funcției renale (acolo unde este relevant):

Pacienți cu BCR avansată

- Ce înțeleg despre diagnosticul lor?
- Ar dori să fie luați în considerare pentru transplant renal (TR) sau preferă un suport/paliativ?
- Care este stilul lor de viață și ce formă de TR le-ar oferi cea mai bună calitate a vieții?

Pacienții care fac dializă

- Cum fac față tratamentului?
- Există simptome legate de anemie sau de afectarea mineral-osoasă din BCR?
- Este fezabil transplantul? (De obicei, cel mai bine este să fie luate în considerare perspectivele realizării transplantului înainte de a discuta opțiunile cu pacienți)

Beneficiarii de transplant renal

- Cum este starea lor generală de sănătate?
- Există vreun simptom al infecțiilor oportuniste?
- Cum fac față medicamentelor lor imunosupresoare? S-au ratat doze?
- Poate fi optimizat stilul lor de viață pentru a crește supraviețuirea probabilă a grefei lor?

Cuantificarea proteinuriei

Cuantificarea nivelului de proteine urinare este necesară în mai multe afecțiuni renale (vezi p. 1349). Acest lucru este adesea realizat inițial folosind un bandeletă urinară, iar apoi cuantificarea se face folosind una dintre cele trei modalități prezentate în **Cadranul 36.3**. Există o echivalență aproximativă între metode dacă proteinuria este neselectivă (dacă proteina este excretată în urină în aceleași proporții precum se găsește în sânge).

La persoanele sănătoase nu trebuie să existe practic albumină urinară (RACu <2,5 mg/mmol pentru bărbați, <3,5 mg/mmol pentru femei); nivelurile chiar foarte puțin crescute peste acest prag (care nu poate fi detectat prin testarea prin bandeletă urinară) indică un risc cardiovascular crescut.

În general, nivelurile ridicate ale proteinuriei (RPCu >200 mg/mmol) indică boală glomerulară, iar un nivel de RPCu >350 mg/mmol indică sindrom nefrotic dacă sunt prezente și alte manifestări (hipoalbuminemie și fenomene de hiperhidratare).

Cadranul 36.2 Cauze ale disfuncției renale neexplicate

Cauze pre-renale

- Boală intercurentă, inclusiv infecție sistemică sau sepsis în special
- Vărsături, diaree și deshidratare
- Utilizarea concomitentă de antihipertensive sau diuretice, în special inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocanți ai receptorilor angiotensinei

Cauze intrarenale

- Antecedente de boală cu manifestări renale asociate, ex. nefropatia mielomatoasă în mielom
- Medicamente nefrotoxice
- Simptome sugestive ale unei boli inflamatorii sistemice
- Prezența proteinuriei (vezi mai sus)

Cauze post-renale

- Simptomele obstrucției tractului urinar
- Anurie completă
- Antecedente ale unei afecțiuni susceptibile de a progresa la provocarea obstrucției tractului urinar: boală benignă sau malignă de prostată, vezică sau cancer pelvian
- Distensia vezicii urinare sau hidronefroza la ultrasunete

Cadranul 36.3 Cuantificarea nivelului proteinuriei

Proteinuria din urina colectată timp de 24 ore (g/24h)	Raportul proteine pe creatinină urinară (RPCu, mg/mmol)	Raportul albumină pe creatinină (RACu, mg/mmol)
1	100	70
2	200	150
3	300	200
4+	400+	300+

Examenul clinic

Există puține semne fizice specifice uremiei, deși unele dintre ele care sunt dispuse în **cadranele gri** sunt adesea observate la pacienții cu afectare renală. **Cadranele galbene** indică semne legate de terapiile de substituție ale funcției renale la pacienții cu boala renală în stadiul final. Aceste semne pot oferi indicii despre modalitățile de tratament primite anterior. Frecvent pot fi obiectivate elemente clinice legate de dializa peritoneală, hemodializă și transplant renal (vezi, de asemenea, p. 170).

Caracteristici generale
Deficit de creștere la copil
Paloare (anemie)
Hiperpigmentare
Ten gălbui

Diagramă de observare
Hipoxia și hipertensiunea pot sugera hiperhidratare

Trăsături generale
Tremorul poate sugera toxicitate de la inhibitorul de calcineurină

Fund de ochi
Semne de afectare secundară hipertensiunii/diabetului

Gura
Hipertrofia gingivală poate fi secundară anumitor medicamente imunosupresoare

Gură
Gura uscată sugerează deshidratare intravasculară

Gât
Cicatrici de la catetere venoase centrale inserate în urgență

Gât
Evaluarea statusului hidric funcție de aspectul jugularelor

Piept
Catetere venoase permanente (tunelizate)

Torace
Raluri bazale pot sugera hiperhidratare

Antebraţ
Fistula arterio-venoasă: de căutat trill-ul pentru a confirma funcţionalitatea

Cord
Frecatură pericardică

Abdomen
Cateter de dializă peritoneală
Transplant renal: masă renală la nivelul fosei iliace drepte sau stângi

Piele
Leziuni de grataj secundare pruritului uremic

Abdomen
Rinichii măriţi pot fi palpaţi în boala polichistică renală

Pulsuri periferice
Reduse în boala aterosclerotică

Mâini
Decolorare maro a unghiilor

Picioare
Semne de hiperhidratare (vezi p. 170)
Purpura sugerează ca și substrat potențial al afectării renale o posibilă vasculită

Piele
Carcinom bazal celular sau alte modificări sugerând malignități comune la pacientul care utilizează medicație imunosupresoare cronică

INTRODUCERE

Nefrologia a evoluat în ultimele cinci decenii de la o ramură periferică la o specialitate medicală majoră, însărcinată cu dezvoltarea strategiilor de îngrijire pentru un număr important de oameni, peste 10% din populația lumii despre care se estimează că suferă de diferite tipuri de afectare renală.

Pornind de la experimentele de pionierat care au demonstrat extraordinarul rol al rinichilor în fiziologia umană și în reglarea tensiunii arteriale, și continuând cu progresele majore în imunologie și medicină genomică, s-a demonstrat faptul că mediul intern este echilibrat de către rinichi și că, atunci când aceștia nu mai funcționează, toate organele sunt influențate și apar complicații multisistemice. Patologia izbitoare și în mod bizar estetică a glomerulului, multitudinea de boli locale și sistemice implicate în injuria rinichilor și consecințele complexe ale tulburărilor hidroelectrolitice (vezi Cap. 9) fac toate ca această disciplină să devină una satisfăcător de largă și provocatoare.

În principal, însă, bărbații, femeile și copiii care suferă de boli renale de zeci de ani, unii grupați în familii și care se prezintă deseori de urgență, se pun la dispoziția clinicienilor nefrologi care trebuie să ofere cele mai înalte abilități, și acolo unde acest lucru nu este suficient, cea mai profundă empatie. Îngrijirea pacienților cu boli renale trebuie realizată cu sentimente de înțelegere și modestie de către medici, asistente și terapeuți, iar acestora li se cere să recunoască curajul extraordinar al pacienților, care își petrec fiecare zi sau a doua zi în programele de dializă. Relațiile cu pacienții se întind pe durata întregii cariere, cerându-ne mereu să gândim dincolo de o singură consultație sau internare.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA RINICHIULUI ȘI A TRACTULUI URINAR

Anatomie funcțională

Rinichii sunt organe pereche, cu lungimea de 11–14 cm la adulți, lățimea de 5–6 cm și grosimea de 3–4 cm. Rinichii sunt situați în retroperitoneu, de o parte și de alta a coloanei vertebrale la nivelul T12–L3 (rinichiul drept se află mai jos decât cel stâng, fiind împins în jos de către ficat). Fiecare rinichi este înconjurat de o capsulă fibroasă și are o porțiune externă numită corticală, și o porțiune internă numită medulară (**Fig. 36.1**). În fiecare rinichi, se găsesc aproximativ 1 milion de ***nefroni***. Fiecare nefron conține un glomerul, tubul proximal, ansa Henle, tubul distal și ductul colector. Toți glomerulii se află în corticală, în timp ce tubii pătrund la nivelul medularei, unde ductele colectoare se unesc pentru a forma ductele lui Bellini. Prin intermediul uneipapile situate la nivelul apexului piramidei renale, fiecare duct al lui Bellini se golește într-o calice. Fluxul urinar continuă prin calicele care se unesc la nivelul pelvisului renal, prin uretere și vezică urinară.

Arterele renale se ramifică din aorta abdominală, divizându-se în ramuri mai mici până când sângele arterial ajunge la nivelul glomerulilor. Aproximativ 25% dintre oameni au artere renale duble sau multiple, pe una sau ambele părți. ***Arteriolele glomerulare aferente*** iau naștere din ramurile arterelor interlobulare, pentru a furniza sânge către ghemul capilar glomerular, care, ulterior va drena în ***arteriolele glomerulare eferente.*** Arteriolele eferente din glomerulii de la nivelul corticalei

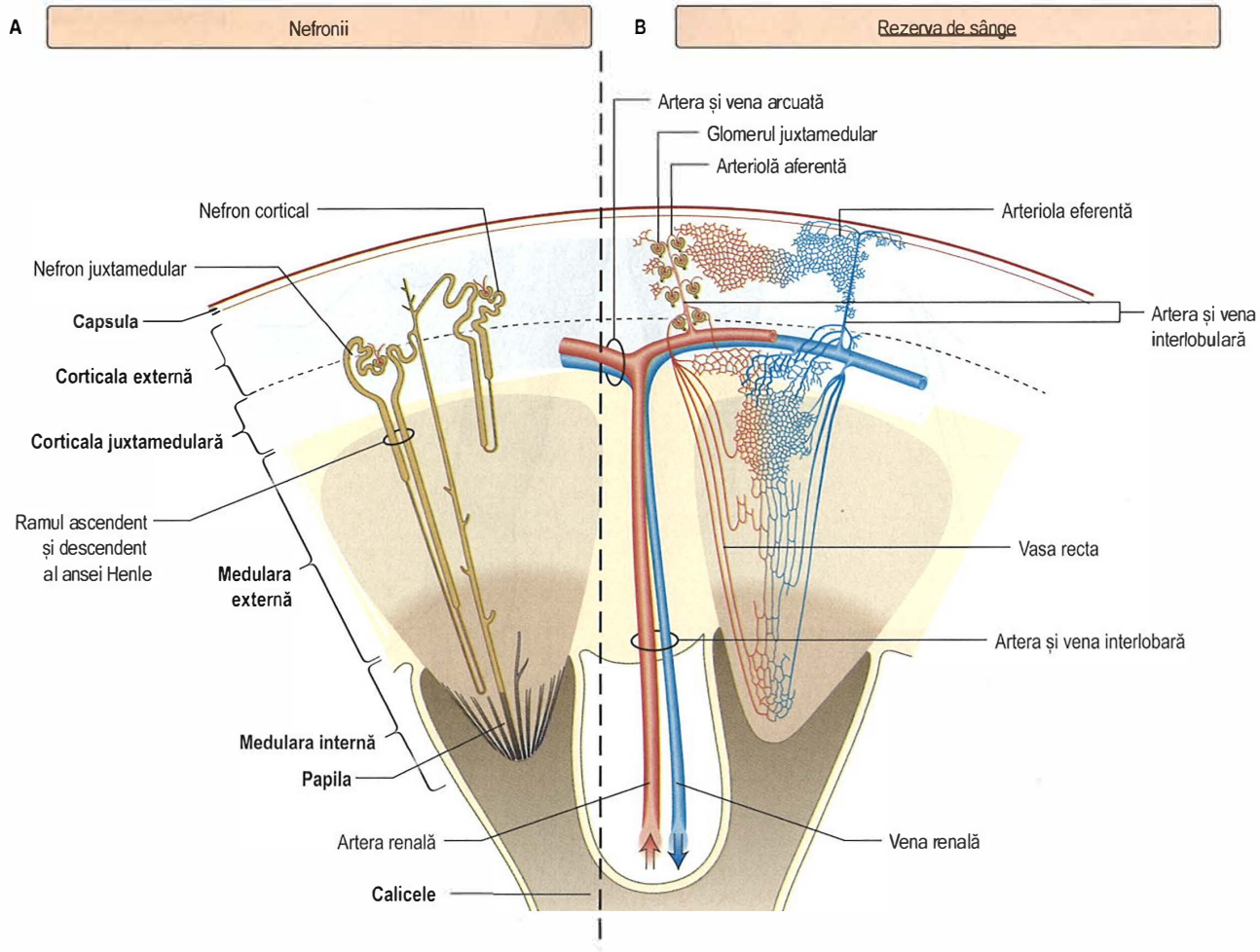


Fig. 36.1 Anatomia funcțională a rinichiului. (A) Nefronii. (B) Vascularizația arterială și venoasă. *(După Standring S (ed.). Gray's Anatomy, 41st edn. London: Elsevier; 2016.)*

drenează într-o rețea capilară peritubulară din cortexul renal, și apoi în ramuri din ce în ce mai mari și mai proximale ale venei renale. Sângele de la nivelul glomerulilor juxtamedulari trece prin vasa recta în medulară, de unde se întoarce prin cortex la nivelul venelor renale pentru a drena în vena cavă inferioară.

Capsula renală și ureterele sunt inervate de rădăcinele nervoase T10–12 și L1, iar durerea de la acest nivel este resimțită pe dermatoamele corespunzătoare.

Nefronul

O sferă de capilare alcătuiește ghemul glomerular, înglobat în capsula lui Bowman, o cameră căptușită cu ***celule epiteliale parietale*** specializate, care marchează originea tubului (**Fig. 36.2**). Ghemul, menținut în integritate și reglat de ***celulele mezangiale***, reprezintă o barieră de filtrare, permițând filtratului din plasmă să se deplaseze în spațiul urinar (spațiul lui Bowman). Rata de filtrare glomerulară este influențată de modificările tonusului contractil al arteriolelor aferente sau eferente; de exemplu, vasoconstricția eferentă va crește presiunea capilară transglomerulară și crește filtrarea.

Capilarele glomerulare sunt căptușite cu ***celule endoteliale***, fenestrate cu pori de 60–80 nm și acoperite cu glicocalix încărcat. Membrana bazală glomerulară (MBG), cu o grosime de aproximativ 300 nm și alcătuită din colagen de tip IV, laminină și heparan sulfat, separă endoteliul de podocite (sau celule epiteliale viscerale). Podocitele sunt ancorate la MBG cu ajutorul unei rețele trabeculare extinse de procese podocitare și sunt situate la nivelul spațiului Bowman. Interdigitarea proceselor podocitare formează apoi fanta de filtrare, de 40 nm, un spațiu potențial îngust traversat de un „fermoar" proteic, care poate preveni trecerea moleculelor mai mari (cum ar fi albumina) în spațiul urinar și care reglează arhitectura și funcția podocitelor.

Celulele mezangiale (despre care se crede că sunt înrudite cu macrofagele) se află la nivelul ghemului capilar, capabile să se contracte și să se relaxeze pentru a controla fluxul de sânge și suprafața de filtrare de-a lungul capilarelor glomerulare, ca răspuns la o serie de mediatori. De asemenea, secretă matricea mezangială, care asigură scheletul pentru capilarele glomerulare.

Tubulii renali sunt căptușiți de celule epiteliale care modifică compoziția filtratului, pentru a forma în cele din urmă urina. Celulele tubulare proximale au o margine luminală în perie, bogată în transportori și canale ionice, care poate crește (de 30 de ori) suprafața expusă la filtratul glomerular. Ansa lui Henle este căptușită cu celule scuamoase, care sunt mai permeabile la apă decât la solviți, și cu epiteliu cuboidal, care este mai permeabil la solviți. Tubul distal reglează electroliții și pH-ul prin epiteliul cuboidal, iar porțiunea corticală a canalelor colectoare conține două tipuri de celule, cu funcții diferite: celulele principale (în transportul de sodiu, potasiu și apă) și celulele intercalate (în echilibrul acido-bazic; vezi p. 175). În cele din urmă, celule interstițiale de tip fibroblast-like situate în cortexul renal produc eritropoietină ca răspuns la hipoxie (vezi p. 1347).

Aparatul juxtaglomerular

Aparatul juxtaglomerular reglează fluxul și filtrarea în fiecare nefron. Epiteliul columnar din macula densa (**Fig. 36.3**) este sensibil la concentrația de sodiu din fluidul tubular (fluxul crescut al filtratului înseamnă mai mult sodiu livrat), astfel declanșează vasoconstricția mediată de adenozină a arteriolei aferente și, ca urmare, scade filtrarea glomerulară (așa-numitul feedback tubulo-glomerular). Celule juxtaglomerulare secretă renină, capabilă să inducă eliberarea de aldosteron, astfel permite aparatului să monitorizeze fluxul și să răspundă atunci când este necesar pentru a scădea rata de filtrare glomerulară (GFR) și să rețină sarea pentru a menține echilibrul hidric.

Lecturi suplimentare

Ingelfinger JR. Tackling Tsc to promote nephrogenesis. *N Engl J Med* 2018; 379:2476–2478.

Fiziologie

Un ***gradient de presiune hidrostatică*** de aproximativ 10 mmHg (o presiune capilară de 45 mmHg minus 10 mmHg presiunea din Spațiul lui Bowman și 25 mmHg presiunea oncotică plasmatică) asigură forța motrice pentru ultrafiltrarea unui fluid fără proteine și fără grăsimi, de-a lungul filtrului glomerular în spațiul lui Bowman și ulterior în tubul renal (**Fig. 36.4**).

Rata de filtrare glomerulara (GFR) variază în funcție de vârstă și sex, dar este aproximativ 120–130 mL/min pe suprafață de 1,73 m^2 la adulți. Aceasta înseamnă că, în fiecare zi se petrece ultrafiltrarea a 170–180 L de apă și constituenții sangvini cu greutate moleculară mică. Dacă aceste volume mari de ultrafiltrat ar fi excretate neschimbate ca urină, ar fi necesare cantități uriașe de apă și săruri pentru a rămâne în echilibru.

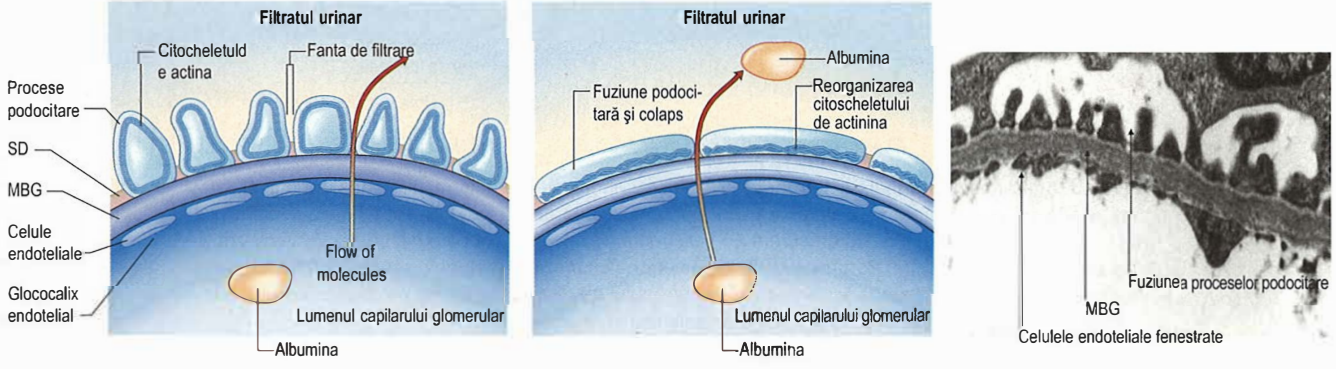


Fig. 36.2 Bariera de filtrare glomerulară. (A) Sângele pătrunde în capilarele glomerulare și este filtrat de-a lungul endoteliului și a membranei bazale glomerulare (MBG), și prin fantele de filtrare dintre procesele podocitelor pentru a produce filtratul primar de urină. În glomerulii sănătoși, această barieră restricționează trecerea macromoleculelor. Proteinele care formează diafragma cu fante (SD, slit diaphragm) sunt esențiale pentru funcționarea normală a barierei de filtrare. (B) Pierderea acestor proteine, fie genetic, fie prin defecte dobândite, duce la fuziunea pedicelelor, distrugerea barierei și pierderea urinară a albuminei (mecanism esențial în fiziopatologia bolilor glomerulare, cele care se prezintă cu sindrom nefrotic). (C) Microscopie electronică a barierei normale de filtrare. *(A, B, Adaptare după Quaggin S. Sizing up sialic acid in glomerular disease. J Clin Invest 2007; 117:1480–1483.)*

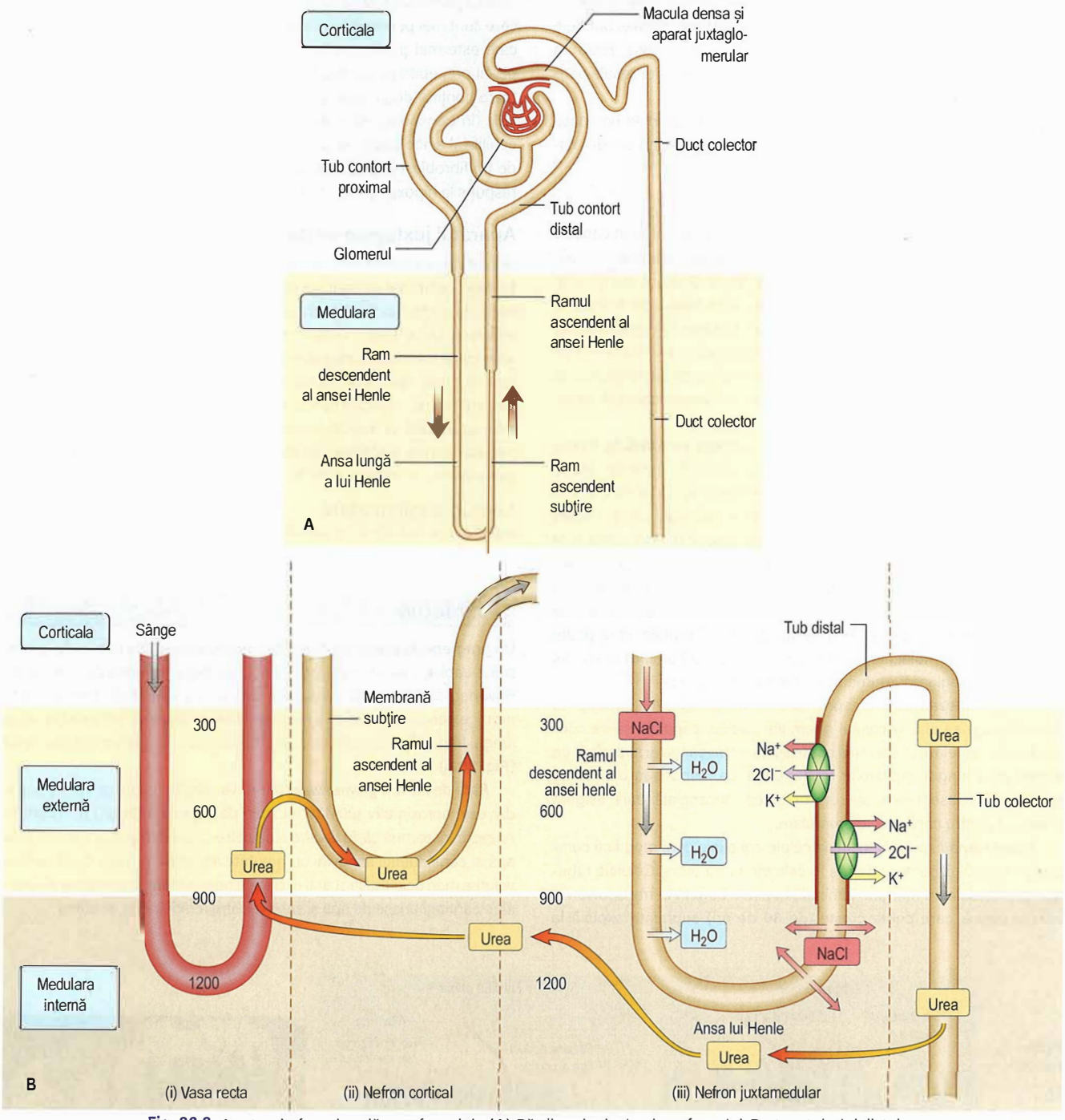


Fig. 36.3 Anatomia funcțională a nefronului. (A) Părțile principale ale nefronului. Partea tubului distal care se află în imediata apropiere a glomerulului se numește aparat juxtaglomerular. Aceasta conține macula densa. (B) Sistemul de contracurent. (i) Vasa recta: vasele care coboară din cortex în medulară și apoi se întorc spre cortex. (ii) Portiunea corticala a nefronului: prezinta prelungiri scurte care se extind în medulara externă. (iii) Portiunea juxtamedulară a nefronului: partea descendentă se continuă profund în medulara internă hipertonă. Numerele indică osmolalități aproximative.

Absorbția solviților

Electroliții esențiali și alți constituenți ai sângelui, cum ar fi glucoza și aminoacizii, sunt absorbiți din filtrat de-a lungul nefronului (vezi **Fig. 36.3**).

Sodiul este filtrat în mod liber, 60–80% din sodiul (și apa) filtrat fiind reabsorbit în partea terminală a tubului proximal, unde pompa de Na^+/H^+ (NHE3) de la nivelul membranei apicale cedează ioni de hidrogen în lumen la schimb pentru sodiul absorbit împreună cu clorul anionic (Cl^-), pentru a menține neutralitatea electrică. Protonii secretați permit bicarbonatului (HCO_3^-), format din apă și CO_2, cu ajutorul anhidrazelor carbonice celulare și luminale, să părăsească membrana bazolaterală împreună cu Na^+ absorbit. Recent, co-transportorii de sodiu-glucoză 1 și 2 (SGLT 1 și 2 – sodium–glucose co-transporters 1 and 2) au generat mult interes datorită utilizării inhibitorilor lor în tratamentul diabetului.

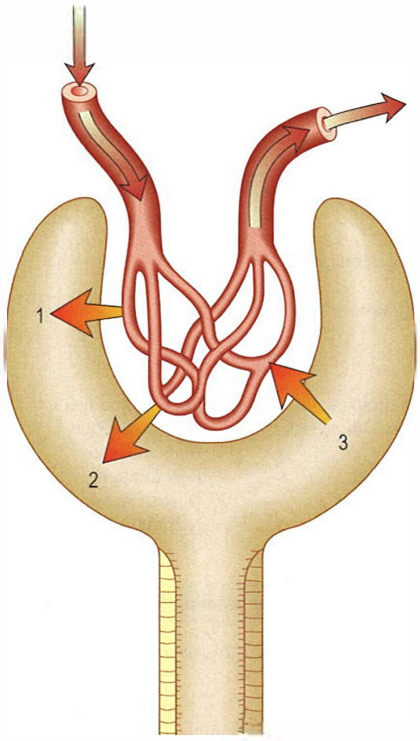


Fig. 36.4 Presiuni care controlează filtrarea glomerulară. (1) Presiunea capilară hidrostatică (45 mmHg). (2) Presiunea hidrostatică în spațiul Bowman (10 mmHg). (3) Presiunea oncotică a proteinelor plasmatice (25 mmHg). Săgețile (1, 2, 3) indică direcția unui gradient de presiune.

SGLT 2 este un transportor tubular, predominant proximal, cu rol în absorbția glucozei și a sodiului. Inhibitorii SGLT 2 stimulează glicozuria și natriureza, cu o siguranță excelentă și eficacitate dovedită la pacienții cu diabet zaharat. Aproximativ 25% din Na^+ este apoi absorbit în ramura groasă ascendentă a ansei Henle sub formă de NaCl, de către co-transportorul $Na^+/ K^+/2Cl^-$ (NKCC). Restul de 5% este absorbit de co-transportorul NaCl sensibil la diureticele tiazidice și de canalul epitelial de sodiu (EnaC, epithelial sodium channel), în celula principală a ductului colector. Din cantitatea recomandată de <6 g/zi de ***sare*** (echivalent cu aproximativ 2g de Na^+), aproximativ 5–10% vor fi excretați în urină, scaun și transpirație.

Potasiul este filtrat liber în glomerul, reabsorbit în mare parte în tubul proximal și secretat în tubii distal și colector. O consecință clinică este faptul că eliminarea potasiului nedorit este mai puțin dependentă de rata de filtrare glomerulară decât este eliminarea ureei sau a creatininei. Practic, toată cantitatea de bicarbonat, glucoză și aminoacizi (vezi Fig. **36.3B**) este absorbită în tubul proximal, datorită suprafeței mari a acestui segment al nefronului.

Tubul proximal are o capacitate maximă de absorbție pentru mulți compuși. De exemplu, dacă nivelul glicemiei este crescut deasupra intervalului normal, cantitatea filtrată (sarcină filtrată = GFR × concentrația din plasmă) poate depăși capacitatea maximă de absorbție a tubului proximal și glucoza se va „revărsa" în urină sub formă de glicozurie. Defectele moștenite sau dobândite în funcția tubulară pot, de asemenea, să conducă la absorbția incompletă a unei cantități normale filtrate, iar astfel substanțe precum glucoza (glicozuria renală), aminoacizii, fosfatul, sodiul, potasiul și calciul vor apărea în urină, fie singure, fie în combinație. Exemplele includ cistinuria (un defect al transportorilor specifici pentru aminoacizi, p. 336) sau sindromul Fanconi (vezi p. 1369).

Alți compuși filtrați și reabsorbiți sau secretați într-o măsură variabilă includ uratii, mulți acizi organici și multe medicamente sau produșii lor de degradare metabolică. Cu cât secreția tubulară a unui compus este mai mare, cu atât eliminarea sa este mai puțin dependentă de GFR.

Absorbția apei

Urina este concentrată în ansa Henle, interstițiul medular, vasele de sânge din zona medulară (vasa recta) și, în sfârșit, canalele colectoare (vezi p. 175), prin mecanismul contracurent. Sodiul și ureea din apă ajung în ramura descendentă a ansei lui Henle, permeabilă la apă și impermeabilă la sodiu. În ramura groasă ascendentă (impermeabilă la apă), absorbția activă de sodiu în interstițiu de către co-transportatorul $Na^+/K^+/2Cl^-$, crește osmolaritatea tisulară. Pe fondul structurii „în ac de păr" a ansei, apa din ramura descendentă, permeabilă, intră în interstițiu prin osmoză, de unde vasa recta întoarce lichidul în circulație. Absorbția de sodiu activă și constantă în ramura ascendentă amplifică acest proces în timp, iar concentrația de solvit la vârful ansei este de patru ori mai mare decât cea a fluidului extracelular. Prin acest mecanism, sarea și apa sunt returnate în circulație. Filtratul care intră în canalele colectoare este concentrat în continuare de acțiunea hormonului antidiuretic (ADH, antidiuretic hormone sau vasopresină), ceea ce duce la eliberarea de canale de apă intracelulare de tip aquaporină, care se inseră de-a lungul membranei apicale. Apa intră apoi în celulă datorită gradientului osmotic. Când efectul ADH este depășit, canalele de apă revin în citoplasmă (vezi **Fig. 9.8**). Volumul final de urină este de 1–2 L pe zi.

Rata de filtrare glomerulară

La persoanele sănătoase, GFR rămâne constantă datorită mecanismelor de reglare intrarenale. În stări patologice (ex. reducerea fluxului sanguin intrarenal, deteriorarea sau pierderea glomerulilor sau obstrucția fluxului ultrafiltratului de-a lungul tubului) GFR va scădea. Astfel, capacitatea de a elimina deșeurile și de reglare a volumului și compoziției hidro-electrolitice va scădea. Aceasta se măsoară ca o creștere a ureei plasmatice sau a creatininei, sau ca o reducere a GFR măsurată.

Concentrația de uree sau creatinină în plasmă reprezintă echilibrul dinamic dintre producție și eliminare. La subiecții sănătoși există o rezervă excretorie renală enormă, iar ureea serică și creatinina nu cresc peste limita normală până când nu există o reducere cu 50–60% a GFR (**Fig. 36.5**). După aceea, nivelul ureei depinde atât de GFR cât și de rata sa de producție (**Cadranul 36.4**). Aceasta din urmă este puternic influențată de aportul de proteine și de catabolismul tisular. Nivelul creatininei este mult mai puțin dependent de dietă, dar este mai mult legat de vârstă, sex și masa musculară. Odată crescută, creatinina serică este un ghid mai bun pentru estimarea GFR decât ureea și este utilizată pe scară largă pentru a monitoriza deteriorarea suplimentară a RFG.

Măsurarea sau estimarea GFR

În cazul unei substanțe filtrate, nemodificate de procesele tubulare de-a lungul nefronului, concentrația acelei substanțe într-un mL va fi aceeași în sânge și în urină. Când ureea și creatinina se află în intervalele normale sau aproape de normal, GFR poate fi determinată utilizând cistatina C sau clearance-ul creatininei. Deși măsurarea sa nu a intrat încă pe scară largă în practica clinică, cistatina C, o proteină cu greutate moleculară mică, filtrată liber, este un marker mai exact al funcției renale decât creatinina.

Producția zilnică de creatinină (în principal din celulele musculare) este destul de constantă și puțin afectată de aportul de proteine. Creatinina serică și creatinina excretată (urinară) variază puțin de-a lungul zilei, permițând măsurarea ***clearance-ului creatininei***. Se colectează urina timp de 24 de ore, pentru măsurarea creatininei urinare totale, și se recoltează o singură creatinină plasmatică în acest interval. Clearance-ul creatininei este calculat ca $U \times V/P$, unde U = concentrația de creatinină în urină, V = debitul urinar în mL/min și P = concentrația plasmatică a creatininei. Intervalele normale sunt 90–140 mL/min la bărbați și 80–125 mL/min la femei.

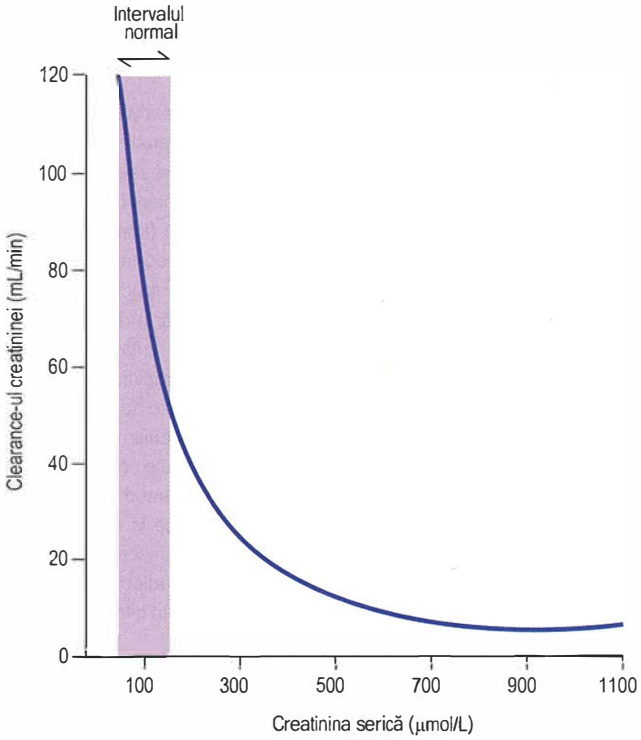


Fig. 36.5 Clearance-ul creatininei versus creatinina serică. De notat: creatinina serică nu crește peste intervalul normal până când nu există o reducere de 50–60% a ratei de filtrare glomerulară (clearance-ul creatininei).

Alternativele pentru cuantificarea GFR reale includ măsurarea clearance-ul de iohexol, inulină sau radioizotop (^{51}Cr-EDTA) GFR. Din motive practice niciuna nu este utilizată în practica clinică.

GFR estimată sau calculată – eGFR

Măsurarea GFR este greoaie și consumatoare de timp, putând fi inexactă dacă colectările de urină/24 de ore sunt incomplete. Mai multe formule bazate pe creatinina serică și caracteristicile pacientului pot estima clearance-ul creatininei sau GFR, acestea fiind folosite în trialuri mari. Variabilele includ vârsta, greutatea, sexul și rasa. Formulele folosite cel mai frecvent sunt prezentate în **Cadranul 36.5**. Toate ecuațiile de estimare a GFR au inconvenientele lor, fiind cu atât mai puțin exacte cu cât GFR este mai apropiată de normal (pacienții cu GFR aparent anormală pot avea funcție renală normală). Dintre aceste ecuații, CKD-EPI este mai precisă decât ecuația MDRD (modification of diet in renal disease) și este cea mai fiabilă în estimarea eGFR peste 60 mL/min/1,73m^2.

Aceste ecuații nu au fost însă complet validate în toate intervalele de afectare renală, greutate corporală sau indici de masă corporală (IMC) sau în toate grupurile etnice. Cu toate acestea, pentru monitorizarea pacienților cu boli renale acute sau cronice, comoditatea și ușurința utilizării eGFR au dus la adoptarea ei pe scară largă.

Medicamentele, toxinele, proteinele și rinichii

Multe dintre medicamentele prescrise sunt metabolizate şi eliminate de rinichi. Multe dintre aceste medicamente (ex. peniciline, cefalosporine, diuretice, AINS și antivirale) circulă în plasmă ca mici anioni organici și sunt eliminate activ în tubul proximal printr-un sistem specific de transport anionic organic (OAT, organic anion transporter).

Rinichiul este, de asemenea, o locație importantă de catabolism (și deci de eliminare) a multor proteine și polipeptide cu greutate moleculară mică, inclusiv mulți hormoni precum insulina, hormonul paratiroidian (PTH, parathyroid hormone) și calcitonina, prin endocitoză efectuată de către complexul megalin-cubilină de la nivelul marginii în perie a celulelor tubulare proximale. În boala cronică de rinichi (BCR), clearance-ul metabolic al acestor substanțe este redus și timpul de înjumătățire al acestora este prelungit. Acest lucru este responsabil, de exemplu, pentru necesarul redus de insulină al pacienților cu diabet odată cu deteriorarea funcției lor renale.

Cadranul 36.4 Factori ce influențează nivelul seric de uree

Producție	Eliminare
Crescută de	
Dietă bogată în proteine	Rată de filtrare glomerulară crescută, ex. sarcină
Catabolism crescut	
Chirurgie	
Infecții	
Traume	
Terapie cu corticosteroizi	
Tetracicline	
Hemoragii gastrointestinale	
Cancer	
Scăzută de	
Dietă săracă în proteine	Boală glomerulară
Catabolism scăzut, ex. vârstă înaintată	Flux renal redus
Insuficiență hepatică	Hipotensiune
	Deshidratare
	Obstrucție urinară
	Nefrită tubulointerstițială

Cadranul 36.5 Estimarea ratei de filtrare glomerulară (GFR)

Pentru conversia valorii creatininei din micromol/l în mg/dL, înmulțiți cu 0,0113

Ecuația Cockcroft-Gault:

$$\text{Clearance-ul creatininei} = \frac{(140 - \text{ani}) \times \text{greutate (kg)} \times \text{constant}}{\text{Creatinina serică [μmol/L]}}$$

constantă: 1,23 (bărbați); 1,04 (femei).

Ecuația MDRD (modification of diet in renal disease)

Estimarea GFR utilizand patru variabile:

$$\text{GFR estimată } (\text{mL/min/1,73m}^2) = 32{,}788 \times (\text{Sc}_r)^{-1{,}154} \times (\text{vârsta})^{-0203} \times \text{constant (0,742 pentru sexul feminin)} \times \text{(1,210 pentru african de culoare)}$$

Ecuația CKD-EPI (CKD Epidemiology)

GFR (mL/min/1,73 m^2) = 141 × min (creatinina serică/κ, 1) α × max (creatinina serică/κ, 1)$^{-1,209}$ × 0,993^{Vârsta} × 1,018 [pentru sexul feminin] × 1,159 [dacă este de culoare]

unde κ este 0,7 pentru femei şi 0,9 pentru bărbați, α este −0,329 pentru femei şi −0,411 pentru bărbați, min indică creatinina serică minimă/κ sau 1, şi max indică nivelul maxim al creatininei serice/κ sau 1.

(Adaptat după MacGregor MS, Boag DE, Innes A. Chronic kidney disease. QJM 2006; 99:365–375.)

Funcția endocrină

Sistemul renină-angiotensină

(Vezi **Fig. 36.6**.) ***Aparatul juxtaglomerular (AJG)*** reglează debitul și filtrarea în fiecare nefron. Epiteliul columnar din macula densa (vezi **Fig. 36.3**) sesizează concentrația de sodiu din fluidul tubular (fluxul mai mare de filtrat înseamnă mai mult sodiu livrat), declanșând vasoconstricția purinergică sau mediată de adenozină a arteriolei aferente, pentru a scădea filtrarea glomerulară (feedback tubuloglomerular).

Pro-renina, sintetizată de celule musculare netede arteriolare specializate de la nivelul AJG, este scindată în enzima proteolitică activă, renina. Renina activă este stocată la nivelul AJG și eliberată ca răspuns la scăderea volumului sau presiunii intravasculare, sau în contextul unor pierderi renale crescute de fluide. Acestea sunt „percepute" astfel:

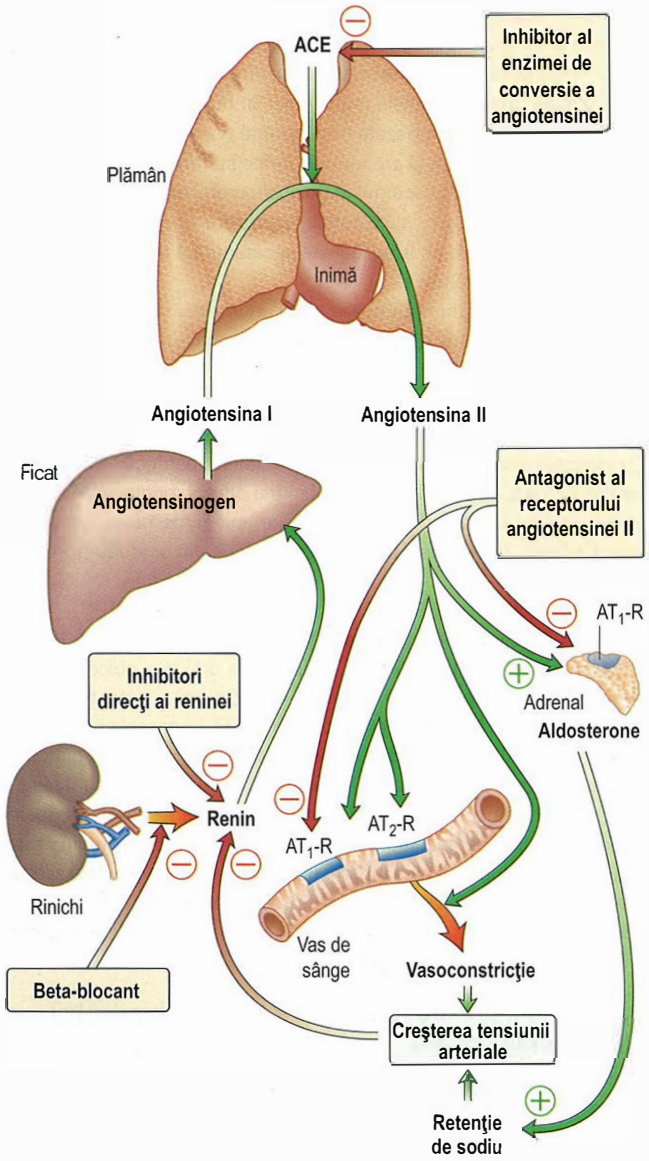


Fig. 36.6 Sistemul renină angiotensină aldosteron.
IECA și blocanții receptorilor de angiotensină II inhibă acest sistem.

- modificări de presiune în arteriola aferentă sau modificări ale tonusului simpatic
- modificarea concentrației de clor și a concentrației osmotice în tubul distal prin intermediul maculei densa (vezi **Fig. 36.3A**) – ***feedback tubuloglomerular***
- eliberarea locală de prostaglandină și oxid nitric.

În sânge, renina transformă angiotensinogenul în angiotensină I inactivă, care este scindată în continuare de enzima de conversie a angiotensinei (ECA, prezentă în endoteliul pulmonar și vascular) în ***angiotensina II activă (AII)***, care are două acțiuni majore (mediate de două tipuri de receptor, AT_1 și AT_2). Când AII se leagă de subtipul AT_1 (găsit în inimă, vase de sânge, rinichi, corticosuprarenală, plămân și creier), AII:

- provoacă vasoconstricție rapidă și puternică
- stimulează zona glomerulară a glandei suprarenale pentru a crește producția de aldosteron (timp de ore sau zile), ceea ce duce la absorbția sodiului (și a apei) în canalele colectoare
- provoacă vasoconstricția arteriolei eferente (dar, într-o măsură mai mică și a arteriolei aferente), ducând la creșterea presiunii în capilarele glomerulare pentru menținerea GFR.

În diabetul zaharat, odată cu absorbția prin SGLT-1 și SGLT-2 a glucozei și a sodiului filtrate în exces, în tubii proximali, aportul de sodiu la nivelul AJG este redus, ceea ce duce la activarea sistemului renină-angiotensină și determină creșterea GFR; acest proces este cunoscut sub denumirea de hiperfiltrarea din diabetul zaharat. Sistemul renină-angiotensină poate fi blocat în câteva puncte cu inhibitori de renină, inhibitorii ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (BRA). Toți aceștia sunt agenți utili în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace (vezi p. 1140 și 1073), dar prezintă diferențe de acțiune: inhibitorii ACE blochează și producția de kinină în timp ce BRA sunt specifice pentru receptorii AT_1.

Eritropoietina

Eritropoietina (EPO) (vezi, de asemenea, p. 325) este stimulul major pentru sinteza globulelor roșii – eritropoieza. Este o glicoproteină produsă în principal de celulele fibroblast-like la nivelul interstițiului renal.

- În condiții de ***hipoxie***, atât subunitățile α cât și cele β ale factorului 2 indus de hipoxie (HIF-2, hypoxia inducible factor 2) sunt exprimate, formând un heterodimer și provocând transcripția genei eritropoietinei. Odată formată, eritropoietina se leagă de receptorii de pe celulele precursoare eritroide, pentru a menține sinteza normală a globulelor roșii.
- În condiții ***normale de oxigenare***, doar subunitatea HIF-2-β este exprimată. Subunitatea α este supusă unei hidroxilări prolinice în prezența fierului și a oxigenului. Subunitatea HIF-2-α hidroxilată se leagă de proteina von Hippel–Lindau, cu activarea ubiquitinei și degradarea ulterioară a HIF-2-α cu ajutorul proteosomilor, astfel încât nu se produce transcripția eritropoietinei.

Aceasta și alte etape de hidroxilare au un necesar absolut de oxigen molecular pentru desfășurare, constituind baza sensibilității la oxigen.

Pierderea parenchimului renal, cu scăderea producției de eritropoietină, duce la anemie normocitară, normocromă. Invers, secreția de eritropoietină poate fi crescută, cu policitemie consecutivă, la persoanele cu boală renală polichistică, chisturi renale benigne sau carcinom cu celule renale.

Eritropoietina umană recombinantă este utilizată de rutină în practica clinică în tratamentul anemiei asociate BCR. Stabilizatorii HIF sunt compuși cu administrare orală utilizați în tratamentul anemiei din BCR, care acționează prin stimularea producției endogene de eritropoietină.

Metabolismul vitaminei D

Vitamina D provenită din surse naturale (colecalciferol, vezi și p. 474) necesită dublă hidroxilare pentru a ajunge la produsul activ din punct de vedere metabolic – 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25\text{-}(OH)_2D_3$) – la nivel hepatic în poziția 25 și la nivel renal prin enzima 1α-hidroxilază.

Activitatea 1α-hidroxilazei este scăzută de către factorul de creștere 23 al fibroblastelor (FGF23, fibroblast growth factor 23), produs de osteocite ca răspuns la valorile crescute ale fosfatemiei, pentru a stimula fosfaturia prin scăderea exprimării co-transportorului de sodiu-fosfat în tubul proximal și, de asemenea, pentru a reduce absorbția fosfatului intestinal prin inhibarea activării vitaminei D. FGF23 este din ce în ce mai recunoscut ca un posibil mediator al bolii minerale osoase în BCR.

Activitatea 1α-hidroxilazei este crescută de:

- nivelurile plasmatice mari ale PTH
- fosfatul seric scăzut
- nivelurile scăzute ale $1,25\text{-}(OH)_2D_3$.

Atât 1,25-dihidroxicolecalciferolul cât și 25-hidroxicolecalciferolul sunt degradate parțial prin hidroxilarea în poziția 24 de către

24-hidroxilază. Activitatea acestei enzime este redusă de PTH și crescută de 1,25-$(OH)_2D_3$ (care, prin urmare, își promovează propria inactivare).

Activitatea redusă a 1α-hidroxilazei la cei cu afectare renală duce la o deficiență relativă de 1,25-$(OH)_2D_3$. Drept urmare, calciul gastrointestinal și, într-o măsură mai mică, absorbția fosfatului sunt ambele reduse, iar mineralizarea osoasă este afectată. Absorbția redusă a calciului intestinal duce la hipocalcemie, care este sesizată de receptorii specifici calciu-sensibili (CaSR, calcium-sensing receptor) de la nivelul glandelor paratiroide, care stimulează eliberarea de PTH. Receptori pentru 1,25-$(OH)_2D_3$ se găsesc și pe glandele paratiroide, iar cuplarea redusă de acești receptori în condiții de hipocalcemie modifică punctul de referință pentru eliberarea de PTH. Această combinație, chiar dacă într-un procent mai redus, contribuie la hiperparatiroidismul secundar (comun) observat la pacienții cu BCR.

Funcția autocrină

Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt acizi grași nesaturați, oxigenați, derivați din metabolismul enzimatic al acidului arahidonic, în principal prin expresia constitutivă a ciclooxigenazei-1 (COX-1) sau COX-2 inductibilă. COX-1 este exprimată preponderent în ductul colector, în timp ce expresia COX-2 este limitată la macula densa. Ambele izoforme COX realizează în final conversia acidul arahidonic la PGE_2 în ductele colectoare (producând natriureză/diureză), prostaciclină (PGI_2) și tromboxan A_2, un vasoconstrictor sintetizat în principal în glomeruli.

Toate acestea mențin fluxul sanguin renal și RFG împotriva moleculelor vasoconstrictoare, precum angiotensina II, catecolaminele și stimularea α adrenergică. Inhibarea sintezei prostaglandinei prin AINS duce la o scădere a RFG, uneori suficient de severă pentru a cauza injurie renală acută, în special la vârstnici cu depleție volemică sau la cei sub tratament concomitent cu inhibitori ai ECA sau AII-RA.

Oxidul nitric și rinichii

Oxidul nitric (vezi **Fig. 10.21**), un gaz molecular, este format prin acțiunea a trei izoforme ale sintetazei oxidului nitric (NOS, nitric oxide synthase), toate fiind exprimate la nivel renal: eNOS se găsește la nivel vascular, nNOS, mai ales în macula densa și în ductele colectoare din medulara internă și iNOS, în mai multe segmente tubulare. Oxidul nitric se leagă de guanilat-ciclaza solubilă, stimulând sinteza guanozin monofosfat ciclic (GMPc) din guanozin trifosfat (GTP), fiind mediator al următoarelor acțiuni fiziologice la nivel renal:

- reglarea perfuziei renale și a presiunii glomerulare
- natriureză, prin inhibarea Na+/K+-ATPazei și a NHE3
- antagonismul ADH
- modularea feedback-ului tubuloglomerular (vezi p. 1343).

Lecturi suplimentare

de Boer IH, Kahn SE. SGLT2 inhibitors – sweet success for diabetic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 7–10.
Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 815–826.
Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc* 2018; 117:955–963.
White CA, Allen CM, Akbari A et al. Comparison of the new and traditional CKD-EPI GFR estimation equations with urinary inulin clearance: a study of equation performance. *Clin Chim Acta* 2019; 488:189–195.

INVESTIGAREA TULBURĂRILOR RENALE ȘI ALE TRACTULUI URINAR

Rinichii prezintă o rezervă funcțională importantă; ca urmare, etapele incipiente ale BCR sunt adesea complet asimptomatice, chiar dacă metaboliții epurați în mod normal la nivel renal încep să se acumuleze. Nu este clar care dintre metaboliți produc simptomele specifice, dar principalii responsabili sunt considerați produșii de catabolism proteic (deșeuri azotate). Acești metaboliți, numiți și toxine uremice, se crede că au dimensiuni moleculare relativ mici, din moment ce hemodializa, care elimină doar moleculele relativ mici, îmbunătățește simptomele. Puține alte date sunt cunoscute cu siguranță până în prezent.

Concentrațiile ureei și creatininei serice sunt măsurate în BCR ca surogați ai metaboliților acumulați (toxinele uremice), deoarece măsurarea lor este ușoară și există o corelație grosieră între acestea și simptomatologie. Cu toate acestea, aceste substanțe nu prezintă toxicitate deosebit de crescută per se.

Detalii despre cum trebuie efectuate anamneza și examenul clinic la pacienții cu afecțiuni renale sunt oferite la pagina 1339.

Examenul urinii

Cu excepția cazului în care urina este vizibil hematurică (sau aspect similar cu cola, în cazuri de mioglobinurie sau hemoglobinurie), inspecția urinei nu este utilă. Urina tulbure, cu miros neplăcut, poate indica infecție, dar aceasta ar trebui confirmată prin urocultură.

Volumul urinar

În zonele cu climă temperată, adulții sănătoși urinează între 800 și 2.500 mL la 24 ore (aproximativ 1 mL/kg pe oră). De obicei, debitul minim de urină capabil să mențină excreția de substanțe pentru menținerea stării de sănătate (fără acumulare în organism) este de aproximativ 650 mL pe zi. Dacă rinichiul pierde capacitatea de concentrare a urinii (așa cum apare în BCR sau în diabetul insipid), sunt necesare volume mai mari de urină pentru a asigura aceeași eliminare zilnică de solviți, iar eliminarea de urină poate crește cu mult peste 2.500 mL. Nicturia este un simptom al afectării renale. Volumele zilnice mari sunt observate, de asemenea, în contextul glicozuriei sau ccatabolism proteic crescut în urma intervențiilor chirurgicale, pe fondul unui necesar de elimina o cantitate mai mare de urină.

Bandeletele urinare (dipsticks – testare chimică) și microscopia urinară

Bandeletele urinare (testele dipstick) sunt ieftine și de mare ajutor în investigarea persoanelor cu suspiciune de afecțiuni renale, folosind reactivi fixați pe plăcuțe care își schimbă culoarea în urma reacțiilor cu diferite elemente specifice din urină.

Densitatea specifică și osmolalitatea

Densitatea specifică urinară (DS, unde valori <1,008 caracterizează urina diluată și >1,020 concentrată) este o măsură a greutății particulelor dizolvate în urină, iar osmolalitatea urinei reflectă numărul de astfel de particule. Măsurarea DS sau osmolalității pot fi utile pentru confirmarea pierderii capacității de concentrare (după cum se poate observa când funcția tubulară este afectată, în necroza tubulară acută sau BCR). Acestea pot fi, de asemenea, utile la pacienții cu oligurie, când DS mare poate sugera injurie renală acută pre-renală, spre deosebire de necroza tubulară acută stabilită (vezi p. 1389).

Ph-ul urinar

Măsurarea pH-ului urinar (de obicei 5,5–6,5) este utilă doar în investigarea și tratamentul acidozei tubulare renale (vezi p. 199).

Hematuria

Hematuria poate avea originea oriunde în tractul urinar. Odată ce a fost identificată prin bandelete urinare, o probă de urină poate fi centrifugată la 2.000 rpm și examinată pentru detecția microscopică a hematiilor sau a cilindrilor hematici. Globulele roșii (de obicei 1–2 pe câmp microscopic, examinare cu obiectivul mare al microscopului – HPF, high

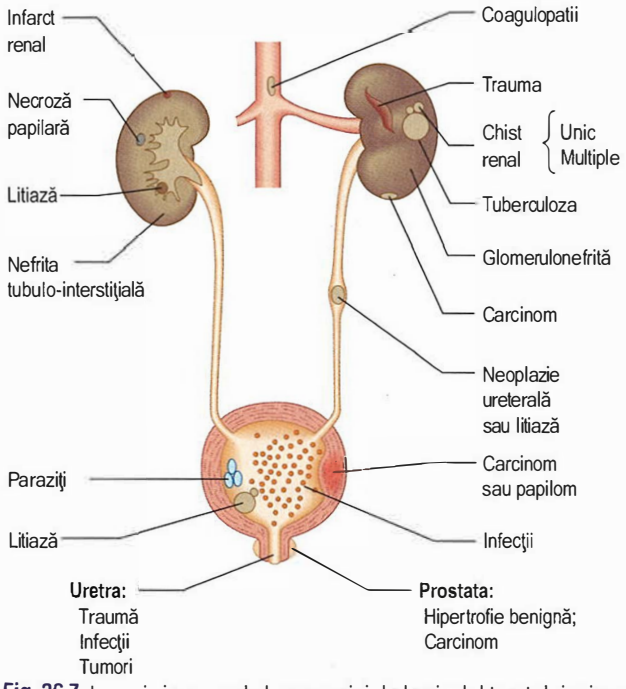


Fig. 36.7 Locuri și cauze ale hemoragiei de la nivelul tractului urinar.

power field) sunt descrise drept dismorfice (modificate ca formă) dacă provin din compenentele inițiale ale nefronului (hematurie glomerulară) și pot fi însoțite de cilindri hematici, aceștia din urmă fiind modelați după forma lumenului tubular distal. Cilindrii hematici – chiar dacă se identifică izolați –indică întotdeauna afectare glomerulară. O bandeletă urinară care este intens pozitivă pentru hematurie, fără a se putea obiectiva prezența hematiilor la microscopie, ar putea sugera prezența hemoglobinuriei sau mioglobinuriei.

Sângerarea poate proveni de la orice nivel al tractului urinar (**Fig. 36.7**):

- ***Sângerarea excesivă din uretră*** este sugerată de prezenţa sângelui la începutul actului de micțiune și apoi urina devine limpede.
- ***Sângele prezent difuz*** în toată urina provine din vezica urinară sau din amonte.
- ***Sângele prezent doar la sfârșitul micțiunii*** sugerează sângerare cu originea în prostată sau la baza vezicii urinare.

În mod obișnuit, femeile vor avea hematurie pozitivă în timpul ciclului menstrual; de obicei, este necesară repetarea testării după menstruaţie.

Proteinuria

Proteinuria reprezintă unul dintre cele mai frecvente semne ale bolii renale: indivizii normali excretă mai puțin de 30 mg pe zi. Bandeletele urinare vor detecta o proteinurie cuprinsă în jur de 50–150 mg/L și sunt proiectate pentru a testa fie albuminuria, fie proteinuria. Dacă, la testarea cu bandeletă urinară, se obiectivează proteinurie la două probe separate de urină, trebuie măsurat raportul proteinurie/creatinină urinară (uPCR). Acest test este convenabil și a înlocuit în mare parte colectarea de urină pe 24 de ore pentru cuantificarea proteinuriei; o alternativă este raportul albumină:creatinină (ACR, albumin: creatinine ratio). Deoarece albumina este de obicei proteina dominantă pierdută în urină, pacienții care au albuminurie au întotdeauna proteinurie (iar PCR-ul urinar va fi mai mare decât ACR-ul urinar). În mod confuz, termenii sunt adesea folosiți interschimbabil, considerați a fi sinonimi. Pentru persoanele cu diabet zaharat, ACR urinar are o semnificație prognostică deosebită și este de obicei testul screening preferat pentru ***microalbuminuria*** găsită în fazele incipente ale nefropatiei diabetice.

Ambele teste sunt exprimate ca mg proteină/mmol creatinină. În general, o ACR de 2,5–20 mg/mmol corespunde albuminuriei de 30–300 mg zilnic (pe scurt, se multiplică rezultatul cu 15 – deci un ACR de 50 mg/mmol = 750 mg/zi albuminurie). În mod similar, un uPCR de 3–30 mg/mmol corespunde cu unei albuminurii de 30–300 mg zilnic (se multiplică rezultatul cu 10). Testul uPCR este un test relativ ieftin și identifică pacienții a căror proteinurie este de origine tubulară sau glomerulară. ACR și nivelurile PCR sunt predictori independenți ai moralității de cauză cardiovasculară și ai mortalității de orice cauză în populația generală, și oferă o stratificare mai bună a pacienților cu BCR pentru evenimentele renale viitoare. Febra, exercițiul fizic și ortostatismul ***(proteinurie posturală)***, toate cresc eliminarea de proteine prin urină, dar au semnificație benignă. ***Electroforeza urinară și imunofixarea*** pot detecta lanțuri ușoare, care pot fi prezente în mielomul multiplu în lipsa paraproteinelor serice detectabile.

Electroliții

Electroliții urinari nu au semnificație în BCR. Utilizarea concentrației de sodiu în urină pentru a realiza distincția între afectările renale intrinseci sau pre-renale este discutată la pagina 1388.

Glucoza

Glicozuria de cauză renală este neobișnuită, astfel încât un test pozitiv poate sugera necesitatea începerii investigațiilor pentru diabet zaharat. Cu toate acestea, bandeletele urinare pentru glucoză prezintă o sensibilitate crescută.

Bacteriile

Bandeletele urinare pentru bacteriurie se bazează pe detectarea ***nitriților*** produși prin reducerea nitratului urinar de către bacterii, și de asemenea pe detectarea esterazei leucocitare, o enzimă specifică neutrofilelor. Ambele teste au limitări, în special la pacienții vârstnici. Când testul este pozitiv, ar trebui trimis un eșantion din jetul intermediar pentru microscopie, urocultură și testarea sensibilității la antibiotice (MC&S, microscopy, culture and sensitivities).

Microscopia urinară

(Vezi p. 1348). Leucocitele și bacteriile pot fi observate la examenul microscopic. Un număr de 10 leucocite/mL sau mai mult în eșantioanele proaspete de urină este anormal și sugerează infecția tractului urinar (ITU). Totuși, nu orice piurie reprezintă o ITU; leucocitele sunt obiectivate și în cazul litiazei renale, a nefritelor tubulointerstiţiale, necrozei papilare, tuberculozei și a cistitei interstiţiale. Cilindrii leucocitari pot fi văzuți în (și sunt mai specifici pentru) pielonefrita acută.

Cilindrii granulari sunt alcătuiți din celule anormale în lumenul tubular și indică o afecțiune renală activă. Cilindrii hematici sunt înalt sugestivi pentru glomerulonefrită.

Teste din sânge și alte teste cantitative

Utilizarea ureei serice, creatininei și a GFR pentru cuantificarea funcției renale este prezentată la pagina 1345. Alte teste cantitative ale afectării funcției renale sau teste diagnostice specifice sunt descrise în particular, pentru fiecare patologie în parte. De cele mai multe ori, evaluarea pacienților cu afecțiuni renale cuprinde testele descrise în această secțiune.

Biochimia serică

- Uree, electroliți, bicarbonat și creatinină, cu calcularea eGFR.

- Electroforeza și imunofixarea cu identificarea lanțurilor ușoare libere din ser în mielomul multiplu.
- Calciu, fosfat, fosfataza alcalină, cu sau fără PTH intact, funcția hepatică, creatin-kinaza și lactat-dehidrogenază.
- Glicemia și HbA1C, care estimează controlul cronic al diabetului.

Hematologie

- Hemoleucogramă completă, VSH.
- Teste pentru siclemie, atunci când aceasta intră în discuție.

Imunologie

- ***Componentele complementului*** pot fi scăzute în afecțiunile renale active cauzate de lupusul eritematos sistemic (LES), glomerulonefrita mezangiocapilară, glomerulonefrita post-streptococică și crioglobulinemie.
- ***Screeningul autoanticorpilor*** este util în detectarea LES (vezi p. 457), sclerodermiei (p. 460), granulomatozei cu poliangeită, poliangeitei microscopice (p. 991) și sindromului Goodpasture (p. 992). Anticorpii anti-receptorului pentru fosfolipază A2 sunt pozitivi în nefropatia membranoasă.
- ***Crioglobulinele*** sunt măsurate în afectările glomerulare inexplicabile, în special glomerulonefrita mezangiocapilară.
- ***Anticorpii pentru antigenele streptococice*** (titrul anticorpilor antistreptolizină O (ASLO), anti-ADNaza B) sunt evaluați dacă se ia în calcul glomerulonefrita post-streptococică.
- ***Anticorpii împotriva hepatitei B și C*** pot indica poliarterită sau nefropatie membranoasă (hepatită B) sau afectare renală crioglobulinemică (hepatită C).
- ***Anticorpii împotriva HIV*** confirmă posibilitatea afectării renale asociate cu HIV.

Teste imagistice

Ecografia

Ecografia renală și a vezicii urinare este sigură și non-invazivă, cu evitarea radiațiilor ionizante și a expunerii la substanță de contrast. În diagnosticul afectărilor renale, este metoda imagistică de elecție pentru:

- evaluarea dimensiunilor și a simetriei renale (un rinichi cu dimensiuni normale și funcție anormală sugerează o cauză acută a afectării, din moment ce afecțiunile cronice duc în timp la scăderea lungimii și volumului renal)
- excluderea obstrucției, atât la nivelul vezicii urinare sau ureterale (cu hidronefroză unilaterală sau bilaterală), cât la nivel renal (în cazul în care dilatarea pielocaliceală poate sugera o suferință ureterală înaltă sau pelvină)
- caracterizarea maselor renale ca fiind fie chistice (fie chisturi simple sau rinichi polichistici), fie complexe și solide (tumori renale benigne și maligne sau colecții infectate)
- ghidarea intervențiilor care vizează eliminarea obstrucției (nefrostomie percutanată)
- confirmarea patenței venei renale și sugerarea (dar nu dovedirea) unei afecțiuni arteriale renale, prin ***ultrasonografie Doppler (Duplex)***
- investigarea tumorilor vezicii urinare sau a litiazei; imaginile obținute după golirea vezicii urinare (post-micțiune) permit evaluarea golirii vezicii urinare.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT) fără substanță de contrast este investigația de primă linie pentru cazurile de ***colică ureterală*** și în suspiciunea de calculi renali. Aceasta a înlocuit urografia de excreție (cunoscută și sub denumirea de urografie intravenoasă (UIV) sau pielografie intravenoasă (PIV)).

CT este de asemenea folosită pentru:

- caracterizarea maselor renale suspecte după ecografie
- stadializarea tumorilor renale și ale vezicii urinare
- evaluarea retroperitoneului pentru tumori, fibroză retroperitoneală (peri-aortită) și alte cauze de obstrucție ureterală
- evaluarea traumelor renale severe
- vizualizarea arterelor și venelor renale prin angiografie CT.

Dezavantajele includ expunerea la radiații ionizante și nefrotoxicitatea substanței de contrast (vezi p. 1350).

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography), utilizând ^{18}F-fluorodeoxiglucoză (FDG), este utilă pentru detectarea infecțiilor (ex. într-un chist), inflamației sau tumorilor și este adesea utilizat împreună cu CT (PET/CT).

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară

Imagistica prin rezonanța magnetică nucleară (IRM) este utilizată ca alternativă la CT, fără a folosi radiații ionizante:

- pentru stadializarea cancerului de prostată (și, de asemenea, a cancerului renal și al vezicii urinare)
- pentru reconstruirea anatomiei arterelor renale folosind ***angiografia*** prin rezonanță magnetică (MRA, magnetic resonance angiography) cu gadolinium ca mediu de contrast; când este efectuată de un imagist cu experiența, sensibilitatea și specificitatea acesteia se apropie de cele ale angiografiei renale.

Food and Drug Administration (FDA) sfătuiește să nu se folosească gadolinium la pacienții cu insuficiență renală din cauza riscului de dezvoltăre a fibrozei sistemice nefrogene (vezi p. 681).

Radiografia simplă

O radiografie simplă a abdomenului poate fi utilă pentru identificarea calcificărilor sau a calculilor radiodenși atât la nivel renal, cât și la nivelul pelvisului renal, ureterelor sau vezicii urinare (**Fig. 36.8**).

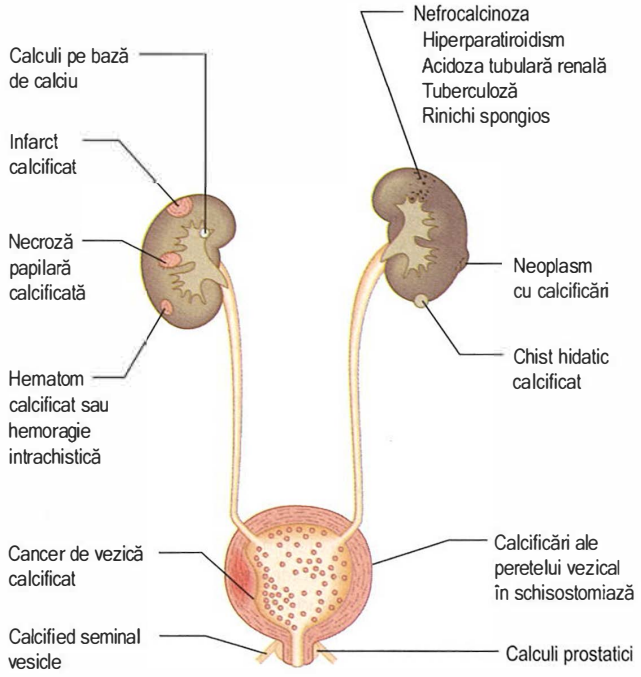


Fig. 36.8 Calcificări în tractul urinar. Calculii pot apărea la orice nivel.

Pielografia anterogradă

Pielografia anterogradă (**Fig. 36.9**) implică puncția percutanată a sistemului pielocaliceal și injectarea unei substanțe de contrast pentru a putea vizualiza sistemul pielocaliceal și ureterul până la nivelul obstrucției. Pot fi amplasate tuburi de dren și stenturi în timpul procedurii.

Cistouretrografia

După cateterizarea vezicii urinare, contrastul este instilat în vezică. Cateterul este apoi îndepărtat și pacientul evaluat în timpul golirii vezicii urinare pentru a verifica prezența refluxului vezico-ureteral și pentru a studia golirea uretrei și a vezicii urinare. Cistouretrografia este utilizată la copii cu infecții urinare recurente. Rar este adecvată la adulți, hipertrofia vezicală apărută la vârsta adultă ducând la dispariția refluxului vezico-ureteral.

Aortografia sau arteriografia renală

Angiografia convențională sau angiografia cu substracție digitală (DSA, digital subtraction angiography) sunt utilizate în mod diagnostic și, de asemenea, în scop terapeutic, în cazurile de suspiciune de stenoză de arteră renală, pentru a permite angioplastia cu balon și stentarea ulterioară. Printre complicațiile acestora se numără embolia cu cristale de colesterol (vezi p. 1372) și leziunile renale induse de contrast (nefropatie de contrast).

Scintigrafia renală

Studiile cu izotopi sunt utile pentru investigarea dinamică sau statică a perfuziei sau excreției renale. După injectarea intravenoasă a unui bolus de trasor, emisiile din rinichi pot fi înregistrate printr-o cameră gamma. Acidul dietilenetriaminepenta-acetic marcat cu Technetium (^{99}mTc-DTPA) este excretat prin filtrare glomerulară și poate fi utilizat pentru evaluarea perfuziei renale (ex. în stenoza de arteră renală, vezi p. 1371). Acidul dimercaptosuccinic marcat cu technetium (^{99}mTc-DMSA) este filtrat de glomerul și apoi se leagă de celulele tubulare proximale. Evaluările statice sunt utile pentru a caracteriza contribuția relativă în funcția globală a rinichilor asimetrici și pentru a evidenția ariile cu „deficiență de fotoni" (unde izotopul nu este vizibil), sugestive pentru cicatrici sau infarct, în comparație cu absorbția sănătoasă a țesuturilor. Mercapto-acetyltriglycine (MAG3) marcat cu tehnetium (^{99}mTc) este excretat prin secreție tubulară, astfel încât rezistența la curgere în pelvis sau ureter (cu obstrucție) prelungește tranzitul parenchimatos al trasorului cu o întârziere în golirea pelvisului. Pe renograme complete, curba timp-activitate nu reușește să scadă după un vârf inițial sau continuă să crească (**Fig. 36.10**), confirmând obstrucția. Furosemidul poate fi administrat pentru a crește debitul urinar și pentru a sublinia întârzierea golirii, în vederea stabilirii diagnosticului.

Biopsia renală transcutanată

Biopsia renală (**Cadranul 36.6**) se efectuează sub control ecografic, în centre de specialitate, necesitând interpretare de către un anatomopatolog cu experiență. Este utilă în investigarea sindroamelor nefritice și nefrotice, afecțiunilor renale acute și cronice, a hematuriei după investigații urologice și a disfuncției grefei renale. Materialul obținut prin biopsie renală nativă trebuie examinat prin colorare histochimică convențională, prin microscopie electronică și prin imunoperoxidază sau imunofluorescență. Tehnici precum hibridizarea *in situ* și analiza prin reacție de polimerizare în lanț (PCR, polymerase chain reaction) sunt de asemenea folosite pe scară largă pentru examinarea probelor de biopsie renală.

Complicațiile biopsiei renale transcutanate sunt prezentate în **Cadranul 36.7**.

Bolile glomerulare sunt de obicei descrise în urma efectuării biopsiei renale. Termenii utilizați frecvent sunt prezentați în **Cadranul 36.8**.

GLOMERULUL ȘI AFECTAREA GLOMERULARĂ

Glomerulul este alcătuit dintr-o rețea de capilare așezate în capsula Bowman, în spațiul urinar. Sângele pătrunde în glomerul prin arteriola aferentă și iese prin arteriola eferentă. Filtratul părăsește spațiul Bowman

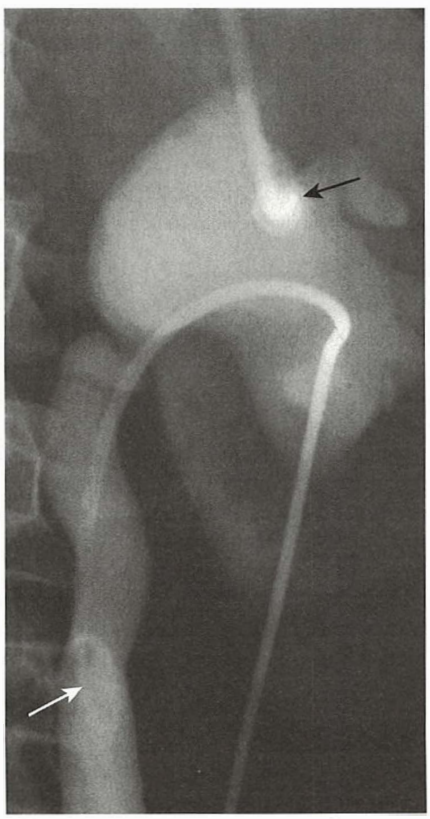


Fig. 36.9 Pielografie anterogradă via cateter percutanat (săgeată neagră) a unui sistem cu obstrucție. A fost inserat un drenaj percutanat via un cateter (săgeata albă).

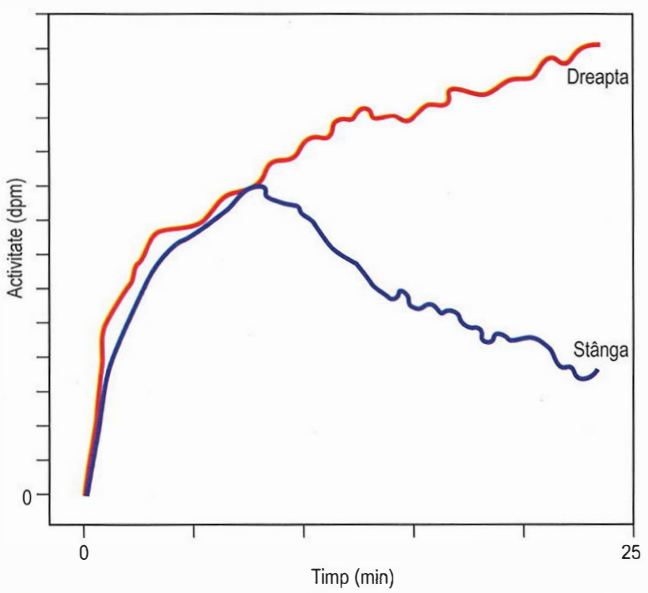


Fig. 36.10 Scintigramă dinamică. A se reține creșterea progresivă a curbei rinichiului drept spre un platou (spre deosebire de curba normală a rinichiului stâng), datorită obstrucției tractului urinar pe partea dreaptă.

Cadranul 36.6 Biopsia renală transcutanată

Înainte de biopsie
- Efectuați un bilanț de coagulare; trebuie să fie normal.
- Grupați și salvați serul pentru cross-match în eventualitatea unei transfuzii.
- Oferiți pacientului o explicație completă despre procedură și obțineți consimțământul.

În timpul biopsiei
- Rugați pacientul să stea în decubit ventral cu o pernă tare sub abdomen.
- Localizați rinichiul cu ecograful.
- Injectați anestezic local de-a lungul căii de biopsie.
- Instruiți pacientul să țină respirația când se efectuează biopsia.

După biopsie
- Aplicați pansament sub presiune pe locul biopsiei și cereți pacientului să se odihnească la pat timp de 8–24 ore.
- Maximizați aportul de lichide pentru a preveni formarea de cheaguri.
- Verificați regulat pulsul și tensiunea arterială.
- Sfătuiți pacientul să evite ridicarea de greutăți sau grădinăritt timp de 2 săptămâni.

Cadranul 36.7 Complicații ale biopsiei renale transcutanate

- Hematurie macroscopică – până la 10%
- Dureri în flanc, uneori acuzate la vârful umărului
- Hematom perirenal
- Anevrism arteriovenos în formare – aproximativ 20%, aproape întotdeauna fără nicio semnificație clinică
- Hematurie abundentă necesitând transfuzie de sânge – 1–3%
- Hematurie abundentă necesitând ocluzia vasului care sângerează prin angiografie sau nefrectomie – aproximativ 1 din 400
- Infecție
- Rata mortalității de aproximativ 0,1%

Cadranul 36.8 Bolile glomerulare: termeni des utilizați

- *Focal:* unii, dar nu toți, glomerulii prezintă leziunea
- Difuz (global): majoritatea glomerulilor (>75%) conțin leziunea
- Segmental: doar o parte a glomerulului este afectată (majoritatea leziunilor focale sunt, de asemenea, segmentare, ex. glomeruloscleroză focală segmentară)
- Global: tot glomerulul este implicat simetric
- Proliferativ: o creștere a numărului de celule datorită hiperplaziei uneia sau mai multe dintre celulele glomerulare rezidente cu sau fără inflamație
- Modificări ale membranei: îngroșarea peretelui capilar datorită depunerii depozitelor imune sau modificări ale membranei bazale
- Formarea de semilune: proliferarea celulelor epiteliale cu celula mononucleare și infiltrarea în spațiul lui Bowman

și se deplasează în tubul proximal. Ghemul capilar este susținut de celulele mezangiale și de matricea mezangială. Filtratul glomerular trece din lumenul capilar în spațiul urinar prin filtrul glomerular (vezi p. 1343). Trei elemente au rol în desfășurarea sau împiedicarea filtrării glomerulare: endoteliul, membrana bazală glomerulară și podocitele (**Fig. 36.11**).

Bariera de filtrare (diafragma cu sită)

Bariera de filtrare glomerulară (vezi **Fig. 36.2**) este alcătuită din endoteliul fenestrat, MBG și celulele epiteliale viscerale diferențiate, cunoscute sub denumirea de podocite. Podocitele se atașează la MBG prin procesele podocitare cu ajutorul moleculelor de adeziune, precum α3β1 și distroglicani. Podocitele adiacente sunt unite latero-lateral prin pedicele care formează o fanta diafragmatică, care realizează punți de-a lungul fantei de filtrare. Printre proteinele care realizează diafragma cu fante sunt incluse nefrina, proteina asociată CD2 (CD2AP, CD2-associated protein), TRPC6 (canonical transient receptor potential channel 6), podocina, P-cadherina, α- și β-catenina și zonula ocludens-1 (ZO1). Acestea se găsesc în domeniul subcelular, funcționând ca o sită moleculară. Aceste proteine, pe lângă rolul de suport structural pentru proteinele citoscheletale, cum ar fi actina filamentoasă, prezintă funcții de semnalizare pentru menținerea funcționalității normale a

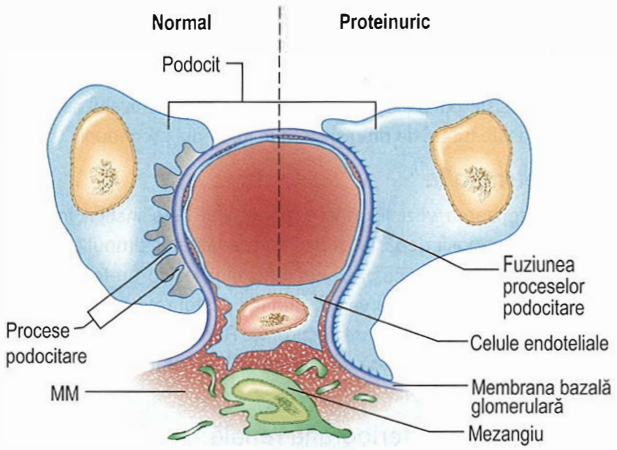


Fig. 36.11 Un glomerul normal (stânga) și un glomerul proteinuric (dreapta). O ansă capilară prezintă morfologie glomerulară normală în stânga cu un podocit cu pedicele (prelungiri podocitare). În glomerulul proteinuric (dreapta), există fuziunea proceselor podocitare, care este caracteristică multor boli.

podocitelor. Anomaliile oricăreia dintre aceste proteine vor cauza întreruperea barierei de filtrare, cu pierderea consecutivă de macromolecule.

Modificări ale podocitelor

Structura podocitelor (vezi anterior) este menținută de actină, cu rol de suport pentru citoschelet (vezi **Fig. 36.2**). Rearanjarea citoscheletul de actină cauzează ștergerea proceselor podocitare (aplatizare), cu întreruperea consecutivă a fantei de filtrare, ceea ce va permite trecerea albuminei în urină; refacerea arhitecturii citoscheletului va face ca proteinuria să revină în limite normale. Citoscheletul poate fi modificat prin:
- anomalii ale proteinelor cito-scheletale precum α-actinina-4, care provoacă glomeruloscleroză focală și segmentară ereditară
- leziuni sau anomalii ale proteinelor diafragmei cu fantă
- modificări ale MBG în sine
- injuria directă a podocitelor prin infecție virală, medicamente, toxine sau activarea locală a sistemului renină-angiotensină.

Bolile glomerulare

Afecțiunile glomerulare reprezintă a treia cea mai frecventă cauză (după diabet și hipertensiune arterială) a bolii renale în stadiu terminal (BRT) în Europa și SUA, reprezentând aproximativ 10–15% din aceste cazuri. Acestea sunt boli în care:
- poate exista o leziune inflamatorie a glomerulilor mediată imunologic, sau leziuni structurale sau funcționale glomerulare fără inflamației
- afectarea renală interstițială renală apare în mod obișnuit
- rinichii sunt implicați simetric
- pot apărea mecanisme secundare de leziune glomerulară în urma unei insulte imune inițiale, precum depunerea de fibrină, agregarea plachetară, infiltrarea neutrofilelor și injuriile provocate de radicalii liberi
- consecințele hemodinamice ale unei leziuni primare pot afecta în continuare funcția glomerulară
- leziunile renale pot face parte dintr-o boală sistemică (ex. LES).

Descrierea bolilor glomerulare

Nomenclatura referitoare la bolile glomerulare poate fi confuză, întrucât termenii descriptivi (observați histologic) se suprapun cu sindroamele clinice și cu informațiile recente de la nivel molecular ce sunt implicate în patogeneza acestor boli. Dacă la examenul histologic predominantă

aspectul inflamator, boala glomerulară poate fi descrisă ca o ***glomerulonefrită***. Dacă inflamația lipsește, termenul de ***glomerulopatie*** este mai corect. Cele două se suprapun frecvent, termenii frecvent folosiți alternativ (în mod greșit). Ar fi mai bine să ne gândim la bolile glomerulare în funcție de compartimentul predominant afectat, unde MBG separă podocitele de celulele mezangiale si de cele endoteliale.

- ***Podocitele*** (în compartimentul urinar) sunt principal implicate în bolile glomerulare (de obicei glomerulopatii) care se prezintă ca și ***sindrom nefrotic***, unde proteinuria este adesea importantă.
- ***Celulele endoteliale și mezangiale*** (în compartimentul endocapilar) sunt în principal implicate în bolile glomerulare care se prezintă sub formă de ***nefrită*** (glomerulonefrită), unde hematuria, proteinuria și adesea hipertensiunea arterială sunt evidențiate în egală măsură.
- Podocitele, celulele endoteliale și mezangiale pot fi implicate în mod egal în cazul în care o glomerulonefrită se prezintă cu proteinurie importantă și sindrom nefrotic.

Clasificarea clinică a bolilor glomerulare este de asemenea deseori folosită, deși nu există o corelație completă între tipurile histopatologice și caracteristicile clinice. Patru sindroame glomerulare majore sunt cel mai adesea descrise:

- ***Sindromul nefrotic:*** proteinurie masivă (>3,5 g/zi), hipoalbuminemie, edeme, lipidurie și hiperlipidemie. Cauza cea mai frecventă este malfuncția sau lezarea podocitelor.
- ***Glomerulonefrită (sindromul nefritic):***
  - ***Glomerulonefrita acută:*** debut brusc al hematuriei glomerulare (cilindri hematici sau hematii dismorfe), proteinurie de rang non-nefrotic, edeme, hipertensiune arterială și afectare renală tranzitorie, sau
  - ***Glomerulonefrita rapid progresivă:*** caracteristicile nefritei acute, necroză focală cu sau fără semilune și insuficiență renală rapid progresivă pe parcursul câtorva săptămânilor.
- ***Prezentări mixte nefritice/nefrotice:*** în care glomerulonefrita face parte dintr-o boală sistemică (ex. nefrita lupică, crioglobulinemia sau purpura Henoch–Schönlein), sindromul nefritic este adesea asociat sindromului nefrotic.
- ***Hematurie asimptomatică, proteinurie*** sau ambele.

Investigarea bolilor glomerulare este prezentată în **Cadranul 36.9**.

Cadranul 36.9 Investigarea bolilor glomerulare

Investigații	Constatări pozitive
Microscopie urinară	Eritrocite, cilindrii eritrocitari
Proteine urinare	Proteinuria de rang nefrotic sau sub-nefrotic
Ureea serică	Poate fi crescută
Creatinina serică	Poate fi crescută
Cultură (exudat faringian, secreție din ureche, prelevare de pe pielea inflamată)	Organism care cauzează nefrită (nu întotdeauna)
Titru antistreptolizina-O	Crescut în nefrita poststreptococică
Nivelul C3 și C4	Poate fi scazut
Anticorpi antinuclear (ANA)	Prezenți în titru semnificativ în lupusul eritematos sistemic
Anticorpi anti-citoplasma polinuclearelor neutrofile (ANCA)	Pozitivi în unele vasculite
Anticorpi anti membrană bazală glomerulară (anti-MBG)	Pozitivi în sindromul Goodpasture
Crioglobuline	Crescute în crioglobulinemiei
Radiografie toracică	Cardiomegalie, edem pulmonary (nu întotdeauna)
Imagistică renală	De obicei normală
Biopsie renală	Orice glomerulopatie

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic se caracterizează prin:

- hipoalbuminemie
- proteinurie >3,5 g/zi
- dislipidemie
- retenție de sare și apă, ceea ce duce la edeme.

Fiziopatologie

Hipoalbuminemia

Pierderea zilnică a 3,5 g sau mult de proteine prin urină (preponderent albumină), la un adult, poate duce la hipoalbuminemie. Aportul normal de proteine prin dietă în Marea Britanie este de aproximativ 70 g zilnic, iar ficatul sănătos poate sintetiza albumină cu o rată de 10–12 g pe zi. În aceste condiții cum se poate ca o pierdere urinară zilnică de 3,5 g de proteine să cauzeze hipoalbuminemie? O explicație parțială poate fi creșterea catabolismului proteinelor reabsorbite, în mare parte albumină, în tubii proximali, chiar și în prezența unei rate crescute de sinteză a albuminei.

Proteinuria

Proteinuria apare parțial datorită deteriorării structurale a barierei glomerulare (podocite, membrană bazală, endoteliu fenestrat și alterării sarcinii electrice), ceea ce permite trecerea mai multor molecule, inclusiv cu greutate moleculară mai mare. Fanta de filtrare dintre podocite, arhitectura podocitară normală și pedicele podocitare interdigitante sunt esențiale pentru a menține o barieră împotriva pierderilor de proteine în spațiul urinar, așa cum este o MBG funcțională și un endoteliul capilar sănătos (și a incărcării sale electrice).

Hiperlipidemia

Este o consecință a sintezei crescute de lipoproteinelor (precum apolipoproteina B, C-III lipoproteina (a)), ca rezultat direct al nivelului scăzut de albumină plasmatică. Lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL) cresc, ceea ce se datorează parțial creșterii sintezei unei serin-proteaze hepatice, ***pro-protein-convertaza subtilisin kexină tipul 9 (PCSK9)***, care determină internalizarea receptorilor LDL. Fracțiunile de lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și/sau lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) cresc, însă fără modificarea (sau scăderea) lipoproteinelor cu densitate crescută (HDL) (raportul LDL:HDL colesterol crește). Există, de asemenea, o eliminare redusă a lipoproteinelor principale ce transportă trigliceride (chilomicroni și VLDL), întrucât nivelele plasmatice crescute de acizi grași liberi (FFA, free fatty acids) induc eliberarea de proteine ANGPTL4 (appropriately sialylated angiopoietin-like 4) din țesutul adipos, cord și mușchii scheletici, inhibând astfel lipazele lipoproteice și conducând în final la hipertrigliceridemie.

Edemele în hipoalbuminemia

Vezi pagina 177.

Tratament

Măsuri generale

- ***Tratamentul inițial*** trebuie să includă restricție dietetică de sodiu și un diuretic de ansă (ex. furosemid sau bumetanid). Pacienții neresponsivi necesită furosemid 40–120 mg zilnic (sau mai mult), cu adăugarea amiloridului (5 mg zilnic; cu monitorizarea concentrației potasiului seric în mod regulat). Pacienții nefrotici pot avea

dificultăți în absorbția diureticelor (precum și a altor medicamente) din cauza edemului mucoasei intestinale, iar inițial, poate fi necesară administrarea intravenoasă. Pacienții au uneori status hipovolemic, fiind necesară acceptarea unui grad moderat de edeme pentru a evita hipotensiunea posturală.

- ***Aportul normal de proteine*** este recomandat. O dietă bogată în proteine (80–90 g proteine zilnic) crește proteinuria și poate fi dăunătoare pe termen lung.
- ***Statusul hipercoagulant*** predispune la tromboză venoasă. Starea de hipercoagulabilitate se datorează pierderii factorilor de coagulare (ex. antitrombină) prin urină și creșterii producției hepatice de fibrinogen. Trebuie evitat repausul prelungit la pat, deoarece tromboembolismul este foarte frecvent (în special în nefropatia membranoasă). Anticoagularea profilactică pe termen lung poate fi indicată, iar dacă apare tromboza venei renale, este necesară anticoagularea permanentă.
- ***Sepsisul*** este o cauză majoră de deces la pacienții nefrotici. Susceptibilitatea crescută la infecții se datorează parțial pierderii imunoglobulinelor prin urină. Infecțiile pneumococice sunt frecvent întâlnite iar vaccinarea anti-pneumococică ar trebui administrată. Cea mai bună abordare este depistarea precoce și tratamentul agresiv al infecțiilor, mai degrabă decât profilaxia cu antibiotice pe termen lung.
- ***Anomaliile metabolismului lipidic*** sunt responsabile de creșterea riscului de boli cardiovasculare la pacienții cu proteinurie. Tratamentul hipercolesterolemiei începe cu un inhibitor al HMG-CoA reductazei (o statină).
- ***Inhibitorii ACE și/sau antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II)*** sunt indicați pentru proprietățile lor antiproteinurice în toate tipurile de glomerulonefropatii, dar mai ales în sindromul nefrotic. Aceste medicamente reduc proteinuria prin scăderea presiunii de filtrare capilară glomerulară (o scădere a tonusului arteriolei eferente scade presiunea capilară intraglomerulară, scăzând astfel pierderile de proteine în spațiul urinar); tensiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate în mod regulat.

Măsuri specifice

Se tratează cauza de bază a oricărei pierderi de proteine urinare. **Cadranul 36.10** prezintă leziunile glomerulare frecvent asociate cu sindrom nefrotic.

Cauzele sindromului nefrotic

Nefropatia cu leziuni minime (boala cu leziuni minime)

În nefropatia cu leziuni minime (NLM, denumită și boală cu leziuni minime, BLM), glomerulii apar normali la microscopia optică (**Fig. 36.12**).

i Cadranul 36.10 Glomerulopatii asociate cu sindrom nefrotic

Afectare glomerulară primară	Afectare glomerulară secundară
Sindrom nefrotic	
Nefropatia cu leziuni minime	Amiloidoza
Sindromul nefrotic congenital	Nefropatia diabetică
Glomeruloscleroza focală și segmentară	
Nefropatia membranoasă	
Sindrom mixt nefrotic/nefritic	
Glomerulonefrita mezangiocapilară	Lupusul eritematos sistemic
	Boală crioglobulinemică
Glomerulonefrita mezangială proliferativă	Sindromul Henoch-Schönlein
	Glomerulopatia idiopatică fibrilară
	Glomerulopatia imunotactoidă
	Glomerulonefropatia cu fibronectină

La microscopia electronică, se observă fuziunea proceselor podocitare, cu distrucția citoscheletului de actină podocitară (**Fig. 36.2B**). La nivel glomerular în imunofluorescență nu se evidențiază nici complexe imune și nici anticorpi anti-MBG.

Patogeneză: celulele stem CD34 imature diferențiate (mai degrabă decât limfocitele T mature) par să fie responsabile pentru apariția NLM. Funcția podocitelor este de asemenea afectată și de interleukina 13 (IL-13), de producerea factorului de creștere endotelială vasculară (VEGF) și de expresia podocitară crescută a moleculei ANGPTL4 (vascular hyposialylated-angiopoietin like 4).

Mai multe medicamente au fost implicate în producerea NLM, inclusiv AINS, litiu, antibiotice (cefalosporine, rifampicină, ampicilină), bisfosfonați și sulfasalazină. Atopia este prezentă în 30% din cazurile de NLM, iar reacțiile alergice pot declanșa sindromul nefrotic. Infecțiile, precum virusul hepatitei C, HIV și tuberculoza reprezintă cauze mai rare.

Tablou clinic

NLM este întâlnită cel mai frecvent la copii, în special la băieți, și este responsabilă pentru marea majoritate a cazurilor de sindrom nefrotic în copilărie. Proteinuria este de obicei „înalt selectivă", adică prin urină se pierde albumina, dar nu și alte proteine cu greutate moleculară mai mare precum imunoglobulinele. Edemul este frecvent, iar la copii este localizat predominant la nivelul feței. Această patologie reprezintă 20–25% din cazurile de sindrom nefrotic la adulți. Este adesea privită ca o afecțiune care nu duce la apariția BCR (însă a se vedea mai jos glomeruloscleroza focală și segmentară).

Tratament

- Gestionarea simptomelor prin aplicarea măsurilor generale (vezi în secțiunile anterioare).
- Terapia cu corticosteroizi în doze mari, cu prednisolon 60 mg/m² zilnic (până la maximum 80 mg/zi) pentru maxim 4–6 săptămâni, urmat de 40 mg/m² la fiecare două zile pentru încă 4–6 săptămâni reduce proteinuria la mai mult de 95% dintre copii. Ratele de răspuns la adulți sunt semnificativ mai mici și răspunsul poate apărea numai după mai multe luni (12 săptămâni cu terapie cortizonică zilnică și 12 săptămâni de terapie de întreținere în zile alternative). De asemenea, poate avea loc și remisiuni spontane, iar terapia cu corticosteroiziar trebui în general temporizată dacă pierderea de proteine urinare nu este suficient de mare pentru a provoca hipoalbuminemie sau edeme. Atât la copii cât și la adulți, dacă remisiunea durează timp de 4 ani după terapia cu corticosteroizi, o viitoare recidivă este foarte rară.
- Două treimi din copii prezintă recidive după terapia cu corticosteroizi și necesită cure suplimentare de corticosteroizi. O treime dintre acești pacienți prezintă recidivă în mod frecvent la sistarea

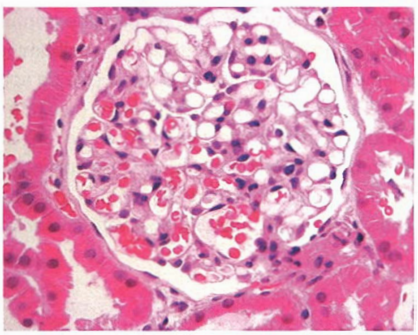


Fig. 36.12 Glomerul normal la microscopia optică în nefropatia cu leziuni minime.

steroizilor, astfel încât un agent de linia a doua trebuie adăugat după repetarea terapiei de inducție cu corticosteroizi.

- Ciclosporina sau tacrolimusul pot fi eficiente (cu sau fără steroizi), dar trebuie continuate pe termen lung pentru a preveni recidiva la întreruperea tratamentului. Efectul antiproteinuric al acestor inhibitori de calcineurină este atribuit în mod normal acțiunii lor imunosupresoare, dar poate rezulta și datorită stabilizării citoscheletului de actină din podocite. Ciclosporina inhibă defosforilarea mediată de calcineurină a sinaptopodinei (un factor de reglare al citoscheletului de actină) și o protejează de degradarea mediată de catepsina L. Aceste rezultate au subliniat rolul calcineurinei în bolile renale proteinurice. Funcția excretorie și precum și nivelul seric al ciclosporinei și a tacrolimusului trebuie monitorizate în mod regulat, deoarece ambele medicamente au potențial nefrotoxic.
- Rituximab-ul, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva CD20, prezent pe limfocitele B, arătată rezultate promițătoare în reducerea numărului de recurențe în boala cu recăderi frecvente și, de asemenea, minimalizează încărcarea cu imunosupresoare în boala corticodependentă.
- Ciclofosfamida 1,5–2,0 mg/kg pe zi se administrează timp de 8–12 săptămâni împreună cu prednisolon 7,5–15 mg/zi. Aceasta crește probabilitatea de remisiune pe termen lung. Pacienții non-responsivi la steroizi pot răspunde la ciclofosfamidă. La copii, nu trebuie prescrise mai mult de două cure de ciclofosfamidă din cauza riscului de efecte secundare, care includ infertilitatea (azoospermie și insuficiență ovariană prematură).
- La copiii dependenți de corticosteroizi, agentul antihelmintic levamisol 2,5 mg/kg până la maximum 150 mg, administrat în zile alternative este de asemenea util în menținerea remisiunii. Modul de acțiune al levamisolului este atribuit efectelor sale directe asupra podocitelor prin inducerea expresiei receptorului glucocorticoid (RG) și a semnalizării RG activat în podocite.

Sindromul nefrotic congenital

Sindromul nefrotic congenital (tip finlandez) este o boală autosomal recesivă moștenită datorată mutațiilor în codificarea genelor pentru o proteină transmembranară, nefrina; apare cu o frecvență de 1 la 8.200 de nașteri vii în Finlanda. Nefrina este un element important al fantei de filtrare, pierderea funcționalității sale având ca rezultat proteinuria masivă la scurt timp după naștere. Tulburarea poate fi diagnosticată intrauterin, în condițiile în care α-fetoproteina crescută în lichidul amniotic este o caracteristică frecventă. Această afecțiune se caracterizează printr-o progresie persistentă către boala renală terminală.

Alte sindroame nefrotice moștenite implică mutații ale altor gene care codifică alte proteine podocitare, cum ar fi podocina, α-actinina-4 și gena supresoare a tumorii Wilms. Sindroamele nefrotice congenitale sunt considerate a fi rezistente la corticosteroizi. Analiza mutațiilor în sindromul nefrotic rezistent la steroizi (SNRS) a identificat mai mult de 30 de gene recesive sau dominante, punând în evidență faptul că proteinele codificate sunt esențiale pentru funcția glomerulară. Analiza mutațiilor ar putea fi oferită tuturor persoanelor care se manifestă cu SNRS înainte de vârsta de 25 de ani, pentru diagnostic și pentru explorarea unor posibile terapii, deoarece ar putea permite opțiuni de tratament personalizat, bazate pe cauzalitatea genetică, prin utilizarea „medicinei de precizie".

Glomeruloscleroza focală și segmentară

Glomeruloscleroza focală și segmentară focală (GSFS) reprezinta o leziune glomerulară sclerotică care afectează unii dintre (dar nu toți) glomerulii și unele (dar nu toate) segmentele ale fiecărui ghem capilar.

- ***GSFS primară*** este o formă neobișnuită a sindromului nefrotic primar.
- ***GSFS secundară*** arată similar la microscopia optică. Cu toate că proteinuria poate fi importantă, hipoalbuminaemia este neobișnuită.

Glomeruloscleroza focală și segmentară primară

Această boală de etiologie necunoscută se prezintă de obicei printr-o proteinurie masivă (de obicei neselectivă), hematurie, hipertensiune și insuficiență renală. Sindromul nefrotic asociat este adesea rezistent la terapia cu corticosteroizi. Toate grupele de vârstă pot fi afectate. De obicei recidivează pe rinichiul transplantat, uneori la câteva zile după transplant, și în special la pacienții cu afectare renală primară agresivă.

Etiologia GSFS primare

Un factor circulant de permeabilitate provoacă proteinuria; plasma de la pacienții afectați crește permeabilitatea membranei filtrante glomerulare în glomeruli izolați. Rinichii transplantați în modele murine de GSFS dezvoltă leziunea, în timp ce rinichii de la șoarecii predispuși la GSFS transplantați la o tulpină normală sunt protejați. Eliminarea acestui factor prin plasmafereză duce la ameliorarea tranzitorie a proteinuriei. Identitatea factorului de permeabilitate rămâne necunoscută, dar date recente sugerează că citokina 1 cardiotrophin-like este un candidat probabil în GSFS. Inițial s-a crezut ca receptorul solubil pentru activatorul plasminogenului asemănător urokinazei (SuPAR, soluble urokinase-like plasminogen activator receptor) ar fi implicat în patogeneza GSFS, dar dovezile experimentale și clinice recente au arătat că este puțin probabil ca acesta sa fie factorul cauzal.

Morfopatologie

La microscopia optică se observă scleroză glomerulară segmentară, care ulterior progresează spre scleroză globală. Glomerulii situați profund la nivelul joncțiunii corticomedulare sunt primii afectați. Aceștia pot fi ratați la biopsia transcutanată, ceea ce duce la un diagnostic greșit de nefropatie cu leziuni minime (vezi p. 1354). Între nefropatia cu leziuni minime și GSFS poate exista o legătură patogenică, având în vedere că o proporție din cazurile clasificate ca având nefropatie cu leziuni minime dezvoltă BCR progresivă, ceea ce este neobișnuit. Microscopia electronică pune in evidență în primul rând fuziunea pedicelelor podocitare, uneori cu distribuție parcelară. Gradul fuziunii pedicelelor podocitare la microscopia electronică poate ajuta la diagnosticul diferențial între GSFS „primară" și „secundară". Dacă fuziunea este masivă, atât în glomerulii sclerozați cat și în cei normali, este vorba cel mai probabil de GSFS primară (improbabilă când ștergerea pedicelelor podocitare este evidentă izolat la nivelul glomerulilor sclerozați).

Există cinci variante histologice ale GSFS:

- În varianta clasică a ***GSFS*** (**Fig. 36.13A**) glomerulii implicați prezintă segmente sclerotice dispuse în întreg glomerulul.
- Varianta cu ***leziunea vârfului glomerular*** („tip lesion") se caracterizează într-un stadiu incipient prin scleroză segmentară la polul tubular al tuturor glomerulilor afectați („tip" GSFS, **Fig. 36.13B**). Acești pacienți au un răspuns favorabil la corticosteroizi, boala prezentând o evoluție mai benignă.
- În varianta colabantă a ***GSFS*** (**Fig. 36.13C**), podocitele sunt de obicei tumefiate, crescute în dimensiune și vacuolate grosier, iar pereții capilari colabați si plicaturați. GSFS colabantă este frecvent observată la tineri de culoare cu infecție HIV și este denumită și nefropatie asociată HIV (HIVAN; vezi mai jos).
- ***Varianta perihilară*** (**Fig. 36.13D**) constă în scleroza perihilară și hialinoza a mai mult de 50% din glomerulii sclerotici. Se observă frecvent în GSFS secundară.
- ***Varianta celulară*** (**Fig. 36.13E**) este caracterizată prin hipercelularitate segmentară (proliferare), care determină ocluzia lumenului capilar în cel puțin un glomerul.

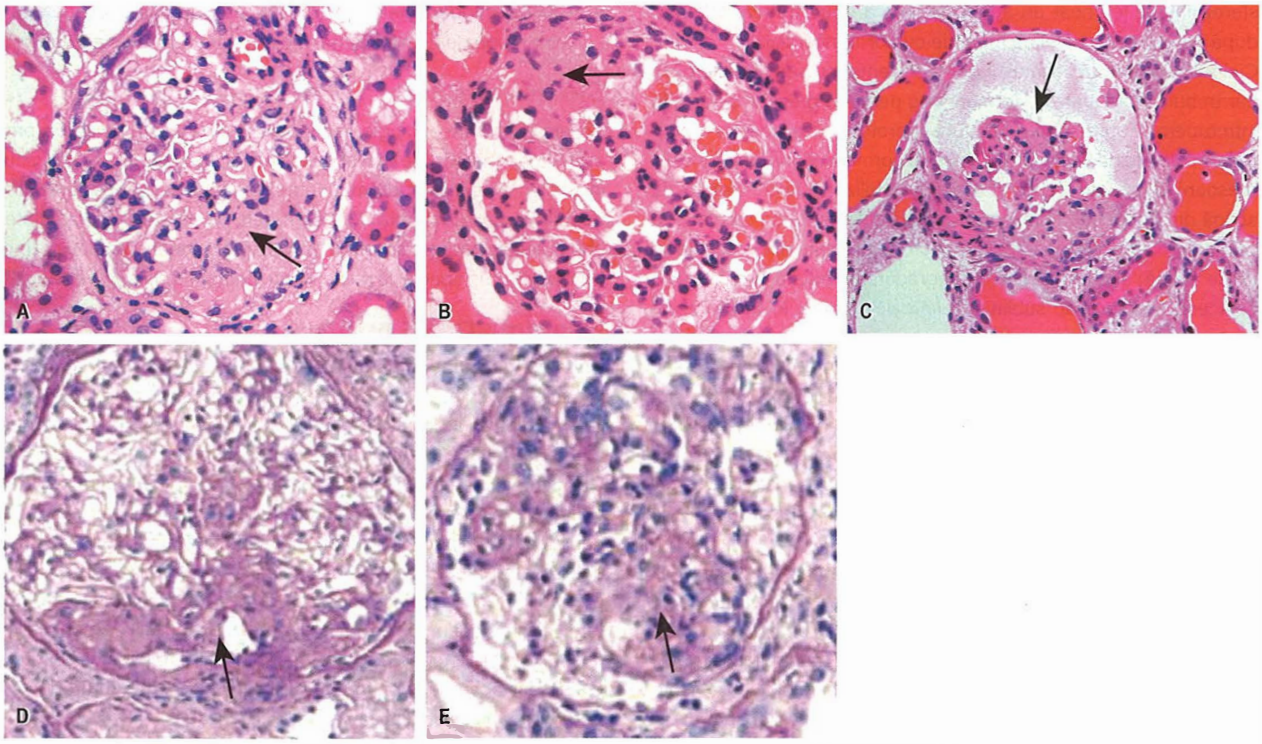


Fig. 36.13 Glomeruloscleroza focală segmentară (FSGS). (A) GSFS variantă clasică care prezintă segmente sclerotice în glomerul. (B) Leziuni de „vârf" glomerular (tip lesion) care prezintă scleroză segmentară la polul tubular al aglomerulului. (C) GSFS varianta colabană. (D) GSFS variantă perihilară. (E) GSFS variantă celulară. Săgețile arată segmentele sclerotice în fiecare microscopie optică.

Tratament

- ***Prednisolon*** 0,5–2 mg/kg pe zi este utilizat la majoritatea pacienților și continuat timp de 6 luni înainte ca pacientul să fie considerat rezistent la terapie, ceea ce este frecvent.
- ***Ciclosporina sau tacrolimusul*** pot fi eficiente în reducerea sau oprirea excreției urinare de proteine. Recidiva după reducerea sau oprirea tratamentului este foarte frecventă, astfel încât este necesară utilizarea pe termen lung.
- ***Ciclofosfamida, clorambucilul*** sau ***azatioprina*** sunt utilizate ca terapie de linia a doua la adulți. La pacienții cu GSFS cu hipercelularitate mezangială și leziunea vârfului glomerular, ciclofosfamida 1–1,5 mg/kg pe zi cu 60 mg prednisolon timp de 3–6 luni, urmate de prednisolon și azatioprină, pot fi utilizate ca terapie de întreținere.

Aproximativ 50% dintre pacienți progresează spre BCR terminală în decurs de 10 ani de la diagnostic, în special cei care sunt rezistenți la terapie. Rata de reapariție a acestor leziuni renale în urma transplantului renal este foarte mare, având prognostic rezervat. Plasmafereza sau imunoabsorbția a fost principalul tratament al pacienților cu recidivă post-transplant, dar a avut rezultate modeste. Anticorpii anti-CD80 (abatacept), utilizați în reumatologie, au fost utilizați cu un anumit succes la pacienții cu hiperexpresie podocitară a CD80. Gel cu hormon adrenocorticotrofic (ACTH) aplicat topic a fost utilizat cu succes în cazurile refractare de GSFS post-transplant.

GSFS secundară

GSFS cu modificări glomerulare similare este considerată fenomen secundar atunci când numărul nefronilor funcționali este redus, din orice cauză. În acest caz, GSFS reprezintă leziunea glomerulară finală, produsă ca răspuns la suprasolicitare hemodinamică glomerulară. Pe măsură ce nefronii devin nefuncționali, fluxul crescut prin nefronii restanți duce la hipertrofie, hiperfiltrare glomerulară și hiperpresiune, cu apariția modificărilor secundare ale GSFS. Este de asemenea descrisă și ca nefropatie reziduală (vezi p. 1393). Asocierile frecvente includ:

- ***număr redus de nefroni*** (ex. nefrectomie, hipertensiune arterială, obezitate importantă, ischemie, nefropatia asociată siclemiei, nefropatie de reflux, nefropatie cronică de alogrefă, nefropatie IgA și leziunile sclerotice produse de puseele de vasculită renală)
- ***mutații*** ale genelor specifice podocitelor
- ***virusuri***, ex. HIV de tip 1, parvovirus B19, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr și virusul simian 40
- ***medicamente/droguri*** precum heroina, toate tipurile de interferoni, steroizii anabolizanți, litiul, sirolimusul, pamidronatul și inhibitori ai calcineurinei, ex. ciclosporina, care poate provoca, de asemenea, GSFS.
- ***mutațiile genei APOL1*** de pe cromozomul 22, varianta G1/G2 de boală renală, la pacienții cu ascendență africană (dobândită pentru a oferi protecție împotriva tripanosomiazei africane) conferă susceptibilitate la GSFS ca răspuns la insulte precum hipertensiunea arterială, LES și HIV.

Nefropatia asociată HIV

În nefropatia asociată HIV (HIVAN), la microscopia optică glomerulii sunt caracterizați prin colaps (vezi **Fig. 36.13C**); podocitele sunt mărite în volum, hiperplazice și vacuolate grosier, conținând picături de absorbție ale proteinelor, iar capilarele adiacente prezintă diferite grade de colaps și plicaturare a pereților. Infecția directă a podocitelor cu HIV-1 în HIVAN este asociată cu pierderea markerilor specifici podocitelor precum factorul tumoral Wilms și sinaptopodina. HIVAN se prezintă cu proteinurie de rang nefrotic, edeme și BCR, care poate fi cu progresie rapidă. Terapia antiretrovirală poate determina reversibilitatea leziunilor renale, funcția renală fiind recuperată dacă tratamentul este inițiat precoce.

Glomerulonefrita membranoasă

Glomerulonefrita membranoasă autoimună apare în principal la adulți și predominant la bărbați. Se prezintă clinic prin proteinurie asimptomatică sau sindrom nefrotic franc. Hematuria microscopică, hipertensiunea și/sau insuficiența renală pot însoți sindromul nefrotic. Ca și în alte boli glomerulare, hipertensiunea și un grad mai mare de insuficiență renală sunt semne de prognostic infaust. În glomerulonefrita membranoasă, o treime din pacienți prezintă remisiune spontană sau indusă de terapie. Aproximativ 40% dezvoltă BCR, de obicei în asociere cu proteinurie nefrotică persistentă. Tinerii, femeile și cei cu proteinurie modestă asimptomatică la momentul prezentării au prognostic favorabil.

Patogeneză

Majoritatea pacienților (75%) cu glomerulopatie membranoasă idiopatică sau autoimună prezintă autoanticorpi de tip imunoglobulină G4 (IgG4) împotriva receptorului de fosfolipazei A2 (PLA2R, A2 receptor) de tip M, un constituent glicoproteic al glomerulilor normali. PLA2R este prezent în podocitele umane normale și în depozitele imune la pacienții cu glomerulopatie membranoasă idiopatică, indicând faptul că ar putea fi un autoantigen major în această boală; acesta este legat de antigenul leucocitar uman (HLA)-DQA1. Anticorpi împotriva unui nou antigen podocitar, thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A, thrombospondin type 1 domain-containing 7A), au fost identificați în 3% din cazurile PLA2R-pozitive și la 10% dintre pacienții PLA2R-negativi și glomerulopatie membranoasă asociată unei neoplazii subiacente.

În glomerulonefrita membranoasă secundară, unde nu sunt detectabili anticorpi anti-PLA2R sau anti-THSD7A (iar antigenul respectiv nu poate fi identificat în glomeruli), histologia glomerulară este identică cu cea observată în boala autoimună. Cauzele includ:

- medicamente (ex. penicilamină, aur, AINS, probenecid, mercur, captopril)
- alte boli autoimune (ex. LES, tiroidită)
- infecții (ex. hepatita B, hepatita C, schistosomiaza, *Plasmodium malariae*)
- cancere (ex. carcinom al plămânului, colonului, stomacului, sânului și limfom)
- alte cauze (ex. sarcoidoză, siclemie).

La microscopia optică, ansele capilare apar îngroșate. Utilizând colorațiile periodic acid-Schiff sau argentice (care evidențiază membrana bazală), sunt vizibile excrescențe ale membranei bazale. La microscopia electronică sunt vizibile depozite mici, electronodense, pe versantul subepitelial al pereților capilari, înconjurate de excrescențe ale membranei bazale perpendiculare pe aceasta. Imunofluorescența evidențiază depozite uniforme granulare la nivelul peretului capilar formate din antigenul PLA2R și subclasele IgG (IgG4 este predominantă în glomerulopatia membranoasă idiopatică), precum și din fracțiunea C3 a complementului. Târziu în evoluție, depozitele devin complet înconjurate de membrana bazală și sunt resorbite, ceea ce apare la microscopia optică ca o îngroșare uniformă a membranei bazale capilare (**Fig. 36.14**).

Tratament

O treime sau mai mulți dintre pacienți vor suferi remisiuni spontane dacă sunt urmăriți timp de cel puțin 6–12 luni, în special dacă funcția renală este normală, anticorpii anti-PLA2R au titru redus și proteinuria este mică. În general sunt luați în considerare pentru inițierea precoce a tratamentului pacienții cu proteinurie mai importantă, cu disfuncție renală progresivă și un titru ridicat de anticorpi anti-PLA_2R.

- Toți pacienții trebuie să primească inhibitori ai ECA la doza maximă tolerată, anticoagulare, diuretice și statină, dacă este indicată.

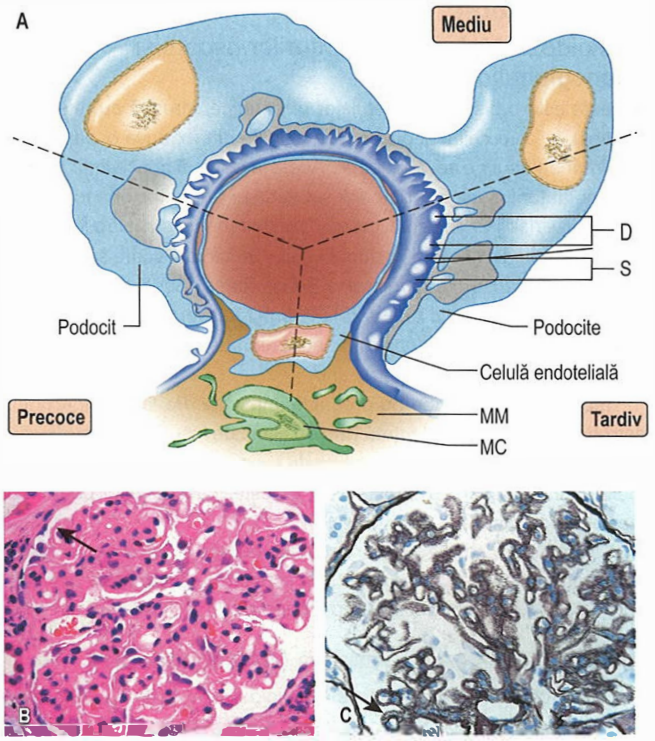


Fig. 36.14 Glomerulopatie membranoasă. (A) Nefropatie membranoasă care prezintă etapele precoce, intermediare și tardive ale evoluției. D, depozite subepiteliale, MC, celule mezangiale, MM, matirice mezangială, S, excrescențe (spikes). (B) Microscopia optică în nefropatia membranoasă punând în evidență îngroșarea membranei bazale (săgeată). (C) Colorația de argentică care prezintă excrescențe (săgeată) în nefropatie membranoasă. *(A, După Marsh FP. Postgraduate Nephrology. Oxford: Butterworth Heinemann; 1985.)*

- Rituximabul, un anticorp anti-CD20 (care produce ablația limfocitele B), este eficient în inducerea remisiunii, menținerea sau îmbunătățirea funcției renale și reducerea proteinuriei; au fost identificate pe termen scurt puține efecte adverse semnificative.
- Agenții alchilanți: ciclofosfamida (1,5–2,5 mg/kg pe zi timp de 6–12 luni cu 1 mg/kg pe zi de prednisolon pe cale orală în zile alternative în primele 2 luni) și clorambucilul (0,2 mg/kg pe zi în lunile 2, 4 și 6, alternând cu prednisolon pe cale orală 0,4 mg/kg pe zi în lunile 1, 3 și 5) sunt ambii eficienți.
- Ciclosporina sau tacrolimusul sunt utile, deși recidiva este frecventă iar curele de tratament sunt mai lungi.
- Corticosteroizii orali nu prezintă niciun beneficiu singuri, dar pot avea beneficiu aditiv cu alte medicamente.

Amiloidoza

Amiloidoza reprezintă o tulburare sistemică a plierii proteinelor, în care proteinele sau fragmentele în mod normal solubile sunt depozitate extracelular, ca fibrile insolubile anormale (de obicei foi β-plisate care sunt rezistente la proteoliză), provocând disfuncție progresivă a organelor și deces.

Boala poate fi dobândită sau moștenită. Clasificarea sa se bazează pe natura proteinelor plasmatice precursoare (cel puțin 20) care formează depozite fibrilare. Cele mai frecvente forme sunt reprezentate de amiloidoza AL (în care proteina anormală poate fi derivată din lanțuri ușoare sau imunoglobulină) și amiloidoza AA (în care se formează depozite din proteina serică amiloid A). Consecințele renale sunt similare, chiar dacă caracteristicile sistemice sunt diferite.

Fiziopatologie

Amiloidoza AL (asociată lanțurilor ușoare și imunoglobulinei)

Aceasta este o discrazie a celulelor plasmatice, înrudită cu mielomul multiplu, în care celulele plasmatice clonale din măduva osoasă produc imunoglobuline amiloidogene. Aceasta poate fi consecința destabilizării lanțurilor ușoare datorită substituției anumitor aminoacizi în regiunea variabilă a acestora. Există o predominanță clonală a lanțurilor ușoare de amiloid (AL) – fie izotipul κ sau γ dominant – care sunt excretate în urină (sub formă de proteină Bence Jones). Acest tip de amiloid se poate asocia cu alte tulburări limfoproliferative, precum mielomul, macroglobulinemia Waldenström sau limfomul non-Hodgkin. Rareori apare înainte de vârsta de 40 de ani.

Tabloul clinic depinde de organele implicate. Pe lângă sindromul nefrotic, inima poate fi afectată (tablou clinic de insuficiență cardiacă), iar neuropatiile autonome și senzoriale sunt relativ frecvente. Sindromul de tunel carpian cu slăbiciune și parestezii ale mâinilor poate fi o manifestare precoce.

La examinare, se poate observa hepatomegalie și, rareori, splenomegalie, cardiomiopatie, polineuropatie și echimoze. Macroglosia apare în aproximativ 10% din cazuri și purpura periorbitală în 15% din cazuri.

Amiloidoza sistemică reactivă (AA secundară)

Este datorată depozitelor formate din amiloidul seric A (SAA, serum amiloyd A), o proteină de fază acută care crește ca răspuns la stimulii inflamatori într-un mod similar cu proteina C-reactivă (PCR). Prin urmare, este legată de tulburări inflamatorii cronice și de infecții cronice.

Tabloul clinic depinde de natura bolii de bază. Tulburările inflamatorii cronice includ poliartrita reumatoidă, bolile inflamatorii intestinale și febra mediteraneană familială netratată. În țările în curs de dezvoltare, este încă asociată cu boli infecțioase precum tuberculoza, bronșiectaziile și osteomielita. În țările cu venituri mai ridicate, se observă adesea la utilizatorii de droguri injectabile, care pot avea abcese cutanate cronice legate de locurile de injectare. Pacienții cu amiloidoză AA se prezintă deseori cu sindrom nefrotic, BCR, hepatomegalie și splenomegalie. Macroglosia nu este o caracteristică, iar afectarea cardiacă este rară.

Amiloidozele familiale

Acestea sunt boli cu transmitere autosomal dominantă în care proteina mutantă formează fibrile amiloide, începând de obicei la vârstă mijlocie. Cea mai frecventă formă se datorează unei transtiretine mutante, cauzând amiloidoză asociată cu transtiretină (ATTR, transthyretin-associated amyloidosis). Transtiretina este o proteină tetramerică cu patru subunități identice, care funcționează ca o proteină de transport pentru tiroxină și proteina de legare a retinolului, fiind sintetizată în principal în ficat. Peste 80 de substituții de aminoacizi au fost descrise; de exemplu, o substituție comună este a valinei cu metionină poziția în 30 (Met 30) la toate rasele, și a reoninei cu alanină (Ala 60) la englezi și irlandezi. Aceste substituții destabilizează proteina, care precipită după stimulare și poate provoca sindrom nefrotic, deși mai frecvent predomină alte probleme, inclusiv polineuropatia sau cardiomiopatia.

Din punct de vedere clinic, neuropatia senzitivomotorie periferică și autonomă este frecventă, cu simptome de disfuncție autonomă, diaree și pierdere în greutate. Boala renală este mai puțin prevalentă decât în cazul amiloidozei AL. Macroglosia nu apare. Afecțiunile cardiace sunt cel mai frecvent reprezentate de tulburări de conducere. Este posibil să existe un istoric familial de boală neurologică neidentificată.

Alte amiloidoze sistemice ereditare includ diverse polineuropatii amiloide familiale (ex. portugheză, islandeză, olandeză). Creierul este un loc comun al depunerii amiloide (vezi p. 881), deși nu este afectat direct în în nicio formă de amiloidoză sistemică dobândită. Depozitele de amiloid intracerebral și cerebrovascular sunt observate în Boala Alzheimer.

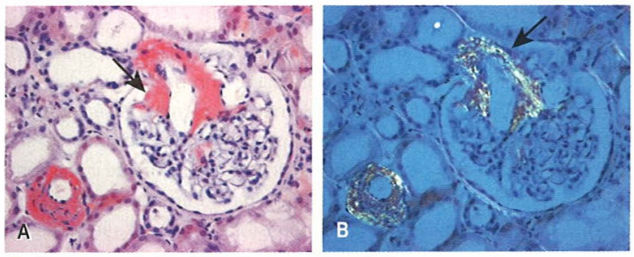


Fig. 36.15 Amyloid. (A) Microscopie optică a depozitelor eozinofilice de amiloid (săgeată). (B) Colorație Roșu Congo în lumină polarizată arătând birefringența verde-măr.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi adesea făcut clinic, atunci când caracteristicile amiloidozei sunt prezente în alte organe. Imagistic, rinichii sunt adesea crescuți în dimensiune. Scintigrafia cu amiloid seric P (SAP, serum amyloid P) radiomarcat, o tehnică imagistică de cuantificare a depozitelor de amiloid in vivo, este utilizată pentru a detecta rata de regresie sau progresie a amiloidozei într-o perioadă de timp.

Biopsia renală este necesară în toate cazurile cu suspiciune de afectare renală. Depozite eozinofilice multiple se pot vedea în mezangiu, în ansele capilare și pereții arteriolari. In colorația Roșu Congo depozitele se colorează roz, având o bi-refringență verde în lumină polarizată cu (**Fig. 36.15**). La microscopia electronică, se pot vedea se pot vedea fibrilele caracteristice de amilod. Amiloidul format din lanțuri ușoare de imunoglobulină (AL amiloid) poate fi identificat prin imunohistochimie în doar 40% din cazuri, comparativ cu aproape 100% la pacienți cu amiloidoză secundară (amiloid AA). Dacă prezentarea principală a amiloidozei este cu afectare non-renală, sau dacă histologia renală nu poate fi obținută, depozitele de amiloid pot fi puse în evidență în țesuturile obținute din rect, gingii, grăsime abdominală sau miocard.

În amiloidoza AL, pot fi prezente paraproteinemia, lanțuri ușoare în urină, împreună cu o posibilă creștere a plasmocitelor la biopsia măduvei osoase. În amiloidoza secundară sau reactivă, se identifică o boală inflamatorie de bază. Testarea genetică pentru amiloidoza ereditară trebuie întreprinsă acolo unde există un istoric familial relevant.

Tratament

Tratamentele care reduc producția de proteine amiloidogene pot îmbunătăți funcția și supraviețuirea organelor:

- Terapia orientată spre mielom (cum ar fi bortezemibul sau rituximabul) este utilizată pentru tratarea amiloidozei AL, cu sau fără transplant de celule stem.
- În amiloidoza AA, producția de amiloid seric A poate fi uneori scăzută prin tratamentul condiției inflamatorii de bază, dar nu poate fi complet suprimată. Colchicina poate fi de ajutor în febra mediteraneană familială.
- În amiloidoza ATTR, transtiretina fiind sintetizată predominant în ficat, transplantul hepatic (determinând dispariția proteinei mutante din sânge) este considerat terapia definitivă.

Trebuie inițiate măsuri renoprotectoare (vezi **Cadranul 36.12**), la fel cum trebuie inițiat tratamentul relevant pentru sindromul nefrotic și insuficiența cardiacă. Pe măsură ce insuficiența renală progresează, succesul dializei sau al transplantului renal depinde de gradul de depunere a amiloidului la nivel extrarenal, în special la nivel cardiac.

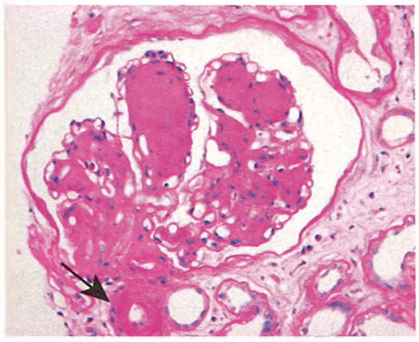


Fig. 36.16 Diabet zaharat. Glomerulopatie diabetică avansată și scleroză arteriolară (marcat cu săgeată).

Nefropatia diabetică

Boala renală diabetică este principala cauză a BCR terminală în Occident, apărând în mare parte ca o complicație a diabetului zaharat de tip 2. Boala renală diabetică apare la aproximativ 20–30% din pacienții cu diabet zaharat de tipul 1 sau 2 (vezi p. 729); istoria naturală este similară de la momentul debutului proteinuriei, iar leziunea histologică specifică este aceeași. Factorii de risc pentru nefropatie includ un control glicemic inadecvat, hipertensiunea, sexul masculin, etnia și deprivarea socială.

Morfopatologie

Fiziopatologia este prezentată pe larg la pagina 730. Hiperfiltrarea glomerulară (GFR crește la >150 mL/min pe m^2) și mărirea inițială a volumului renal apar pe măsură ce factorii vasoactivi locali cresc fluxul. MBG se îngroașă și mezangiul se extinde. Epuizarea progresivă a podocitelor (vezi p. 1352) din bariera de filtrare (prin apoptoză sau detașare) duce la podociturie la începutul bolii. Proteinuria evoluează pe măsură ce presiunile de filtrare cresc și filtrul glomerular este compromis. Mai târziu, glomeruloscleroza se dezvoltă cu prezența nodulilor (leziunea Kimmelstiel–Wilson) și depozite hialine în arteriolele glomerulare (**Fig. 36.16**). Expansiunea mezangială și hialinoza se datorează parțial depozitelor de amilină (proteină amiloidă specifică insulelor beta), cu proteinurie în creștere.

Societatea de anatomopatologie renală a dezvoltat o clasificare consensuală care combină nefropatiile asociate diabetului zaharat tip 1 și tip 2 (**Cadranul nr 36.11**). Aceasta discriminează leziunile cu diferite grade de severitate pentru utilizarea în practica clinică internațională.

Tratament

Modificări ale stilului de viață (încetarea fumatului, atenție la consumul de sare, pierderea în greutate și exercițiile fizice) sunt necesare pentru a preveni progresia oricărei complicații diabetice.

- ***Scopul unui control glicemic bun (intensiv).*** Dacă se realizează chiar și pentru o perioadă limitată, acesta reduce incidența ESKD și a altor complicații microvasculare pe termen lung (așa-numitul efect de moștenire în diabetul zaharat de tip 1 și de tip 2). Inhibitorii SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin și empagliflozin) și agoniști ai peptidei-1 glucagon-like (GLP-1), cum ar fi liraglutida, semaglutida și dulaglutidă (în condiții de siguranță în insuficiența renală) au efecte cardioprotectoare specifice (în special insuficiență cardiacă) și beneficii renoprotectoare, pe lângă controlul glicemiei.
- ***Controlul dislipidemiei.***
- ***Controlul tensiunii arteriale*** la valori <130/80 mmHg cu inhibitori ECA sau AII-RA; acestea trebuie utilizate odată cu dezvoltarea microalbuminuriei, chiar dacă controlul tensiunii arteriale este bun. Ca în alte boli renale, totuși, aproape întregul curs al injuriei renale în diabet este silențios din punct de vedere clinic. Scopul intervenției medicale în această fază silențioasă este de a încetini declinul GFR în timp (**Cadranul 36.12**). În ciuda controlului intens metabolic și al tensiuni arteriale, mulți continuă să dezvolte BCR terminală.

Alte intervenții cu o bază de evidență mai puțin solidă includ:

- ***Pentoxifilina*** (utilizată anterior pentru boli vasculare periferice) încetinește rata de scădere a GFR și proteinuria (prin reducerea producției de factor de necroză tumorală-alfa, TNF-α). Această observație interesantă necesită validare suplimentară.
- ***Atrasentan*** (un antagonist selectiv al receptorului endotelinei A (ETAR) combinat cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină) este în general sigur și eficient în reducerea albuminuriei reziduale. Acest lucru s-ar putea traduce în cele din urmă în rezultate renale îmbunătățite la pacienții cu nefropatie diabetică de tip 2, dar aceasta necesită confirmare în studii de urmărire pe termen lung.

Cadranul 36.11 Clasificarea Societății de Patologie Renală (Rena Pathology Society) a nefropatiei diabetice

Clasa	Nume
I	Îngroșarea izolată a membranei bazale glomerulare (>395 nm la femei, >430 nm la bărbați). Nu se evidențiază expansiune mezangială, creșterea matricei mezangiale, sau glomeruloscleroză globală care să implice >50% din glomeruli
IIa	Expansiune mezangială ușoară
IIb	Expansiune mezangială severă (în leziune severă, >25% din tot mezangiului prezintă arii de expansiune mai mari decât aria medie a lumenului capilar)
III	Glomeruloscleroză nodulară intercapilară (≥1 leziune Kimmelstiel–Wilson și <50% glomeruloscleroză globală
IV	Glomeruloscleroză diabetică avansată și >50% glomeruloscleroză globală

Cadranul 36.12 Renoprotecția

Țintele tratamentului

- Tensiunea arterială <130/80 mmHg
- Proteinurie <0,3 g/24 ore

Măsuri terapeutice

Pacienți cu boli renale cronice și proteinurie >1 g/24 ore:

- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei crescând progresiv la doza maximă[a]
  - Antagoniști al receptorilor de angiotensină dacă obiectivele nu sunt atinse[a]
- Adăugarea de diuretice pentru a preveni hiperkaliemia și pentru a ajuta la controlul tensiunii arteriale
  - Adăugarea unui blocant al canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem), dacă obiectivele sunt nu sunt realizate

Tratament suplimentar

- Statine pentru scăderea colesterolului la <4,5 mmol/L
- Încetarea fumatului (rata de trei ori mai mare de progresie a bolii cronice de rinichi)
- Tratamentul diabetului (HbA1c <7%, 53 mmol/mol)
- Dieta normaloproteică (0,8–1 g/kg greutate corporală)

[a]În diabetul de tip 2 se începe cu antagoniști al receptorilor de angiotensină.

Proteinuria izolată fără hematurie

La pacienții asimptomatici, aceasta este adesea o constatare incidentală. Proteinuria măsoară de obicei sub 1 g/zi, în prezența unei funcții renale normale. Peste 50% din acești pacienți au proteinurie posturală (benignă), deși aceasta poate să fie un semn precoce al unei leziuni glomerulare grave, cum ar fi glomerulonefrita membranoasă, nefropatia IgA, GSFS, nefroaptia diabetică sau amiloidoza (vezi mai

sus). Proteinuria ușoară sau tranzitorie poate acompania stările febrile, insuficiența cardiacă congestivă sau bolile infecțioase, însă fără o semnificație clinică renală.

Glomerulonefrita (asimptomatică, acută și rapid progresivă)

Glomerulonefrita (GN) este mediată imunologic, cu implicarea imunității celulare (limfocite T, macrofage/celule dendritice), imunității umorale (anticorpi, complexe imune, complement) și alți mediatori inflamatori (inclusiv citokine, chemokine și cascada coagulării). Răspunsul imun poate să fie îndreptat împotriva antigenelor țintă cunoscute, în special atunci când GN complică infecțiile, cancerele sau medicamentele. Antigenul țintă subiacent de cele mai multe ori este necunoscut. GN primară poate apărea la indivizii cu susceptibilitate genetică (de obicei determinați de gene ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) precum *HLA-A1, B8, DR2* și *DR3*), pe fondul factorilor de mediu. Autoanticorpii circulanți și/sau tulburările complementului seric, și depunerea glomerulară a anticorpilor, complexelor imune, complementului și a fibrinei caracterizează boala. GN se poate prezenta ca:

- afecțiuni urinare asimptomatice
- nefrită acută (sindrom nefritic)
- glomerulonefrita rapid progresivă.

Aceeași histologie de bază poate fi adesea prezentă în oricare dintre acestea și ar trebui privite ca sindroame clinice pe un spectru comun, mai degrabă decât ca boli distincte.

Afecțiunile urinare asimptomatice

Hematurie cu sau fără proteinurie sub-nefrotică la un pacient asimptomatic poate duce la descoperirea timpurie a unei boli glomerulare potențial grave, cum ar fi LES, purpura Henoch-Schonlein, GN postinfecțioasă sau hipercalciurie idiopatică la copii. Hematuria asimptomatică este, de asemenea, manifestarea principală a unui număr de boli glomerulare specifice discutate mai jos.

Nefrita acută (sindromul nefritic)

Aceasta se prezintă clasic ca:

- hematurie (macroscopică sau microscopică) – cu cilindrii eritrocitari la microscopia urinara
- proteinurie
- hipertensiune
- edem (periorbital, picior sau sacral)
- oligurie temporară și uremie.

Nefrita acuta poate fi asimptomatică, descoperită întâmplător, fiind de obicei diferențiată de GNRP prin lipsa necrozei celulare (și a formării semilunelor) în glomeruli, observată la biopsie și prin modul in care evoluează declinul funcției renale. Aceste sindroame ar trebui privite ca un continuum.

Glomerulonefrita rapid progresivă

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este un sindrom care se prezintă cu hematurie glomerulară (cilindrii hematici sau hematii dismorfe), cu dezvoltarea rapidă a insuficienței renale acute, în decurs de săptămâni până la luni, și necroză glomerulară focală (**Fig. 36.17**) cu sau fără dezvoltarea de semilune glomerulare la biopsia renală. „Semiluna" este un agregat de macrofage și celule epiteliale în spațiul lui Bowman. GNRP se poate dezvolta cu depozite imune (anti-MBG sau tipul cu complexe imune, ex. LES) sau fără depozite imune

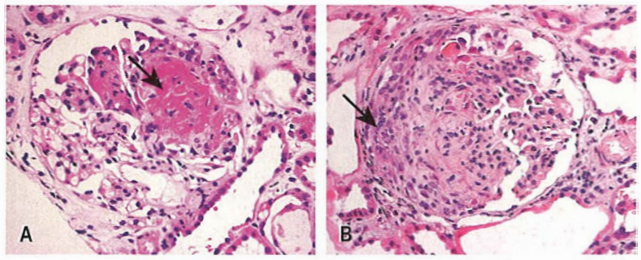


Fig. 36.17 Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP). Săgețile arată „semilunele" cu agregate de macrofage și celule epiteliale în spațiul lui Bowman. (A) Glomerulonefrita necrotizantă focală. (B) Glomerulonefrita cu semilune.

Cadranul 36.13 Tipuri de GNRP

Model liniar imunofluorescent (vezi Fig. 36.20A)
- GNRP mediat de anticorpi idiopatic anti-MBG
- Sindromul Goodpasture

Model imunofluorescent granular (imun RPGN mediat complex; vezi Fig. 36.20B)
- GNRP mediat de complex imun idiopatic
- Asociat cu alte GN primare:
  - GN mezangiocapilară (tip II > tip I)
  - Nefropatie IgA
  - Glomerulopatie membranoasă
- Asociat cu GN secundare:
  - GN postinfecțioase
  - Lupus eritematos sistemic
  - Sindromul Henoch-Schönlein
  - Crioglobulinemie

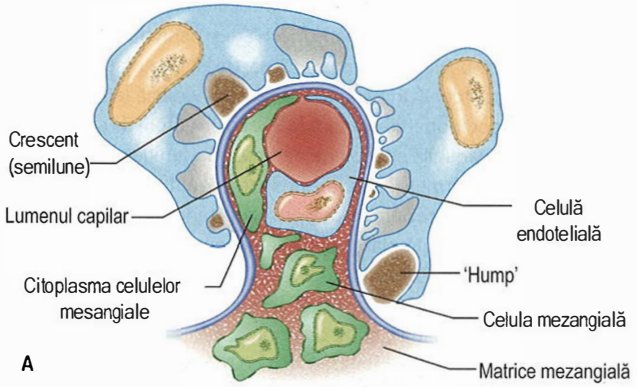
Model imunofluorescent negativ (GNRP pauci-imune)
- Vasculite sistemice asociate ANCA

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; GBM, glomerular basement membrane; IgA, Imunoglobulina A.

(pauci-imune, ex.vasculite anti-proteinaza 3 – (PR3) și/sau anti-mieloperoxidaza anticorpilor anti-citoplasma neutrofilelor pozitive (MPO-ANCA)). Poate, de asemenea, să se dezvolte ca o boală glomerulară primară idiopatică sau poate să fie suprapusă bolilor glomerulare secundare precum nefropatia IgA, GN membranoasă și GN postinfecțioasă. Aceasta poate fi clasificată pe baza modelului de depunere a complexelor imune în glomeruli (observate la imunofluorescență): adică liniari, granulari și modele imunofluorescente negative (**Cadranul 36.13**).

Glomerulonefrita post-streptococică

Glomerulonefrita post-streptococică (GNPS) apare în copilărie. O nefrită acută urmează la 1–3 săptămâni după o infecție streptococică. Angina streptococică, otita medie sau celulita pot fi toate responsabile. Organismul infectant este un streptococ β-hemolitic de grup A Lancefield de tip nefritogenic. Intervalul latent dintre infecție și dezvoltarea simptomelor și semnelor de afectare renală reflectă timpul necesar complexului imun să se formeze și să se depună, precum și timpul necesar ca injuria glomerulară să se producă. GNPS este acum rară în țările dezvoltate. Biopsia renală arată inflamație acută, difuză, activă în glomerul (fără necroză, dar ocazional cu semilune celulare), cu neutrofile și depunere de IgG și complement (**Fig. 36.18**). Rezultate similare ale biopsiei pot fi observate în ***glomerulonefrita postinfecțioasă non-streptococică*** (**Cadranul 36.14**).



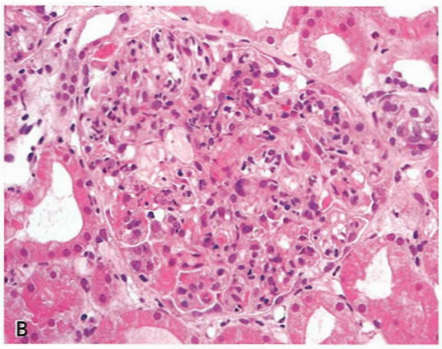


Fig. 36.18 Glomerulonefrita post-streptococică. (A) Agregate mari de material imun („semilune") în zona extracapilară. Acolo este o creștere a matricei mezangiale și a celulelor mezangiale, cu ocluzia lumenului capilar prin citoplasma celulelor endoteliale, leucocite și citoplasma celulelor mezangiale. (B) Microscopie cu lumină care arată inflamația acută a glomerulului cu neutrofile. *(După Marsh FP. Post-graduate Nephrology. Oxford: Butterworth Heinemann; 1985.)*

Tratament

Se urmărește obținerea unui control bun al tensiunii arteriale, administrarea de diureticele și restricția de sare pentru tratamentul edemelor, și instituirea dializei, dacă este necesară. Dacă recuperarea este lentă, corticosteroizii pot fi de ajutor. Prognosticul este de obicei bun la copii. Un număr mic de adulți dezvoltă hipertensiune și/sau BCR mai târziu pe parcursul vieții. Prin urmare, la adult, monitorizarea anuală a tensiunii arteriale și determinarea creatininei serice sunt recomandate. Lipsesc dovezi în sprijinul profilaxiei cu penicilină pe termen lung după dezvoltarea GN. În GN post-infecțioase non-streptococice, prognosticul este la fel de bun dacă infecția subiacentă este eradicată.

Glomerulonefrita cu endocardită infecțioasă

GN apare rar la pacienții cu endocardită infecțioasă sau cu șunturi ventriculoperitoneale infectate (***nefrită de șunt***). Aspectele histologice seamănă cu cele ale GN postinfecțioase, dar leziunile sunt de obicei focale și segmentare. GN cu semilune și injurie renală acută au fost descrise, în special în infecția cu Staphylococcus aureus. Tratamentul antibiotic adecvat sau eradicarea chirurgicală a infecției în cazuri fulminante are de obicei ca rezultat recuperarea funcției renale normale.

GN apare și în asociere cu ***abcese viscerale*** (în principal pulmonare) și nu se distinge de GN postinfecțioase. Nivelurile de complement sunt normale și depozitele imune sunt absente la biopsie. Terapia cu antibiotice și drenajul chirurgical al abcesului duc la recuperarea completă a funcției renale în aproximativ 50% din cazuri.

Cadranul 36.14 Boli asociate frecvent sindromului nefritic acut

- Glomerulonefrita post-streptococică
- Glomerulonefrita postinfecțioasă nestreptococică, ex. *Stafilococ*, pneumococ, *Legionella*, sifilis, oreion, varicela, hepatita B și C, echovirus, Epstein-Barr virus, toxoplasmoza, malarie, schistosomiază, trichinoză
- Endocardită infecțioasă
- Nefrita de șunt
- Abces visceral
- Lupus eritematos sistemic (vezi p. 457)
- Sindromul Henoch-Schönlein (vezi p. 1367)
- Crioglobulinemie (vezi p. 1368)

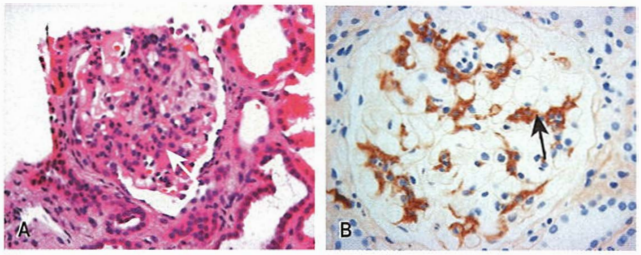


Fig. 36.19 Nefropatia IgA. (A) Microscopia optică arată proliferarea celulelor mezangiale (săgeată) și matricea crescută. (B) Depuneri IgA (săgeți) prin colorarea imunoperoxidazei.

Nefropatia cu IgA

Nefropatia cu IgA (**Fig. 36.19**) a devenit cea mai frecventă formă de GN la nivel mondial, înlocuind GNPS în această privință. Studiile demografice și familiale susțin existența unei contribuții genetice în patogeneza nefropatiei IgA, dar rezultatele studiilor de asociere genetică a genelor candidate sunt inconsistente. Un studiu de analiză la nivel de genom efectuat la pacienții europeni a arătat o asociere puternică pe cromozomul 6p în regiunea locusurilor CMH/DQ și HLA-B.

Histologie

Se evidențiază o GN proliferativă focală și segmentară cu depozite mezangiale de IgA1 polimerice. În unele cazuri, IgG, IgM și C3 sunt de asemenea obiectivate în mezangiul glomerular. Formarea concomitentă de crescent este frecventă, în special ca urmare a hematuriei macroscopice asociată cu infecții de tractului respirator superior.

O clasificare histologică Oxford a nefropatiei cu IgA este prezentată în **Cadranul 36.15**. Caracteristicile histologice au semnificație prognostică și ar trebui să fie luate în considerare pentru prezicerea prognosticului independent de tabloul clinic, atât în momentul prezentării, cât și pe parcursul urmăririi.

Patogeneză

Boala poate fi rezultatul mai multor evenimente, incluzând:

- răspuns imun exagerat al măduvei osoase și al amigdalelor la antigeni virali sau de altă natură cu producție crescută de IgA1
- o anomalie în galactozilarea O-linkată în regiunea balama a moleculei IgA1
- anomalii funcționale a doi receptori IgA: CD89 exprimat pe celulele mieloide din sânge și receptorul de transfer (CD71) exprimat pe celulele mezangiale
- complexe imune circulante compuse dintr-un IgG glican specific și un anticorp IgA1 cu deficit de galactoză.

Complexele imune bogate în IgA depuse în mezangiul glomerular induc activarea și proliferarea celulelor mezangiale, dar și sinteza și depunerea de matrice. Îndepărtarea acestor complexe de către

Cadranul 36.15 Clasificarea histologică Oxford a nefropatiei cu IgA

Variabila histologică	Descriere	Clasă
Hipercelularitate mezangială	Hipercelularitate mezangială medie[a] >0.5	M1
	Hipercelularitate mezangială medie <0.5	M0
Glomeruloscleroză segmentală	Parte din ghemul glomerular afectat prezintă scleroză	S1
	Fără scleroză segmentală	S0
Hipercelularitate endocapilară	Hipercelularitate care produce îngustarea lumenului capilar	E1
	Fără hipercelularitate	E0
Atrofie tubulară/fibroză interstițială	Procent din aria corticală implicată:	
	>50	T2
	26–50	T1
	0–25	T0

[a]Hipercelularitatea mezangială primește scorul 0 pentru glomerulii cu <4 celule mezangiale pe arie mezangială; scorul 1 pentru aceia cu 4–5 celule; scorul 2 pentru cei cu 6–7 celule; și scorul 3 pentru cei cu ≥8 celule. Ulterior se face media din scorurile obținute pentru toți glomerulii.

proteazele bacteriene atenuează leziunile și se crede că anticorpii specifici anti-glican joacă un rol în patogeneză mai mult decât IgA1. Până la 50% dintre pacienți prezintă IgA seric crescut (policlonal). Mai multe boli sunt asociate cu depozitele de IgA, inclusiv purpura Henoch–Schönlein, boli hepatice cronice, tumori maligne (în special carcinoamele bronșice), spondiloartrită seronegativă, boala celiacă, mycosis fungoides și psoriazisul.

Tablou clinic

Nefropatia cu IgA apare mai frecvent la copii și bărbați tineri, manifestându-se prin hematurie microscopică asimptomatică sau hematurie macroscopică recurentă, după o infecție respiratorie superioară sau gastro-intestinală de etiologie virală. O altă manifestare este proteinuria, iar 5% din cazuri pot fi cu proteinurie nefrotică. Prognosticul este de obicei bun, mai ales la cei cu tensiune arterială normală, funcție renală normală și absența proteinuriei la prezentare. În mod surprinzător, hematuria macroscopică recurentă este un semn de prognostic bun, deoarece pacienții cu hematurie evidentă vin pentru asistență medicală într-o etapă precoce a bolii. Riscul dezvoltării BCR terminale este de aproximativ 25% la cei cu proteinurie mai mare de 1g pe zi, creatinină serică crescută, hipertensiune arterială, polimorfism al genei *ECA* (izoforma DD) și fibroză tubulointerstițială la biopsia renală.

Tratament

Toți pacienții, cu sau fără hipertensiune și proteinurie, ar trebui să primească un inhibitor al ECA sau un BRA, pentru a reduce proteinuria și a prezerva funcția renală.

- Pacienți cu proteinurie >1–3 g/zi, modificări glomerulare ușoare și funcția renală normală pot fi tratați cu steroizi, cu scopul de a reduce proteinuria și a stabiliza funcția.
- La pacienții cu boală progresivă cu risc crescut, cu proteinurie de >750 mg/zi și eGFR care scade la <60 mL/min, prednisolonul singur sau cu ciclofosfamidă timp de 3 luni, urmată de întreținere cu prednisolon, nu a reușit să demonstreze vreun beneficiu.
- Amigdalectomia poate reduce proteinuria și hematuria la cei cu amigdalită recurentă.

Sindromul Alport

Sindromul Alport este o nefrită ereditară rară cu hematurie, proteinurie (<1–2 g/zi), boală renală progresivă și surditate neurologică. Aproximativ 15% din cazuri pot avea anomalii oculare, cum ar fi lenticonus anterior bilateral și pete retiniene maculare și perimaculare. La aproximativ 85% dintre pacienții cu sindrom Alport există o mutație moștenită legată de cromozomul X, în gena COL4α5 care codifică lanțul de colagen COL4α5, o componentă critică a MBG. La purtătorii de sex feminin, penetranța este variabilă și depinde de tipul de mutație sau de gradul de mozaicism care urmează hibridizarea cromozomului X.

Aceste mutații se prezintă ca defecte post-translaționale în lanțurile α3, α4 și α5 și duc la asamblarea sau plierea incorectă a monomerilor; monomerii defecți se degradează rapid. În timp, membrana bazală suferă procese proteolitice selective și membranele glomerulare se îngroașă inegal, se despart și se deteriorează în cele din urmă. Deși membrana bazală este anormală, funcția podocitară și fanta de filtrare nu sunt afectate, proteinuria în sindromul Alport fiind cel mai adesea ușoară, apărând ca rezultat al sclerozei glomerulare, mai degrabă decât a pierderii primare de pori. La unii pacienți cu sindrom Alport și la purtători, o membrană bazală subțire, precum cea observată în hematuria familială benignă, este singura anomalie detectată histologic. Din acest motiv, granița dintre sindromul Alport și hematuria familială benignă a devenit din ce în ce mai vagă.

Tratament

Boala este progresivă și reprezintă aproximativ 5% din cazurile cu progresie spre ESKD în copilărie sau adolescență. Pacienții cu BCR ușoară pot fi tratați cu inhibitori ai ECA pentru a atenua proteinuria. Dovezi experimentale incitante sugerează că celulele stem mezenchimale se pot diferenția în podocite, pot repara anomaliile membranei bazale și pot încetini rata de progresie.

Boala membranei bazale glomerulare subțiri

Această afecțiune este cu transmitere autosomal dominant și se prezintă de obicei cu hematurie glomerulară microscopică persistentă (cilindri hematici sau hematii dismorfe). Diagnosticul se face cu ajutorul biopsiei renale, care demonstrează subțierea membranei bazale capilare la microscopie electronică. Afecțiunea a fost sub-diagnosticată și este mult mai frecventă decât se credea anterior. Prognosticul funcției renale este de obicei foarte bun dar unii pacienți dezvoltă insuficiență renală de-a lungul deceniilor. Niciun tratament nu are un beneficiu cunoscut.

Glomerulonefrita anti-MBG

Glomerulonefrita anti-MBG (**Fig. 36.20A**), caracterizată prin depunere liniară de IgG și C3 la nivelul anselor capilare și formarea extensivă a semilunelor, reprezintă 15–20% din toate cazurile de GNRP, deși per total reprezintă mai puțin de 5% din toate formele de GN. Această afecțiune este rară, cu o incidență de 1 la 2 milioane în populația generală. Aproape două treimi dintre acești pacienți au ***sindrom Goodpasture*** cu hemoragie pulmonară asociată (vezi p. 992). Restul au GNRP anti-MBG cu afectare strict renală, care se observă la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și afectează în mod egal ambele sexe.

Anticorpii anti-MBG (detectați prin metoda imunoenzimatica sau ELISA) sunt prezenți în ser și sunt direcționați împotriva ***domeniului non-colagenic 1 (NCI) al lantului α3 al colagenului tip*** (IV) din membrana bazală. GN anti-MBG nu apare niciodată la pacienți cu sindrom Alport; deși se poate dezvolta la pacienții cu Alport după transplant renal, aloanticorpii anti-MBG evoluând ca răspuns la rețeaua de colagen „străin" α3, α4, α5 (IV), absentă la proprii rinichi.

Timusul exprimă peptide NCI α3 (IV) care elimină celulele T helper $CD4^+$ autoreactive, dar câteva astfel de celule scapă de eliminare și sunt menținute sub observație prin celulele regulatoare circulante (Treg). Încălcarea acestei toleranțe periferice (al cărei mecanism este necunoscut) rezultă în celule CD4+ autoreactive care produc anticorpi

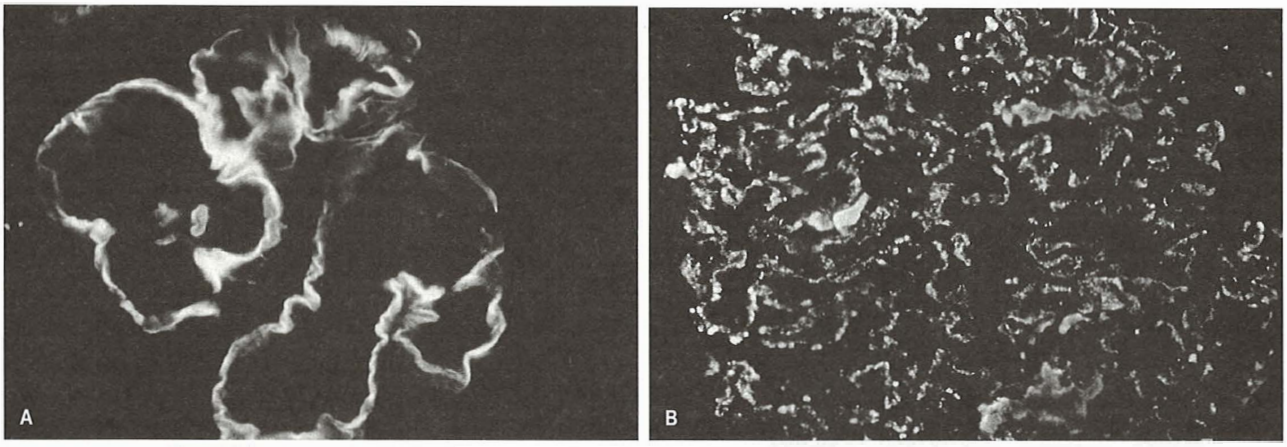


Fig. 36.20 Imunofluorescenta. (A) depozite liniare de anticorpi anti MBG, aspect tipic pentru sindromul Goodpasture; (B)depozite granulare difuze de compexe imune.

anti-MBG. Acești anticorpi sunt foarte specifici: anticorpii împotriva α1, α2 și α3 și domeniile NCI nu determină GNRP. Deoarece epitopul α3 (IV) NCI este ascuns în cadrul promotorului α3, α4 și α5 (IV), se presupune că un factor de mediu, cum ar fi expunerea la hidrocarburi sau fum de țigară, este necesar pentru a descoperi epitopii criptici sistemului imunitar.

Mecanismul leziunilor renale este complex. Când anticorpii anti-MBG se leagă de membrana bazală, se activează complementul și proteazele și se produce lezarea barierei de filtrare glomerulare și a capsulei Bowman, provocând proteinurie și formarea semilunelor. Formarea semilunelor este facilitată de IL-12 și interferon-gamma care sunt produse de celulele inflamatorii locale și infiltrative.

Tratamentul implică:

- ***schimburi plasmatice*** pentru îndepărtarea anticorpilor anti-MBG circulanți
- ***corticosteroizi*** pentru a suprima inflamația produsă de anticorpii deja depuși în țesut
- ***ciclofosfamidă*** pentru a suprima sinteza suplimentară a anticorpilor.

Prognosticul este legat direct de gradul afectării glomerulare (măsurat prin procentul de glomeruli care conțin semilune, creatinina serică și necesitatea inițierii dializei) la debutul tratamentului. Când apare oliguria sau creatinina serică crește peste 600–700 mmol/L, insuficiența renală este de cele mai multe ori ireversibilă. Odată ce boala activă este tratată, această entitate patologică, spre deosebire de alte boli autoimune, nu urmează o evoluție de tip remisie/reactivare. Netratată, boala se caracterizează prin autoanticorpi care dispar spontan în decurs de 3 ani, iar celulele T autoreactive nu pot fi detectate la pacienții convalescenți. Acest lucru sugerează restabilirea toleranței periferice, care coincide cu reaparitia celulelor $CD25^+$ in sângele periferic; acestea joacă un rol cheie în inhibarea răspunsului autoimun. Apariția și persistența acestor celule de reglare subliniază natura „single hit" a acestei afecțiuni.

Vasculitele de vase mici ANCA pozitive

(Vezi, de asemenea, p. 464). Vasculitele asociate cu ANCA sunt caracterizate prin absența depunerilor de imunglobuline (vasculite pauciimune) în pereții vaselor mici, cu prezența unor leziuni inflamatorii și de necroză la acest nivel. Astfel de leziuni apar în multe tulburări vasculitice primare. Vasculitele de vase mici ce interesează rinichii includ:

- granulomatoza cu poliangeită (GPA, granulomatosis with polyangiitis)
- poliangeita microscopică (MPA, microscopic polyangiitis)
- vasculita limitata renal (fără modificari sistemice)

Fig. 36.21 Rash vasculitic.

- granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (care este frecvent ANCA-negativă).

Vasculitele vaselor mici asociate cu ANCA sunt GPA, MPA și vasculita limitată renal. GPA și MPA au o patogeneză comună cu leziuni necrotizante focale, care afectează mai multe vase și organe diferite:

- capilarită pulmonară ce poate provoca hemoragie pulmonară
- la nivel renal, GN cu semilune şi/sau leziunile necrotizante focale pot determina injurie renală acută (vezi **Fig. 36.17**)
- în derm, pot exista erupții purpurice sau (**Fig. 36.21**) ulcerații vasculitice.

Histologia renală este considerată „standard de aur" pentru diagnosticul și prognosticul GN asociate ANCA. S-a propus o clasificare cu valoare prognostică pentru supraviețuirea renală la 1 și 5 ani și cu potențial de a ghida terapia, bazată pe patru categorii generale de leziuni:

- ***focale*** (≥50% glomeruli normali, neafectați de procesul patologic)
- ***cu semilune*** (≥50% din glomeruli cu semilune celulare)
- ***mixte*** (fenotip glomerular heterogen unde nu predomină niciun tip de leziune glomerulară)
- ***sclerotice*** (≥50% din glomeruli au scleroză globală).

S-a demonstrat că acest sistem are o valoare prognostică pentru rezultatele renale de 1 și 5 ani și poate de asemenea ghida terapia.

Patogeneza

Există două forme de anticorpi tip ANCA (vezi p. 416; **Fig. 36.22**): anti proteinaza 3 și anti mieloperoxidaza. Dacă pentru detectia lor se

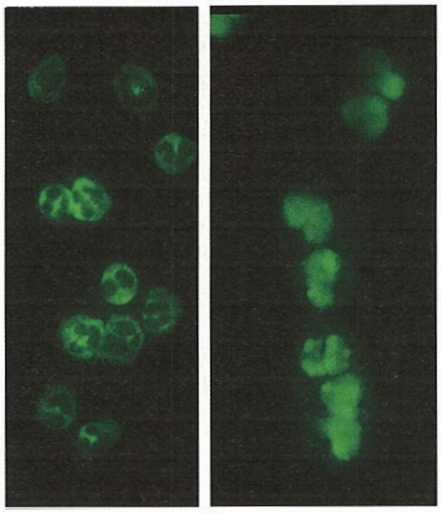


Fig. 36.22 Glomerulonefrita ANCA pozitivă: (A) - citoplasmatic (cANCA); (B) perinuclear (pANCA). *(După Schrier RW. The Schrier Atlas of Diseases of the Kidney, Vol. IV: Systemic Diseases and the Kidney. 1999; Wiley-Blackwell, cu permisiune.)*

combină tehnicile ELISA și imunofluorescența indirectă, specificitatea diagnosticului este de 99%. ANCA pot apărea împreună cu anticorpii anti-MBG, la pacienți cu istoria naturală de sindrom Goodpasture.

- ***Pozitivitatea PR3-ANCA*** se găsește la majoritatea (>90%) pacienților cu GPA activă și până la 50% dintre pacienții cu MPA.
- ***Pozitivitatea anti-MPO*** este prezentă la majoritatea pacienților cu vasculită limitată renal și într-un număr variabil de cazuri de MPA. Există dovezi care sugerează că anticorpii ANCA sunt patogeni și nu reprezintă doar markeri de boală; de exemplu, prezenta ANCA indusă de medicamente este asociată cu leziuni vasculitice. Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită este asociata cu ANCA, fie anti-MPO fie anti PR3.
- ***Pozitivitatea pentru ambele tipuri de anticorpi ANCA*** apare până la 10% dintre pacienți cu o evoluție clinică variabilă, dar pe plan renal cu rezultate mai slabe.
- Medicamentele (ex. propiltiouracil, hidralazină, minociclină, penicilamină) pot induce vasculită asociată (cel mai frecvent) cu MPO-ANCA, adesea în titruri foarte mari. Clinic se remarcă simptome constituționale, artralgii și vasculită cutanată. Pot apărea și glomerulonefrite cu semilune și hemoragii pulmonare.

Ambele autoantigene ANCA sunt prezente în granulele neutrofilelor imature. La pacienții cu vasculită ANCA asociată, PR3 și MPO sunt exprimate aberant în neutrofilele mature datorită unor modificari epigenetice, în contrast cu subiecții sănătoși.

- Nu este clar cum și de ce ***autoimunitatea*** determină formarea de anticorpi ANCA. Pacienții cu anti-PR3 prezintă autoanticorpi adresați unei peptide din catena ADN antisens a PR3 (PR3 complementar; cPR3). Acest lucru sugerează că autoimunitatea este inițiată printr-un răspuns împotriva unei peptide care este antisens sau complementară auto-antigenului, care induce apoi anticorpi antiidiotipici (autoanticorpi) ce reacționează încrucișat cu acest autoantigen.
- Infecția cu bacterii cu fimbrii (agenți patogeni gram-negativi precum *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Proteus mirabilis*) poate, prin mimetism molecular, să declanșeze autoimunitatea prin favorizarea unor reacții încrucișate cu o proteină membranară lizozomală 2 (LAMP-2), o proteină membranară co-localizată cu PR3 și MPO în veziculele intracelulare ale neutrofilelor.

Tratament

Tratamentul instituit precoce, creste șansele de a obține recuperarea funcției renale.

- ***Corticosteroizii orali în doze mari și ciclofosfamida intravenos*** în pulsuri sunt benefice în inducerea remisiunii. Hemoragia pulmonară și severitatea insuficienței renale la prezentare sunt cei mai buni indicatori ai prognosticului negativ.
- ***Rituximab-ul*** este la fel de eficient în inducerea remisiunii în vasculitele asociate ANCA pe termen scurt (6–12 luni), cu rate similare de evenimente adverse. Rituximab-ul poate fi o opțiune terapeutică la pacienții care nu pot tolera ciclofosfamida, la cei a căror boală este slab controlată și care prezintă recidive în timpul tratamentului cu ciclofosfamidă.

Boala fulminantă necesită intensificarea imunosupresiei: asocierea plasmaferezei sau administrare de metilprednisolon intravenos în pulsuri (1 g/zi timp de 3 zile consecutive). În studiul PEXIVAS, ce a inclus peste 700 de pacienți cu GNRP ANCA pozitivă severă, cu sau fără hemoragie pulmonară, adăugarea plasmaferezei nu a influențat mortalitatea sau evoluția către insuficiență renală terminală. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că glucocorticoizii orali în doze mai mici decât cele utilizate în mod convențional au redus semnificativ ratele de infecție gravă, fără a se înregistra un control mai puțin eficient al bolii.

- Odată ce remisiunea a fost atinsă, azatioprina poate inlocui ciclofosfamida. Azatioprina fost mai eficientă decât micofenolat mofetilul într-un studiu comparativ. În menținerea remisiunii utilizarea rituximabului la fiecare 3 luni în doză fixă s-a dovedit a fi superioară azatioprinei.
- Colonizarea căilor respiratorii superioare cu *Staph. aureus* crește riscul de recidivă, iar tratamentul cu sulfametoxazol/trimetoprim reduce rata recidivelor.
- Poate fi necesară menținerea imunosupresiei pe termen lung, cu doze relativ mici întrucât recidiva după întreruperea completă a imunosupresiei apare relativ frecvent.
- Până la 25% dintre pacienții cu anticorpi PR3-ANCA dezvoltă anticorpi împotriva plasminogenului uman și/sau activatorului plasminogenului tisular. Prezența acestor anticorpi a fost corelată cu evenimente tromboembolice venoase și leziuni glomerulare necrotice fibrinoide, sugerând o interferență funcțională cu procesul de fibrinoliză. Cu toate acestea, rolul anticoagulării la pacienții cu GN asociate ANCA rămâne incert.

Sindromul mixt nefrotic și nefritic

În acest grup de afecțiuni heterogene leziunile implică celulele mezangiale, endoteliul, membrana bazală glomerulară și podocitele.

Glomerulonefrita mezangiocapilară (membranoproliferativă)

Glomerulonefrita mezangiocapilară (GNMC) (membranoproliferativă) reprezintă o afecțiune descriptivă neobișnuită care are trei subtipuri, cu prezentări clinice similare: sindrom nefrotic, hematurie, hipertensiune și disfuncție renală. De asemenea, acestea prezintă trăsături microscopice similare, deși patogeneza poate fi diferită. Microscopia electronică definește:

- ***GNMC de tip 1:*** implică proliferarea celulelor mezangiale, în principal cu depuneri imune subendoteliale și dublarea aparentă a membranei bazale capilare, dând un aspect de „linie de tramvai". Poate fi asociată cu niveluri plasmatice reduse de C3 și niveluri

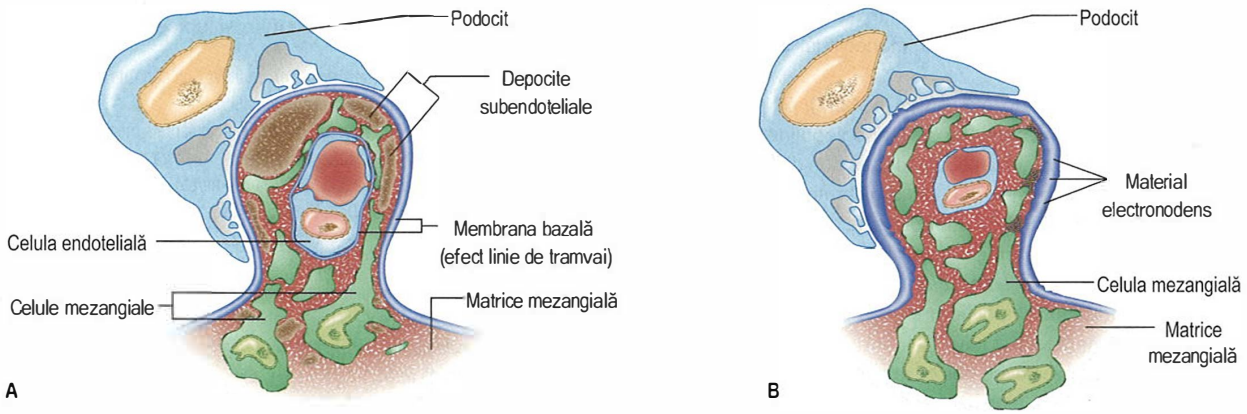


Fig. 36.23 Glomerulonefrita mezangiocapilară (GNMC). (A) GNMC de tip 1 afișează o matrice mezangială extinsă și celule mezangiale, perete capilar îngroșat, depozite subendoteliale mari și formarea unui nou strat de membrană bazală (efect linie de tramvai). (B) GNMC de tip 2 care prezintă un aspect glomerular variabil; materialul foarte electronodens a înlocuit capsula Bowman, membrana bazală tubulară și o parte a capilarului. Există o oarecare proliferare a celulelor mezangiale. *(După Marsh FP. Postgraduate Nephrology. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1985.)*

normale de C4 și activarea clasică a cascadei complementului. Este adesea idiopatică, dar poate apare în infecțiile cronice (abcese, endocardită infecțioasă, șunt ventriculoperitoneal infectat) sau în crioglobulinemia secundară infecției cu virusul hepatitei C (**Fig. 36.23A**).

- ***Nefropatia C3 sau GNMC tip 2:*** evidențiază proliferare celulară mezangială cu depozite intramembranoase liniare (asemănătoare unei panglici), electrono-dense, care se colorează de obicei numai pentru C3 (**Fig. 36.23B**). Această ***boală cu depozite dense*** poate fi idiopatică sau asociată cu deficit de factor H și lipodistrofie parțială (pierderea grăsimii subcutanate faciale și toracice). Alternativ, ***nefropatia C3*** prezintă niveluri scăzute de C3 (ca la GNMC de tip 1), datorate în acest caz activării căii alternative a cascadei complementului, unde mutațiile care duc la pierderea funcției factorului complementului H sau altor factori asemănători permit activarea necontrolată a căii alternative. Sunt prezenți autoanticorpi indreptați către enzima convertaza a C3 (factor nefritic C3). La pacienții cu origine cipriotă, o duplicare heterozigotă ereditară autosomală dominantă a genei CFHR5 (nefropatie CFHR5) duce la o prezentare clinică similară.
- ***GNMC de tip 3*** are atât caracteristici ale bolii de tip 1, cât și de tip 2. Activarea complementului pare a fi prin calea finală comună a cascadei.

Majoritatea pacienților dezvoltă în cele din urmă BCR terminală în mai mulți ani. Nefropatia C3, în special când prezintă o cauză genetică subiacentă, reapare la o proporție mare de pacienți post-transplant renal, de obicei în primul an, și mai puțin frecvent în GNMC de tip 1 (25%).

Tratament

În GNMC idiopatică (***toate grupele de vârstă***) cu funcție renală normală și proteinurie non-nefrotică, nu este necesară nici o terapie specifică. Controlul tensiunii arteriale, în mod ideal cu un IECA, este benefic.

La ***copiii*** cu sindrom nefritic și/sau insuficiență renală funcțională, poate fi justificată o cură de corticosteroizi (prednison în zile alternative 40 mg/m^2 pentru o perioadă de 6–12 luni). Dacă nu se observă nici un beneficiu sub tratament, acesta trebuie întrerupt. Sunt necesare: urmărirea regulată, controlul tensiunii arteriale, utilizarea agenților antiproteinurici și corecția tulburărilor lipidice.

La ***adulții*** cu sindrom nefritic și/sau insuficiență renală, tratamentul cu aspirină (325 mg) sau dipiridamol (75–100 mg) zilnic sau o combinație dintre cele două, poate fi efectuat pentru 6–12 luni. Dacă nu se observă ameliorare, tratamentul trebuie oprit. Se instituie tratament pentru încetinirea progresiei BCR (vezi p. 1398). În nefropatia C3 datorată mutației de pierdere a funcției factorul H al complementului, anticorpii anti-C5 (eculizumab) au fost utilizați cu succes la mai mulți pacienți și în recurențele post-transplant.

Nefropatia IgM

Nefropatia cu IgM se caracterizează prin creșterea celularității mezangiale în majoritatea glomerulilor, asociată cu depuneri imune granulare de IgM și complement. Persoanele afectate prezintă episoade trecătoare sau persistente de hematurie și sindrom nefrotic. Spre deosebire de glomerulonefrita cu leziuni minime, prognosticul nu este întotdeauna bun, din moment ce răspunsul la steroizi este de doar 50%. Între 10% și 30% dintre pacienți dezvoltă BCR progresivă și GSFS secundară (vezi p. 1355), obiectivată prin examinări histopatologice.

Nefropatie C1q

Nefropatia C1q este foarte asemănătoare cu nefropatia IgM în ceea ce privește caracteristicile clinice și aspectul microscopic, cu excepția depunerilor de C1q în mezangiu. Uneori este diagnosticată greșit ca nefrită lupică, în special la persoanele cu serologie negativă (așa-numitul „lupus seronegativ"). Trăsăturile distinctive sunt colorarea intensă a C1q la imunofluorescență și absența incluziunilor tubuloreticulare (datorate interferonului-alfa cu circulație ridicată) la microscopia electronică.

Gammopatia monoclonală cu semnificație renală

Gammopatiile monoclonale cu semnificație incertă (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance, vezi p. 408) apar la persoane asimptomatice care prezintă o paraproteină sau bandă monoclonală M (identificată adesea întâmplător). Afectarea renală (de obicei glomerulară) este din ce în ce mai recunoscută în cadrul acestor gammopatii, fiind cauzată de depunerea sau precipitarea imunoglobulinelor monoclonale întregi sau a lanțurilor ușoare la nivel renal. Leziunile renale sunt determinate de limfocite B clonale sau de populația de celule plasmatice.

Următoarele sunt incluse sub termenul de gammopatie monoclonală cu semnificație renală (MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance):

- ***boli de depozit:*** amiloidoza AL (vezi p. 1357), GN fibrilară sau imunotactoidă, boala depunerilor de imunoglobuline monoclonale (MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition diseases, inclusiv lanțuri ușoare și lanțuri grele DD), GN proliferativă cu depunere de imunoglobuline monoclonale și tubulopatia cu lanțuri ușoare.
- ***boli de precipitare:*** GN crioglobulinemică
- ***boli cu activarea complementului:*** nefropatia C3 cu paraproteinemie și sindromul hemolitic uremic atipic (HUS, haemolytic uraemic syndrome, vezi p. 1368).

Diagnosticul se stabilește, de obicei, în contextul paraproteinemiei detectabile și a rezultatului biopsiei renale, iar progresia către insuficiență renală este frecventă în lipsa tratamentului. Imunosupresia convențională nu a demonstrat beneficii semnificative, spre deosebire de terapia cu bortezomib, rituximab și posibil daratumumab, care au arătat rezultate mai bune.

Glomerulopatia fibrilară idiopatică

Această afecțiune rară este caracterizată de apariția de structuri microfibrilare în mezangiu și peretele capilarelor glomerulare, vizibille la microscopia electronică, colorarea fiind pozitivă pentru un marker specific, DNAJB9. Fibrilele sunt mai mari decât cele din amiloidoză (20–30 nm față de 10 nm în diametru) și nu se colorează roșu Congo. Pacienții prezintă proteinurie, de cele mai multe ori de rang nefrotic (60%) și hematurie microscopică (70%), hipertensiune arterială și BCR (50%), care poate prezenta evoluție rapidă; 40–50% dintre pacienții cu glomerulopatie fibrilară idiopatică dezvoltă BCR terminală în decurs de 2–6 ani, nici un tratament fiind eficient în această afecțiune.

Glomerulopatia imunotactoidă

În glomerulopatia imunotactoidă, microscopia electronică evidențiază microtubuli care sunt mult mai mari (cu diametrul de 30–40 nm) decât fibrilele din glomerulopatia fibrilară. Majoritatea pacienților prezintă paraproteine circulante sau depozite de imunoglobuline monoclonale în glomeruli, evidențiate prin microscopie cu imunofluorescență. În peste 50% din cazuri cauza principală este reprezentată de o boală limfoproliferativă. Prezentarea și evoluția clinică sunt similare cu glomerulopatiea fibrilară. Remisiunea completă sau parțială a sindromului nefrotic poate fi atinsă la 80% dintre pacienți prin chimioterapie.

Glomerulopatia cu fibronectină

Glomerulopatia cu fibronectină este o formă de GN caracterizată prin depuneri fibrilare, care, similar GN fibrilare și glomerulopatiei imunotactoide, și contrar amiloidozei, este negativă pentru colorația roșu Congo. Aceasta este asociată cu depunerea masivă de fibronectină, o glicoproteină dimerică de dimensiune mare, formată din două subunități similare (aproximativ 250 kDa în greutate). Este transmisă autosomal dominant, etiologia genetică sugerată fiind legată de mutația uteroglobinei, cu pierderea consecutivă a funcției acesteia.

Clinic se caracterizează prin grade diferite de proteinurie, diagnosticate de obicei între vârsta de 20 și 40 de ani, urmate de hipertensiune arterială, hematurie microscopică și progresie lentă către BRT în majoritatea cazurilor.

Lupusul eritematos sistemic (nefrita lupică)

Cel puțin o treime dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) vor dezvolta boală renală manifestă, iar dintre aceștia, 25% progresează spre insuficiență renală cronică terminală pe parcursul următorilor 10 ani (vezi și p. 458). Modificări histopatologice sunt prezente la majoritatea pacienților. **Cadranul 36.16** prezintă progresia modificărilor histologice și tabloul clinic din clasele I-VI ale nefritei lupice.

Cadranul 36.16 Clasificarea nefritei lupice

- *Clasa I - Nefrită lupică mezangială minimă (NL),* cu depozite imune dar normale la microscopia optică. Asimptomatic.
- *Clasa II - NL proliferativ mezangială* cu hipercelularitate mezangială și expansiunea matricei. Din punct de vedere clinic, există o boală renală ușoară.
- *Clasa III - NL focală* (implicând <50% din glomeruli) cu subdiviziuni pentru leziuni active sau cronice. Depozite subepiteliale observate. Clinic, există hematurie și proteinurie; 10–20% din total NL.
- *Clasa IV - NL difuză* (care implică >50% din glomeruli; Fig. 36.24) clasificată după prezența leziunilor segmentare și globale, precum și a leziunilor active sau cronice. Sunt prezente depozite subendoteliale. Clinic, progresie către sindromul nefrotic, hipertensiune și insuficiență renală. Cea mai frecventă și mai severă formă de NL.
- *Clasa V - NL membranoasă* afectează 10–20% dintre pacienți. Poate apărea în combinație cu clasa III sau IV. Prognostic bun.
- *Clasa VI - NL sclerozantă avansată* (≥90% glomeruli sclerozați la nivel global fără activitate reziduală). Aceasta reprezintă etapele avansate ale cele de mai sus. Este puțin probabil ca terapia imunosupresoare să fie de ajutor, deoarece NL este „inactivă". BCR progresiv.

(Modificată după International Society of Nephrology/Renal Pathological Society 2004.)

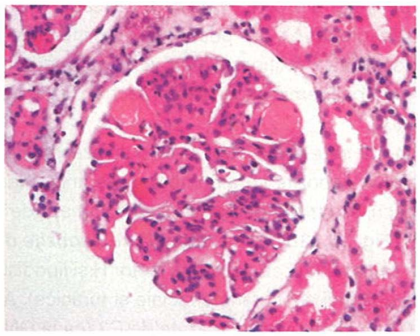


Fig. 36.24 Nefropatie lupică clasa IV. Nefrita proliferativă difuză. Proliferarea celulelor endoteliale şi mezangiale.

Prin biopsii seriate s-a arătat că la aproximativ 25% dintre pacienți aspectul histologic se schimbă de la o clasa la alta în intervalul dintre biopsii. Aspectul histopatologic caracteristic LES include depozite imune glomerulare și mezangiale (structură tubuloreticulară în celulele endoteliale glomerulare), cu colorație pozitivă pentru IgG, IgM, IgA și pentru componentele complementului C3, C1q și C4 la imunofluorescență.

Fiziopatologie

LES este o afecțiune autoimună multifactorială determinată de autoantigene, dependentă de celulele T și mediată de celulele B.

- Nefrita lupică este asociată tipic cu mai multi autoanticorpi circulanți împotriva antigenilor celulari (în special anti-ADNdc, antiRo) și cu activarea complementului, ceea ce duce la reducerea nivelurilor serice de C3, C4 și (în particular) a C1q.
- C1q este prima componentă a căii clasice a cascadei complementului (vezi p. 44) și este implicată în activarea complementului și eliminarea autoantigenelor generate în timpul apoptozei.
- Deși ADN-ul propriu a fost tradițional considerat a fi autoantigenul primar, nucleozomii (structuri care conținADN și histone, generate în timpul apoptozei) sunt mai susceptibili să prezinte antigenitate.
- Sunt generate celule T nucleozom-specifice, anticorpi anti-nucleozomici și complexe imune nefritogene.
- Celule T-helper 2 (Th2), bazofilele și factorii de supraviețuire ai celulelor B (cum ar fi BLyS), determină diferențierea și supraviețuirea

celulelor B și stimulând receptorii de legare ai acidului nucleic promovează producerea de auto-anticorpi.
- Componentele histonice încărcate pozitiv ale nucleozomilor se leagă la heparan-suflatul încărcat negativ din MBG, conducând la o reacție inflamatorie la nivel renal.
- Inflamația stimulează activarea complementului, proliferarea celulelor mezangiale, expansiunea matricei mezangiale și recrutarea leucocitelor inflamatorii.

Caracteristicile renale extraglomerulare ale nefritei lupice includ nefrita tubulointerstițială (75% dintre pacienți), tromboza venoasă renală și stenoza arterei renale. Manifestările trombotice sunt asociate cu auto-anticorpi anti-fosfolipidici (anticardiolipină sau anticoagulant lupic, vezi p. 459) putând apărea ca infarct al glomerulare segmentar, microangiopatie trombotică sau vasculită.

Tratament

Tratamentul inițial depinde de tabloul clinic, dar HTA și edemele trebuie tratate întotdeauna. Activitatea bolii, biopsia și histologie renală, precum și prezența sau absența manifestărilor extrarenale ale LES, ghidează terapia. ***Nefrita lupică de tip I*** nu necesită tratament specific. ***Tipul II*** are de obicei un curs benign, doar o parte dintre pacienți necesitând tratament cu hidroxiclorochină și/sau steroizi.
- În mai multe trialuri clinice s-a evaluat medicația imunosupresivă utilizată pentru ***tipurile III, IV și V*** de nefrita lupică. Rezultatele au fost influențate de etnie, caracteristicile clinice, prezența leziunilor renale ireversibile (evidențiate prin biopsie renală), răspunsul inițial la tratament și frecvența episoadelor clinic manifeste.
- Steroizii și doze mari de ciclofosfamida administrată intravenos sau micofenolatul de mofetil (MMF) pot fi folosiți ca terapie de inducție. În populația albă, ciclofosfamida în doze mici reprezintă o alternativă bună la doze mari de ciclofosfamidă, prezentând eficacitate similară, dar cu un profil de toxicitate mai redus.
- În faza de inducție, MMF prezintă eficacitate similară cu ciclofosfamida administrată intravenos în doze mari, cu un profil de siguranța similar, dar ciclofosfamida poate fi inferioara MMF în populațiile afro-americană și hispanică, posibil din cauza toleranței slabe.
- Majoritatea pacienților răspund la terapia de inducție. În terapia de menținere a remisiunii este utilizat MMF (superior azatioprinei) sau azatioprină, care are eficacitate similară cu ciclosporina în reducerea riscului de recidivă.
- La unii pacienți, terapia depletivă a celulelor B cu rituximab (anti-CD20) a arătat rezultate favorabile pe termen scurt. Cu toate acestea, trialurile randomizate nu au demonstrat consistența acestor rezultate. Rituximab-ul poate fi util în nefritele lupice refractare severe.

Prognostic

Normalizarea proteinuriei, a HTA și a disfuncției renale sub tratament indică un prognostic bun. Prognosticul este mai bun la pacienții cu nefrită lupică tip I, II și V, în timp ce glomeruloscleroza (tipul VI) prezice de obicei progresia către boala renală cronică terminală.

Boala renală crioglobulinemică

Crioglobulinele (CG) sunt imunoglobuline (un singur tip sau amestec) și componente ale complementului, care precipită reversibil la rece.
Sunt recunoscute trei tipuri de crioglobulinemii:
- ***Tipul I*** se caracterizează prin crioprecipitarea unui singur tip monoclonal de imunoglobuline și se întâlnește în mielomul multiplu și în alte afecțiuni limfoproliferative.
- Crioglobulinemiile de ***tip II și III*** sunt tipuri mixte în care antiglobulinele sunt legate de porțiunea *Fc* a IgG policlonale. În tipul II antiglobulinele sunt reprezentate de obicei de IgM monoclonale cu activitate de factor reumatoid, fiind adesea asociată cu infecția cu virusul hepatitic C, dar și cu alte cauze. În tipul III antiglobulinele sunt IgM policlonale. Crioglobulinemiile de tip II reprezintă 40–60%, în timp ce 40–50% din toate cazurile de CG sunt de tip III.

Afectarea glomerulară este mai frecventă în CG de tip II decât în cea de tip III. În aproximativ 30% dintre CG „mixte" nu se ideintifică nicio boală subiacentă sau asociată (crioglobulinemie esențială). Cel mai frecvent, CG se asociază cu infecții virale (hepatită B și C, HIV, citomegalovirus, Epstein–Barr), infecții fungice și cu spirochete, malarie, endocardita infecțioasă și boli autoimune (LES, artrita reumatoidă și sindromul Sjögren). Modificările anatomopatologice glomerulare sunt similare cu cele din GNMC (vezi **Fig. 36.23**).

Boala devine ***clinic manifestă*** în a patra sau a cincea decadă a vieții iar femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații. Caracteristicile clinice sistemice includ purpura, artralgiile, ulcerele la nivelul piciorului, fenomene Raynaud, vasculite sistemice, polineuropatie și afectare hepatică. Boala glomerulară se manifestă de obicei prin proteinurie asimptomatică, hematurie microscopică sau ambele, dar pacienții se pot prezenta și direct cu sindrom nefritic sau nefrotic acut (cel mai frecvent) sau pentru manifestări ale BCR.

În CG se remarcă consumul complementului, se detectează crioglobuline în ser și sunt necesare teste de laborator pentru identificarea unor afecțiuni asociate: electroforeza proteinelor, factorul reumatoid, autoanticorpi și anticorpii antivirali sau ARNm pentru virusul hepatic C.

Se recomandă tratament etiologic. Deoarece infecția cu virusul hepatitei C este cea mai frecventă cauză, terapia cu antivirale cu acțiune directă este extrem de eficientă. Plasmafereza intensivă sau criofiltrarea au fost utilizate în cazuri selectate cu vasculită la nivelul membrelor, organelor sau în situațiile cu risc vital, pentru a obține îndepărtarea rapidă a crioglobulinelor. Studii necontrolate cu administrare de rituximab (anticop monoclonal anti-CD20) au arătat rezultate promițătoare.

Vasculita cu imunoglobulină A (Sindromul Henoch-Schonlein)

Acest sindrom clinic cuprinde erupția cutanată caracteristică, colici abdominale, dureri articulare și GN. Aproximativ 30–70% dintre acești pacienți prezintă semne clinice de afectare renale cu hematurie și/sau proteinurie. Boala renală este de obicei ușoară, dar în unele cazuri poate apărea sindromul nefrotic și injuria renală acută. Leziunile renale sunt caracterizate prin aspectul de glomerulonefrită proliferativă focală segmentară cu hipercelularitate mezangială. În cazurile mai severe, pot fi prezente semilune epiteliale. Depozitele de imunoglobuline sunt alcătuite în principal din IgA, distribuite mezangial, aspect similar cu cel din nefropatia cu IgA. Nu există tratament cu eficiență dovedită; terapia cu steroizi este ineficientă și tratamentul este de obicei suportiv. În GN cu semilune s-a încercat imunosupresia agresivă, însă rezultatele au fost variabile.

Alte tulburari glomerulare

Boala Fabry

Este o boală de stocare lizozomală legată de cromozomul X determinată de un deficit al enzimei α-galactozidaza. Apar glicosfingolipide (globotriaozilceremide) care se acumulează în mai multe celule, la nivel renal, sunt afectate podocitele. Tabloul clinic include angiokeratoame cutanate, boli cardiovasculare, neuropatii, BCR cu proteinurie progresivă. Terapia de substituție enzimatică cu agalsidază (α-galactozidază) încetinește progresia și leziunile cardiace, renale și cutanate. În anumite cazuri migalastatul, o chaperonă moleculară orală, este eficientă.

Nefropatia asociată anemiei falciforme

Anemia falciformă se complică frecvent cu scleroză sau necroză papilară, diabet insipid nefrogen și acidoză tubulară renală incompletă.

Leziunile glomerulare sunt rare și uneori pot fi atribuite infecțiilor virale cu hepatită B sau C dobândite prin transfuzii repetate de sânge. Ocazional, aceasta se poate asocia cu proteinurie sau sindrom nefrotic cu insuficiență renală progresivă, fără infecție prealabilă, în special în varianta genei *APOL1* G1/G2. În rare cazuri, GN membranoasă sau GN mezangiocapilară cu depozite de IgG pot fi asociate. Nici o metodă de tratament nu a demonstrat rezultate semnificative.

Glomerulopatia asociată cu preeclampsia

Pacientele cu preeclampsie se prezintă pentru hipertensiune și proteinurie, adesea cu debut rapid, care de obicei dispar după naștere. Afectarea glomerulară din preeclampsie se caracterizează prin inflamație endotelială marcată și obliterarea lumenului capilar. Leziunile renale pot fi ireversibile, la 30% dintre pacienți modificările fiind persistente timp de 6 luni sau mai mult. În cazurile severe, asociate cu necroză corticală, putem întâlni anemie hemolitică microangiopatică. În preeclampsie, dezvoltarea placentară normală, aflată sub reglarea unor factori angiogenici precum factorul de creștere endotelial vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor) și factorii de creștere placentari, nu se produce. Implantarea embrionară este anormală, parțial datorită receptorilor solubili de tirozin-kinază de tip fms (sFlt1), antagonistilor factorului de creștere placentar, și mai ales VEGF, care este supraexprimat în placenta pacientelor cu preeclampsie. Nivelurile circulante înalte ale acestor receptori antagonizează factorii angiopoietici și provoacă disfuncții endoteliale. Producția excesivă de radicali liberi de oxigen în placenta pacientelor cu pre-eclampsie se datorează creșterii activității NADPH oxidazei, cauzată de generarea de anticorpi anti-agonisti ai receptorilor angiotensinei II.

Glomerulonefrita paraneoplazică

O complicație rară a tumorilor maligne, GN paraneoplazică este de obicei diagnosticată greșit ca GN idiopatică. O serie de cancere implică afectare renală:

- ***Timomul sau limfomul Hodgkin:*** polarizarea răspunsului imun către un profil Th2 și posibil producția excesivă de IL-13 duce la dezvoltarea nefropatiei cu leziuni minime, GN mezangiocapilară sau nefropatie membranoasă.
- ***Limfomul cu celule B și leucemia***: acestea pot provoca leziuni prin prezența imunoglobulinei monoclonale, crioglobulinei și, eventual, a infecției cu virusul hepatitei C.
- ***Policitemia vera, trombocitemia esențială sau mielofibroză primară***: trombocitoza severă poate induce GSFS, posibil din cauza nivelurilor crescute ale factorului de creștere derivat din trombocite.
- ***Sindroamele mielodisplazice:*** autoimunitatea provoacă o varietate de glomerulonefrite.
- ***Carcinomul epitelial:*** celulele inflamatorii glomerulare și complexele imune subepiteliale IgG1 și IgG2 sunt prezente de obicei și pot ajuta la diagnosticarea glomerulonefritei membranoase paraneoplazice.

Lecturi suplimentare

Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:359- 375.
Ren S, Wu C, Zhang Y et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail* 2018; 40:306-313.
Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol* 2018; 37:875-884.
Trotter K, Clark MR, Liarski VM. Overview of pathophysiology and treatment of human lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:460- 467.

IMPLICAREA RINICHIULUI ÎN ALTE AFECȚIUNI

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) clasică este o afecțiune sistemică (vezi și p. 465) Dilatarea anevrismală a arterelor medii se manifestă prin hipertensiune, polineuropatie și infarcte ischemice în diverse organe (intestinale, cutanate, miocardice, cerebrale). Anevrismele pot fi puse în evidență prin arteriografie renală. Această afecțiune este mai frecventă în cazul bărbaților și la vârstnici; tipic, pacienții sunt ANCA negativi. PAN se poate asocia cu consumul de droguri si cu hepatita B. Această formă de poliangeită este asociată cu boala cronică de rinichi lent progresivă, fiind de obicei însoțită de hipertensiune severă. Evoluția rapid progresivă este de obicei rară. Tratamentul imunosupresor este mai puțin eficient decât în poliangeita microscopică.

Sclerodermia sistemică

Scleroza sistemică (sclerodermia, SSc; vezi p. 460) este o afecțiune sistemică cronică caracterizată prin fibroză și vasculopatie tegumentară și organică. La pacienții cu SSc celulele dendritice plasmocitoide produc nivele plasmatice crescute de CXCL4, care se asociază cu fibroză tegumentară și pulmonară, precum și cu hipertensiune pulmonară.

Aproximativ 10% dintre pacienții cu SSc dezvoltă crize renale sclerodermiforme, caracterizate prin hipertensiune accelerată, insuficiență renală rapid progresivă și proteinurie. La biopsia renală se constată aspectul „în foițe de ceapă" la nivelul arterelor arcuate și interlobulare, ca urmare a proliferării intimale, a prezenței trombilor de fibrină și a necrozei fibrinoide. Tratamentul de elecție este reprezentat de inhibitorii de enzimă de conversie, care au dus la ameliorarea semnificativă a prognosticului crizei renale sclerodermiforme. Astăzi mortalitatea prin insuficiență renală este rară deși sub 30% dintre pacienți progrează spre boală cronică de rinichi în stadiu final.

Sindromul hemolitic uremic

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este caracterizat de hemoliză intravasculară cu fragmentări ale hematiilor (hemoliză microangiopată), trombocitopenie și leziune acută de rinichi (AKI, acute kidney injury) cauzată de tromboze ale arterelor mici și arteriole (**Fig. 36.25**). Aceste aspecte se pot regăsi și în coagularea intravasculară diseminată, dar testele de coagulare sunt de regulă normale în SHU.

SHU asociat sindromului diareic

SHU asociat sindromului diareic (SHU + D) apare adesea după o boală febrilă, în mod particular gastoenterita asociată cu *E. Coli*, mai precis cu tulpina O157. Aceasta produce verotoxina (sau toxina shiga) cu unitatea patogenică A ce inhibă sinteza proteică și inițiază

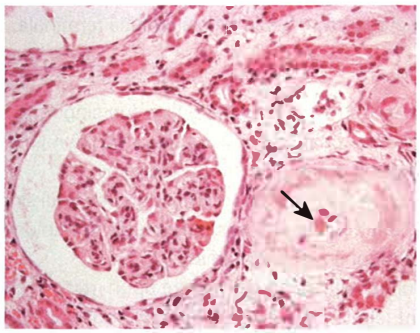


Fig. 36.25 Leziune renală tipică în sindromul hemoliticouremic tipic- microscopie optică. Săgeata indică microtrombi.

distrucția endotelială. Unitățile B facilitează intrarea unității A în celula endotelială prin legarea de receptorul Gb3. Toxinele sunt transportate până la nivelul celulei endoteliale intestinale precum și în interiorul acestora prin intermediul neutrofilelor. Majoritatea pacienților cu acest sindrom își reiau funcția renală dar necesită tratament suportiv, incluzând reechilibrare hidro-electrolitică, antihipertensive, suport nutrițional și dializă. Plasmafereza nu prezintă beneficiu terapeutic. Mortalitatea este de 5% în cursul episodului acut, 5% dezvoltă insuficiență renală terminală, iar 30% dezvoltă afectare renală progresivă cu proteinurie persistentă. Utilizarea antibioticelor și a antidiareicelor crește riscul de SHU precum și a complicațiilor acestuia.

SHU atipic

SHU atipic este o afecțiune mediată de sistemul complementului, de regulă asociată cu o deficiență a factorului complement H (FCH) sau I (FCI). Factorul H este o proteină solubilă produsă la nivel hepatic, care reglează activarea căii alternativă a complementului, respectiv protejează celula gazdă de distrucția mediată de complement. În unele familii cu SHU atipic, se remarcă mutații genetice la nivelul altei proteine reglatoare, CD46 (anterior cunoscută sub denumirea de proteina cofactor membranar MCP, membrane co-factor protein). Această proteină este exprimată puternic în rinichi și previne activarea C3 de la nivel glomerular. Mutația care determină pierderea funcției CD46 duce la activarea complementului si dezvoltarea SHU. Deficitul funcțional al acestor factori poate fi dobândit ca urmare a formării de autoanticorpi, fie ca un fenomen izolat fie ca și parte a unei boli autoimune, de exemplu lupus eritematos sistemic (LES). Mutația ce determină pierderea funcției trombomodulinei (glicoproteina anticoagulanta) este implicată în activarea căii alterne a complementului. Rareori, mutații activatoare (gain-of-function mutations) pot afecta genele responsabile de codificarea căii alternative a componentelor convertazei C3, CFB și C3.

Tratamentul SHU atipic

Tratamentul este dificil, iar hipertensiunea severă și recurențele sunt frecvente. Evoluția bolii este adesea indolentă și progresivă.

- Plasmafereza sau infuzia de plasmă este folosită ca terapie inițială în majoritatea cazurilor, de multe ori până când diagnosticul este cert.
- Activarea C5 este unul dintre pașii critici în în activarea cascadei complementului. ***Eculizumab***, un anticorp monoclonal umanizat anti-C5, a modificat evoluția bolii, atât în episodul acut cât și pentru prevenirea recurențelor (pe rinichi nativi sau transplantați).
- Transplantul hepatic are efect potențial curativ la pacienții cu mutații FCH sau FCI.

Cazurile sporadice de SHU atipic

Aceste cazuri pot fi asociate cu sarcina, LES, sclerodermia, hipertensiunea malignă, cancerul metastatic, infecția HIV, consumul de medicamente incluzând contraceptivele orale, ciclosporina, tacrolimus, agenții chimioterapici (ex. cisplatin, mitomicin C, belomicin) și heparina. Tratamentul este suportiv, fiind necesară eliminarea factorului cauzal, sau specific prin tratarea afecțiunii subiacente. Nu există dovezi pentru utilitatea plasmaferezei sau a infuziei de plasmă în aceste cazuri sporadice, dar este păstrată ca tratament de ultimă opțiune.

Streptococcus pneumoniae produce o enzimă (posibil neuroaminidază) care poate expune un antigen (antigenul Thomsen) prezent la nivelul hematiilor, trombocitelor și la nivel glomerular. Anticorpii produși împotriva antigenului determină o reacție încrucișată antigen-anticorp, ducând la SHU și anemie. Evoluția favorabilă a acestei afecțiuni se datorează conștientizării frecvenței acestei complicații, utilizării precaute de produse transfuzionale (spălate) și evitării administrării de plasmă și plasmaferezei.

SHU asociat cu afecțiuni metabolice

Boala Cobalaminei C este o boală ereditară produsă prin afectarea metabolismului vitaminei B12 care poate cauza SHU și disfuncții multiple de organ la sugari, sau, mai rar la adulți. Este cauzată de mutația genei ce codifică proteina implicată în aciduria metilmalonică și în homocistinuria tip C (*MMACHC*). Deficiența de metilcolabalamină rezultată determină hiperhomocisteinemie, scăderea nivelelor de metionină plasmatică si acidurie metilmalonică.

Metabolismul anormal al cobalaminei C se asociază cu activarea plachetară, generarea de specii reactive de oxigen, disfuncție endotelială, creșterea expresiei factorilor tisulari, activarea coagulării și SHU.

Administrarea parenterală de hidroxicobalamină reprezintă tratamentul principal la sugari.

Purpura trombotică trombocitopenică

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT; vezi p. 374) este caracterizată prin hemoliză microangiopatică, insuficiență renală și afectare neurologică. Afectează în principal adulții tineri. Atunci când se suspicionează fie PTT fie SHU, este necesară evaluarea activității serice a *ADAMTS13*. Activitatea *ADAMTS13* este redusă în PTT, dar normală în SHU și în alte condiții care determină microangiopatii trombotice.

Sindromul antifosfolipidic

În sindromul antifosfolipidic (APS, antiphospholipid syndrome; vezi p. 459), legarea anticorpilor antifosfolipidici (aPL) de beta2-glicoproteina I (β2GPI) induce adeziunea leucocitelor la nivelul celulelor endoteliale și formarea de trombi prin inhibarea sintetazei oxidului nitric endotelial (eNOS).

Caracteristica centrală a sindromului antifosfolipidic este tromboza recurentă (atât arterială cât și venoasă), respectiv avorturile spontane în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Sindromul antifosfolipidic poate fi primar sau secundar în cadrul infecțiilor (HIV, hepatită C) sau a afecțiunilor autoimune (LES). Aproximativ 50% pot avea afectare renală cu proteinurie. Microangiopatia trombotică este o manifestare clinică rară dar specifică. În anumite cazuri se disting leziuni lupus-like (de regulă glomerulonefrită mezangio-capilară). Singurul tratament cunoscut pentru sindromul antifosfolipidic este anticoagularea sistemică. Corticoterapia și plasmafereza sunt rezervate pacienților cu sindrom antifosfolipidic care dezvolta complicații amenințătoare de viață. Tratamentul are o rată de scces variabilă (30–70%).

Mielomul multiplu

Injuria acută de rinichi (AKI) este comună în mielomul multiplu, apărând în 20–30% dintre pacienți în momentul diagnosticului și este în principal datorată efectelor nefrotoxice ale imunoglobulinelor anormale. Este adesea ireversibilă și se poate prezenta sub formă de:

- ***tubulopatie mielomatoasă*** – prezența intratubulară a depozitelor de lanțuri ușoare, cel mai frecvent lanțuri kappa; histologic se prezintă în mod caracteristic sub forma cilindrilor fracturați cu o reacție de celule gigante **(Fig. 36.26)**.
- ***amiloidoză AL*** – depozite de fibrile de amiloid (colorație roșu de Congo pozitivă)
- ***bolii depozitelor de lanțuri ușoare*** – glomeruloscleroză nodulară cu depozite granulare de lanțuri ușoare lambda (colorație roșu de Congo negativă)
- ***infiltratului cu celule plasmocitare*** – de regulă găsit incidental, post-mortem
- ***sindromului Fanconi*** – toxicitate tubulară din cauza lanțurilor ușoare
- ***nefropatiei hipercalcemică*** – resorbție osoasă determinând hipercalcemie
- ***nefropatiei hiperuricemică*** – sindrom de liză tumorală determinând cristalizarea tubulară a acidului uric

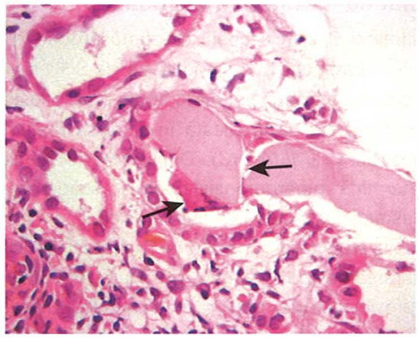


Fig. 36.26 Nefropatia cu cilindrii urinari la un pacient cu mielom multiplu. Microscopia optică indică în mod caracteristic un cilindru fracturat și reacție cu celule gigante (săgeată).

- ***nefropatiei de radiocontrast*** – ca urmare a interacțiunii dintre lanțurile ușoare și radiocontrastul.

Tratamentul mielomului multiplu este cheia spre recuperare (vezi p. 409). În cazul pacienților cu tubulopatie mielomatoasă și injurie acută de rinichi severă, dependenți de dializă, prognosticul este nefavorabil. Chimioterapia cu bortezomib si hemodializa intensivă au rezultate încurajatoare în recăderile de mielom multiplu.

Lecturi suplimentare

Bu F, Zhang Y, Wang K et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:2809–2819.
Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1889–1900.

HIPERTENSIUNEA ŞI RINICHIUL

Hipertensiunea poate fi cauza sau rezultatul afectării renale. Bazându-ne doar pe criterii clinice, deseori este greu de diferențiat între cele două. Investigații de rutină (vezi p. 1134) ar trebui efectuate tuturor pacienților hipertensivi deși, de obicei, evaluarea imagistică nu este necesară.

Mecanismele implicate în reglarea normală a presiunii arteriale și cele implicate în dezvoltarea hipertensiunii arteriale esențiale sunt neclare. Un concept de bază se referă la faptul că reglarea pe termen lung a presiunii arteriale este strâns legată de abilitatea rinichiului de a excreta suficientă sare pentru a menține în limite normale natremia, volumul extracelular și volumul intravascular, la valori tensionale normale. Experimentele de transplant incrucișat sugerează că hipertensiunea este transmisă odată cu rinichiul, întrucât un primitor normotensiv al unui rinichi programat genetic să genereze hipertensiune arterială dezvoltă hipertensiune. Similar, pacienții cu boală renală în stadiu final din cauza hipertensiunii arteriale, devin normotensivi după un transplant de la un donator normotensiv.

Un factor renal care contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale este reprezentat de numărul de nefroni per rinichi („doza de nefroni"). Persoanele cu hipertensiune și funcție renală normală au un număr de nefroni semnificativ mai mic în fiecare rinichi, iar fiecare nefron individual este mărit în dimensiuni datorită hiperfiltrării glomerulare (vezi p. 1359). În rândul populațiilor în care hipertensiunea este mai frecventă (negri și hispanici, atât femei cât și bărbați) se regăsește un volum glomerular mărit (marker surogat pentru reducerea numărului de nefroni).

Este neclar dacă originea reducerii numărului de nefroni este genetică sau are o componentă de mediu. Modificările din viața intrauterină pot duce la o dezvoltare renală redusă (și la un volum renal redus, sugerând număr redus de nefroni) înainte de naștere, greutate mică la naștere și hipertensiune în viața adultă.

Activitatea renala simpatică excesivă poate contribui, de asemenea. Strategiile de denervare simpatică bilaterală au fost foarte eficiente la pacienții cu hipertensiune arterială refractară în studii non-randomizate. Până la această dată, beneficiul simpatectomiei renale bilaterale nu a fost dovedit în trialuri bine controlate.

Hipertensiunea arterială esențială

În hipertensiunea arterială esențială apar ateroscleroza arterelor renale și modificări în vascularizația intrarenală (nefroscleroză). Presiunea arterială este produsul dintre volumul bătaie și rezistența vasculară sistemică (RVS). Complianța arterelor sistemice este, astfel, o componentă critică; arterele rigide (sclerozate) nu pot modula presiunile apărute în sistolă, ceea ce duce la creșterea presiunii arteriale sistolice. În timp apare remodelarea vasculară la nivel renal astfel:

- În vasele mici și în arteriole apare o îngroșare intimală cu duplicarea laminei elastice interne, iar peretele vascular devine hialinizat.
- În vasele mari, reduplicarea laminei interna elastice și proliferarea endotelială produc un aspect de „coajă de ceapă".
- Apare reducerea în dimensiuni a rinichilor; aceasta poate fi asimetrică dacă o arteră renală este mai afectată decât cealaltă.
- Proporția de glomeruli sclerotici (cicatriciali) este crescută comparativ cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă.

Funcția renală se deteriorează în urma acestor schimbări, însă evoluția către boală cronică de rinichi (BCR) stadiu final este destul de rară în rândul populației albe (1 :10.000). Contrar, în rândul populației negre cu descendență africană, hipertensiunea arterială evoluează mult mai des cu BCR, cu o incidență a bolii renale în stadiul final de 4 ori mai mare decât în rândul populației albe. Această diferență de incidență a bolii renale hipertensive poate fi datorată supraestimării diagnosticului clinic, a unei incidențe crescute a hipertensiunii (de obicei sensibilă la sare), a unui număr redus de nefroni și a unei frecvențe mai mari de alele susceptibile la boala renală în stadiu final în genomul populației (vest) africane comparativ cu cel al populației albe.

Un studiu asupra genomului uman a decelat asocieri statistice mai puternice între 2 variante independente ale genei apolipoproteinei A1 (*APOL1*) și nefropatia nondiabetică la afro-americanii cu boală renală stadiu final secundară hipertensiunii arteriale. Aceste variante genetice cu risc de boală cronică de rinichi au apărut probabil ca urmare a selecției pozitive a avantajelor evolutive pe care le-au conferit aceste variante de *APOL1* împotriva infecției cu tripanosoma și împotriva bolii somnului african. Aceste observații aduc dovezi, la fel ca în anemia falciformă, că selecția naturală poate proteja împotriva unei boli dar permite alteia să se dezvolte.

În faza accelerată sau malignă a hipertensiunii:

- Apare necroza arteriolară fibrinoidă, probabil în urma infiltrării plasmei în media vasului datorită fisurării intimei. Se dezvoltă în special la nivelul arteriolelor aferente glomerulare.
- Depozitele de fibrină în vasele mici se asociază des cu trombocitopenie și fragmentare eritrocitară în frotiul periferic (anemie hemolitică microangiopatică).

Se întâlnește hematurie microscopică, proteinurie (de obicei modestă – 1–3 g/24 ore) și BCR progresivă. Daca boala nu este tratată, mai puțin de 10% dintre pacienți supraviețuiesc la 2 ani.

Tratament

Tratamentul hipertensiunii este descris la pagina 1140. Dacă tratamentul se inițiază înainte să se dezvolte boala cronică de rinichi, prognosticul

renal este bun în ciuda unei scăderi inițiale a eRFG, secundară mecanismelor hemodinamice. Stabilizarea sau îmbunătățirea funcției renale însoțită de vindecarea leziunilor vasculare arteriolare intrarenale și rezoluția microangiopatiei hemolitice au loc în urma unui tratament eficient al perioadei maligne a hipertensiunii.

Hipertensiunea renală

Hipertensiunea complică frecvent afecțiuni renale bilaterale precum: glomerulonefrita cronică, nefropatia bilaterală de reflux, boala polichistică și nefropatia analgetică. Două mecanisme principale sunt responsabile:

- activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
- retenția hidro-salină în contextul reducerii excreției renale, ducând la creșterea volumului sanguin și respectiv a tensiunii arteriale.

Pe măsură ce BCR progresează, excesul de sare și apă contribuie și mai mult la creșterea presiunii arteriale.

Hipertensiunea apare mai devreme, e mai comună și tinde să devină mai severă în rândul pacienților cu glomerulonefrită (GN) comparativ cu cei cu afecțiuni tubulo-interstițiale precum nefropatia de reflux sau cea analgetică.

Tratamentul este descris la pagina 1140. Controlul atent al presiunii arteriale poate preveni apariția de noi modificări vasculare sau parenchimatoase, încetinind astfel degradarea renală. Există dovezi că IECA oferă protecție renală adițională asupra controlului tensional comparativ cu alți agenți. Într-un studiu efectuat în rândul afro-americanilor cu hipertensiune, un control tensional intensiv (130/78 mmHg) nu a fost superior unui control standard (141/86 mmHg) în prevenirea bolii renale în stadiu final. Totuși, în același studiu, pacienții cu proteinurie au avut beneficii mai mari în urma controlului tensional intensiv. Prezența alelelor de risc al *APOL1* a fost asociată cu declin rapid al RFG indiferent de controlul tensional sau de nivelul proteinuriei de bază.

Boala renovasculară

Ischemia renală sau scăderea presiunii de perfuzie în arteriolele aferente glomerulare duc la o producție și eliberare crescută de renină din aparatul juxtaglomerular (vezi p. 143). Aceasta, în schimb, duce la o creștere a angiotensinei II, un vasoconstrictor potent, care de asemenea induce secreție de aldosteron, stimulează setea și duce la hipertrofia musculaturii netede și fibroză renală.

În stenoza de arteră renală, îngustarea arterei renale duce la o scădere a presiunii de perfuzie renală distal de stenoză; în fiecare rinichi afectat se eliberează angiotensina și crește reabsorbția locală de apă și sare. Urina din rinichiul ischemiat este mai concentrată, cu o concentrație a sodiului mai mică decât cea din rinichiul neafectat. RFG este scazută în rinichiul ischemiat.

Îngustarea arterelor renale (stenoza de arteră renală) este cauzată de una dintre următoarele 2 patologii: ***boala aterosclerotică renovasculară sau displazia fibromusculară***.

Boala aterosclerotică renovasculară

Boala aterosclerotică renovasculară (BARV) reprezintă o cauză comună a hipertensiunii arteriale și a BCR-ului secundar nefropatiei ischemice. Incidența sa crește odată cu vârsta:

- 5% la cei sub 60 de ani
- 16% la cei peste 60 de ani.

De cele mai multe ori, leziunea aterosclerotică se află ostial (până la 1 cm de originea arterei renale) și se asociază uzual cu boala aterosclerotică vasculară simptomatică în altă parte. Pacienții cu boală vasculară periferică (39%), boală coronariană (10–29%), insuficiență cardiacă congestivă (34%) și anevrism de aortă (38%) au risc crescut de dezvoltare a stenozei semnificative de arteră renală.

Mulți pacienți sunt asimptomatici și sunt descoperiți incidental în urma unor investigații pentru altă patologie. Experiența aortografiilor efectuate in SUA arată că 11% din pacienții asimptomatici au stenoză semnificativă unilaterală de arteră renală, iar 4% au stenoză bilaterală. BARV duce la hipertensiune arterială (prezentă la 50%), retenție hidrosalină (edeme gambiere și edem pulmonar acut cu debut rapid, sever), proteinurie (de obicei de rang subnefrotic) și o scădere a RFG. Poststenotic, rinichii afectați dezvoltă modificări histologice cu scleroză vasculară, atrofie tubulară, fibroză interstițială cu infiltrat inflamator celular, glomeruli atubulari, emboli de colesterol si modificări de glomeruloscleroză focală și segmentală secundară. Aceste modificări sunt deseori descrise ca „nefropatie ischemică". Rinichiul afectat scade în volum pe măsură ce fibroza înlocuiește tesutul normal și este mai mic la măsurătorile ecografice. Aceste modificări morfologice sunt responsabile de scăderea asociată a ratei de filtrare glomerulare; stenoza de arteră renală însăși generează hipertensiune.

Boala renovasculară trebuie luată în considerare în următoarele situații:

- pacienți cu hipertensiune arterială și/sau BCR cu suflu abdominal perceptibil
- pacienți cu asimetrie renală, cu precădere acolo unde ecografia relevă o diferență între rinichi >1,5 cm
- edem pulmonar acut cu debut rapid, sever, recurent fără boală cardio-pulmonară
- BCR progresivă la pacienții cu ateroscleroză generalizată dovedită.

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt de a preveni declinul funcției renale și de a împiedica supraîncarcarea cu apă și sare. Cauza principală de deces a pacienților cu BARV va fi cea cardiovasculară și în acest sens ar trebui evaluați toți factorii de risc cardio-vasculari modificabili. Tuturor pacienților cu BARV ar trebui să li se prescrie o combinație de aspirină, statină și control tensional optimal ca și metodă profilactică împotriva progresiei aterosclerozei. Hipertensiunea arterială ar trebui să fie controlată, de preferat cu IECA. Acesta este un paradox al BARV: angiotensina generează evenimente cardio-vasculare și renale deci, IECA reprezintă terapia medicală optimă. Totuși, deoarece IECA generează o scădere a perfuziei renale distal de stenoză (deseori semnificativă) putând genera IRA în rândul pacienților cu BARV bilaterală.

Stenoza de arteră renală poate progresa de asemenea către ocluzie, în special în rândul pacienților cu stenoză >75%, acest lucru fiind dovedit de către angiografiile seriate. Revascularizația reprezintă un tratament definitiv al leziunilor stenotice în BARV:

- ***Opțiunile intervenționale în stenoza de arteră renală*** cuprind angioplastia transluminală cu dilatare a regiunii stenozate, inserția de stent la nivelul stenozei (uneori este singura opțiune endoscopică atunci când stenoza se află aproape de originea arterei renale din aortă, făcând angioplastia dificilă din punct de vedere tehnic, sau chiar imposibilă), reconstrucție vasculară sau nefrectomie.
- ***Indicațiile de revascularizare*** sunt stenoza vasculară >75% și prezența edemelor pulmonare acute severe recurente, hipertensiunea rezistentă la tratament, BARV afectând rinichi unic funcțional la un pacient cu insuficiență cardiacă care necesită IECA, BCR progresivă inexplicabilă și insuficiența renală cu necesitatea inițierii dializei.

În mai multe trialuri clinice stentarea stenozei de arteră renală nu a oferit beneficii semnificative în prevenția evenimentelor clinice (cardiovasculare, progresia BCR sau necesitatea terapiei de supleere extrarenala

(RRT, renal replacement therapy) când s-a adăugat terapiei medicamentoase complexe, multifactoriale, la pacienții cu stenoză de arteră renală aterosclerotică și hipertensiune sau BCR. Până la 30% dintre intervențiile pe artera renală se complică cu ateroembolism care poate duce la degradare suplimentară a funcției renale.

Prognostic

Mortalitatea este ridicată datorită comorbidităților asociate, iar pacienții cu BARV prezintă disfuncție endotelială generalizată. Pacienții cu boală renală în stadiu final și BARV au o mortalitate mai mare decât cei cu alte cauze de ESKD. Supraviețuirea este de 18% la 5 ani în rândul acestor pacienți, ca urmare a BARV.

Displazia fibromusculară a arterei renale

Displazia fibromusculară (DFM) este în general asimptomatică, fiind mai frecventă în rândul femeilor tinere, hipertensive. Este mult mai rar întâlnită decât BARV. DFM afectează mai multe teritorii arteriale, inclusiv carotida și arterele coronare. Funcția renală este de obicei normală.

Angio-RM-ul cu gadolinium relevă aspect caracteristic de „șirag de mărgele" la nivelul mediei arterei renale, spre deosebire de afectarea ostială întâlnită în BARV.

Angioplastia (uneori urmată de stentare) sau, rareori, intervenția chirurgicală reprezintă metode posibile de tratament. Într-un studiu în care au fost incluși peste 2.000 de pacienți (succesul terapeutic fiind definit ca valori alte tensiunii arteriale <140/90 mmHg, fără medicație) acestea au demonstrat rate de succes de 36%, respectiv 54%, iar influența asupra tensiunii arteriale a fost intens corelată cu vârsta. Complicațiile procedurale au fost frecvente: 12% după angioplastie și 17% după intervenția chirurgicală. Tratamentul medicamentos antihipertensiv actual este foarte eficient la acești pacienți, angioplastia nefiind astfel efectuată de rutină.

Screening-ul bolii renovasculare

- ***Investigațiile de medicină nucleară*** (vezi p. 1351) pot demonstra perfuzia renală scăzută la nivelul rinichiului afectat. În stenoza unilaterală de arteră renală apare o scădere disproporționată în preluarea izotopului de către rinichiul afectat după administrarea de captopril. Un rezultat complet normal face improbabilă boala renovasculară.
- ***Ecografia Doppler*** are sensibilitate bună dar este operator-dependentă și consumatoare de timp. Velocitățile crescute la nivelul arterei renale decelate Doppler pot înseamna o diferență presională crescută la nivelul stenozei. Ecografia Doppler descrie rezistența vasculară intrarenală care poate fi un factor predictor al succesului procedurilor de revascularizare. Un indice de rezistivitate >80 prezice un răspuns slab postintervențional.
- ***Angio-RM-ul*** poate fi folosit pentru vizualizarea arterelor renale și există o corelație foarte bună, dar nu perfectă, între rezultatele angio-RM-ului și cele ale arteriografiei.
- ***CT-ul*** permite evaluarea imagistică noninvazivă a arterelor renale. Este mult mai ieftin decât angio-RM-ul însă expune pacientul la radiații ionizante și substanță de contrast și este mai puțin exact decât angio-RM-ul.
- ***Arteriografia renală*** (vezi p. 1351) este folosită pentru confirmarea diagnosticului de boală arterială renală. De asemenea permite intervenția terapeutică atunci când ea se impune.

Lecturi suplimentare

Chang AR, Lóser M, Malhotra R et al. Blood pressure goals in patients with chronic kidney disease: a review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:161–169.

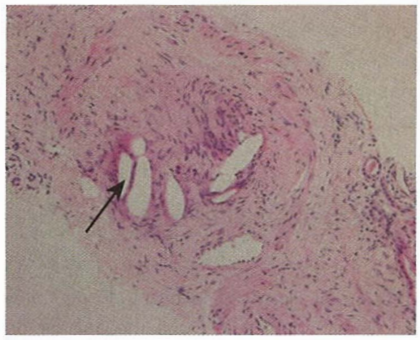


Fig. 36.27 Emboli renali cu colesterol cu aspect tipic de fisuri biconvexe (săgeată).

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al and CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370:13–22.
Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT et al; SPRINT Research Group. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:21–30.
Parsa A, Kao WH, Xie D et al. and AASK Study Investigators; CRIC Study Investigators. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369:2183–2196.

ALTE BOLI VASCULARE RENALE

Ocluzia de arteră renală

Ocluzia de arteră renală poate fi cauzată de tromboză in situ, de obicei la nivelul unui vas cu leziuni extensive aterosclerotice sau, mult mai des, în urma emboliei secundare, precum în cazul fibrilației atriale. Ambele situații conduc la infarcte renale, fie a unei regiuni din rinichi, fie a întregului rinichi. Ocluzia unei ramuri arteriale mici poate fi asimptomatică, însă ocluzia unei ramuri mai mari generează durere in flanc, hematurie macroscopică și diferite grade de BCR. Tromboliza intraarterială poate fi efectuată, cu rezultate variabile.

Embolia cu colesterol (boala renală ateroembolică)

Plăcile ateromatoase ulcerate pot genera fragmente bogate în colesterol care ajung în rinichi din aortă sau din arterele renale, în special după cateterizarea aortei abdominale sau după tentative de angioplastie de artere renale. Anticoagulantele și agenții trombolitici pot precipita de asemenea embolia non-traumatică cu colesterol. Insuficiența renală secundară emboliei cu colesterol poate fi acută sau lent progresivă. Tabloul clinic cuprinde febră, eozinofilie, durere abdominală și lombară și evidențierea emboliei în altă locație, precum la nivelul retinei sau degetelor. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie renală (**Fig. 36.27**). Se întâlnește mai des la bărbați, la vârstnici (>70 ani) și la pacienții cu boala cardio-vasculară. În peste 80% din cazuri funcția renală bazală este anormală. Boala renală ateroembolică apare spontan în 25% din cazuri. Mortalitatea la 2 ani este de 30% și un procent asemănător dintre pacienți dezvoltă BCR. Comorbiditățile asociate – funcție renală depreciată, prezența diabetului zaharat, insuficiența cardiacă, prezentarea acută/subacută și implicarea tractului gastrointestinal – sunt factori de prognostic negativ. Riscul de dializă și de deces sunt mai mici cu 50% în rândul celor aflați sub tratament cu statină.

Tromboza de venă renală

Debutează de obicei insidios, la pacienții cu sindrom nefrotic, carcinom renal și în trombofilia (vezi p. 1011) cu risc crescut de tromboză venoasă. Terapia anticoagulantă este indicată.

Cadranul 36.17 Tipul și frecvența calculilor renali în Marea Britanie

Tipul de calcul	Procentul calculilor
Oxalat de calciu, de obicei cu fosfat de calciu	65
Fosfat de calciu singur	15
Fosfat amoniaco-magnezian (struvit)	10–15
Acid uric	3–5
Cistină	1–2

LITIAZA RENALĂ ȘI NEFROCALCINOZA

Litiaza renală și vezicală

Nefrolitiaza sau calculii renali afectează de obicei tractul urinar superior. Este foarte frecventă la nivel global, riscul de a dezvolta litiază în cursul vieții fiind de aproximativ 10%.

Majoritatea calculilor sunt compuși din oxalat de calciu și fosfat; aceștia sunt mai frecvenți la bărbați (**Cadranul 36.17**). Calculii micști, infecțioși, sunt aproximativ 15% din totalul calculilor și se întâlnesc de două ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Raportul bărbați/femei al litiazei renale per ansamblu este 2:1.

Boala litiazică este frecvent recurentă și peste 50% dintre pacienți vor prezenta recurența litiazei în următorii 10 ani de la primul episod. Riscul de recurență al bolii crește dacă există o anomalie structurală sau metabolică predispozantă pentru formarea calculilor și care nu este modificată prin tratament. Nefrolitiaza nu este o condiție benignă; studii observaționale au arătat o asociere cu riscul crescut de ESKD, boală osoasă, hipertensiune arterială și infarct miocardic.

Etiologie

Calculii se formează deoarece concentrația solutului depășește saturația, de regulă în contextul existenței unui factor inițiator (trigger) sau a unui nidus în jurul căruia substanțele suprasaturate se cristalizează. Inhibitorii formării de cristale previn formarea calculilor în urina normală, în ciuda concentrațiilor crescute peste nivelul maxim de solubilitate în apă al substanțelor formatoare de calculi. Factorii predispozanți pentru formarea de calculi la așa-numiții „producători idiopatici de calculi", sunt:

- ***Compoziția chimică a urinii***, care favorizează cristalizarea calculilor.
- ***O urină concentrată*** ca rezultat al deshidratării (în special la cei care traiesc sau muncesc în mediu sau climat călduros).
- ***Deficitul inhibitorilor care previn cristalizarea*** în urina normală. Acești inhibitori includ: magneziu anorganic, pirofosfat și citrat. Inhibitorii organici includ: glicozaminoglicani și nefrocalcina (o proteină acidă de origine tubulară). Proteina Tamm–Horsfall pare a avea un rol dual, atât în inhibarea cât și în promovarea formării calculilor; de obicei inhibă cristalizarea oxalatului urinar, dar în forma sub-sialilată promovează formarea de calculi.

Factorii de risc pentru formarea de calculi cunoscuți până acum sunt în **Cadranul 36.18**.

Calculii pot fi unici sau multipli și foarte variabili în dimensiuni, de la foarte mici, asemănători particulelor de nisip, până la calculi coraliformi sau concrețiuni calcare foarte mari în vezica urinară. Calculii pot fi localizați în parenchimul renal sau în interiorul sistemului colector. Calculii produc frecvent obstrucție, care duce la hidronefroză; o combinație de obstrucție peste care se suprapune infecție produce adesea distrucție renală durabilă.

Cadranul 36.18 Cauzele litiazei renale

- Deshidratare
- Hipercalcemie
- Hipercalciurie
- Hiperoxalurie
- Hiperuricemie și hiperuricozurie
- Infecții
- Cistinurie
- Boli renale primare (rinichi polichistic, boală chistică medulară renală, acidoză renală tubulară)
- Medicamente (vezi text)

Hipercalcemia

Dacă RFG este normală, hipercalcemia produce invariabil hipercalciurie. Cauzele obișnuite de hipercalcemie sistemică ce induce formare de calculi sunt:

- hiperparatiroidism primar (vezi p. 644)
- ingestia de vitamină D
- sarcoidoza.

Hipercalciuria

Aceasta este de departe principala anomalie metabolică detectată la formatorii de calculi. Aproximativ 8% dintre bărbați excretă mai mult de 7,5 mmol de calciu pe zi. Formarea de calculi de calciu este mai frecventă la acest grup, deși valorile limită sunt complet arbitrare. La femei, o excreție urinară de calciu mai mare de 6,25 mmol/L/24 ore duce la creșterea probabilității de formare a calculilor.

Aproximativ 90% din calciul ionizat filtrat de rinichi este reabsorbit în tubi, sub controlul PTH. Cauzele hipercalciuriei sunt:

- hipercalcemia
- dieta cu mult calciu
- reabsorbția excesivă de calciudin schelet (ex. în imobilizarea prelungită sau în imponderabilitate)
- hipercalciuria idiopatică.

Hipercalciuria idiopatică este un factor de risc comun pentru formarea de calculi și poate fi explicat prin transport accelerat de calciu secundar absorbției intestinale și excreție crescută de Ca prin urină.

Hiperoxaluria

Există două defecte congenitale ale metabolismului glioxilatului care determină biosinteza crescută a oxalatului endogen, defecte care sunt moștenite autozomal recesiv:

- ***tipul 1:*** deficiența de alanin-glioxilat aminotransferază
- ***tipul 2:*** deficiența de glioxilat reductază hidroxipiruvat reductază.

În ambele tipuri apare formarea de calculi de oxalat de calciu. Prognosticul este slab deoarece depunerea masivă de cristale de oxalat de calciu în rinichi duce la apariția BCR în adolescență sau a doua decadă de viață. Defectul metabolic este vindecat prin transplant hepatic reușit.

Cauze mai frecvente ale hiperoxaluriei sunt:

- ingestia crescută de alimente bogate în oxalați (spanac, rubarbă, ceai)
- restricția calciului din dietă, cu creșterea compensatorie a absorbției de oxalat
- boli gastrointestinale (ex. boala Crohn), de obicei cu rezecție intestinală, asociată cu creșterea absorbției de oxalat din colon.

Deshidratarea secundară pierderii de fluide prin intestin joacă un rol important în formarea de calculi.

Hiperuricemia și hiperuricozuria

Calculii de acid uric reprezintă 3–5% din totalul calculilor din Marea Britanie, dar în Israel proporția ajunge până la 40%. Acidul uric este produsul final al metabolismului purinelor. Hiperuricemia (vezi p. 452) poate apărea ca defect primar în guta idiopatică sau ca o consecință

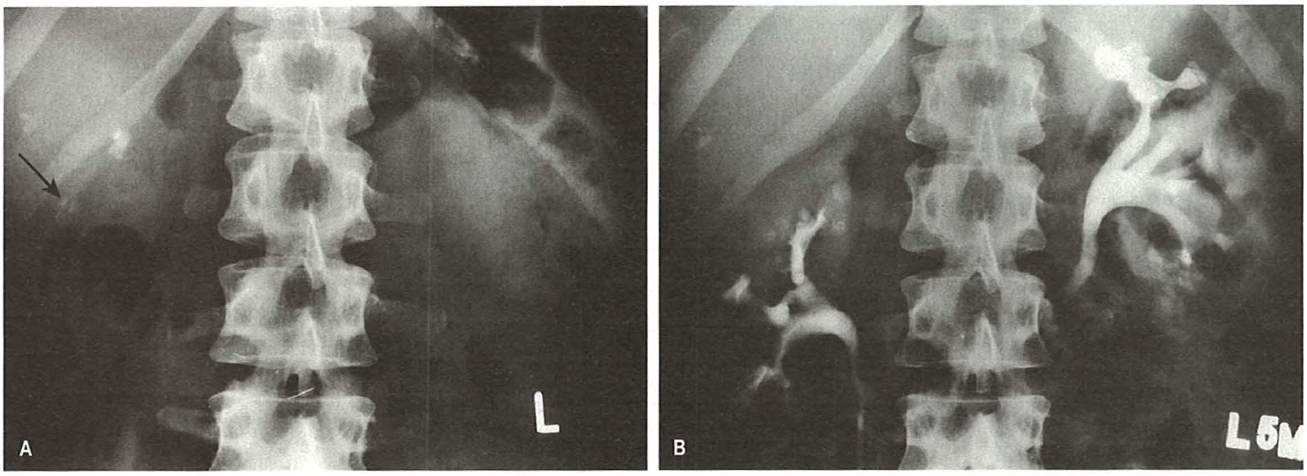


Fig. 36.28 Rinichiul spongios medular. (A) Radiografie arătând calcificări punctiforme în aria renală (săgeată). (B) După administrarea de contrast calcificarea se dovedește a fi un mic calcul în zona papilară.

secundară a unui turnover celular crescut, de exemplu în bolile mieloproliferative. În aceste condiții apare excreția crescută de acid uric care va determina formarea de calculi la unii dintre pacienți. Unii pacienți formatori de calculi de acid uric au hiperuricozurie (>4 mmol/24 ore pe o dietă scăzută în purine), fără hiperuricemie.

Deshidratarea izolată poate duce de asemenea la formarea de calculi de acid uric. Pacienții cu ileostomii au un risc particular atât din cauza deshidratării cât și datorită faptului că pierderea de bicarbonat prin secrețiile gastrointestinale determină producerea unei urini acide (acidul uric este mai solubil într-un mediu alcalin decât într-unul acid).

Unii pacienți cu calculi de calciu au concomitent și hiperuricemie și/sau hiperuricozurie; se consideră că sărurile de calciu precipită pe un nidus inițial de acid uric la acești pacienți.

Infecțiile de tract urinar

Calculii micști infecțioși sunt formați din fosfat amoniaco-magnezian împreună cu cantități variabile de calciu. Acești calculi de struvit sunt de obicei foarte mari, formând un mulaj după sistemul colector (calculi coraliformi). Acești calculi sunt de obicei secundari infecțiilor urinare cu microorganisme de tipul *Proteus mirabilis* care hidrolizează ureea, cu formarea bazei puternice hidroxid de amoniu. Disponibilitatea ionilor de amoniu și a urinii alcaline favorizează formarea acestor calculi. O producție crescută de mucoproteine în infecții creează o matrice organică pe care se pot forma calculii.

Cistinuria

Cistinuria duce la formarea de calculi de cistină (aprox. 1–2% din totalitatea calculilor).

Boli renale primare

- ***Boala polichistică renală*** (vezi p. 1405) are o prevalență crescută a calculilor renali.
- ***Rinichiul spongios medular*** implică dilatarea ducturilor colectoare, ceea ce duce la stază urinară si calcificări (Fig. 36.28). Aproximativ 20% dintre acești pacienți au hipercalciurie și o proporție asemănătoare are un defect de acidifiere tubulară renală.
- ***Acidoza tubulară renală***, fie congenitală fie dobândită este asociată cu nefrocalcinoză și formarea de calculi renali. Urina persistent alcalină și reducerea excreției urinare de citrat duce la formarea de calculi, deoarece calciul și citratul formează un complex solubil în urină.

Cadranul 36.19 Tablou clinic în litiaza de tract urinar

- Asimptomatic
- Durere: colica renală
- Hematurie
- Infecție de tract urinar
- Obstrucția tractului urinar

Medicamente

Unele medicamente promovează formarea calculilor de calciu (ex. diureticele de ansă, antiacidele, glucocorticoizii, teofilina, vitaminele D și C, acetazolamida); unele favorizează calculii de acid uric (ex. tiazidele, salicilații); iar unele precipită în calculi (ex. indinavir, triamteren, sulfadiazina).

Tablou clinic

Majoritatea pacienților cu litiază renală sunt asimptomatici.

- Durerea este cel mai frecvent simptom și poate fi intensă sau atenuată, constantă, intermitentă sau colicativă (**Cadranul 36.19**).
- Dacă există obstrucție a tractului urinar, lichidele sau diureticele (inclusiv alcoolul) agravează durerea odată cu creșterea fluxului peristaltic.
- Exercițiul fizic poate produce mobilizarea calculilor accentuând durerea și, ocazional, provocând hematurie.
- Colica ureterală apare atunci când un calcul pătrunde în ureter și produce obstrucție sau spasm în timpul pasajului prin ureter. Clasic, durerea iradiază din flanc spre fosa iliacă, testicule sau labii (pe teritoriul de distribuție al rădăcinii nervoase L1). Pot apărea paloare, transpirații și vărsături iar pacientul este agitat, căutand poziții antalgice. Deseori apare și hematurie. Netratată, durerea din colica ureterală cedează în mod tipic după câteva ore.

Când sunt prezente concomitent obstrucția de tract urinar și infecția, tabloul clinic este dominat de simptomele unei pielonefrite acute sau ale unei septicemii cu germeni Gram-negativi.

Papilele calcificate pot fi confundate cu calculii obișnuiți, caz în care trebuie căutate cauze de necroză papilară, de exemplu abuz de analgezice (vezi p. 1386).

Litiaza vezicii urinare

Litiaza vezicii urinare (**Cadranul 36.20**) este de obicei asociată cu bacteriurie și se manifestă prin polakiurie, disurie și hematurie; durerea

severă la baza penisului sau la nivelul perineului apare dacă este prezentă inflamația trigonului vezical.

Un calcul la nivelul colului vezical sau o obstrucție a uretrei poate împiedica golirea vezicii cauzând anurie și distensie dureroasă a vezicii.

Investigații

- ***Bandeletele de urină:*** sunt folosite pentru prezența hematiilor, proteinelor și glucozei.
- ***Analiza chimică*** a calculilor eliminați.
- Analiza unei ***mostre de urină din jetul de mijloc*** trebuie facută prin microscopie (cristale) și cultură (urocultură).
- Determinarea serică a ***ureei, creatininei (eRFG), electroliților și a calciului.***
- ***Ecografia renală*** pune în evidență calculii renali și dilatarea sistemului pielocaliceal, dar calculii ureterali nu sunt întotdeauna evidențiabili.
- ***Tomografia computerizată a rinichilor, ureterelor și a vezicii (Uro-CT)*** este cel mai bun test diagnostic disponibil și are o sensibilitate de >95%. Implică folosirea radiațiilor, de aceea în cazul pacienților tineri majoritatea medicilor efectuează ecografiaca primă investigație.

Un CT normal exclude litiaza ca și cauză a durereii lombare. Aspectul URO-CT la un pacient cu obstrucție acută ureterală stângă este prezentat în **Fig 36.29**.

Calculii de acid uric pur sunt radiotransparenți și apar ca un defect de umplere după administrarea de substanță de contrast în cazul efectuării urografiei de excreție. Calculii de acid uric se vizualizează cu ușurință la CT (**Fig. 36.30**). Calculii micști infecțioși în care predomină matricea organică sunt ușor radio-opaci.

Tratamentul litiazei renale

Colica renala este dureroasă. Analgezia cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) de tipul diclofenac 75 mg intramuscular este comparabilă cu cea cu opioizi de tipul diamorfinei sau petidinei. Calculii mai mici de 0,5 cm diametru sunt eliminați spontan de obicei, în special dacă se menține o hidratare optimă (aport optim de peste 2,5 L). Alfa-blocantele (ex. tamsulosin) au fost folosite pentru a stimula eliminarea calculilor ureterali distali cu dimensiune mai mică de 6 mm (receptorii alfa sunt prezenți predominant în ureterul distal și detrusor), dar într-un trial randomizat controlat nu s-a demonstrat beneficiul utilizării acestora.

Calculii mai mari de 1 cm necesită de regulă intervenție urologică sau radiologică pentru a fi eliminați. Litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL, extracorporeal shock-wave lithotripsy) va fragmenta majoritatea calculilor, care apoi se vor elimina spontan pe cale naturală. Ureteroscopia cu un laser YAG poate fi folosită pentru calculi mai mari. Se mai poate utiliza nefrolitotomia percutană. Chirurgica deschisă este rareori necesară.

? Cadranul 36.20 Calculii vezicali

Apar atunci când se întâlnesc concomitent staza, infecția și un nidus pentru formarea litiazei:

- Obstrucția eliminării vezicale a urinii (ex. stricturi uretrale, vezica neurogenă, obstrucție prostatică)
- Prezența unui corp străin (ex. catetere, suturi neresorbabile)

Investigarea cauzei formării de calculi

La un pacient vârstnic care are un singur episod de litiază, cu un singur calcul se recomandă investigatii limitate. Pacienții tineri și cei cu litiază recurentă necesită investigații detaliate.

- Imagistica rinichilor exclude anomaliile structurale ale tractului urinar.
- Urocultura exclude bacteriuria semnificativă.
- Analiza chimică a calculului se efectuează la fiecare calcul eliminat (necesară în diagnosticul cistinuriei sau al litiazei urice).
- Calciul seric pentru a evalua hipercalcemia (vezi p. 1375).
- Nivelul acidului uric seric este deseori, dar nu întotdeauna, crescut în cazul formatorilor de litiază urică.
- Un test de screening pentru cistinurie trebuie facut prin adăugarea nitroprusiatului de sodiu la o probă de urină spontană, neacidifiată; culoarea mov a urinii după adăugarea reactivului indică prezenta cistinuriei. Cromatografia urinară este necesară pentru defini diagnosticul precis.
- Dozarea urinară de calciu, oxalat și acid uric trebuie făcută din două urini consecutive, colectate în 24h. După ce se extrag eșantioane pentru dozarea acidului uric, urina este acidifiată pentru a preveni cristalizarea sărurilor de calciu pe pereții containerului, ceea ce ar da un rezultat fals scăzut al nivelului de calciu si oxalați.
- Bicarbonatul plasmatic este scăzut în acidoza tubulară renală. Depistarea unui pH urinar care nu scade sub 5,5 în condițiile acidozei metabolice prezente este sugestivă pentru acest diagnostic (vezi p. 199).

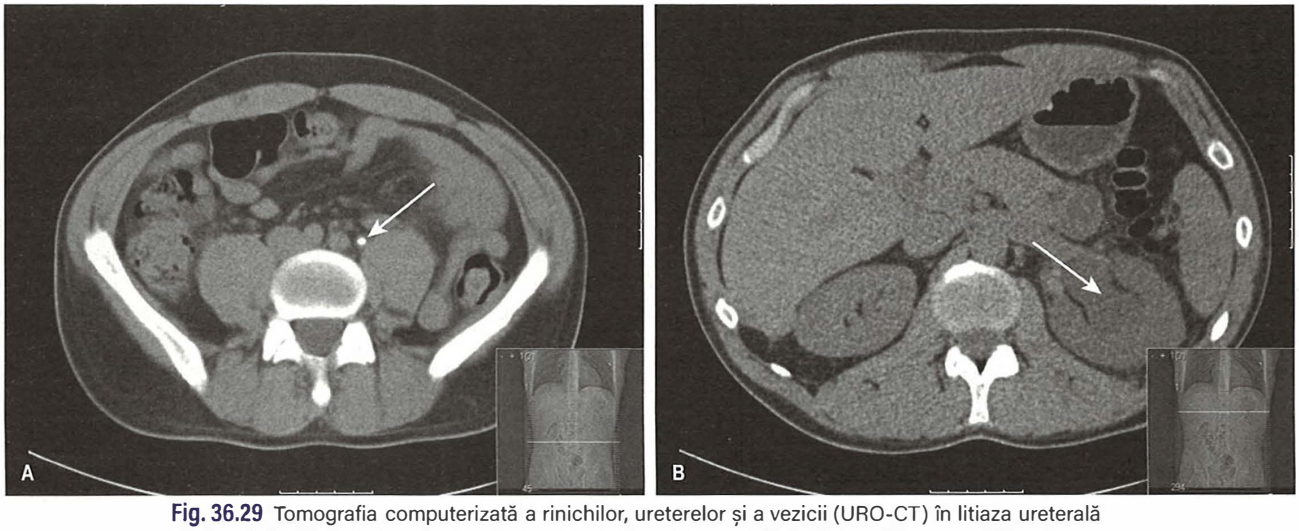


Fig. 36.29 Tomografia computerizată a rinichilor, ureterelor și a vezicii (URO-CT) în litiaza ureterală obstructivă. (A) Calcul ureteral stâng (săgeată). (B) Pelvis renal dilatat (săgeată) proximal litiazei ureterale în A.

Fig. 36.30 Examinare CT ce prezintă un calcul de acid uric. Calculul apare ca și o leziune strălucitoare în rinichiul stâng (săgeată).

Prevenția litiazei recurente

- Toți pacienții producători de calculi idiopatici, la care nu s-au depistat anomalii metabolice, trebuie să mențină un aport crescut de fluide de-a lungul zilei și a nopții pentru a asigura un volum zilnic al diurezei de 2–2,5 L. Acest volum reduce saturarea soluților în urină.
- În cazul hipercalciuriei idiopatice restricția calciului din dietă nu este recomandată, deoarece restricția duce la hiperabsorbție de oxalați. Trebuie evitate alimentele bogate in oxalați (nuci, spanac, ciocolată, rubarbă). Pacienții care trăiesc într-o regiune cu apa dură pot beneficia de pe urma consumului de apă dedurizată.
- Aportul de sare ar trebui limitat la 50 mmol/zi (excreția de calciu crește cu 0,6 mmol/zi la fiecare 100 mmol Na eliminat în urină).
- Dacă persistă formarea de calculi prin hipercalciurie, un diuretic tiazidic (ex. bendroflumetiazida 2,5 mg sau 5 mg în fiecare dimineață) reduce eliminarea urinară de calciu. Acest efect indirect se datorează contracției ușoare a volemiei care produce reabsorbția crescută a calciului în tubul renal proximal.
- Scăderea aportului de proteine animale la 50 g/zi este recomandată.
- Când este vorba de recurența calculilor micști infecțioși se recomandă antibioterapie profilactică, doze reduse, timp îndelungat pentru a preveni bacteriuria.
- Calculii de acid uric pot fi preveniți prin administrarea a la long de alopurinol sau febuxostat pentru a menține acidul uric seric și cel urinar în limite normale. Acidul uric este mai solubil la pH alcalin, motiv pentru care administrarea, timp îndelungat, a suplimentelor de bicarbonat de sodiu oral pentru a menține o urină alcalină este o alternativă pentru pacienții care nu pot lua alopurinol (vezi p. 1387). Totuși, alcalinizarea urinii facilitează precipitarea de oxalat de calciu și fosfați.

Calculii de cistină pot fi preveniți și se pot dizolva lent prin consumul unei cantități mari de fluide. Pentru a se obține acest efect este necesar consumul a cel puțin 5 L de apă în 24 ore. Pacienții trebuie să se trezească de două ori în timpul nopții pentru a consuma minim 500 mL de apă. Este de așteptat că majoritatea pacienților nu sunt complianți la un asemenea regim lichidian. Alacalinizarea la un pH de 7 necesită doze mari de citrat de potasiu sau de bicarbonat. O opțiune alternativă este utilizarea a la long a agentului chelator penicilamină; aceasta induce conversia cistinei într-un produs mult mai solubil, complexul penicilamină-cisteină. Efectele secundare includ erupție cutanată, discrazii sanguine și glomerulonefrita mediată prin complexe imune. Cu toate acestea, metoda este eficientă în special în dizolvarea calculilor de cistină deja prezenți. Alte medicamente care leagă cistina sunt captoprilul si tiopronin.

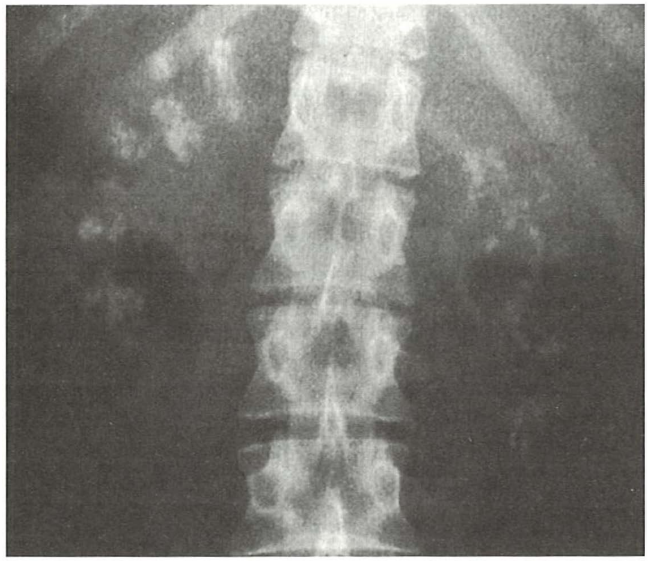


Fig. 36.31 Radiografie ce arată nefrocalcinoza.

Cadranul 36.21 Cauze de nefrocalcinoză

Predominant corticală (rară)
- Necroza renală corticală (calcificări în șină de tramvai)

Predominant medulară
- Hipercalcemia (hiperparatiroidism primar, hipervitaminoza D, sarcoidoza)
- Acidoza tubulara renală (congenitală sau dobandită)
- Hiperoxaluria primară
- Rinichiul spongios medular
- Tuberculoza

Hiperoxaluria monogenică poate fi abordată prin administrarea de doze orale mari de piridoxină dacă este de tipul 1 (în timp ce în cazul tipului 2 nu se va obține niciun răspuns la tratament). Din păcate nu exista farmacoterapie dovedită pentru tratamentul eficient al celei mai comune forme de hiperoxalurie „idiopatică" prezentă la 40% dintre formatorii de calculi. Probioticul *Oxalobacter formigenes* are rezultate promițătoare.

Nefrocalcinoza

Termenul „nefrocalcinoză" desemnează calcificari difuze la nivelul parenchimului renal care sunt detectabile radiologic (**Fig. 36.31**). Aceasta condiție este nedureroasă, în mod tipic. Destul de frecvent apar hipertensiunea și BCR. Cauzele principale de nefrocalcinoză sunt enumerate în **Cadranul 36.21**.

Calcificarea distrofică apare în urma necrozei corticale renale. În ***hipercalcemie și hiperoxalurie*** depozitele de oxalat de calciu apar în urma concentrațiilor crescute de calciu și oxalat la nivelul rinichiului.

În ***acidoza tubulară renală*** (vezi p. 199), eșecul acidifierii urinei și reducerea excreției urinare de citrat favorizează precipitarea oxalatului și fosfatului de calciu deoarece precipitarea este mai rapidă într-un mediu alcalin, iar activitatea de chelator de calciu a citratului urinar este mai redusă.

Tratamentul și prevenția nefrocalcinozei constau în tratarea cauzei.

Lecturi suplimentare

Pickard R, Starr K, MacLennan G et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:341–349.

Zisman AL. Effectiveness of treatment modalities on kidney stone recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1699–1708.

Cadranul 36.22 Cauzele obstrucției tractului urinar

Intraluminale
- Calculi
- Tromb
- Necroză papilară (diabet, abuz de alagezice, siclemie)
- Tumora de bazinet, ureter sau vezică

La nivelul peretelui
- Disfuncție pielo-ureterală neuromusculară (congenitală, 10% bilaterală)
- Strictura ureterală (tuberculoza de tract urinar, mai ales după tratament, calculi, mai ales post-operator)
- Strictura uretero-vezicală (congenitală, ureterocel, calculi, shistosomiază)
- Megaureter congenital
- Obstrucție de col vezical congenitală
- Vezică neurogenă
- Strictura uretrală (calculi, gonococ, post-cateterizare)
- Valva uretrală congenitală
- Strictura de meat uretral

Extrinsecă
- Compresiuni pelvi-ureterale
- Tumori (ex. tumori retroperitoneale; cancer de colon; tumori pelvine, ex. cancer de col uterin)
- Diverticulita
- Anevrism aortic
- Fibroza retroperitoneală (periaortita, Boala IgG4)
- Ligatura accidentală de ureter
- Ureter retrocav
- Obstrucție prostatică
- Fimoza

OBSTRUCȚIA DE TRACT URINAR

Obstrucția de tract urinar poate surveni la orice nivel între rinichi și meatul uretral. Obstrucția poate fi parțială sau completă și duce la tranzitul urinar încetinit, creșterea presiunii la nivelul tractului urinar (și intrarenal) și în cazul obstrucției renale bilaterale, eventual afectarea funcției renale.

Etiologie

Leziunile obstructive pot fi intraluminale, la nivelul peretelui tractului urinar sau extraluminale, acestea din urmă determinând obstrucție prin presiune extrinsecă. Obstrucția ce determină dilatarea pelvisului renal și/sau a ureterului se numește hidronefroză. Cauzele majore de obstrucție sunt incluse în **Cadranul 36.22**. În cazul copiilor, obstrucția are drept cauze mai frecvente anomaliile congenitale sau valvele uretrale. În cazul femeilor tinere, tumorile pelvine, sarcina și litiaza sunt cele mai frecvente cauze de obstrucție. La bărbații tineri, litiaza este cauza dominantă, iar la vârstnici, patologia prostatică obstructivă (boala prostatică) fiind dominantă.

Fiziopatologie

Urina se formează continuu în ciuda obstrucției fluxului urinar în aval. Aceasta va determina:
- creșterea progresivă a presiunii intraluminale
- dilatarea proximală față de sediul obstrucției
- compresiune pe parenchimul renal cu pierderea progresivă a cortexului renal, eventual cu reducerea corticalei la o lamă fină și rezultând în scăderea în dimensiuni a rinichilor.

Obstrucția acută este urmată de vasodilatație arterială tranzitorie, urmată de vascoconstricție, probabil mediată de angiotensina II și tromboxan A2. Compresiunea parenchimului renal va determina leziuni ischemice interstițiale mediate de radicalii liberi de oxigen și de citokine proinflamatorii.

Tablou clinic

Simptome

Poate apărea lombalgia care poate fi surdă sau violentă, constantă sau intermitentă. Durerea se intensifică pe măsură ce sistemul colector se destinde ca urmare a creșterii volumului urinar. Un aport lichidian crescut, diureticele, consumul de alcool sau cafea pot provoca durere.

Anuria completă este înalt sugestivă pentru obstrucție bilaterală totală, ori obstrucție totală pe rinichi unic.

Poliuria poate apărea în obstrucțiile parțiale, deoarece creșterea presiunilor determină alterarea capacității tubulare de concentrare a urinii. Anuria intermitentă, alternând cu poliuria indică obstrucție completă intermitentă.

Suprainfecția este o complicație majoră a obstrucției și poate determina alterarea stării generale, sindrom febril, sepsis.

Obstrucția vezicală poate fi însoțită de simptome izolate. Urinarea dificilă, jetul urinar intermitent și scăderea forței jetului urinar, scurgeri post-micțiune (simptome urinare joase, sau LUTS, lower urinary tract symptoms), respectiv o senzație de micțiune incompletă sunt simptome tipice (vezi p. 1480). Infecțiile sunt frecvente (și pot precipita retenția acută de urină) și se manifestă cu polakiurie, disurie, micțiuni frecvente, urină urât mirositoare și tulbure. Retenția acută de urină poate determina disconfort major în majoritatea cazurilor, dar la vârstnici se poate manifesta și doar prin confuzie si agitație.

Semne clinice

La palparea abdominală poate apărea sensibilitatea lombară și ocazional se poate palpa rinichiul hidronefrotic, crescut în dimensiuni. În retenția acută sau cronică de urină se poate palpa sau percuta vezica urinară mărită de volum. Examinarea organelor genitale externe, a rectului și a vaginului este importantă deoarece obstrucția prostatică și patologia neoplazică de la nivelul pelvisului sunt cauze des întâlnite de obstrucție de tract urinar. Cu toate acestea, mărimea prostatei la tușeul rectal nu este un indicator fidel al obstrucției datorate patologiei prostatice.

Investigații

- ***Sedimentul urinar*** este efectuat pentru hematurie.
- ***Urocultura din jetul mijlociu*** este folosită pentru excluderea infecției.
- ***Analize biochimice de rutină*** pot arăta creșterea ureei și a creatininei (sau un eRFG scăzut), hiperpotasemie sau anemia secundară bolii cronice de rinichi. Antigenul specific prostatic (PSA) poate fi modificat (vezi p.1480).
- ***Ecografia abdominală*** (vezi p. 1350) este investigația de elecție pentru confirmarea sau infirmarea dilatării de tract urinar superior. Ecografia nu poate distinge între un sistem dilatat, non-obstructiv, cu presiuni joase și un sistem obstruat, în tensiune, cu presiune înaltă, așa încât pot apărea rezultate fals-pozitive. Litiaza ureterală este însă greu evidențiabilă ecografic.
- ***Radiografia abdominală simplă*** poate detecta calcificări sau litiază renală, dar poate rata calculi care se suprapun peste structuri osoase.
- ***Examinarea CT*** are o înaltă sensibilitate și poate vizualiza calculi de urat (radiotransparenți) de până la 1 mm, precum și alte detalii legate de obstrucție. Poate de asemenea detecta mase locale compresive sau limfadenopatii.
- ***Urografia excretorie*** este rar utilizată în prezent. O nefrogramă întârziată pe rinichiul obstruat este caracteristică (ca urmare a scăderii RFG). Cu timpul, nefrograma pe partea afectată devine mai densă decât normal, ca urmare a timpului de tranzit nefronic prelungit, iar locul obstrucției cu dilatare proximală este vizualizabil (**Fig. 36.32**).

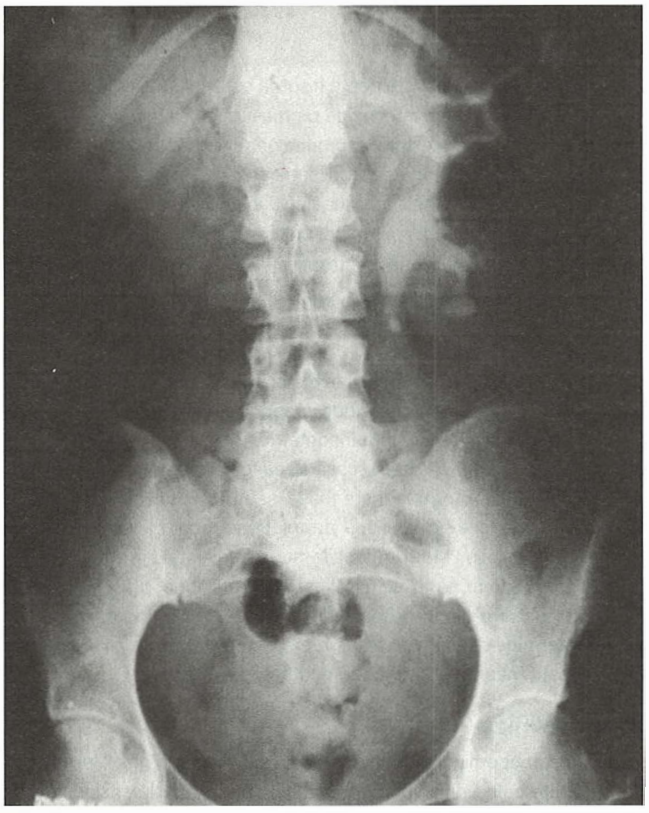


Fig. 36.32 Radiografie realizată la 24 ore după o urografie efectuată cu administrarea intravenoasă a substanței de contrast. O nefrogramă și o pielogramă întârziată se observă în partea stângă, cu dilatarea sistemului deasupra nivelului blocului. În acest timp mediul de contrast a dispărut din partea dreaptă sănătoasă.

- ***Investigațiile radioizotopice*** (vezi p. 1351) dețin un rol în diferențierea nefropatiilor obstructive de retenția trasorului în sisteme presionale joase, non-obstructive.
- ***Pielografia și ureterografia anterogradă*** (vezi p. 1351) caracterizează sediul și cauza obstrucției. Această tehnică poate fi combinată cu drenajul sistemului colector prin nefrostomie percutanată.
- ***Ureterografia retrogradă*** (vezi p. 1350) oferă opțiunea dezobstrucției ureterale retrograde în timpul efectuării investigației. În obstrucțiile datorate disfuncțiilor neuromusculare de la nivelul joncțiunilor pelvi-ureterale sau datorate fibrozei retroperitoneale poate avea loc umplerea retrogradă normală a sistemului colector.
- ***Cistoscopia, uretroscopia, uretrografia*** pot vizualiza direct leziuni obstructive intravezicale și intrauretrale. Uretrografia presupune introducerea substanței de contrast în vezică prin cateterizarea vezicală, ori prin puncție vezicală suprapubiană, respectiv efectuarea de radiografii seriate în timpul micțiunii pentru evidențierea leziunilor obstructive uretrale. Are valoare diagnostică pentru suspiciunea de valve sau stricturi uretrale.

Tratament

Tratamentul are următoarele obiective:

- dezobstrucția
- tratarea cauzei subiacente
- prevenția sau tratarea infecțiilor
- menținerea funcției renale.

Obstrucția și suprainfecția tractului urinar reprezintă o urgență urologică, întârzierea tratamentului putând duce la sepsă.

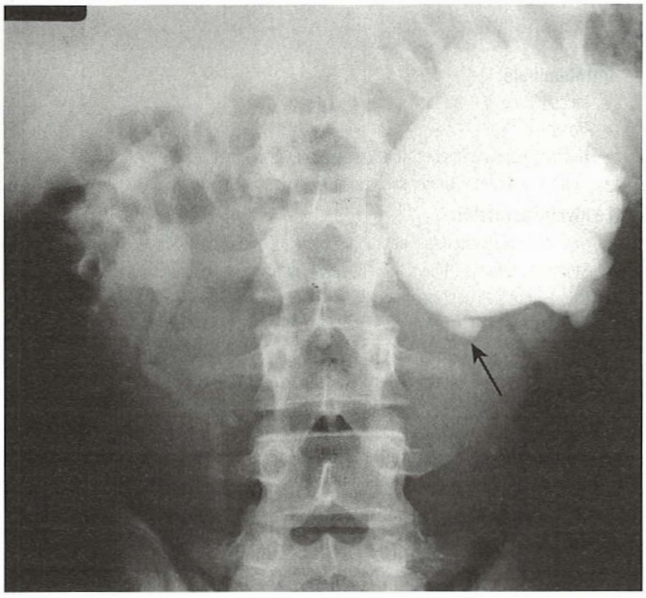


Fig. 36.33 Radiografie arătând obstrucție la joncțiunea pelviureterică (săgeată).

- Cateterizarea vezicală oferă eliberarea rapidă a obstrucției tractului urinar. Dacă nu se poate introduce o sondă vezicală prin uretră, ar trebui tentată montarea unui cateter suprapubian.
- Rinichii hidronefrotici pot fi dezobstruați prin montarea unei nefrostome percutane sub ghidaj ecografic.
- Obstrucția ureterală poate fi rezolvată și prin stentare cistoscopică retrogradă.

Contrar obstrucției totale, în cazul obstrucțiilor parțiale de tract urinar, mai ales dacă este de așteptat o rezoluție spontană (ex. pasajul calculilor), se preferă temporizarea intervenției. ***Tratamentul chirurgical*** depinde de cauza obstrucției (vezi mai târziu) și experiența centrului. Dializa poate fi necesară uneori înainte de intervențiile chirurgicale.

Diureza post-obstructivă

Diureza post-obstructivă apare după dezobstrucția tractului urinar la orice nivel și poate fi masivă. Diureza masivă poate surveni după obstrucție bilaterală, pe măsură ce retenția de apă și sare, efectul osmotic al soluților reținuți și capacitatea defectuoasă de reabsorbție tubulară se corectează. Această diureză este asociată cu creșterea nivelului de peptid atrial natriuretic (ANP, atrial natriuretic peptide) și este de regulă auto-limitată. Unii pacienți pot dezvolta tulburări hidroelectrolitice necesitând suplimentare parenterală. În cazurile ușoare, suplimentarea aportului oral de sodiu și de potasiu, precum și rehidratarea per os, sunt măsuri suficiente.

Cauze specifice de obstrucție

Calculii

Sunt prezentați la pagina 1373.

Stenoza de joncțiune pielo-ureterală

Se referă la o anomalie funcțională în peristaltica sistemului colector, fără existența unei obstrucții mecanice, dar care determină hidronefroză (**Fig. 36.33**). În cazul pacientilor cu lombalgie recurentă si afectare renala cronică progresivă se indică corecția chirurgicală prin pieloplastie.

Megaureterul obstructiv

Această afecțiune survenită în copilărie, mai frecventă la subiecții de sex masculin, poate deveni evidentă abia la vârsta adultă. Megaureterul obstructiv rezultă din prezența unor regiuni cu peristaltică anormală la capătul distal al ureterului, la nivelul joncțiunii uretero-vezicale. Tabloul clinic implică infecții de tract urinar, lombalgie și hematurie. Diagnosticul se face imagistic, prin ecografie, CT sau dacă este necesar, ureterografie ascendentă.

Excizia porțiunii anormale de ureter cu reimplantare în vezică este totdeauna indicată copiilor sau adulților dacă afecțiunea se asociază cu deteriorarea progresivă a funcției renale, bacteriurie necontrolabilă medicamentos sau litiaza recurentă.

Fibroza retroperitoneală (periaortita cronică)

Fibroza retroperitoneală (FRP) este termenul descriptiv pentru apariția țesutului fibrotic inflamator care înglobează aorta și ureterele, putând avea multiple etiologii. FRP este de trei ori mai frecventă la bărbați față de femei și este o boală sistemică asociată cu IgG4 (vezi p. 65).

Obstrucția ureterală extraluminală duce la obstrucție uni- sau bilaterală. Această afecțiune se poate extinde de la nivelul celei de-a doua vertebre lombare până la nivelul pelvisului. În până la 15% dintre pacienți procesul fibrotic se poate extinde și în afara retroperitoneului, deoarece este o condiție sistemică. Fibroza mediastinală, tiroidita fibrozantă Riedel, colangita sclerozantă, pseudotumorile fibrotice orbitale, artropatiile fibrotice, fibroza pleurală, pericardică și pulmonară au fost frecvent raportate în boala sistemică asociată IgG4.

Mecanismul FRP se consideră fie un raspuns autoalergic la materii ceroide derivate din plăcile ateromatoase care produc o reacție inflamatorie, ori o afecțiune sistemică autoimună. S-a constatat o asociere cu HLA DRB1*03, o alelă implicată în multiple afecțiuni autoimune. Fibroza retroperitoneală pare să fie inițiată de o vasculită a vasa vasorum de la nivelul peretului aortic, după cum se remarcă în peri-aortitele cronice. Acest proces inflamator poate cauza subțierea mediei aortice și poate determina ateroscleroză. La nivelul retroperitoneului înconjurator are loc o reacție inflamatorie fibrotică tipică pentru peri-aortita cronică. Reacția autoimună la antigenele din plăcile ateromatoase poate fi un epifenomen al acestui proces mediat imunologic. În patogeneza acestei afecțiuni intră atât anticorpii direcționati împotriva fibroblaștilor (detectabili într-o treime dintre pacienți), dar și ***plasmocitele IgG4 pozitive*** (de asemenea întâlnite în pancreatita cronică autoimună, afecțiune care se asociază cu fibroza retroperitoneală). În plus, câteva celule B infiltrative relevă rearanjări clonale sau oligoclonale ale lanțurilor grele ale imunoglobulinelor. Aceste dovezi indică că fibroza retroperitoneală este o afectiune primară a celulelor B.

Etiologia FRP

Cauzele pot fi multiple:

- ***Idiopatice*** (60–70%)
- Cauzele ***secundare*** includ:
  - medicamente (metisergida, acidul lisergic, agoniști de receptori dopaminergici – cabergolina, bromocriptina, pergolida, ergotamine, metildopa, hidralazina, beta-blocante)
  - afecțiuni maligne (cancer de colon, prostată, sân, stomac, limfom Hodgkin sau non-Hodgkin, sarcoame)
  - infecții (tuberculoza, sifilis, histoplasmoza, actinomicoza, infecții fungice)
  - intervenții chirurgicale/radioterapia (rezecții ganglioni limfatici, colectomii, histerectomii, reparare anevrism de aortă).

Afecțiunile frecvent asociate cu FRP includ fibroza retroperitoneală, anevrismele de aorta, fumatul și azbestoza.

Tabloul clinic şi paraclinic al FRP

FRP se poate prezenta cu stare generală alterată, lombalgii, scădere ponderală, durere testiculară, claudicație, hematurie.

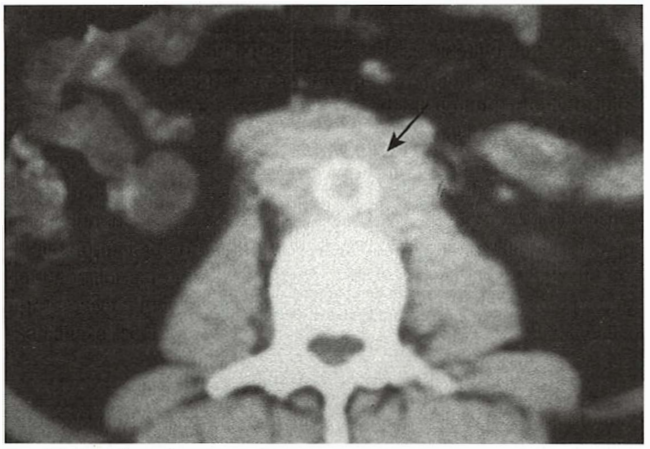


Fig. 36.34 Fibroză retroperitoneală (peri-aortită). A se nota pe acest CT masa largă (săgeată) ce înconjoară aorta abdominală.

Investigațiile de laborator relevă anemie normocromă, BCR, VSH, PCR crescute, creșterea nivelelor serice de IgG4. ***Investigațiile imagistice*** ecografice pot evidenția o masă peri-aortică slab delimitată. Investigația imagistică de elecție este CT-ul cu substanță de contrast care a evidenția masa infiltrativă, limfonodulii asociați și tumora (**Fig. 36.34**). IRM-ul pune în evidență același tablou, fără necesitatea administrării de substanță de contrast. PET-CT-ul, investigație imagistică functională, evaluează activitatea metabolică a masei retroperitoneale, permite vizualizarea întregului corp și poate detecta focare maligne sau infecțioase oculte, în special în fibroza retroperitoneale secundare.

Tratamentul FRP

Se efectuează o biopsie pentru a exclude infecții subiacente, limfoame sau carcinoame. Conduita inițială implică dezobstrucția ureterelor prin stentare anterogradă sau retrogradă. Corticosteroizii pot induce remisiunea procesului inflamator, chiar și ca măsură temporară înainte de tratamentul cauzei subiacente. Rituximab-ul este eficient în cazurile cu boală sistemică asociată IgG4. Răspunsul la tratament și activitatea bolii se evaluează prin măsurări seriate a eRFG și VSH, respectiv PET-CT.

Obstrucția se poate soluționa chirurgical prin ureteroliză. Pot fi montate stenturi ureterale pe termen lung, asociate cu corticoterapie cronică, fiind necesară schimbarea stenturilor la 6 luni dacă masa peri-aortică nu regresează.

Pot aparea recăderi după întreruperea corticoterapiei, astfel încât să fie necesar continuarea tratamentului ani de zile. Sunt de asemenea eficiente micofenolatul de mofetil si tamoxifenul. Urmărirea pe termen lung a afecțiunii este obligatorie.

Hipertrofia benignă de prostată

Hipertrofia benignă de prostată (vezi p. 1480) este o cauza frecventă a patologiei obstructive de tract urinar.

Prognosticul obstrucțiilor de tract urinar

Prognosticul depinde de cauza subiacentă și stadiul în care are loc intervenția. Cei patru factori care influențează rata distrucției renale, extensia sa, dar și rapiditatea recuperării funcției renale după dezobstrucție sunt:

- dacă obstrucția este parțială sau completă
- durata obstrucției
- prezența sau absența infecției concomitente
- sediul obstrucției.

Obstrucția completă ce durează câteva săptămâni conduce la afectarea ireversibilă sau doar parțial reversibilă a parenchimului renal. Dacă obstrucția completă durează câteva luni, afectarea renală este

ireversibilă. Obstrucția parțială are un prognostic mai bun, depinzând de severitatea ei. Obstrucția la nivelul vezicii sau subvezicală duce la hipertrofia peretelui vezical și trabeculizarea vezicală, fără creșterea presiunii în tractul urinar superior, deci cu un efect protector pentru rinichi.

Lecturi suplimentare

Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539–551.
Yaqoob MM, Bennett-Richards K, Junaid I. Retroperitoneal fibrosis. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith GJ et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press; 2016; pp. 2861–2864.
Yaqoob MM, Bennett-Richards K, Junaid I. The patient with urinary tract obstruction. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith GJ et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press; 2016; pp. 2854–2860.

MEDICAMENTELE ȘI RINICHIUL

Rinichiul epurează numeroase medicamente, precum și produșii de metabolism hepatic (de multe ori activi) ai acestora. La pacienții cu BCR este necesară ajustarea dozelor medicamentoase, mai ales în cazul vârstnicilor. Multe medicamente pot altera funcția renală fie în timp, fie în context acut, în prezența unei hipovolemii concomitente (în cazul vărsăturilor și a diareei, spre exemplu), când un medicament prescris anterior (precum un inhibitor de enzima de conversie IECA) previne un răspuns adecvat.

Alterarea funcției renale indusă de medicamente

Perfuzia renală scade în cazul utilizării medicamentelor care determină:

- hipovolemie, ex.:
  - diuretice de ansă – de exemplu furosemid, în special la vârstnici
  - pierdere renală de apă și sare – în cazul hipercalcemiei induse de tratamentul cu vitamina D (deoarece hipercalcemia afectează reabsorbția tubulară de sare și apă)
- scăderea debitului cardiac care afectează perfuzia renală (ex. beta-blocante)
- scăderea fluxului renal (ex. IECA, mai ales în prezența afecțiunilor reno-vasculare concomitente).

Medicamente cu efect toxic direct pot produce:

- ***Necroză tubulară acută determinată de nefrotoxicitate directă:*** în cazul tratamentului prelungit sau cu doze mari de aminoglicozide (ex. gentamicina, amikacina), amfotericina B, tenofovir, cisplatin, inhibitorii de calcineurină. Combinația dintre aminoglicozide și diureticele de ansă este nefrotoxică.
- ***Nefropatii cu cristale*** – determinate de antivirale precum aciclovir sau indinavir
- ***Nefrite tubulo-interstițiale acute*** (vezi p. 1385), nefrită de hipersensibilitate mediată celular ce apare la multiple medicamente, printre care peniciline, cefalosporine, inhibitori de pompă de protoni, diuretice, sulfonamide, AINS (care au multiple alte efecte asupra rinichiului; **Cadranul 36.23**)
- ***Nefrite tubulo-interstițiale cronice*** secundar medicamentoase (vezi p. 1386)
- ***Glomerulonefrita membranoasă*** – ex. la penicilamine, săruri de aur, medicamente anti-TNF (vezi p. 1357)
- ***Fibroza retroperitoneală cu obstrucție de tract urinar*** – poate apărea după anumite tratamente (vezi p. 1379).

Prescrierea medicamentelor la pacienții cu funcție renală depreciată

Vezi **Cadranul 36.24**.

Absorbția

Absorbția poate fi imprevizibilă în uremie, ca urmare a dismotilității gastrice și a sindromului emetic concomitent, grețurile și vărsăturile fiind frecvente.

Cadranul 36.23 Antiinflamatoarele nesteroidiene și rinichiul

Problema	Cauza
Retenția hidro-salină	Scăderea producției de prostaglandine
Nefrita tubulo-interstițială acută	Reacție de hipersesitivitate
Sindromul nefrotic	Glomerulopatie membranoasă
Nefropatie analgezică	Necroză papilară după consum cronic
Leziunea acută de rinichi	Necroză tubulară acută
Hiperpotasemie	Scăderea excreției renale de K^+

Cadranul 36.24 Siguranța prescrierii tratamentului în bolile renale

Clinicianul trebuie să adreseze următoarele întrebări înainte de prescrierea medicamentelor, fiind necesară discuția prealabilă cu pacientul:

1. *Tratamentul este obligatoriu?* Dacă nu, se recomandă evitarea administrării.
2. *Medicamentul poate să penetreze la locul de acțiune?* De exemplu, este inutilă prescrierea nitrofurantoinului în boala cronică de rinichi avansată deoarece nu se pot obține concentrații bacteriostatice la nivel urinar.
3. *Metabolismul medicamentului în uremie este afectat?*
4. *Va apărea acumularea medicamentului sau a metaboliților săi?* Chiar dacă acumularea este o potențială problemă, dată fiind excreția renală a medicamentelor, nu este neapărat o condiție pentru a evita medicamentul respectiv. Dozele de încărcare ale medicamentelor depind de suprafața corporală a pacientului, însă dozele de întreținere se vor ajusta, fie cu păstrând doza dar lungind intervalul de administrare, fie scăzând dozele necesare, la intervalele uzuale.
5. *Medicamentul este nefrotoxic?*
6. ***Concentrațiile eficiente*** la nivel tisular sunt apropiate de concentrațiile toxice? Este nevoie de dozajul cantității de medicament în sânge?
7. *Medicamentul va agrava statusul uremic* prin alt tip de nefrotoxicitate? (ex. corticoterapie, tetracicline).
8. *Medicamentul conține săruri de potasiu?* Acestea pot fi periculoase la pacienții uremici.

Nu este surprinzător că reacțiile adverse medicamentoase sunt duble la pacienții cu boală cronică de rinichi. Pacienții vârstnici, la care diagnosticul de boală cronică de rinichi este ignorat, sunt la risc. De aceea este necesară atenție la dozele medicamentoase pentru a reduce aceste riscuri.

Dozele medicamentoase pot fi titrate prin:

- observarea efectului clinic, ex. în cazul antihipertensivelor
- detecția precoce a efectelor toxice
- măsurarea nivelelor plasmatice ale medicamentelor, ex. gentamicina.

Metabolismul

Rata metabolizării unui medicament la nivel renal este scăzută ca urmare a:

- ***Scăderii catabolismului medicamentului.*** Insulina, de exemplu, este parțial catabolizată la nivelul rinichiului indemn. În afecțiunile renale, catabolismul insulinei este redus. De aceea, necesarul de insulină al diabeticilor scade pe măsură ce funcția renală se deteriorează.
- ***Reducerea conversiei precursorilor în metaboliți activi.*** Spre exemplu reducerea conversiei 25-hidroxicolecalciferolului la forma activă (1,25)-$(OH)_2D_3$. 1α-hidroxilaza localizată in rinichi este responsabilă de această conversie. În boala cronică de rinichi, producția acestei enzime scade și apare deficitul de 1,25-$(OH)_2D_3$.

Legarea de proteine

Scăderea atașării de proteinele plasmatice a unui medicament îi va potența activitatea și ii va crește potențialele efecte adverse toxice. Hipoalbuminemia (din sindromul nefrotic) conduce la creșterea concentrației de medicament activ. Un mecanism similar este în cazul atașării toxinelor uremice de proteine, astfel încât vor exista mai puține situri de legare a medicamentului. Măsurarea concentrației plasmatice totale

ale unor medicamente (legate de albumină sau libere) poate da rezultate înșelătoare. Spre exemplu, pentru aceeași concentrație plasmatică totală, în BCR se regăsește mai multă fenitoină liberă decât legată de albumină. Cu toate acestea, pentru efectele terapeutice sunt suficiente nivele plasmatice mai reduse față de pacienții fără BCR.

Volumul de distribuție

Excesul hidro-salin sau deshidratarea pot apărea frecvent la pacienții cu BCR. Acestea afectează concentrația medicamentului după administrarea unei anumite doze.

Sensibilitatea organelor țintă

Răspunsul rinichiului la un anumit tratament poate fi redus în boala renală. Spre exemplu, diureticele tiazidice ușoare au un efect redus în cazul BCR avansate.

Eliminarea renală

IÎn BCR, medicamentele eliminate renal nu se mai excretă adecvat. Medicamentele hidro-solubile precum gentamicina, care sunt slab absorbite la nivel enteral, administrate de regulă parenteral și nemetabolizate hepatic determină mult mai multe complicații decât medicamentele liposolubile precum propranololul (care este metabolizat în principal de ficat).

Medicamentele care afectează anabolismul și catabolismul proteinelor

Tetraciclinele, cu excepția doxiciclinei, au un efect catabolic. Creșterea produșilor de catabolism azotat care nu sunt eliminați corespunzător poate accentua uremia. Corticosteroizii administrați în doze mari au un efect catabolic, determinând o creștere disproporționată între uree comparativ cu creatinina când se utilizează doze mari în BCR.

Pacienții problematici

Probleme particulare apar la pacienții cu variabilitate rapidă a funcției renale, precum în cazul pacienților cu leziune acută de rinichi progresivă sau necroză tubulară acută în curs de recuperare. În plus, medicamentele pot fi eliminate prin dializă și hemofiltrare, care vor afecta dozele necesare.

INFECȚIILE DE TRACT URINAR

Infecțiile de tract urinar (ITU) sunt frecvente în special la femei, majoritatea fără modificări ale tractului urinar și se manifestă în mod uzual sub formă de cistită; jumătate dintre femei vor prezenta cel puțin o ITU în decursul vieții. Majoritatea ITU au loc sub formă de episoade izolate (**Fig 36.35**). ITU la bărbați și copii sunt neobișnuite, însă când apar se asociază de regulă cu anomalii de tract urinar. Între 1–2% dintre pacienții care solicită un consult de medicină generală o fac pentru ITU. ITU nu sunt întotdeauna necomplicate; infecțiile recurente cauzează morbiditate considerabilă și infecția poate duce la septicemie amenințătoare de viață cu germeni Gram negativi și insuficiență renală.

Etiologie și patogeneză

Cel mai frecvent, infecțiile sunt cauzate de bacterii care aparțin florei intestinale saprofite și în mod uzual au un traiect ascendent pe uretră. La femei, datorită uretrei scurte, infecțiile sunt mai frecvente. Rar, infecțiile provin din circulația sangvină sau limfatică, sau prin extensie directă (ex. fistula vezico-intestinală).

Virulența bacteriană

Virulența bacteriană este determinată de capacitatea bacteriilor de a adera de uroteliu. Prezența pe suprafața celulelor bacteriene a flagelelor (pentru motilitate), aerobactinului (folosit pentru captarea fierului), hemolizinei (pentru a forma pori) și în special prezența fimbriilor (adezine care atașează germenele de perineu și uroteliu) transformă *E. coli* într-un germen patogen comun.

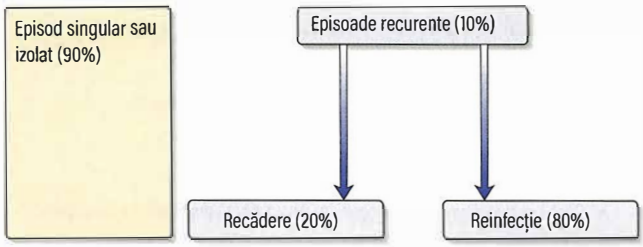


Fig. 36.35 Istoria naturală a infecției de tract urinar.

Cadranul 36.25 Organismele care cauzează infecție de tract urinar

Oragnismul	Frcvența aproximativă (%)
***Escherichia coli* și alți germeni „coliformi"**	70
***Proteus* spp.**	12
***Stafilococul saprofiticus* sau *epidermidis*[a]**	10
***Enterococul fecal*[b]**	6
***Pseudomonas* spp.**	5
***Klebsiella* spp.**	4

[a]Mai frecvent la femeile tinere (20–30%).
[b]Mai frecvent la nivel spitalicesc.

Apărarea înnăscută a gazdei

Apărarea înnăscută a gazdei previne ITU prin următoarele căi:

- ***Neutrofilele.*** Adezinele bacteriene activează receptori, ex. Toll receptor 4, pe suprafața mucoasei, rezultatul fiind producerea de IL-8 și expresia receptorului acesteia, CXCR1 la suprafața neutrofilelor. Activarea neutrofilelor este esențială pentru distrugerea bacteriilor.
- ***Osmolaritatea și pH-ul urinar.*** Osmolaritatea urinară >800 mOsm/kg și pH-ul scăzut sau înalt reduc supraviețuirea bacteriană.
- ***Complementul.*** Activarea complementului cu producerea de IgA de tip mucos de către uroepiteliu (imunitate dobândită) joacă un rol major în apărarea împotriva ITU.
- ***Organismele comensale.*** Eradicarea organismelor comensale cum ar fi lactobacilii, corynebacteriile, streptococii și bacteroizii de către gelul spermicid sau antibiotic duce la suprapopularea cu *E. coli.*
- ***Fluxul urinar.*** Un flux urinar bun și micțiunile normale duc la eliminarea prin spălare a bacteriilor. Staza urinară favorizează ITU.
- ***Uroepiteliul***. Proteinele Tamm–Horsfall manozilate prezente în mucus și glicocalixul ce acoperă uroepiteliul au proprietați antibacteriene și interferă cu legarea bacteriilor de uroepiteliu. Sucul de merișor și afin conține un factor cu greutate moleculară mare (pro-antocianide) care previn legarea *E. coli* de uroepiteliu.
- ***Antigenele de grup sanguin.*** Femeile care sunt non-secretoare de antigene de grup sangvin AB0 sunt predispuse (de 3–4 ori mai frecvent) la infecții urinare recurente.

Factori de risc

- Sexul feminin, în special în postmenopauză
- Un nou partener sexual, în special la femeile tinere
- Sondă urinară sau instrumentarea tractului urinar

Cadranul 36.26 Criterii de diagnostic ale bacteriuriei

Femei tinere simptomatice

- $\geq 10^2$ germeni coliformi/mL de urină plus piurie (>10 leucocite/mm^3)

sau

- $\geq 10^5$ alți germeni patogeni/mL urină

sau

- Orice creștere de germeni patogeni în urina obținută prin aspirat suprapubian

Bărbați simptomatici

- $\geq 10^3$ germeni patogeni/mL urină

Pacienți asimptomatici

- $\geq 10^5$ germeni patogeni/mL urină în două specimene de urină diferite

- Litiaza urinară
- Staza tractului urinar (golire incompletă a vezicii urinare)
- Diabet zaharat sau imunosupresia
- Demența.

Tablou clinic

Cele mai tipice simptome ale ITU (joase) sunt:

- creșterea frecvenței micțiunilor diurne și nocturne
- disurie (durere la urinat)
- durere și sensibilitate suprapubiană
- hematurie
- urini urât mirositoare.

Acestea sunt simptomele inflamației vezicale și uretrale, sau ale „cistitei". Durerea sau sensibilitatea lombară cu febră, frisoane, transpirații nocturne sugerează extensia infecției la nivelul bazinetului renal și a rinichiului, cunoscută ca și pielită sau pielonefrită. Nu putem diagnostica localizarea infecției pe baza exclusivă a simptomatologiei.

ITU se pot prezenta și cu simptomatologie redusă, chiar asimptomatice (în special la pacienții imunodeprimați), sau chiar cu dureri abdominale, febră sau hematurie în absența frecvenței crescute a micțiunilor sau a disuriei. La vârstnici, instalarea sau agravarea confuziei poate fi singurul simptom al ITU. La copiii mici, care nu pot acuza disurie, simptomele sunt adesea atipice. Posibilitatea unei ITU trebuie luată în considerare la copilul bolnav, iritabil, febril, cu deficit de creștere.

Diagnostic

ITU necomplicate la femeile tinere (vârsta ≤65) pot fi diagnosticate la pacientele fără anomalii cunoscute de tract urinar, fără instrumentare recentă a tractului urinar sau boli sistemice, dacă prezintă cel puțin două din trei simptome cardinale – disurie, senzație imperioasa de urinat sau frecvență crescută a micțiunilor – în lipsa secrețiilor vaginale. Rezultatul pozitiv pentru esteraza leucocitară (bandelete urinare) sau urocultura pozitivă nu cresc sensibilitatea diagnosticului. Pacienții cu istoric de ITU necomplicate pot fi învățați să se autodiagnosticheze și să inițieze tratamentul.

În rest, diagnosticul se bazează pe cultura obținută în mediu steril din jetul mijlociu de urină și pe prezența sau absența piuriei. Criteriile de diagnostic ale ITU, în special la femei simptomatice, sunt detaliate în **Cadranul 36.26**. Cei mai mulți germeni Gram negativi reduc nitratul la nitrit, producând o culoare roșie pe căsuța reactivă de pe bandeletă. Rezultatele fals negative sunt frecvente. Bandeletele care detectează piurie semnificativă depind de eliberarea de esteraze leucocitare. Rezultatul pozitiv pe bandeletă, atât pentru nitriți cât și pentru esteraza leucocitară, este înalt predictiv pentru o infecție acută (sensibilitate de 75% și specificitate de 82%).

Reinfecțiile pot fi diferențiate de recăderi după cum urmează:

- ***Recăderea*** este definită ca o recurență a bacteriuriei cu același germen în decurs de 7 zile de la încheierea tratamentului antibiotic. Lipsa de răspuns la tratament (**Fig. 36.36**) poate sugera asocierea cu litiază, rinichi sclerozați, boală polichistică sau prostatită bacteriană.
- ***Reinfecția*** se definește ca o absență a bacteriuriei după tratament pentru cel puțin 14 zile, de regulă mai mult, urmată de reapariția infecției cu același germen sau cu un germen diferit. Cauza nu este incapacitatea de a eradica infecția, ci este rezultatul reinvaziei tractului urinar predispus cu noi germeni. Aproximativ 80% dintre infecțiile recurente sunt datorate reinfecțiilor.

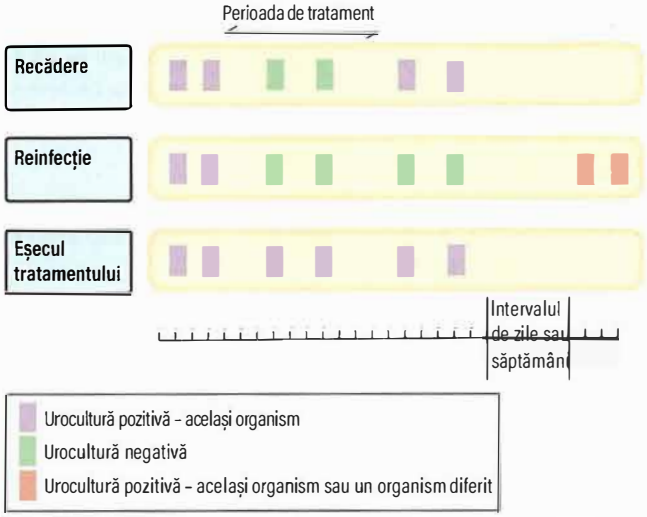


Fig. 36.36 O comparație a reinfecțiilor, recăderilor și a eșecului tratamentului în infecțiile de tract urinar.

Dacă urocultura este sterilă dar simptomele persistă, trebuie luate în considerare următoarele aspecte:

- ***Frecvență crescută a micțiunilor sau disurie abacteriană (sindrom uretral).*** Aceasta poate fi cauzată de trauma vezicală dupa contact sexual; vaginita atrofică sau uretrita la vârstnic; infecție cu Chlamidia sau tuberculoza la femei tinere simptomatice cu piurie sterila.
- ***Cistita interstițială.*** Este rară dar produce discomfort, afectând femei cu vârsta de peste 40 de ani. Pacienții prezintă poliurie, disurie și frecvent dureri intense suprapubiene, dar urocultura este sterilă. Cistoscopia arată modificări tipice inflamatorii cu ulcerații la nivel vezical. Se presupune că este de natură autoimună. Tratamentul constă în corticoterapie orală, instilații vezicale cu cromoglicat de sodiu sau dimetil sulfoxid, și întindere vezicală („bladder stretching") sub anestezie. Din păcate ameliorarea simptomelor este dificilă de obținut.
- ***Poliurie*** cu eliminare de cantități mici de urină (vezica iritabilă) poate apărea după ITU.

Evoluția naturală

Morbiditatea serioasă este neobișnuită. Cu toate acestea, nefroscleroza poate fi rezultatul infecțiilor recurente, iar diseminarea infecției în cadrul unei septicemii poate fi fatală. La pacienții cu ***tract urinar normal (imagistică renală normală)***, evoluția este foarte bună, și infecțiile persistente sau recurente rar duc la afectare renală severă (ITU necomplicate). La cei cu ***anomalii de tract urinar*** (litiază sau stază) recurența este mai frecventă și evoluția este mai puțin favorabilă. Combinația de infecție și obstrucție duce la afectare renală severă, uneori rapidă (pionefroză obstructivă) și reprezintă o cauză majoră de septicemie cu germeni Gram-negativi cu *Pseudomonas* sau *Enterobacter* spp. Comparația dintre ITU complicată și necomplicată este prezentată în **Fig. 36.37**.

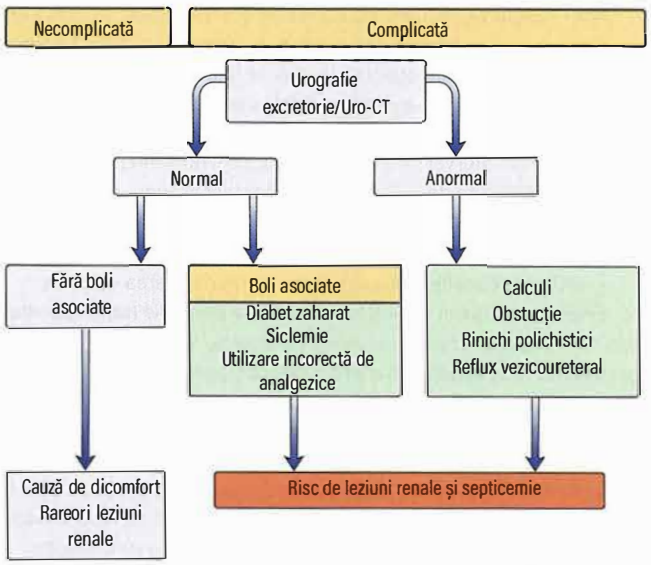


Fig. 36.37 Infecțiile de tract urinar complicate comparativ cu cele necomplicate.

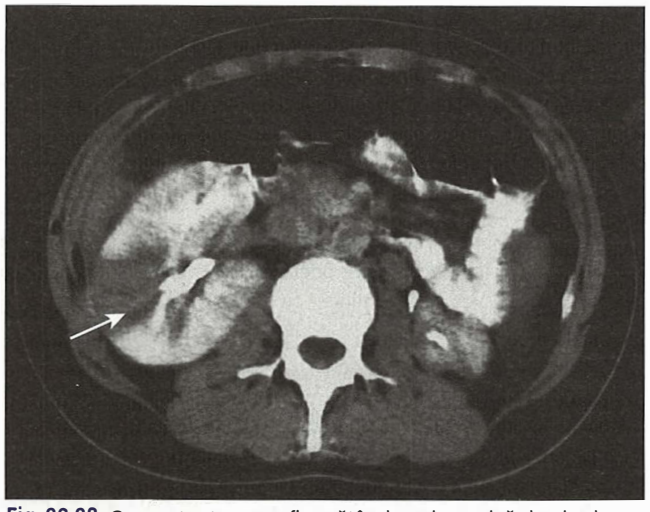


Fig. 36.38 Computer tomografie arătând o arie conică de pierdere corticală (săgeată) după o pielonefrită acută.

Pielonefrita acută

Febra, durerea, sensibilitatea lombară și bacteriuria semnificativă sunt de regulă sugestive pentru o infecție a rinichiului (pielonefrită acută). Deseori sunt prezente mici abcese corticale renale și puroi în medulara renală. Din punct de vedere histologic există o infiltrare focală cu polimorfonucleare, acestea fiind prezente și în lumenul tubular.

Deși sub tratament antibiotic alterarea semnificativă permanentă a rinichilor la adulții cu tract urinar normal este rară, imaginea tomografică poate arăta arii piramidale de inflamație în corticala renală (**Fig. 36.38**), cazuri în care funcția renală va fi alterată.

Nefropatia de reflux

A fost numita pielonefrită cronică sau pielonefrită atrofică și rezultă din combinația:

- refluxului vezico-ureteral
- infecție dobandită la nou-nascuți sau în copilăria timpurie.

În mod normal joncțiunea vezico-ureterală actionează ca o valva uni-direcțională (**Fig. 36.39**), urina intrând în vezica urinară de sus; ureterul este închis în timpul contracției vezicale, prevenind astfel refluxul

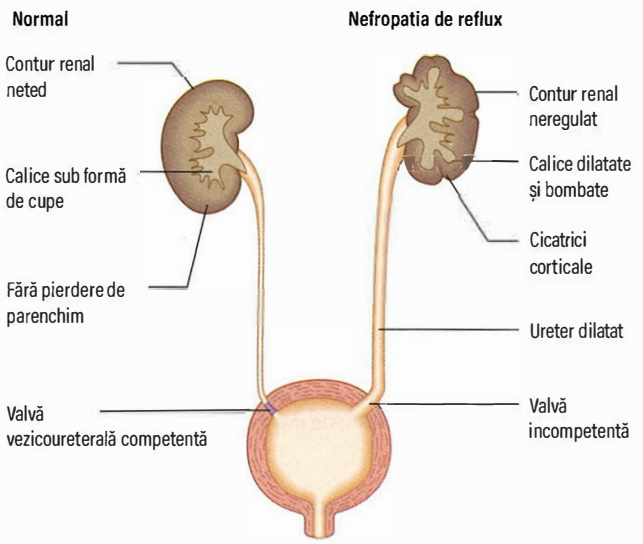


Fig. 36.39 Modificări la pacienții cu nefropatie de reflux comparativ cu persoanele normale.

urinei. La unii nou-născuți și copii – posibil chiar intrauterin – acest mecanism valvular este incompetent, golirea vezicală fiind asociată cu un reflux variabil al jetului de urină în ureter. O consecință este golirea incompletă vezicală, deoarece urina refluată se întoarce în vezica urinară după micțiune. Acest eveniment predispune la infecții urinare, iar refluxul urinii infectate duce la leziune renală.

Tipic, apare leziune papilară renală, nefrită tubulointerstițială și scleroză corticală în ariile adiacente hidrocalicozei (dilatării caliceale).

Diagnosticul se bazează pe examinarea CT a rinichilor, care arată contur renal neregulat, hidrocalicoză și reducerea variabilă a dimensiunii renale. Modificările pot fi unilaterale sau bilaterale și pot afecta rinichiul în totalitate sau doar parțial.

Refluxul de regulă dispare în pubertate, cu creșterea trigonului vezical (un perete vezical îngroșat este capabil să prevină refluxul odată cu contracția vezicală). Afectarea deja produsă persistă, iar fibroza renală progresivă cu pierderea funcției renale are loc în cazurile severe, chiar în absența infecției urinare.

Nefropatia de reflux nu poate apărea în absența refluxului – nu va debuta la vârsta adultă. În consecință, femeile cu bacteriurie și tract urinar normal pot fi asigurate că nu vor dezvolta afectare renală.

Nefropatia cronică de reflux dobândită în copilărie predispune la hipertensiune ulterioară și, în caz că este severă, este o cauză relativ comună de ESKD la copil și adult. Depistarea timpurie atentă și controlul infecțiilor, cu sau fără re-implantare de ureter, pentru a crea valve competente, poate preveni scleroza ulterioară și permit creșterea normală a rinichilor. Cu toate acestea, nu există dovezi că reimplantarea oferă beneficii pe termen lung.

Profilaxia continuă antibiotică în comparație cu absența tratamentului reduce semnificativ riscul de ITU simptomatică la copiii cu nefropatie cronică de reflux, dar cu riscul crescut de a dezvolta tulpini bacteriene rezistente la tratamentul antimicrobian. Profilaxia continuă antibiotică nu are impact pe dezvoltarea nefrosclerozei.

Investigații speciale

ITU necomplicate nu necesită în mod uzual investigații imagistice. Dacă infecția este recurentă sau afectează bărbați sau copii, sau dacă simptomele sunt neobișnuit de severe, sunt necesare investigații suplimentare. Pacienții cu diabet zaharat și cei cu tratament imunosupresor beneficiază de asemenea de investigații imagistice timpurii.

- ***Ecografia*** permite detectarea de calculi, obstrucții, anomalii anatomice urinare și golire vezicala incompletă (ecografie postmicțională). Ecografia este de folos în evaluarea unei suspiciuni de pielonefrită sau a unui rinichi infectat, cu obstrucție care necesită dezobstrucție.
- ***CT-ul*** are sensibilitate mai mare pentru diagnosticul și urmărirea ITU complicate. CT cu substanță de contrast permite studierea diferitelor faze de excreție, și poate defini extinderea afecțiunii și identificarea complicațiilor semnificative sau a obstrucției.
- ***RM*** este de folos în special la pacienții care prezintă alergie la substanța de contrast iodată, oferind o alternativă non-iradiantă în diagnosticul afectărilor renale, atât medicale cât și chirurgicale.
- ***Medicina nucleară*** are un rol limitat în evaluarea ITU la adult. Rolul principal este în evaluarea funcției renale și detectarea cicatricilor prin scanare DMSA, de multe ori preoperator.

Tratament

Tratamentul episodului izolat

- ***Cele mai potrivite antibiotice*** sunt trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de două ori pe zi pentru 3–7 zile) sau nitrofurantoin (100 mg de două ori pe zi pentru 5–7 zile). Fluorochinolonele nu oferă avantaj în ceea ce privește rata vindecărilor, iar betalactaminele, cum ar fi amoxicilina cu acid clavulanic, au eficacitate redusă comparativ cu recomandările de prima linie. Majoritatea pacienților care întârzie tratamentul antibiotic pentru a încuraja rezoluția spontană vor necesita în momentul începerii antibioterapiei pe durată mai lungă de tratament pentru a obține vindecarea. Bărbații cu ITU necomplicate vor trebui tratați conform recomandărilor de mai sus, dar pe o durată de 7–14 zile.
- ***Tratamentul de scurtă durată, 3–5 zile*** cu amoxicilină (250 mg de trei ori pe zi), trimetoprim (200 mg de două ori pe zi) sau cefalosporină orală, este de asemenea utilizat, și modificat în funcție de rezultatul uroculturii și testării sensibilității, și/sau în funcție de răspunsul clinic.
- T***ratamentul în doză unică*** cu 3 g de amoxicilină sau 1,92 g de cotrimoxazol este utilizat la pacienții cu simptome vezicale cu o durată mai mare de 36 de ore, fără istoric anterior de ITU.
- ***Aportul lichidian crescut (2 L/zi)*** ar trebui încurajat în timpul tratamentului și pentru săptămânile următoare. Urocultura trebuie repetată la 5 zile după terminarea tratamentului.
- ***Dacă pacientul prezintă simptomatologie acută cu febră înaltă, dureri și sensibilitate lombară*** (pielonefrită acută), antibioticele vor fi administrate intravenos, ex. aztreonam, cefuroxim, ciprofloxacin sau gentamicina, cura intravenoasă fiind urmată de încă 7 zile de tratament oral, după ameliorarea simptomelor. Pentru obținerea unei diureze corespunzătoare poate fi necesară administrarea de lichide intravenos.
- ***La pacienții care se prezintă pentru prima dată cu febră înaltă, durere și sensibilitate lombară*** se recomandă efectuarea de urgență a ecografiei renale pentru a exclude o pionefroză obstructivă. În această situație, trebuie efectuat drenajul prin nefrostomie percutană.

Tratamentul infecțiilor recurente

Uroculturile pre- și post-tratament sunt necesare pentru a confirma diagnosticul și pentru a stabili dacă recurența se datorează unei recăderi sau reinfecții.

- ***Recăderea.*** Trebuie căutată cauza (ex. litiaza sau nefroscleroza) și tratamentul trebuie modificat dacă este posibil. Uneori este necesar tratamentul intens sau prelungit. Dacă nu este eficient, tratamentul antibiotic pe termen lung este o soluție.
- ***Reinfecția.*** Aceasta implică faptul că pacientul are o predispoziție la colonizare peri-uretrală sau mecanisme slabe de apărare la nivel vezical. Se recomandă consiliere contraceptivă, iar utilizarea diafragmului și a gelului spermicid trebuie descurajată. Vaginita atrofică ar trebui identificată la femeile la menopauză și ar trebui tratată. Măsurile preventive pot fi folositoare:
  - aport hidric zilnic de 2 L
  - urinat la interval de 2–3 ore, cu micțiuni duble în caz de reflux
  - urinat înainte de culcare și după contact sexual
  - evitarea gelurilor spermicide și a băilor cu spumă sau alte chimicale în apa de baie
  - evitarea constipației, care poate îngreuna golirea vezicală.

Evidențierea golirii incomplete vezicale la urografie (timp excretor) sau la ecografie impune evaluare urologică. Dacă recurența ITU persistă se recomandă tratament profilactic pentru 6–12 luni cu doze mici alternante lunar (trimethoprim 100 mg, co-trimoxazol 480 mg, cefalexin 125 mg seara sau nitrofurantoin macrocristalin). Medicația trebuie administrată înainte de culcare, când fluxul urinar este scăzut. Terapia intravaginală cu estrogen reduce numărul episoadelor de ITU la femeile la menopauză. Sucul de merișoare se pare că reduce riscul simptomatologiei și reinfecțiile cu 12–20%, dar studiile sunt limitate.

Infecţiile urinare asociate sondei vezico-urinare

Colonizarea vezicii cu germeni patogeni este comună după ce sonda vezicală a fost menținută în poziție mai mult de câteva zile, parțial datorită organismelor ce formează un biofilm la suprafața sondei. Cât timp sonda se menține pe loc, antibioticele posibil să fie ineficiente și vor favoriza dezvoltarea de germeni rezistenți. Pacienții ar trebui tratați doar în prezența simptomelor sau a dovezii de infecție. Sonda va trebui înlocuită. La schimbarea sondei o doza unică de antibiotic (ex. gentamicină) este recomandată.

Infecția cu *Candida* este o complicație frecventă a sondării vezicale prelungite. Tratamentul este rezervat doar în caz de dovadă de infecție invazivă și la cei imunodeprimați. Sonda va trebui înlocuită. În infecțiile severe irigarea vezicala continuă cu amfotericină 50 g/mL este folositoare.

Bacteriuria în sarcină

Urocultura este obligatorie la gravide, deoarece bacteriuria asimptomatică în sarcină apare în 2–6% dintre cazuri (vezi p. 1460). Deși în afara sarcinii bacteriuria asimptomatică este în general fără urmări, în sarcină poate duce la pielonefrită acută iar în sarcina avansată poate declanșa travaliul înainte de termen. Dilatarea ureterală ca răspuns la modificările hormonale permite infecția ascendentă. Din acest motiv bacteriuria trebuie întotdeauna tratată iar eradicarea ei demonstrată. Reinfecția poate necesita terapie profilactică. Tetraciclina, trimetoprimul, sulfonamidele și chinolonele sunt contraindicate în sarcină. Amoxicilina și ampicilina, nitrofurantoinul și cefalosporinele orale pot fi folosite în sarcină.

Prostatita bacteriană

Prostatita bacteriană este o infecție recurentă care se prezintă ca o durere perineală, orhi-epididimita recurentă și sensibilitate prostatică cu puroi în secreția după masaj prostatic. Tratamentul este pentru 4–6 săptămâni cu medicație care penetrează prostata, cum ar fi trimetoprim sau ciprofloxacină. Tratamentul pe termen lung cu doză mică poate fi necesar. Prostatodinia (durere prostatică în absența infecției active) poate persistă o perioadă lungă după infecție. Amitriptilina și carbamazepina pot ameliora simptomele.

Carbunculul renal

Carbunculul renal este un abces în corticala renală cauzat de stafilococ prezent în circulație, de regulă cu punct de intrare cutanat. Tabloul clinic se caracterizează prin prezența febrei înalte, durere și

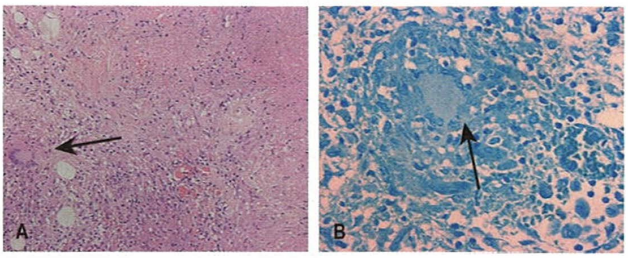


Fig. 36.40 Tuberculoză renală. (A) Nefrită interstițială granulomatoasă cazeoasă cu celule gigante multinucelate (săgeată). (B) Colorație Ziehel-Neelsen indicând prezența bacteriei (săgeată).

sensibilitate lombară. Urina nu prezintă anomalii, abcesul necomunicând cu bazinetul renal, fiind cel mai adesea cu extindere în țesutul perirenal. Septicemia stafilococică este de regulă prezentă. Diagnosticul se pune ecografic sau prin CT. Tratamentul implică terapie antibacteriană cu flucloxacilina și drenaj chirurgical.

Tuberculoza tractului urinar

Infecția tuberculoasă este în creștere la nivel mondial, parțial datorită rezervorului de infecție la pacienții cu infecție cu HIV și datorită existenței tulpinilor rezistente. Tuberculoza tractului urinar se prezintă cu poliurie, disurie sau hematurie. Leziunile corticale sunt rezultatul diseminării hematogene în faza primară a infecției. Majoritatea se vindecă, dar la unii pacienți infecția persistă și disemineză la nivel papilar, cu formarea de leziuni cavitare și cu eliminarea de micobacterii în urină. Urmarea este infecția la nivel ureteral și vezical cu potențiala dezvoltare de stricturi ureterale și a unei vezici contractate. Rar apar abcese reci la nivel lombar. La bărbat afecțiunea se poate prezenta ca discomfort și îngroșare testiculară sau epididimală.

Diagnosticul depinde de luarea în discuție a acestei posibilități, în special la pacienții cu piurie sterilă. Imagistica poate arăta leziunile cavitare în regiunea papilelor renale, uzual însoțite de calcificări. Poate apărea și obstrucție ureterală cu hidronefroză. Culturile de micobacterii din urina de dimineață nu sunt înalt sugestive. Imagistica poate fi normală în caz de tuberculoză difuză interstițială, când diagnosticul este pus prin biopsie renală, care dovedește granuloame cazeoase cu celule gigante multinucleate și bacili prezenți la colorație Ziehl-Neelsen (**Fig. 36.40**). Unii pacienți se prezintă tardiv cu rinichi mici, neobstructivi, iar diagnosticul este ușor de ratat.

Tratamentul este similar cu tuberculoza pulmonară. Ecografia renală și/sau CT-ul trebuie efectuate la 2-3 luni dupa inițierea tratamentului, deoarece stricturile ureterale se dezvolta inițial în faza de vindecare.

Pielonefrita xantogranulomatoasă

Aceasta este o infecție cronică interstițială rară a rinichiului, cel mai adesea datorată Proteus-ului, și care se manifestă cu febră, scădere în greutate, durere lombară și un rinichi mărit palpabil. În mod uzual este unilaterală și se asociază cu calcul coraliform și ITU. CT-ul arată abcese intrarenale sub forma unor arii transparente în interiorul rinichiului. Tratamentul de elecție este nefrectomia, tratamentul antibacterian nereușind decât extrem de rar să ducă la eradicarea infecției.

Lecturi suplimentare

Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M et al. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2011; 79:671-677.
Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366:1028-1037.
Johnson JR, Rosso TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* 2020;378:48-59.
Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med* 2015; 372:1048-1054.

Cadranul 36.27 Cauzele comune de nefrită tubulointerstițială acută

- Medicamente (70%):
  - Antibiotice: cefalosporine, ciprofloxacina, eritromicina, penicilina, rifampicina, sulfonamide
  - Analgezice: anti-inflamatorii nesteroidiene
  - Diuretice: furosemid, tiazide
  - Altele: alopurinol, carbamazepina, cimetidina, fenitoina, inhibitori de pompă de protoni, valproat
- Infecții (15%):
  - Virusuri, ex. hantavirus
  - Bacterii, ex. streptococi
- Idiopatice (8%)
- Nefrita tubulointerstițială cu uveită (NTIU) (5%)
- Boli inflamatorii sistemice, ex.:
  - Lupus eritematos sistemic (2%)
  - Nefropatia cu IgG4

NEFRITELE TUBULOINTERSTIȚIALE (NTI)

Bolile rinichilor pot fi afectări ale diferitelor componente ale parenchimului renal, precum glomerulii, vasele de sânge sau tubii și interstițiul. În cele mai multe cazuri, lezarea tubilor și a interstițiului, dar și refacerea acestora, se întâmplă concomitent.

Nefrita tubulointerstițială acută

În aproximativ 70% din cazuri, nefrita tubulointerstițială acută (NTI) apare ca o reacție de hipersensibilitate la medicamente (**Cadranul 36.27**), cel mai adesea peniciline, antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau inhibitori de pompă de protoni.

NTI indusă de medicamente

Pacienții pot fi complet asimptomatici (cu insuficiență renală descoperită accidental) sau se prezintă cu febră, artralgii, erupții cutanate și insuficiență renală care poate fi oligurică sau cu diureză pastrată. Mulți pacienți au eozinofilie și eozinofilurie. Histologia renală evidențiază infiltrat interstițial celular important, care adesea include eozinofile, cu grade variabile de necroză tubulară (**Fig. 36.41**). Uneori, AINS pot produce glomerulopatie cu leziuni minime asociată cu NTI, motiv pentru care pacientul se prezintă cu sindrom nefrotic. Tratamentul implică oprirea medicamentului care a produs leziunile renale. Dozele mari de Prednison (60 mg/zi) pot reduce riscul de insuficiență renală acută severă cu necesar de dializă și pot, de asemenea, să reducă timpul de recuperare a funcției renale. Deși majoritatea pacienților au o recuperare bună a funcției renale, unii pot rămâne cu fibroză interstițială și boală cronică de rinichi.

NTI acută produsă de infecții

Pielonefrita acută duce la inflamația tubilor renali, care are drept consecință producerea unui infiltrat celular interstițial bogat în neutrofile. NTI poate complica infecții sistemice cu virusuri (Hantavirus, virusul Epstein-Barr, HIV, rujeolă, adenovirus), bacterii (*Legionella, Leptospira*, streptococi, *Mycoplasma, Brucella, Chlamydia*) și altele (Leishmania, Toxoplasma). Infecția cu Hantavirus produce febră hemoragică cu NTI și poate fi fatală. La pacienții imunocompromiși, cum ar fi cei cu transplant renal, virusuri precum citomegalovirus, polyoma (BK) și herpes simplex pot cauza NTI pe grefa renală. Tratamentul implică eradicarea infecției folosind antibiotice adecvate sau medicație antivirală; în cazul pacienților transplantați, protocolul de imunosupresie trebuie ajustat.

NTI acută în cadrul bolilor inflamatorii multisistemice

Unele boli inflamatorii sistemice neinfecțioase, cum sunt sindromul Sjögren sau lupusul eritematos sistemic, pot produce NTI acute sau

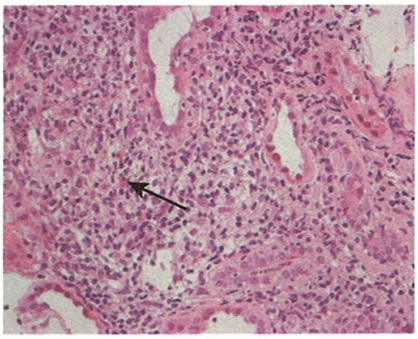


Fig. 36.41 Nefrită tubulointerstițială cu infiltrat interstițial difuz și eozinofile colorate în roșu (săgeți).

cronice. Sindromul Sjögren mai poate produce acidoză tubulară renală. Până la 20% din pacienții cu sarcoidoză pot prezenta o NTI granulomatoasă, și, în cazul în care asociază hipercalcemie, aceasta poate induce insuficiență renală acută. NTI acută din cadrul bolilor inflamatorii multisistemice, în general, are un răspuns bun la tratamentul cu steroizi.

Sindromul NTI cu uveită

Pacienții cu sindrom de nefrită tubulointerstițială cu uveită (NTIU) se prezintă cu uveită, NTI acută, pierdere ponderală, anemie și VSH crescut de cauză necunoscută. Apare frecvent în copilărie, dar a fost raportat și la adulți, mai frecvent la femei. Se poate asocia cu autoanticorpi antiproteina C reactivă (PCR) modificată. Tratamentul constă într-o cură prelungită de corticosteroizi, care va ameliora atât funcția renală, cât și uveita.

Nefrita tubulointerstițială cronică

Principalele cauze de NTI cronice sunt enumerate în **Cadranul 36.28**. Manifestările bolii constau în poliurie, nicturie, proteinurie (de obicei ușoară, <1 g/zi) sau uremie. Când se asociază cu consum de analgezice de lungă durată, diabet zaharat sau siclemie, NTI cronice pot produce necroză papilară (leziuni ischemice ale papilelor renale, urmate de migrarea fragmentelor necrozate la nivelul calicelor și prin tractul urinar). Alte manifestări constau în hematurie micro- sau macroscopică, piurie sterilă și, ocazional, colică renală sau obstrucție de căi urinare produsă de papila necrozată și migrată în tractul urinar. Din punct de vedere histologic, pacienții cu NTI cronice prezintă infiltrat inflamator celular cronic la nivelul interstițiului renal cu atrofie tubulară, edem sau fibroză interstițială generalizată. În multe situații, cauza nu se poate identifica.

NTI asociată cu IgG4 se caracterizează prin concentrații serice foarte scăzute ale complementului și concentrații serice crescute de IgG4, situație ce duce la formarea de complexe imune. În NTI cronice, examinările imagistice pot identifica aspecte specifice pentru afecțiuni precum nefropatia de reflux (**Fig. 36.42**) sau uropatia obstructivă.

Leziunile tubilor din zonele medulare ale rinichilor duc la defecte în capacitatea de concentrare a urinii și de conservare a sodiului, cu poliurie și pierdere urinară de sodiu. În timp, fibroza se extinde și la nivelul corticalei renale, cu pierderea funcției renale și progresia bolii cronice de rinichi.

Nefropatia analgetică

Consumul cronic de analgezice în doze mari (clasic s-a descris după fenacetină, dar s-a observat mai recent și după AINS) duce la NTI cronică și necroză papilară. Nefropatia analgetică apare mai frecvent la femeile de vârstă medie. Tabloul clinic al bolii constă în anemie, boală cronică de rinichi, infecții de tract urinar, hematurie sau obstrucție de tract urinar (datorită migrării unei papile necrozate). Poate apărea pierdere de lichide și de sare. Consumul cronic de analgezice predispune, de asemenea, și la

? Cadranul 36.28 Cauze de nefrită tubulointerstițială cronică

Medicamente și substanțe toxice, de exemplu:
- Toate cauzele de nefrită tubulointerstițială acută (ex. analgezice)
- Ciclosporina
- 5-aminosalicilați
- Cadmiu, plumb, titaniu
- Iradierea

Boli sistemice, de exemplu:
- Diabet zaharat
- Siclemia
- Lupusul eritematos sitemic/vasculite
- Sarcoidoza
- Nefropatia cu IgG4

Metabolice, de exemplu:
- Hiperuricemia
- Nefrocalcinoza
- Hiperoxaluria

Infecții, de exemplu:
- Virusul imunodeficienței umane
- Virusul Epstein-Barr

Altele
- Hipertensiunea
- Nefropatia endemică balcanică
- Nefropatia indusă de ierburi chinezești
- Sindromul Alport

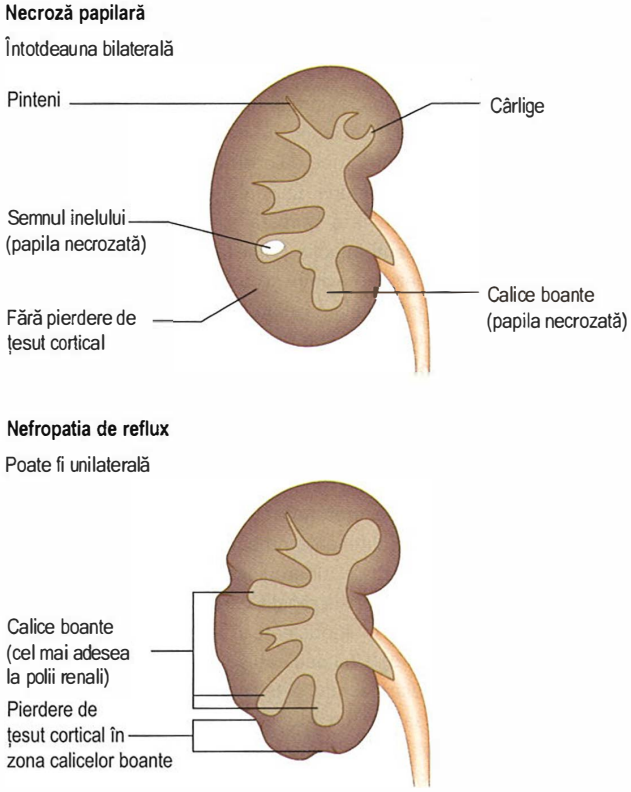


Fig. 36.42 Comparație între aspectul radiologic de necroză papilară și de nefropatie de reflux.

dezvoltarea de tumori uroepiteliale. Diagnosticul se bazează pe datele clinice combinate cu aspectul imagistic (ecografic sau CT) ce evidențiază rinichi cu dimensiuni reduse și contur neregulat.

În ceea ce privește tratamentul, pacienții trebuie încurajați să evite AINS și, dacă este necesar, să folosească alternative de tratament antialgic sau antipiretic, precum dihidrocodeina sau paracetamol. În acest fel, se poate încetini progresia bolii și, uneori se poate obține chiar o ameliorare a funcției renale. Apariția durerii în flanc sau agravarea bruscă a insuficienței renale trebuie să atragă atenția asupra unei posibile necroze papilare cu obstrucție consecutivă de căi urinare, caz în care trebuie efectuată o ecografie de urgență.

Nefropatia endemică balcanică

Nefropatia endemică balcanică este o NTI cronică cu caracter endemic, observată într-o zonă geografică limitată la bazinul Dunării și afluenților

săi. Sunt afectați locuitorii zonelor de câmpie adiacente Dunării, unde apar inundații și cei care își procură apa potabilă din fântâni superficiale, iar boala nu a apărut la persoanele din zonele de deal. Principala ipoteză în ce privește etiopatogenia nefropatiei endemice balcanice asociată cu carcinoame uroteliale este reprezentată de intoxicația prin ingestie de acid aristolohic. Boala are un debut insidios, cu proteinurie ușoară ce progresează spre insuficiență renală cronică terminală într-un interval ce variază de la 3 luni până la 10 ani. Nu există un tratament curativ, doar măsuri de tratament suportiv.

Nefropatia indusă de ierburi chinezești

Medicamentele ce conțin ierburi chinezești pot conține acid aristolohic, produs ca rezultat al contaminării fungice a produselor. Aspectele histologice sunt similare celor din nefropatia endemică balcanică, dar evoluția clinică este mai agresivă, cu progresie implacabilă spre insuficiență renală cronică terminală și incidență crescută a carcinoamelor uroepiteliale.

Alte forme de NTI

Există și alte forme de NTI, care sunt mai rare (vezi **Cadranul 36.28**). Diagnosticul depinde de istoricul de ingestie a medicamentului incriminat sau de expunere industrială la substanțe nefrotoxice. La pacienții cu insuficiență renală inexplicabilă și rinichi de dimensiuni normale, se indică biopsie renală pentru a exclude forme de NTI tratabile, cum ar fi NTI granulomatoasă datorată ***sarcoidozei renale*** (**Fig. 36.43**), care poate fi prima manifestare a sarcoidozei și revelatoare pentru diagnostic (vezi p. 985). Tratamentul pentru sarcoidoza renală constă în corticosteroizi, iar răspunsul este rapid în majoritatea cazurilor.

Nefropatia hiperuricemică

Nefropatia hiperuricemică acută (vezi p. 118), consecință a sindromului de liză tumorală, produce insuficiență renală acută la pacienții cu concentrații serice foarte crescute de urați. Poate apărea ca o complicație a unei hemopatii maligne, dar, mai frecvent, survine după inițierea tratamentului acesteia. În condițiile unei lize celulare tumorale importante, ca răspuns la chimioterapie, sunt eliberate cantități mari de nucleoproteine cu producție crescută de acid uric. Insuficiența renală apare datorită obstrucției intrarenale și extrarenale produsă de depunerea de cristale de acid uric în ductele colectoare, pelvis și uretere. Se poate manifesta prin durere la nivelul flancului sau colică renală, prin oligurie sau anurie cu creșterea retenției azotate și sindrom uremic. Concentrațiile plasmatice de urați sunt de peste 0,75 mmol/L și, uneori, pot depăși 4,5 mmol/L. ***Diagnosticul*** se bazează pe prezența hiperuricemiei și pe contextul clinic. Ecografia renală poate evidenția obstrucția extrarenală datorată litiazei, dar poate avea și un aspect normal.

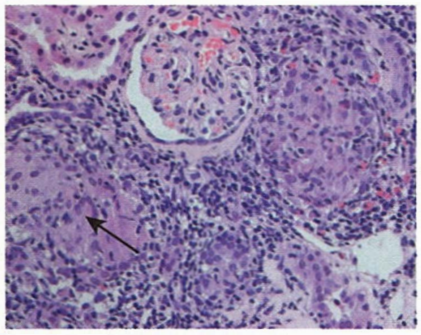


Fig. 36.43 Nefrită tubulointerstițială granulomatoasă. Granuloamele sunt formate din celule gigante (săgeți) și celule epitelioide. Acest aspect este caracteristic pentru sarcoidoza renală, dar poate fi întâlnit și în nefrita interstițială de alte cauze (medicamente sau infecții.

Se recomandă administrarea de ***Alopurinol*** 100–200 mg de 3 ori pe zi timp de 5 zile, înainte și în timpul radioterapiei și chimioterapiei. Trebuie menținut un debit urinar crescut prin administrare de lichide oral sau parenteral și, de asemenea, este necesară alcalinizarea urinei prin administrare de bicarbonat de sodiu, deoarece acidul uric este mai solubil în mediul alcalin, decât cel acid. Pacienții la care nu se poate folosi alopurinol datorită intoleranței, în condițiile unei RFG peste 30 mL/min, se poate folosi febuxostat, un inhibitor selectiv de xantin-oxidază nepurinic. ***Rasburicaza***, o oxidază de urați recombinantă (vezi p. 1392) și ***pegloticaza***, o uricază pegylată sunt utilizate cu succes pentru a scădea rapid concentrațiile de urat seric, atât cu scop de prevenție, cât și de tratament. La pacienții cu insuficiență renală severă oligurici sau anurici, se indică dializă pentru a reduce concentrațiile plasmatice de urați.

În ceea ce privește ***nefropatia hiperuricemică cronică***, aceasta este o entitate controversată, considerându-se că nu există suficiente dovezi. Unele studii observaționale au sugerat că nivelele mari de acid uric cresc, în mod independent, riscul de apariție a bolii renale cronice și că reducerea uratului plasmatic cu alopurinol are un efect benefic în încetinirea ratei de progresie a bolii cronice de rinichi.

Lecturi suplimentare

Kamisawa T, Zen Y, Pillais S et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385:1460–1471.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Insuficiența renală acută (IRA) se definește după cum urmează:

- Deteriorare bruscă a funcției renale, de obicei în ore sau zile.
- Este de obicei (nu totdeauna) reversibilă în zile-săptămâni.

IRA poate genera dezechilibre biochimice acute, amenințătoare de viață care pot reprezenta urgențe medicale. Diagnosticul diferențial al IRA cu boala cronică de rinichi (BCR) sau chiar cu insuficiența renală cronică acutizată nu este întotdeauna facil. IRA este în mod obișnuit caracterizată prin scăderea diurezei sau creșterea ureei și creatininei serice, sau ambele. În unele situații ureea și creatinina sunt predictori sub-optimali ai deteriorării funcției renale (**Cadranul 36.29**).

IRA poate fi datorată unor cauze:

- ***pre-renale*** (perfuzie renală deficitară care duce la reducerea ratei filtrării glomerulare (RFG)
- ***reno-parenchimatoase*** (leziuni glomerulare, tubulare sau vasculare)
- ***post-renale*** (obstrucții de tract urinar – rinichii sunt funcționali dar nu pot excreta urină iar presiunea retrogradă afectează funcția renală).

Grupul de inițiativă pentru calitatea dializei acute (Acute Dialysis Quality Initiative) a propus, pentru a ameliora definiția IRA, ***clasificarea***

Cadranul 36.29 Cauze ale alterării ureei și creatininei serice, altele decât insuficiența renală

Concentrație scăzută	Concentrație crescută
Ureea	
Ingestie scăzută de proteine	Corticoterapie
Insuficiență hepatică	Tratament cu tetraciclină
Tratament cu valporat de sodiu	Hemoragie digestivă
Creatinina	
Scăderea masei musculare	Creșterea masei musculare Consumul de carne roșie Leziuni musculare (rabdomioliza) Scăderea secreției tubulare (ex. tratamentul cu cimetidină sau trimetoprim)

RIFLE (*r*isk, *i*njury, *f*ailure, *l*oss, end-stage renal disease; risc, leziune, insuficienţă renală, pierderea (completă/persistentă) a funcţiei renale şi boală renală terminală), clasificare care utilizează fie o creştere a creatininei, fie o scădere a diurezei. RIFLE descrie trei nivele de disfuncţie renală (R, I, F) şi doi parametri de prognostic (L, E). Aceste criterii corespund creşterii progresive a leziunilor renale şi au o valoare predictivă pentru mortalitate.

Organizaţia pentru insuficienţă renală acută (AKIN, Acute Kidney Injury Network) a propus modificarea criteriilor RIFLE originale pentru a include IRA mai puţin severe precum şi o limită de timp de 48 oră, şi prevede o corecţie volemică anterior clasificării.

- „R" din RIFLE este ***stadiul 1*** (creşterea creatininei serice de ≥26,4 µmol/L, adică o creştere de 1,5 ori în 48 ore).
- „I" este ***stadiul 2***: adică o creştere a creatininei serice.
- „F" în ***stadiul 3***: adică o creştere de 2–3 ori creatininei serice >300% (corespunzătoare ≥354 µmol/L).

Datele despre diureză sunt similare.

O clasificare mai recentă a grupului de iniţiativă „Nefropatii: ameliorarea prognosticului global" (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO), care utilizează aceleaşi criterii pentru creatinina serică şi diureză, este redată în **Cadranul 36.30**.

Epidemiologie

Conform definiţiei KDIGO, 1 din 5 adulţi şi unul din 3 copii suferă IRA în timpul unei spitalizări.

- IRA comunitară, la internarea în spital afectează cca 5% din pacienţi în Marea Britanie (fiind suprapusă peste BCR la jumătate dintre aceşti pacienţi).

Cadranul 36.30 Clasificarea KDIGO[a] a insuficienţei renale acute

Stadiul	Concentraţia creatininei service (CrS)	Diureza
1	CrS 1,5–1,9 ori nivelul de bază SAU creştere ≥26,5 µmol/L (0,3 mg/dL)	<0,5 mL/kg/oră timp de 6–12 ore
2	CrS 2–2,9 nivelul de bază	<0,5 mL/kg/oră timp de 6–12 ore
3	CrS 3 x nivelul de bază SAU Iniţierea epurării extrarenale SAU La pacienţi <18 ani, scăderea FG la <35 mL/min/1,73 m²	Anuria timp de ≥ 12 ore

[a]Nefropatii: ameliorarea prognosticului global (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes).

- IRA severă (creatinina >500 µmol/L, frecvent cu necesar de dializă) afectează aprox. 130–140/milion populaţie/an.
- În jur de 25% dintre pacienţii cu sepsă şi 50% dintre pacienţii cu şoc septic vor dezvolta IRA.

Evoluţia este variabilă: IRA necomplicată are un prognostic bun, cu rate de mortalitate de sub 5–10%. În schimb, IRA apărută ca o complicaţie a insuficienţei multiple de organ (în terapie intensivă (ATI)) este asociată cu mortalitate de 50–70%, care a rămas nemodificată în ultimele decenii. IRA apărută în cadrul unei sepse are prognostic semnificativ mai rău decât IRA în absenţa sepsei.

Abordarea IRA

IRA pre-renală

Reducerea perfuziei renale duce la scăderea RFG. Explicaţia constă în modificările circulatorii *per se* sau este legată de modificări vasomotorii intra-renale care au ca şi consecinţă reducerea perfuziei glomerulare. Cauze frecvente ale scăderii volumului sangvin circulant efectiv includ (**Cadranul 36.31**):

- hipovolemia de orice cauză, inclusiv deshidratarea sau hemoragia
- hipotensiunea fără hipovolemie, incluzând ciroza sau şocul septic
- reducerea debitului cardiac, incluzând insuficientă cardiacă şi şocul cardiogenic
- combinaţii ale celor de mai sus.

Cauze intra-renale frecvente sunt antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS), inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IEC) (**Fig. 36.44**), amfotericina B şi inhibitorii de calcineurină, de multe ori în contextul unor modificări suplimentare de flux sangvin renal.

În mod normal, rinichii îşi păstrează RFG apropiată de normal, în ciuda unor variaţii ample ale presiunii de perfuzie renală şi ale statusului volemic – aşa-numita „autoreglare" (prostaglandinele, oxidul nitric şi

Cadranul 36.31 Cauze de hipovolemie

- Deshidratarea
- Reducerea aportului (per oral, perfuzie)
- Pierderi digestive (vărsătură, pierderi pe sonda nazogastrica, diaree)
- Pierderi renale (diuretice, hiperglicemie)
- Arsuri, transpiraţii
- Hemoragii
- Pierderi în spaţiul trei (pancreatita, peritonita, ocluzie intestinală)
- Vasodilataţie sistemică (şoc septic, ciroză)
- Insuficienţă cardiacă său şoc cardiogen (infarct miocardic, aritmii, cardiomiopatii, tamponadă)

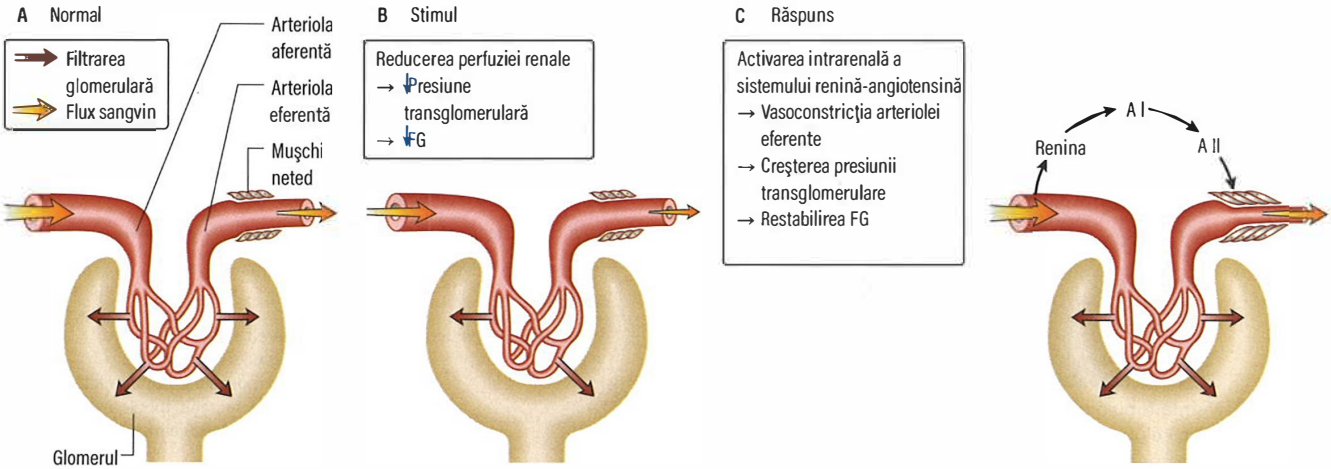


Fig. 36.44 Dinamica glomerulară. Efectul sistemului renină-angiotensină. AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; FG, filtrarea glomerulară.

Cadranul 36.32 Criterii pentru diagnosticul diferențial între cauze pre-renale și intrinseci de insuficiență renală

Criteriul	Pre-renală	Intrinsică
Densitatea urinară	>1.020	<1.010
Osmolalitea urinară (mOsm/kg)	>500	<350
Sodiu urinar (mmol/L)	<10	>20
$Fe_{Na} = \frac{U_{Na}}{P_{Na}} \div \frac{U_{Cr}}{P_{Cr}} \times 100$	<1%	>1%

Cr, creatinina; EF, excreția fracțională (Fe, fracțional excretion); Na, sodiu; P, plasmă; U, urină.

Cadranul 36.33 Diagnosticul diferențial al șocului la examenul clinic

	Hipovolemia	Reducerea debitului cardiac	Vasodilatație
Hipotensiune	Hipotensiune posturală	Hipotensiune	Hipotensiune
Periferia	Rece	Rece	Caldă
Presiunea venoasă centrală	Scăzută	Crescută	Scăzută

angiotensina acționând pe arteriolele aferente și eferente). Odată cu pierderea autoreglării apar scăderea RFG și IRA. În timp, reducerea fluxului sangvin renal duce la leziuni renale parenchimatoase, în schimb, dacă hipoperfuzia renală este corectată rapid, IRA este complet rezolutivă.

Câțiva parametri biochimici simpli sunt utilizați pentru a certifica natura pre-renală a IRA. (**Cadranul 36.32**). Densitatea urinară sau osmolalitatea urinară vor crește ca urmare a concentrării solviților în volume urinare mai mici (rinichiul reține apa pentru a ameliora perfuzia renală) Sodiul urinar va fi mai scăzut, având în vedere că sarea este reținută din același motiv. Excreția fracțională a sodiului (EF_{Na}) este o măsură mai acurată a retenției de sodiu. Niciunul dintre acești parametri nu este singur infailibil iar determinările de laborator nu trebuie să substituie evaluarea clinică (**Cadranul 36.33**).

Tratamentul IRA pre-renale

Acesta este dependent în mare parte de cauză subjacentă. Majoritatea cazurilor de IRA au o componentă de hipovolemie, astfel încât reechilibrarea volemică promptă este indicată în cele mai multe situații. Dacă există incertitudine privind statusul volemic al unui pacient, un trial de încărcare cu de 250 mL soluții cristaloide poate stabili dacă hipotensiunea este responsivă la fluide. Soluțiile de resuscitare volemică indicate sunt cristaloidele, în special soluțiile echilibrate de tipul Plasma-Lyte sau Ringer lactat, deoarece serul fiziologic poate duce la acidoză hipercloremică. Soluțiile coloide, de tipul amidonului hidroxi-etilic sunt contraindicate, având în vedere că pot înrăutăți IRA. Frecvența cardiacă, tensiunea arterială și diureza vor ghida răspunsul la reechilibrarea volemică. Pentru șocul cardiogenic vezi pagina 218.

IRA post-renală

Obstrucții ale tractului urinar pot surveni la orice nivel, de la calice la orificiul uretral extern, dar cel mai frecvent sunt reprezentate de obstrucții sub-vezicale (patologie prostatică la bărbați) sau obstrucție ureterală bilaterală (prin calculi sau tumori). Cauzele și tabloul clinic al obstrucțiilor de tract urinar sunt prezentate la pagina 1377. Aproape orice IRA neexplicată va necesita explorare ecografică pentru a exclude obstrucția de tract urinar deoarece rezolvarea unei obstrucții acute va duce la reluarea funcției renale inițiale.

Cadranul 36.34 Câteva cauze de necroză tubulară acută

- Hemoragii
- Arsuri
- Diaree și vărsături, pierderi lichidiene prin fistule
- Pancreatită
- Diuretice
- Infarct miocardic
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Șoc endotoxic
- Mușcătură de șarpe
- Mioglobinemie
- Hemoglobinemie (secundară hemolizei, ex. în malaria falciparum, „febra apei negre")
- Sindrom hepatorenal
- Substanțe de contrast radiologice (vezi p. 1391)
- Medicamente ex. aminoglicozide, antiinflamatoare non-sterioidiene, inhibitori ai enzimei de conversie, platine
- Abruptio placentae
- Preeclampsie și eclampsie

IRA reno-parenchimatoasă

Cel mai frecvent (80–90%din cazuri), aceasta este datorată ***necrozei tubulare acute*** (NTA, vezi mai jos și **Cadranul 36.34**). Practic orice cauză de IRA pre-renală, dacă se prelungește până la pierderea autoreglării renale (vezi mai sus) poate duce la NTA post-ischemică. În afară ischemiei, NTA poate fi generată de leziuni tubulare toxice. Astfel, NTA este frecventă la pacienții spitalizați. Alte cauze de IRA parenchimatoasă includ:

- Boli ale arterelor și arteriolelor precum și ale capilarelor glomerulare, ex. vasculitele (vezi p. 1363), hipertensiunea renală accelerată, embolia cu cristale de colesterol, sindromul hemolitic uremic (SHU), purpura trombotică trombocitopenică (PTT), preeclampsia și glomerulonefritele cu proliferare extra-capilară.
- Nefrite tubulo-interstițiale acute (vezi p. 1385). Acestea apar și în obstrucțiile tubulare acute prin cristale, ex. după liza rapidă a unor tumori maligne în urma chimioterapiei (nefrita urică acută).
- Pielonefrita acută supurativă bilaterală sau pielonefrita pe rinichi unic care pot fi cauză de IRA.

Necroza tubulară acută

Necroza tubulară acută (NTA) (vezi **Cadranul 36.34**) are ca și cauză:

- hipoperfuzia persistentă și reducerea fluxului sangvin tubular, ducând la moarte celulară (de unde și numele), sau
- nefrotoxine care produc direct leziuni și moartea celulor tubulare.

Factorii implicați în dezvoltarea NTA includ:

- ***Vasoconstricție microvasculară intra-renală cu reducerea aportului de O_2 tubular și hipoxie tubulară progresivă:***
  - vasoconstricție secundară secreției de endotelină, adenozină, tromboxan A_2, leucotriene și activității simpatice
  - vasodilatației insuficientă secundară sensibilității reduse la oxid nitric, prostaglandine (PGE_2), acetilcolină și bradikinină.
- ***Leziuni structurale endoteliale și ale musculaturii netede vasculare:***
  - creșterea adeziunii leucocit-endoteliu, congestie și obstrucție vasculară, activare leucocitară și inflamație.
- ***Leziuni tubulare celulare.*** Agresiunea ischemică provoacă depleția rapidă a rezervelor de ATP intracelulare, având ca și consecință moarte celulară prin necroză sau apoptoză cu:
  - creșterea concentrației de calciu intracelular, citosolic
  - inducerea sintetazei acidului nitric cu creșterea producției de acid nitric, ducând la moarte celulară
  - creșterea sintezei de proteaze intracelulare precum calpaina, care produc liza proteinelor citoscheletale și colapsul peretelui celular.
  - obstrucții tubulare prin celule descuamate, necrotice sau viabile și cilindri
  - pierderea polarității celulare; ex. integrinele, localizate în membrana bazo-laterală a celulei, sunt translocate în membrana apicală și în combinație cu alte celule descuamate formează

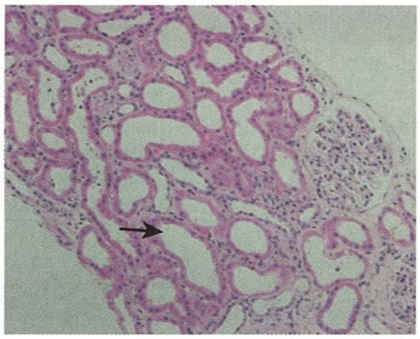


Fig. 36.45 Necroza tubulară acută. Ştergerea şi dispariţia marginii în perie a tubului proximal. Dispariţia parcelară a celulelor tubulare şi arii focale de dilatări tubulare (săgeata).

cilindri cu obstrucţie tubulară consecutivă şi scurgere retrogradă a lichidului intra-tubular.

- ***Recuperarea celulară tubulară.*** Celulele tubulare au capacitatea de a se regenera rapid şi refac membrana bazală tubulară lezată, ceea ce explică reversibilitatea NTA. Sinteza multor factori de creştere, incluzând factorul de creştere similar cu insulină 1 (insulin-like growth factor 1), factorul de creştere epidermal, factor de creştere hepatocitar precum şi cea a receptorilor lor este crescută în timpul procesului regenerativ al leziunilor tubulare.

Odată instalată NTA, fluxul sangvin renal, în principal cel cortical, se reduce mult. Leziunile ischemice tubulare potenţează scăderea FG prin vasoconstricţia arteriolelor aferente cu hipo-perfuzie glomerulară, care evoluează în paralel cu fluxul retrograd tubular şi obstrucţia tubulară (**Cadranul. 36.45**).

Oliguria este frecventă în stadiile iniţiale; IRA non-oligurică este de obicei secundară unor leziuni mai puţin severe. Recuperarea funcţiei renale are loc tipic între zilele 7–21, însă poate fi întârziată prin sepsă persistentă. Utilizarea manitolului, furosemidului, dozelor „renale" de dopamină nu este susţinută prin trialuri controlate.

Evaluarea de urgenţă în IRA

Scopul este de a defini sindromul IRA – pre-renal, renal sau post-renal – şi de a face diferenţierea între deteriorarea exclusiv acută a funcţiei renale şi cea acută suprapusă peste boala cronică de rinichi.

IRA pre-renală, renală sau post-renală?

IRA pre-renală este sugerată în mare parte de examinarea clinică, iar evaluarea statusului volemic este esenţială; diferenţierea între IRA pre-renală şi cea renală poate fi dificilă; mai ales că NTA poate surveni post-ischemic prin hipo-perfuzie persistentă. Obstrucţia sub-vezicală este eliminată clinic (globul vezical palpabil este semnul unei obstrucţii de lungă durată), prin inserţia unei sonde vezicale (sau spălarea unei sonde existente) şi drenajul unei cantităţi mari de urină sau prin evaluarea ultrasonografică a rinichilor şi vezicii. Absenţa dilatărilor de tract urinar superior la ecografie va exclude, cu rare excepţii, obstrucţia de tract urinar.

Alte investigaţii după cum urmează:

- Examenul de urină cu examinare microscopică, în special pentru prezenţa hematiilor şi a cilindrilor hematici (markeri de glomerulonefrite) şi urocultura. Evaluarea prezenţei hemoglobinei urinare libere sau a mioglobinei se face în funcţie de situaţie. Raportul proteine pe creatinină urinară (RPCU) este de ajutor în cazul unei nefropatii parenchimatoase.
- În IRA creşterea creatininei plasmatice are loc la 48–72 de ore de la leziune; în acest timp leziunea celulară devine importantă şi ireversibilă. Biomarkerii plasmatici şi urinari (ex. molecula de leziune renală (kidney injury molecule-1), lipocalina asociată gelatinazei neutrofilului (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), proteina de legare factorul de creştere similar cu insulină 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7) şi inhibitorii tisulari ai metaloproteinazei 2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2) cresc în primele ore ale IRA şi ar putea permite iniţierea mai precoce a tratamentului.
- Evaluările sangvine includ ureea şi creatinina serică, electroliţii, calciul, fosforul, albumina şi fosfataza alcalină, precum şi o hemoleucogramă completă, cu frotiu periferic când este necesar. După caz se evaluează şi timpii de coagulare, se recoltează hemoculturi şi se măsoară nivelele serice ale unor medicamente nefrotoxice.

Uremia acută sau cronică?

Diferenţierea între IRA şi BCR depinde de istoric şi durata simptomelor (un istoric lung de nicturie sugerează disfuncţie tubulară progresivă). Examenele de urină anterioare sau evaluările anterioare ale funcţie renale sunt frecvent esenţiale în evaluarea vechimii leziunii renale. Modificări rapide ale creatininei sau RFG în zile-săptămâni sugerează un proces acut.

Ecografia este esenţială; dimensiunea renală (lungimea pol-pol) şi ecogenitatea (reflectivitatea) sunt utile; rinichii mici, cicatriciali (cu ecogenitate crescută) sugerează un proces cronic. Reversul nu este adevărat; rinichii pot rămâne de dimensiuni normale de exemplu în diabet sau amiloidoză.

Anemia secundară BCR, hiperparatiroidismul sau osteodistrofia renală sugerează de asemenea cronicitatea.

Tratamentul IRA

Consultul de specialitate precoce este de dorit. Având frecvent starea generală alterată, pacienţii cu IRA trebuie monitorizaţi într-o unitate de tip „terapie acută (intermediară)".

Măsuri generale

Îngrijirea adecvată, controlul infecţiilor şi fizioterapia sunt vitale. Echilibrul hidric (intrări şi ieşiri, în special diureza) este esenţială pentru recuperare. Măsurarea zilnică a greutăţii, tensiunea măsurată în decubit şi ortostatism, evitarea nefrotoxicelor, istoricul şi analizele anterioare fac toate parte din planul de tratament.

Hiperpotasemia

Poate fi ameninţătoare de viaţă prin aritmii cardiace, în special fibrilaţie ventriculară. Tratamentul este redat în **Cadranul 9.20.**

Bicarbonatul de sodiu intravenos reduce potasemia prin corecţia acidozei; nu trebuie utilizat la pacienţii hipervolemici deoarece conţinutul sau de Na poate declanşa sau exacerba edemul pulmonar. Corecţia rapidă a acidozei la un pacient cu hipocalcemie poate declanşa tetania (calciul ionic scade odată cu creşterea legării calciului de albumină secundară corecţiei acidozei). Răşinile schimbătoare de ioni precum patiromerul şi ZS-9 pot fi utilizate pentru profilaxia hiperpotasemiei cronice, dar în multe cazuri, hiperpotasemia va putea fi corectată doar prin hemodializă sau hemodiafiltrare.

Edemul pulmonar

Dacă diureza nu poate fi stimulată cu furosemid intravenos, dializa sau hemodiafiltrarea vor deveni necesare.

Sepsisul

Infecţiile necesită tratament prompt, cu evitarea antibioticelor nefrotoxice. Utilizarea antibioprofilaxiei sau a echipamentelor de protecţie speciale nu sunt recomandate de rutină.

Utilizarea medicamentelor

Nefrotoxicele trebuie evitate şi dozarea medicamentelor trebuie atent evaluată; RFG se poate modifica de la o zi la alta şi dozele medicamentelor trebuie adaptate în consecinţă. Un risc particular este reprezentat de anticoagulare (anticoagulante orale şi heparină, vezi p. 1013–1017).

Echilibrul hidric şi electrolitic

Necesită evaluare de două ori/zi. Odată ce pacientul este euvolemic, intrările lichidiene ar trebui să fie egale cu diureza plus pierderile intestinale (inclusiv nazogastrice) plus 500 mL corespunzătoare pierderilor insensibile. La pacienţii febrili, aportul trebuie să fie crescut în consecinţă.

Soluţiile de reechilibrare pot fi ser fiziologic (soluţie salină 0,9% (ex. în arsuri, pancreatite) sau albumină 4%. Nu sunt diferenţe semnificative în ceea ce priveşte mortalitatea, insuficienţele de organ sau necesarul de epurare extrarenală (EER), respectiv durata spitalizării.

Perfuziile cu volume mari sau modificările ponderale semnificative zilnice, ce reflectă modificări ale echilibrului hidric, fac necesară reevaluarea sistematică. În caz de hiperhidratare, diureticele de ansă pot fi utile. Pacienţii cu IRA non-oligurică evoluează mai favorabil decât cei oligurici. În schimb, nu este dovedit că conversia oliguriei la non-oligurie scade mortalitatea iar diureticele nu previn IRA şi nu modifică prognosticul.

Nutriţia

Se recomandă restricţia alimentară de sodiu şi potasiu. Ingestia proteică este uneori limitată la aprox 40 g/zi (0,5 g/kg pe zi) cu scopul de a eluda necesitatea de epurare extrarenală, dar această atitudine este grevată de riscul unei balanţe azotate negative. Pacienţii trataţi cu epurare extrarenală au un aport de 70 g proteine/zi (dar nu >1,5 g/kg pe zi), pacienţii hipercatabolici au un necesar mai mare de ingestie azotată. Ideal, nutriţia ar trebui asigurată per os sau prin sondă nazogastrică sau, în ultimă instanţă, parenteral (dacă există modificări ale motilităţii intestinale persistente >14 zile).

Epurarea extrarenală – hemodializa şi hemodiafiltrarea

Principalele indicaţii de epurare extrarenală şi/sau ultrafiltrare sunt:

- uremia simptomatică (inclusiv pericadita şi tamponada)
- hiperpotasemia necontrolată prin tratament conservator
- edemul pulmonar neresponsiv la diuretice
- acidoza severă
- eliminarea unor medicamente care pot cauza IRA (ex. gentamicina, litiul, supradozaj sever de aspirină).

Actualmente, EER include hemodializa intermitentă, hemodiafiltrarea (HDF), hemofiltrarea veno-venoasă continuă (CVVHF, continuous venovenous haemofiltration) sau dializa peritoneală. Nu este clar când trebuie începută EER; însă mai multe trialuri au pus în discuţie iniţierea precoce, deoarece acestea nu modifică prognosticul şi până la 30% din dialize sunt non-necesare având în vedere recuperarea funcţiei renale fără EER. Nu sunt date care să dovedească superioritatea HD faţă de CVVHF în tratamentul IRA. Există totuşi un consens că la pacienţii instabili hemodinamic, mai ales cei de terapie intensivă, ar fi mai oportun să se aplice proceduri continue precum CVVHF. Lichidele (incluzând nutriţia, derivaţii de sânge sau antibioticele) pot fi administrate în paralel cu ultrafiltrarea prevenind astfel modificările volemice majore şi favorizând stabilitatea cardiovasculară. EER mai multă nu este neapărat benefică, două trialuri mari au infirmat un avantaj de supravieţuire la pacienţii critici trataţi cu doze mai mari de EER.

Hemodializa este explicată la pagina 1398. În CVVH, fluxul sangvin este asigurat cu ajutorul unei pompe care extrage şi introduce sânge din lumenele unui cateter venos (de aici denumirea de veno-venoasă), plasat în vena jugulară, subclavie sau femurală. Ultrafiltratul (plasmă în acest caz) este îndepărtat constant din pacient cu rate de până la 1.000 mL/oră, cu infuzia simultană a unui lichid de substituţie. De exemplu, la un pacient hiperhidratat se pot îndepărta 1000 mL/oră şi substitui 900 mL/oră, obţinându-se o ultrafiltrare netă de 100 mL/oră.

Dializa peritoneală este utilizată în tratamentul IRA mai ales în ţările subdezvoltate. Are eficienţă mai mică (îndepărtează solviţii mai lent şi incomplet) şi nu este adecvată pentru pacienţii cu cauze sau complicaţii intra-abdominale de IRA. Creşterea presiunii intraabdominale odată cu instilarea lichidului de dializă poate compromite respiraţia.

Tratamentul fazei de recuperare

În general după 1–3 săptămâni, funcţia renală se ameliorează, cu creşterea diurezei şi îmbunătăţirea funcţiei renale. Dializa sau hemodiafiltrarea pot fi întrerupte, în cazul în care au fost necesare. O caracteristică a fazei de restituţie este poliuria, având în vedere că RFG se recuperează înainte de capacitatea reabsoritivă tubulară pentru sodiu, potasiu şi apă. Lichidele intravenoase sunt frecvent necesare pentru echilibrare, la fel ca şi suplimentele de clorură de sodiu şi potasiu. În mod uzual, faza de poliurie durează doar câteva zile.

Alte cauze de IRA

Rabdomioliza

Rabdomioliza sau „sindromul de strivire" apare când în urma leziunii muşchilor scheletici se produce eliberarea mioglobinei intracelulare, care este direct tubulotoxică şi duce la NTA. Dintre cauze fac parte traumatismul, sindromul de compartiment, efortul fizic excesiv (alergători de maraton), starea epileptică şi toxinele musculare (statinele, malaria şi antimalaricele, veninul de şarpe şi insecte). Se observă creşteri rapide ale potasiului, fosfaţilor şi lactaţilor serici, în paralel cu creşterea enzimelor musculare (aspartat aminotransferaza, AST) şi în mod caracteristic creatinfosfokinaza (CK). Diagnosticul precoce şi rehidratarea agresivă sunt esenţiale (musculatura lezată sechestrează cantităţi mari de lichide ducând la şoc hipovolemic). Muşchii lezaţi şi inflamaţi pot genera ischemie de compartiment; o examinare atentă a induraţiei „lemnoase" a muşchilor poate să sugereze necesitatea unei fasciotomii cu decompresia muşchiului la risc. Bicarbonatul de sodiu utilizat pentru alcalinizarea urinii poate reduce leziunile provocate de mioglobină.

Un sindrom similar poate apărea în hemoliză, când toxicul tubular este constituit de hemoglobină în loc de mioglobină. Deoarece liza celulară este de amploare redusă, dezechilibrele observate în rabdomioliză pot fi absente.

Necroza corticală acută

Hipoperfuzia renală are ca şi consecinţă derivarea fluxului sangvin renal din corticală spre medulară, cu scăderea FG. Leziunea ischemică medulară este în mare parte reversibilă deoarece celulele tubulare au capacitatea de regenerare. În schimb, leziunea ischemică glomerulară nu se vindecă fără cicatrice – glomeruloscleroza. Ischemia corticală prelungită poate duce la pierderea ireversibilă a funcţiei renale, denumită „necroză corticală". Orice cauză de NTA dacă este suficient de severă sau prelungită poate duce la necroză corticală. Necroza corticală apare mai frecvent în cazul în care preexistă leziuni endoteliale (cu sau fără coagulopatie de consum), ca în SHU şi în complicaţiile sarcinii.

Nefropatia de contrast

La pacienţii cu funcţie renală alterată, substanţele de contrast radiologice pot fi nefrotoxice, posibil prin vasoconstricţie renală şi efect direct tubulotoxic. Efectul este dependent de doză şi apare mai frecvent la procedurile care necesită cantităţi mari de substanţă de contrast precum angiografiile cu sau fără angioplastie. La mulţi pacienţi consecinţele sunt uşoare, tranzitorii şi complet reversibile. Totuşi nefropatia de contrast nu este benignă, chiar şi creşterea tranzitorie a creatininei ca urmare a administării contrastului este asociată cu consecinţe pe termen lung (evenimente cardiovasculare, BCR terminală şi mortalitate). Factorii de risc includ:

- hipovolemia asociată
- BCR mai avansată
- insuficienţa cardiacă

- nefropatia diabetică
- nefrotoxinele (IEC, AINS şi gamapatiile monoclonale).

Diabetul în sine nu este un factor de risc. Totuşi, metforminul poate precipita acidoza lactică; ar trebui oprit dacă creatinina depăşeşte 130 µmol/L şi reluat doar când funcţia renală revine la nivelul de bază.

Prevenţia este esenţială: minimizarea dozei de contrast administrate, utilizarea substanţelor de contrast izo-osmolare sau hipo-osmolare şi hidratarea cu 1 L ser fiziologic 0,9% sau 1 L bicarbonat 1.4% peri-procedural şi 8–12 ore post-procedural, cu evitarea supraîncărcării volemice la pacienţii la risc. Un trial demonstrează că la pacienţi cu risc mare, cateterizaţi cardiac, administrarea de lichide în funcţie de presiunea telediastolică este sigură şi mai eficientă în prevenţia IRA post-contrast.

N-acetilcisteina (un antioxidant puternic) administrat 48 de ore înainte de intervenţia radiologică poate oferi cel mult un beneficiu marginal. Dopamina, teofilina (antagonist de adenozină) şi dializa profilactică (îndepărtarea substanţei de contrast din circulaţie) nu sunt benefice.

Nefropatia acută prin precipitare de fosfat

Administrarea fosfatului de sodiu oral în vederea pregătirii pentru investigaţii gastrointestinale poate determina IRA. Administrarea de fosfat *per os* este contraindicată la pacienţii cu BCR, insuficienţă cardiacă congestivă, obstrucţii gastrointestinale, dezechilibre hidro-electrolitice preexistente precum hipercalcemia. Biopsiile renale arată depuneri masive de fosfaţi. Tratamentul este în general suportiv şi dializa se face în funcţie de necesităţi, cu recuperare renală bună.

Sindromul de liză tumorală

Sindromul de liza tumorală (vezi p. 118) complică tratamentul tumorilor limfo-proliferative; poate apărea şi spontan, inclusiv în alte cancere. Chimioterapia (inclusiv corticosteroizii) care determină liza rapidă a celulelor maligne are ca şi consecinţă eliberarea de produşi intracelulari şi membranari, inclusiv acid uric, potasiu şi fosfor. O cantitate mare de acid uric filtrat glomerular poate determina uropatie prin cristale de acid uric; acidul uric seric poate atinge de 4–5 ori valoarea normală. Riscul major este legat de hiperpotasmie; pacienţii la risc trebuie hidrataţi profilactic pentru a menţine o diureză adecvată care să permită eliminarea unor cantităţi mari de potasiu urinar; inhibitorii de xantin-oxidază ca alopurinolul pot preveni formarea de acid uric. Rasburicaza, o oxidază a acidului uric recombinată care nu există natural la primate, oxidează acidul uric la alantoina; nivelurile de acid uric pot deveni nedetectabile după administrare.

Sindromul hepato-renal

Insuficienţa renală apărută din sindromul hepato-renal are ca şi cauza vasconstricţia renală importantă, cu rinichi normali histologic (vezi p. 1298). Apare doar în bolile hepatice complicate cu hipertensiune portală şi ascită. Pacienţii nu sunt hipovolemici şi recuperarea renală este observată de obicei după transplant hepatic reuşit.

Lecturi suplimentare

Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:258–272.
Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 72:136–148.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Termenul „boală cronică de rinichi" (BCR) a înlocuit termenul de insuficienţă renală cronică. BCR este un termen descriptiv, folosit pentru deteriorarea funcţiei renale din orice cauză. BCR implică alterarea de lungă durată (>3 luni), cu potential progresiv a funcţiei renale. Totuşi, în majoritatea cazurilor de BCR stadiile 1–3, funcţia renală nu continuă să se deterioreze în timp, iar pacienţii din aceste stadii nu au ca şi cauză directă de deces boala renală.

În multe cazuri, nu există mijloace terapeutice care să facă reversibil procesul care stă la baza afectării renale. Există anumite excepţii în care reversibilitatea este probabilă:

- înlăturarea unei obstrucţii a tractului tract urinar
- administrarea de terapie imunosupresoare în cazul glomerulonefritelor sau vasculitelor sistemice
- tratamentul hipertensiunii arteriale accelerate
- corecţia stenozelor critice ale arterelor renale.

În multe alte cazuri de BCR, chiar dacă factorul cauzal nu poate fi complet tratat, ritmul de deteriorare al funcţiei renale poate fi încetinit (vezi p. 1398). Cauzele cele mai frecvente ale BCR se găsesc în **Cadranul 36.35**.

Stadializarea și prevalența

BCR este stadializată conform National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), și susținută de International Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Stadializarea are scopul de a reflecta prognosticul și consecințele BCR (Fig. 36.46). Dacă se folosește sistemul bazat pe estimarea RFG-MDRD (a se vedea p. 1346), în studiile efectuate se observă o prevalență crescută a BCR în special la vârstnici. BCR are o prevalență globală crescută, estimată de 11% până la 15%, majoritatea cazurilor fiind în stadiul 3 (**Cadranul 36.36**).

Stadializarea este tot mai complexă:

- Pacienții sunt stadializați atât pe baza RFG estimată (se utilizează prexfixul G) cât și a albuminuriei (prefixul A), având în vedere faptul că ambii parametrii se corelează cu afectarea renală progresivă și cu riscul cardiovascular. De exemplu, un pacient poate fi stadializat ca având stadiul bolii G3bA3.
- Stadiul 3 al BCR a fost divizat în două categorii (3a și 3b) având în vedere faptul că pacienții în stadii mai avansate au mai multe complicații cardiovasculare.

? Cadranul 36.35 Cauzele bolii cronice de rinichi

Boli congenitale și ereditare
- Boala polichistică renală (a adultului sau forme infantile)
- Boala chistică medulară
- Scleroza tuberoasă
- Oxaloza
- Cistinoza
- Uropatia congenitală obstructivă

Boli glomerulare

Glomerulonefrite primare
- Incluzând glomeruloscleroza focală

Boli glomerulare secundare
- Lupus eritematos sistemic, poliangeita, poliangeita cu granulomatoză, amiloidoza, glomeruloscleroza diabetică, hipertensiunea arterială accelerată, sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, scleroza sistemică, siclemia

Boli vasculare
- Nefroscleroza hipertensivă (frecventa la descendenții Africani de rasă neagră)
- Boala renovasculară
- Vasculite ale vaselor mici și medii

Boli tubulointerstițiale
- Nefrite tubulointerstițiale – idiopatice, datorită medicamentelor (mai ales analgezice nefrotoxice), mediate imun
- Nefropatia de reflux
- Tuberculoza
- Schistosomiaza
- Nefrocalcinoza
- Mielomul multiplu (rinichiul mielomatos)
- Nefropatia balcanică
- Necroza papilară renală (diabetul, siclemia, nefropatia analgezică)
- Nefropatia la ierburi chinezești

Obstrucțiile de tract urinar
- Boala litiazică
- Boli ale prostatei
- Tumori pelvine
- Fibroza retroperitoneală
- Schistosomiaza

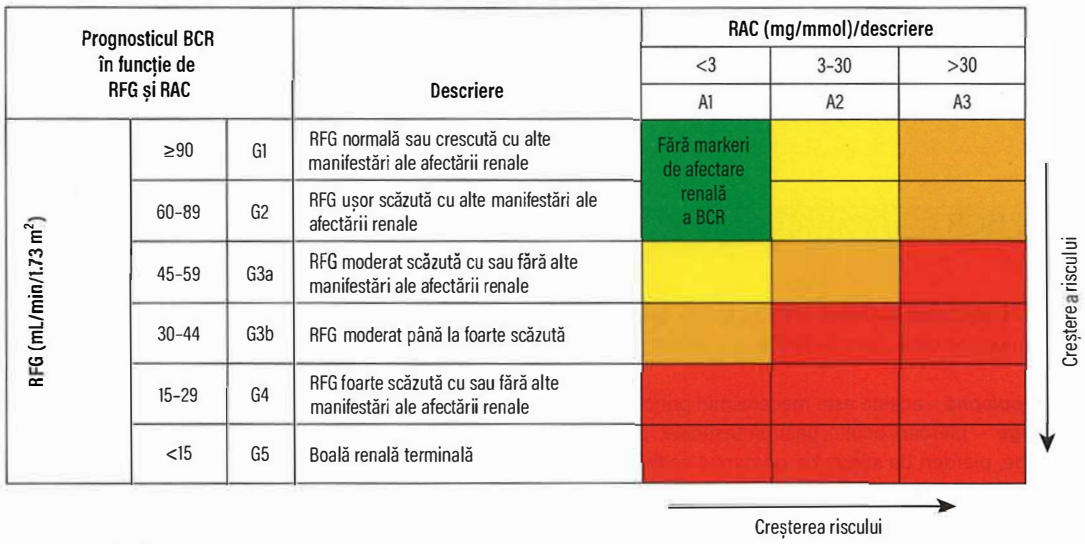


Fig. 36.46 Clasificarea bolii cronice de rinichi (BCR) folosind categoriile rata de filtrare glomerulară (RFG) și albumina: creatinina urinară (RAC). *(Adaptă cu permisiunea Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; Suppl. 3:1-150.)*

- S-a susținut că cistatina C (vezi p. 1346), care este un marker mai fidel al RFG, să fie folosită la pacienții cu stadiul 3 al BCR pentru o mai bună stratificare a riscului asociat.
- În stadializarea BCR pot sa apără confuzii, având în vedere că pacienții din stadiul G2 nu au boala decât dacă există și o altă manifestare a afectării renale; aceasta poate să includă hematuria, proteinuria, modificări structurale anormale ale rinichilor, boli renale moștenite sau modificări evidențiate la biopsia renală compatibile cu boala renală.

Diagnosticul de BCR a devenit din ce în ce mai frecvent având în vedere creșterea speranței de viață la nivel mondial. Există o variație geografică mare în ceea ce privește incidența, prevalența și cauzele BCR în întreaga lume. De exemplu, cea mai frecventă cauză de GN în Africa sub-Sahariană este malaria. Schistosomiaza este o cauză frecventă de BCR datorată obstrucției de tract urinar în Estul Mijlociu, inclusiv în partea sudică a Irakului.

Incidența bolii renale terminale (BRT) variază între diversele grupuri etnice, fiind de 3-4 ori mai frecventă la rasa neagră (cu descendență din Africa) din Marea Britanie și SUA comparativ cu rasa albă, nefropatia hipertensivă reprezentând o cauză mai frecventă a BRT la acest grup. Prevalența diabetului zaharat și a nefropatiei diabetice este mai crescută la anumite grupuri asiatice comparativ cu rasa albă. Vârsta este și ea relevantă: BCR cauzată de boala renală vasculară aterosclerotică este mai frecventă la pacienții vârstnici, comparativ cu cei tineri. Mai mult de 70% din toate cazurile de BCR sunt datorate diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale și aterosclerozei.

Progresia

BCR tinde să progreseze spre BRT, cu toate că rata de progresie poate fi lentă. Rata de declin a funcție renale tinde să depindă de nefropatia care stă la baza afectării renale și de controlul tensiunii arteriale. La pacienții cu glomerulopatii cronice, funcția renală tinde să se deterioreze mai rapid comparativ cu cei cu nefropatii tubulointerstițiale cronice. Indiferent de cauză, pot exista căi comune de progresie a BCR:

- Fiecare rinichi are aproximativ un million de nefroni. În BCR, când mulți nefroni sunt lezați și nu mai funcționează, sarcina de a filtra se răsfrânge asupra puținilor nefroni funcționali.
- Nefronii funcționali rămași sunt supuși unui flux crescut per unitatea de nefron (hiperfiltrare), și având în vedere faptul că fluxul sangvin renal nu s-a schimbat, apare o adaptare cu hipertrofie glomerulară și reducerea rezistenței arteriolare.
- Fluxul și presiunea crescută activează un cerc vicios cu creșterea presiunii capilare intraglomerulare și suprasolicitare, ceea ce accelerează declinul funcțional al nefronilor rămași.
- Fluxul crescut și suprasolicitarea pot determina apariția de novo sau agravarea proteinuriei.

Cadranul 36.36 Prevalența BCR

Stadiul BCR	Vârsta în ani (% din populația afectată)			
	<65	*65-74*	*75-84*	*≥85*
3	1,4	15,4	29,4	30,9
4	0,04	0,4	1,3	2,4
5	0,03	0,2	0,1	0,1
Total	**1,5**	**15,9**	**30,9**	**33,4**

Angiotensina II produsă local modulează presiunea capilară intraglomerulară și RFG, cauzând vasoconstricția arteriolelor postglomerulare, precum și creșterea presiunii hidrostatice glomerulare și a fracției de filtrare (vezi **Fig. 36.44**). Mai mult decât atât, aceasta stimulează indirect producția factorului de creștere transformator beta (TGF-β), o citokină fibrogenică foarte potentă, crescând sinteza de colagen și intensificând diferențierea celulelor epiteliale la miofibroblaști, ceea ce contribuie la formare de matrice în exces. Angiotensina II stimulează producția de inhibitor activator al plasminogenului 1 (PAI-1), care inhibă proteoliza matricei de către plasmină, cu acumularea excesivă a acesteia, producând atât leziuni glomerulare cât și interstițiale.

Proteinuria însăși poate fi nocivă la nivel tubulointerstițial. Albumina, în boala renală, poate să apară în spațiul urinar legată de acizi grași, de factori de creștere și citokine. Când este reabsorbită la nivelul tubului proximal și degradată, aceste molecule atașate pot să cauzeze activarea celulelor tubului proximal și să determine leziuni interstițiale.

Prognosticul BCR se corelează cu:

- hipertensiunea arterială, mai ales dacă este slab controlată
- proteinuria
- gradul de lezare histologică a interstițiului (dar nu și cu modificările obiectivate în glomeruli).

Terapia (vezi **Cadranul 36.12**) care vizează inhibarea angiotensinei II și reducerea proteinuriei, în principal cu inhibitori ai ECA sau antagoniști ai receptorului angiotensinei, oferă beneficii în încetinirea progresiei BCR atât în boala renală diabetică cât și în cea non-diabetică.

Complicațiile BCR

Anemia

Anemia asociată BCR afectează calitatea vieții și starea generală a pacientului. Anemia normocromă, normocitară apare prin mai multe mecanisme:

- ***Deficit de eritropoietină*** – acesta este mecanismul principal.
- ***Pierderi de sânge*** – pierderi oculte gastrointestinale, prelevări repetate de sânge, pierderi de sânge pe parcursul ședințelor de hemodializă sau disfuncție plachetară.
- ***Afectarea măduvei osoase*** – fie datorită toxinelor care nu sunt eliminate în BCR, fie datorită fibrozei secundare hiperparatiroidismului.
- ***Deficit de vitamine și minerale necesare pentru eritropoieză*** – poate apărea deficitul de fier, vitamina B_{12} sau folați.
- ***Distrugere crescută de eritrocite*** – celule roșii au o durată de viață scăzută în mediu uremic. Hemodializa poate să cauzeze un anumit grad de hemoliză.
- ***Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei*** – pot să contribuie la apariția anemiei în BCR, cel mai probabil aceștia interferă cu eliberarea endogenă de eritropoietină.

Tratament

Agenții stimulatori ai eritropoiezei umane sintetici (recombinanți) (ASE; epoetina-α sau β, sau darbepoetina-α care are acțiune mai prelungită) au modificat tratamentul anemiei renale. ASE pot fi administrați subcutanat sau intravenos, se inițiază în doze de 50 U/kg pentru epoetina-α de trei ori pe săptămână, sau darbepoetina 30 μg o dată pe săptămână. Suplimentarea cu fier intravenos poate să potențeze răspunsul la eritropoietină și se poate administra anterior inițierii tratamentului cu ASE. Hemoglobina va fi determinată la fiecare 2 săptămâni, iar doza de menținere va fi ajustată pentru a obține o valoare țintă a hemoglobinei de 100–120 g/L (a se vedea mai jos). Având în vedere că hipertensiunea este un efect secundar important la 30% din pacienții la care se inițiază ASE, tensiunea arterială ar trebui monitorizată în primele 6 luni și tratată dacă aceasta crește. Rezistența periferică crește la toți pacienții, datorită pierderii vasodilatației induse de hipoxie și a creșterii vâscozității sangvine. Complicații rare precum encefalopatia, orbirea corticală tranzitorie și hipertensiunea arterială pot complica tratamentul.

Tratamentul și țintele terapeutice sunt:

- ***Ținta hemoglobinei*** este cuprinsă între 100 și 120 g/L. Studiile efectuate la pacienții cu BCR în predializă nu au arătat beneficii dacă ținta terapeutică a hemoglobinei era mai mare (>120 g/L).
- Pacienții care ***nu răspund*** la doze de 300 U/kg epoetină-α pe săptămână ar trebui evaluați pentru a exclude deficitul de fier, sângerări, malignități, infecții, inflamații sau formarea de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină.
- Cererea de fier a măduvei osoase este extrem de crescută atunci când se inițiază tratamentul cu ASE. Deficitul funcțional de fier (mobilizare deficitară a fierului, în ciuda rezervelor adecvate de fier cu feritina >500 μg/L) este frecvent întâlnit la pacienții cu inflamație cronică. Sinteza de hepcidină, un reactant de fază acută produs de către ficat ca și răspuns la citokine (în mod particular IL-6), inhibă absorbția intestinală a fierului (vezi p. 329) și sechestrează fierul în ficat, prevenind astfel eliberarea lui. Suplimentarea cu fier intravenos (preferată administrării orale) optimizează răspunsul al ASE în BCR. Un trial a arătat că administrarea unor doze mari de fier intravenos cu țința feritinei în jurul valorii de 400 μg/L se poate adminsitra în siguranță și s-a asociat cu necesar scăzut de ASE.
- Corecția anemiei cu ASE îmbunătățește calitatea vieții, crește toleranța fizică, funcția sexuală și cognitivă la pacienții dializați și determină regresia hipertrofiei ventriculare stângi. Prin evitarea transfuziilor sangvine, este minimalizat riscul de sensibilizare la antigenele HLA, ceea ce ar putea complica un posibil viitor transplant renal.
- Au fost descrise mai multe cazuri de aplazie eritrocitară pură mediată prin anticorpi anti-eritropoietină, mai ales la pacienții care au primit ASE subcutanat (în mod particular epoetină-α). Modificările în procesul de manufacturare a seringilor preumplute cu ASE a determinat reducerea acestor cazuri; garnitura de cauciuc interacționa cu substanța vehicul inducând astfel activare imunologică, cu stimularea producerii de către gazdă a anticorpilor anti-eritropoietină.

Mai mulți agenți noi ASE sunt evaluați în trialuri clinice. Un peptid sintetic care stimulează receptorul eritropoietinei a fost retras datorită reacțiilor anafilactice care au apărut la câțiva pacienți. Agenți orali care inhibă prolilhidroxilaza și prelungesc durata de viață a factorului inductibil al hipoxiei (HIF, hypoxia inducible factor) 1α, un factor de producție endogenă de eritropoietină sunt agenți promițători care vor fi disponibili pentru a fi folosiți în viitorul apropiat.

Tulburările minerale osoase asociate BCR

În trecut se numeau „osteodistrofie renală" însă acum se consideră că termenul de tulburări minerale osoase asociate BCR (TMO-BCR) este mult mai potrivit. TMO-BCR includ:

- modificări ale calciului, fosforului, PTH-ului, FGF23 și ale metabolismului vitaminei D
- forme variate de boală osoasă care pot apărea singure sau în combinație în BCR
- consecințe vasculare, precum rigiditatea arterială și calcificările care o acompaniază.

Anomalii ale morfologiei osoase descrise în BCR (**Fig. 36.47**):

- boala osoasă indusă de hiperparatiroidism
- osteomalacia
- osteoporoza
- osteoscleroza
- boala osoasă adinamică.

Majoritatea pacienților cu BCR, la biopsia osoasă sunt diagnosticați cu boală mixtă osoasă. TMO-BCR apare aproape la toți pacienții în stadiul 3 avansat al BCR. Calcificările vasculare sunt obișnuite la pacienții cu BCR; s-a speculat că celulele musculare netede vasculare, modulate de uremie și/sau fosfor, se diferențiază la un fenotip similar osteoblastelor, capabile să sintetizeze și să depună matrice, care ulterior se mineralizează. Vasele cu pereți calcificați devin progresiv mai rigide și noncompliante (ducând în timp la hipertrofie ventriculară stângă), valvele cardiace se calcifică și apare depunere importantă de calciu în țesuturile moi. Există o asociere între calcificările vasculare și mortalitatea în BCR, însă asocierea cauzală nu a fost dovedită.

Patogeneza TMO-BCR

Excreția de fosfat scade începând din stadiile incipiente ale BCR. Fosforul reținut determină eliberarea de FGF23 și de alți agenți fosfaturici din osteocite ca mecanism compensator (vezi p. 192). FGF23 induce fosfaturie, în încercarea de a readuce nivelul fosforului la normal. De asemenea FGF23 inhibă 1α-hydroxilaza renală, scăzând capacitatea vitaminei D activate de a crește absorbția intestinală de fosfat. În ciuda nivelului persistent crescut de FGF23, nivelul fosforului seric va crește pe măsură ce BCR progresează. Nivelul crescut de FGF23 este cel mai puternic predictor independent al mortalității în BCR. De aici reiese

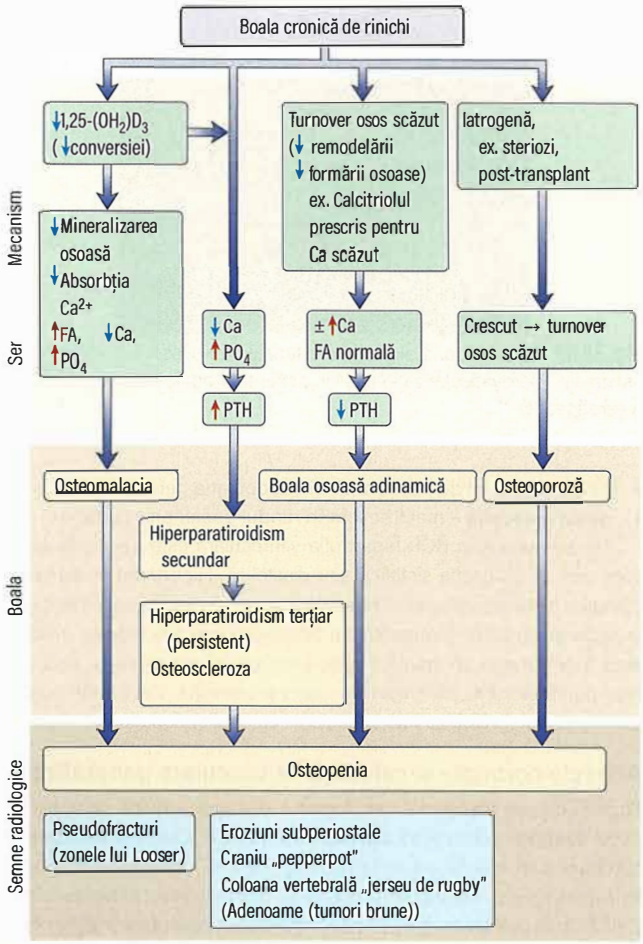


Fig. 36.47 Tulburările minerale și osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR). Patogeneza și modificările radiologice ale bolii osoase asociate BCR. FA, fosfataza alcalină; PTH, hormonul paratiroidian.

importanța unui control optim al fosforului seric încă din stadiile incipiente ale BCR.

Pe măsură ce BCR progresează, apare ***hiperparatiroidismul secundar***:

- Scăderea producției renale de 1α-hidroxilaza determină reducerea conversiei 25-$(OH)_2D_3$ la metabolitul său activ 1,25-$(OH)_2D_3$ (1,25-dihidroxicolecalciferol).
- Deficitul de 1,25-$(OH)_2D_3$ determină scăderea absorbției intestinale de calciu și scăderea calciului seric.
- Scăderea activării receptorilor vitaminei D de la nivelul glandelor paratiroide de către 1,25-$(OH)_2D_3$, determină eliberare crescută de PTH.
- Receptorii sensibili la calciu exprimați la nivelul glandelor paratiroide reacționează rapid la modificările acute ale concentrației calciului extracelular, iar nivelul scăzut al calciului stimulează eliberarea crescută de PTH.
- Fosfatul reținut scade indirect calciul ionic (cel mai probabil direct prin intermediul unui receptor al fosforului încă necunoscut), ceea ce determină creșterea sintezei de PTH și eliberarea lui.
- PTH-ul stimulează reabsorbția de calciu din oase, precum și reabsorbția calciului la nivelul tubului renal proximal. Acest mecanism încearcă să corecteze hipocalcemia cauzată de deficitul de 1,25-$(OH)_2D_3$ și de retenția de fosfat.

Acest hiperparatiroidism „secundar" determină creșterea activității osteoclastelor, formarea de chiste și fibroză la nivelul măduvei osoase (osteita fibroasă chistică). Modificările biochimice caracteristice sunt hipocalcemia, hiperfosfatemia, nivelul seric al PTH-ului ridicat și fosfataza alcalină crescută (marker de turnover osos crescut). Radiologic se evidențiază eroziuni subperiostale la nivelul degetelor și demineralizări osoase la nivelul craniului de tip „piperniță – pepperpot". În stadii avansate, hiperparatiroidismul secundar persistent duce în cele din urmă la hiperplazia glandelor paratiroide cu apariția ***hiperparatiroidismul terțiar*** sau autonom. Eliberarea de PTH apare acum independent de controlul calciului sau a 1,25-$(OH)_2D_3$, iar turnoverul osos crescut provoacă hipercalcemie.

Hiperparatiroidismul persistent cauzează densitate osoasă crescută (***osteoscleroză***), observată în mod particular la nivelul coloanei vertebrale, unde alternanța dintre benzile sclerotice cu oasele poroase se evidențiază pe radiografii sub aspectul de „tricou de rugby – rugger jersey".

Deficitul de 1,25-$(OH)_2D_3$ și hipocalcemia determină mineralizare defectuoasă de osteoid (***osteomalacie***).

„Boala osoasă adinamică" descrie o stare în care atât formarea de os cât și reabsorbția sunt scăzute, iar scheletul devine inert. Turnoverul osos este redus, de obicei la pacienții tratați excesiv cu vitamina D activă, sau la cei cu PTH scăzut (după paratiroidectomie), ori la cei cu acumulare de aluminiu care este folosit ca și chelator de fosfor, sau la cei cu diabet zaharat. Hipercalcemia poate să apară, mai ales dacă aportul de calciu este crescut (excesul de calciu nu poate fi fixat în os); fosfataza alcalină serică este normală iar PTH-ul este scăzut. Radiografiile sau osteodensitometria DXA (dual X-ray absorptiometry) evidențiază osteopenie. Nici un tratament nu s-a dovedit a fi eficient.

Osteoporoza este frecvent întâlnită la pacienții cu BCR, mai des după transplant sau administrare de corticoterapie. Monitorizarea se face anual prin evaluare DXA.

Tratamentul TMO-BCR

Ținta este aceea de a păstra nivelul seric al calciului și fosforului în limite normale pe măsură ce BCR progresează, iar la pacienții cu necesar de dializă se dorește o valoare a PTH-ului de 2–3 ori valoarea maximă a normalului. Se recomandă această limită pentru ca turnoverul osos să continue și pentru ca boala osoasă adinamică să nu se dezvolte. Un alt obiectiv mai puțin înțeles este acela de a limita calcificările vasculare, prin menținerea unei bune sănătăți osoase și prin evitarea expunerii la calciu.

Calciul, fosforul si PTH-ul ar trebui dozați la 3 luni, iar unii recomandă folosirea mijloacelor imagistice pentru a evidenția extinderea calcificărilor vasculare (ex. efectuare radiografii de coloană lombară sau abdominale). Tratamentul și obiectivele acestuia vizează reducerea fosforului (preferabil cu evitarea încărcării excesive cu calciu), controlul PTH-ului și obținerea unui calciu seric normal.

Reducerea fosforului și limitarea încărcăturii excesive cu calciu

- ***Restricție dietetică.*** Dacă este aplicată singură, aceasta este rar eficientă datorită faptului că multe alimente sunt bogate în fosfor. Dietele sărace în fosfor pot determina apariția malnutriției proteice.
- ***Chelatori intestinali de fosfor.*** Carbonatul Sevelamer, carbonatul de lantan, carbonatul și acetatul de calciu, toate determină scăderea absorbției de fosfor și reducerea nivelului seric al fosforului atunci când medicația este administrată în timpul meselor. Sevelamer (spre deosebire de chelatorii pe bază de calciu) atenuează calcificările vasculare și scade nivelul colesterolului cu 10%; nu s-a demonstrat că reduce și mortalitatea. Totuși, în general, aderența la tratamentul cu chelatori de fosfor este redusă.
- ***Chelatori intestinali de fosfor ce conțin aluminiu.*** Aceștia sunt foarte eficienți, însă absorbția aluminiului crește riscul de boală osoasă indusă de aluminiu, precum și riscul de apariție a unor afecțiuni cognitive. Aceștia sunt rar folosiți în țările dezvoltate, însă

datorită faptului că sunt extrem de ieftini sunt încă folosiți în țările în curs de dezvoltare.

- ***Tenapanor***, este o moleculă mică, minim absorbită, ce inhibă schimbătorul de sodiu/hidrogen 3 (NHE3), inhibă transportul local atât al sodiului cât și al apei în tractul gastrointestinal, precum și transportul fosfatului inhibând indirect absorbția paracelulară a acestuia. De asemenea inhibă transportorul intestinal de fosfat Na/Pi2b și reduce absorbția directă. Clinic, rolul inhibitorilor în absorbția fosfatului încă nu a fost determinat.

Controlul PTH-ului și obținerea unui nivel normal al calciului seric

- ***Calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), analogi ai vitaminei D*** precum alfacalcidol, sau noii metaboliți ai vitaminei D (22-oxacalcitriol, paricalcitol, doxercalciferol). Aceștia se administrează oral cu scopul de suprima nivelul PTH-ului dacă acesta este de trei ori sau mai mare decât limita superioară a normalului. Deși probabilitatea ca analogii noi ai vitaminei D, precum paricalcitolul (19-nor-1,25 dihidroxivitamina D2), să determine hipercalcemie este mică, utilitatea lor comparativ cu medicația convențională care este mai ieftină (calcitriol sau alfacalcidol), rămâne să fie stabilită.
- ***Agenți calcimimetici*** (ex. cinacalcet și etelcalcetid, agoniști ai receptorilor sensibili la calciu, vezi p. 645). Aceștia au fost folosiți cu succes la pacienții cu hiperparatiroidism secundar cu suprimarea nivelului de PTH și cu scăderea produsului calciu × fosfor. Calcimimeticele acționează prin activarea receptorilor sensibili la calciu, determinând paratiroidele să răspundă ca și cum nivelul calciului seric ar fi mare, inhibând sinteza și eliberarea de PTH. Eficacitatea și siguranța administrării pe termen lung a acestor agenți a fost confirmată; totuși, rezultatele unui trial controlat care evaluează beneficiile tratamentului asupra supraviețuirii au fost neconcludente.

Calcifilaxia

Este cunoscută și ca arteriolopatia calcificantă uremică. Este o complicație rară dar severă, amenințătoare de viață în rândul pacienților cu BCR. Se manifestă prin pete dureroase la nivelul tegumentelor, plăgi sau ulcere, escare care nu se vindecă, paniculite și necroză la nivelul dermului. Caracteristica histologică sunt calcificările vasculare suprapuse cu tromboze de vase mici (**Fig. 36.48**). Factorii de risc includ hiperparatiroidismul, nivelul crescut al fosforului seric, obezitatea morbidă și folosirea warfarinei (prin inhibarea carboxilării și activării dependente de vitamina K a proteinei matrix gla care este un puternic inhibitor al calcificărilor). Tratamentul hiperparatiroidismului se face fie chirurgical, fie cu agent calcimimetic, cu scopul de a reduce la normal atât nivelul calciului cât și nivelul fosforului. Tiosulfatul de sodiu (un antioxidant) și bifosfonații au fost încercați cu succes variabil. În ciuda tratamentului, infecțiile asociate cresc suplimentar riscul, având în vedere faptul că acești pacienți sunt deja fragili, mulți dintre ei decedează în decurs de un an de la data diagnosticului.

Boala cardiovasculară

BCR reprezintă un risc major pentru boala cardiovasculară, iar incidența crescută (de 16 mai mare) a bolii cardiovasculare la pacienții cu BCR comparativ cu populația normală are un impact semnificativ asupra speranței de viață. Moartea subită, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, accidentele vasculare cerebrale și boala vasculară periferică apar tot mai frecvent pe măsură ce RFG scade (iar prezența proteinuriei adaugă un risc suplimentar). Transplantul renal scade riscul observat în stadiul 5 al BCR.

Factori de risc

- ***Hipertensiunea arterială*** – foarte frecventă în BCR.
- ***Diabetul zaharat*** – cea mai frecventă cauză de BCR.
- ***Dislipidemia*** – obișnuită la pacienții uremici.

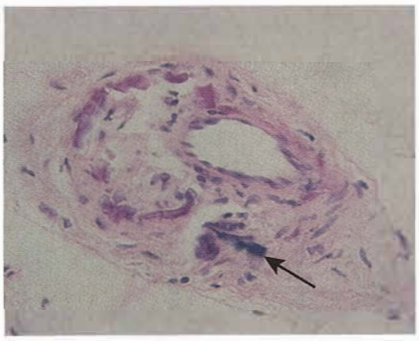


Fig. 36.48 Calcifilaxia. Calcificările arteriale microvasculare caracteristice din microvascularizația pielii în absența modificărilor vasculitice (vezi săgeata).

- ***Fumatul*** – la fel de frecvent ca și în populația generală.
- ***Sexul masculin*** – mai frecvent în rândul pacienților cu BCR.

De asemenea, în BCR hipertrofia ventriculară este frecventă, la fel cum este și disfuncția sistolică sau diastolică. Hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția diastolică reprezintă factori de risc de deces timpuriu la pacienții cu BCR, comparativ cu populația generală. Fibroza miocardică, funcționarea anormală a miocitelor, supraîncărcarea cu calciu și hiperparatiroidismul, deficitul de seleniu și carnitină, toate contribuie la disfuncția sistolică observată la pacienții cu cardiomiopatie uremică.

Arterele coronare și calcificările vasculare generalizate

Factorii de risc tradiționali (ex. fumatul, diabetul) explică doar parțial riscul cardiovascular crescut la pacienții cu BCR. Calcificările arterelor coronare sunt mai frecvente la pacienții cu BRT comparativ cu populația generală și contribuie probabil la mortalitatea cardiovasculară. Calcificările vaselor periferice ***cresc rigiditatea vasculară (reduc complianța),*** care se manifestă prin creșterea presiunii pulsului, creșterea vitezei de propagare a undei de puls și prin creșterea postsarcinii cu agravarea hipertrofiei ventriculare stângi. Factorii de risc legați de apariția calcificărilor sunt:

- ***Produsul (calciu × fosfor)*** crescut favorizează calcificările.
- ***Hiperparatiroidismul*** determină creșterea calciului intracelular.
- ***Uremia*** determină pierderea de inhibitori ai calcificărilor, iar celulele musculare netede dobândesc caracteristici asemănătoare osteoblastelor.
- ***Inflamația*** inhibă fetuina (o glicoproteină sintetizată de către ficat și care este un puternic inhibitor al calcificărilor vasculare).

Radiografiile abdominale pe gol (evidențiază calcificări de tip conductă „pipe-stem" ale arterelor mari), CT-ul cu flux de electroni sau multislice a arterelor coronare, precum și ecografia Doppler vasculară poate identifica și cuantifica calcificările.

Modificarea factorilor de risc, se face la fel ca și la pacienții fără BCR, însă dovezile unui beneficiu net sunt mai puțin evidente.

Alți factori de risc cardiovascular

Hiperhomocisteinemia, infecția cu *Chlamydophila pneumonia*, malnutriția, inflamația, rezistența la insulină, stresul oxidativ și nivelul crescut de inhibitor endogen al sintetazei oxidului nitric și dimetilarginina asimetrică (ADMA, asymmetric dimethyl arginine), toate contribuie la un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Nivelul crescut de ADMA în uremie este explicat într-o oarecare măsură de stresul oxidativ și poate să explice riscul de deces crescut (52%) precum și riscul de evenimente cardiovasculare (34%) la pacienții uremici. Folosirea antioxidanților, vitamina E sau acetilcisteinei s-a asociat cu reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză și precum și de cauză cardiovasculară. Totuși trialurile în care s-a încercat reducerea homocisteinei prin suplimentare de acid folic, vitamina B_6 și B_{12} s-au dovedit ineficiente.

Concluzia unui studiu privind cardio- și renoprotecția (SHARP) care a inclus peste 9500 de pacienți cu BCR a fost aceea că aproximativ un sfert din toate infarctele miocardice, accidentele vasculare cerebrale și revascularizările ar putea fi evitate la pacienții cu BCR prin administrare de ezetimib combinat cu simvastatină pentru a reduce colesterolul seric. Totuși, administrarea acestei combinații de hipolipemiante nu a reușit să aducă un beneficiu asupra supraviețuirii sau să prevină apariția BRT.

Pericardita uremică

Este frecventă și apare în două situații clinice:

- Pericardita uremică este un element al uremiei severe sau al dializei ineficiente. Revărsatul pericardic hemoragic precum și aritmiile atriale sunt frecvent asociate. Având în vedere riscul de tamponadă cardiacă, anticoagulantele ar trebui folosite cu precauție. Pericardita poate să remită cu dializă intensivă.
- Pericardita ce apare ca rezultat a unei boli intercurente sau a unei intervenții chirurgicale la un pacient care aparent efectuează o dializă adecvată.

Afectarea tegumentară

Pruritul (mâncărimea) este frecvent și este cauzat de:

- acumularea produșilor de nitrogen reziduali rezultați din catabolismul proteic (pruritul se ameliorează după dializă)
- hipercalcemie și hiperfosfatemie, sau produs calciu × fosfor ridicat
- hiperparatiroidism (chiar și dacă nivelul calciului și fosforului sunt normale)
- deficitul de fier.

La pacienții dializați, dializa inadecvată este o cauză tratabilă a pruritului. Totuși la mulți pacienți cauza pruritului este necunoscută și nu există un tratament eficient.

Mulți dintre pacienții cu BCR au pielea deshidratată, motiv pentru care simpla aplicare a unei creme hidratante poate fi de folos. BCR poate să cauzeze apariția porfiriei cutanate tardive, care este o boală caracterizată prin apariția de vezicule și eritem cutanat fotosensibil. Aceasta apare datorită unei sinteze hepatice scăzute a decarboxilazei uroporfinogen combinate cu scăderea eliminării porfirinelor prin urină sau dializă. Pseudoporfiria este o patologie similară cu porfiria cutanată tardivă însă la care lipsește deficitul enzimatic, și care se poate întâlni cu frecvență redusă în BCR.

Fibroza sistemică nefrogenă

Fibroza sistemică nefrogenă (FSN) este o boală sistemică fibrozantă a pielii care se întâlnește doar la pacienții cu BCR moderată până la severă (RFG estimată <30 mL/min), în special la pacienții dializați. Agenții de contrast care conțin gadolinium, care este excretat exclusiv de către rinichi, au fost implicați în apariția FSN în peste 95% din cazuri (vezi p. 1350).

Diagnosticul se face pe baza biopsiei de la nivelul locului afectat și evidențiază proliferarea fibrocitelor de la nivelul dermului cu depunere excesivă de colagen. Teste speciale pot evidenția prezența de gadolinium.

FSN este o boală cronică și ireversibilă, 30% din cazuri evoluând fără nici o ameliorare, 20% cu ameliorare modestă, iar la 30% din cazuri survine decesul. Nici un tratament simplu sau combinat nu oferă vreun beneficiu, exceptând ameliorarea funcției renale după transplant. ***Prevenția*** este cheia, iar agenții pe bază de gadolinium ar trebui evitați la pacienții cu RFG estimată sub 30 mL/min sau la cei dializați.

Complicații gastrointestinale

Scăderea evacuării gastrice și riscul crescut de esofagită de reflux, gastrită și ulcer peptic sunt frecvente (hipergastrinemia crește pe măsură ce RFG scade); pot să apară și sângerări de la nivelul tractului gastrointestinal. Constipația este frecvent întâlnită mai ales la pacienții care efectuează dializă peritoneală continuă ambulatorie (CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Pancreatita acută apare mai frecvent, totuși amilaze serice crescute până la de trei ori limita superioară a normalului pot fi întâlnite în BCR fără nici o dovadă a bolii pancreatice, datorită retenției amilazei cu greutate moleculară mare care este excretată în mod normal în urină.

Anomalii metabolice

Guta

Uratul este reținut pe măsură ce RFG scade, iar multe medicamente folosite pentru tratamentul BCR cresc riscul de apariție a gutei. AINS nefrotoxice sunt puțin utile în tratament, însă colchicina poate fi folosită în timpul atacurilor acute. Doze scăzute de alopurinol sau febuxostat sunt eficiente pentru prevenirea unor atacuri ulterioare.

Insulina

Insulina este catabolizată și într-o oarecare măsură excretată de rinichi. Mai mult decât atât producția renală de glucoză este diminuată pe măsură ce BCR progresează. Din aceste motive, necesarul de insulină la pacienții diabetici scade pe măsură ce BCR progresează. Pe de altă parte, creșterea rezistenței periferice la insulină este o caracteristică a BCR avansate, determinând un grad modest de toleranță alterată la glucoză. Rezistența la insulină poate contribui la hipertensiunea arterială și la anomalii ale lipidelor.

Metabolismul lipidelor

Anomaliile în metabolismul lipidelor sunt frecvente în BCR și includ:

- clearance scăzut al particulelor bogate în trigliceride
- hipercolesterolemie (în special în BCR avansată).

Situația devine mai complicată la pacienții cu BRT, unde administrarea cronică de heparină (la hemodializă), absorbția crescută de glucoză (la CAPD) și medicația imunosupresoare (la transplantați) pot să contribuie suplimentar la anomalii ale lipidelor.

Anomalii endocrine

Acestea includ:

- Hiperprolactinemia, care se poate manifesta cu galactoree atât la bărbați cât și la femei.
- Scăderea nivelului seric de testosteron (doar rar sub limita normală). Pierderea libidoului, disfuncțiile erectile, precum și scăderea spermatogenezei sunt frecvent întâlnite.
- Ciclu menstrual neregulat, oligomenoreea sau amenoreea (foarte puține femei cu necesar de dializă vor mai avea ciclu menstrual) sunt frecvente, la fel cum este și pierderea libidoului. (vezi p. 584).
- Anomalii complexe în secreția și acțiunea hormonului de creștere, determinând tulburări de creștere la copiii uremici (se folosește tratament farmacologic cu hormon de creștere recombinant și cu factori de creștere asemănători insulinei).
- Legarea alterată de proteine (și pierdere crescută a globulinei de legare a tiroidei cu proteinuria). Astfel testele de evaluare ale funcției tiroidiene sunt dificil de interpretat. Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) este testul care evaluează cel mai bine funcția tiroidiană. Hipotiroidismul apare cu frecvență crescută în BCR.

  Funcția glandei pituitare posterioare este normală în BCR.

Disfuncția musculară

Uremia pare să interfereze cu metabolismul energetic muscular, însă mecanismul exact este necunoscut. La disfuncțiile musculare contribuie de asemenea și activitatea fizică scăzută (datorită scăderii toleranței cardiovasculare).

Anomalii ale sistemului nervos

Uremia afectează ***sistemul nervos central*** cu scăderea funcției cerebrale, scăderea pragului pentru convulsii, asterix, tremor și mioclonii.

Anxietatea, depresia și afectarea cognitivă pot să apară. La pacienții cu uremie marcată, care au un nivel crescut al ureei serice înaintea efectuării primei ședințe de dializă, o corecție bruscă a ureei poate să determine apariția ***dezechilibrului de dializă*** (ureea nu mai echilibrează schimbul rapid între bariera sânge-creier și pe măsură ce ureea scade în timpul dializei mai repede decât ureea din sistemul nervos central, mișcarea rapidă a apei către mediul mai bogat în uree din sistemul nervos central determină edemul osmotic cerebral). Sindromul de dezechilibru de dializă poate fi evitat prin corecția graduală a uremiei prin ședințe de hemodializă scurte, repetate sau prin efectuarea dializei peritoneale.

Nivele crescute circulante de catecolamine duc la inhibarea receptorilor α, alterarea sensibilității baroreceptorilor și scăderea funcției vagale eferente a ***sistemului nervos autonom***. Hiperactivarea sistemului nervos simpatic poate contribui la hipertensiunea arterială din BCR. Aceste anomalii se corectează într-o oarecare măsură prin efectuarea regulată a ședințelor de dializă și remit după un transplant renal reușit.

Periferic, compresia nervului median în tunelul carpian este frecventă și apare datorită amiloidozei cu β2-microglobulina (vezi p. 1400). Uremia avansată determină polineuropatie simetrică (aceasta poate să reapară la pacienții cu dializă inadecvată).

Tratamentul BCR

Măsuri generale

- Se stabilește diagnosticul și se tratează orice cauză modificabilă care stă la baza BCR.
- Abordarea factorilor de risc cardiovasculari: în mod particular, sistarea fumatului, exercițiu fizic regulat și scăderea în greutate.
- Evitarea medicamentelor nefrotoxice (vezi mai jos).
- Se face o schemă de monitorizare sistematică, în funcție de stadiul BCR, se identifică pacienții cu probabilitate crescută de a progresa mai ***timpuriu***.

Pe măsură ce pacienții în stadiul 3 al BCR progresează spre stadiul 4 BCR, este nevoie de o atenție sporită pentru a corecta complicațiile descrise anterior: anemia, TMO-BCR și anomaliile metabolice. Prevenția primară a bolii cardiovasculare este o parte importantă a tratamentului BCR în acest stadiu.

Renoprotecția

Abordarea medicamentoasă a nefropatiilor cronice s-a concretizat într-un protocol internațional (vezi **Cadranul 36.12**).

Corecția complicațiilor specifice

Hiperkaliemia răspunde frecvent la restricție de aport de potasiu. Medicamentele care cauzează retenția de potasiu (vezi p. 187) ar trebui sistate. Ocazional, poate fi necesar să se prescrie rășini schimbătoare de ioni pentru a elimina potasiu în tractul gastrointestinal. Două medicamente noi, patiromer și ciclosilicatul de zirconiu și sodiu au fost folosite cu succes în controlul hiperpotasemiei într-un trial controlat de fază a 3-a și sunt actualmente disponibile pentru uzul în practica clinică. Tratamentul hiperkaliemie de urgență este descris la pagina 188.

Corecția acidozei ajută la tratamentul hiperpotasemiei în BCR și poate scădea de asemenea și catabolismul muscular. Suplimentele cu bicarbonat de sodiu sunt eficiente (4,8 g (57 mmol) de Na^+ și HCO_3^- zilnic), fără risc semnificativ de edeme sau hipertensiune arterială. Corecția acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu cu doze în jurul valorii de 1,8 g/zi reduce de asemenea rata de declin a filtrării glomerulare (încetinind progresia) în stadii avansate ale BCR (stadiul 4 și 5). Carbonatul de calciu, folosit ca și supliment de calciu și chelator de fosfor, are efecte benefice în acidoză.

Terapia medicamentoasă ar trebui revizuită și nefrotoxicele ar trebui evitate la pacienții cu BCR. Acestea includ:

- tetraciclinele (poate cu excepția doxiciclinei)
- medicamentele ce sunt excretate de rinichi cum ar fi gentamicina; acestea ar trebui prescrise doar în absența unei alte alternative, iar nivelul seric trebuie monitorizat dacă acest lucru este fezabil
- AINS
- medicamente ce economisesc potasiul, precum spironolactona și amiloridul; acestea sunt periculoase, la fel ca și substituenții artificiali de sare, care conțin potasiu.

Antibioticele, anticoagulantele (în mod particular anticoagulantele orale anti-trombină, la care în practica clinică nu există metode de monitorizare a efectelor), beta-blocantele, hipoglicemiantele orale, insulina, antidepresivele și analgezicele (mai ales opioidele, care se pot acumula, determinând necroza opioidă) necesită ajustare frecventă a dozelor dacă sunt prescrise la pacienți cu BCR.

Adresarea timpurie

Pacienții au nevoie de timp pentru a se adapta la cerințele și tratamentul BCR, cât și pentru a înmagazina informațiile necesare. Pacienții care sunt implicați activ în îngrijirea lor, care sunt capabili să înțeleagă și să aleagă tratamentul optim pentru ei înșiși, sunt cei care se adaptează cel mai bine la tranziția spre dializă sau transplant renal. Pe măsură ce RFG scade sub 20 mL/min per 1,73 m^2, o echipă dedicată ar trebui să ofere sfaturi pacientului în ceea ce privește dieta, să reevalueze medicația, să încurajeze modificarea factorilor de risc și să îi susțină în terapia de substituție a funcției renale (SFR) (sau în decizia de a nu efectua dializa).

Dacă pacientul alege să efectueze hemodializă cronică, o fistula arteriovenoasă ar trebui creată din timp, înainte de a fi nevoie să se inițieze dializa (când creatinina serică este cuprinsă între 400–500 mol/L la pacienții nondiabetici, sau chiar mai timpuriu la pacienții diabet cu vase mai fragile). Fistula necesită câteva săptămâni ca să se matureze și să poată fi folosită și ca acces vascular. Puncționarea inutilă a venelor care sunt necesare pentru crearea unei viitoare fistule arteriovenoase ar trebui evitată (**Fig. 36.49**). La pacienții care optează pentru dializa peritoneală poate fi necesară montarea unui cateter ce va fi lăsat subcutanat pentru o perioadă de timp, urmând să fie retras spre suprafață când va începe dializa.

În cazurile potrivite, pacienții ar trebui propuși și pregătiți pentru ***transplant renal de la donator viu***, acesta fiind cea mai bună metodă de SFR.

Tratamentul de substitutie al functiei renale (TSFR)

Aproximativ trei milioane de persoane sunt tratate prin hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal la nivel mondial. În Marea Britanie, în jur de 53.000 de pacienți sunt tratați pentru BRT; circa 50% sunt transplantați, 42% sunt hemodializați și 8% sunt dializați peritoneal.

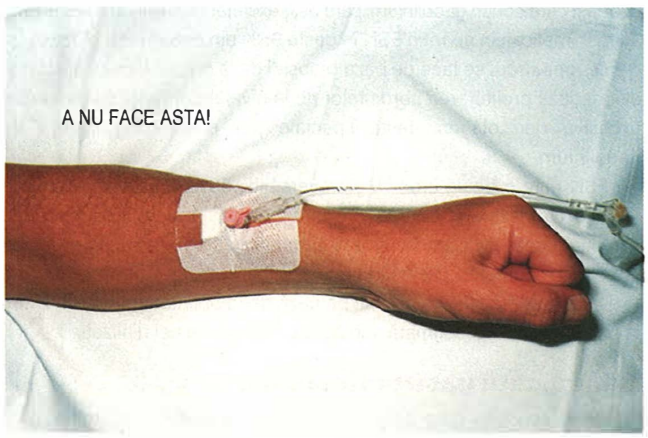


Fig. 36.49 Abord venos poziționat exact în locul GREȘIT. Se poate vedea abordul venos la un pacient cu BCR dreptaci, care va avea nevoie în viitor de o fistulă radiocefalică stângă (pe brațul nondominant).

Dializa încearcă să îndeplinească funcția excretorie a rinichilor normali:

- eliminând reziduuri (azotate și alte molecule cu masă moleculară mică)
- menținând concentrația electroliților în limite normale
- prevenind apariția acidozei sistemice
- menținând un volum extracelular normal.

Inițierea dializei

Momentul optim pentru începerea tratamentului prin hemodializă la pacienții cu BCR în stadiul 5 nu este universal acceptat, iar unele trialuri au sugerat chiar că inițierea precoce nu este asociată cu o ameliorare a supraviețuirii sau a evoluției clinice. Există o tendință generală de a începe dializa la o RFG în jur de 10 mL/min, dar această decizie este adaptată fiecărui pacient în parte, ținând cont de simptome și de preferințele pacientului.

O alegere în cunoștință de cauză

Mulți pacienți, mai ales persoanele fragile, cu multiple comorbidități, nu vor opta pentru terapiile de substituție a funcției renale dacă decizia este luată după o informare corectă, împreună cu medicul și familia. Pentru unii, prelungirea vieții oferită de tratamentul prin dializă nu compensează impactul negativ perceput asupra calității vieții acestor pacienți. Pentru alții, evenimentele și complicațiile intradialitice pot face experiența zilnică a dializei dificil de suportat și aceștia pot opta uneori pentru întreruperea tratamentului prin dializă. Acordarea unui suport pe parcursul bolii, controlul eficient al simptomelor și respectarea opțiunilor pacientului, după o informare corectă în prealabil, pot face confortabilă ultima perioadă a vieții, după o suferință îndelungată.

O alegere dificilă

La nivel mondial, TSFR (ca și alte tratamente) poate fi o opțiune scumpă. În unele țări resursele de sănătate pot fi alocate altor priorități mai presante, pot fi disponibile doar pentru o perioadă determinată de timp sau poate fi preferată o formă de TSFR față de altele. Descoperirea unor modalități de tratament a insuficienței renale mai simple din punct de vedere tehnologic și cu un raport cost-eficiență mai bun reprezintă o necesitate presantă în nefrologie în întreaga lume.

Hemodializa

Principii de bază

Sângele (anticoagulat) al pacientului este pompat printr-un circuit extracorporeal și printr-o membrană biocompatibilă, semipermeabilă (dializorul sau „rinichiul artificial") și, ulterior, readus în circulația sanguină a pacientului. În dializor, dializantul ultrapur, care curge în direcția opusă fluxului sanguin prin dializor, vine în contact cu sângele. Moleculele mici (dar nu și celulele și proteinele cu greutate moleculară mai mare) pot traversa membrana și pot fi eliminate din sânge prin difuziune, datorită gradientului de concentrație (**Fig. 36.50**).

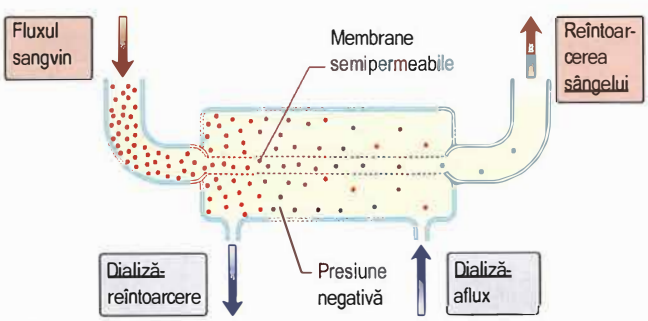


Fig. 36.50 Schimburile la nivelul membranei semipermeabile de dializă.

Presiunea transmembranară permite îndepărtarea controlată a componentei lichide prin ultrafiltrare (și, odată cu lichidul, o cantitate mai mare de solviți, prin convecție). Pe parcursul unei ședințe standard de 4 ore, pot fi circulați până la 80 de litri de sânge (la un debit de aproximativ 300 mL/min) prin dializor; totuși, acest lucru oferă o RFG echivalentă de numai 10–12 mL/min pe m^2. **Cadranul 36.37** descrie concentrațiile uzuale din dializant; dializa este prescrisă individual pentru fiecare pacient, pentru a obține rezultate optime.

Abordul vascular

O dializă eficientă necesită un debit sanguin între 250 și 450 mL/min. Pentru atingerea acestui deziderat este necesară crearea (chirurgicală) a unei fistule arteriovenoase (FAV, **Fig. 36.51**), utilizând arterele radială sau brahială și vena cefalică. Ace cu calibru crescut sunt inserate în vena arterializată a FAV pentru a duce sângele la și de la aparatul de dializă. În cazul pacienților cu capital venos deficitar sau cu arteriopatie (ex. pacienți cu diabet zaharat), protezele vasculare sintetice pot fi o alternativă.

i **Cadranul 36.37** Intervalul concentrațiilor în dializantul prescris usual pentru hemodializă

Dializant	Intervalul concentrațiilor (mmol/L)
Sodiu	130–145
Potasiu	0,0–4,0
Calciu	1,0–1,6
Magneziu	0,25–0,85
Clor	99–108
Bicarbonat	35–40
Glucoză	0–10

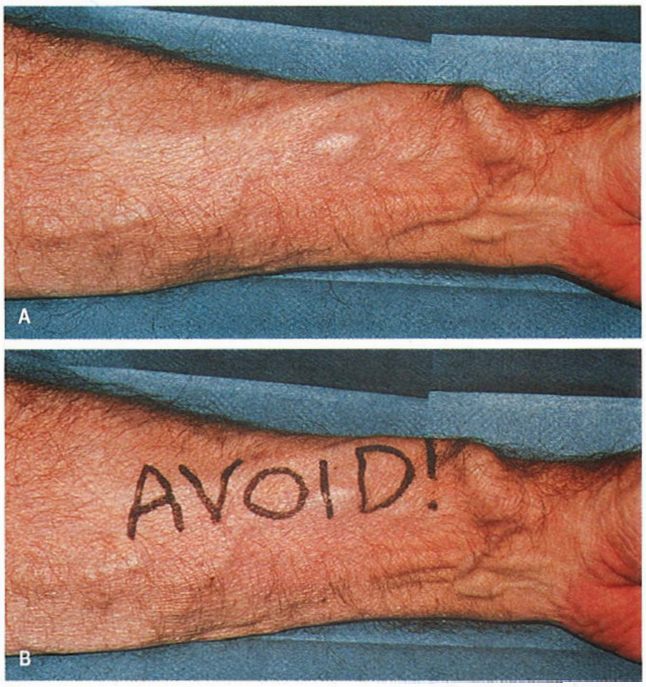


Fig. 36.51 Fistulă arteriovenoasă (radiocefalică). (A) Fistulă la nivelul antebrațului stâng. (B) O modalitate de a aminti anestezistului, asistentei și echipei chirurgicale de existența fistulei arteriovenoase la un pacient hemodializat înainte de o intervenție chirurgicală. Mai ales, fistula nu trebuie comprimată în timpul intervenției chirurgicale, pentru a evita tromboza acesteia.

Pentru mulți pacienți, o fistula funcțională nu este disponibilă imediat sau nu reprezintă o opțiune adecvată; în această situație un ***cateter venos central tunelizat*** („long-life", „semi-permanent"), ***cu lumen dublu***, poate fi inserat la nivelul venelor jugulare sau femurale. Deși sunt ușor de inserat și pot fi utilizate imediat, cateterele sunt asociate cu un risc semnificativ de bacteriemie (dispozitivul protetic/corpul străin fiind în contact direct cu torentul sanguin), malfuncție (tromboză) sau stenoză venoasă și ocluzie.

Pentru tratamentul dialitic de urgență, un cateter venos central temporar (netunelizat), de calibru mare, biluminal poate fi inserat într-o venă centrală – de obicei la nivelul venelor subclavie, jugulară sau femurală.

Obiective

- ***Menținerea euvolemiei*** – greutatea ideală (sau „uscată"). Lichidele acumulate (în kilograme) între ședințele de dializă reprezintă suma lichidelor ingerate minus fluidele eliminate în perioada de 48 de ore dintre două ședințe consecutive de dializă. Un pacient anuric (care nu mai are deloc diureză) și care bea 2 litri de lichide zilnic va avea o acumulare de lichide („plus ponderal", creștere în greutate) de 4 kg dacă nu există pierderi lichidiene insensibile sau prin scaun. Dacă pacientul este cântărit înainte și după fiecare ședință (greutatea post-dialitică fiind denumită greutate „uscată"), atunci dializa poate oferi un control eficient pe termen lung al volemiei și al tensiunii arteriale.
- ***Menținerea echilibrului electrolitic.*** Un dializant cu o concentrație redusă în potasiu (1–3 mmol/L) permite controlul rapid al hiperpotasemiei și un bilanț negativ al potasiului (1–2 mmol/kg pe ședință) în timpul unui tratament. Concentrația sodiului în dializant necesită un control atent pentru a preveni schimburile unor cantități crescute de lichide (între compartimentele intra și extracelular) (de obicei 137–141 mmol/L, desi concentrația poate fi individualizată), iar calciul ajustat pentru o valoare similară cu a calciului ionic seric (pentru a preveni aportul net de calciu în timpul dializei).
- ***Prevenirea acidozei.*** Dializantul poate fi tamponat cu bicarbonat în concentrație de 36 mmol/L (de exemplu). Acesta va difuza în sânge în timpul tratamentului pentru a corecta acidoza.
- ***Echilibrul între frecvența și durata ședințelor de dializă și calitatea vieții.*** Între 4 și 5 ore de tratament de trei ori pe săptămână este considerat „adecvat" pentru a menține controlul volemic și al toxinelor în timp. Ședințele mai scurte sau cu o frecvență mai redusă pot fi suficiente doar dacă pacientul are o ***funcție renală reziduală*** semnificativă (determinată de obicei prin măsurarea volumului urinar pe 24 sau 48 de ore și a clearance-ului și adăugarea acestuia la clearance-ul obținut prin dializă). Dovezi recente indică faptul că ședințele de dializă mai frecvente (până la 5–6 pe săptămână) sau durata mai lungă a tratamentului (6–8 ore de trei ori pe săptămână) pot oferi beneficii superioare în ceea ce privește calitatea vieții, clearance-ul toxinelor și protecție cardiovasculară. Oricum, această abordare este mai puțin agreată de pacienți și se asociază cu pierderea timpurie a funcției renale reziduale și cu pierderea abordului vascular.
- ***Obținerea unei dialize eficiente.*** Dimensiunea, numărul și natura „toxinelor uremice" nu sunt clar definite, iar singura măsură reală a eficienței dializei este morbi-mortalitatea pacienților. Simptomele unei dialize ineficiente sunt nespecifice și includ insomnia, pruritul, astenia (în ciuda corecției adecvate a anemiei), sindromul picioarelor neliniștite și neuropatia senzitivă periferică. Formule care utilizează urea ca marker surogat pot calcula rata de reducere a ureei serice (URR, urea reduction ratio, valoare țintă >65% pe ședință) sau e*Kt/V* (unde *K* este clearance-ul dializorului, *t* este durata ședinței de dializă în minute, iar *V* este volumul de distribuție al ureei estimate ca volumul total al apei din organism) ca parametri minimi necesari pentru o dializă adecvată la pacienții cu alimentație normală, dializați de trei ori pe săptămână. Nu este clar dacă un e*Kt/V* mai mare (o doză mai mare de dializă decât e considerat ca fiind eficient la momentul actual) se asociază cu perspective mai bune; trialurile inițiale sugerează că nu.

Complicații specifice

- Malfuncție, tromboză sau sângerare la nivelul abordului vascular (fie FAV, fie cateter).
- Bacteriemie/septicemie, care poate disemina la țesuturile moi (artrită septică), valvele cardiace (endocardită) sau coloana vertebrală (spondilodiscită).
- Dezechilibrul de dializă, când rata de eliminare a ureei în timpul dializei este prea rapidă. Mișcarea consecutivă a lichidului spre compartimentul cu concentrație mai mare a ureei, traversând bariera sânge-creier, poate provoca edem cerebral, angajarea creierului și deces.
- Hipotensiune intradialitică (când eliminarea – prin ultrafiltrare – prea rapidă a lichidului depășește reumplerea vasculară dinspre spațiul extravascular).
- Amiloidoza asociată dializei, când eliminarea deficitară a β_2-microglobulinei, o moleculă de 11,8 kDa, duce la depunerea de amiloid, compresiunea nervului median la nivelul tunelului carpian, artropatia asociată dializei, chiste osoase și fracturi, pseudotumori și sângerări gastrointestinale.

Hemofiltrarea

Hemofiltrarea diferă de hemodializă prin absența dializantului; astfel, apa plasmatică (împreună cu substanțele dizolvate) este eliminată prin convecție printr-o membrană semipermeabilă cu flux crescut (high-flux semipermeable membrane). Un lichid de substituție (cu compoziția biochimică dorită) este infuzat apoi pentru a înlocui cantitatea mare de lichid eliminat (**Fig. 36.52**). Hemofiltrarea poate fi preferată pentru tratamentul de urgență, când, în mod curent, pacienții sunt instabili hemodinamic (mai ales în secțiile de terapie intensivă). Aparatele de dializă moderne pot produce apă ultrapură pentru acest tip de procedură, reducând costurile. Clinicianul are de asemenea opțiunea de a utiliza doar hemofiltrarea sau de a o combina cu dializa rezultând hemodiafiltrarea (HDF) pentru a crește eliminarea moleculelor medii (ex. β_2-microglobulină) și a preveni unele complicații pe termen lung ale dializei cum sunt amiloidoza asociată dializei, mai ales la pacienții tineri, hiperimunizați, care nu pot fi transplantați. Analiza post-hoc a unor trialuri a sugerat faptul că HDF cu peste 20 litri volum de convecție (lichid de substituție) pe ședință este asociată cu o supraviețuire mai bună.

Dializa peritoneală

Dializa peritoneală utilizează membrana peritoneală ca membrană semipermeabilă, evitând necesitatea circulației extracorporeale a sângelui. Este un tratament foarte simplu (dar eficient) din punct de vedere tehnologic, în comparație cu hemodializa (**Fig. 36.53**).

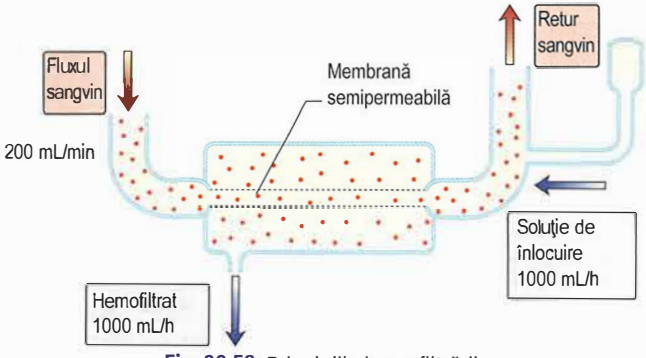


Fig. 36.52 Principiile hemofiltrării.

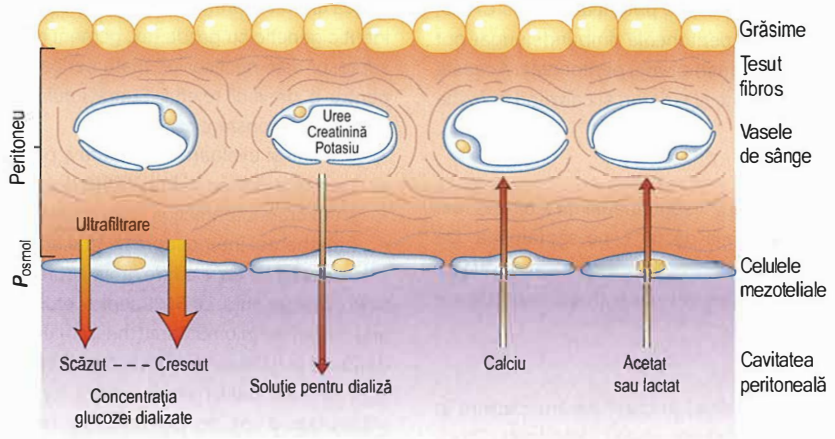


Fig. 36.53 Principiile dializei peritoneale. Apa trece înspre cavitatea peritoneală în funcție de osmolaritatea lichidului de dializă.

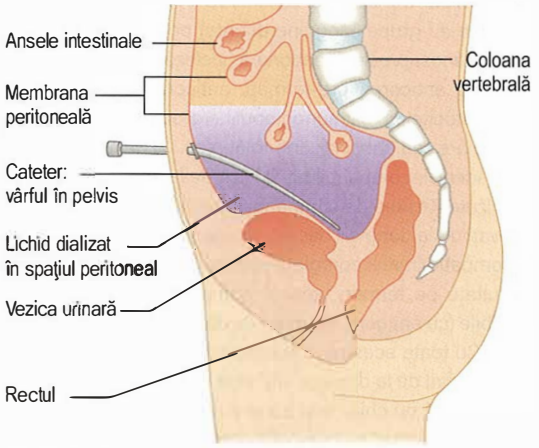


Fig. 36.54 Poziția unui cateter de dializă peritoneală (Tenckhoff).

Cadranul 36.38 Intervalul concentrațiilor pentru lichidul de dializă peritoneală uzual

Dializant	Intervalul concentrațiilor (mmol/L)
Sodiu	130–134
Potasiu	0
Calciu	1,0–1,75
Magneziu	0,25–0,75
Clor	95–104
Lactat	35–40
Glucoză[a]	77–236
Osmolaritate totală	356–511 mOsm/kg

[a]Conținutul în glucoză este adesea exprimat în g/dL de glucoză anhidră (ex. 1,36% = 77 mmol/L). Un dializant mai hiperton (6,36%) este disponibil pentru dializă peritoneală acută (intermitentă). CAPD, dializă peritoneală continua ambulatorie.

- Un cateter (dintr-un material flexibil) este plasat printr-un tunel subcutan în cavitatea peritoneală la nivelul liniei mediane a peretelui abdominal anterior (**Fig. 36.54**).
- Dializantul este introdus în cavitatea peritoneală, de obicei gravitațional.
- Ureea, creatinina, fosfatul și alte toxine uremice trec în dializant în sensul gradientului de concentrație.
- Apa (cu substanțele dizolvate) trece în cavitatea peritoneală prin osmoză, în funcție de osmolaritatea dializantului. Aceasta este determinată de concentrația de glucoză sau a unui polimer (icodextrină) a acestuia (**Cadranul 36.38**).

Cadranul 36.39 Cauze de peritonită asociată CAPD[a]

Cauze	Procent aproximativ al cazurilor
Staphylococcus epidermidis	40–50
***Escherichia coli*, *Pseudomonas* și alte microorganism Gram-negative**	25
Staphylococcus aureus	15
Mycobacterium tuberculosis	2
***Candida* și alte specii de fungi**	2

[a]În aproximativ 20% din cazuri nu se identifică niciun germen. CAPD, dializă peritoneală continuă ambulatorie.

- Cu cât soluția introdusă (dializantul) este mai hipertonă (de la 1,5% la 4% glucoză) cu atât cantitatea de lichid eliminat va fi mai mare.
- Lichidul de dializă peritoneală este schimbat regulat pentru repetarea procesului.

Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis) constă din prezența continuă a lichidului de dializă în cavitatea peritoneală, cu excepția schimburilor de lichid (care au loc de 3–5 ori zilnic), folosind o tehnică sterilă pentru conectarea pungilor cu câte 1,5–3 L de lichid de dializă la cateterul peritoneal; fiecare schimb durează 20 – 40 de minute.

Dializa peritoneală automată (sau dializa peritoneală intermitentă nocturnă) este realizată cu un aparat simplu care realizează schimburi continue a unor volume mai reduse de lichid de dializă în fiecare noapte, în timp ce pacientul doarme. Uneori lichidul de dializă este lăsat în cavitatea peritoneală pe parcursul zilei, pentru a crește timpul în care se realizează schimburile biochimice.

Complicații specifice

- Peritonita bacteriană, manifestată ca febră, durere abdominală și drenajul unui lichid peritoneal tulbure (>100 leucocite/mm^3 la microscopie, este sugestiv) poate progresa spre peritonită francă și apare cu o rată de circa un episod la fiecare 2 ani de tratament cu dializă peritoneală). De îndată ce este prelevată proba pentru cultura din lichidul drenat, trebuie început tratamentul antibiotic empiric. Microorganismele implicate de obicei sunt prezentate în **Cadranul 36.39**.
- Infecția orificiului de ieșire a cateterului de sub tegument poate progresa spre infecția tunelului subcutan (tunelită) și peritonită.
- Constipația poate afecta fluxul lichidului de dializă în și dinspre pelvis.
- Herniile sunt cauzate de creșterea presiunii intraabdominale; scurgeri („leaks") ale lichidului de dializă se pot produce în spațiul pleural sau în scrot (prin processus vaginalis patent).

- Peritonita sclerozantă este o complicație potențial fatală a CAPD, când pacienții tratați prin dializă peritoneală timp îndelungat pot dezvolta îngroșarea progresivă a membranei peritoneale. Această modificare se asociază cu aderențe și stricturi și cauzând episode repetate de ocluzie intestinală.

Eficiența

Majoritatea clinicienilor tind spre un *Kt/V* săptămânal de 2,0 (vezi mai sus), asociat unui clearance creatininic de 60 L pe săptămână. De îndată ce pacienții devin anurici (și nu mai au funcție renală reziduală), ineficiența dializei peritoneale apare frecvent și trecerea la hemodializă poate fi necesară.

Dializa la pacienții debilitați

Dializa poate prelungi viața, dar beneficiul în cazul fiecărui pacient în parte și mai ales în cazul pacienților debilitați, variază semnificativ. Prognosticul pacienților debilitați, vârstnici, care fac dializă, este nefavorabil. Studii mici au sugerat faptul că mortalitatea și calitatea vieții nu diferă semnificativ la pacienții care aleg tratamentul dialitic comparativ cu cei care nu optează pentru dializă. Într-un studiu, aproximativ 50% dintre pacienți au decedat în timpul primului an de la inițierea dializei și circa 30% au avut un declin al statusului funcțional.

Transplantul renal

Transplantul renal reușit oferă posibilitatea unei reabilitări aproape complete la pacienții cu BRT.

- Supraviețuirea este semnificativ mai bună comparativ cu pacienții dializați și care sunt pe lista de așteptare pentru un transplant renal.
- Transplantul oferă libertate în ceea ce privește restricțiile alimentare și de lichide.
- Sunt corectate anemia și infertilitatea.
- Scade necesitatea de paratiroidectomie.

Reprezintă tratamentul de elecție pentru orice pacient apt (*adecvat, corespunzător*) de a fi transplantat dintre pacienții cu BRT. Oricum, capacitatea donatorilor de organe (în Marea Britanie, 44/milion populație pe an) este depășită de cerere. Donatorii de organe sunt o resursă rară și valoroasă, care trebuie utilizată optim.

Transplantul renal înseamnă anastomozarea unui rinichi uman explantat, de obicei de la un donator în moarte cerebrală sau de la un donator viu (înrudit sau nu cu primitorul grefei) cu vasele iliace ale primitorului/gazdei (**Fig. 36.55**). Ureterul grefei este anastomozat la vezica urinară a primitorului. Cu excepția situației în care donatorul este identic genetic cu gazda (ex. gemeni monozigoți), tratamentul imunosupresor este necesar pe toată perioada în care grefa rămâne pe loc, pentru a preveni rejetul. Supraviețuirea pacientului și a grefei s-au îmbunătățit constant cu:

- selecția și evaluarea adecvată a pacienților
- compatibilitatea îmbunătățită donator-gazdă
- ameliorarea tehnicilor chirurgicale
- tratamentul imunosupresiv mai eficient.

Aproximativ 80% dintre grefe supraviețuiesc astăzi 5–10 ani în centrele cu experiență, iar 50% supraviețuiesc 10–30 de ani. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire (the half-life) a alogrefelor renale este încă de 13–16 ani. Cele mai frecvente trei cauze de pierdere tardivă a grefei sunt decesul pacienților cu grefă funcțională, reapariția bolii renale inițiale (sau a unei noi boli renale) și rejetul cronic de grefă renală.

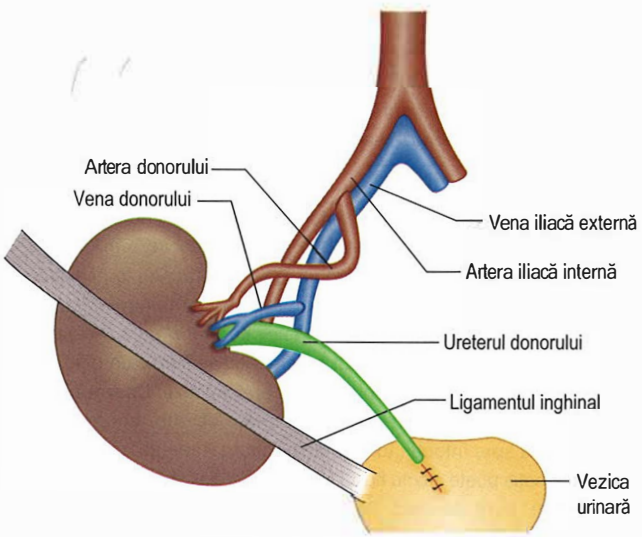


Fig. 36.55 Anatomia operației de transplant renal.

Aspecte legate de transplantul renal de succes

Este preferată compatibilitatea ABO (antigenele de grup sanguin) între donator și gazdă. Transplantul renal ABO-incompatibil (în care donatorul și gazda au grupe sanguine diferite) poate fi funcțional dacă se realizează imunosupresie direcționată (incluzând imunoadsorbția pentru a elimina anticorpii pre-formați, anticorpii anti-CD20 pentru a îndepărta limfocitele B și imunoglobuline grupate intravenoase pentru imunomodulare sau anticorpi anti-idiotipici).

În mod ideal, incompatibilitățile HLA de la donatori și gazde ar trebui minimizate. Testele de compatibilitate la nivel național pentru rinichii prelevați de la donatori decedați constituie baza ofertelor de grefe renale. Compatibilitatea completă pentru A, B și loci DR oferă cele mai bune rezultate pe termen lung în comparație cu multiplele organe incompatibile (cu antigene deținute de donator și care nu sunt deținute de gazdă). Cu toate acestea, transplantarea rinichilor complet incompatibili, în special de la donator viu, este de rutină și rezultatele sunt la fel de bune, dacă nu chiar mai bune decât în cazul rinichilor prelevați de la donatori decedați cu compatibilitate corespunzătoare.

Anticorpii anti-HLA preexistenți la gazde, care rezultă fie din imunizarea după transfuzii de sânge anterioare, fie după transplanturi renale sau sarcină la femei, tind să ducă la rezultate mai puțin favorabile. Acest lucru este valabil în special dacă acești anticorpi existenți sunt specifici pentru donator (sau anticorpi anti-HLA ai gazdei împotriva antigenilor donatorului). Transplantul poate fi totuși reușit, dar strategii optime pre-transplant sunt necesare pentru a reduce la minimum acești anticorpi (cu plasmafereză, imunoglobulină intravenoasă și/sau anticorpi monoclonali anti-celule B – rituximab, sau endopeptidaza IgG, recent descrisă, care scindează IgG).

Organele pot fi prelevate de la donatori în moarte cerebrală sau chiar cu stop cardiac. Majoritatea țărilor permit prelevarea rinichilor și a altor organe de la pacienții care au suferit leziuni cerebrale iremediabile („moarte cerebrală"), dar cu cord bătând (donare după moartea cerebrală; DBD, donation after brainstem death, vezi p. 236). Din cauza lipsei de organe solide și a numărului din ce în ce mai mare de pacienți care așteaptă un transplant, multe țări permit acum prelevarea organelor după moartea cardiacă (donare după moarte cardiacă, DCD, donation after cardiac death), cu rezultate comparabile cu donările pe „cord bătând". În creștere este și utilizarea grefelor renale de la donatori cu criterii extinse (ECD, expanded criteria donors), cu vârstă de peste 60 de ani sau între 55 și 59 de ani și cu comorbidități ca hipertensiunea, diabetul, injurie renală acută sau hemoragie intracraniană ca și cauză a decesului.

Transplantul de la donator viu, înrudit sau nu oferă cel mai bun prognostic renal. Donatorii vii potențiali sunt supuși unei evaluări preoperatorii ample pentru a ne asigura că nu există riscuri în a dona un rinichi unei alte persoane. Dovezi recente sugerează că donatorii vii au un risc statistic crescut de a dezvolta BCR/BRT după donare, dar riscul este prea redus pentru a avea semnificație clinică. Femeile tinere care

Cadranul 36.40 Medicamente imunosupresoare utilizate în transplantul renal

Clasa	Mecanismul de acțiune	Exemple	Rol clinic	Efecte adverse
Inhibitori de calcineurine	Întreruperea semnalizării celulelor T	Ciclosporină Tacrolimus	Rol principal în majoritatea regimurilor terapeutice	Nefrotoxicitate (monitorizare concentrație), hipertensiune, diabet, hirsutism, virilizare
Inhibitori ai sintezei de purină	Inhibă sinteza purinei și proliferarea celulară (în special a limfocitelor)	Azatioprină Micofenolat mofetil (MMF)	Utilizate în majoritatea regimurilor terapeutice	Neutropenie, pancitopenie, afectare LFTs (azatioprina), diaree (MMF) Interacțiuni cu alopurinolul (azatioprina)
Steroizi	Inhibă semnalizarea celulelor T mediată de citokine	Prednisolon (oral) Metilprednisolon (i.v.)	Utilizate în majoritatea regimurilor. Dozele se reduc progresiv în primele săptămâni; metilprednisolonul i.v. este folosit în inducție și pentru rejetul acut.	Multiple, inclusive osteoporoză, hipertensiune, diabet, creștere în greutate, vindecare dificilă a rănilor, dislipidemii
Rapamicină (Sirolimus)	Inhibă proliferarea celulară mediată de citokine		Rol în curs de evaluare. Alternativă la inhibitorii de calcineurine.	Afectarea funcției grefei, mielosupresie, vindecarea dificilă a rănilor, trombopenie; necesită monitorizarea concentrației serice
Anticorpi anti-CD25	Anticorpi monoclonali, blochează receptorul pentru IL-2	Daclizumab Basiliximab	Tratament de inducție Folosiți usual la pacienți cu risc mediu-înalt de rejet	Bine tolerate
Anticorpi anti-limfocite T	Distrug limfocitele T	Globulină anti-timocite (ATG) = polyclonal OKT3 = anticorp monoclonal anti CD3	Rejetul cortico-rezistent (timp de 7–10 zile) Poate fi folosit ca agent de inducție la pacienții cu risc crescut de rejet	Depleție severă a limfocitelor T (risc de sepsis) Risc tardiv de malignități, ex. limfom
Anticorpi anti-CD52	Distrug limfocitele B și T	Alemtuzumab	Utilizat ca agent de inducție	Imunosupresie severă, risc de sepsis și malignități pe termen lung Date legate de efectele adverse pe termen lung lipsesc
Anticorpi anti-B7	Previn implicarea B7 și CD28 Blochează semnalul co-stimulator	Belatacept	A fost testat cu success în regimurile de menținere în locul inhibitorilor de calcineurină	Relativ multe dar rejet moderat Incidență crescută a limfomului post-transplant la pacienții EBV-negativi
Anticorpi anti C5a	Inhibă activarea complementului blocând C5 activat	Eculizumab	Success în rejetul acut mediat de anticorpi HUS atipic post transplant	Infecții, mai ales meningită meningococică. Pacienții necesită vaccinare împotriva meningitei înainte de utilizare.

EBV, virus Epstein-Barr; HUS, sindrom hemolytic uremic; IL-2, interleukina 2; LFTs, teste de funcție hepatică.

donează rinichi sunt supuse unui risc mai crescut pentru hipertensiune gestațională sau preeclampsie la următoarele sarcini, desi fără riscuri pentru copiii lor. Astfel, toți donatorii vii trebuiesc bine informați și monitorizați corespunzător.

Realizarea la momentul optim a transplantului, în așa fel încât să aibă loc înaintea inițierii dializei (transplant preemptiv) oferă beneficii atât primitorului cât și grefei.

Imunosupresia pentru transplant

Inhibiția pe termen lung a sistemului imun al gazdei este necesară pentru prevenția afectării mediate imun a grefei (recunoscute ca non-self). Această abordare este aproape întotdeauna necesară, cu excepția transplantului de la donator viu, geamăn monozigot. Un oarecare grad de toleranță imunologică se dezvoltă, iar riscul de rejet este cel mai ridicat în primele 3 luni după transplant. În primele luni, episoadele de rejet apar la mai puțin de 20% dintre primitorii unui rinichi de la donator cadavru cu protocoalele curente de imunosupresie și cele mai multe cazuri sunt reversibile. O combinație de medicamente imunosupresoare este folosită de obicei (**Cadranul 36.40**).

Individualizarea imunosupresiei la un primitor specific rămâne greu de stabilit, iar prevenirea complicațiilor abuzului de imunosupresoare este la fel de necesară ca și prevenirea rejetului. Monitorizarea medicației este necesară pentru administrarea celei mai intense imunosupresii în faza timpurie post-transplant și permite ulterior intervale țintă mai reduse.

Complicații precoce

Disfuncția precoce (tehnică)

Ocluzia sau stenoza anastomozei arteriale, ocluzia anastomozei venoase și scurgerile urinare datorate deteriorării ureterului inferior sau defectelor anastomozei dintre ureter și vezica urinară pot să apară în ciuda celei mai bune tehnici chirurgicale.

Necroza tubulară acută (NTA)

Funcționarea întârziată a grefei (DGF, delayed graft function) rezultată din NTA reprezintă cauza cea mai comună de disfuncție de grefă renală de la donator decedat (până la 40–50%), mai ales la rinichii prelevați de la donatori DCD sau ECD (vezi mai sus). Hipotesiunea sau debitul cardiac scăzut vor avea un impact predictibil asupra organului primit. Un „timp de ischemie rece" prelungit (perioada în care organul este răcit

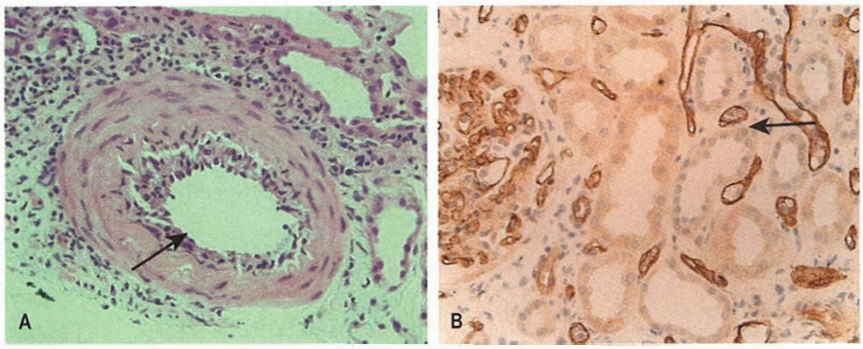


Fig. 36.56 Histologia rinichiului în rejet. (A) Rejet vascular acut: infiltratul cu celule inflamatorii mononucleare este limitat la intima îngroșată și nu afectează întregul perete al vasului ca în vasculitele sistemice. Săgeata indică inflamația endotelială. (B) Rejet mediat de anticorpi: necroză tubulară acută cu inflamație la nivel glomerular și depuneri de C4d la nivel peritubular și glomerular (săgeată).

cu gheață și așteaptă să fie implantat) duce de asemenea la întârzierea funcției grefei datorită NTA. În sfârșit, inhibitorii de calcineurină utilizați pentru prevenția rejetului sunt în sine nefrotoxici dacă concentrațiile mari produc afectare tubulară. Rinichii transportați cu un aparat de perfuzie și hipotermia controlată la donatorii decedați, înainte de prelevarea organelor, a fost asociată cu ameliorarea ratei DGF.

Rejetul acut

Rejetul acut este întâlnit la 10–30% dintre transplantați și, de obicei, se manifestă printr-o alterare a funcției renale în primele 3 luni. Biopsia renală (**Fig. 36.56A**) poate confirma diagnosticul și, de asemenea, poate evidenția severitatea și tipul rejetului, dar uneori pot apărea erori de prelevare. Dozarea ARN urinar a fost utilizată pentru detectarea rejetului celular acut (mediat de anticorpi sau prin celulele T, cu sau fără afectare endotelială – așa-zisul „rejet vascular").

Rejetul celular poate răspunde la doze mari de corticosteroizi intravenos, creșterea sau înlocuirea inhibitorilor de calcineurină sau folosirea inhibitorilor de celule T ca globulina anti-timocit (ATG, anti-thymocyte globulin) sau anticorpi anti-CD52 (Campath). Rejetul mediat prin anticorpi (diagnosticat prin prezența anticorpilor donor-specifici circulanți anti-HLA și dovada activării complementului la biopsia renală prin pozitivarea C4d, **Fig. 36.56B**) este tratat în mod obișnuit empiric cu o combinație de imunglobuline intravenos (pentru neutralizarea și favorizarea eliminării anticorpilor anti-HLA), plasmafereză (pentru eliminarea anticorpilor) și administrarea de anticorpi anti-CD20 (pentru reducerea limfocitelor B), cu success variabil.

Mai mult de un episod de rejet în primele 3 luni, rejet vascular și/sau mediat de anticorpi, rejetul prelungit (necesitatea dializei în prima săptămână după transplant) și eșecul creatininei de a reveni la nivelul de bază (<130 µmol/L) după un episod de rejet sunt asociate cu un prognostic nefavorabil pe termen lung.

Infecțiile

- Infecțiile bacteriene apar precoce (<1 lună postoperator) și afectează tractul urinar, plăgile și toracele.
- Infecția cu cytomegalovirus apare în săptămâni sau luni după transplant la 70% dintre primitorii seronegativi pentru cytomegalovirus care au primit grefa de la un donator pozitiv și la pacienți care primesc agenți biologici (anticorpi) ca tratament de inducție sau tratament pentru rejet, dacă nu se administrează profilaxie cu valganciclovir. Infecțiile oportuniste, ca aceea cu *Pneumocystis jiroveci*, pot apărea, iar profilaxia cu cotrimoxazol e necesară în primele luni. Aceste infecții apar de asemenea în lunile de după transplant și sunt asociate cu dozele mari de imunosupresoare.
- Infecția cu Polyomavirus (***BK nephropathy***) cauzează o nefrită tubulointerstițială adesea agresivă care poate duce la pierderea grefei. Singura terapie existentă este reducerea imunosupresiei în speranța eliminării spontane a virusului.

Complicații tardive

- ***Tulburări limfoproliferative post-transplant,*** frecvent asociate cu virusul Epstein-Barr, sunt malignități care apar mai frecvent la pacienții cu imunosupresie severă. Imunosupresia trebuie redusă și trebuie inițiată chimioterapia standard; rezultatele sunt variabile.
- ***Tratamentul imunosupresor*** crește riscul tumorilor cutanate, inclusiv al carcinoamelor bazocelular și spinocelular. Alte malignități care pot apărea includ cancerul renal, cervical și vaginal.
- ***Bolile cardiovasculare*** cauzează 50% din decese după transplant. Hipertensiunea, obezitatea, diabetul, rezistența la insulină și dislipidemiile joacă de asemenea un rol, ca și, adesea, un lung istoric de BCR.
- ***Osteoporoza post-transplant*** poate apărea ca rezultat al utilizării corticosteroizilor.
- ***Recurența bolii renale*** este surprinzător de frecventă. GSFS primară reapare frecvent și duce la pierderea precoce a grefei. Glomerulonefrita mezangiocapilară, nefropatia diabetică și nefropatia cu IgA reapar frecvent de asemenea, cu efecte variabile pe termen lung asupra supraviețuirii grefei.

Cele mai multe grefe devin disfuncționale în cele din urmă datorită agresiunii imunologice de durată, a toxicității medicației imunosupresoare sau datorită ambelor. Un aspect histologic frecvent este fibroza interstițială și atrofia tubulară, leziune denumită în trecut nefropatie cronică de allografă. Rolul subclinic al rejetului cronic mediat de anticorpi, din ce în ce mai bine elucidat, este datorat anticorpilor donor-specifici existenți sau *de novo*, dar factori non-imunologici joacă un rol important de asemenea. Declinul funcțional progresiv, ireversibil, al grefei renale este asociat cu proteinuria ușoară-moderată (<3 g/zi), iar intervențiile pentru a schimba această tendință nu s-au dovedit benefice până în acest moment.

Transplantul renal la pacienții cu HIV

Tratamentul modern antiretroviral le oferă pacienților cu infecție HIV o speranță de viață aproape normală. Cu toate acestea, tot mai mulți dezvoltă BRT, iar HIV-ul a reprezentat o contraindicație pentru transplantul renal. Totuși, un studiu pe 150 de pacienți infectați cu HIV, transplantați renal, a evidențiat faptul că transplantul renal este sigur și eficient la acești pacienți, cel puțin pe termen scurt. Pacienții incluși în studiu aveau limfocite T $CD4^+$ de 200 celule/mm^3 sau mai mult și niveluri plasmatice nedetectabile de ARN HIV tip 1, în timp ce au urmat o terapie antiretrovirală stabilă în cele 16 săptămâni dinaintea transplantului renal. Mediana perioadei de urmărire a fost de 1,7 ani. Ratele de supraviețuire la 1 an (95%) și 3 ani (88%) au fost mai reduse la pacienții infectați cu HIV decât în populația generală transplantată renal, dar mai bune decât la pacienții

de peste 65 de ani. Multe episode de rejet au fost glucocorticoid-rezistente, sugerând un răspuns agresiv la antigenele donatorului.

Lecturi suplimentare

Levin A, Tonelli M, Bonventre J et al; ISN Global Kidney Health Summit participants. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017; 390:1888–1917.
Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med* 2018; 379:1150–1160.
Siu JHY, Surendrakumar V, Richards JA et al. T cell allorecognition pathways in solid organ transplantation. *Front Immunol* 2018; 9:2548.
Steiner RW. The risks of living kidney donation. *N Engl J Med* 2016; 374:479–481.
Webster AC, Nagler EV, Morton RL et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389:1238–1252.

BOLILE RENALE CHISTICE

Chisturile renale solitare sau multiple reprezintă o problemă frecventă, mai ales la vârstele avansate; 50% din persoanele cu vârstă peste 50 de ani au un chist sau chisturi multiple renale. Acestea nu au o semnificație specială, cu excepția diagnosticului diferențial cu tumorile renale (vezi p. 1406). Persoanele cu asemenea chisturi sunt adesea asimptomatice și chisturile sunt descoperite întâmplător, cu ocazia unei examinări ecografice efectuată pentru alte motive. Ocazional, ele pot produce durere și/sau hematurie dacă sunt mari sau pot prezenta sângerare intrachistică. Degenerarea chistică (formarea de chisturi multiple care cresc în timp) apare, de regulă, în rinichii nefuncționali ai pacienților cu insuficiență renală terminală tratați prin dializă sau transplant renal. Aceste chisturi dobândite au potențial de malignizare.

Boala polichistică renală autozomal dominantă

Boala polichistică renală autozomal dominantă (BPRAD) este o afecțiune ereditară care se manifestă de obicei la adult. Se caracterizează prin dezvoltarea de multiple chisturi renale, asociate, variabil, cu anomalii extrarenale (în special hepatice și cardiovasculare). BPRAD este cea mai frecventă nefropatie ereditară, cu o prevalență între 1:400 și 1:1.000 la populația albă. BPRAD este nefropatia de bază la 3–10% din pacienții care intră în program de dializă cronică în țările occidentale.

Mutațiile genei *PKD1* (situată pe cromozomul 16) sunt responsabile de 85% din cazuri, iar mutațiile genei *PKD2* (situată pe cromozomul 4) sunt responsabile pentru restul cazurilor. Aceste anomalii genetice sunt distincte față de formele autozomal recesive de boală polichistică (datorate mutațiilor genei *PKHD1* situată pe cromozomul 6p21.1-p12), care este cel mai frecvent letală la vârste mici.

PKD1 codifică policistina, implicată în interacțiunile celulelor între ele și în interacțiunile dintre celule și matrix. *PKD2* codifică policistina 2, care funcționează ca un canal de calciu. Complexul de policistine apare în cili și este responsabil de detectarea fluxului în tubi. Perturbarea căii policistinei duce la scăderea calciului citoplasmatic, situație în care se produc semnale ciliare și diviziune celulară defectuoase în celulele principale ale ductului colector (vezi p. 196), cu formare consecutivă de chisturi. Manifestările extrarenale includ o prevalență crescută a anevrismelor intracraniene și a bolii polichistice hepatice, fapt ce asociază morbiditate crescută. Asocierea BPRAD cu boală polichistică hepatică se datorează mutațiilor de la nivelul *GANAB*, ce codifică subunitatea α a glucozidazei II (GIIα). Produsul genei GANAB, GIIα este absolut necesar pentru maturarea și localizarea proteinelor BPRAD (PKD1 și PKD2) la nivelul cililor.

Pierderea progresivă a funcției renale este, de obicei atribuită compresiunii mecanice, apoptozei țesutului sănătos și fibrozei reactive. Declinul funcției renale este variabil, fiind dependent de rata de creștere și de dimensiunea chisturilor; pacienții cu chisturi ce cresc rapid în dimensiuni, evaluați prin examinări RMN, pierd funcția renală mai repede. Strategiile de încetinire a ratei de creștere a chisturilor au fost foarte eficiente în prezervarea funcției renale pe modele animale. Aceste terapii includ inhibitorii de receptori de vasopresină V_2 (vaptani, ce reduc adenozin monofosfatul ciclic (AMPc) în celulele principale), roscovitina (un inhibitor de kinaza dependent de ciclină) și tratament antiproliferativ cu sirolimus (inhibitor mTOR).

Tablou clinic

Simptomatologia BPRAD poate aparea din a doua decadă de viață și include:

- durere lombară și/sau hematurie datorate hemoragiei intrachistice, infecției chistice sau litiazei de tract urinar
- disconfort lombar sau abdominal pe măsură ce dimensiunile chisturilor cresc
- hemoragie subarahnoidiană asociată cu ruptură de anevrisme intracraniene
- complicațiile hipertensiunii
- complicațiile asociate cu chisturile hepatice (apar în 50% din cazuri)
- simptome de uremie și/sau anemie asociate cu boala cronică de rinichi.

Complicații și asocieri

- Durerea provocată de chisturile mari poate fi dificil de tratat; decompresia chirurgicală aduce beneficii la aproximativ 2/3 din acești pacienți.
- Infecțiile intrachistice sunt cel mai eficient tratate cu antibiotice lipofile care penetrează peretele chistului infectat și sunt active împotriva bacteriilor Gram negative; asemenea antibiotice sunt co-trimoxazolul și fluorochinolonele.
- Calculii renali apar la 10–20% din pacienții cu BPRAD și sunt compuși mai frecvent din acid uric, fiind radiotransparenți (vezi **Fig. 36.30**).
- Hipertensiunea arterială este o caracteristică precoce și foarte frecventă a BPRAD. Se consideră că activarea intrarenală a sistemului renină-angiotensină este principalul mecanism de producere, astfel că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reprezintă prima linie de tratament. Având în vedere că hipertrofia de ventricul stâng apare frecvent și complicațiile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces în BPRAD, controlul precoce al tensiunii arteriale este un element esențial de tratament.
- Boala cronică de rinichi progresivă este cea mai importantă complicație a BPRAD. Când filtrarea glomerulară scade sub 50 mL/min, rata de declin a RFG atinge o medie de 5 mL/min pe an, acesta fiind mai rapidă decât alte nefropatii primare. Probabilitatea pacientului cu BPRAD de a supraviețui până la vârsta de 70 de ani fără necesar de substituție renală este de 30%. Ratele de supraviețuire ale pacienților cu BPRAD în programe de dializă cronică sau după transplant renal sunt mai ridicate decât ale pacienților cu alte nefropatii primare.
- Aproximativ 30% din pacienți au chisturi hepatice și, ocazional, pacienții pot avea creștere importantă în dimensiuni a ficatului polichistic, infecții și, mai rar, compresii ale ductului biliar, venei porte sau fluxului hepatic venos. Aproximativ 10% din pacienții cu BPRAD au un anevrism intracranian asimptomatic (vezi p. 845). Prevalența este de două ori mai mare dacă pacientul are un istoric familial de anevrisme sau hemoragie intracraniană. Screeningul pentru anevrisme intracraniene în BPRAD se recomandă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 18 și 40 de ani cu istoric familial pozitiv.
- Prolapsul de valvă mitrală este prezent la 20% din persoanele cu BPRAD.

Diagnostic și screening

Examenul clinic evidențiază adesea rinichi de dimensiuni crescute, cu contur neregulat și, posibil, hepatomegalie. Diagnosticul definitiv este stabilit de examinarea ecografică (**Fig. 36.57** și **Cadranul 36.41**). Totuși, examinările imagistice pot fi echivoce, mai ales la persoanele cu vârstă sub 15 ani. Există anumite condiții care intră în diagnosticul diferențial al BPRAD (**Cadranul 36.42**).

Fig. 36.57 Aspect ecografic de rinichi polichistic. Se poate observa o înlocuire aproape completă a țesutului renal normal.

Cadranul 36.41 Criteriile de diagnostic ecografic de testare a persoanelor la risc de boală polichistică renală autozomal dominant (BPRAD)

În cazul persoanelor cu risc, diagnosticul de BPRAD este stabilit dacă pacienții întrunesc următoarele criterii:

- 15–39 ani: ≥3 chisturi (unilateral sau bilateral)
- 40–59 ani: ≥2 chisturi pe fiecare rinichi
- ≥60 ani: ≥4 chisturi pe fiecare rinichi

BPRAD este exclusă la pacienții ce întrunesc următoarele criterii:

- ≥40 ani: <2 chisturi
- 30–39 ani: 0 chisturi (acest fapt exclude BPRAD în 98% din cazuri).

La vârsta de <30 ani, o ecografie renală negativă nu poate exclude un diagnostic de BPRAD; alte tehnici imagistice, precum CT și RMN, pot fi utile și testarea genetică moleculară poate fi necesară.

Copiii și frații pacienților diagnosticați cu BPRAD au indicație de screening pentru această afecțiune. Persoanele afectate necesită monitorizarea tensiunii arteriale și consiliere genetică. Analiza genetică poate fi utilizată în cazul anumitor familii.

Tratament

Nu este disponibil un tratament curativ în prezent. Strategiile potențiale de tratament includ:

- ***Antagoniștii de receptori de vasopresină,*** care acționează prin inhibarea AMPc în celulele principale, reduce rata de creștere a chisturilor și încetinește rata de progresie a insuficienței renale; au fost aprobați la pacienții cu rată anuală de declin a RFG de >3 mL/min. Având în vedere potențialul de hepatotoxicitate, necesită monitorizare periodică a probelor hepatice.
- ***Octreotid, un analog de somatostatină (care inhibă și AMPc),*** s-a dovedit benefic în încetinirea creșterii chisturilor renale și hepatice. Totuși, într-un studiu recent realizat pe un lot de peste 300 de pacienți cu BPRAD (RFG 30–60 mL/min) urmăriți timp de 2,5 ani, analogul de somatostatină lanreotid nu a redus declinul funcției renale, chiar dacă a avut un efect semnificativ pe rata de creștere a chisturilor și a volumului total renal evaluat RMN.
- În studiul A HALT-PKD, pacienții cu BPRAD forme incipiente cu RFG >60 mL/min, au fost randomizați în 2 grupuri în funcție de tensiunea arterială. Pacienții din grupul cu valori de tensiune arterială scăzute (95/60–110/75 mmHg) au prezentat o creștere anuală a volumului total renal mai lentă și, de asemenea, albuminurie și indicele de masă musculară a ventriculului stang mai scăzute, comparativ cu grupul de pacienți cu tensiune arterială standard (120/70–130/80 mmHg). În stadiile mai avansate de BPRAD (RFG 25–60 mL/min), asocierea unui blocant de receptor de angiotensină la un inhibitor de receptor de angiotensină (blocadă dual) nu a adus niciun beneficiu, la o urmărire de 5–8 ani.
- Două studii cu inhibitori mTOR (ex. Rapamicina) în BPRAD au fost negative atât pentru obiectivul primar reprezentat de creșterea chisturilor, cât si pentru cel secundar reprezentat de prezervarea funcției renale.

Cadranul 36.42 Afecțiuni care pot mima clinic și radiologic boala polichistică renală

- *Scleroza tuberoasă:* include limfangioleiomiomatoza și se poate asocia cu sindromul genetic contiguu TSC2-PKD1
- *Sindromul Von Hippel-Lindau*
- *Rinichiul displazic multichistic:* un sindrom dobândit unilateral sau un sindrom sistemic (ex. sindromul prune belly)
- *Nefronoftizia juvenilă și rinichiul chistic medular:* poate fi autozomal recesivă (se prezintă în a doua decadă de viață) sau autozomal dominantă (se prezintă în a treia și a patra decadă de viață)
- *Boala renală glomerulochistică:* implică expansiunea spațiului Bowman și este autozomal dominantă
- *Boala renală chistică dobândită:* implică prezența insuficienței renale terminale sau a hipokalemiei
- *Carcinomul cu celule renale:* implică modificări chistice

Boala chistică medulară („nefronoftizia juvenilă")

Nefronoftizia juvenilă este o nefropatie ereditară, transmisă autozomal recesiv care se manifestă precoce, în copilărie. Se caracterizează prin formare de chisturi multiple, ce apar ca și consecință a mutațiilor de la nivelul genelor *NPHP1-4*, care codifică nefrocistina și inversina (ambele co-localizate în cilii tubilor renali). Funcția tubulară alterată conduce la poliurie, polidipsie și retard de creștere. O condiție similară ce apare mai târziu în copilărie (boala chistică medulară) este o afecțiune ereditară, transmisă autozomal dominant. Elementele histologice dominante sunt inflamația interstițială și atrofia tubulară, cu dezvoltare ulterioară a chisturilor medulare.

Diagnosticul se bazează pe istoricul familial și biopsia renală, doar arareori chisturile sunt vizibile pe imagistica renală.

Rinichiul spongios medular

Rinichiul spongios medular este o afecțiune renală chistică rară ce se poate prezenta ca și colici renale intermitente, cu pasaj de calculi mici și hematurie. Deși cel mai adesea apare sporadic, s-a raportat și afectarea în cadrul unor familii. Pacienții prezintă dilatare de ducte colectoare, uneori cu modificări chistice. În cazurile severe, zona medulară are un aspect de burete. Boala poate afecta unul sau ambii rinichi, într-un mod global sau focal. Formarea de chisturi este asociată cu dezvoltarea de mici calculi intrachistici. Aproximativ 20% din pacienți asociază hipercalciurie sau acidoză tubulară renală (vezi p. 199).

CT sau urografia (vezi Fig. 36.28) stabilesc diagnosticul. Funcția renală se menține de obicei bună și boala cronică de rinichi apare rar, cu excepția situațiilor în care survine o nefropatie obstructivă datorită prezenței calculilor la nivelul pelvisului renal sau ureterelor.

Lecturi suplimentare

Ghata J, Cowley BD, Jr. Polycystic kidney disease. *Compr Physiol* 2017; 7:945–975.
Ingelfinger JR. Tolvaptan and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1988–1989.
Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320:2010–2019.

TUMORILE RENALE ȘI ALE TRACTULUI GENITOURINAR

Carcinomul cu celule renale

Carcinoamele cu celule renale (CCR) se dezvoltă din epiteliul tubular proximal. Acestea sunt cele mai frecvente tumori renale la adulți (1–2% din totalul de neoplazii) și afectează mai frecvent bărbații decat femeile (2:1). De obicei apar după vârsta de 50 de ani (excepțional înainte de 40 de ani).

CCR sunt tumori foarte bine vascularizate; din punct de vedere histologic, majoritatea sunt compuse din celule mari cu citoplasmă clară.

Tablou clinic

- CCR sunt adesea asimptomatice și descoperite accidental.
- Hematuria, durerea lombară și masă palpabilă în flanc sunt semnele principale ale bolii.
- Fatigabilitatea, anorexia și pierderea ponderală pot fi prezente (30%).
- Aproximativ 5% dintre pacienți prezintă policitemie (vezi p. 355).
- Un procent de 30% din pacienți au hipertensiune (datorită secreției de renină de către tumoră) și anemie, datorită scăderii producției de eritropoietină.
- Febra poate apărea la 20% din pacienți.
- Aproximativ o treime prezintă metastaze de la diagnostic.
- Rar, un varicocel stâng poate fi asociat cu o tumoră renală stangă care a invadat vena renală și a produs obstrucție în drenajul venei testiculare stangi.

Diagnostic

Ecografia renală poate pune în evidență o leziune renală solidă. Evaluarea CT se indică pentru a confirma tumora renală și implicarea venei renale și a venei cave inferioare. RMN este superior CT pentru stadializarea tumorii. Citologia urinară pentru celule maligne nu aduce valoare pentru diagnostic. De obicei, VSH este crescut. Biochimia hepatică poate fi anormală și poate reveni la normal după intervenția chirurgicală.

Tratament

Tratamentul medical al CCR este prezentat la pagina 127. Nefrectomia totală se indică pentru tumorile renale, cu excepția pacienților cu tumori prezente bilateral sau cu rinichi contralateral nefuncțional. În acest caz, se poate indica tratament chirurgical conservator, precum nefrectomia parțială. Dacă sunt prezente metastaze, se menține indicația de nefrectomie, deoarece, după îndepărtarea tumorii primare, s-a constat că apare o regresie a metastazelor.

Boala Von Hippel–Lindau (VHL) este o boală autozomal dominantă ce se prezintă cu CCR bilaterale, hemangioblastoame retiniene și cerebeloase, feocromocitoame, tumori neuroendocrine pancreatice și chisturi renale. Proteina VHL acționează ca un supresor tumoral prin identificarea și degradarea anumitor substanțe (VEGF, TGF). Mutații inactivatoare ale genei VHL duc la angiogeneză necontrolată și neoplazie. Apariția CCR și VHL sunt consecința mutațiilor aceleiași gene supresoare tumorale.

Nefroblastomul (tumora Wilms)

Tumora Wilms este prevalentă în primii 3 ani de viață și se prezintă ca o masă abdominală (ocazional bilaterală), mai rar cu hematurie. Diagnosticul este stabilit prin ecografie, CT și RMN. Tratamentul constă într-o combinație de nefrectomie, radioterapie și chimioterapie și a crescut semnificativ ratele de supraviețuire, chiar și la copiii cu boală metastatică. În prezent, rata de supraviețuire la 5 ani ajunge la 90%.

Tumorile uroteliale

Calicele, pelvisul renal, ureterele, vezica urinară și uretra sunt căptușite de un epiteliu cu celule tranziționale. Cancerele de celule tranziționale sunt responsabile de 3% dintre decesele produse de cancere. Aceste tumori sunt rare la vârste sub 40 de ani și sunt mai frecvente la bărbați (raportul bărbați:femei este de 4:1). Tumorile vezicii urinare sunt de 50 de ori mai frecvente decât cele de ureter sau pelvis renal. Factorii predispozanți includ:

- fumatul
- expunerea la carcinogeni industriali cum sunt β-naftilamina și benzidina (lucrătorii din industria petrolieră, industria chimică, cea de cablaje și cauciuc au un risc crescut) sau ingestia de acid aristolohic, prezent în unele preparate pentru pierderea în greutate
- expunerea la unele medicamente (ex. fenacetina, ciclofosfamida)
- inflamația cronică (ex. schistosomiaza, de obicei asociată cu carcinoame scuamoase).

Tablou clinic

Hematuria fără durere este cel mai frecvent simptom la prezentare (80%) în cazul neoplasmului de vezică urinară, deși durerea poate apărea datorită retenției de cheaguri. Pot fi prezente simptome sugestive de infecție de tract urinar în absența unei bacteriurii semnificative. La pacienții cu neoplasm vezical, durerea poate fi și rezultatul afectării nervilor locali. Uneori simptomele sunt produse de metastazele locale. Durerea la nivelul flancului poate apărea prin obstrucția de tract urinar în caz de leziuni ureterale.

Investigații

- Citologie urinară pentru celule maligne.
- Markeri tumorali urinari.
- Cistoscopie pentru a evalua prezența și extensia tumorii și pentru realizarea biopsiei.
- CT sau RMN de pelvis.

Tratament

Tratamentul medical al tumorilor uroteliale și testiculare este discutat la pagina 127 și, respectiv, pagina 129.

BOLILE PROSTATEI

Hiperplazia benignă de prostată

Hiperplazia benignă de prostată este prezentată în detaliu la pagina 1480.

Carcinomul de prostată

Patogeneza, diagnosticul și prognosticul cancerului de prostată sunt descrise la pagina 1480. Tratamentul bolii în stadii precoce este subliniat la pagina 1481 și pentru stadiile avansate de boală la pagina 128.

TRACTUL URINAR LA VÂRSTNICI

Scleroza progresivă a glomerulilor apare odată cu înaintarea în vârstă și, alături de dezvoltarea bolii vasculare renale ateromatoase, conduce la reducerea progresivă a RFG ce se observă la persoanele în vârstă. O valoare a RFG de 50–60 mL/min (aproximativ jumătate din valorile normale pentru un adult tânăr) poate fi privită ca „normală" la pacienții în vârstă de peste 80 de ani. Reducerea masei musculare observată adesea la vârstnici poate masca această deteriorare a funcției renale, având în vedere scăderea creatininei în ciuda reducerii RFG. Estimarea cât mai exactă și corectă a RFG la vârstnici este necesară, mai ales atunci când se prescriu medicamente excretate parțial sau complet prin urină.

Infecțiile de tract urinar

Infecțiile de tract urinar sunt frecvente la vârstnici, în condițiile în care prezintă golire defectuoasă a vezicii urinare (datorită bolii prostatice la bărbați) sau vezică neurogenă (mai ales la femei). Simptomele pot fi

1408 Tulburări renale și ale tractului urinar

atipice, cu confuzie, incontinență, nocturie, urină urât mirositoare sau o modificare a stării generale asociată eventual cu disurie (vezi p. 1374).

Incontinența urinară

Vezi pagina 312.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the ageing population. *Lancet* 2014; 383:1278–1279.

Bibliografie

Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
Current Opinion in Nephrology and Hypertension. A monthly journal with review articles, each issue devoted to one or two topics.
Journal of the American Society of Nephrology. The highest-impact journal in nephrology with bi-monthly self-assessment programme (SAP) supplements.
Kidney International. The major journal associated with the International Society of Nephrology – monthly with original and review articles.
Nephrology, Dialysis, Transplantation. The major European journal devoted to the subject, with review articles, editorial comments and original papers.

Site-uri web importante

http://www.kidney.org.uk *UK charity run by and for patients.*
http://www.tinkershop.net/nephro.htm *Nephrology calculator.*

37 Infecții transmisibile pe cale sexuală și infecția cu virusul imunodeficienței umane

Janet D. Wilson și Jane Anderson

Aspecte clinice în ITS și infecția HIV 1410

Infecțiile transmisibile pe cale sexuală 1410

Screening-ul ITS în cazul persoanelor asimptomatice 1413
Investigații în ITS 1413
Tratament, prevenție și monitorizare 1415
Infecții specifice 1416

Virusul imunodeficienței umane și sindromul imunodeficienței dobândite 1425

Epidemiologie și patogeneză 1425
Manifestări clinice în infecția HIV netratată 1429
Infecția HIV incipientă: incubația, seroconversia și infecția acută HIV 1430
Infecția HIV simptomatică 1430
Efecte HIV asupra diferitelor organe și sisteme 1430
Abordarea clinică a pacientului cu infecție HIV 1432
Tratamentul pacienților cu infecție HIV 1434
Terapia antiretrovirală 1435
Complicațiile și siguranța pe termen lung a ARV 1440
Afecțiuni specifice asociate infecției HIV 1441
Prevenția infecțiilor oportuniste la pacienții cu HIV 1441
Infecții fungice 1443
Infecții cu protozoare 1444
Infecții virale 1444
Infecții bacteriene 1447
Neoplazii 1448
Prevenția și măsuri de control ale infecției HIV 1449

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Infecțiile transmisibile pe cale sexuală (ITS) reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii la nivel global, clasate în topul primelor cinci categorii de afecțiuni pentru care populația adultă apelează la servicii de sănătate.

Dezvoltările majore apărute în terapia infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus) au determinat creșterea prevalenței sale globale, deși numărul de cazuri noi este în scădere. În țările unde terapia anti-retrovirală este accesibilă, infecția HIV a fost transformată dintr-o afecțiune debilitantă cu speranță scăzută de viață, într-o afecțiune cronică ce necesită îngrijire multi-disciplinară pe tot parcursul vieții.

În unele țări europene există specialitatea denumită medicină genito-urinară ce include promovarea sănătății vieții sexuale, contracepția și elemente de sănătate publică. Această specialitate este multidisciplinară și holistică.

Principalele atribuții asociate medicinei genito-urinare includ:

- realizarea anamnezei concentrată pe istoricul vieții sexuale și pe noțiuni necesare notificării partenerilor
- realizarea examenului obiectiv al regiunii genito-urinare, realizarea investigațiilor necesare diagnosticului ITS și interpretarea rezultatelor
- înțelegerea principiilor terapiei anti-retrovirale și a abordării holistice în managementul pacienților cu infecție HIV
- evaluarea pacienților cu infecție HIV, recunoașterea principalelor infecții oportuniste asociate, precum și a afecțiunilor definitorii pentru sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA)
- consilierea pacienților cu privire la modalitățile de prevenție și de transmisie a ITS și HIV.

Cea mai bună modalitate de a înțelege evaluarea în ambulator a pacienților diagnosticați cu ITS este în cadrul Clinicilor dedicate acestor afecțiuni. Spitalizarea pacienților infectați cu HIV, cu forme terminale, în asociere cu infecții oportuniste, oferă posibilitatea studierii întregului spectru al acestei afecțiuni.

ASPECTE CLINICE ÎN ITS ȘI INFECȚIA HIV

Anamneza

Pacienții care solicită evaluare medicală pentru o posibilă ITS sau infecție HIV, adesea asociază un grad crescut de anxietate și jenă, fiind frecvent preocupați de garantarea confidențialității în cadrul realizării actului medical. Personalul medical trebuie să țină cont de aceste aspecte și să răspundă în consecință. Cabinetul de consultație trebuie să asigure intimitatea și să contribuie la încrederea în confidențialitatea actului medical efectuat. Anamneza va fi desigur adaptată fiecărui caz clinic, însă, principalele elemente relevante sunt prezentate în **Cadranul 37.1**.

Examenul clinic

Examenul clinic (**Fig. 37.1** și **37.2**).

Cadranul 37.1 Anamneza pacienților în cazul suspiciunii de ITS sau infecție HIV

Simptome și semne relevante pentru diagnosticul de ITS

- ITS pot fi asimptomatice sau pot asocia simptome și semne la nivelul organelor genitale, ca de exemplu:
  - Secreție uretrală la bărbați
  - Secreție vaginală anormală la femei
  - Durere la nivel abdominal inferior la femei
  - Adenopatii inghinale
  - Ulcerații genitale
  - Prurit genital
  - Simptome la nivel rectal
- Manifestări sistemice, ca de exemplu: febră, erupții cutanate, dureri articulare, simptome oculare

Semne și simptome relevante pentru diagnosticul de infecție HIV

- Infecție HIV acută:
  - Febră
  - Stare generală alterată
  - Mialgii
  - Oboseală accentuată
  - Odinofagie
  - Erupție cutanată maculo-papuloasă
- Infecție HIV avansată cu imunosupresie:
  - Manifestări sistemice: febră, scădere ponderală, anorexie
  - Manifestări asociate afectării terminale de organ: afectare cognitivă, erupții cutanate, scădere ponderală, tulburări gastro-intestinale, insuficiență cardiacă sau renală
  - Manifestări ale imunosupresiei și infecțiilor/neoplaziilor asociate: febră, tuse, dispnee, diaree, erupții cutanate
- Un examen clinic complet pe aparate și sisteme (vezi p. 3) este adesea util

Anamneza sexuală

- Numărul și tipul contactelor sexuale recente, inclusiv data acestora
- Sexul partenerilor
- Contacte sexuale regulate sau ocazionale cu partenerul; durata relației în cazul contactelor regulate
- Utilizarea prezervativului
- Prezența de manifestări clinice sugestive de ITS cunoscute în cazul partenerului
- Tipul contactului sexual, ex. contact receptiv sau insertiv de tip vaginal, receptiv sau insertiv anal, receptiv sau insertiv faringian, receptiv sau insertiv oro-anal
- Practicarea sau utilizarea sexului comercial
- Țara de origine a tuturor partenerilor sexuali

Antecedentele personale privind ITS și riscul de expunere

- ITS diagnosticate în antecedente, inclusiv data și tratamentul efectuat
- Testarea HIV în antecedente și rezultate
- Status-ul vaccinării pentru hepatita cu virusul hepatitic de tip A, B și pentru HPV
- Factori de risc pentru dobândirea ITS și infecției HIV:
  - Schimbarea frecventă a partenerilor sexuali
  - Utilizarea inconstantă sau incorectă a prezervativului
  - Utilizarea de droguri și consumul de alcool
  - Persoană din categoria homosexual de sex masculin (MSM)
  - Partenerii sexuali ce provin din țări cu prevalență crescută a infecției HIV
- Se recomandă consilierea pacienților cu risc crescut și informarea cu privire la posibilitatea utilizării profilaxiei pre și post-expunere la infecția HIV (vezi p. 1449)

Anamneza generală

- Istoricul medical complet
- Istoricul consumului de medicamente, inclusiv tratament antibiotic sau antiviral recent
- La femei, istoricul menstrual, obstetrical, istoricul privind screening-ului citologiei cervicale, utilizarea metodelor contraceptive
- Consumul de droguri sau alcool în prezent sau în antecedente

INFECȚIILE TRANSMISIBILE PE CALE SEXUALĂ

INTRODUCERE

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează faptul că peste 1 milion de persoane dobândesc zilnic cel puțin o ITS. Anual, la nivel mondial, sunt raportate aproximativ 376 de milioane de ITS noi, determinate de una dintre cele patru ITS principale, curabile (infecția cu *Chlamydia trachomatis*, gonoree, sifilis, trichomoniază) care afectează populația adultă cu vârste cuprinse între 15 și 49 de ani. Sunt incluse în această categorie 6,3 milioane de cazuri de sifilis, 87 de milioane de cazuri de gonoree, 127 de milioane de cazuri de infecție cu *C. trachomatis* și 156 milioane de cazuri de trichomoniază. Rapoartele estimative sugerează faptul că majoritatea acestor infecții sunt întâlnite în țările cu venituri reduse. Distribuția ITS este de obicei diferită în țările cu venituri mari, de exemplu, în Anglia, în anul 2018, cele mai frecvente ITS au fost reprezentate de infecția cu *C. trachomatis* (218.095 pacienți; 49% din cazurile noi de ITS), vegetațiile veneriene (57.318 pacienți; 13%), gonoreea (56.259 pacienți; 13%) și herpesul genital (33.867 pacienți; 8%). Cea mai mare prevalență a ITS este în cadrul populației tinere, la persoanele homosexuale de sex masculin (MSM, men who have sex with men), bisexualilor, a persoanelor afro-americane și minorităților etnice. ITS sunt asociate cu un comportament sexual la risc, cu un număr crescut de parteneri sexuali sau utilizarea inconstantă a prezervativului. Mișcările populaționale (atât în interiorul țării, cât și internaționale), utilizarea recreațională a drogurilor și consumul de alcool reprezintă de asemenea factori de risc.

În pofida incidenței crescute la nivel global și a morbidității semnificative, ITS rămân o problemă neglijată atât în practica medicală curentă, cât și în politicile de sănătate publică și în cercetare. Rezistența antimicrobiană în cazul *Neisseria gonorrhoeae* și al *Mycoplasma genitalium* este în

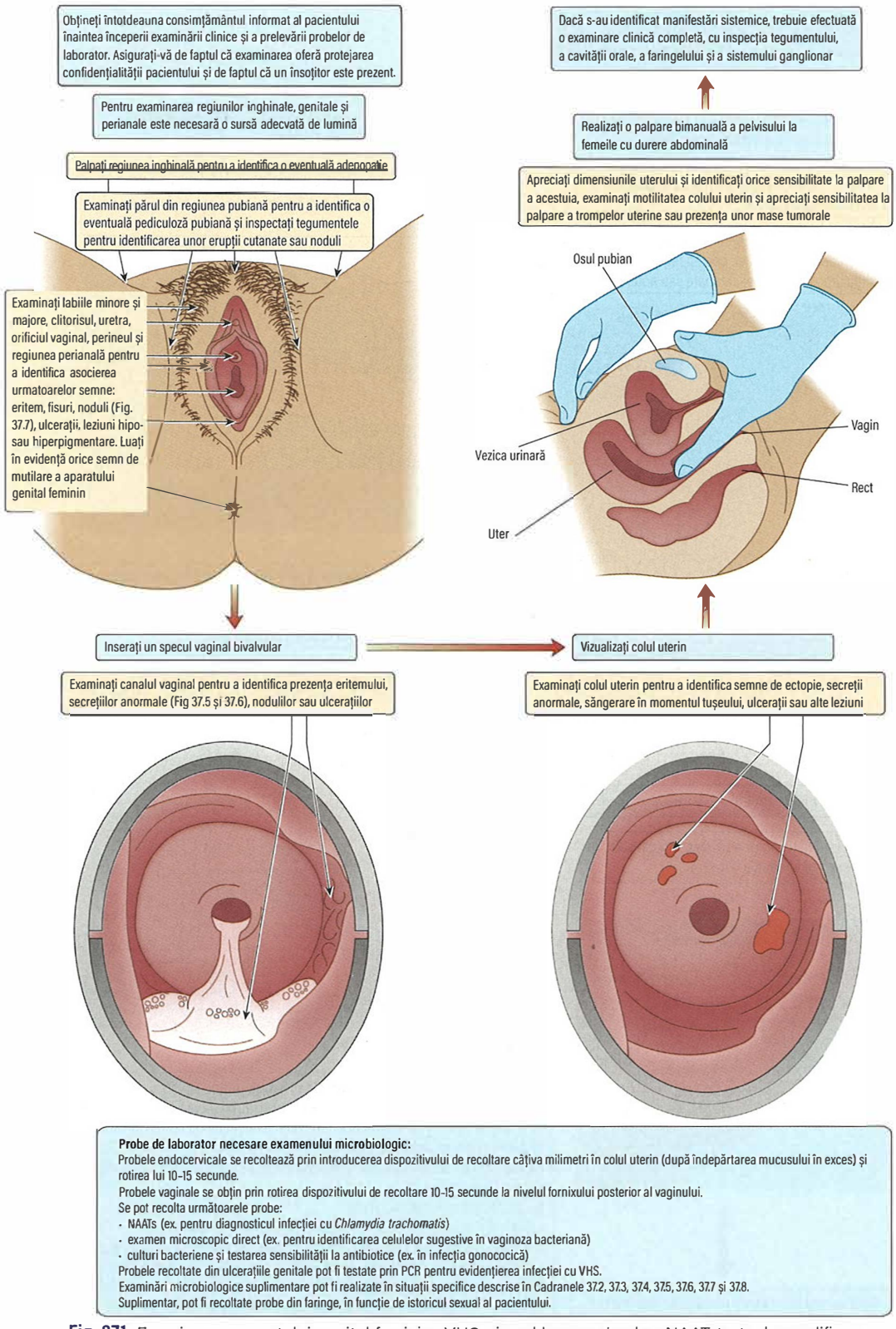


Fig. 37.1 Examinarea aparatului genital feminin. VHS, virusul herpes simplex; NAAT, teste de amplificare a acizilor nucleici; PCR, reacția de polimerizare în lanț.

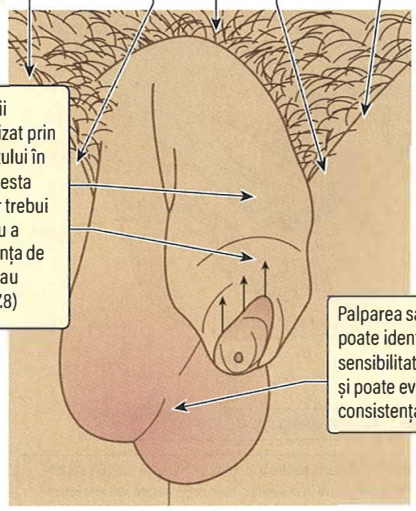
Obțineți întotdeauna consimțământul informat al pacientului pentru examinarea clinică și recoltare de probe de laborator. Asigurați-vă că examinarea oferă protejarea confidențialității pacientului și se realizează în prezența unui însoțitor.

Zonele inghinală și genitală ar trebui examinate utilizând o sursă adecvată de lumină

Palpați regiunea inghinală pentru a identifica o eventuală adenopatie

Examinați părul din regiunea pubiană pentru a identifica o pediculoză pubiană și inspectați tegumentele pentru identificarea unor erupții cutanate sau noduli

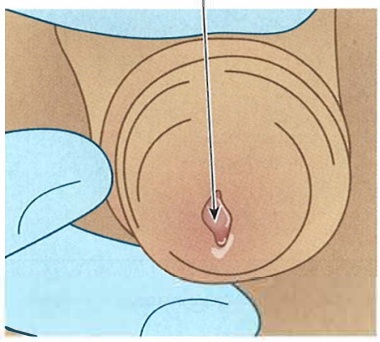
Tegumentul tecii peniene (vizualizat prin retracția prepuțului în cazul în care acesta este prezent) ar trebui examinat pentru a identifica prezența de erupții, noduli sau ulcerații (Fig. 37.8)



Palparea sacului scrotal poate identifica sensibilitate sau noduli și poate evidenția consistența testiculară

Examinați meatul uretral

Examinați pentru a vizualiza eritem sau secreții anormale (Fig. 37.4)



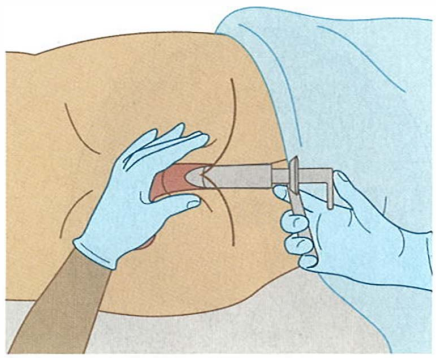
Dacă au fost identificate manifestări sistemice, trebuie realizată o examinare clinică completă, cu inspecția tegumentului în întregime, a cavității orale, a faringelului și a ganglionilor limfatici

Regiunea perianală ar trebui examinată utilizând o sursă adecvată de lumină

Examinați regiunea perianală pentru a identifica eritem, fisuri, noduli, ulcerații, leziuni hipo- sau hiperpigmentare

Inserați proctoscopul în cazul pacienților ce asociază durere rectală, sângerare, secreție anormală și în cazul pacienților ce prezintă condiloame acuminate cu extensie la nivelul canalului anal

Examinați mucoasa rectală pentru eritem, secreții anormale, sângerare de contact, ulcerații sau alte leziuni



Probe de laborator pentru diagnostic microbiologic:
Probele de secreție uretrală pot fi recoltate prin introducerea dispozitivului de recoltare 2-4 cm în interiorul uretrei (la cel puțin 2 ore după ultima micțiune) și rotirea lui timp de 10-15 secunde.
Probele rectale se obțin prin introducerea dispozitivului de recoltare 2-3 cm în interiorul rectului, rotirea timp de câteva secunde și așteptarea 30 de secunde pentru a facilita absorbția micro-organismelor.
Se pot recolta următoarele probe:
- NAATs (ex. pentru diagnosticul infecției cu Chlamydia trachomatis)
- examen microscopic direct (ex. pentru identificarea celulelor sugestive pentru vaginoza bacteriană)
- culturi bacteriene și testarea sensibilității la antibiotice (ex. în gonoree).

Probele recoltate din ulcerațiile genitale pot fi testate prin PCR pentru evidențierea infecției cu VHS.
Examinări microbiologice suplimentare pot fi realizate în situații specifice descrise în Cadranele 37.2, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7 și 37.8.
Suplimentar, pot fi recoltate probe din faringe, în funcție de istoricul sexual al pacientului.

Fig. 37.2 Examinarea aparatului genital masculin și examinarea regiunii perianale pentru ambele sexe. VHS, virusul herpes simplex; NAAT, teste de amplificarea a acizilor nucleici; PCR, reacția de polimerizare în lanț.

continuă creștere, cu posibilitatea apariției de cazuri netratabile în viitorul apropiat. ITS adesea co-există la un pacient, iar inflamația asociată acestora crește riscul de a dobândi alte ITS; majoritatea ITS cresc, de asemenea, riscul de dobândire și de transmitere a infecției HIV.

SCREENING-UL ITS ÎN CAZUL PERSOANELOR ASIMPTOMATICE

Toate ITS pot fi asimptomatice și multiple ITS pot co-exista; astfel, numeroase persoane asimptomatice se prezintă în clinicile de sănătate sexuală pentru a efectua controale de rutină și pentru a primi sfaturi în privința sănătății sexuale. Controlul sănătății sexuale aduce beneficii atât sănătății publice, cât și individual întrucât tratarea ITS asimptomatice reduce perioada de infectivitate, complicațiile pe termen lung și riscul de transmitere al ITS.

Din ce în ce mai frecvent, clinicile de sănătate a vieții sexuale oferă persoanelor asimptomatice posibilitatea de a efectua controale medicale periodice online. Anamneza este realizată pe baza unui chestionar cu întrebări ce relevă absența simptomatologiei, cât și privind un posibil comportament sexual la risc, referitor la o posibilă ITS, a unei infecții HIV sau a altor infecții virale transmisibile pe cale sangvină, stabilind totodată și investigațiile de laborator necesare. Kiturile de autotestare sunt livrate pacientului cu instrucțiuni clare privind modul de utilizare, respectiv condițiile de recoltare a probelor și ulterior de împachetare corectă. Probele sunt livrate serviciului de testare, iar rezultatele sunt, de obicei, transmise pe cale electronică.

Pachetul minim de investigații, chiar și în cazul unei persoane asimptomatice, cuprinde testarea pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis*, gonoree (incluzând probe de la nivelul regiunilor extra-genitale în cazul în care necesitatea testării acestora este indicată de anamneza pacientului respectiv), sifilis și infecția HIV. Testarea anticorpilor specifici infecției HIV se realizează după obținerea consimțământului pacientului. În cazul în care pacientul refuză testarea, motivul va fi documentat în scris. Screening-ul pentru virusurile hepatitice este indicat în cazul persoanelor cu risc crescut, conform precizărilor din paragrafele ce urmează.

INVESTIGAȚII ÎN ITS

Deși anamneza și examenul clinic orientează investigațiile, trebuie avut în vedere faptul că mai multe infecții pot co-exista și pot fi asimptomatice. Testarea tuturor ITS este indicată în cazul oricărui pacient diagnosticat în prealabil cu o ITS și în cazul partenerilor sexuali activi ai acestuia. Investigațiile de laborator pentru diferitele tablouri clinice sunt precizate în **Cadranele 37.2–37.8**, iar testele recomandate specific fiecărei ITS sunt prezentate în secțiunile ce urmează.

Screening-ul pentru virusul hepatitic de tip A și vaccinarea

Testarea anticorpilor specifici virusului hepatitic de tip A (dacă vaccinarea este negativă) este indicată în următoarele cazuri:

- MSM
- Consumatorii de droguri pe cale intravenoasă
- Persoanele diagnosticate cu hepatită cronică B sau C
- Persoanele diagnosticate cu infecție HIV.

Screening-ul pentru virusul hepatitic de tip B și vaccinarea

Testul screening recomandat în cazul persoanelor neimunizate este reprezentat de imunoglobulina G (IgG) dirijată împotriva antigenului central al virusului hepatitic de tip B (anti-HBc), ce reprezintă marker-ul unei infecții în antecedente și/sau de antigenul de suprafață al virusului hepatitic de tip B (AgHBs), ce reprezintă marker-ul unei infecții în prezent. Screening-ul este recomandat în următoarele cazuri:

- partenerii sexuali ai pacienților ce prezintă AgHBs pozitiv
- MSM și partnerii sexuali activi ai acestora
- victime ale abuzului sexual
- persoane ce practică sexul comercial
- consumatorii de droguri pe cale intravenoasă și partenerii sexuali activi ai acestora
- persoane, sau partenerii sexuali ai acestora, ce provin din țări cu o prevalență medie sau crescută a hepatitei cronice de tip B (definită ca o prevalență de cel puțin 2%, incluzând toate țările din afara Europei de Vest, America de Nord și Australasia)
- accidente ce includ înțeparea cu instrumentar ascuțit posibil contaminat
- persoane diagnosticate cu infecție cronică cu virus hepatitic de tip C sau infecție HIV
- copii din mame infectate cu virusul hepatitic de tip B.

Persoanele ce prezintă un rezultat negativ în cazul testării pentru infecția cu virusul hepatitic de tip B, dar care prezintă în continuare un risc crescut de dobândire a infecției, vor primi recomandarea de vaccinare.

Screening-ul pentru infecția cu virusul hepatitic de tip C

Screening-ul pentru identificarea anticorpilor specifici hepatitei de tip C este recomandat în următoarele cazuri:

- partenerii sexuali activi ai persoanelor diagnosticate cu infecție cu virusul hepatitic de tip C
- consumatorii de droguri pe cale intravenoasă
- MSM care primesc sau sunt eligibili pentru profilaxia pre-expunere a infecției HIV (PrEP) (mai multe detalii disponibile la p. 1449)
- persoanele ce prezintă factori de risc adiționali, precum abuz sexual, istoric de consum recreațional de droguri sau persoanele diagnosticate cu limfogranulomatoză veneriană rectală (LGV)
- persoanele ce practică sex comercial.

? Cadranul 37.2 Etiologia secreției uretrale

- Uretrita la bărbați se manifestă în mod obișnuit prin secreție uretrală și disurie
- Uretrita se clasifică în uretrita gonococică (determinată de *Neisseria gonorrhoeae*) și non-gonococică (UNG)

Agenți etiologici infecțioși

- *Chlamydia trachomatis*[a]
- *Mycoplasma genitalium*[b]
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Trichomonas vaginalis* (TV)[c]
- Virusul herpes simplex (VSH)[c]
- Infecția de tract urinar (ITU)[d]
- Adenovirusuri (frecvent în asociere cu conjunctivită)[c]

Etiologii neinfecțioase

- Uretrite nespecifice (în care agentul etiologic nu este identificat)
- Traumatism fizic sau chimic
- Stricturi uretrale

Întrebări ce ajută la diferențierea etiologiei

- Care este culoarea secreției uretrale?
- Ați observat disurie, micțiuni frecvente, nicturie sau hematurie?
- Durere sau edem testicular?
- Ați observat și alte manifestări clinice, ex. ulcerații genitale, erupții cutanate sau durere oculară?

Investigații de laborator

- Examen microscopic direct al secreției uretrale, teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) și cultură pentru *Neisseria gonorrhoeae*, NAAT pentru *Chlamydia trachomatis*, NAAT pentru *Mycoplasma genitalium*, serologie pentru sifilis și HIV
- Testarea pentru TV și VSH nu se efectuează de rutină
- Teste comerciale pentru diagnosticul infecției cu *U. urealyticum* nu sunt disponibile
- În caz de suspiciune a ITU se recomandă analiza urinii recoltate din jetul mijlociu (UJM)

[a]Cea mai frecventă cauză de UNG. [b]Cea de-a doua cauză ca frecvență de UNG. [c]Cauze rare de UNG. [d]Cele mai frecvente etiologii netransmisibile pe cale sexuală de UNG.

1414 Infecții transmisibile pe cale sexuală și infecția cu virusul HIV

Cadranul 37.3 Etiologia secreției vaginale anormale

Agenți etiologici infecțioși

Infecții vaginale
- Vaginoza bacteriană (VB)[a]
- *Candida albicans*[a]
- *Trichomonas vaginalis* (TV)[b]

Infecții cervicale
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Virusul herpes simplex (VHS)

Etiologii neinfecțioase
- Secreție vaginală sau cervicală fiziologică[c]
- Polipi cervicali
- Neoplazii
- Produse contraceptive, tampoane
- Iritație chimică

Întrebări ce ajută la diferențierea etiologiei
- Secreția asociază un miros neplăcut?
- Se asociază cu prurit vulvar sau durere la palpare?
- Ați observat prezența altor manifestări clinice, precum disurie, sângerare intermenstruală sau postcoitală, durere abdominală?

Investigații de laborator
- Examenul microscopic direct al secreției vaginale pentru diagnosticul de vaginoză bacteriană, candidoză și infecție cu TV, culturi pentru diagnosticul de candidoză, teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) sau cultură pentru TV, NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, serologie pentru sifilis și infecție HIV

[a]Cea mai frecventă cauză de secreție vaginală, însă trebuie luate în considerare și infecțiile cu *C. trachomatis* sau *N. gonorrhoeae*. [b]Cea mai frecventă cauză la nivel global, dar mai putin frecventă în țările dezvoltate. [c]De asemenea o cauză frecventă (diagnosticul se stabilește adesea prin excluderea etiologiilor infecțioase).

Cadranul 37.4 Etiologia durerii la nivel abdominal inferior

Agenți etiologici infecțioși
- Boală inflamatorie pelvină (BIP)[a,b]
  - *Chlamydia trachomatis*[c]
  - *Neisseria gonorrhoeae*
  - *Mycoplasma genitalium*
  - Vaginoză bacteriană (BV)
- Infecție de tract urinar (ITU)

Etiologii neinfecțioase
- Sarcină ectopică
- Apendicită acută
- Endometrioză
- Sindromul de intestin iritabil
- Neoplazii
- Torsiunea sau hemoragia chistelor ovariene

Întrebări ce ajută la diferențierea etiologiei
- Care este localizarea, caracterul, durata durerii?
- Ați observat secreție vaginală abundentă, sângerare intermenstruală sau postcoitală sau dispareunie profundă?
- Care este data ultimei sângerări menstruale (DUM) și ce metodă contraceptivă utilizați? Există posibilitatea unei sarcini în evoluție?
- Ați observat prezența disuriei, micțiuni frecvente, nicturie sau hematurie?
- Ați prezentat greață, vomă, diaree sau constipație?

Investigații de laborator
- Examen microscopic direct al secreției vaginale pentru diagnosticul de VB și infecție cu TV, teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) sau cultură pentru TV, NAAT și cultură pentru *N. gonorrhoeae*, NAAT pentru *C. trachomatis*, NAAT pentru *M. genitalium*, serologie pentru sifilis și infecție HIV
- Testul de sarcină este recomandat pentru a exclude o sarcină ectopică
- În cazul în care se suspectează o ITU, se recomandă testarea unei probe de urină din jetul mijlociu (UJM)

[a]Cea mai frecventă etiologie la femeile tinere cu vârsta sub 25 de ani, active sexual. [b]Manifestări precum secreție vaginală anormală și sângerări neregulate sunt frecvent asociate cu BIP, iar vaginoza bacteriană este frecvent prezentă. [c]Cea mai frecventă cauză de BIP.

Cadranul 37.5 Cauze ale formațiunilor nodulare genitale

Cauze infecțioase
- Papillomavirusul uman (HPV; condiloame acuminate)[a,b]
- *Molluscum contagiosum*
- *Sarcoptes scabiei* (scabia – leziuni excoriate)[c]
- *Treponema pallidum*
  - Leziunile de condiloame late din sifilisul secundar[d]

Cauze neinfecțioase
- Variante anatomice normale (ex. papile, glande sebacee și papiloame)
- Chiste sebacee
- Neoplazii

Întrebări care ajută la diferențierea cauzelor
- Unde sunt localizate formațiunile nodulare?
- Leziunile sunt unice sau multiple?
- Sunt pruriginoase sau dureroase?
- De cât timp sunt prezente?
- Există alți noduli sau erupții în alte zone ale pielii?

Investigații
- Teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) pentru *Neisseria gonorrhoeae* și pentru *Chlamydia trachomatis*, serologie pentru sifilis și HIV
- Diagnosticul de condiloame acuminate și Molluscum contagiosum se face pe baza aspectului clinic; testarea HPV nu este adecvată pentru diagnosticul condiloamelor acuminate

[a]Cele mai frecvente cauze infecțioase, urmate de molluscum contagiosum. [b]Nodulii prezenți la nivelul mucoaselor sunt mai degrabă condiloame acuminate, deoarece molluscum contagiosum nu se localizează la acel nivel. [c]Se poate prezenta cu papule excoriate la nivelul zonei genitale din cauza gratajul excesiv. [d]Papule umede prezente în sifilisul secundar – rare, dar eronat diagnosticate drept condiloame acuminate.

Cadranul 37.6 Etiologia ulcerațiilor genitale

Agenți etiologici infecțioși
- Virusul herpes simplex (VHS) 1 și 2[a]:
  - Primo-infecție
  - Recurență
- *Treponema pallidum*[b]:
  - Șancrul de inoculare
  - Leziuni mucoase secundare
  - Gome sifilitice
- Herpes zoster[c]
- Limfogranulomatoza veneriană (LGV)[d]
- Șancroid[d]
- Donovanoza (granulomul inghinal)[d]

Etiologii neinfecțioase
- Traumatisme
- Aftoză (ex. în sindromul Behçet)[e]
- Lichen scleros
- Lichen plan eroziv
- Reacție fixă post-medicamentoasă
- Sindromul Stevens-Johnson
- Boala Crohn
- Neoplazii

Întrebări ce ajută la diferențierea etiologiei
- Ulcerațiile asociază durere?
- Sunt leziuni unice sau multiple?
- De cât timp au apărut?
- Asociază disurie?
- Există ulcerații sau alte leziuni cutanate cu alte localizări?
- Există manifestări sistemice asociate?

Investigații de laborator
- Reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru VHS a probei recoltate din ulcerațiile genitale. Unele laboratoare pot testa aceste probe și pentru *T. pallidum* prin PCR. Teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) pentru *Neisseria gonorrhoeae*, NAAT pentru *C. trachomatis*, serologie pentru sifilis și infecție HIV. Serologia pentru sifilis poate fi repetată dupa 3 luni în cazuri selectate
- În cazul homosexualilor de sex masculin (MSM), se ia în considerare testarea unei probe de la nivelul ulcerației genitale pentru infecția cu *C. trachomatis* și NAAT cu genotipare în caz de rezultat pozitiv pentru LGV

[a]Cea mai frecventă cauză de ulcerații multiple dureroase. [b]Ulcerația din sifilis este de obicei unică și nedureroasă. [c]Mai rar întâlnită comparativ cu VHS și de obicei este unilaterală. [d]LGV este rară cu excepția MSM; șancroidul și donovanoza sunt extrem de rar întâlnite. [e]Cea mai frecventă cauză neinfecțioasă; de obicei, există istoric de leziuni similare la nivel oral.

Cadranul 37.7 Etiologia pruritului genital

Agenți etiologici infecțioși
- *Candida albicans*[a]
- *Trichomonas vaginalis* (TV)
- *Phthirus pubis* (pediculoza pubiană)[b]
- *Sarcoptes scabiei* (scabia)[c]

Etiologii neinfecțioase[d]
- Dermatită iritativă de contact
- Eczemă genitală
- Lichen scleros
- Lichen plan

Întrebări ce ajută la diferențierea etiologiei
- Care este localizarea și durata pruritului?
- Se asociază cu secreție vaginală anormală, miros neplăcut sau edem vulvar?
- Se asociază cu prurit sau leziuni cutanate cu altă localizare? Alte afecțiuni cutanate cunoscute?

Investigații de laborator
- Examenul micoscopic direct al secreției vaginale pentru diagnosticul de candidoză și infecție cu *Trichomonas vaginalis*, cultură pentru candidoză, teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) sau cultură pentru infecția cu *Trichomonas vaginalis*, NAAT pentru identificarea de *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*, serologie pentru sifilis și infecție HIV

[a]La femei, pruritul vulvar este mai frecvent întâlnit comparativ cu secreția vaginală anormală. [b]Relativ rar întâlnit, ușor de vizualizat în zonele cu păr. [c]Poate determina prurit genital cu apariția de papule excoriate din cauza gratajului excesiv (vizibile la examenul clinic). [d]Dermatozele genitale reprezintă cauze frecvente de prurit genital și sunt frecvent greșit diagnosticate ca fiind candidoză.

Cadranul 37.8 Cauze de simptomatologie rectală

- Simptomele proctitei sunt durere rectală, secreție rectală muco-purulentă, sângerare rectală, constipație și tenesme
- Proctoscopia poate evidenția eritem la nivelul mucoasei, edem, sângerare de contact și o secreție muco-purulentă, cu ulcerație în cazurile severe

Cauze infecțioase

Infecții rectale
- *Neisseria gonorrhoeae*[a]
- *Chlamydia trachomatis*[a]
- Lymphogranuloma venereum (LGV)[b]
- Virusul herpes simplex (VHS)[c]
- *Treponema pallidum*[c]

Infecții intestinale
- *Shigella* spp.[b]
- *Campylobacter* spp.
- *Entamoeba histolytica*
- *Salmonella* spp.
- *Escherichia coli*
- *Cryptosporidium* spp.

Cauze neinfecțioase
- Colita ulcerativă
- Boala Crohn
- Neoplazii

Întrebări care ajută la diferențierea cauzelor
- Există iritație sau durere perianală sau rectală?
- Există secreție sau sângerare anală?
- Există durere abdominală, diaree sau sânge în scaun?
- Există senzația de evacuare incompletă a intestinului sau constipație?
- Există simptome sistemice?

Investigații
- Microscopia frotiului rectal, cultură din rect și test de amplificare a acizilor nucleici (NAAT, nucleic acid amplification test) pentru *N. gonorrhoeae*, NAAT pentru *C. trachomatis*, serologie pentru sifilis și HIV. Dacă NAAT pentru *C. trachomatis* este pozitivă, trebuie efectuată genotipare pentru LGV
- Dacă se identifică proctită severă, trebuie prelevată o probă pentru VHS și efectuat PCR pentru *T. pallidum*
- LGV trebuie luată în calcul la homosexualii de sex masculin cu suspiciune de boală inflamatorie intestinală, întrucât tabloul clinic poate fi asemănător
- Dacă sunt prezente simptome specifice enteritei trebuie efectuate culturi pentru patogenii enterici

[a]Cele mai frecvente cauze de proctită la femei și homosexualii de sex masculin. [b]Apar focare în Europa la homosexualii de sex masculin. [c]Cauze mai rare decât *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*; identificate în principal la homosexualii de sex masculin.

- persoanele ce provin din țări cu o prevalență medie sau crescută pentru hepatită cronică C (definită anterior pentru hepatita B)
- accidentele ce includ înțeparea cu instrumentar ascuțit posibil contaminat
- persoanele cu hepatită B sau cu HIV
- copiii din mame infectate cu virusul hepatitic de tip C.

Investigațiile de laborator în cazul persoanelor simptomatice

Investigațiile de laborator în cazul persoanelor simptomatice diferă în funcție de prezentarea clinică, însă trebuie să includă întotdeauna testarea pentru infecția cu *C. trachomatis*, gonoree, sifilis și infecția HIV. Testele recomandate sunt prezentate în **Cadranele 37.2–37.8**.

TRATAMENT, PREVENȚIE ȘI MONITORIZARE

Tratamentul infecțiilor specifice este prezentat în cadrul fiecărui capitol aferent asociat. Majoritatea clinicilor ce promovează sănătatea vieții sexuale oferă terapie specifică sub strictă observație în cazurile posibile sau oferă livrarea terapiei specifice pentru a îmbunătăți complianța pacientului, scăzând astfel riscul de răspândire a infecției.

Identificarea și informarea partenerilor sexuali activi ai pacienților diagnosticați cu ITS (notificarea partenerilor) reprezintă un element esențial în limitarea transmiterii ITS. Scopul este identificarea și tratarea persoanelor infectate (în special în cazul celor cu infecții asimptomatice) pentru a opri lanțul de transmitere a ITS. De asemenea, tratamentul antibiotic specific este recomandat și partenerilor recenți ai pacienților diagnosticați cu o infecție activă (tratament epidemiologic). Anamneza bazată pe identificarea partenerilor sexuali ai unui pacient diagnosticat cu ITS necesită tact și un grad crescut de empatie și sensibilitate; de aceea în cadrul clinicilor de sănătate sexuală sunt disponibili consilieri specializați în domeniul sănătății.

ITS multiple sunt diagnosticate la persoane tinere (cu vârsta cuprinsă între 16 și 24 ani). Prevenția ITS începe prin educație și informare. Debutul vieții sexuale apare și la vârste fragede, astfel încât programele de educație sexuală necesită implementare atât în cazul persoanelor tinere, cât și al elevilor. Educația cadrelor medicale este de asemenea importantă. Programele de sănătate publică privind prevenția primară, ce urmăresc și modificarea comportamentului sexual la risc, necesită implementare la nivel local, dar și la nivel național. Aceste programe sunt adresate persoanelor din principalele categorii de risc precum MSM, persoanele ce practică sexul comercial, persoanele tinere, persoanele afro-americane și cele ce aparțin unor minorități etnice. Vaccinarea împotriva infecției cu virusurile hepatitice A și B sau a infecției cu papillomavirusul uman (HPV) sunt recomandate pentru categoriile cu risc crescut. Prevenția secundară se bazează pe intervenții specifice ce includ diagnosticul precoce și tratamentul corect al ITS pentru a reduce riscul de transmitere și al apariției de complicații. În Anglia, Programul Național de Screening pentru Infecția cu Chlamydia (NCSP) își propune asigurarea diagnosticului și tratamentului precoce al acestei infecții prin creșterea accesului persoanelor tinere, cu vârsta sub 25 de ani, mai ales în anumite comunități.

Reducerea numărului de parteneri sexuali, evitarea suprapunerii relațiilor concomitente, utilizarea corectă și constantă a prezervativului, precum și abstinența sexuală în cazul apariției de semne sau simptome sugestive pentru ITS pot reduce riscul de dobândire și de transmitere a ITS. În cazul persoanelor ce își schimbă frecvent partenerii sexuali sunt recomandate controale regulate pentru sănătatea sexuală (la aproximativ 3 luni). Odată instalată simptomatologia, pacienții trebuie încurajați să solicite consult medical pentru a putea reduce riscul de transmitere și de apariție a complicațiilor.

Lecturi suplimentare

Gottlieb SL, Johnston C. Future prospects for new vaccines against sexually transmitted infections. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30:77–86.
Mercer CH, Tanton C, Prah P et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013; 382:1781–1794.
Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Org* 2019; 97:548–562.

Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013; 382:1795-1806.
Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e235-279.

INFECȚII SPECIFICE

HIV/SIDA

Capitol prezentat la pagina 1425.

Infecția cu virusul hepatitic de tip B

Capitol discutat la pagina 1277. Partenerii sexuali necesită screening și vaccinare în lipsa imunizării.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis (*CT*) este cea mai frecvent întâlnită ITS în Marea Britanie; până la 10% din populația activă sexual cu vârsta sub 25 de ani este infectată. *CT* poate infecta uretra, colul uterin, rectul, faringele sau conjunctiva. Aproximativ 80% din persoanele de sex feminin și 50% din persoanele de sex masculin pot fi asimptomatice, infecția cu *CT* fiind astfel frecvent nediagnosticată și netratată. Principala complicație asociată infecției cu *CT* este boala inflamatorie pelvină, ce poate determina infertilitate tubară, sarcină ectopică, durere cronică pelvină, în asociere cu morbiditate importantă și costuri ridicate aferente asistenței medicale specializate.

Tablou clinic

Perioada exactă de incubație nu este clară, dar se presupune că variază între 7 și 21 de zile.

La bărbați, infecția cu *CT* poate determina apariția unei uretrite anterioare ce asociază secreție uretrală muco-purulentă (mai evidentă dimineața când pot fi prezente cruste la nivelul meatului uretral) și disurie. Infecția poate progresa pe calea ductelor deferente, determinând epididimo-orhită.

La femei, cea mai frecventă localizare a infecției este la nivelul colului uterin, însă uretra poate fi de asemenea afectată. Semnele și simptomele pot include leucoree crescută, disurie, sângerare intermenstruală sau postcoitală și durere la nivelul abdomenului inferior. Examenul colului uterin poate evidenția o cervicită muco-purulentă și/sau sângerare la contact. Progresia infecției cu *CT* la nivelul uterului sau trompelor uterine poate determina endometrită și salpingită acută (BIP). În sarcină, infecția cu *CT* poate determina naștere prematură, infecție postpartum, conjunctivită muco-purulentă neonatală sau pneumonie neonatală, prin transmiterea verticală a *CT* în timpul nașterii vaginale.

Infecția rectală cu *CT* prin contact sexual anal de tip receptiv poate fi asimptomatică sau poate determina proctită. Artrita reactivă (detalii disponibile la p. 450) poate apărea la persoanele infectate cu *CT*, mai ales la persoanele cu antigen leucocitar uman B27 pozitiv (HLA-B27, human leucocyte antigen B27).

Diagnostic

Testele de amplificare a acizilor nucleici (NAAT, nucleic acid amplification tests) reprezintă principalul test diagnostic al infecției cu *CT*, având o sensibilitate de 90-99%. La bărbați se recoltează probe uretrale sau din prima urină de dimineață (PUD), iar la femei se recoltează probe de secreție vulvo-vaginală (SVV) sau endo-cervicală. Probele de SVV autorecoltate au o sensibilitate similară celor recoltate de către personalul medical, PUD în cazul femeilor au o sensibilitate inferioară probelor de SVV sau endo-cervicale. Avantajul probelor de SVV autorecoltate la femei precum și al probelor din PUD la bărbați este non-invazivitatea acestora (în sensul în care pacientul poate realiza recoltarea în lipsa unei examinări clinice specializate). Aceste prelevări sunt ideale pentru screening-ul infecției cu *CT* la persoanele asimptomatice.

MSM ce practică contact sexual anal sau oral de tip receptiv necesită suplimentar recoltarea unor proble rectale și/sau faringiene pentru diagnosticul infecției *CT* prin NAAT.

Tratament

Tratamentul recomandat în cazul infecției cu *CT* fără complicații este doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile; azitromicina 1g în prima zi, urmată de 500 mg, timp de 2 zile, este utilizată în cazurile ce prezintă contraindicații pentru doxiciclină. Conform ghidurilor din Statele Unite ale Americii (SUA), Marea Britanie și Australia dar și ghidului OMS, azitromicina este recomandată în cazul femeilor însărcinate sau care alăptează însă rezumatul caracteristicilor produsului recomandă azitromicina doar în cazul în care alte alternative de tratament nu sunt disponibile. Doxiciclina este contraindicată în sarcină. În cazurile de infecție cu *CT* ce asociază complicații, durata tratamentului antibiotic este prelungită (mai multe detalii prezentate în continuare în capitolele de boală inflamatorie pelvină și epididimo-orhită). Tratamentul epidemiologic în așteptarea rezultatelor testării pentru infecția cu *CT* este recomandat în cazul partenerilor sexuali recenți ai persoanelor pozitive pentru această infecție, întrucât riscul de transmitere este de aproximativ 50%. Abstinența sexuală este recomandată pentru minim 7 zile sau până la finalizarea tratamentului. Partenerii sexuali ai persoanelor diagnosticate cu infecție cu *CT* trebuie să fie identificați, notificați și tratați, întrucât numeroase infecții sunt asimptomatice.

Controlul medical ulterior (ce poate fi realizat prin telefon) urmărește verificarea aderenței la tratament a pacientului și notificarea partenerilor. Verificarea vindecării prin test de laborator nu este necesară după finalizarea tratamentului, cu excepția femeilor însărcinate și a cazurilor în care simptomatologia persistă sau este suspectată reinfecția. NAAT pot fi pozitive și după finalizarea cu succes a tratamentului, întrucât detectează organisme non-viabile, astfel încât se recomandă testarea vindecării la mai mult de 6 săptămâni de la debutul tratamentului.

Gonoreea

Neisseria gonorrhoeae este un diplococ intracelular Gram negativ (**Fig. 37.3**), ce poate infecta uretra, colul uterin, rectul, faringele și conjunctiva. Aproximativ 50% din persoanele de sex feminin și 10% din persoanele de sex masculin pot fi asimptomatice. Co-infecția cu *CT* este frecventă, putând afecta până la 20% din persoanele de sex masculin și 40% din persoanele de sex feminin, diagnosticate cu infecție gonococică (*GC*).

Tablou clinic

Perioada de incubație variază între 2 și 14 zile, iar în cazul persoanelor de sex masculin, manifestările clinice apar de obicei în primele 2 până la 5 zile.

La bărbați, *GC* poate determina uretrită anterioară, manifestată prin secreție uretrală purulentă sau muco-purulentă și disurie (**Fig. 37.4**).

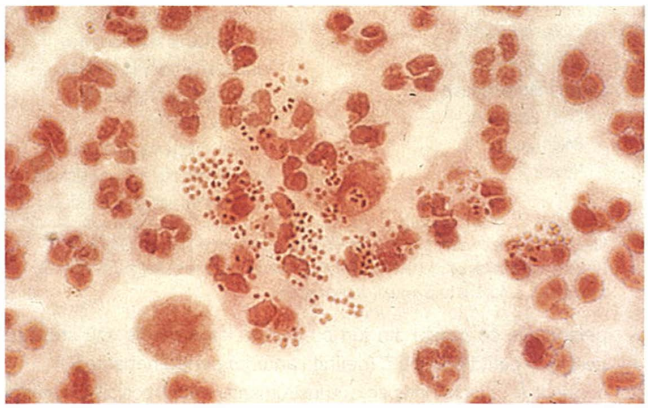


Fig. 37.3 *Neisseria gonorrhoeae*. Diplococi Gram negativi dispuși intra-celular. *(Prin amabilitatea Dr B. Goh.)*

Secreția uretrală poate fi abundentă, determinând pătarea lenjeriei intime. Complicațiile includ progresia ascendentă a infecției, cu apariția epididimo-orhitei.

La femei, semnele și simptomele includ secreție vaginală abundentă, disurie, sângerare intermenstruală sau postcoitală sau durere la nivelul abdomenului inferior. Examenul clinic al colului uterin poate releva prezența unei cervicite purulente sau muco-purulente și/sau sângerare în momentul contactului. Complicațiile includ abcese ale glandelor Bartholin, progresia infecției la nivelul uterului și trompelor uterine, determinând endometrită și salpingită acută (BIP). La femeile însărcinate, *GC* poate determina naștere prematură, infecție postpartum a nou-născutului, conjunctivită purulentă neonatală prin transmiterea verticală din timpul nașterii vaginale.

Infecția rectală prin contact sexual anal de tip receptiv poate fi asimptomatică sau poate determina proctită. Septicemia cu *GC* (infecția gonococică diseminată, IGD) reprezintă o complicație rară, ce include febră, tenosinovită, artrită și leziuni cutanate caracteristice eritematoase cu centrul necrotic.

Diagnostic

NAAT reprezintă principalul test diagnostic al infecției cu *N. gonorrhoeae*, având o sensibilitate superioară diagnosticului prin cultură. Cu toate acestea, rezistența anti-microbiană în cazul *N. gonorrhoeae* este în continuă creștere, iar tulpini rezistente la ceftriaxonă au fost identificate atât în Marea Britanie, cât și la nivel global, astfel încât se recomandă efectuarea culturilor pe medii speciale înainte de începerea terapiei pentru *GC*. La bărbați se recoltează probe uretrale sau din prima urină de dimineață, iar la femei se preferă probe de secreție vulvo-vaginală sau endo-cervicală pentru diagnosticul *GC* pe bază de NAAT. Probele de secreție vulvo-vaginală auto-recoltate au sensibilitate similară celor recoltate de către personalul medical. Prima urină de dimineață nu se utilizează ca probă de diagnostic la femei, întrucât prezintă o sensibilitate inferioară probelor de secreție vulvo-vaginală sau endo-cervicală. Întrucât probele de secreție vulvo-vaginală auto-recoltate la femei și prima urină de dimineață la bărbați sunt metode non-invazive de diagnostic, se preferă utilizarea acestora pentru realizarea screening-ului la persoanele asimptomatice persoanele asimptomatice. În cazul MSM ce practică contact sexual de tip anal sau oral receptiv, se recomandă recoltarea probelor faringiene sau rectale pentru diagnosticul *GC* prin NAAT. Probele uretrale pentru bărbați, probe endo-cervicale la femei și probe faringiene sau rectale pentru ambele sexe sunt cele utilizate pentru cultură.

Examenul microscopic direct prin colorație Gram a probelor uretrale și endo-cervicale poate evidenția prezența diplococilor intracelulari Gram negativi, oferind posibilitatea unui diagnostic rapid. Sensibilitatea variază între 90–95% pentru probele uretrale și între 37–50% pentru probele endo-cervicale. Examenul microscopic direct nu este indicat în cazul probelor faringiene. Sensibilitatea culturilor sangvine și de lichid sinovial este redusă, astfel încât NAAT recoltate de la nivelul tractului genital, rectului și faringelui reprezintă principala metoda de diagnostic în cazul unei posibile infecții *GC* diseminate.

Fig. 37.4 *Neisseria gonorrhoeae*. Secreție uretrală muco-purulentă.

Tratament

Tratamentul este indicat persoanelor ce prezintă un rezultat pozitiv la examenul microscopic direct, al NAAT sau în cazul culturilor pentru *GC*. Apariția tulpinilor de *N. gonorrhoeae* rezistente la antibiotice este în continuă creștere, astfel încât realizarea culturilor este necesară înaintea inițierii tratamentului. În cazul în care susceptibilitatea antimicrobiană nu este cunoscută în prealabil, în Marea Britanie, se recomandă administrarea unei doze unice de cefriaxonă 1 g i.m. Dacă susceptibilitatea antimicrobiană este confirmată înaintea inițierii tratamentului, se recomandă administrarea orală a unei doze unice de 500 mg ciprofloxacină. În cazurile cu istoric de anafilaxie la penicilină sau alergie cunoscută la cefalosporine, se recomandă administrarea de spectinomicină 2 g i.m. împreună cu azitromicină 2 g oral sau de gentamicină 240 mg i.m. plus azitromicină 2 g oral. Ambele variante pot fi utilizate în cursul sarcinii. Cazurile de infecție *GC* ce asociază complicații necesită un tratament antibiotic prelungit (vezi BIP și epididimo-orhita, prezentate ulterior). Tratamentul epidemiologic (tratamentul bazat pe expunere cunoscută), inițiat în așteptarea rezultatelor testării, poate fi recomandat persoanelor ce au avut contact sexual în ultimele 14 zile cu o persoană confirmată cu infecție *GC*. Se recomandă abstinență sexuală minim 7 zile sau până la finalizarea tratamentului. Toți partenerii sexuali trebuie identificați, notați și tratați în cazul rezultatelor pozitive.

Controlul medical și testul pentru confirmarea vindecării cu NAAT specific infecției *GC* se realizează la 14 zile de la finalizarea tratamentului.

Uretrita non-gonococică și *Mycoplasma genitalium*

Uretrita non-gonococică (UNG) la bărbați se caracterizează prin secreție uretrală și disurie. Există multiple cauze, unele dintre acestea fiind transmisibile pe cale sexuală; cea mai frecventă dintre acestea este infecția cu *C. trachomatis*, prezentată anterior. Aproximativ 25% dintre uretritele non-gonococice sunt determinate de infecția cu *Mycoplasma genitalium (Mgen)*. Alte cauze includ în ordinea frecvenței *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis (TV)*, adenovirusuri și virusurile herpes simplex (VHS) 1 și 2. Numeroase studii ce și-au propus identificarea cauzelor uretritelor non-gonococice nu au putut stabili etiologia în peste 60% dintre cazuri. Cauze non-transmisibile pe cale sexuală ale uretritei non-gonococice includ infecții de tract urinar și stricturi uretrale.

Tablou clinic

Perioada de incubație variază de obicei între 2 și 3 săptămâni. Simptomul principal constă în apariția unei secreții uretrale muco-purulente (mai abundentă dimineața, fiind uneori asociată cu prezența de cruste la nivelul meatului uretral). Disuria este frecventă, însă nu apare în toate cazurile. Pot fi asociate senzații de disconfort sau prurit intra-uretral.

Diagnostic

Examenul microscopic direct al secreției uretrale în colorație Gram poate stabili diagnosticul dacă sunt prezente cinci sau mai multe leucocite polimorfonucleare per câmp (în examinare cu obiectiv 1.000×, cu ulei de imersie). La bărbații simptomatici, însă fără modificări vizibile de tip uretrită la examenul clinic obiectiv, se recomandă re-examinarea și testarea dimineața, după abținerea de la micțiune pe parcursul nopții. Se recomandă realizarea NAAT pentru identificarea *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* și *M. genitalium* în cazul bărbaților cu simptome de uretrită, pe baza unei probe de PUD. Probele pozitive pentru *Mgen* necesită testarea mutațiilor ce determină rezistență la macrolide. Testarea pentru TV și VHS nu se realizează de rutină, iar teste comerciale pentru diagnosticul infecției cu *Ureaplasma urealyticum* nu sunt disponibile. Testarea unei probe de urină din jetul mijlociu se recomandă în cazul suspiciunii unei ITU (micțiuni frecvente, nicturie, micțiuni imperioase, hematurie).

Tratament

Terapia de primă linie în cazul UNG constă în administrarea de doxiciclină 100 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile. Abstinența sexuală

este recomandată pentru minim 7 zile. Se recomandă informarea, testarea și tratamentul tuturor partenerilor sexuali. Controlul medical după tratament este indicat doar în cazurile în care infecția cu *CT* sau *Mgen* este confirmată sau în cazul în care manifestările clinice persistă.

UNG recurentă/persistentă

Este definită ca fiind uretrita simptomatcă recurentă sau persistentă ce apare în primele 30–90 de zile de la tratamentul unei UNG acute. Este întâlnită în 10–20% dintre cazuri. Etiologia este probabil multifactorială, însă *Mgen* și *TV* sunt agenții etiologici cel mai frecvent implicați. Tratamentul implică verificarea existenței unor manifestări clinice obiective de uretrită, verificarea aderenței la tratament și a abstinenței sexuale, precum și tratarea partenerilor sexuali activi. În lipsa existenței unor manifestări clinice obiective, este indicată consilierea pacienților și evitarea re-administrării terapiei antibiotice. Tratamentul ulterior trebuie să fie eficient împotriva *Mgen* și *TV*. Se recomandă administrarea unei doze unice de azitromicină 1 g oral în prima zi, urmată de administrarea unei doze de 500 mg oral, timp de 2 zile, în combinație cu metronidazol 400 mg de două ori pe zi, timp de 5–7 zile. Inițierea acestei scheme de tratament se face în primele 2 săptamâni de la finalizarea terapiei cu doxiciclină în cazul în care pacientul prezintă rezultat pozitiv pentru infecția cu *Mgen*, iar tulpina este sensibilă la macrolide. În cazul unui rezultat pozitiv pentru infecția cu *Mgen*, iar tulpina prezintă rezistență la macrolide sau dacă tratamentul cu azitromicină a fost ineficient, este indicată administrarea de moxifloxacin 400 mg pe zi, timp de 10 zile. La pacienții infectați cu *Mgen*, se recomandă testarea (la femei se preferă probă de SVV) și tratarea partenerilor sexuali activi pe baza acestei scheme de tratament. Se recomandă abstinență sexuală până la finalizarea terapiei. La pacienții cu rezultat pozitiv pentru infecția cu *Mgen*, este indicată testarea vindecării la 5 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Boala inflamatorie pelvină

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este determinată de propagarea ascendentă a ITS de la nivelul colului uterin sau vaginului la nivelul tractului genital superior. Este cel mai frecvent întâlnită la femeile tinere, cu vârsta sub 25 de ani, active sexual. BIP include endometrita, salpingita, abcese tubo-ovariene și peritonita pelvină. În Marea Britanie agenții etiologici implicați sunt reprezentați în 25% dintre cazuri de *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*, iar în 10–13% de *M. genitalium*. Anaerobii sunt de asemenea implicați. Uneori agentul etiologic bacterian poate rămâne neidentificat, chiar și în cazul femeilor la care BIP a fost confirmată laparoscopic. BIP asociază complicații și sechele importante pe termen lung, prin afectarea trompelor uterine și formarea de aderențe pelvine, determinând infertilitate tubară, risc crescut de sarcină ectopică și durere cronică pelvină. Riscul sechelelor pe termen lung se corelează cu frecvența și severitatea episoadelor de BIP. Infertilitatea tubară apare în 10–20% din cazuri după un prim episod de BIP și în 50–60% din cazuri după trei sau mai multe episoade. Riscul de sarcină ectopică crește de 6 până la 10 ori, iar durerea cronică pelvină ce persistă mai mult de 6 luni poate apărea în 18% din cazuri.

Tablou clinic

Debutul simptomatologiei este de obicei în prima parte a ciclului menstrual. Cel mai frecvent simptom este durerea la nivelul abdomenului inferior, de obicei bilateral, asociată cu secreție vaginală abundentă, sângerări neregulate, dispareunie profundă și disurie. Se poate observa o secreție muco-purulentă la nivelul colului uterin și sângerare în momentul contactului. Durerea la palparea bimanuală a abdomenului inferior, a structurilor uterine și a anexelor este una dintre cele mai frecvente manifestări clinice.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește de obicei pe baza manifestărilor clinice reprezentate de durere la nivelul abdomenului inferior, secreție vaginală anormală asociată cu sângerări neregulate și durere la palparea bimanuală a abdomenului inferior. Diagnosticul astfel stabilit are o specificitate de doar 65–70%. Diagnosticul diferențial include sarcină ectopică, apendicită acută, endometrioză, infecții de tract urinar și sindrom de colon iritabil.

Investigațiile de laborator includ examenul microscopic direct în coloranția Gram a secreției vaginale (pentru vaginoză bacteriană) sau a unei probe endo-cervicale (pentru identificarea de celule inflamatorii și diplococi intracelular Gram-negativ, elemente sugestive pentru diagnosticul de gonoree), NAAT și culturi pentru *N. gonorrhoeae*, NAAT pentru *C. trachomatis* și *M. genitalium*. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină tuturor femeilor cu suspiciune de BIP pentru a exclude o sarcină ectopică posibilă. În cazul suspiciunii unei infecții de tract urinar (micțiuni frecvente, nicturie, micțiuni imperioase, hematurie) se recomandă examenul de urină.

Tratament

Diagnosticul precoce și tratamentul rapid reduc riscul apariției complicațiilor și sechelelor pe termen lung, așa că tratamentul trebuie inițiat înaintea obținerii rezultatelor de laborator. Se preferă utilizarea de antibiotice cu spectru larg. Prima linie de tratament este reprezentată de administrarea unei doze unice de ceftriaxonă 1 g injectabil i.m., alături de doxiciclină 100 mg de două ori pe zi și metronidazol 400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. Alternativele includ: ofloxacină 400 mg de două ori pe zi, alături de metronidazol 400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile; sau moxifloxacină 400 mg pe zi, timp de 14 zile (prima linie de tratament în cazul unui rezultat pozitiv pentru infecția cu *Mgen*). Se recomandă abstinență sexuală pentru minim 14 zile. Este indicată notificarea, testarea și tratarea tuturor partenerilor sexuali.

În cazul formelor moderate sau severe, se recomandă efectuarea unui control medical după primele 2–3 zile de tratament pentru a verifica ameliorarea simptomatologiei. În lipsa unui răspuns, pot fi luate în discuție investigații de laborator suplimentare, internarea în vederea administrării de tratament pe cale intravenoasă și/sau intervenția chirurgicală. De asemenea, se recomandă în toate cazurile efectuarea unui control medical după 2–4 săptămâni, pentru a evalua remisia simptomatologiei, aderența la tratament și notificarea partenerilor.

Epididimo-orhita

Epididimo-orhita acută reprezintă un sindrom clinic ce asociază durere, creștere în dimensiuni și inflamație la nivelul epididimului, ce se poate extinde la nivel testicular. Cea mai frecventă cauză este propagarea unui agent infecțios de la nivelul uretrei sau al vezicii urinare. La bărbații cu vârsta sub 35 de ani, agenții etiologici frecvent implicați includ *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* dar și *M. genitalium*. La bărbați cu vârsta peste 35 de ani, epididimo-orhita acută este o complicație frecventă a unei ITU. La persoanele neimunizate, parotidita determinată de virusul urlian poate determina de asemenea epididimo-orhită. Cel mai frecvent diagnostic diferențial este reprezentat de torsiunea de cordon spermatic, ce reprezintă o urgență medicală urologică.

Tablou clinic

Prezentarea clinică tipică include un debut subacut cu durere și creștere unilaterală în dimensiuni a sacului scrotal. Poate asocia secreție uretrală și disurie, dar uneori aceste simptome lipsesc. Examenul clinic obiectiv relevă apariția durerii la palpare și creșterea în dimensiuni a epididimului. Poate asocia uneori durere testiculară și creșterea în dimensiuni a acestora, alături de eritem și edem al tegumentului scrotal supraiacent. Secreția uretrală poate fi de asemenea prezentă.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește pe baza tabloului clinic descris anterior. Principalul diagnostic diferențial este reprezentat de torsiunea testiculară.

Investigații de laborator

Investigațiile de laborator includ NAAT și cultură pentru *N. gonorrhoeae* și NAAT pentru *C. trachomatis* și *M. genitalium*. În cazul în care examenul

microscopic direct al secreției uretrale în colorație Gram relevă prezența a minim cinci polimorfonucleare neutrofile per câmp (obiectiv 1.000×, cu ulei de imersie), se confirmă diagnosticul de uretrită non-gonococică. În cazul în care examenul microscopic direct relevă prezența de diplococi intracelulari Gram-negativi, este luat în considerare diagnosticul de *GC*. La persoanele vârstnice, ce asociază simptomatologie sugestivă pentru o infecție de tract urinar (micțiuni frecvente, nicturie, micțiuni imperioase, hematurie), se recomandă testarea unei PUD.

Tratament

Se recomandă inițierea terapiei înaintea cunoașterii rezultatelor de laborator prin administrarea de antibiotice cu spectru larg care să acopere bacteriile cauzatoare. La bărbații tineri, în cazul cărora ITS este principalul diagnostic prezumptiv, se recomandă administrarea unei doze unice de ceftriaxonă 1 g i.m., alături de doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. În cazul pacienților pozitivi pentru infecția cu *Mgen* se preferă administrarea de moxifloxacină 400 mg pe zi, timp de 14 zile. Dacă o infecție de tract urinar este principalul diagnostic prezumptiv, se indică administrarea de ofloxacină 200 mg de două pe zi, timp de 14 zile. Se recomandă abstinență sexuală pentru minim 14 zile, notificarea, testarea și tratarea partenerilor sexuali.

Dacă nu se obține o ameliorare a simptomatologiei în primele 3 zile de tratament, se recomandă efectuarea unui control medical, fiind necesare în acest caz investigații suplimentare. Controlul medical este recomandat în toate cazurile după 2 săptămâni de tratament, pentru a evalua remisia manifestărilor clinice, aderența la tratament și notificarea partenerilor.

Vaginoza bacteriană

Vaginoza bacteriană (VB) reprezintă cea mai frecventă cauză de apariție a secreției vaginale abundente la femeile de vârstă fertilă. Prevalența raportată în Marea Britanie variază între 9% în cazul persoanelor ce s-au prezentat pentru screening-ul de rutină al citologiei cervicale și 15% în cazul femeilor însărcinate. VB apare în momentul în care flora vaginală normală formată predominant din lactobacili este înlocuită din cauza dezvoltării altor bacterii inclusiv *Gardnerella vaginalis*, anaerobi, mycoplasme și *Mobiluncus spp*. VB nu este considerată ITS. În timpul sarcinii, VB asociază un risc crescut de avort spontan și de naștere prematură. De asemenea, VB crește riscul de dobândire și de transmitere a infecției HIV. Aproximativ 50% din femeile cu VB sunt asimptomatice. Nu se recomandă diagnosticarea și tratamentul VB asimptomatice.

Tablou clinic

Principalele manifestări clinice includ secreție vaginală abundentă, cu miros neplăcut, asemănător „peștelui stricat". Examenul clinic obiectiv relevă prezența unei secreții omogene, cremoase, de culoare albicioasă, cu bule pe suprafață (determinate de producția de amine volatile ce dau mirosul caracteristic) (**Fig. 37.5**). VB nu asociază modificări inflamatorii vizibile.

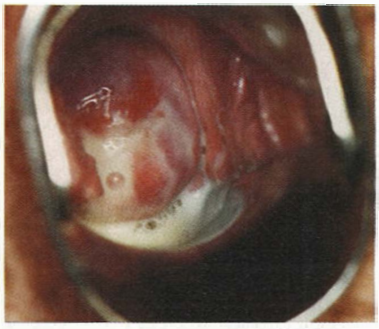


Fig. 37.5 Vaginoza bacteriană. Secreție vaginală omogenă, de consistență cremoasă și culoare albicioasă, ce poate avea bule pe suprafață și poate fi aderentă de pereții vaginali.

Diagnostic

Principala metodă de diagnostic este examenul microscopic direct în colorație Gram a secreției vaginale, întrucât aspectul caracteristic agenților bacterieni întâlniți este ușor de diferențiat de flora vaginală normală compusă predominant din lactobacili. VB poate fi diagnosticată doar pe baza tabloului clinic, dar specificitatea acestei metode este redusă. Pentru stabilirea diagnosticului clinic, este necesară prezența concomitentă a următoarelor trei criterii:

- secreție vaginală caracteristică, cremoasă, de culoare albicioasă
- pH vaginal >4,5
- mirosul caracteristic de „pește stricat" (ce poate fi evidențiat prin amestecarea secreției vaginale cu hidroxid de potasiu 10%).

Majoritatea semnelor și simptomelor sugestive de vaginoză bacteriană sunt similare celor întâlnite în cazul infecției cu TV, astfel încât se recomandă efectuarea de NAAT pentru excluderea diagnosticului de infecție cu TV.

Tratament

Tratamentul recomandat în cazul vaginozei bacteriene este administrarea de metronidazol 400 mg oral de două ori pe zi, timp de 7 zile. Alternativ, se poate opta pentru administrarea unei doze unice de metronidazol 2 g oral, însă eficiența în acest caz este redusă. Alternativ, tratamentul topic include metronidazol 0,75% gel intravaginal, timp de 5 zile, seara înainte de culcare sau clindamicină 2% cremă, timp de 7 zile, seara înainte de culcare. Dozele crescute de metronidazol trebuie evitate în timpul sarcinii dar se poate administra schema cu metronidazol oral timp de 7 zile sau se poate opta pentru tratamentul intravaginal.

Recurențele în cazul vaginozei bacteriene sunt frecvente, aproximativ 50% dintre paciente prezintă recurențe în primele 12 luni după terminarea tratamentului. Tratamentul simultan al partenerilor de sex masculin nu reduce riscul de recurență și nu este indicat.

Candidoza

Candida reprezintă un micro-organism ubiquitar și nu face parte din categoria agenților ITS. Infecția vulvo-vaginală cu *Candida* este frecventă; aproximativ 75% dintre femei au asociat cel puțin 1 episod simptomatic de candidoză în cursul vieții. Factorii predispozanți includ sarcina, diabetul zaharat, utilizarea antibioticelor cu spectru larg și a corticosteroizilor, precum și imunosupresia. *Candida albicans* determină până la 90% din infecțiile vaginale fungice, în timp ce restul de 10% sunt determinate de *Candida glabrata* și alte specii de *Candida*. Partenerii de sex masculin pot asocia colonizarea peniană tranzitorie (ce poate fi manifestată sub forma unei erupții la nivel penian) ca urmare a inoculării directe a Candidei de la nivel vaginal, în timpul contactului sexual.

Tablou clinic

La femei, principalul simptom este reprezentat de pruritul vaginal, prezent în majoritatea cazurilor de candidoză simptomatică. Pruritul se asociază cu secreție vaginală de culoare albă, grunjoasă și senzația de arsură

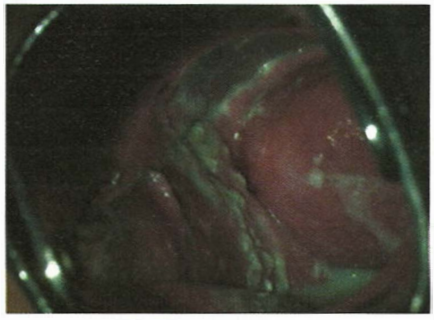


Fig. 37.6 Candidoza. Plăci aderente de secreție albă, grunjoasă, la nivelul pereților vaginali.

vulvară, disurie și dispareunie superficială. Examenul clinic relevă eritem vulvar, alături de fisuri și edem. De asemenea, se pot evidenția plăci albicioase, grunjoase, aderente la nivelul pereților vaginali (**Fig. 37.6**), iar secreția vaginală poate fi minimă.

La bărbați, candidoza se poate manifesta sub forma unei erupții peniene tranzitorii, ce apare mai ales după contact sexual. Unii pacienți pot dezvolta balano-postită persistentă. Examenul clinic obiectiv relevă prezența unui eritem difuz la nivelul glandului și prepuțial sau prezența unor macule sau plăci eritematoase, pruriginoase la nivelul glandului, acoperite de secreție albicioasă, grunjoasă, prezentă de asemenea și subprepuțial. Formele severe pot asocia fisuri ale prepuțului și fimoză.

Diagnostic

Examenul microscopic direct în colorație Gram a secreției vaginale sau subprepuțiale, permite identificarea pseudohifelor fungice și are o sensibilitate de 100%. Se recomandă excluderea diabetului zaharat în cazul bărbaților cu forme severe de balano-postită.

Tratament

Există un număr de agenți terapeutici antifungici cu administrare orală și intravaginală în cure scurte, toți având o eficacitate de 80–85%. Tratamentele recomandate sunt cu triazoli în administrare orală, precum fluconazol 150 mg doză unică sau itraconazol 200 mg de două ori pe zi timp de 1 zi și dispozitive intravaginale sau creme cu imidazoli, precum dispozitiv intravaginal cu clotrimazol 500 mg doză unică, ovul vaginal cu miconazol 1,2 g sau cu econazol 150 mg seara, timp de 1–3 seri. Acestora li se pot adăuga creme antifungice aplicate la nivelul vulvei. Bărbații pot fi tratați fie oral, fie cu o cremă antifungică. Dispozitivele vaginale cu nistatin 200.000 unități, seara, timp de 14 seri reprezintă tratamentul de elecție pentru infecțiile cu *C. glabrata* și speciile *non-albicans*. Tratamentele intravaginale au un profil de siguranță bun în sarcină, iar cele per os nu sunt recomandate.

Candidoza recurentă (patru sau mai multe episoade simptomatice într-un an) afectează până la 5% din femeile sănătoase de vârstă reproductivă. Necesită frecvent tratament săptămânal cu fluconazol oral 150 mg sau dispozitive intravaginale cu clotrimazol 500 mg, timp de maxim 6 luni pentru a preveni recurența simptomatologiei. Nu există dovezi că tratamentul partenerilor reduce recurențele la femei; de aceea bărbații nu necesită tratament decât dacă sunt simptomatici.

Trichomoniaza

Infecția cu *Trichomonas vaginalis* (*TV*) este cea mai frecventă ITS la nivel mondial, dar este mult mai rar întâlnită în Europa de Vest și Australasia. Agentul etiologic este un protozoar flagelat care se transmite pe cale sexuală. La femei, infectează vaginul și uretra; la bărbați, infectează uretra și sacul subprepuțial. Aproape toți bărbații infectați sunt asimptomatici, precum și 10–50% dintre femei. *TV* în sarcină se asociază cu un risc crescut de naștere prematură și greutate mică la naștere și crește riscul infecției HIV.

Tablou clinic

La femei, cele mai frecvente manifestări sunt reprezentate de secreție vaginală abundentă, purulentă, cu miros neplăcut. De asemenea, se poate manifesta prin prurit vulvar, disurie și dispareunie. La examenul clinic, se poate identifica eritem vulvar asociat cu inflamația mucoasei vaginale. Secreția vaginală este de culoare galbenă sau gri, spumoasă și poate fi profuză. Cervixul poate prezenta numeroase zone hemoragice punctiforme, ceea ce a dus la denumirea de cervix cu aspect de „căpșună".

La bărbați, majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, deși și aceștia pot manifesta secreție uretrală, iritație și disurie.

Diagnostic

Microscopia în contrast de fază a secreției vaginale identifică protozoarele mobile la până la 50% din femeile infectate. Sensibilitatea examenului microscopic a secreției uretrale la bărbați este mult mai scăzută. Cultura detectează 70–80% din infecții, însă testele de amplificare a acizilor nucleici (NAAT, nucleic acid amplification tests) reprezintă testele diagnostice de elecție, fiind efectuate din SVV la femei și PUD la bărbați, ele detectând până la 90% din infecții.

Tratament

Tratamentul de elecție este reprezentat de metronidazol 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile. Se poate utiliza și o doză unică de metronidazol 2 g, dar este mai puțin eficientă. Ținând cont de faptul că *TV* are capacitatea de a infecta zone anatomice localizate dincolo de vagin (ex. uretra), gelul intravaginal cu metronidazol nu este recomandat, fiind asociat cu rate mici de vindecare. Dozele mari de metronidazol trebuie evitate în sarcină, însă o cură de 7 zile de tratament cu administrare orală poate fi prescrisă în siguranță.

Trebuie recomandată abstinența sexuală timp de minim 7 zile. Toți partenerii sexuali trebuie să fie notificați, testați și tratați. Testele de vindecare sunt recomandate doar dacă pacientul rămâne simptomatic după efectuarea tratamentului sau dacă simptomele reapar.

Ocazional, *TV* poate deveni rezistentă la metronidazol sau alți nitro-imidazoli. Această rezistență este de cele mai multe ori relativă și nu una absolută și poate fi combătută prin tratamente cu doze mari de metronidazol sau tinidazol.

Papillomavirusul uman – condiloamele acuminate

Condiloamele acuminate reprezintă tumori epiteliale benigne, nedureroase, fiind o ITS frecventă. Agentul etiologic este reprezentat de papillomavirusul uman (HPV) tipurile 6 și 11. Infecția genitală cu HPV este dobândită prin contact direct piele-pe-piele în timpul actului sexual cu o persoană care are fie infecție clinică, fie subclinică. Infecția subclinică este foarte frecventă în cadrul persoanelor tinere, active sexual, avand o rată de până la 20%. Condiloamele acuminate reprezintă „vârful iceberg-ului", dezvoltându-se la doar 1% din cei cu infecție subclinică.

Condiloamele acuminate determinate de HPV 6 și 11 nu evoluează spre transformare malignă. Tipurile oncogenice principale HPV sunt 16 și 18. Acestea determină infecție subclinică, nu condiloame acuminate, și produc majoritatea cazurilor de cancer de col uterin și alte cancere ano-genitale (vezi p. 530). Nou-născuții pot dobândi infecția cu HPV în timpul nașterii, ceea ce poate duce la apariția de condiloame acuminate anogenitale sau determină papilomatoză laringiană.

Tablou clinic

Condiloamele acuminate au o perioadă lungă de incubație; durata medie este de 3 luni, dar se poate extinde până la perioade de ordinul anilor. Leziunile se dezvoltă inițial la nivelul zonelor traumatizate în timpul actului sexual. La bărbați, aceste zone se află în jurul prepuțului și glandului; de acolo, leziunile se pot extinde la nivelul uretrei și de-a lungul

Fig. 37.7 Condiloame acuminte la nivelul comisurii posterioare (furșetei) și perineului.

tecii penisului. La femei, debutează de obicei la nivelul furșetei și apoi se extind la nivelul vulvei și perineului (**Fig. 37.7**). Leziunile perianale sunt frecvente la ambele sexe, dar mai frecvente la MSM. Leziunile localizate la nivelul mucoaselor sunt moi și nekeratinizate, pe când cele localizate la nivelul tegumentului cu păr sunt ferme și keratinizate. Condiloamele au tendința să crească atât în număr, cât și în dimensiuni în timpul sarcinii sau la pacienții imunosupresați.

Diagnostic

Diagnosticul se face pe baza aspectului clinic. Testarea HPV nu este adecvată pentru diagnosticul condiloamelor acuminate. Principalele diagnostice diferențiale sunt molluscum contagiosum și leziunile de condiloma lata din sifilisul secundar. Leziunile atipice trebuie biopsiate, mai ales la pacienții vârstnici, ținând cont de faptul că leziunile pre-maligne și cele maligne pot avea aspect clinic similar cu cel al condiloamelor acuminate. Investigațiile paraclinice ar trebui să includă NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, și teste serologice pentru diagnosticul sifilisului și infecției HIV, deoarece co-infecția cu alte ITS-uri este frecventă.

Tratament

Există multiple tratamente disponibile pentru condiloamele acuminate, însă toate au rate semnificative de eșec și recădere. Alegerea tratamentului depinde de numărul, tipul și distribuția leziunilor. Podofilotoxina topică (soluție 0,5% sau cremă 0,15% utilizată de două ori pe zi, 3 zile consecutive pe săptămână) acționează ca un agent citotoxic, fiind utilă în tratamentul condiloamelor nekeratinizate; condiloamele keratinizate răspund mai bine la terapiile ablative, precum crioterapia sau electrocauterizarea. Imiquimod-ul crește răspunsul imun local atunci când este aplicat la nivelul tegumentului infectat cu HPV (cremă 5% aplicată o dată pe zi, de trei ori pe săptămână), eficientă în ambele tipuri de condiloame. Podofilotoxina și imiquimod-ul au avantajul auto-administrării la domiciliu.

Podofilotoxina și imiquimod-ul nu trebuie utilizate în sarcină. Femeile însărcinate, cele cu co-infecție HIV și cele cu altă cauză de imunosupresie pot avea un răspuns mai slab la tratament.

Utilizarea prezervativelor trebuie recomandată în cazul relațiilor noi, întrucât conferă o protecție împotriva transmiterii infecției HPV și a condiloamelor acuminate. Partenerii sexuali actuali pot avea condiloame acuminate nedetectate, necesitând astfel o evaluare detaliată a sănătății sexuale.

Monitorizarea pacienților este recomandată pentru a evalua răspunsul la tratament și necesitatea schimbării tratamentului.

Prevenție și vaccinare

Sunt disponibile cateva vaccinuri foarte eficiente împotriva HPV:

- un vaccin bivalent ce protejează împotriva tipurilor 16 și 18 de HPV, care sunt cele mai frecvente tipuri cu risc înalt cancerigen.
- un vaccin tetravalent ce protejează împotriva tipurilor 6, 11, 16 și 18, ce acoperă majoritatea tipurilor cu risc înalt cancerigen precum și a celor ce determină frecvent condiloame acuminate.
- un vaccin ce protejează împotriva a nouă tipuri de virus, conținând aceleași antigene HPV ca și vaccinul tetravalent plus încă cinci tipuri cu risc înalt cancerigen (31, 33, 45, 52 și 58).

Vaccinurile sunt administrate pe parcursul a 6 luni, împărțit în trei doze, și au profil de siguranță excelent, cu aproape 100% răspuns serologic menținut pe parcursul mai multor ani. Vaccinarea este benefică în cazul celor care nu au fost expuși anterior la infecția cu HPV; prin urmare, majoritatea programelor naționale de vaccinare vizează persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 și 13 ani. Toate programele vaccinează fete, iar unele includ și băieți.

Cea mai bună dovadă a efectului vaccinării împotriva HPV vine din Australia, unde a existat un program de vaccinare tetravalent în școli, la fete din 2007 și la băieți din 2013. S-a înregistrat o scădere rapidă, de 90% pentru condiloame acuminate și de 50% în cazul leziunilor cervicale cu grad înalt cancerigen.

Molluscum contagiosum

Molluscum contagiosum (vezi p. 672) reprezintă un virus ADN de mari dimensiuni. Determină formarea de papule mici (diametrul tipic 2–5 mm), benigne, netede, cu centrul ombilicat. Se extinde prin contact direct piele-pe-piele. Atunci când are transmitere sexuală, leziunile sunt de obicei multiple și localizate la nivelul labiilor mari, tecii penisului, regiunii pubiene, abdomenului inferior și regiunilor supero-mediale ale coapselor.

Diagnostic

Diagnosticul se face pe baza aspectului clinic. Ținând cont de faptul că este o afecțiune ce poate fi dobândită și pe cale sexuală, investigațiile paraclinice pentru diagnosticul altor ITS ar trebui să cuprindă NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, precum și teste serologice pentru diagnosticul sifilisului și infecției HIV.

Tratament

Infecția cu virusul *Molluscum contagiosum* este auto-limitantă de obicei și se rezolvă spontan. Opțiunile de tratament, dacă este necesar, sunt crioterapia, crema cu podofilotoxină sau crema cu imiquimod. Cremele prezintă avantajul posibilității auto-administrării la domiciliu de către pacient. Podofilotoxina și imiquimod-ul trebuie evitate în sarcină. Pacienții trebuie informați aupra riscului de autoinoculare a virusului și descurajați în ceea ce privește opțiunile de îndepărtare a părului pubian (prin ras sau epilat cu ceară) pentru a preveni extinderea suplimentară a leziunilor. Nu sunt necesare controale de rutină sau notificarea partenerilor, cu excepția cazurilor în care sunt diagnosticate alte ITS.

Herpes simplex

Herpesul genital (vezi și p. 514) este cea mai frecventă cauză de ulcerație genitală la nivel mondial. Vârful incidenței infecției primare este la populația cu vârsta cuprinsă între 16–24 ani. Femeile dobândesc infecția mai frecvent decât bărbații, probabil din cauza unei suprafețe mai mari de mucoasă vulvară susceptibilă. Transmiterea apare la nivelul mucoaselor pacienților care elimină virus herpes simpex (VHS), majoritatea lor fiind asimptomatici. Doar 20% din persoanele cu serologie pozitivă pentru herpesul genital au istoric clinic de herpes, ceea ce sugerează faptul că multe persoane au infecții subclinice.

Herpesul genital poate fi determinat de virusul herpes simplex (VHS, herpes simplex virus) tipul 1 sau tipul 2. Există posibilitatea de coinfecție cu ambele tipuri. Infecția cu VHS-1 se poate extinde din tractul genital infectat sau de la nivelul leziunilor orolabiale în timpul contactului sexual orogenital. VHS-2 este aproape întotdeauna transmis prin contact sexual genito-genital. În Marea Britanie, peste 50% din infecțiile primare cu VHS sunt determinate de VHS-1.

Fig. 37.8 Erupție de tip herpes simplex la nivelul penisului. *(Prin amabilitatea Dr B. Goh.)*

1422 Infecții transmisibile pe cale sexuală și infecția cu virusul HIV

În timpul infecției primare, virusul se deplasează ascendent pe calea nervilor senzitivi periferici de la locul de inoculare, până la nivelul ganglionului paravertebral de pe rădăcina posterioară a nervului spinal, unde intră în stare de latență și de unde vor porni viitoare reactivări și recurențe.

Tablou clinic

Episodul inițial reprezintă prima apariție a infecției fie cu VHS-1, fie cu VHS-2. Aceasta este subîmpărțită în funcție de existența sau nu a expunerii anterioare a persoanei afectate la alt tip de VHS.

Infecția genitală primară reprezintă prima expunere fie la VHS-1, fie la VHS-2. Tipic se manifestă prin ulcerații multiple, dureroase, superficiale (**Fig. 37.8**). De obicei se asociază cu limfadenopatie inghinală sensibilă la palpare și simptome sistemice specifice viremiei, inclusiv febră, mialgii și cefalee. La femei, disuria și durerea vulvară reprezintă simptomele principale. Ulcerațiile se pot localiza la nivelul cervixului și pot avea aspectul unei afecțiuni maligne. Infecția rectală poate determina proctită severă, asociată cu durere și sângerare (mai ales la homosexualii de sex masculin). Leziunile încep să se vindece după o perioadă de 10–21 zile, chiar și fără tratament. Complicațiile neurologice includ meningită aseptică și neuropatie autonomă, determinând retenție urinară. Cu toate acestea, primoinfecția poate fi asimptomatică.

Infecția genitală non-primară apare la persoane cu istoric de infecție VHS-1 sau VHS-2 anterioară, care dobândesc celălalt tip de VHS. Există un anumit grad de protecție încrucișată determinată de infecția anterioară cu VHS, ceea ce determină un tablou clinic mai puțin sever în comparație cu infecția primară. Infecțiile genitale non-primare sunt mai susceptibile la a fi simptomatice, comparativ cu cele primare.

Herpesul genital recurent este cauzat de reactivarea infecțiilor anterioare cu VHS-1 sau VHS-2. VHS-2 are recurență mai mare decât VHS-1. Rata medie a recurențelor în anul ce urmează unei primoinfecții sau infecții non-primare este de o recurență pentru VHS-1 și patru recurențe pentru VHS-2. Acestea pot fi precedate de un prodrom cu senzație de furnicături, prurit sau durere locală. La examenul clinic, se identifică de obicei puține ulcerații, limitate la o zonă anatomică restrânsă. Simptomele sistemice sunt rare. Recurențele nu sunt mereu observate și eliminarea virală asimptomatică, subclinică poate fi întâlnită. Cu toate acestea, toate episoadele de reactivare au potențial infecțios. Studiile pe termen lung arată că recurențele simptomatice și eliminarea virală subclinică scad gradual în timp.

Prezentarea clinică a primoinfecției la pacienții imunosupresați (inclusiv cei cu infecție HIV și femeile însărcinate) este de obicei mai severă cu creșterea frecvenței recurențelor simptomatice și subclinice. Rar, infecția poate disemina, determinând o afecțiune sistemică, cu potențial letal.

Herpesul genital crește posibilitatea dobândirii și transmiterii infecției HIV și reprezintă un risc semnificativ atribuibil extinderii infecției HIV. Majoritatea pacienților cu VHS recurent dezvoltă probleme psihologice și psihosexuale și se tem de respingere odată cu dezvăluirea infecției partenerilor sexuali.

Diagnostic

Detectarea ADN-ului VHS prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) din probe prelevate din ulcerații reprezintă metoda diagnostică de elecție. Aceasta poate face diferența între VHS-1 și VHS-2. Trebuie efectuate teste pentru detectarea altor ITS, inclusiv NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* și investigații serologice pentru sifilis și infecție HIV.

Se pot utiliza și analize de sânge care detectează anticorpii specifici fiecărui tip de VHS pentru diagnosticul infecțiilor anterioare cu VHS-1 și VHS-2 în cazurile în care istoricul clinic este sugestiv pentru herpes genital, dacă confirmarea prin detectarea ADN-ului VHS nu este posibilă. Prezența anticorpilor specifici VHS-2 indică herpesul genital, în timp ce prezența anticorpilor specifici VHS-1 nu poate face diferența între infecțiile genitale și cele orolabiale.

Tratament

Primoinfecția

Băile cu apă salină sau șederea în apă caldă pot conferi un anumit grad de ameliorare a simptomatologiei, conferind femeilor un confort mai ridicat în timpul micțiunilor. Agenții topici anestezici pot fi folosiți de asemenea pentru a facilita micțiunea. Terapiile antivirale recomandate sunt reprezentate de aciclovir 400 mg de trei ori pe zi, valaciclovir 500 mg de două ori pe zi sau famciclovir 250 mg de trei ori pe zi, toate pentru o durată de 5 zile. Aciclovir-ul reprezintă medicamentul de elecție în sarcină și la femeile care alăptează. Dacă leziunile sunt în curs de vindecare, terapia antivirală are efect suplimentar redus. Suprainfecțiile bacteriene se întâlnesc ocazional și trebuie tratate.

Evoluția naturală a infecției cu VHS trebuie explicată pacientului, incluzând recurențele, eliminarea virală subclinică și potențialul transmiterii sexuale a ambelor infecții. Pacienții trebuie sfătuiți să practice abstinența sexuală în timpul prodromului și recurențelor. Excreția virală subclinică este mai frecventă în timpul primelor 12 luni de la primoinfecția cu VHS-2 și la pacienții cu recurențe simptomatice frecvente. Utilizarea prezervativelor și tratamentul supresor reduc riscul transmiterii datorită eliminării virale subclinice, dar niciuna dintre acestea nu previn complet transmiterea. În consecință, divulgarea diagnosticului către celălalt partener trebuie recomandată în toate relațiile.

Recurențele

Tratamentul adecvat depinde de numărul și severitatea recurențelor. Pe măsură ce recurențele tind să fie mai puțin severe și autolimitante, pot fi gestionate uneori cu băi cu apă salină și agenți topici anestezici.

Tratamentul episodic

Atunci când recurențele sunt rare, dar severe, terapia antivirală episodică cu administrare precoce, efectuată de către pacient, reduce durata și severitatea, dar nu și numărul recurențelor. Regimurile episodice recomandate sunt aciclovir 400 mg de trei ori pe zi, valaciclovir 500 mg de două ori pe zi sau famciclovir 250 mg de trei ori pe zi, toate cu o durată de 5 zile. Cure terapeutice mai scurte sunt de asemenea eficiente și pot fi utilizate: aciclovir 800 mg de trei ori pe zi timp de 2 zile, famciclovir 1 g de două ori pe zi timp de 1 zi sau valaciclovir 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile.

Tratamentul supresor

În cazul pacienților cu șase sau mai multe recurențe pe an, terapia supresoare pe termen lung este eficientă pentru oprirea sau reducerea recurențelor. Decizia inițierii tratamentului supresor depinde de numărul recurențelor și inconvenientul reprezentat de administrarea zilnică a tratamentului. Regimurile terapeutice recomandate sunt reprezentate de aciclovir 400 mg de două ori pe zi, valaciclovir 500 mg zilnic sau famciclovir 250 mg de două ori pe zi pentru o durată maximă de 12 luni. Apoi, tratamentul trebuie administrat discontinuu pentru a evalua frecvența recurențelor. Dacă acestea sunt încă frecvente, tratamentul supresor trebuie reinițiat.

Recurențele frecvente sunt asociate cu morbiditate psihologică și psihosexuală; sprijinul psihologic și consilierea sunt deseori necesare.

VHS în sarcină

Principalul risc al infecției cu VHS în sarcină îl reprezintă transmiterea verticală. În ciuda tratamentului antiviral, infecția neonatală cu VHS are rate mari de mortalitate și, respectiv morbiditate la cei care supraviețuiesc. Primoinfecția genitală cu VHS în ultima parte a sarcinii are cel mai mare risc de transmitere, iar cezariana trebuie să fie modalitatea de naștere recomandată tuturor femeilor însărcinate aflate în această situație, dar mai ales celor cu infecție 6 săptămâni anterior datei probabile a nașterii. Femeile care prezintă o primoinfecție cu VHS în trimestrul trei de

sarcină trebuie să continue tratamentul supresor cu aciclovir 400 mg de trei ori pe zi (crescut din cauza alterării farmacocineticii medicamentului în sarcină) până la naștere. Femeile însărcinate care prezintă primoinfecție cu VHS în primul sau al doilea trimestru, pot să primească terapie supresivă cu aciclovir începând din săptămâna 36 de sarcină. Acest regim reduce recurențele și eliminarea virală subclinică și, deci, necesitatea efectuării unei cezariene.

Riscul herpesului neonatal în cazul infecțiilor recurente cu VHS este mic, chiar și în situațiile în care leziunile sunt prezente la momentul nașterii. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists din Marea Britanie sugerează faptul că cezariana nu este indicată la aceste femei, dar tratamentul supresor zilnic cu aciclovir începând cu săptămâna 36 de sarcină ar trebui luat în considerare.

Sifilisul

Sifilisul este o afecțiune cronică, sistemică, determinată de *Treponema pallidum* (*TP*), o spirochetă mobilă. Este transmis în principal prin contact direct cu o leziune infecțioasă și pătrunde în noua gazdă printr-o poartă de intrare localizată în epiteliul scuamos sau columnar, de obicei în timpul actului sexual. Infecția primară în zonele non-genitale este posibilă, dar rară. Poate fi de asemenea transmis și prin produsele de sânge infectate sau de la mama la făt în timpul sarcinii; prin urmare, sifilisul este clasificat în sifilis dobândit și sifilis congenital. ***Sifilisul dobândit*** este în continuare împărțit în primar, secundar și latent precoce (toate având și denumirea de sifilis precoce sau infecțios, indicând faptul că infecția a fost dobândită în ultimii 2 ani), latent tardiv (infecție de mai mult de 2 ani) și sifilis terțiar (cel mai distructiv stadiu, care include sifilisul cardiovascular și neurologic, dar și leziuni de tipul gomelor localizate în orice organ). ***Sifilisul congenital*** este de asemenea împărțit în preoce (diagnosticat în primii 2 ani de viață) și tardiv (diagnosticat după vârsta de 2 ani).

Incidența variază semnificativ în funcție de zona geografică. Este mai frecvent în țările cu venit scăzut sau mediu; în țările cu venit crescut, este mai frecvent la populația de homosexuali de sex masculin, în prezent cu frecvență în creștere. De exemplu, diagnosticul de sifilis precoce în Anglia între 2008 și 2017 a crescut cu 148% și majoritatea cazurilor au fost identificate la homosexualii de sex masculin. Sifilisul afectează un număr mare de femei însărcinate la nivel mondial. Pentru anul 2016 s-a estimat că 988.000 femei însărcinate au fost diagnosticate la nivel mondial cu sifilis, ceea ce a determinat peste 350.000 de cazuri cu complicații ale sarcinii, incluzând 200.000 decese intra-uterine sau neo-natale.

Tablou clinic

Sifilisul primar

După o perioadă cuprinsă între 9 și 90 de zile de la expunere (în medie 21 zile), la locul de inoculare se dezvoltă o papulă. Aceasta devine o ulcerație nedureroasă, fermă (șancru). Se asociază de obicei cu limfadenopatie regională nedureroasă. Leziunea primară poate trece neobservată, mai ales dacă este localizată la nivelul colului uterin sau rectului. Vindecarea se face spontan în 2–6 săptămâni.

Fig. 37.9 Erupție de sifilis secundar la nivelul palmelor. *(Prin amabilitatea Dr B. Goh.)*

Sifilisul secundar

Apare în 25% din cazurile de sifilis primar netratat. După o perioadă cuprinsă între 6 și 10 săptămâni de la devoltarea leziunii primare, pot să apară simptome constituționale din cauza septicemiei, incluzând febră, odinofagie, alterarea stării generale și artralgii. Astfel, orice organ poate fi afectat, fiind descrise în acest stadiu hepatita, nefrita, artrita, meningita, uveita, keratita interstițială și afectarea retiniană.

Semnele frecvente includ:

- erupție cutanată extinsă (prezentă în 75% din cazuri), ce poate afecta întreg corpul, inclusiv palmele si plantele – tipic, o erupție maculo-papuloasă, nepruriginoasă, de culoare arămie (**Fig. 37.9**)
- limfadenopatie generalizată (prezentă în 50% din cazuri)
- condiloame late – plăci umede, verucoase, localizate perianal și în alte zone anatomice cu umiditate crescută
- leziuni mucoase la nivelul cavității bucale și organelor genitale sub formă de plăci mucoase individuale sau confluente, formând ulcerații „în urmă de melc".

Fără tratament, semnele și simptomele de sifilis secundar remit, dar pot deveni recurente, mai ales în primul an de infecție.

Sifilisul latent

Diagnosticul sifilisului latent se face pe baza serologiei reactive de sifilis la un pacient care nu are manifestări și care nu a fost tratat. Sifilisul latent se împarte în latent precoce (depistat în primii doi ani de la dobândirea infecției, sau în primul an în SUA) și sifilis latent tardiv (prezent pentru 2 sau mai mulți ani), deoarece trasmiterea sexuală poate să aibă loc în latența precoce, dar nu și în boala latentă tardivă. Sifilisul latent poate persista mulți ani sau poate dura toată viața.

Sifilisul terțiar

Aproximativ o treime din pacienții cu sifilis latent netratat vor dezvolta sifilis terțiar în 2–30 ani de la dobândirea infecției. Sifilisul cu gome (leziuni inflamatorii, granulomatoase, distructive) este cel mai benign și afectează frecvent tegumentul și oasele, dar leziunile se pot dezvolta la nivelul oricărui organ. Sifilisul cardiovascular determină aortită, regurgitare aortică, anevrism al aortei ascendente și stenoză a ostium-ului arterei coronare. Neurosifilisul determină afectare cronică meningovasculară și endarterită la nivelul vaselor mici ale creierului și măduvei spinării, prezentându-se ca paralizie generală și tabes dorsal.

Sifilisul în sarcină și sifilisul congenital

Sifilisul se poate transmite transplacentar în orice stadiu al sarcinii. Riscul transmiterii este dependent de stadiul infecției materne și poate ajunge până la 100% în sifilisul precoce sau până la 10% în infecția tardivă. OMS estimează că sifilisul precoce netratat în sarcină determină în 25% din cazuri avorturi de trimestru doi sau moarte in utero, 13% din cazuri naștere prematură înainte de săptămâna 32 de sarcină, 11% decese neonatale și 20% sifilis congenital. Detectarea și tratamentul sifilisului precoce în sarcină previne sifilisul congenital și moartea neonatală la termen și reduce rata complicațiilor asociate sarcinii.

Semne ale sifilisului congenital precoce apar în perioada neonatală și includ erupție cutanată, condyloma lata, plăci mucoase, coriză, hepatosplenomegalie și periostită. Sifilisul tardiv (după vârsta de 2 ani) se poate prezenta cu leziuni neurologice sau de tip gome, dar include de asemenea și „stigmatele sifilisului congenital", ce rezultă din afectarea precoce a structurilor în curs de dezvoltare, mai ales dinții și oasele. Aceste manifestări sunt dinții Hutchinson, tibia „în iatagan", bosele frontale și parietale, nasul „în șa".

Diagnostic

T. pallidum nu crește în culturi, însă poate fi identificată în microscopie în câmp întunecat din secreții prelevate din șancru sau condiloame late; totuși, sensibilitatea este dependentă de abilitățile examinatorului. Unele laboratoare pot testa probele de secreții pentru *TP* prin PCR, dar testarea serologică rămâne principala metodă de diagnostic în laborator.

Majoritatea laboratoarelor utilizează un test imunoenzimatic (EIA, enzyme immunoassay) treponemic pentru a detecta IgG și IgM ca testare screening. Dacă acesta este pozitiv, un test suplimentar treponemic și unul netreponemic sunt efectuate.

Testele treponemice

Testul de hemaglutinare a *T. pallidum* (TPHA, *T. pallidum* haemagglutination assay) și testul de aglutinare a particulelor *T. pallidum* (TPPA, *T. pallidum* particle agglutination assay) sunt foarte specifice pentru boala treponemică, dar de obicei rămân pozitive toată viața, chiar și după tratament, neputând astfel să diferențieze între o infecție tratată și reinfecție.

Testele netreponemice

Testul VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) și testul RPR (rapid plasma reagin) devin pozitive în primele 3–4 săptămâni ale infecției primare. Sunt teste cantitative ce pot fi utilizate în monitorizarea răspunsului terapeutic și în evidențierea reinfecției. Nu sunt specifice pentru sifilis și pot apare rezultate fals-pozitive în alte afecțiuni, în principal în infecții și boli autoimune.

Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru evidențierea neurosifilisului este indicată la pacienții cu serologie pozitivă de sifilis care prezintă semne și simptome neurologice.

Tratament

Sunt necesare niveluri treponemicide de antibiotic pentru cel puțin 7 zile pentru a acoperi diviziunea lentă a agentului etiologic (30 ore). În sifilisul tardiv, treponemele se pot divide și mai lent fiind necesar astfel un tratament de lungă durată. Ideal, ar trebui administrată penicilina cu acțiune prelungită pe cale intramusculară.

Sifilis precoce (primar, secundar, latent precoce)

- Benzatin penicilină G 2,4 MU i.m. doză unică.

În caz de alergie la penicilină:

- Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile.

Reacția Jarisch-Herxheimer este determinată de eliberarea citokinelor inflamatorii și apare la 50% din pacienții cu sifilis primar și până la 90% din pacienții cu sifilis secundar. Se dezvoltă la aproximativ 8 ore de la efectuarea tratamentului injectabil și de obicei constă în febră ușoară, stare generală alterată și cefalee ce durează câteva ore.

Sifilisul latent tardiv, cardiovascular și gomele sifilitice

- Benzatin penicilină G 2,4 MU i.m., trei doze la interval de o săptămână.

În caz de alergie la penicilină:

- Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, timp de 28 zile.

Neurosifilis

- Procain penicilină 2,4 MU i.m. zilnic plus probenecid 500 mg p.o. de patru ori pe zi, timp de 14 zile.

În caz de alergie la penicilină:

- Doxiciclină 200 mg de două ori pe zi, timp de 28 zile.

În sarcină

- Penicilina poate fi utilizată în siguranță în sarcină, dar doxicilina nu este indicată.

Sifilis și infecția HIV

Diagnosticul și tratamentul sifilisului la pacienții cu co-infecție HIV rămâne neschimbat; totuși, dacă afecțiunea rămâne netratată, poate avansa mai rapid decât la pacienții HIV negativi și există o incidență mai mare a neurosifilisului la această categorie de pacienți.

Prognostic și monitorizare

Pacienții tratați pentru sifilis precoce trebuie să practice abstinența sexuală cel puțin 14 zile și contacții sexuali trebuie să fie identificați și investigați. În primul an trebuie să existe o monitorizare constantă prin repetarea titrurilor VDRL/RPR pentru a identifica „scăderea de patru ori" a titrului, care demonstrează un tratament adecvat al sifilisului.

Prognosticul sifilisului depinde de stadiul infecției în care se inițiază tratamentul. Sifilisul precoce are un prognostic excelent, dar odată ce afectarea permanentă s-a produs în sifilisul terțiar, leziunile nu vor dispărea„ chiar dacă progresia suplimentară va fi oprită.

Lymphogranuloma venereum

Lymphogranuloma venereum (LGV) este o ITS determinată de serotipurile invazive ale *Chlamydia trachomatis* – L1, L2 și L3. Este o afecțiune endemică în anumite zone tropicale, inclusiv Africa de Sud, India, Asia de Sud-Est și Caraibe, unde reprezintă 2–10% din ulcerațiile genitale. În Europa de Vest era de obicei rară, dar din 2003 a devenit endemică la populația de homosexuali de sex masculin, în mod particular la cei cu infecție HIV. Se asociază frecvent cu alte ITS și hepatită acută C. Clinic, la MSM apar în principal simptomele rectale; infecțiile genitale sunt rare. LGV ar trebui luată în calcul la MSM cu suspiciune de boală inflamatorie intestinală pentru că prezentarea clinică poate fi similară și caracteristicile histopatologice ale proctitei din LGV sunt asemănătoare cu cele ale altor cauze de proctită granulomatoasă, ca de exemplu boala Crohn.

Tablou clinic

Există trei stadii clinice. Leziunea primară poate fi tranzitorie și este frecvent trecută cu vederea. Se dezvoltă la nivelul zonei genitale sub forma unei papule nedureroase sau a unei ulcerații superficiale în aria de inoculare, la 7–30 zile de la expunere. Principala prezentare clinică la MSM este proctita, cu simptome precum durerea rectală, secreție mucopurulentă, sângerare rectală, constipație și tenesme. În anumite cazuri apar și simptome sistemice, ca de exemplu febra și starea generală alterată.

Leziunile secundare sunt reprezentate de adenopatii regionale, cu sensibilitate crescută la palpare. În cazul LGV genitale, adenopatiile sunt de obicei unilaterale și afectează grupele ganglionare inghinale și femurale. Atunci când ambele grupe sunt afectate, se dezvoltă „semnul jgheabului" din cauza ligamentului inghinal care separă cele două sisteme de ganglioni limfatici măriți. Ganglionii pot conflua formând abcese, care pot fistuliza.

Stadiul terțiar este un răspuns cronic inflamator cu distrucție tisulară. La nivelul rectului, poate determina formarea de fistule, stricturi și fibroză granulomatoasă, mimând boala Crohn. Pot exista de asemenea și cicatrici în zona genitală, iar distrucția ganglionilor limfatici locali poate determina limfedem genital.

Diagnostic

Trebuie prelevate probe din baza ulcerului genital sau de la nivelul mucoasei rectale, pentru efectuarea NAAT pentru *C. trachomatis*. Dacă acest test este pozitiv, trebuie efectuată genotiparea pentru LGV. Testarea pentru determinarea altor cauze de ulcerații genitale (vezi **Cadranul 37.5**) sau de simptome rectale (vezi **Cadranul 37.8**) trebuie să includă prelevarea unei probe pentru VHS, PCR pentru TP și teste serologice pentru identificarea sifilisului, ce trebuie repetate după 3 luni de fereastră serologică. Un test de tip NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, efectuat din PUD sau din SVV și teste serologice pentru identificarea infecției HIV trebuie de asemenea efectuate; testele serologice pentru hepatita C trebuie luate în calcul la homosexualii de sex masculin, ținând cont de co-infecția frecventă a hepatitei acute C cu LGV.

Tratament

Prima linie de tratament este reprezentată de doxicilină 100 mg de două ori pe zi, timp de 21 zile sau eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 21 zile. Pacienții trebuie sfătuiți să practice abstinența sexuală până la finalizarea tratamentului. Contacții sexuali trebuie să fie notificați, examinați, testați și tratați. Monitorizarea pacienților trebuie să continue până când toate semnele și simptomele s-au remis, ceea ce înseamnă de obicei 3–6 săptămâni.

Șancroidul

Șancroidul este determinat de *Haemophilus ducreyi*. A fost una dintre cele mai frecvente cauze de ulcerații genitale la nivel mondial, dar incidența sa a scăzut semnificativ în prezent. Este extrem de rar întâlnit la nivelul țărilor cu venituri mari.

Tablou clinic

Șancroidul are o perioadă de incubație scurtă, de 4–7 zile. La locul de inoculare se dezvoltă papule sensibile la palpare, care se rup și formează ulcerații dureroase, cu margini neregulate și bază necrotică, ce sângerează ușor. Localizările frecvente ale infecției sunt la nivelul prepuțului și glandului la bărbați și labiile mici și frenul labiilor mici la femei. Frecvent se asociază cu adenopatie inghinală dureroasă, ce poate evolua spre abcese care supurează.

Diagnostic și tratament

Detectarea ADN-ului *H. ducreyi* prin PCR reprezintă cel mai sensibil test diagnostic, dar nu sunt disponibile teste comerciale în acest sens. Un „diagnostic de probabilitate" poate fi efectuat dacă pacientul prezintă tablou clinic sugestiv, fără dovezi în favoarea sifilisului sau infecției VHS.

Testarea pentru alte cauze de ulcerații genitale trebuie de asemenea efectuată (vezi **Cadranul 37.5**) și include prelevarea de probe de la nivelul ulcerațiilor pentru VHS și PCR pentru TP, NAAT pentru *C. trachomatis* cu genotiparea pentru LGV în cazul unui rezultat pozitiv, și serologie pentru sifilis, care trebuie repetată după 3 luni corespunzător ferestrei serologice. Un test de tip NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* din prima urină de dimineață sau din secreția vulvo-vaginală și serologie pentru infecția HIV trebuie de asemenea efectuate.

Regimurile terapeutice cu doze unice includ ceftriaxonă 250 mg i.m. sau azitromicină 1 g p.o. Regimurile terapeutice cu doze multiple sunt reprezentate de ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile sau eritromicină 500 mg de patru ori pe zi timp de 7 zile. Regimurile cu doze multiple trebuie utilizate la pacienții cu co-infecție HIV întrucât în cazul tratamentelor cu doză unică au fost raportate eșecuri terapeutice. Pacienții trebuie sfătuiți să practice abstinența sexuală timp de cel puțin 7 zile și să fie monitorizați la 3–7 zile, când ulcerațiile ar trebui să se vindece. Pacienții cu co-infecție HIV trebuie monitorizați atent deoarece vindecarea poate fi mai lentă în acest caz. Partenerii sexuali trebuie notificați, examinați, testați și tratați epidemiologic întrucât este posibil și portajul asimptomatic.

Donovanoza

Donovanoza (cunoscută și drept granulomul inghinal) este foarte rară, prezența sa fiind limitată la câteva țări din Asia de Sud-est, Africa de Sud, precum și la regiuni din India și Brazilia. Este determinată de *Klebsiella granulomatis*.

Tablou clinic

La locul de inoculare apar noduli care se transformă în ulcerații friabile, nedureroase sau leziuni hipertrofice ce cresc în dimensiuni. De asemenea, se dezvoltă adenopatii inghinale ce pot ulcera.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul se pune pe baza prezenței corpilor Donovan, identificați în colorația Giemsa sau argentică în preparatele microscopice obținute prin raclaj sau în biopsiile leziunilor. Corpii Donovan reprezintă cocobacili Gram-negativi, încapsulați, intracelulari de *K. granulomatis* vizibili în celulele mono-nucleate. Trebuie efectuate teste screening pentru identificarea altor ITS.

Tratamentul antibiotic trebuie administrat pentru minim 3 săptămâni, până ce leziunile se vindecă. Regimurile terapeutice includ azitromicină 1 g pe săptămână sau 500 mg pe zi, sau doxiciclină 100 mg de două ori pe zi. Pacienții trebuie sfătuiți să practice abstinența sexuală minim 3 săptămâni și să fie monitorizați până când leziunile remit complet. Partenerii sexuali trebuie să fie notificați, examinați și tratați dacă este necesar.

Pediculoza pubiană

Păduchele lat (*Phthirus pubis*) are capacitatea de a se atașa strâns de firul de păr pubian precum și de firul de păr de tip terminal de la nivelul trunchiului. Se poate atașa de asemenea și de firul de păr din gene și sprâncene. Este specific gazdei și se transferă prin contact corporal strâns. Deși infestarea poate fi asimptomatică, cel mai frecvent simptom este pruritul determinat de hipersensibilitatea la mușcăturile păduchelui.

Diagnostic și tratament

Păduchii pot fi vizualizați pe firele de păr pubian sau de pe corp. Seamănă cu mici cruste sau efelide, dar pot fi văzuți mișcându-se. Ouăle sunt așezate la baza firelor de păr, fiind foarte aderente la acestea. Testele screening pentru identificarea altor ITS trebuie să includă teste de tip NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, dar și serologie pentru sifilis și infecția HIV.

Tratamentul trebuie aplicat pe toate zonele corpului, inclusiv pe părul facial dacă acesta este prezent. Permetrina 1% trebuie lăsată să acționeze timp de 10 minute și malathionul 0,5% timp de 12 ore. O aplicație suplimentară este recomandată de obicei după 7 zile. Permetrina este sigură în sarcină. Partenerii sexuali trebuie examinați și, dacă sunt infectați, tratați.

Scabia

Acest subiect este prezentat la pagina 674.

Lecturi suplimentare

British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). *BASHH Clinical Effectiveness Guidelines*. BASHH; http://www.bashh.org/.
Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015; 372:2039–2208.
Chow EP, Danielewski JA, Fehler G et al. Human papillomavirus in young women with *Chlamydia trachomatis* infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1314–1323.
Hofstetter AM, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:75–83.
Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: yet another challenging STI. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:795–796.
Korenromp EL, Rowley J, Alonso M et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – estimates for 2016 and progress since 2012. *PLOS One* 2019; 14:e0211720; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211720.
Merin A, Pachankis JE. The psychological impact of genital herpes stigma. *J Health Psychol* 2011; 16:80–90.
Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol* 2017; 14:139–152.

VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE ȘI SINDROMUL IMUNODEFICIENȚEI DOBÂNDITE

EPIDEMIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Epidemiologie

De la prima descriere a cazurilor de SIDA în anul 1981 și a agentului cauzator, HIV, în 1983, se estimează că peste 78 de milioane de persoane au fost infectate și 39 de milioane de persoane au decedat. La cea mai recentă estimare, 36,9 milioane de oameni din întreaga lume

trăiau cu infecție cu HIV (reprezentând 0,8% dintre adulții cu vârsta cuprinsă între 15 și 49 de ani), dintre care 21,7 milioane aveau acces la terapia antiretrovirală (ARV). Utilizarea terapiei antiretrovirale înalt active a redus drastic mortalitatea pentru cei care au acces la îngrijiri medicale, transformând boala HIV dintr-o infecție fatală, într-o infecție care poate fi controlată pe termen lung, cu o creștere în consecință a prevalenței globale. Terapia ARV eficientă reduce, de asemenea, transmiterea HIV, iar din 2001 numărul de cazuri noi a scăzut la nivel global cu 38%. Cu toate acestea, exista încă o diversitate geografică considerabilă, rata de infecție continuând să crească în Europa de Est și în anumite părți din Asia Centrală. HIV are un impact major asupra stării de sănătate la nivel global, fiind principala cauză de invaliditate pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 și 45 de ani și principala cauză de deces la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 49 de ani.

În 2014, Programul HIV/SIDA al Națiunilor Unite (UNAIDS) a stabilit noi ținte globale pentru o intensificare a tratamentului HIV care să ajute la încheierea epidemiei de SIDA până în 2030. Aceste ținte „90-90-90" sunt următoarele:

- 90% din toate persoanele care trăiesc cu HIV să fie diagnosticate și să-și cunoască statusul serologic
- 90% dintre persoanele diagnosticate cu infecție HIV să primească terapie ARV
- 90% din totalul persoanelor care primesc ARV să aibă supresie virală.

Infecția HIV în Africa subsahariană

Africa subsahariană rămâne regiunea cea mai grav afectată de epidemia de HIV. În Africa de sud și de est trăiește 6,2% din populația globului, dar tot în această regiune se află peste jumătate din populația lumii diagnosticată cu HIV și se înregistrează în fiecare an 43% din cazurile noi de HIV. Swaziland are cea mai mare prevalență de HIV la nivel mondial, cu 27,2% dintre adulții cu vârste cuprinse între 15 și 49 de ani. În Africa subsahariană, infecția HIV este aproape de două ori mai frecventă la femeile tinere (prevalență medie 3,2%) decât la bărbați (1,6%). Explicațiile pentru acest fapt sunt complexe. Calea predominantă de transmitere a HIV în regiune este prin contact heterosexual.

În ciuda amplorii provocărilor cu care se confruntă această regiune în privința infecției HIV, se înregistrează progrese în direcția obiectivelor „90-90-90", astfel încât în 2017 la aproximativ 2,9 milioane de persoane s-a inițiat terapia ARV.

Infecția HIV în țările cu nivel de trai ridicat

Cu toate că în multe țări cu nivel de trai ridicat rata cazurilor nou diagnosticate este în scădere, prevalența HIV este în creștere. De exemplu, în Marea Britanie, începând cu anul 2015 a existat o scădere a numărului de cazuri noi, în 2017 fiind diagnosticate 4363 persoane, dar scăderea ratei deceselor și intensificarea depistării cazurilor noi a condus la o creşterea numărului total de persoane care trăiesc cu HIV. În 2017, s-a estimat că 101.600 de persoane din Marea Britanie trăiau cu HIV; dintre acestea, 92% își cunoșteau diagnosticul, 98% dintre cei diagnosticați se aflau in tratament ARV, dintre care 97% aveau supresie virală.

Scăderea ratei de noi infectări se datorează unei combinații de factori, incluzând intensificarea și repetarea testării, inițierea rapidă a terapiei ARV eficiente pentru cei depistați cu infecție HIV și utilizarea mai frecventă a profilaxiei pre-expunere (PrEP) pentru cei neinfectați HIV, dar care au un risc semnificativ de dobândire a virusului (vezi p. 1449). Dintre cei diagnosticați cu HIV în Marea Britanie, bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați (BSB) și populațiile heterosexuale din Africa subsahariană sunt cele mai importante grupuri populaționale care trăiesc cu această boală, 30% fiind femei. Pe măsură ce rata mortalității scade, populația care trăiește cu HIV avansează în vârstă, o treime dintre aceștia având în prezent peste 50 de ani.

În Marea Britanie, cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate asociată HIV este reprezentată de diagnosticul tardiv. Deși numărul de persoane diagnosticate tardiv (cu un număr al limfocitelor T CD4+ de <350/mL în primele 3 luni de la diagnostic) a scăzut de la 52% în 2004 la 43% în 2017, această cifră rămâne totuși ridicată. Reducerea numărului de cazuri nediagnosticate sau diagnosticate tardiv, printr-un acces mai larg la testare, în special la pacienții care prezintă condiții clinice asociate cu HIV sau care trăiesc în zone cu o prevalență ridicată HIV, este esențială atât pentru sănătatea individuală, cât și pentru cea publică.

Modificări actuale în epidemiologia infecţiei HIV

Datorită eficienței terapiei ARV, un număr tot mai mare de persoane cu HIV au o supresie virală durabilă pe termen lung. În țările în care terapia ARV este constant accesibilă, bolile definitorii SIDA au fost înlocuite cu afecțiuni netransmisibile, care au început să reprezinte problemele majore de sănătate pentru persoanele cu HIV. Deși bolile cronice apar și se acumulează în general de-a lungul vieții, șansele de a avea comorbidități multiple la o vârstă mai tânără sunt mai crescute la persoanele cu HIV decât la cei neinfectați, iar fragilitatea fizică și dizabilitățile asociate, apar, de asemenea, la persoane mai tinere. În Europa, în 2017, principalele cauze de internare în spital a persoanelor cu HIV au inclus afecțiuni respiratorii, psihiatrice, cardiovasculare, renale și neurologice. Datele raportate în Marea Britanie arată că 75% dintre cei care trăiesc cu HIV au cel puțin încă o afecțiune cronică, cum ar fi probleme de sănătate mentală, hipertensiune arterială, tulburări ale metabolismului lipidic și diabet zaharat. Prevenirea, identificarea și tratamentul comorbidităților printr-o abordare integrată, centrată pe pacient și pe evoluţia acestora, sunt acum esențiale în îngrijirea infecţiei HIV.

Patogenie

În **Cadranul 37.9** sunt sumarizate criteriile de testare conform ghidurilor din Marea Britanie.

Căile de transmitere a HIV

În ciuda faptului că HIV poate fi izolat dintr-o gamă largă de fluide și țesuturi ale organismului, majoritatea infecțiilor sunt transmise pe cale sexuală prin spermă, secreții cervicale și/sau prin sânge. Cel mai important marker de apreciere a riscului de transmitere este încărcătura virală HIV, care are nivelul cel mai crescut în infecția acută și poate fi redusă printr-o terapie ARV eficientă. Stigma și discriminarea asociate cu HIV, violența domestică și, în unele țări ale lumii, statusul social al celor din categoriile cu risc crescut, pot împiedica accesul la servicii medicale adecvate și pot crește riscul de transmitere și dobândire a HIV.

Contact sexual (vaginal și anal)

La nivel global, majoritatea infecțiilor se produc pe cale heterosexuală, iar bolile cu transmitere sexuală coexistente, în special cele care provoacă ulcerații genitale, pot favoriza transmiterea HIV. Transmiterea infecţiei HIV pare a fi mai importantă de la bărbat la femeie și la partenerul receptiv în relațiile sexuale anale decât invers. Odată ce încărcătura virală a fost redusă sub limita de detecţie cu ajutorul terapiei ARV, HIV nu se mai transmite partenerilor sexuali. S-a demonstrat că circumcizia poate reduce atât dobândirea, cât și transmiterea HIV. În Marea Britanie, relațiile sexuale între bărbați (BSB) reprezintă peste jumătate din cazurile noi raportate, dar există și o rată constantă de transmitere heterosexuală. În Africa centrală și subsahariană, epidemia s-a produs dintotdeauna pe cale heterosexuală, iar mai mult de jumătate din adulții cu infecție HIV din aceste regiuni sunt femei. Asia de sud-est și subcontinentul indian se confruntă cu o epidemie explozivă, produsă prin relații heterosexuale și o incidență ridicată a altor boli cu transmitere sexuală (BTS).

Cadranul 37.9 Testarea HIV: Ghidurile din Marea Britanie cu privire la indicațiile testării HIV și locația unde se poate realiza testarea:

Universală: Servicii în care toți pacienții ar trebui sa fie testați de HIV:

- Clinicile de ginecologie sau de boli cu transmitere sexuală
- Servicii de consultatii prenatale
- Secții unde se practică întreruperi de sarcină
- Centre pentru persoanele dependente de droguri
- Serviciile de îngrijire pentru persoane cu tuberculoza, hepatită B și C și limfom
- Centrele de îngrijire primară din zonele cu prevalență înaltă a infecției (≥2 cazuri de infecție diagnosticate la 1.000 de persoane)
- Persoane aflate în detenție

Persoanele la care se recomandă testarea HIV

- Toți pacienții diagnosticați cu o infecție cu transmitere sexuală
- Partenerii sexuali ai persoanelor cunoscute cu infecție HIV
- Bărbații care au relații sexuale cu persoane de același sex (BSB)
- Femeile care au avut contact sexual cu bărbați care au relații sexuale cu persoane de același sex
- Persoane cu istoric de consum de droguri injectabile
- Persoanele care vin din țări cu prevalență HIV crescută (>1%)
- Persoanele care raportează contacte sexuale în străinătate sau în Marea Britanie cu indivizi din țări cu prevalență HIV crescută
- Pacienții care se prezintă la spital și infecția HIV intră în diagnosticul diferențial (vezi Cadranul 37.10)

Condiții asociate infecției cu HIV

Respiratorii

- Tuberculoză, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie bacteriană, aspergiloză

Neurologice

- Toxoplasmoza cerebrală[a], limfom primar cerebral[a], meningita cu *Cryptococcus*[a], leucoencefalopatie multifocală progresivă[a], encefalită/meningită aseptică, abces cerebral, leziuni înlocuitoare de spațiu de cauză necunoscută, sindrom Guillain-Barré, mielită transversă, neuropatie periferică, demență

Dermatologice

- Sarcom Kaposi[a], dermatită seboreică severă/refractară, psoriazis sever/refractar, herpes zoster pe dermatoame multiple sau recurent

Gastrointestinale

- Criptosporidiază persistentă[a], candidoză orală, leucoplazie păroasă orală, diaree cronică de cauză necunoscută, scădere ponderală de cauză necunoscută, infecții cu *Salmonella, Shigella, Campylobacter,* infecție cu virus hepatitic B sau C

Oncologice

- Limfom non-Hodgkin[a], cancer anal, displazie intraepitelială anală, cancer pulmonar, seminom, cancer al capului și gâtului, limfom Hodgkin, boala Castleman

Ginecologice

- Cancere cervicale[a], neoplazie intraepitelială vaginală/cervicală de grad 2 sau mai mare

Hematologice

- Orice discrazie sanguină inexplicabilă, inclusiv trombocitopenie, neutropenie, limfopenie

Oftalmologice

- Retinită cu citomegalovirus, boli retiniene infecțioase, inclusiv cu virus herpetic sau toxoplasma, orice retinopatie inexplicabilă

ORL

- Limfadenopatii de cauză necunoscută, parotidită cronică, chisturi parotidiene limfoepiteliale

Altele

- Sindrom mononucleosis-like (infecție HIV primară), febră de origine necunoscută, orice limfadenopatie de cauză necunoscută, orice infecție cu transmitere sexuală

[a]Afecțiuni definitorii SIDA.

(Din http://guidance.nice.org.uk/PH33; http://www.nice.org.uk/guidance/PH34; http://www.bhiva.org/HIVTesting2008.aspx.)

Transmiterea verticală (transplacentară, perinatală sau prin alăptare)

Transmiterea verticală este cea mai frecventă cale de transmitere a infecției HIV la copii. Studiile europene sugerează că, fără nici o intervenție, 15% dintre nou-născuții din mame HIV-pozitive pot dobândi HIV, deși au fost raportate rate de până la 40% în Africa și SUA. O rată de transmitere crescută a HIV pe cale verticală se asociază cu un stadiu avansat al infecţiei la mamă, încărcătura virală maternă crescută, ruptura prelungită și/sau prematură a membranelor și corioamniotita. Transmiterea poate apărea şi in-utero, deși majoritatea infecțiilor se produc perinatal. S-a observat că în era pre-tratament ARV, alăptarea dubla riscul de transmitere verticală a HIV, riscul fiind redus considerabil atunci când femeile utilizează terapie ARV eficientă. În țările cu nivel de trai ridicat, intervențiile pentru reducerea transmiterii verticale, incluzând screening-ul pentru depistarea infecției în sarcină, utilizarea ARV și evitarea alăptării, au dus la o scădere importantă a numărului de copii infectați HIV. În Marea Britanie, riscul unei infecții cu transmitere verticală este de 1:1000. Din cauza lipsei de acces la aceste intervenții, în țările cu nivel de trai scăzut, se înregistrează 90% din infecțiile transmise pe cale materno-fetala, ceea ce reprezintă încă o problemă majoră pe plan global.

Sânge contaminat, produse din sânge și donare de organe

Testarea sângelui și a produselor de sânge a fost introdusă în Europa și America de Nord în anul 1985. Anterior acestei date, infecția HIV era frecvent asociată cu utilizarea factorilor de coagulare (pentru hemofilie) și cu transfuziile de sânge. În unele părți ale lumii, în care produsele sanguine nu pot fi testate și în zonele în care rata cazurilor noi de HIV este foarte mare, transmiterea pe această cale este încă prezentă.

Ace contaminate (consumul de droguri pe cale intravenoasă, injecții și/sau înţepături cu ace contaminate)

Utilizarea în comun de ace și seringi pentru consumul de droguri pe cale intravenoasă continuă să fie o cale principală de transmitere a HIV

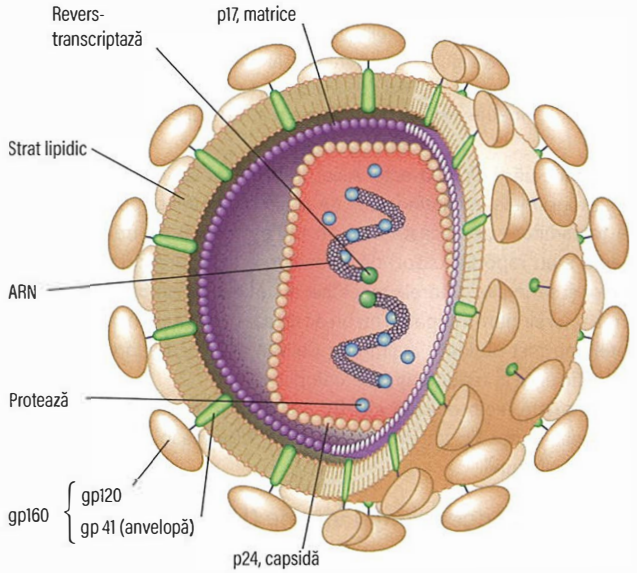


Fig. 37.10 Structura HIV. Două molecule de ARN monocatenar sunt prezente în centrul virionului. Revers-transcriptaza convertește ARN-ul viral în ADN (o caracteristică a retrovirusurilor). Proteazele includ integraza (p32 și p10). Proteina capsidară p24 poate fi utilizată pentru a monitoriza infecţia HIV, p17 este proteina-matrice; gp120 este glicoproteina de suprafață care se leagă de moleculele CD4 de la suprafața celulei; gp41, proteină transmembranară care favorizează infectivitatea și capacitatea de fuziune cu celula.

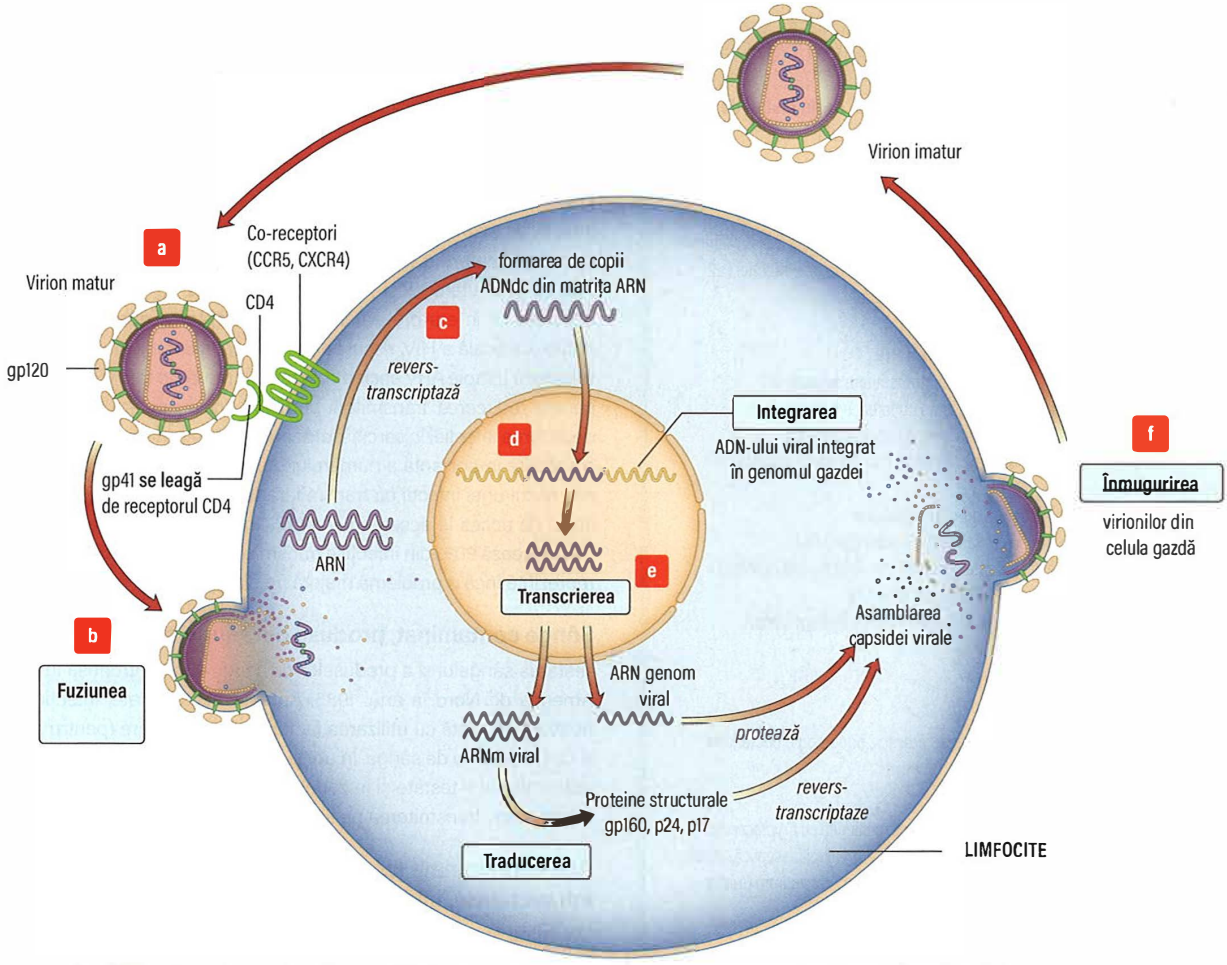


Fig. 37.11 Pătrunderea și replicarea HIV în limfocitele T CD4. (a) *Atașarea*: virusul se leagă de moleculele receptor CD4 ale gazdei prin proteina de suprafață gp120 și prin co-receptorii CCR5 și CXCR4. (b) *Fuziunea:* o schimbare conformațională determină fuziunea dintre gp41 și membrana celulară. (c) *Revers-transcrierea:* intrarea capsidei virale este urmată de eliberarea ARN-ului. Copiile de ADN sunt transcrise din cele doua lanțuri de ARN. ADN-polimeraza celulei gazdă ajută la formarea ADN-ului dublu catenar (ADNdc). (d) *Integrarea:* în nucleu, ADN-ul astfel format este introdus în genomul celular. (e) *Transcrierea:* proteinele reglatoare controlează transcrierea (o moleculă ARN este sintetizată conform matriței ADN). (f) *Înmugurirea:* virusul este reasamblat în citoplasmă și înmugurește pe suprafața celulei.

în anumite părți din sud-estul Asiei, în America Latină și în Europa de Est. Programele educaționale și de schimb de seringi pot reduce rata de transmitere pe această cale. În țările cu nivel de trai scăzut sau mediu s-au raportat cazuri de transmitere iatrogenă prin reutilizarea acelor și seringilor. Cadrele medicale au un risc de aproximativ 0,3% în urma unei singure înțepături cu un ac cu sânge contaminat cu HIV, deși datele au fost obținute înainte de utilizarea pe scară largă a terapiei ARV eficiente în reducerea încărcăturii virale.

Nu există nicio dovadă că HIV ar putea fi răspândit prin contact social sau domestic sau prin insecte care se hrănesc cu sânge, cum ar fi țânțarii și căunii.

Virusul imunodeficienței umane (HIV)

HIV este un lentivirus din familia retrovirusurilor. Există două tipuri, HIV-1 și HIV-2. Infecția cu HIV-1 este cel mai frecvent întâlnită la nivel global. Infecția cu HIV-2 este limitată aproape în întregime la țările Africii de Vest, deși se poate întâlni și în Europa, în special în Franța și Portugalia. HIV-2 are doar 40% omologie structurală cu HIV-1 și, deși este asociat cu imunodepresie și evoluție spre SIDA, pare să aibă o evolutie mai lentă decât HIV-1. Multe dintre medicamentele antiretrovirale care sunt utilizate în HIV-1 sunt ineficiente în infecția cu HIV-2. Structura HIV este prezentată în **Fig. 37.10**.

Retrovirusurile sunt caracterizate prin prezența enzimei revers-transcriptază, care permite ARN-ului viral să fie transcris în ADN și apoi încorporat în genomul celulelor gazdă. Transcrierea inversă este un proces predispus la erori cu o rată semnificativă de încorporare defectuoasă a bazelor nucleotidice. Aceasta, combinată cu o rată mare a turnover-ului viral, duce la o variabilitate genetică considerabilă și la o diversitate de subtipuri și clade virale. Pe baza secvențierii ADN-ului, HIV-1 este împărțit în patru grupuri distincte, care reprezintă patru căi independente de transfer între specii: trei (M, N și O) sunt tulpinile înrudite cu cele de cimpanzei ale virusului imunodeficienței simiene (SIV) și unul (P) poate reprezenta transmiterea de la cimpanzeu la gorilă și apoi la om.

- ***Grupul M (subtipuri majore)*** (98% din infecțiile pe plan global), prezintă un grad înalt de diversitate, cu subtipuri (clade), notate A–K. În Europa, America de Nord și Australia există o predominanță a subtipului B, dar în zonele din Africa Centrală și subsahariană se întâlnesc mai multe subtipuri M, subtipul C fiind cel mai frecvent. Recombinarea materialului viral generează o serie de forme recombinate circulante (CRF), care cresc diversitatea genetică și devin din ce în ce mai comune.
- ***Grupul N (new)*** este în mare parte limitat la anumite părți din vestul Africii Centrale (ex. Gabon).

- ***Grupul O (outlier)*** este foarte diferit de grupul M și se limitează la un număr mic de cazuri în Camerun.
- ***Grupul P***, înrudit cu tulpinile de SIV ale gorilei, a fost identificat la un pacient din Camerun.

Patogenie

Interrelația dintre HIV și sistemul imunitar al gazdei stă la baza patogeniei infecției HIV. În momentul expunerii inițiale, virusul este transportat de către celulele dendritice de pe suprafețele mucoasei spre ganglionii limfatici regionali, unde se stabilește infecția permanentă, de obicei de către un „virus fondator" (founder virus). Receptorul celulei gazdă care este recunoscut de glicoproteina de suprafață a HIV (gp120) este molecula CD4, moleculă care definește populațiile de celule susceptibile la infecție (**Fig. 37.11**). Interacțiunea dintre CD4 împreună cu coreceptorii pentru chemokine (CCR5 sau CXCR4) ai gazdei și glicoproteina de suprafață HIV (gp120), este responsabilă pentru pătrunderea HIV în celule. Deși limfocitele T CD4 și CCR5 pozitive din toate sistemele organismului sunt susceptibile la infecție cele din tractul gastrointestinal sunt infectate masiv încă de la începutul procesului. Aceste limfocite sunt distruse rapid, ceea ce duce la compromiterea funcției imune a mucoasei și, prin urmare, permite penetrarea lipopolizaharidelor microbiene în circulație („translocație microbiană"). Infecția HIV se poate produce și independent de receptorii CD4, la nivelul astrocitelor și în celulele epiteliale renale, ceea ce duce la deteriorarea acestor organe vitale.

Studiile cu privire la turnover-ul viral au demonstrat că virusul are un timp de înjumătățire în circulație de aproximativ 6 ore. Pentru a menține nivelurile observate de viremie în plasmă, este necesar ca 10^8–10^9 particule virale să fie eliberate și eliminate zilnic. Producția de virus de către celulele infectate durează aproximativ 2 zile și este probabil limitată de moartea celulei, din cauza efectelor directe ale HIV. Astfel replicarea HIV este în legătură cu procesul de distrugere și depleție a limfocitelor T CD4. Pierderea progresivă a limfocitelor T CD4 activate prin distrugerea lor de către limfocitele CD8, reprezintă factorul cheie în imunopatogeneza infecției HIV. Celulele natural killer (NK) sunt implicate în răspunsul imun al gazdei, deși mutațiile „de scăpare" produse la nivelul populației virale compromit efectele lor antivirale. Anticorpii neutralizanți, care, la unele persoane, pot fi direcționați împotriva mai multor subtipuri virale, apar la aproximativ 12 săptămâni de la infecție.

Deficitul imunității mediate celular predispune gazda la infecții cu agenți patogeni intracelulari, în timp ce coexistența anomaliilor umorale favorizează apariția infecțiilor cu bacterii capsulate. HIV este asociat cu fenomenul de activare imună, o stare de inflamație de lungă durată, care este o fază cheie în evoluția bolii. Activarea celulelor T este observată încă din primele stadii ale infecției, ceea ce duce la o creștere a numărului de celule CD4 susceptibile de a fi infectate și distruse. Această stare de inflamație cronică este asociată cu infecția HIV în sine, cu alți co-patogeni, cum ar fi virusul citomegalic, și cu translocația produselor microbiene, în special lipopolizaharide, din intestin în circulația sistemică în urma distrugerii de către HIV a imunității normale a mucoaselor. In consecință se produc niveluri crescute de citokine inflamatorii și o activare a procesului de coagulare. Aceste răspunsuri inflamatorii pot persista, în ciuda terapiei ARV eficiente și pot juca un rol în afectarea organelor esențiale, precum și în creșterea riscului de apariție a infarctului miocardic și a unor afecțiuni maligne.

Lecturi suplimentare

Jones A, Cremin I, Abdullah F et al. Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. *Lancet* 2014; 384:272–279.
National AIDS Trust. *HIV and Black African Communities in the UK.* London: National AIDS Trust; 2014.

Cadranul 37.10 Afecțiuni definitorii pentru SIDA

- Candidoza bronhiilor, traheei sau a plămânilor
- Candidoză esofagiană
- Carcinom invaziv cervical
- Coccidioidomicoză diseminată sau extrapulmonară
- Criptococoza extrapulmonară
- Criptosporidiaza cronică intestinală (durată minim 1 lună)
- Infecția cu citomegalovirus (CMV) (cu altă afectare decât cea hepatică, splenică sau ganglionară)
- Retinita CMV (cu afectarea acuității vizuale)
- Encefalopatia HIV
- Herpes simplex cu ulcerații cronice (durată minim 1 lună) sau bronșită, pneumopatie sau esofagită
- Histoplasmoza diseminată sau extrapulmonară
- Isosporiaza cronică intestinală (durată minim 1 lună)
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt
- Limfom imunoblastic (sau echivalent)
- Limfom primar cerebral
- *Mycobacterium avium-intracellulare* sau *Mycobacterium kansasii* diseminat sau extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis*, orice localizare
- *Mycobacterium*, alte specii sau specii neidentificate diseminate sau extrapulmonare
- Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumonia recurentă
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă
- Septicemia recurentă cu Salmonella
- Toxoplasmoza cerebrală
- Emaciere/Caşexie asociate HIV

Cadranul 37.11 Clasificarea CDC (Centers for Disease Control) a infecției HIV

Număr limfocite CD4 (/mm³)	A	B	C
	Asimptomatic sau limfadenopatie generalizată persistentă sau infecție acută HIV	Afecțiuni asociate HIV[a] altele decât în A sau C	Condiții clinice asociate SIDA (vezi Cadranul 37.10)
>500	A1	B1	C1
200–499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

[a]Exemple de afecțiuni din categoria B includ: angiomatoză bacilară, candidoză (orofaringiană), leucoplazie păroasă orală, herpes zoster interesând mai multe dermatoame, purpură trombocitopenică idiopatică, listerioză, boală inflamatorie pelvină (în special complicată cu abcese tubo-ovariene), neuropatie periferică.

Public Health England. Progress Towards Ending the HIV Epidemic in the United Kingdom: 2018 Report; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/759408/HIV_annual_report_2018.pdf.
Punyacharoensin N, Edmunds WJ, De Angelis D et al. Modelling the HIV epidemic among MSM in the United Kingdom: quantifying the contributions to HIV transmission to better inform prevention initiatives. *AIDS* 2015; 29:339–349.

TABLOUL CLINIC ÎN INFECȚIA HIV NETRATATĂ

Manifestările clinice in infecția HIV pot fi împărțite în faza de primoinfecție (faza acută) și de latență. Spectrul tulburărilor asociate cu infecția cu HIV este larg și este rezultatul efectelor directe ale HIV, a disfuncției imune asociate cu HIV, a medicamentelor utilizate pentru a trata afecțiunea, precum și a comorbidităților și/sau co-infecțiilor

existente. Majoritatea persoanelor cu infecție HIV care trăiesc în țări cu nivel de trai ridicat, beneficiază de tratament antiretroviral eficient, precoce, încă din perioada asimptomatică, înainte de debutul unei imunosupresii semnificative. Prin urmare, evoluția către o afecțiune definitorie SIDA este rară în prezent. În absența tratamentului ARV, imunosupresia progresează, iar pacientul devine susceptibil la o gamă din ce în ce mai largă de infecții oportuniste și tumori, unele dintre acestea constituind criterii pentru diagnosticul de SIDA (**Cadranul 37.10**).

Există mai multe sisteme de clasificare a infecției HIV, cel mai des utilizate fiind clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Centrului pentru controlul bolilor (CDC, Centers for Disease Control) (**Cadranul 37.11**). Aplicabilitatea lor principală este monitorizarea și supravegherea stării de sănătate a populatiei, mai degrabă decât asistența clinică de rutină. Clasificarea CDC (stadiile 0–3) include o combinație de rezultate de laborator (serologie HIV pozitivă), numărul de limfocite CD4 și prezența condițiilor clinice care definesc SIDA. În sistemul de clasificare OMS sunt cuprinși markeri imunologici și clinici în combinație cu un test de anticorpi anti-HIV pozitiv.

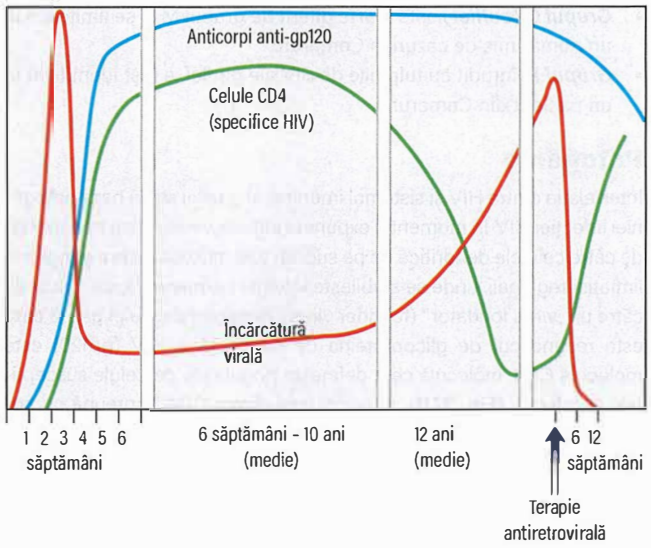


Fig. 37.12 Răspunsul imun la infecția HIV (seroconversia).

Infecția primară HIV: incubația, seroconversia și infecția acută HIV

Primoinfecția se referă la perioada de 6 luni de la contactarea HIV și se caracterizează printr-o replicare virală rapidă, ceea ce duce la un nivel crescut de particule HIV care circulă în plasmă și tractul genital și, prin urmare, printr-o infecțiozitate ridicată. Aceasta etapă este recunoscută ca o perioadă cheie pentru intervenția terapeutică, atât pentru reducerea efectelor nocive pe termen lung, cât și pentru reducerea transmiterii HIV.

Primele 2–4 săptămâni după infecție pot fi silențioase, atât din punct de vedere clinic, cât și serologic. În anumite cazuri, după 3–6 săptămâni de la expunere poate să apară o boală virală acută, care se auto-limitează, și care poate fi confundată cu mononucleoza infecțioasă. Simptomele pot include febră, artralgii, mialgii, letargie, limfadenopatie, odinofagie, ulcerații ale mucoasei și, ocazional, o erupție maculopapuloasă, rozată, tranzitorie. Simptomele neurologice sunt frecvente și se manifestă prin cefalee, fotofobie, mielopatie, neuropatie și, în cazuri rare, encefalopatie. Boala durează până la 3 săptămâni, iar recuperarea este de obicei completă.

Acesta etapă reprezintă un moment crucial pentru stabilirea diagnosticului de infecție HIV; cu toate acestea, HIV nu este de cele mai multe ori luat în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții care prezintă astfel de simptome virale nespecifice.

Modificările de laborator în faza incipientă a infecției includ limfopenie cu limfocite reactive atipice, vizibile pe frotiul sanguin, trombocitopenie și creșteri ale enzimelor hepatice. Limfocitele CD4 pot fi scăzute semnificativ, iar raportul CD4:CD8 poate fi inversat. Majoritatea persoanelor cu HIV dezvoltă anticorpi din primele 2–4 săptămâni de la infecție, detectabili prin teste serologice actuale care au o sensibilitate crescută. Cu toate acestea, anticorpii împotriva HIV pot fi absenți în etapele timpurii ale infecției, deși nivelul ARN viral plasmatic este crescut, iar proteina p24 poate fi detectată. Testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru ARN-HIV pot stabili diagnosticul cu 7 zile înaintea unui test de antigen p24 și cu 12 zile înaintea unui test de anticorpi HIV cu sensibilitate crescută. Dacă se suspectează o infecție HIV acută, dar testele standard de diagnostic sunt negative, se va repeta testarea după 7 zile și se va apela la recomandările unui expert.

Perioada de latență clinică

Rata de progresie clinica a infecției HIV netratate este variabilă. Majoritatea persoanelor cu infecție HIV sunt asimptomatice pentru o perioadă lungă, dar variabilă, de timp. Cu toate acestea, virusul continuă să se multiplice, iar persoana rămâne infecțioasă. Majoritatea persoanelor cu HIV prezintă o scădere treptată a numărului de CD4, pe o perioadă de aproximativ 10 ani, înainte de a progresa către boala simptomatică sau SIDA (Fig. 37.12). Alte persoane pot progresa mult mai rapid, având un nivel permanent crescut de ARN viral și o scădere rapidă a numărului de CD4. Alți pacienți pot menține un nivel normal de limfocite T CD4 pe parcursul mai multor ani, fiind denumiți „long-term non-progressors". Dintre aceștia, o sub-populație denumită „elite controllers" pot menține o viremie mai mică de 2.000 copii/mL sau chiar nedetectabilă, în absența terapiei antiretrovirale.

Vârsta înaintată este asociată cu o progresie mai rapidă a bolii. Genul și sarcina în sine nu par să influențeze rata de progresie, deși femeile pot avea uneori o evoluție mai gravă din diverse motive. Un subgrup de pacienți cu infecție asimptomatică pot prezenta limfadenopatie generalizată persistentă (LGP), definită ca limfadenopatie (>1 cm) în două sau mai multe zone extra-inghinale cu durata de peste 3 luni, în absența altor cauze decât infecția cu HIV. Ganglionii sunt de obicei simetrici, fermi, mobili și nedureroși. Se poate asocia și splenomegalie. La nivelul ganglionilor limfatici apare o hiperplazie a foliculilor și o proliferare a endoteliului capilar. Biopsia ganglionară nu este în general indicată. Prezența LGP nu pare să influențeze evoluția bolii, deși pe măsură ce boala progresează, adenopatia poate sa regreseze.

Infecția HIV simptomatică

Pe măsură ce infecția HIV progresează, încărcătura virală crește, numărul de limfocite CD4 scade și pacientul dezvoltă o serie de simptome. Tabloul clinic se datorează:

- efectului direct al HIV, determinând leziuni ale organelor vitale
- efectului imunosupresiei asociate HIV.

Efectele HIV asupra diferitelor organe si sisteme

Afecțiuni neurologice

Infecția sistemului nervos se produce în stadii incipiente, iar afectarea neurologică se accentuează odată cu progresia infecției HIV.

Cadranul 37.12 Manifestări cutaneo-mucoase în infecția HIV[a]

Tegumente
- Tegumente uscate
- Onicomicoză
- Dermatită seboreică
- Tinea: cruris, pedis
- Pitiriazis: versicolor, rosea
- Foliculită
- Acnee
- Molluscum contagiosum
- Condiloame
- Herpes zoster: multiple dermatoame
- Erupție papuloasă pruriginoasă
- Scabie
- Ihtioză
- Sarcom Kaposi

Mucoase
- Candidoză: orală, vulvo-vaginală
- Leucoplazie păroasă orală
- Ulcerații aftoase
- Herpes simplex: oral, genital
- Boală parodontală
- Condiloame: orale, genitale

[a]Vezi, de asemenea, pagina 676.

Manifestările includ ***demență asociată infecției HIV (ADC - AIDS dementia complex), polineuropatie senzitivă și meningita aseptică*** (vezi p. 871). Frecvența acestor afecțiuni a scăzut după introducerea terapiei ARV. Mecanismul patogenic apare prin eliberarea de produși neurotoxici de către HIV și, de asemenea, prin niveluri anormale ale citokinelor, secundare dereglării sistemului imun.

ADC poate avea grade de severitate variate, de la pierderi ușoare de memorie și dificultăți de concentrare, până la deficit cognitiv sever, tulburări de personalitate și lentoare psihomotorie. Schimbările de comportament sunt frecvente și pot apărea fenomene depresive sau psihotice. Din punct de vedere histologic, la nivelul măduvei spinării se poate observa prezența mielopatiei vacuolare. În cazurile severe, evaluarea neuroimagistică prin examen computer tomograf (CT) evidențiază atrofie cerebrală cu diferite grade de severitate. Modificările sugestive decelate prin rezonanță magnetică (RMI) sunt reprezentate de leziuni la nivelul substanței albe, hiperintense pe secvențele ponderate T2. Electroencefalograma (EEG) evidențiază modificări nespecifice, corespunzătoare encefalopatiei. Lichidul cefalorahidian este de obicei normal, deși poate exista o creștere a concentrației proteinelor. Pacienții cu afectare neurologică moderată pot avea o sensibilitate exagerată la alte simptome, cum ar fi febra, dereglări metabolice sau la medicația psihotropă, oricare dintre acestea putând să deterioreze marcat funcția cognitivă.

Polineuropatia senzitivă apare în stadiile avansate ale infecției HIV, predominant la nivelul membrelor inferioare, dar poate afecta și membrele superioare. În formele severe apare durere intensă, de obicei la nivelul picioarelor, ce tulbură somnul, mobilitatea și, în general, reduce calitatea vieții.

Neuropatia autonomă se poate manifesta prin hipotensiune posturală și diaree. Leziunile nervoase autonome se produc în intestinul subțire.

Medicamentele ARV care penetrează bariera hematoencefalică și ajung în sistemul nervos central (SNC) pot ameliora semnificativ funcția cognitivă a pacienților cu ADC și pot avea un rol neuroprotector.

Afecțiuni oculare

Patologia oculară poate sa apară în stadiile tardive ale infecției. Cea mai importantă afecțiune este retinita cauzată de infecția cu virus citomegalic (vezi p. 525), ce poate determina pierderea vederii. Infecția HIV per se poate cauza apariția unor pete retiniene, asemănătoare fibrelor de bumbac, care determină rareori afectarea funcției vizuale, dar care pot fi confundate cu retinita produsă de citomegalovirus. Uveita anterioară apare sub formă acută, de ochi roșu, și este secundară tratamentului cu rifabutină utilizată pentru infecțiile micobacteriene asociate HIV. Tratamentul topic local cu corticosteroizi este în general eficient, dar pentru a preveni recăderile se recomandă și ajustarea dozei de rifabutină. Infecția cu Pneumocystis, toxoplasmoza, sifilisul și limfomul pot determina manifestări retiniene, astfel încât afecțiunile oculare pot reprezenta o primă formă de manifestare a infecției HIV.

Manifestari cutaneo-mucoase

Tegumentul reprezintă o localizare frecventă pentru anumite afectiuni legate de infecția HIV (**Cadranul 37.12**), deoarece este afectată funcția celulelor dendritice și Langerhans, ambele fiind celule țintă ale virusului. Hipersensibilitatea de tip întârziat, un indicator bun al imunității mediate celular, este frecvent redusă sau absentă, chiar înainte de apariția semnelor clinice de imunodepresie. Pruritul este un simptom frecvent întâlnit în toate stadiile infecției HIV. Tegumentele sunt în general uscate, friabile, cu senzație de usturime, iar părul poate deveni subțire și uscat. De asemenea, poate apărea o erupție papuloasă, intens pruriginoasă, cu precădere la nivelul extremităților, în special la pacienții de origine africană. Foliculita eozinofilică se manifestă prin leziuni urticariene, frecvent localizate pe față, brațe și membre inferioare.

Apar frecvent reacții adverse la medicamente, erupții apărând mai ales după administrarea de produse ce conțin sulf (vezi **Fig. 22.31**). Ulcerațiile aftoase recurente, severe, cu vindecare lentă, pot afecta capacitatea pacientului de a se alimenta. Biopsia poate fi indicată pentru a se exclude alte cauze de ulcerații. Corticosteroizii administrați topic pot fi utili, iar pentru cazurile rezistente se poate administra thalidomidă. De asemenea, tegumentul poate fi frecvent afectat și în anumite infecții oportuniste (vezi p. 676).

Complicații hematologice

Acestea sunt frecvente în stadii mai avansate ale infecției HIV.

- ***Limfopenia*** progresează odată cu scăderea numărului de limfocite CD4.
- ***Anemia*** din infecția HIV este de obicei ușoară, normocromă, normocitară.
- ***Neutropenia*** este frecventă și, de obicei, ușoară.
- ***Trombocitopenia izolată*** poate apărea precoce în infecția HIV și poate fi singura manifestare a bolii pentru o perioadă de timp. Numărul de trombocite este de obicei moderat scăzut, dar poate scădea dramatic până la 10–20 × 10^9/L, producând sângerări spontane și echimoze. Anticorpii circulanți antitrombocitari determină distrugere periferică. Numărul megacariocitelor este crescut în măduva osoasă, dar funcția lor este alterată. Terapia ARV eficientă produce frecvent creșterea numărului de trombocite. Pacienții trombocitopenici supuși unor intervenții dentare, medicale, chirurgicale pot avea nevoie de tratament cu imunoglobuline umane, ce determină o creștere tranzitorie a numărului de trombocite sau de transfuzie de masă trombocitară. Terapia cu corticosterozi ar trebui evitată.
- ***Pancitopenia*** este cauzată de infecții oportuniste subiacente, în special *M. avium-intracellulare* (MAI) şi infecția diseminată cu virus citomegalic sau de neoplazii (limfoame).
- Alte complicații pot fi determinate de medicamentele cu efect medulotoxic, reprezentate de lamivudină (anemie, neutropenie), ganciclovir (neutropenie), chimioterapie sistemică (pancitopenie) și cotrimoxazol (agranulocitoză).

Afecțiuni gastrointestinale

Scăderea ponderală și scaunele diareice sunt simptome frecvente la pacienții cu infecție HIV avansată, netratată (vezi **Cadranul 32.36**). Caşexia (sindromul de „wasting" asociat infecției HIV) este caracteristică stadiilor tardive ale infecției HIV și apare frecvent ca efect al anorexiei, deși inițial a fost atribuită efectului direct a HIV asupra metabolismului. Există o ușoară creștere a consumului de energie în toate stadiile infecției HIV, dar

greutatea și masa musculară rămân de obicei normale pe durata perioadelor de latență clinică, atunci când pacientul se alimentează normal.

Enteropatia HIV cu diverse grade de atrofie a vilozităților intestinale a fost descrisă în asociere cu diareea cronică, atunci când nu s-a identificat niciun alt agent patogen. La pacienții cu infecție HIV în stadiu avansat a fost descrisă hipoclorhidria, ce poate avea consecințe asupra gradului de absorbție al medicamentelor și asupra dezvoltării excesive a bacteriilor la nivel intestinal. În timpul contactului sexual pe cale anală, celulele de la nivelul țesutului limfoid rectal sunt o țintă pentru HIV și pot deveni un rezervor de răspândire a infecției în întreg organismul.

Complicații renale

Nefropatia asociată infecției HIV (HIVAN; vezi p. 1356), deși rară, poate determina insuficiență renală severă, mai ales în stadiile avansate. Este cel mai frecvent întâlnită la bărbații de rasă neagră și poate fi exacerbată prin folosirea heroinei. Se produce o formă de glomeruloscleroză focală segmentară asociată cu tubulopatie prin infectarea directă a celulelor tubulare. Evoluția este progresivă, putând determina apariția în timp a insuficienței renale severe, cu necesar de terapie de substituție renală, respectiv transplant renal.

Altă afecțiune renală întâlnită la pacienții cu HIV este reprezentată de: ***boală renală prin complexe imune asociată infecției HIV (HIV-ICK,*** HIV-immune complex kidney disease), care se poate prezenta sub diverse forme de glomerulopatii, precum: ***nefropatie cu IgA și microangiopatia trombotică (TMA).***

În tratamentul infecției HIV se folosesc numeroase ***medicamente nefrotoxice***, ca de exemplu: foscarnet, amfotericina B, pentamidina și sulfadiazina. Tenofovirul este asociat cu sindromul Fanconi (vezi p. 337).

Complicații respiratorii

Plămânii și căile aeriene superioare servesc ca și barieră mecanică împotriva microorganismelor transmise pe cale aerogenă, iar afectarea acestora va scădea eficiența protecției, ceea ce va determina creșterea numărului de infecții de tract respirator superior și inferior. Funcția mucoasei sinusale este, de asemenea, afectată în infecția HIV, ca urmare aceasta poate fi frecvent sediul unei inflamații cronice. Tratamentul topic cu antibiotice și steroizi este eficient, dar, în unele cazuri, poate fi necesară intervenția chirurgicală. Un proces asemănător poate fi observat și la nivelul urechii medii, conducând la otită medie cronică.

Pneumopatia interstițială limfoidă (LIP) a fost descrisă frecvent la copiii cu infecție HIV, însă este rar întâlnită la adulți. La nivelul țesutului alveolar apare un infiltrat ce conține limfocite, plasmocite și limfoblaști. Virusul Epstein-Barr poate fi de asemenea decelat. Din punct de vedere clinic, pacientul prezintă dispnee și tuse seacă, simptomatologia putând fi confundată cu infecția cu Pneumocystis (vezi p. 1443). Radiografia pulmonară poate decela modificări reticulo-nodulare. În unele cazuri, corticoterapia poate produce ameliorări clinice și histologice.

Complicații endocrine

Au fost descrise numeroase tulburări endocrine la pacienții cu infecție HIV, cum ar fi reducerea nivelului de testosteron și funcționarea anormală a glandelor suprarenale. Importanța clinică a afectării endocrine apare în stadiile avansate ale bolii, când infecția intercurentă asociată cu funcția anormală a acestor glande poate precipita insuficiență suprarenaliană cu necesar de administrare de gluco- sau mineralocorticoizi. În funcționarea anormală a glandelor suprarenale poate fi implicat și virusul citomegalic.

Complicații cardiace

Studii recente au arătat că pacienții cu infecție HIV au un risc de două ori mai mare de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare comparativ cu populația generală. Dislipidemia a fost asociată cu terapia ARV, dar s-a evidențiat că nivelul lipoproteinelor cu densitate mare (high-density lipoprotein, HDL) la pacienții cu infecție HIV netratată este mai mic față de cel al persoanelor neinfectate din lotul control. În studiul internațional (SMART) s-a observat ca ischemia cardiacă a fost mai frecventă la pacienții care au primit terapie ARV intermitentă, comparativ cu pacienții care n-au întrerupt tratamentul și, ca atare, au avut încărcătură virală constant nedetectabilă. Infecția HIV poate cauza, de asemenea, cardiomiopatie, care poate duce la insuficiență cardiacă congestivă, deși, în era terapiei ARV, pacienții prezintă mai frecvent boală coronariană ischemică. Miocardita necrotică și limfocitară au fost, de asemenea, descrise în infecția HIV. În cazurile în care diagnosticul este imprecis, se poate realiza biopsie endomiocardică pentru a se exclude alte cauze tratabile de miocardită.

Cadranul 37.13 Microorganisme patogene majore asociate infecției HIV

Protozoare
- *Toxoplasma gondii*
- *Cryptosporidium parvum*
- *Microsporidia* spp.
- *Leishmania donovani*
- *Isospora belli*

Virusuri
- Virus citomegalic
- Herpes simplex
- Virus varicelo-zosterian
- Virus papilloma
- Human herpes virus-8
- Poliomavirus JC

Fungi
- *Pneumocystis jirovecii*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Candida* spp.
- Dermatofiți (*Trichophyton*)
- *Aspergillus fumigatus*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*

Bacterii
- *Salmonella* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *M. avium-intracellulare*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Rhodococcus equii*
- *Bartonella quintana*
- *Nocardia*

Afecțiuni asociate cu imunodeficiența HIV

Imunodeficiența (vezi p. 59) favorizează apariția infecțiilor oportuniste (**Cadranul 37.13**; și de asemenea și **Cadranul 37.21**). Acestea sunt afecțiuni cauzate de microorganisme care de obicei nu sunt considerate patogene, de agenți etiologici cunoscuți, dar care determină manifestări clinice neobișnuite, cât și de tumori ce pot avea ca etiologie virusuri oncogene. Susceptibilitatea crește odată cu scăderea imunității celulare, iar numărul de limfocite CD4 este folosit ca marker pentru a stabili riscul de apariție al infecțiilor oportuniste. Pacienții cu un număr de limfocite CD4 peste 200 celule/mm^3, au un risc mai scăzut de a dezvolta ***afecțiuni definitorii pentru SIDA*** (vezi **Cadranul 37.10**), dar odată cu scăderea numărului sub această valoare, se poate realiza o ierarhizare a riscului de a dobândi infecții specifice. Mecanismele ce cresc susceptibilitatea la infecție sunt reprezentate de:

- funcția deficitară a limfocitelor T împotriva protozoarelor, fungilor și a virusurilor
- alterarea funcției macrofagelor care acționează împotriva bacteriilor intracelulare, cum ar fi *Mycobacterium* și *Salmonella*
- imunitate deficitară mediată prin limfocite B împotriva bacteriilor capsulate, ca de exemplu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus.*

Majoritatea microorganismelor ce produc infecțiile oportuniste sunt ubicuitare în mediul înconjurător sau pacienții sunt deja purtători ai acestora.

La un pacient imunodeprimat, diagnosticul poate fi dificil prin lipsa semnelor caracteristice, având în vedere faptul că răspunsul inflamator este alterat. Unele exemple pot fi: absența semnelor de redoare de ceafă în meningita criptococică sau minime modificări clinice în stadiile incipiente ale pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii.* De asemenea, pot coexista mai multe microorganisme patogene. Testele serologice indirecte au frecvent sensibilitate și specificitate redusă și sunt nesigure. Probele biologice trebuie sa fie recoltate din zonele corespunzătoare infecției și necesită efectuarea de culturi pentru a se obține un diagnostic concludent.

Pentru fiecare pacient, consecințele clinice ale afectării sistemului imun prin HIV depind de cel puțin trei factori:

- ***Expunerea pacientului la microorganisme de-a lungul vieții.*** Numeroase episoade clinice reprezintă reactivarea unei infecții dobândite anterior, care a fost latentă până la momentul respectiv. Factorii geografici determină tipul de floră microbiană al fiecărui individ. Manifestările clinice sunt produse în special de către microorganismele al căror control se realizează prin imunitatea mediată celular.
- ***Efectul patogen al microorganismelor cu care pacientul a venit în contact.*** Agenții patogeni cu grad ridicat de virulență, ca de exemplu *Mycobacterium tuberculosis, Candida* și virusurile herpetice determină manifestări clinice relevante și la pacienții cu imunodepresie ușoară, de aceea pot fi diagnosticate în stadiile incipiente ale infecției HIV. Microorganismele mai puțin virulente produc infecții în stadiile tardive ale bolii, atunci când pacientul dezvoltă imunosupresie severă.
- ***Gradul de imunodepresie a gazdei.*** Când pacienții au imunodepresie severă (numărul de limfocite CD4 <100/mm^3), pot să se dezvolte infecții diseminate cu agenți patogeni cu virulență scăzută, cum ar fi MAI și *Cryptosporidium*. Aceste infecții sunt foarte rezistente la tratament, în principal deoarece sistemul imun responsabil de eliminarea lor nu funcționează corespunzător. Pentru acest tip de infecții este indicat să se administreze tratament profilactic.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU INFECȚIE HIV

Testarea HIV

Testarea HIV se poate efectua în diferite situații (vezi p. 1449), iar infecția este diagnosticată fie prin detecția anticorpilor specifici anti-HIV, fie prin identificarea directă a materialului viral. Testele moderne, de „generația a 4-a", care identifică simultan anticorpii anti-HIV și antigenul p24, reprezintă în prezent standardul de îngrijiri în numeroase țări.

Detecția anticorpilor anti-HIV

Acest test este cel mai frecvent utilizat ca marker al infecției HIV. Testele de rutină utilizate pentru screening sunt bazate pe tehnicile ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) care pot fi confirmate prin teste Western blot. Anticorpii anti-HIV pot fi detectați după o perioadă de 3 luni (în medie 6 săptămâni) de la momentul infecției (latență serologică sau perioada de „fereastră serologică"). Acești anticorpi nu au rol protector și persistă toată viața. La fel ca toți anticorpii de tip IgG, anticorpii anti-HIV traversează placenta. De aceea, toți nou-născuții din mame HIV-pozitive vor avea la naștere acești anticorpi. Având în vedere această situație, anticorpii anti-HIV nu reprezintă un marker de infecție activă neonatală, iar la nou-născuții neinfectați HIV, titrul lor va scădea treptat până la dispariție în primele 18 luni de viață.

Pentru a identifica infecția dobândită recent, se poate folosi un algoritm de testare serologică pentru seroconversia recentă HIV (STARHS). Un test ELISA cu sensibilitate ridicată, ce poate detecta anticorpii anti-HIV în sânge la 6–8 săptămâni de la infecție este folosit pentru a testa pacienții cu test pozitiv din salivă, în paralel cu un test mai puțin sensibil care detectează anticorpii anti-HIV cu apariție tardivă, până la 130 de zile. Rezultatul pozitiv la testul cu sensibilitate ridicată asociat cu rezultatul negativ al testului mai puțin sensibil este sugestiv pentru o infecție recentă, în timp ce rezultatul pozitiv al ambelor teste sugerează o infecție mai veche de 130 de zile. Aceste metode de testare sunt utilizate pentru anchetă epidemiologică și pentru monitorizare.

Detecția antigenului viral p24

Antigenul p24 (p24ag) este o proteină localizată la nivelul capsidei virale a HIV și poate fi detectată în sânge la scurt timp după infecție, dar care dispare, de obicei, la 8–10 săptămâni de la expunere (vezi Fig. 37.12). Acesta poate fi un marker util la pacienții expuși recent la HIV, dar care nu au dezvoltat încă anticorpi. Anticorpii anti-p24 (anti-p24) pot fi detectați din primele săptămâni de infecție și pe durată perioadei asimptomatice. Titrul lor scade odată cu progresia infecției.

Teste de detecție a genomului

Există teste bazate pe detectarea acidului nucleic care amplifică și identifică părți componente ale genomului HIV. Aceste teste sunt utilizate pentru a stabili diagnosticul de infecție HIV la copiii născuți din mame HIV pozitive sau în situația în care testele serologice au fost neconcludente, cum ar fi infecția recentă, când anticorpii nu sunt încă decelabili sau pentru subtiparea variantelor virale în scopuri medico-legale. (Vezi discuția referitoare la monitorizarea încărcăturii virale p. 1434.)

Izolarea virusului în culturi

Aceasta este o tehnică specializată, disponibilă în unele laboratoare ca modalitate de diagnostic și ca metodă de cercetare.

Cadranul 37.14 Investigațiile de bază pentru un pacient nou diagnosticat cu infecție HIV asimptomatică

Istoricul pacientului, inclusiv starea de sănătate sexuală, psihică și de reproducere
- Cunoștințe și convingeri referitoare la HIV, inclusiv tratament și transmitere
- Istoric complet al drogurilor consumate, inclusiv cele recreaționale
- Istoric de vaccinare
- Circumstanțe sociale, inclusiv tip de relații, grupuri suport, dezvăluirea diagnosticului
- Examen clinic general, inclusiv greutate, înălțime, indice de masă corporală, tensiune arterială și circumferința abdominală

Hematologice
- Hemogramă completa, formulă leucocitară

Biochimie
- Funcția hepatică și renală, inclusiv rata de filtrare glomerulară (eGFR)
- Profil lipidic, colesterol total, HDL-colesterol
- Glicemia
- Profilul osos
- Examen de urină
- Test rapid (dipstick) pentru sânge, proteine, glucoză în urina
- Raport proteine/creatinina

Imunologie
- Subseturi de limfocite (repetate la 1–3 luni pentru confirmare nivelului baseline)
- Antigenului leucocitar uman (HLA)-B*5701

Virusologie
- Anticorpii anti-HIV (pentru confirmare)
- Încărcătura virală HIV
- Determinarea genotipului și subtipului HIV
- Ac anti VHA
- Ag HBs și profilul serologic complet pentru hepatita B
- Anticorpii anti-VHC (urmați de testarea ARN VHC dacă testul pentru anticorpi este pozitiv)

Microbiologie
- Serologie Toxoplasma gondii
- Serologie sifilis
- Statusul de infecție cu *M. tuberculosis*
- Screening pentru alte infecții cu transmitere sexuală

Altele
- Citologie cervicală
- Radiografie pulmonară
- Evaluarea riscului de afecțiune cardiovasculară la 10 ani
- Evaluarea riscului de fractură

Evaluarea inițială

Persoanele diagnosticate cu infecție HIV în diferite centre trebuie sa fie transferate rapid către un serviciu de îngrijire specializat. Toți pacienții nou diagnosticați cu infecție HIV ar trebui să fie evaluați de către un medic specialist în termen de două săptămâni de la diagnostic sau chiar mai rapid, dacă este simptomatic sau dacă prezintă alte afecțiuni acute. În toate cazurile nou diagnosticate trebuie să se realizeze o anamneză completă și o evaluare clinică și de laborator pentru a se stabili stadiul infecției, prezența comorbidităților și a coinfecțiilor și pentru a se putea evalua starea de sănătate fizică, mentală și sexuală a pacientului. Evaluarea inițială ar trebui, de asemenea, să includă informații cu privire la statusul socio-economic al pacientului, detalii despre relațiile și familia pacientului, suportul social, precum și date despre consumul de droguri și date de contact ale partenerilor. În cazul în care se testează copii, trebuie solicitat consult specializat. Investigațiile de bază depind de fiecare clinică în parte, dar cele ce se realizează în Marea Britanie pentru un pacient asimptomatic sunt prezentate în **Cadranul 37.14**.

Determinarea genotipului viral

Analiza genotipului viral este recomandată pentru toți pacienții nou diagnosticați cu infecție HIV. HIV prezintă variații genotipice; există variații între subtipurile virale, dar și mutații bine definite, asociate cu rezistență la tratamentul ARV. Se pot identifica și cazuri noi de infecție HIV cu tulpini rezistente la tratament. Cea mai adecvată probă este cea recoltată cât mai aproape de momentul diagnosticului, iar rezultatele sunt folosite pentru a ghida terapia ARV.

Monitorizare

Pacienții sunt monitorizați periodic, în funcție de statusul clinic, virusologic și de tratamentul ARV.

Pacienții cu infecție HIV care au ales să nu inițieze terapia ARV sunt monitorizați de 2–4 ori pe an sau chiar la intervale mai mari pentru cei cu un număr de limfocite CD4 crescut, pentru a se evalua rata de progresie a infecției și a discuta opțiunile de tratament.

Pentru pacienții care inițiază terapia ARV și pentru cei aflați deja sub tratament eficient, modul de monitorizare este descris la pagina 1438.

Monitorizare imunologică

Se monitorizează numărul absolut (și proporțiile relative) al ***limfocitelor CD4***. Odată cu progresia infecției HIV, scade atât numărul absolut al limfocitelor CD4, cât și procentul lor din totalitatea limfocitelor. Pacienții cu un număr de limfocite sub 200/mm^3 au un risc crescut de a dezvolta afecțiuni specifice HIV. Scăderea rapidă a numărului de limfocite CD4 și un număr de CD4 sub 350/mm^3 reprezintă o indicație de inițiere imediată a terapiei ARV. Există și alți factori, independent de infecția HIV, care pot influența numărul de celule CD4 (ex. fumatul, exercițiile fizice, infecții intercurente și variații diurne). După ce pacientul devine stabil din punct de vedere virusologic și are un număr de limfocite CD4 peste 350/mm^3 sub terapie ARV, monitorizarea CD4 se efectuează aproximativ o dată pe an. Pentru cei ce nu se află sub tratament ARV, evaluarea imunității celulare se face la un interval de 4–6 luni, cu excepția situațiilor în care valoarea limfocitelor CD4 se apropie de un nivel critic, caz în care monitorizarea se va efectua mai des.

Monitorizare virusologică

Evaluarea încărcăturii virale ***HIV (ARN-HIV)*** are valoare atât din punct de vedere terapeutic, cât și pentru prognostic. HIV se replică cu o rată crescută pe tot parcursul infecției, zilnic producându-se miliarde de noi particule virale. Clearance-ul viral este relativ constant, de aceea nivelul viremiei reflectă rata replicării virale.

În practica actuală se folosesc trei ***tehnici pentru detectarea ARN HIV:***

- catene ramificate de ADN – branched-chain DNA (bDNA)
- reacția de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază (RT-PCR)
- amplificarea bazată pe secvențe de acid nucleic (NASBA).

Rezultatele sunt exprimate în copii de ARN viral/mL plasmă sau pot fi convertite la o scală logaritmică. Există o bună corelație între teste. Cel mai sensibil test este capabil să detecteze până la 20 copii de ARN viral/ml. Creșteri tranzitorii ale încărcăturii virale HIV pot apărea după imunizări (ex. pentru gripă și pneumococ) sau în timpul episoadelor acute de infecții intercurente (ex. tuberculoză), de aceea evaluarea încărcăturii virale nu trebuie efectuată la mai puțin de o lună de la aceste evenimente.

După aproximativ 6 luni de la seroconversia HIV, se stabilește un punct de referință viral (viral setpoint) pentru fiecare individ existând o corelație între nivelurile de ARN viral și prognosticul pe termen lung, independent de numărul de limfocite CD4. Pacienții cu o încărcătură virală mai mare de 100.000 copii/mL au un risc de 10 ori mai mare de progresie către SIDA în următorii 5 ani față de cei cu încărcătură virală constant sub 10.000 copii/mL.

ARN-HIV este markerul standard pentru evaluarea eficacității tratamentului antiretroviral (vezi în continuare). Durata și magnitudinea supresiei virale pot fi considerați indicatori ai evoluției clinice. Scopul terapiei este să asigure supresia virală pe termen lung, iar o creștere a încărcăturii virale la un pacient aderent la tratament indică un eșec terapeutic.

Evaluarea inițială este urmată de monitorizări repetate la 4–6 luni. Încărcătura virală începe să scadă la 4 săptămâni după inițierea terapiei ARV sau după modificarea schemei terapeutice, ajungând la o scădere maximă în săptămânile 10–12, când se repetă testarea pentru încărcătura virală (vezi **Fig. 37.12**).

Monitorizarea altor aspecte ale stării de sănătate la pacientul cu infecție HIV

Evaluarea regulată este necesară pentru a monitoriza: afecțiunile medicale intercurente, schemele terapeutice, vaccinările, folosirea drogurilor recreaționale, istoricul activității sexuale, decizii cu privire la reproducere, citologia cervicală, situația socială, servicii de suport, loc de munca, locuință. Depresia și anxietatea sunt frecvente la pacienții cu infecție HIV și pot avea un impact nefavorabil asupra calității vieții și, de asemenea, asupra aderenței la tratament. Din acest motiv, starea de spirit și funcția cognitivă ar trebui evaluate de rutină. Pentru pacient, dar și pentru familie, poate fi necesară și consilierea psihologică.

Se recomandă controale regulate pentru evaluarea stării de sănătate sexuală și de reproducere, însoțite de sfaturi de reducere a riscului de transmitere a HIV. Este necesară furnizarea de informații pentru a permite pacienților să facă alegeri potrivite cu privire la o eventuală sarcină. Se vor lua în considerare implicațiile pentru partenerii sexuali și pentru familie și, dacă este necesar, se va propune testarea acestora.

Este obligatorie monitorizarea regulată a greutății, a indicelui de masa corporală, a markerilor metabolici și osoși, a tensiunii arteriale și a riscului cardiovascular. Sfaturi despre dietă și evaluarea acesteia trebuie să fie de asemenea accesibile. Este importantă promovarea sănătății în general prin avertizarea asupra efectelor nocive ale fumatului, consumului de alcool, dietei dezechilibrate, folosirii drogurilor, având în vedere riscul crescut de afecțiuni cardiovasculare și comorbidități metabolice asociate infecției HIV și secundare tratamentului ARV.

Lecturi suplimentare

Angus B, Brook G, Awosusi F et al. *BHIVA Guidelines for the Routine Investigation and Monitoring of Adult HIV-1-positive Individuals 2016 (2019 Interim Update).* London: British HIV Association; 2019.
Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic

Cadranul 37.15 Tratamentul pacienților cu infecție HIV

Probleme potențiale
- Reacțiile adverse la tratament
- Interacțiuni medicamentoase
- Cancere sau complicații ale acestora
- Fenomenul de reconstituție imună
- Infecții la o gazdă imunodeprimată
- Infecții oportuniste acute
- Afecțiuni cerebrale organice sau funcționale
- Afecțiuni fără legătură directă cu HIV

Istoricul medical complet
- Antiretrovirale, droguri recreaționale, profilaxii, călătorii, patologie legată de infecția HIV în antecedente, surse potențiale de agenți infecțioși (igienă alimentară, animale, contact cu infecții acute, contact cu tuberculoză, infecții cu transmitere sexuală)
- Confidențialitate; întrebați pacientul cine îi cunoaște statusul de infectat HIV

Examen fizic complet
- Semne de reacții adverse la medicamente: erupții tegumentare, ulcerații orale
- Semne de sepsis diseminat
- Semne clinice de imunosupresie, ex. candidoză orală, leucoplazie păroasă orală
- Semne neurologice de focar sau meningism
- Semne de alterare a statusului mental – organic sau funcțional
- Examinare:
  - regiunea genitală, ex. herpes simplex, sifilis, gonoree
  - fund de ochi, ex. retinita cu citomegalovirus
  - cavitatea bucală
- Sistem ganglionar

Investigații imediate[a]
- Hemogramă și formulă leucocitară
- Funcția hepatică și renală
- Glicemia
- Gazometrie, inclusiv echilibrul acido-bazic
- Hemoculturi, inclusiv pentru culturi micobacteriene
- Examinare microscopică și culturi din: scaun, spută, urină, lichid cefalorahidian
- Screening pentru malarie la călătorii ce vin din zone endemice
- Teste serologice pentru determinarea antigenului capsular al *Cryptococcus*, pentru determinarea infecției cu *Toxoplasma*
- Radiografie pulmonară
- CT/IRM cerebral dacă există semne neurologice de focar și întotdeauna înainte de puncție lombară

[a]Evaluarea formulei leucocitare și a încărcăturii virale HIV poate furniza rezultate eroante în cursul unor afecțiuni acute intercurente.

disease. *Lancet* 2013; 382:1525–1533.
Justice A, Falutz J. Aging and HIV: an evolving understanding. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9:291.
May MT, Gompels M, Delpech V et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy: UK cohort study. *AIDS* 2014; 28:1193–1202.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU INFECȚIE HIV

Tratamentul ARV eficient a dus la îmbunătățirea evoluției clinice a pacienților cu infecție HIV, cu creșterea speranței de viață la un nivel apropiat de cel din populația generala, reducând morbiditatea și transmisibilitatea bolii. Strategiile curente de abordare au ca țintă creșterea calității vieții printr-o terapie care să asigure supresia virală pe termen lung, luând în considerare prevenția și tratamentul comorbidităților asociate infecției HIV (**Cadranul 37.15**).

Speranța de viață a pacienților cu infectie HIV se apropie de cea a populației generale dacă aceștia sunt aderenți la tratamentul ARV și dacă tratamentul este eficient și bine tolerat. Cu toate acestea, pentru infecția HIV nu s-a descoperit încă un tratament curativ, iar pacienții trăiesc cu o afecțiune cronică, cu potențial infecțios și cu apariția uneori a unor condiții imprevizibile. Limitele eficacității terapiei ARV sunt: inabilitatea medicației existente de a elimina virusul din spațiile intracelulare, apariția de reacții adverse, necesitatea aderenței la tratament, interacțiunile medicamentoase complexe și selecția de tulpini virale rezistente la tratament. Deși produce supresie virală completă, terapia ARV nu duce la vindecare, iar infecția tratată se poate asocia cu diferite complicații și comorbidități, inclusiv cardiovasculare, anumite tipuri de cancere și alterări ale statusului mental. Testele de măsurare a calității vieții au rezultate mai slabe la pacienții cu infecție HIV față de populația generală.

Terapia antiretroviralã

Terapia antiretrovirală (ARV) pentru infecția HIV (Cadranul 37.16) continuă să evolueze și să se dezvolte. Apariția de medicamente cu eficacitate crescută, toxicitate redusă, formule farmaceutice tot mai convenabile, posibilitatea de a utiliza împreună compuși cu mecanisme de acțiune diferite, precum și o mai bună înțelegere a mecanismelor de rezistență la tratament au îmbunătățit considerabil evoluția clinică și virusologică a infecției HIV. Pe de altă parte, creșterea numărului de componente disponibile și riscul mare de interacțiuni medicamentoase au condus la creșterea complexității tratamentului, iar o evoluție favorabilă a pacienților este în strânsă legătură cu expertiza medicului și cu numărul de pacienți îngrijiți. De asemenea, numărul tot mai mare de substanțe devenite generice și scăderea în consecință a costurilor la unele medicamente a făcut ca autoritățile să se concentreze tot mai mult pe raportul cost-eficacitate pentru a justifica utilizarea noilor agenți terapeutici. Ghiduri de tratament actualizate periodic sunt publicate în Marea Britanie de către Asociația Britanică HIV (BHIVA, British HIV Association) și în Satele Unite ale Americii de către Departamentul pentru Sănătate și Servicii Umane (DHHS, Department of Health and Human Services). Cele mai noi versiuni pot fi găsite pe site-urile acestor organizații (vezi bibliografia suplimentară), iar variantele actualizate trebuie utilizate în toate situațiile.

Principiile cheie ale prescrierii medicației antiretrovirale sunt prezentate în **Cadranul 37.17**.

Când trebuie inițiată terapia antiretrovirală

Terapia antiretrovirală (ARV) trebuie oferită tuturor pacienților cu infecție HIV, indiferent de numărul de limfocite CD4 și trebuie inițiată când pacientul este pregătit, uneori chiar din momentul diagnosticării. Renunțarea la indicațiile din ghidurile vechi, care recomandau inițierea terapiei ARV în funcție de numărul de limfocite CD4, s-a bazat pe date din studii clinice care au demonstrat beneficiul ARV în scăderea morbidității și a mortalității, chiar și atunci când numărul CD4 este peste 500, la care se adaugă și impactul terapiei eficiente în reducerea transmiterii virusului.

- La pacienții care au o afecțiune definitorie pentru SIDA sau o infecție oportunistă, ARV trebuie inițiat în termen de două săptămâni de la momentul începerii tratamentului pentru afecțiunile intercurente.
- La pacienții cu primoinfecție HIV, tratamentul ARV trebuie inițiat imediat.

Explicații asupra faptului că tratamentul ARV reduce infecțiozitatea trebuie acordate fiecărui pacient diagnosticat cu HIV. Implicarea lor deplină în luarea deciziilor terapeutice este esențială pentru succesul terapeutic. Există mai multe ghiduri și modele pentru tratament (ex. ghidurile de la BHIVA și DHHS, recomandările de la IAS (Societatea Internațională pentru SIDA). La baza deciziilor terapeutice stau diverși parametri de laborator precum încărcătura virală, genotipul, numărul de celule CD4, comorbiditățile și medicația curentă, precum și circumstanțele individuale. În situația în care pacientul este eligibil pentru terapie dar alege să nu o inițieze, se recomandă o monitorizare intensivă, atât clinică, cât și de laborator.

Cadranul 37.16 Medicamente antiretrovirale (ARV) utilizate în practica clinică

Clasa	Medicamente	ObservatiiObservații
Inhibitori de revers-transcriptază nucleoz-idici/nucleotidici (INRT)	Tenofovir, Abacavir, Lamivudină, Emtricitabină	Tenofovir se poate asocia cu disfuncție renală Abacavir se poate asocia cu reacții de hipersensibilitate la indivizii cu risc (HLA-B*5701) Abacavir și Lamivudina ar trebui utilizate doar când viremia la inițierea terapiei este <100.000 copii/mL Combinația Tenofovir și Emtricitabină este regimul de primă linie preferat în majoritatea regiunilor
Inhibitori non- nucleozidici de revers-transcriptază (INNRT)	Efavirenz, Nevirapină[a], Etravirină, Rilpivirină	Efavirenz poate determina toxicitate SNC (limitată în timp) Nevirapina poate determina hepatotoxicitate severă la pacienții cu CD4 crescut (>250 celule/mm^3 la femei sau >400 celule/mm^3 la bărbați) Rilpivirina ar trebui folosită doar când viremia la inițierea terapiei <100.000 copii/mL Etravirina se administrează de 2 ori pe zi și se folosește ca regim de a 2-a linie
Inhibitori de integrază (INSTI)	Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir	Inhibitorii de integrază sunt în general bine tolerați și au mai puține efecte secundare decât alte clase. Raltegravir se administrează de 2 ori pe zi. Efectul Elvitegravir trebuie boostat potențat cu Cobicistat.
Inhibitori de protează (IP)	Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir (Ritonavir)	Majoritatea inhibitorilor de protează sunt metabolizați prin intermediul citocromului P450 3A; Ritonavir se administrează de obicei în doze mici (100–200 mg/zi) pentru a inhiba P450 și a potența efectul inhibitoriilor de protează co-administrați. Majoritatea inhibitorilor de protează se asociază cu hiperlipidemie și alte anomalii metabolice precum rezistența la insulină Expunerea prelungită la inhibitori de protează s-a asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare
Inhibitori CCR5	Maraviroc	Maraviroc este eficient doar la pacienții care nu au virioni ce utilizează pentru pătrunderea în celula co-receptor CXCR4. Astfel, este necesară o evaluare specializată asupra tropismului viral. Spre deosebire de alte ARV-uri, Maraviroc se leagă mai degrabă de celula gazdă și nu de ținta virală.
Inhibitori de fuziune	Enfuvirtide	Enfuvirtide se administrează subcutanat de două ori pe zi, are un cost crescut; în general se utilizează la pacienții care nu mai au alte opțiuni terapeutice.

[a]Alte medicamente precum Zidovudină, Stavudină și Nevirapină sunt folosite în general în țările cu nivel de trai scăzut din considerente economice. Acestea nu se recomandă ca și agenți de primă linie în țările cu nivel de trai ridicat din cauza efectelor adverse potențial toxice. HLA, antigen uman leucocitar, VL, încărcătura virală. *(Modificat din Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection.* Lancet *2010; 376:49–62.)*

Cadranul 37.17 Prescrierea medicamentelor ARV: recomandări practice

Caracteristicile ARV	Considerente practice
Aderența pe termen lung este cheia succesului	Deciziile de inițiere a tratamentului trebuie luate în parteneriat cu pacientul. Verificați orice factor care ar putea să-i compromită aderența. Asigurați-vă că regimul ales se potrivește stilului de viață al pacientului. Verificați că pacientul este documentat asupra necesității aderenței stricte la tratament. Verificați accesul la condiții adecvate de depozitare a medicamentelor.
Nu trebuie sistate brusc	Asigurați-vă că există mecanisme de asigurare a aprovizionării cu medicamente (ex. programări regulate la clinică, prescrieri repetate, livrarea la domiciliu). Aveți grijă la părăsirile inopinate de domiciliul (ex. vacanțe, internări în spital, detenție, imigrație). Dacă există o indicație urgentă de sistare a terapiei, trebuie consultat un medic specialist sau un farmacist.
Efectul poate fi compromis prin introducerea altor medicamente, inclusiv alte ARV-uri	Agenții antivirali cu acțiune directă (DAAs, Direct-Acting Antivirals) pentru hepatita C trebuie administrați cu avizul unui expert Inductorii enzimatici (ex. rifampicină, rifabutină, warfarină și nevirapină) reduc nivelurile anumitor ARV-uri. Nivelul de metadonă poate fi redus de către efavirenz Unele ARV-uri blochează metabolismul altor agenți care pot atinge niveluri toxice (ex. steroizi, statine) Înaintea asocierii altor medicamente se verifică întotdeauna potențialele interacțiuni medicamentoase Terapeutic drug monitoring (TDM) – monitorizarea nivelurilor terapeutice de medicament poate fi necesară
Pot interacționa negativ cu anumite produse din plante, substanțe cu efect recreațional	Remediile naturiste care stimulează citocromul P450 (ex. remediile chinezești, sunătoarea) reduc concentrațiile anumitor medicamente ARV Verificați potențialele interacțiuni înaintea adăugării agenților suplimentari pe site-ul: www.hiv-druginteractions.org Monitorizarea terapiei (TDM) poate fi uneori necesară
Pot genera toxicități adiționale în combinație cu alte medicații	De exemplu, nivelul de corticosteroizi (pe cale inhalatorie sau sistemică) pot fi crescute, statinele pot crește toxicitatea musculară, poate apărea hepatotoxicitate crescută în combinație cu medicația antituberculoasă, mielosupresie importantă în combinație cu chimioterapia sau cu doze crescute de Co-trimoxazol.
Pot determina efecte adverse ce pot fi confundate cu alte patologii	De exemplu, eczemele, febra, greața sau diareea pot fi cauzate de afecțiuni intercurente sau de terapia ARV
Pot exacerba anumite comorbidități	Exemplele includ disfuncția hepatică secundară infecției cu virus B sau C, risc cardiovascular, osteoporoză

Cadranul 37.18 Regimurile ARV de primă linie; alegerea terapiei inițiale și regimurile preferate[a]

Pacienții naivi trebuie să înceapă cu un regim compus din doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază (INRT) și un al treilea agent, fie un inhibitor de protează a cărui efect va fi potențat cu ritonavir, fie un inhibitor de integrază sau un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază (INNRT)[a].

	Recomandat	Alternativ
INRT de bază	Tenofovir-DF și Emtricitabină SAU Tenofovir-AF și Emtricitabină	Abacavir[b,c] și Lamivudină
Al treilea agent	Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Dolutegravir/Elvitegravir/cobicistat Raltegravir, Rilpivirină[d]	Efavirenz

[a]Medicamentele sunt enumerate în ordine alfabetică
[b]Abacavir este contraindicat la pacienții cu HLA-B*57:01
[c]Recomandat doar dacă viremia la inițierea terapiei <100.000 copii/mL, mai puțin când este combinat cu Dolutegravir, situație în care Abacavir/Lamivudină se poate folosi indiferent de valoarea viremiei
[d]Recomandat doar dacă viremia la inițierea terapiei <100.000 copii/mL.
(Modified from Waters L, Ahmed N, Angus B et al. BHIVA Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive Adults with Antiretroviral Therapy 2015 (2016 Interim Update). *London: BHIVA; 2016.)*

Deși beneficiile ARV în infecția HIV sunt indiscutabile, tratamentul se va întinde probabil pe toată durata vieții și necesită un angajament pe termen lung pentru atingerea unui nivel de aderență crescut. Datorită noilor agenți terapeutici și a formulelor farmaceutice îmbunătățite, multe dintre dificultățile asociate cu regimurile ARV descrise anterior s-au redus semnificativ. Principalele riscuri ale terapiei includ acum efecte secundare pe termen scurt și mai lung, interacțiuni medicamentoase și potențialul de selecție a unor tulpini virale rezistente la tratament. La pagina 1440 sunt descrise situațiile speciale în care se utilizează terapia ARV (co-infecția cu hepatita B și C, seroconversia, sarcina, profilaxia post-expunere).

Cu ce medicamente se inițiază terapia ARV

Regimul terapeutic utilizat pentru începerea terapiei trebuie individualizat pentru a se potrivi nevoilor fiecărui pacient, stării clinice și stilului de viață. Tratamentul trebuie inițiat întotdeauna cu trei medicamente: două din clasa inhibitorilor nucleozidici/nucleotidici de revers-transcriptază (INRT) în combinație cu un al treilea agent terapeutic – fie un inhibitor de integrază, fie un inhibitor de protează a cărui acțiune terapeutică va fi potențată sau un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază (INNRT) (vezi **Cadranul 37.18**; vezi de asemenea, **Cadranul 37.16**). Faptul că există combinații fixe disponibile a dus la scăderea polipragmaziei și a favorizat creșterea aderenței.

Inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers-transcriptază

Inhibitorii nucleozidici ai revers-transcriptazei (INRT) sunt analogi nucleozidici care inhibă revers-transcrierea și sinteza ADN-ului și determină, de asemenea, întreruperea formării lanțului de ADN. INRT au fost primul grup de agenți terapeutici folosiți împotriva HIV care, pentru a deveni activi, trebuie să fie fosforilați intracelular. Inhibitorii nucleotidici de revers transcriptaza (INtRT), cum ar fi tenofovirul, au un mecanism similar de acțiune, dar necesită pentru activare doar două etape de fosforilare intracelulară, spre deosebire de analogii nucleozidici care au nevoie de trei astfel de etape.

De obicei, combinația a două medicamente din această clasă terapeutică constituie fundamentul terapiei antiretrovirale. Mai multe combinații cu doze fixe de INRT sunt disponibile acum pe piață pentru a reduce dificultatea administrării medicației. Alegerea celor doi INRT pentru a constitui fundamentul terapeutic este influențată de eficacitate, toxicitate și ușurința de administrare. Existența pe piață a unor tablete unice, cu doze fixe, care se pot lua o singură dată pe zi, ca de exemplu Truvada (tenofovir/emtricitabină) și Kivexa (abacavir/lamivudină), a condus la prescrierea uneia dintre acestea ca baza terapeutică formată la majoritatea pacienților naivi la tratament. Trebuie menționat faptul că Kivexa trebuie utilizată doar la pacienții cu test HLA-B*5701 negativ. De asemenea, o comparație a datelor referitoare la Truvada și Kivexa la pacienții naivi la tratament, a demonstrat non-inferioritatea Kivexa la încărcături virale mai mici de 100.000 de copii/mL. La pacienții cu încărcătură virală mare, Kivexa este utilizată doar atunci când există contraindicații la Truvada. INRT sunt asociați cu toxicitate mitocondrială (vezi p. 1440), ca urmare a efectului lor asupra ADN-polimerazei mitocondriale, iar utilizarea acestora pe termen lung poate conduce la boli renale și osoase.

Tenofovir alafenamida (TAF) este un prodrog de tenofovir. Utilizarea sa duce la concentrații plasmatice mai mici de tenofovir (substanța activă) decât în formula tradițională (Tenofovir disoproxil fumarat, TDF), obținând însă în același timp non-inferioritate virusologică, fapt care reduce riscul de toxicitate renală și osoasă. În prezent, sunt disponibile pe piață diverse formule farmaceutice cu doze fixe (fixed- dose combinations) care includ TAF și alte medicamente antiretrovirale.

Analogii non-nucleozidici de revers-transcriptază

Inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază (INNRT) interferă cu revers-transcriptaza prin legarea directă de enzimă. În general, aceștia sunt molecule mici și au un timp de înjumătățire crescut. Aceștia acționează asupra citocromului P450, motiv pentru care au o gamă largă de interacțiuni medicamentoase. INNRT sunt ineficienți împotriva HIV-2, iar nivelul de rezistență încrucișată pentru întreaga clasă este foarte ridicat. Toți reprezentanții grupei au fost asociați cu efecte adverse precum apariția de erupții cutanate și creșterea enzimelor hepatice. INNRT de generația a doua, precum etravirina și rilpivirina, au mai puține efecte adverse și prezintă o oarecare activitate împotriva virusurilor rezistente la alți compuși ai acestei clase.

Efavirenz, deși eficient și cu efect antiviral durabil chiar la viremii HIV crescute și valori scăzute ale CD4, este recomandat în prezent mai degrabă ca alternativă decât ca terapie de elecție, ținând cont de efectele secundare asupra sistemului nervos central, cum ar fi disforia, insomnia și riscul suicidar crescut. ***Rilpivirina*** a fost comparată cu efavirenz și s-a dovedit că este superioară și are toleranță clinică mai bună atunci când este utilizată la pacienții cu încărcătură virală sub 100.000 de copii/mL. Pe baza acestor date, ghidurile terapeutice britanice au schimbat încadrarea rilpivirinei de la alternativă terapeutică la terapie de elecție (ca al treilea component). Rilpivirina trebuie administrată împreună cu alimente și are interacțiuni medicamentoase cu antiacide, inhibitorii pompei de protoni fiind contraindicați.

Etravirina face parte din a doua generație a clasei de INNRT și are oarecare activitate împotriva tulpinilor virale rezistente, fiind utilă în terapia pacienților care au primit terapie ARV anterior (experimentați la ARV). Erupțiile cutanate reprezintă cea mai frecventă reacție adversă.

Nevirapina, deși s-a dovedit sigură și eficace pentru cei aflați deja în tratament, în Marea Britanie aceasta nu mai este opțiunea de elecție pentru cei care încep ARV. Riscurile, deși reduse, de toxicitate hepatică severă și de reacții alergice cutanate nu mai pot fi justificate în contextul existenței unei plaje largi de alternative terapeutice. Dacă totuși se ia în considerare, nevirapina nu trebuie utilizată la femeile cu limfocite CD4 peste 250/mm^3 sau la bărbații cu număr de limfocite CD4 peste 400/mm^3, deoarece la aceștia există un risc crescut de hepatotoxicitate și de erupții cutanate.

Inhibitorii de protează

Inhibitorii de protează (IP) acționează competitiv asupra enzimei HIV aspartil protează care este implicată în producerea de enzime și proteine virale funcționale. În consecință, este afectată maturarea virală și se produc particule virale imature și disfuncționale. Majoritatea IP sunt activi la concentrații foarte mici și în vitro s-a demonstrat o acțiune sinergică cu inhibitorii de revers-transcriptază. Există însă diferențe de toxicitate, farmacocinetică, tip de rezistență și costuri care pot influenta prescrierea IP. Rezistența încrucișată poate apărea și în grupul inhibitorilor de protează.

Interacțiunile clinice semnificative ale clasei cu sistemul citocromului P450 sunt utilizate ca avantaj terapeutic, prin potențarea („boosting") nivelului de IP din sânge, prin blocarea metabolizării medicamentului respectiv utilizând doze mici de ritonavir sau cobicistat.

Prin acest efect de „boosting" crește timpul de înjumătățire a substanței active, permițând obținerea unor concentrații plasmatice mai mari, cu un număr mai mic de pastile, eficacitatea este sporită și riscul de apariție a rezistenței mai redus. Dezavantajele includ polipragmazia, alte interacțiuni medicamentoase, precum și un risc crescut de tulburări ale metabolismului lipidic, în particular creșterea nivelului de trigliceride. IP pot determina tulburări ale metabolismului lipidic și glucidic, iar unele substanțe din această clasă au fost asociate cu afectarea funcției de coagulare la pacienții cu hemofilie.

În general, IP au o barieră genetică mai înaltă în comparație cu alte clase terapeutice, iar agenții mai noi precum Darunavir au demonstrat activitate împotriva virusurilor rezistente la medicamente mai vechi din aceeași clasă.

Atazanavir și ***Darunavir*** „boostat" sunt frecvent folosiți ca agenți terapeutici de linia întâi. Fiecare poate produce tulburări gastro-intestinale și ale metabolismului lipidic. Atazanavirul crește nivelul plasmatic al bilirubinei neconjugate și poate produce icter. ***Symtuza*** este o combinație fixă, care conține darunavir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă și este primul regim terapeutic de pe piață bazat pe inhibitori de protează care se administrează în doza unică într-o singură tabletă.

Inhibitorii de integrază

Inhibitorii de integrază (INSTI) acționează prin inhibarea selectivă a integrazei HIV, care blochează replicarea virală prin împiedicarea integrării ADN viral în ADN-ul genomului uman. Mai multe substanțe din această clasă sunt folosite în clinică atât pentru pacienții experimentați la terapia ARV, cât și pentru cei naivi la tratament. INSTI au un profil de tolerabilitate și siguranță superioare celor din clasele INNRT și IP. Din aceste motive, INSTI precum raltegravir și dolutegravir sunt recomandate din ce în ce mai des ca al treilea agent terapeutic în regimurile antiretrovirale.

Raltegravir, primul compus autorizat din această clasă, cu eficacitate crescută anti-HIV atât la pacienții naivi la tratament, cât și pentru cei experimentați, are efecte adverse reduse și puține interacțiuni medicamentoase. ***Dolutegravir*** este un INSTI de a doua generație, cu barieră genetică mai înaltă decât Raltegravir, efecte adverse reduse și poate fi administrat o dată pe zi. Dolutegravir poate fi asociat cu o creștere ușoară a valorilor creatininei deoarece blochează secreția tubulară. O combinație fixă de dolutegravir cu abacavir și lamivudină este disponibilă pe piață sub denumirea de Triumeq.

Elvitegravir este metabolizat prin intermediul citocromului P450, necesitând astfel administrarea concomitentă cu un blocant al citocromului P450 pentru a se asigura concentrații plasmatice adecvate. Acest fapt are ca efect creșterea potențialului de interacțiuni medicamentoase. Combinații ale acestei substanțe într-un singur comprimat există în asociere cu tenofovir, emtricitabină și cobicistat sub denumirea comercială de Stribild. ***Bictegravir*** este cel mai nou INSTI și are activitate împotriva tulpinilor rezistente la integrază.

Blocanți de co-receptori

Maraviroc este un antagonist de receptor chemokinic care blochează receptorul CCR5 împiedicând intrarea în celulă a tulpinilor HIV cu tropism CCR5. Astfel de tulpini se găsesc în primele faze ale infecției cu HIV și, în timp, apar adaptări (asupra cărora Maraviroc este ineficient) care permit exprimarea dominantă a receptorului CXCR4. Medicamentul este metabolizat pe calea citocromului P450 (3A) și are din această cauză un risc crescut de interacțiuni medicamentoase. Pentru a utiliza acest tratament sunt necesare analize de laborator care să determine dacă pacientul este purtător de virus cu tropism pentru CCR5.

Cadranul 37.19 Monitorizarea pacienților aflați în terapie ARV

Istoric clinic
- Evaluarea aderenței la tratament
- Semne de toxicitate sau intoleranță ART
- Documentarea oricărei afecțiuni clinice aparută după ultima consultație
- Istoricul terapeutic, incluzând toate medicamentele adiționale (prescrise, recreaționale, complementare sau naturiste)

Examinare clinică
- Tensiunea arterială
- Greutatea
- Încărcătura virală HIV
- Subset de limfocite
- Hemograma
- Examen de urină dacă se folosește tenofovir
- Funcțiile renală și hepatică
- Profilul lipidic à jeun
- Glicemia à jeun sau HbA_1

Investigații adiționale (în funcție de tabloul clinic)
- Genotip HIV în caz de eșec virusologic
- Nivelul terapeutic al medicamentelor în anumite situații
- Oseodensitometrie (DEXA) și calcularea scorului FRAX (vezi **Cadranul 19.8**)
- Evaluarea riscului cardiovascular

Inhibitorii de fuziune

Enfuvirtide este singurul compus aprobat pe piață din această clasă terapeutică. Este disponibil sub formă de peptid injectabil derivat din gp41 HIV care inhibă fuziunea mediată prin gp41 a HIV cu celula țintă. Enfuvirtide are sinergism cu inhibitorii de revers-transcriptază INRT și inhibitorii de protează IP. Deși a fost descrisă rezistență la enfuvirtide, nu există însă dovezi de rezistență încrucișată cu alte clase de medicamente. De asemenea, din cauza faptului că mecanismul de acțiune este extracelular, enfuvirtide determină puține interacțiuni medicamentoase. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt cele legate de administrarea subcutanată cu reacții locale la locul injectării.

Inhibitori de post-atașare

Ibalizumab, un anticorp monoclonal umanizat cu administrare intravenoasă ce blochează intrarea HIV în celulă, s-a demonstrat a fi eficient și a fost aprobat pentru pacienții cu infecție HIV rezistentă la tratament. Se administrează intravenos la fiecare 14 zile.

Monitorizarea terapiei

Rata de succes pentru terapia inițială folosind ARV moderne este foarte ridicată: după 4 săptămâni de tratament încărcătura virală ar trebui să scadă cu cel puțin 1 log10 copii/mL, iar între săptămâna 12–24 ar trebui să fie obținută supresia virală (<50 copii/mL). Pacienții sunt reevaluați la 2–4 săptămâni de la inițierea tratamentului pentru a identifica eventualele efecte adverse și pentru a asigura o buna aderență la tratament. Viremia se reevaluează la 1, 3 și 6 luni de la inițierea ART, iar un rezultat suboptimal impune o reevaluare completă și chiar schimbarea terapiei în orice moment.

Ulterior, după obținerea supresiei virale, în condiții de stabilitate clinică, viremia trebuie evaluată regulat la fiecare 6 luni. Numărul de limfocite CD4 trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea ART și ulterior la fiecare 3–4 luni. Când încărcătura virală se menține la valori sub 50 copii/mL, iar numărul CD4 este mai mare de 350 de celule/mm^3 timp de cel puțin 12 luni, monitorizarea se poate realiza la 6 luni sau chiar mai rar (**Cadranul 37.19**).

Cadranul 37.20 Mecanismele și implicațiile rezistenței virale la tratament

1. HIV se caracterizează printr-o replicare rapidă, cu rata înaltă de apariție a erorilor. Dacă în timpul terapiei ARV replicarea virală persistă, se produce o presiune de selecție pentru anumite mutații ce pot persista, determinând astfel selecția mutațiilor de rezistență la tratament.
2. Mutațiile punctiforme specifice în genele revers-transcriptazei, proteazei și integrazei virale se corelează cu sensibilitatea redusă la aceste medicamente și pot fi identificate prin genotiparea virală.
3. Concentrațiile plasmatice inadecvate ale nivelurilor de ARV împiedică supresia virală și favorizează apariția mutațiilor de rezistență la tratament.
4. Concentrațiile reduse de ARV pot fi rezultatul unei aderențe scăzute la tratament, a alterării absorbției gastro-intestinale sau a interacțiunilor medicamentoase.
5. Unele ARV-uri, în special INNRT și INSTI, au o barieră genetică joasă, un număr mic de mutații fiind suficient pentru a determina apariția unei rezistente înalte.
6. Întreruperea tratamentului ARV cu timp de înjumătățire lung poate determina o concentrație plasmatică subterapeutică, „subtherapeutic drug tail", pentru o perioadă care este suficientă pentru a favoriza apariția tulpinilor rezistente.
7. La pacienții stabili sub ARV, introducerea unor noi medicamente ce au impact asupra citocromului P450, poate determina alterarea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale medicației ARV.
8. Monitorizarea concentrațiilor plasmatice a medicamentului (TDM) poate fi utilă în anumite circumstanțe.
9. În absența presiunii de selecție exercitată de medicație, varianta virală sălbatică devine dominantă, în timp ce tulpinile cu mutații de rezistență nu mai sunt majoritare și de aceea este posibil să nu mai fie detectate prin testele de rezistență. De aceea genotiparea trebuie sa fie efectuată, pe cât posibil, pe probe recoltate de la pacienți aflați în tratament cu ARV.
10. Variantele virale cu mutații de rezistență supraviețuiesc și sunt „arhivate". Acestea se evidențiază când se reinițiază terapia ARV și reapare presiunea de selecție. Astfel, evaluarea tuturor genotipurilor anterioare este necesară dacă apare eșec terapeutic sau se dorește inițierea unei noi scheme terapeutice.

Refacerea imunologică este mai lentă la pacienții la care tratamentul este inițiat într-un stadiu mai avansat al infecției (număr mic de limfocite CD4 și diagnostic tardiv) sau la persoanele în vârstă.

Evaluarea clinică periodică (la 6–12 luni) ar trebui să includă monitorizarea aderenței la tratament, tolerabilitatea acestuia, respectiv măsurarea greutății, a tensiunii arteriale și teste urinare.

Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru toxicitatea medicamentoasă și pentru co-morbidități, prin analize complete de sânge, evaluarea profilului hepatic, renal și osos și a funcției metabolice care să includă profilul lipidic și hemoglobina glicozilată (HbA_{1C}).

Rezistența la tratamentul ARV

Rezistența la tratamentul ARV (**Cadranul 37.20**) apare prin mutații la nivelul genelor HIV ce codifică enzimele virale (protează, revers-transcriptază și integrază). HIV se caracterizează printr-un turnover rapid, cu o rată de peste 10^8 replicări pe zi. In aceste condiții, rata de apariție a erorilor este înaltă, fapt care determină o diversitate genetică importantă în cadrul populației de virus la un individ, care va include și mutații de rezistență. Când medicamentele inhibă doar parțial replicarea virusului, apare o presiune de selecție ce favorizează apariția tulpinilor rezistente. Viteza cu care tulpina virală capătă rezistență depinde de frecvența variantelor preexistente și de numărul de mutații necesare pentru dobândirea rezistenței. Rezistența la clasa INRT și a IP apare prin acumularea mai multor mutații virale, în timp ce o singură mutație punctiformă poate determina o rezistență înaltă în clasa INNRT. Au fost identificate cazuri de transmitere a tulpinilor HIV cu rezistență la majoritatea sau chiar la toate clasele de medicamente. Studiile efectuate la pacienții cu infecție primară HIV au evidențiat rate de prevalență între 2 și 20%. Prevalența mutațiilor primare responsabile de rezistența la tratament la pacienții cu infecție HIV cronică care nu se afla în tratament antiretroviral variază în diferite studii între 3 și 10%.

Testele de rezistență la medicația antiretrovirală se efectuează de rutină la momentul diagnosticului infecției HIV și înainte de inițierea tratamentului ARV, respectiv la pacienții care prezintă eșec terapeutic. Testarea se realizează prin tehnica amplificării materialului genetic viral (PCR, Polymerase Chain Reaction) și este o metodă indirectă de evaluare a sensibilității la tratament a variantelor virale predominante. Acest tip de tehnici este însă limitat atât de concentrația inițială a virusului, cât și de capacitatea lor de a detecta tulpinile minoritare.

Pentru ca aceste teste să fie utile în situațiile în care exista eșec terapeutic, probele de la pacient trebuie să fie analizate când acesta se afla încă sub tratament antiretroviral. Întreruperea terapiei ARV determină scăderea presiunii de selecție asupra virusului, astfel încât varianta sălbatică (wild type) redevine tulpina predominantă, iar mutațiile de rezistență prezente anterior nu mai pot fi detectate.

Universitatea Stanford actualizează regulat o bază de date ce conține toate secvențele HIV publicate, respectiv secvențele de proteaze, împreună cu toate mutațiile de rezistență asociate.

Testele de fenotipare virală reprezintă o metodă mai directă de evaluare a sensibilității la tratament, dar complexitatea acestora limitează disponibilitatea lor.

Interacțiuni medicamentoase

Tratamentul în infecția HIV este complex și posibilitatea apariției interacțiunilor medicamentoase este crescută. IP și INNRT pot acționa atât ca inhibitori, cât și ca inductori ai citocromului P450, influențându-și astfel atât metabolismul propriu, cât și pe cel al altor medicamente.

Inhibitorii și inductorii citocromului P450 sunt uneori prescriși simultan. Fenomenul de inductie a metabolismului poate determina concentrații subterapeutice ale medicației antiretrovirale, cu risc de eșec terapeutic și de apariție a mutațiilor de rezistență la tratament, pe când inhibarea metabolismului poate avea ca efect creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor până la doze toxice și poate favoriza apariția efectelor adverse.

Tratamentele conventionale (ex. rifampicina) și cele complementare (ex. sunătoarea) influențează activitatea citocromului P450 și pot determina interacțiuni medicamentoase importante. Monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului (TDM, Therapeutic drug monitoring) cu identificarea concentratiilor plasmatice minime și maxime poate fi utilă în anumite situații.

Interacțiunile medicamentoase potențiale pot fi verificate online prin baza de date pusă la dispoziție de Univeristatea din Liverpool (vezi Lecturi suplimentare).

Există și alte medicamente prescrise în mod uzual ce pot interacționa cu tratamentul ARV prin diverse mecanisme – de exemplu, nivelurile plasmatice ale INSTI pot fi reduse de antiacide, care par să afecteze absorbția medicamentului; cu toate acestea, INSTI au un risc mai scăzut de interacțiuni medicamentoase datorită faptului că sunt metabolizați în mare parte prin glucuronoconjugare.

Aderența la tratament

Convingerile pacienților cu privire la nevoia lor de tratament ARV, precum și îngrijorările legate de efectele acestuia influențează modul în care acestia își vor administra medicatia. Aderența la tratament este esențială pentru succesul terapeutic. Nivelurile de aderență sub 95% au fost asociate cu răspuns virusologic și imunologic mai slab, în special cu terapiile mai vechi care aveau biodisponibilitate și absorbție mai scăzută; ARV-urile mai noi au însă rate de răspuns mai bun. În cazul unor medicamente, concentrațiile minime (C trough) pot determina la limită o suprimare adecvată a replicării virale, iar omiterea unei singure doze poate determina scăderea concentrației plasmatice a medicamentului până la un nivel critic. Aderența intermitentă va facilita emergența variantelor de virus rezistente, care vor conduce în timp la eșec terapeutic.

Factorii care influențează aderența scăzută la tratament pot fi legați de medicație, de pacient sau de furnizorul de servicii de sănătate:

- ***Factorii legați de medicație*** includ reacțiile adverse la tratament, gradul de complexitate a schemei terapeutice și gradul de dificul-

tate pe care îl presupune administrarea acestuia (număr mare de tablete), precum și un regim terapeutic incomod pentru pacient.

- ***Factorii legați de pacient*** vizează gradul de motivație, angajamentul față de tratament, starea psihologică, suportul familial și social, precum și convingerile pe care pacientul le are referitor la starea de sănătate. Suportul și consolidarea aderenței la tratament sunt o parte importantă a îngrijirilor medicale.
- ***Factorii legați de furnizorii de servicii de sănătate*** includ nivelul de educație oferit pacienților în legătură cu sănătatea și tratamentul lor, care este fundamental pentru o bună aderență terapeutică, precum și educarea clinicienilor în ceea ce privește tehnicile de suport ale aderenței.

Acceptarea și tolerabilitatea regimului terapeutic, respectiv evaluarea aderenței la tratament ar trebui documentate la fiecare vizită medicală. Asigurarea unui suport multidisciplinar pentru păstrarea aderenței atât pe termen scurt, cât și pe termen lung ar trebui să fie permanentă. Dispozitivele de alertă/reminder pentru medicamente ar putea fi și ele utile pentru unii pacienți.

Eșecul terapeutic

Eșecul ARV se traduce prin persistența replicării virale care determină deteriorare imunologică, respectiv progresia clinică a bolii și este cauzat de o varietate de factori, precum aderența scăzută la tratament, eficiența redusă a medicamentelor și de anumite alimente sau medicamente care pot compromite absorbția ARV. De asemenea, pot exista interacțiuni medicamentoase sau penetrare limitată a medicamentului în sisteme și organe, cum ar fi sistemul nervos central, permițând astfel replicarea virală la acest nivel. În plus, reacțiile adverse și alți factori legați de pacient contribuie la o aderență scazută la tratament.

Schimbarea terapiei antiretrovirale

Reevaluarea schemei de terapie ARV se realizează în situațiile în care se observă o creștere a încărcăturii virale, în caz de progresie clinică a infecției cu HIV sau de apariție a unor noi comorbidități. Eșecul virusologic, definit prin două determinări succesive ale viremiei HIV cu valori peste 400 copii/mL la un pacient cu supresie virală anterioară, necesită investigații suplimentare. Genotiparea virală este necesară pentru alegerea unui nou regim terapeutic, care trebuie să fie bazat pe cel puțin doi agenți noi la care virusul este sensibil. Dacă noua opțiune terapeutică adecvată este disponibilă, aceasta trebuie inițiată cât mai curând posibil.

Eșecul terapeutic la pacienții cu experiență anterioară multiplă la ARV poate fi o provocare importantă, dar noile clase de ARV, eficiente și împotriva tulpinilor HIV rezistente, fac ca supresia virală pe termen lung să devină un obiectiv realist, chiar și la cei cu multiple scheme de tratament în antecedente.

Dacă un pacient cu viremie nedetectabilă necesită modificarea regimului terapeutic din cauza intoleranței la un anumit medicament, atunci acesta trebuie înlocuit (switch) cu un medicament din aceeași clasă terapeutică la care virusul este sensibil. Simplificarea regimurilor complexe poate fi luată în considerare dacă pacientul are probleme de aderență la tratament.

Întreruperea ARV

Terapia ARV trebuie întreruptă în caz de toxicitate cumulativă sau potențiale interacțiuni medicamentoase cu alți agenți necesari pentru a trata alte afecțiuni mai urgente. În cazul unei aderențe scăzute, oprirea terapiei poate fi preferabilă continuării acesteia cu doze inadecvate pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței virale. Calitatea vieții și părerea pacientului cu privire la tratament trebuie luate de asemenea în discuție.

Efavirenz și nevirapina au un timp de înjumătățire lung și, în funcție de celelalte componente ale schemei terapeutice, ar putea fi necesar ca acestea să fie oprite înaintea celorlalte medicamente din combinație pentru a reduce riscul de dezvoltare a rezistenței. Dacă acest lucru nu este posibil, se poate utiliza pentru câteva săptămâni un IP „boostat", ca substitut al INNRT, pentru a acoperi perioada în care ar putea să apară niveluri subterapeutice.

Complicațiile și siguranța pe termen lung a tratamentului ARV

Pe măsură ce eficacitatea și tolerabilitatea ARV s-au îmbunătățit, iar speranța de viață a persoanelor cu HIV a crescut, siguranța pe termen lung a tratamentului a devenit tot mai importantă. Efectele secundare pot deveni o problemă pentru terapia ARV (vezi **Cadranul 37.16**). Unele efecte sunt acute și apar la inițierea terapiei, în timp ce altele apar tardiv după expunerea îndelungată la tratament.

Reacții alergice

Reacțiile alergice apar cu frecvență mai mare la persoanele cu infecție HIV și au fost documentate la folosirea tuturor ARV-urilor. Utilizarea abacavir se poate asocia cu o reacție de hipersensibilitate potențial fatală (în legătură directă cu prezența HLA-B 5701), ce apare de obicei în primele 6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Aceasta se caracterizează prin apariția unei eruptii, asociate frecvent cu febră, stare de rău general, simptome gastro-intestinale și respiratorii. Diagnosticul este clinic, iar simptomele remit odată cu sistarea tratamentului cu abacavir. Reinițierea acestuia poate determina o evoluție fatală și de aceea este contraindicată. În Marea Britanie, screening-ul de rutină pentru alela HLA-B 5701 a redus incidența reacțiilor de hipersensibilitate la abacavir. Alergiile la INNRT (frecvent în a doua sau a treia săptămână de tratament), se caracterizează, de obicei, printr-o erupție maculopapuloasă pruriginoasă generalizată, însoțită adesea de febră și modificări ale parametrilor hepatici. Reacțiile alergice remit, chiar și în contextul continuării terapiei, dar tratamentul trebuie oprit imediat în cazul afectării mucoaselor sau apariției disfuncției hepatice severe.

Lipodistrofia și sindromul metabolic

Sindromul de lipodistrofie descris la pacienții cu HIV aflați sub ARV cuprinde modificări caracteristice morfologice și anomalii metabolice. Principalele caracteristici includ:

- lipoatrofie: diminuarea țesutului adipos subcutanat de la nivelul brațelor, membrelor inferioare și a feței
- acumulare de țesut adipos la nivelul abdomenului, la nivel mamar si visceral
- creșterea valorilor colesterolului total, colesterolului-HDL și a trigliceridelor
- rezistență la insulină cu hiperglicemie.

Acest sindrom se poate asocia cu morbiditate cardiovasculară crescută. Incidența acestuia este mai mare la pacienții care au scheme terapeutice cu combinații de INRT și IP. Medicamentele mai vechi, stavudina și zidovudina, determină un risc crescut de lipoatrofie. O dietă adecvată și activitatea fizică regulată pot ameliora unele dintre aceste probleme metabolice. Statinele și fibrații sunt recomandate pentru a reduce nivelul plasmatic al lipidelor circulante. Simvastatina este contraindicată, din cauza gradului ridicat de interacțiuni medicamentoase cu IP.

Toxicitatea mitocondrială și acidoză lactică

Toxicitatea mitocondrială, asociată în special cu medicamentele mai vechi, stavudina și didanozina din clasa INRT, determină creșterea nivelului lactatului și apariția acidozei lactice, care în anumite cazuri poate fi chiar fatală. INRT-urile inhibă gamma-ADN-polimeraza mitocondrială și alte enzime necesare pentru menținerea funcției normale a mitocondriei. Simptomele toxicității mitocondriale sunt adesea vagi și insidioase și includ anorexie, greață, dureri abdominale și stare de rău general. Valoarea lactatului este crescută. Aceasta este o urgență medicală, care necesită întreruperea imediată a ARV și administrarea de tratament suportiv adecvat până la revenirea la normal a parametrilor biochimici. Toți pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilele simptome și încurajați să se prezinte imediat la spital.

Metabolismul osos

O varietate de tulburări ale metabolismului osos au fost raportate la pacienții cu HIV, în special densitatea minerală osoasă (DMO) scăzută și fracturile ce apar în context de fragilitate osoasă. Prevalența acestor afecțiuni a variat semnificativ în diferite studii. Deși se considera că infecția HIV netratată are un impact direct asupra metabolismului osos, s-a observat o scădere a densității osoase odată cu inițierea terapiei ARV, mai ales în cazul regimurilor terapeutice bazate pe tenofovir. Este posibil ca aceste modificări să apară în urma unui efect direct al medicamentului asupra osului sau a unui efect indirect mediat renal. Tenofovir alafenamida (TAF) pare să aibă toxicitate osoasă mai redusă. Evaluarea riscului de fractură prin scorul FRAX (vezi **Cadranul 19.8**) trebuie să se efectueze de rutină tuturor pacienților cu vârsta peste 50 de ani, respectiv la femeile aflate la menopauză sau în prezența altor factori de risc.

Sindromul inflamator de reconstituție imună

După inițierea ARV, pot să apară reacții inflamatorii paradoxale (sindromul inflamator de reconstituție imună – (IRIS). Acest fenomen apare de obicei la persoanele care au avut un grad important de imunosupresie în momentul inițierii terapiei ARV. Pe măsură ce sistemul imunitar al acestor pacienți se redresează, aceștia devin capabili să producă un răspuns inflamator față de o serie de agenți patogeni, cu exacerbarea simptomelor, prin agravarea unor semne clinice preexistente sau apariția altora noi (ex. apariția unor noi mase adenopatice asociate infecțiilor cu mycobacterii sau agravarea imaginilor radiologice în tuberculoză). Au fost descrise de asemenea și leziuni inflamatorii la nivelul retinei asociate infecției cu citomegalovirus, deteriorarea funcției hepatice la pacienții purtători cronici de virus hepatitic B, precum și apariția leziunilor veziculoase sugestive pentru herpes zoster. Pentru a evita apariția IRIS-ului, în anumite afecțiuni, în special cele determinate de *M. tuberculosis* și *Cryptococcus*, tratamentul specific (antimicrobian/antimicotic) trebuie să fie administrat timp de câteva săptămâni (în medie 4 săptămâni) anterior începerii ARV, pentru a diminua încărcătura acestor agenți microbieni.

Situații terapeutice particulare

Infecția acută HIV

Terapia ARV trebuie inițiată imediat la toți pacienții care se prezintă cu infecție acută HIV. Acest stadiu al bolii reprezintă o oportunitate unică de inițiere a tratamentului, deoarece în acest moment diversitatea virală este redusă, iar capacitatea imunologică a organismului uman este încă intactă. Există studii care susțin faptul că încărcătura virală poate fi redusă semnificativ dacă terapia ARV este începută în acest stadiu. Pacienții care au simptomatologie severă în faza acută a infecției HIV pot prezenta o ameliorare semnificativă a stării de sănătate după inițierea tratamentului ARV.

Sarcina

În Marea Britanie, rata de transmitere a infecției HIV de la mamă la făt este de 1% pentru toate femeile diagnosticate înainte de naștere și de 0,1% în cazul femeilor care urmează tratament ARV și au o încărcătură virală sub 50 copii/mL. Îngrijirea gravidelor cu infecție HIV se face printr-o strânsă colaborare între medicii specialiști de obstetrică-ginecologie, boli infecțioase și pediatrie. Scopul acestei colaborări este nașterea unui un copil sănătos, neinfectat HIV, cu o mamă cu o stare de sănătate bună și fără a se prejudicia viitoarele opțiuni terapeutice ale acesteia. Cu toate că sarcina trebuie luată în considerare în deciziile clinice, aceasta nu reprezintă o contraindicație pentru a oferi pacientei seropozitive-HIV îngrijirile necesare. Mamele cu infecție HIV sunt încă sfătuite să nu alăpteze, deși cu o terapie ARV eficientă, riscul transmiterii HIV prin alăptare este extrem de scăzut. Nașterea prin cezariană a redus semnificativ riscul de transmitere verticală a infecției în era pre-ARV, dar dacă femeia urmează un tratament ARV eficient și nu apar complicații în timpul travaliului, nașterea pe cale vaginală nu crește riscul de transmitere a infecției la nou-născut. Femeile care rămân însărcinate în timp ce urmează un tratament ARV trebuie să continue tratamentul. În cazul femeilor naive la tratament, indiferent de prezența sau nu a sarcinii, tripla terapie reprezintă alegerea de primă intenție. Riscul de transmitere verticală crește direct proporțional cu încărcătura virală. Deși fătul va fi expus la ARV, șansele de a reduce încărcătura virală și prin urmare de a preveni infectarea nou-născutului sunt mai mari dacă gravida urmează o triplă terapie eficientă. În aceste condiții, la gravidă ***tratamentul*** trebuie inițiat cât mai rapid și el trebuie continuat pe parcursul sarcinii și a nașterii. Nou-născutul trebuie să primească zidovudină sirop, timp de 4 săptămâni după naștere, iar mama va continua tratamentul ARV sub strictă monitorizare.

În cazurile rare în care femeia nu dorește inițierea ARV pentru ameliorarea stării ei de sanătate, pentru a reduce riscul de transmitere a infecției HIV la făt, inițierea terapiei ARV se realizează la începutul celui de-al II-lea trimestru de sarcină, dacă încărcătura virală este peste 30.000 de copii/mL sau chiar mai devreme atunci când încărcătura virală este peste 100.000 copii/mL.

Profilaxia post-expunere

Perioada de la momentul expunerii până când se stabilește statusul de infecție HIV oferă o oportunitate pentru intervenția prin metode de prevenire. Studiile pe modele animale susțin utilizarea triplei terapii ca profilaxie post-expunere (PEP), însă nu există studii prospective care să arate care este cea mai bună opțiune; fiecare situație trebuie evaluată individual pentru a estima riscul potențial de infectare și beneficiul potențial al tratamentului.

Personalul medical, cu expunere ocupațională și persoanele expuse pe cale sexuală, trebuie să primească profilaxie post-expunere. Riscul de a contacta infecția HIV în urma expunerii este variabil în funcție de riscul ca sursa să fie seropozitivă-HIV (acest lucru este deseori necunoscut în caz de expunere sexuală) și de tipul particular de expunere. PEP poate fi benefică dacă este administrată în primele 72 de ore după expunere.

În Marea Britanie, regimul standard este reprezentat de Truvada cu raltegravir, dar poate varia în funcție de datele cunoscute despre sursa de infecție. Atunci când sursa este un pacient cunoscut cu încărcătură virală nedetectabilă (<200 copii ARN HIV/mL), PEP nu este recomandată.

Tratamentul se administrează timp de 4 săptămâni, iar pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse. Pacienții aflați la risc trebuie testați HIV înainte de începerea PEP. Testele rapide sunt deosebit de utile în aceste cazuri. PEP administrată în urma expunerii pe cale sexuală nu trebuie să înlocuiască celelalte metode de protecție, chiar dacă pacienții cu încărcătură virală nedetectabilă nu sunt contagioși. Profilaxia pre-expunere PrEP va fi prezentată la pagina 1449.

Calea spre un tratament curativ

Tratamentul actual, deși eficient, este scump, complex și trebuie continuat toată viața. În prezent există un interes crescut legat de posibilitățile unui tratament curativ pentru infecția HIV: fie o vindecare „funcțională" (functional cure) care presupune un control pe termen lung al virusului fără utilizarea medicamentelor, fie o vindecare definitivă („sterilizing cure"), care presupune eliminarea tuturor celulelor infectate cu HIV. Există câteva raportări despre astfel de intervenții efectuate cu succes. Acestea includ doi pacienți cu infecție HIV care au fost supuși unui transplant de celule stem pentru tratamentul unor afecțiuni maligne coexistente, respectiv unor intervenții agresive aplicate precoce în cursul infecției HIV, ce au permis prezervarea sistemului imun. În prezent se caută metode noi prin care limfocitele T latente ar putea fi eliminate. Se studiază și posibilitatea creării prin metode genetice a unor celule rezistente la HIV prin modificarea receptorului CCR5 care mediază intrarea virusului în celulă. În ciuda unor rezultate încurajatoare obținute la început, a devenit clar faptul că drumul de parcurs către vindecare este încă foarte lung și că, cel puțin pentru moment, nu există o alternativă realistă la tratamentul cu ARV pe întreaga durată a vieții.

1442 Infecții transmisibile pe cale sexuală și infecția cu virusul HIV

Cadranul 37.21 Cauze de pneumonie cu germeni oportuniști la pacienții imunodeprimați[a]

Agent patogen	Populații afectate	Caracteristici clinice și radiologice
Pneumocystis jirovecii	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <200 celule/mm^3, corticoterapie de lungă durată, medicație imunosupresoare	Pneumonie cu *Pneumocystis* Opacități perihilare în „geam mat"
Mycobacterii non-tuberculoase	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <200 celule/mm^3 Afectare a structurii pulmonare: bronșiectazii, fibroză chistică, BPOC în stadiu avansat	Manifestări clinice variate (vezi pag. 972): febra nespecifică, tuse, stare de rău general; limfadenopatie sau hepatosplenomegalie; examen CT: noduli, leziuni cavitare, căi aeriene îngroșate, căi aeriene mici cu aspect înmugurit
***Nocardia* spp.**	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <150 celule/mm^3, corticoterapie de lungă durată, status post-transplant de organe solide, post-transplant de celule stem Modificări ale structurii pulmonare: bronșiectazii, fibroză chistică, BPOC în stadiu avansat	Pneumonie acută, subacută sau cronică Aspect radiologic variat: infiltrate lobare, abcese, cavități, pleurezie, noduli pulmonari
***Aspergillus* spp.** ***Zygomycetes* spp.** ***Penicillium* spp.**	Neutropenie prelungită: post-chimioterapie pentru neoplazii hematologice, post-transplant de celule stem (în special transplanturile cu mieloablație asociază un risc crescut) Imunitate mediată celular deficitară: boală grefă-contra-gazdă, terapie imunosupresoare, boală granulomatoasă cronică	Pneumonie fungică invazivă ce se manifestă cu tuse ± hemoptizii, durere pleuritică și febră Examen CT sugestiv pentru oricare din următoarele: leziuni de condensare și cavitare, leziuni înmugurite, noduli cu halo în „geam mat", iar în stadii avansate semnul semilunii (determinat de necroză pulmonară)
***Cryptococcus* spp.**	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <200 celule/mm^3, corticoterapie de lungă durată, status post-transplant de organe solide, post-transplant de celule stem	Simptome respiratorii nespecifice: febră, tuse, scurtarea respirației Asociază de obicei și afectare neurologică, dar poate apărea și o afectare pulmonară izolată Evoluează spre o formă diseminată de boală la pacienții imunodeprimați Examen CT: cavități, noduli, infiltrate
Histoplasma capsulatum	Imunitate celulară profund alterată, infecție HIV cu CD4 <50 celule/mm^3	Febră, astenie, scădere ponderală Tusea și dispneea sunt simptomele respiratorii cele mai frecvente Radiografia pulmonară poate fi normală chiar și în caz de afecțiune diseminată Examen CT: infiltrate difuze reticulare/reticulo-nodulare, infiltrate miliare, uneori limfadenopatii mediastinale
Coccidioides ***Paracoccidioides*** ***Blastomyces***	Imunitate celulară profund alterată, infecție HIV cu CD4 <50 celule/mm^3	Se manifestă frecvent ca afecțiune diseminată (radiografia pulmonară este deseori normală) Pneumonie focalizată sau difuză Examen CT: infiltrate difuze reticulo-nodulare, condensări, noduli (unici sau multipli), cavități, limfadenopatie mediastinală
Citomegalovirus (atipic, de obicei se manifestă cu retinită sau colită)	Imunitate celulară profund alterată: infecție HIV cu CD4 <50 celule/mm^3, status post-transplant cu terapie imunosupresoare	Tuse, dispnee și febră Examen CT: opacități reticulare sau în geam mat, infiltrate alveolare, noduli/opacități nodulare, pleurezie
Virusul sincițial respirator **Metapneumovirus uman** **Virusul gripal** **Virusul paragripal**	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <200 celule/mm^3, corticoterapie de lungă durată, status post-transplant de organ solid, status post-transplant de celule stem	Tuse, dispnee și febră Examen CT: opacități „în geam mat", leziuni cu aspect „înmugurit", dilatări la nivelul căilor respiratorii și îngroșări ale pereților
Toxoplasma gondii	Imunitate celulară alterată: infecție HIV cu CD4 <100 celule/mm^3	Afectare pulmonară izolată sau diseminată Tuse seacă, febră, dispnee Examen CT: leziuni similare cu cele produse de *Pneumocystis jirovecii* sau de alți fungi, pleurezie

[a]BPOC: bronhopneumopatie cronică obstructivă, CT, computer tomografie.

Lecturi suplimentare

Ananworanich J, Fauci AS. HIV cure research: a formidable challenge. *J Virus Erad* 2015; 1:1–3.

British HIV Association. *British HIV Association Standards of Care for People Living with HIV 2013*. London: BHIVA; 2012.

British HIV Association. *British HIV Association Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women 2012*. London: BHIVA; 2012.

Deeks SG, Hunt PW. Antiretroviral therapy: stubborn limitations persist. *Lancet* 2014; 384:214–216.

Fidler S, Anderson J, Azad Y et al. Position statement on the use of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission, January 2013: the British HIV Association (BHIVA) and the Expert Advisory Group on AIDS (EAGA). *HIV Med* 2013; 14:259–262.

Lewin SR, Deeks SG, Barré-Sinoussi F. Towards a cure for HIV – are we making progress? *Lancet* 2014; 384:209–211.

Waters L, Ahmed N, Angus B et al. *British HIV Association Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive Adults with Antiretroviral Therapy 2015 (2016 Interim update)*. London: BHIVA; 2016; https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf.

http://hivdb.stanford.edu. *Stanford University HIV drug resistance database.*

http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines. *US Department of Health and Human Services guidelines on the use of ARVs in HIV-1-infected adults and adolescents.*

http://www.hiv-druginteractions.org. *Potential HIV drug interactions can be checked using the online tool maintained by Liverpool University.*

Cadranul 37.22 Vaccinarea la adulții cu infecție HIV

Vaccin	Tip	Indicații[a]
Hepatita A	Inactivat	Pacienții neimunizați, aflați la risc
Hepatita B	Subunitate virală	Toți pacienții neimunizați
HPV	Particulă virus-like	Criterii de sex și vârstă
Gripa	Inactivat	Toți pacienții, anual
Meningococ	Proteină conjugată sau recombinantă	Grupuri la risc, în funcție de vârstă
Pneumococ	Polizaharidic și conjugat	Vaccin conjugat pentru toate grupurile, polizaharidic adițional pentru grupurile la risc
Pertussis	Acelular, componente multiple	Sarcină
ROR (Rubeolă, Oreion, Rujeolă)	Viu atenuat	Toți pacienții neimunizați
Varicelă	Viu atenuat	Toți pacienții neimunizați
Herpes zoster	Viu atenuat	Toți pacienții neimunizați (în funcție de vârstă)

[a]Regimurile de vaccinare diferă la pacienții cu infecție HIV față de populația generală, deoarece răspunsul imun suboptimal impune doze crescute sau administrare mai frecventă. Vaccinurile cu virus viu-atenuat nu trebuie administrate la pacienții cu număr CD4 <200/mm3 și trebuie folosite cu atenție la cei cu CD4 <350/mm^3.
(Modificat din British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults: summary of recommendations; https://www.bhiva.org/file/PYnNXxGAUfVeD/2015-Summary-of-recommendations.pdf.)

AFECȚIUNI SPECIFICE ASOCIATE CU INFECȚIA HIV

Tratamentul infecțiilor oportuniste la pacienții cu imunodepresie este utilizat mai ales în regiunile în care accesul la tratamentul ARV este limitat, respectiv la pacienți diagnosticați în faze avansate ale infecției HIV (<200 CD4/mm^3), sau la pacienții cu aderență scăzută la tratament.

Tipul de infecții care apar la pacienții cu infecție HIV s-a modificat în timp, cu scăderea frecvenței infecțiilor oportuniste „clasice", cum ar fi pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* sau infecția cu CMV și creșterea frecvenței infecțiilor produse de germenii comunitari precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (**Cadranul 37.21**).

Sindromul inflamator de reconstituție imună ce apare după inițierea ARV poate determina manifestări neobișnuite cu germenii oportuniști, cu modificarea tabloului clinic. Astfel, prevenția și tratarea infecțiilor oportuniste reprezintă o parte importantă în tratamentul infecției HIV.

Prevenirea infecțiilor oportuniste la pacienții cu HIV

Evitarea infectării

Expunerea la anumite microorganisme poate fi evitată la pacienții cu infecție HIV și imunodepresie severă. Respectarea regulilor de igienă alimentară va limita expunerea la *Salmonella*, *Toxoplasma* sau *Cryptosporidium*, iar contactele sexuale protejate vor limita expunerea la virusul herpes simplex, la virusul hepatitic B, C și la papilomavirusuri. Pacienții care nu au avut contact cu CMV trebuie să primească sânge și derivate de sânge de la pacienți CMV-negativi. Infecțiile asociate călătoriilor pot fi minimizate prin consiliere adecvată.

Strategii de imunizare

Ghidurile de vaccinare la pacienții cu infecție HIV (**Cadranul 37.22**) sunt disponibile de la Asociația Britanică HIV (BHIVA, The British HIV Association). Este posibil ca vaccinarea să nu fie la fel de eficientă în cazul pacienților cu infecție HIV și imunodepresie severă.

Vaccinarea anti-hepatita A și B trebuie să se recomande pacienților care nu au imunitate naturală și care au risc crescut de a dobândi aceste infecții, mai ales dacă au și o patologie hepatică asociată, cum ar fi hepatita VHC.

Chimioprofilaxia

În absența unui răspuns imun normal, multe infecții oportuniste sunt dificil de eradicat cu tratament antibiotic, iar rata de recurență este crescută. Profilaxia primară și/sau secundară poate fi folosită pentru a reduce incidența anumitor infecții oportuniste.

Avantajele trebuie puse în balanță cu efectele adverse, cu riscul de interacțiuni medicamentoase și cu prețul fiecărui medicament adăugat în schema de tratament, care este oricum destul de complexă.

- Profilaxia primară este eficientă pentru reducerea riscului de infecții oportuniste cu *Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma* și *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI, *Mycobacterium avium-intracellulare*)
- Profilaxia primară nu se recomandă în general pentru infecțiile cu citomegalovirus, herpesvirus sau fungi.

După inițierea ARV, odată cu refacerea statusului imun, profilaxia poate fi întreruptă la pacienții la care CD4 rămâne constant peste 200 celule/mm3. În regiunile în care accesul la ARV este redus, profilaxia secundară de lungă durată este încă utilă. Alte infecții mai puțin severe, dar recurente, pot necesita de asemenea profilaxie (ex. herpes simplex, candidoză).

Infecții fungice

Infecția cu *Pneumocystis jirovecii*

Pneumocystis jirovecii determină cel mai frecvent pneumonie (vezi p. 967), dar poate produce și o infecție diseminată. Această infectie apare în general la pacienții cu imunodepresie severă, cu un număr de limfocite CD4 sub 200 /mm^3. Introducerea unei terapii ARV eficiente și a profilaxiei primare la pacienții cu CD4 sub 200 celule/mm^3 a determinat scăderea semnificativă a incidenței acestei afecțiuni în Marea Britanie. Microorganismul distruge epiteliul alveolar, fapt care duce la alterarea schimburilor gazoase de la acest nivel și reduce complianța pulmonară.

Debutul bolii este în general insidios și se întinde pe o perioadă de câteva săptămâni, cu limitarea respirației (în special în expir), tuse seacă, febră și stare de rău general. La examenul clinic se constată tahipnee, tahicardie, cianoză și semne de hipoxie. ***La auscultație*** se percep raluri fine, deși în formele ușoare auscultația poate fi normală. În stadiile incipiente de boală, radiografia pulmonară este normală, dar aspectul tipic este de infiltrate interstițiale perihilare bilaterale ce pot progresa către opacități alveolare confluente diseminate. Examenul CT pulmonar cu rezoluție înaltă evidențiază imagini înalt sugestive, în „sticlă mată", chiar și în cazurile în care pe radiografia pulmonară se observă doar modificări minime. Pacientul prezintă de obicei hipoxie și desaturează la efort. Diagnosticul de certitudine se stabilește pe baza identificării agentului patogen la nivel pulmonar prin lavaj bronho-alveolar sau prin amplificarea prin PCR a ADN-ul fungic în probe recoltate din sângele periferic. Deoarece acest microorganism nu poate fi cultivat în vitro, acesta poate fi evidențiat pe frotiuri cu colorație argentică sau prin tehnici de imunofluorescență.

Tratamentul trebuie să fie inițiat cât mai precoce. Tratamentul de primă intenție în infecția severă (P_aO_2 <8 kPa sau insuficiență respiratorie gradul 2) este cu co-trimoxazol (120 mg/kg/zi, in doze divizate), pe cale intravenoasă, timp de 21 zile. Aproximativ 40% dintre pacienții ce primesc acest regim terapeutic pot dezvolta reacții adverse la tratament, inclusiv erupții alergice tipice. La pacienții care nu tolerează tratamentul cu co-trimoxazol, se administrează pentamidină pe cale intravenoasă (4 mg/kg/zi) sau dapsonă și trimetoprim, pe aceeași

durată. Atovaquona sau o combinație de clindamicină și primachină pot reprezenta alternative terapeutice. În cazurile severe, corticoterapia sistemică reduce mortalitatea, motiv pentru care va fi asociată la tratament. Pacienții care dezvoltă hipoxie severă sau alterarea funcției diafragmului necesită ventilație non-invazivă prin CPAP (continuous positive airway pressure) sau ventilație mecanică (vezi p. 229). Evoluția clinică a bolnavilor cu hipoxie severă poate fi complicată prin apariția pneumotoraxului. Tratamentul ARV trebuie inițiat cât mai precoce la pacienții fără tratament. Pacienții cu forme ușoare de boală pot primi terapia pe cale orală, corticoterapia nefiind indicată.

Profilaxia secundară este indicată la pacienții cu un număr de limfocite CD4 sub 200/mm^3, pentru a preveni recăderile. Regimul terapeutic standard este cu co-trimoxazol 960 mg administrat de trei ori pe săptămână. În cazul pacienților care nu tolerează sulfonamidele, se recomanda profilaxia cu dapsonă, pirimetamină sau pentamidină în aerosoli. Pentamidina are un rol protector doar pentru plămâni, dar nu penetrează eficient la nivelul lobilor superiori, iar în cazul apariției recurențelor sub acest tratament, formele pot fi atipice sau extrapulmonare.

Criptococoza

Cea mai frecventă manifestare clinică a criptococozei (vezi p. 560) la pacienții cu infecție HIV este meningita, deși au fost descrise și infecții pulmonare sau diseminate. Agentul patogen, *Cryptococcus neoformans*, este larg răspândit în natură, mai ales în excremente de păsări, fiind de obicei dobândit de om prin inhalare. Debutul afecțiunii este deseori insidios, cu febră nespecifică, greață și cefalee. Pe măsură ce infecția progresează, apare alterarea stării de conștiență cu tulburări de comportament. Crizele convulsive sau tulburările neurologice de focar sunt rare. Redoarea de ceafă și fotofobia pot fi absente, întrucât prezența acestor semne depinde de răspunsul inflamator al gazdei, care, la pacienții cu infecție HIV și imunodepresie severă, este anormal.

Diagnosticul se stabilește pe baza examenului LCR (se recomandă efectuarea unui CT cerebral înaintea puncției lombare pentru a exclude un proces înlocuitor de spațiu). Colorația cu tuș de China evidențiază în mod direct microorganismul, iar antigenul criptococic din LCR poate fi pozitiv în titruri variabile. Titrul de antigen criptococic scade semnificativ în urma tratamentului, dar de obicei nu se negativează. Criptococii pot fi de asemenea identificați în culturi obținute din LCR și/sau sânge.

Factorii asociați cu un prognostic nefavorabil cuprind un număr mare de fungi identificați în LCR, un număr mic de leucocite în LCR și alterarea stării de conștiență la momentul prezentării.

Tratamentul inițial se efectuează cu amfotericină B liposomală (4,0 mg/kg/zi), pe cale intravenoasă, cu sau fără flucitozină. Fluconazolul administrat pe cale parenterală (400 mg/zi) este utilizat în cazurile în care există o afectare a funcției renale sau reacțiile adverse nu permit utilizarea amfotericinei. Nu se recomandă utilizarea corticoterapiei. După 2 săptămâni de tratament intravenos cu amfotericină/flucitozină, terapia trebuie continuată cu fluconazol până la 8 săptămâni.

Pacienții diagnosticați cu criptococoză trebuie să primească tratament ARV, ce va fi inițiat la aproximativ 4 săptămâni de la debutul tratamentului pentru criptococoză pentru a reduce riscul de apariție a sindromului inflamator de reconstituție imuna (IRIS). Tratamentul de întreținere cu fluconazol trebuie continuat pe termen lung, până la 1 an, respectiv până când încărcătura virală este nedetectabilă, iar numărul limfocitelor CD4 este menținut constant peste 100/mm^3.

Candidoza

Infecția mucoaselor cu *Candida*, în special la nivelul cavității bucale (vezi p. 559), este frecventă la pacienții cu infecție HIV și imunodepresie. *Candida albicans* este agentul etiologic cel mai frecvent, deși *C. krusei* și *C. glabrata* pot fi de asemenea implicate. Candidoza pseudomembranoasă este ușor de recunoscut, având aspect de plăci cremoase la nivelul cavității bucale și pe faringe. Candidoza eritematoasă se prezintă însă cu arii eritematoase la nivelul palatului dur sau ca leziuni atipice localizate pe limbă. Cheilita angulară poate apărea în paralel cu oricare din cele două forme. Candidoza oro-faringiană produce odinofagie. Candidoza vulvo-vaginală poate fi dificil de tratat (vezi p. 1172).

Tratamentul de elecție se efectuează cu fluconazol sau intraconazol. Candidoza diseminată este rară la pacienții cu infecție HIV, dar dacă aceasta apare, se va trata tot cu fluconazol; ca alternative se pot folosi amfotericina, voriconazol sau caspofungina. Colonizări cu *C. krusei* pot să apară la pacienții care au primit tratament cu Fluconazol, deoarece această specie este rezistentă la fluconazol. În aceste cazuri, tratamentul se face cu amfotericină, însă identificarea tipului de *Candida* la pacienții cu rezistență clinică la azoli este deosebit de importantă. Cea mai bună strategie în tratamentul pacienților cu infecție HIV ce dezvoltă candidoze este reprezentată de terapia ARV eficientă.

Aspergiloza

Infecția cu *Aspergillus fumigatus* (vezi p. 993) este rară la pacienții cu infecție HIV, cu excepția cazurilor în care există alți factori favorizanți, cum ar fi o patologie pulmonară asociată, neutropenie, transplant sau utilizarea de glucocorticoizi. Sporii de *Aspergillus* sunt ubicuitari și se transmit pe cale aeriană. În urma inhalării, afectarea pulmonară este urmată de diseminare hematogenă în alte organe. A fost descrisă și infecția sinusurilor.

Tratamentul de elecție este cu voriconazol, alternativele fiind reprezentate de amfotericina B liposomală (3 mg/kg i.v. zilnic) și caspofungina.

Histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza și infecția cu Penicillium marneffei

Aceste infecții fungice sunt limitate de aria geografică, dar trebuie luate în considerare la pacienții cu infecție HIV care au călătorit în zone cu risc înalt. Cel mai frecvent se prezintă sub formă de pneumonie, care, prin manifestările clinice, poate fi ușor confundată cu pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (vezi anterior). Au fost descrise și cazuri de infecție sistemică în special cu Penicillium, care poate produce și leziuni cutanate papuloase. ***Tratamentul*** se efectuează cu amfotericina B.

Infecții cu protozoare

Toxoplasmoza

Toxoplasma gondii (vezi p. 571) determină cel mai frecvent encefalită și abcese cerebrale în context de infecție HIV, de obicei ca urmare a unei reactivări a unei infecții dobândite anterior. Incidența depinde de rata de seropozitivitate la Toxoplasma în populația respectiva. În Franța există în populație niveluri crescute de anticorpi. Aproximativ 25% din populația adultă din Marea Britanie este seropozitivă la *Toxoplasma*.

Manifestările clinice includ leziuni neurologice focale, convulsii, febră, cefalee și posibil stare confuzionala. Examenul clinic evidențiază semne neurologice de focar în peste 50% din cazuri. Se poate întâlni de asemenea și afectarea oculară cu corioretinită. În majoritatea, dar nu în toate cazurile de infecție cu Toxoplasma, serologia este pozitivă. În mod tipic, efectuarea unui CT cerebral cu substanță de contrast identifică multiple leziuni cu priză de contrast periferică, inelară, cu edem perileziional și efect de masă. O leziune unică identificată pe CT se poate dovedi a fi una din multiplele leziuni observate la IRM.. Totuși, o leziune unică pe RMI face mai puțin probabil diagnosticul de toxoplasmoză.

Diagnosticul se stabilește pe baza imaginilor caracteristice evidențiate prin examinare imagistică prin CT și IRM. Tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) poate fi de asemenea utilă în a diferenția toxoplasmoză, de limfomul primar cerebral. În majoritatea cazurilor, se inițiază terapia empirică anti-toxoplasmoză iar dacă se observă o ameliorare radiologică în decursul a 3 săptămâni, poate fi considerată o probă de diagnostic. Diagnosticul diferențial include limfomul cerebral, tuberculomul și criptococoza focală.

Tratamentul se face cu pirimetamină pentru cel puțin 6 săptămâni (doză de încărcare 200 mg, apoi 50 mg zilnic) asociată cu sulfadiazină și acid folinic. Clindamicina și pirimetamina sau atovaquona pot fi utilizate la pacienții alergici la sulfonamide.

Terapia ARV trebuie inițiată imediat ce pacientul este stabil clinic, după aproximativ 2 săptămâni de la inițierea tratamentului specific, pentru a reduce riscul de apariție a IRIS.

Criptosporidiaza

Cryptosporidium parvum (vezi p. 573) poate determina diaree acută care la o persoană imunocompetentă se auto-limitează. La pacienții cu infecție HIV poate provoca diaree apoasă severă și persistentă, ce se poate asocia cu anorexie, dureri abdominale, greață și vărsături. În era terapiei ARV, infecția este rară. Chisturile se atașează la nivelul epiteliului peretelui intestinului subțire, determinând secreția de lichide la nivelul lumenului intestinal și tulburarea capacității de absorbție a fluidelor. Se poate asocia de asemenea și cu colangită sclerozantă (vezi p. 1299). Chisturile se vizualizează prin efectuarea microscopiei unei probe de materii fecale cu ajutorul coloratiei Kinyoun și sunt ușor de identificat în probele obținute prin efectuarea biopsiei intestinului subțire. Nitazoxanida și paromomicina pot avea un oarecare efect; cu toate acestea, refacerea statusului imunologic cu ajutorul terapiei ARV eficiente este tratamentul de elecție și determină de obicei remisia bolii.

Microsporidioza

Enterocytozoon bieneusi și *Septata intestinalis* reprezintă cauze ale diareii. Sporii pot fi identificați în materiile fecale cu ajutorul unei colorații tricrome sau fluorescente care se atașează de chitina de pe suprafața sporului. Terapia ARV și refacerea statusului imunologic constituie ***tratamentul*** de elecție.

Leishmanioza

Leishmanioza (vezi p. 570) poate să apară la pacienții cu infecție HIV care au călătorit în zone endemice, cum ar fi America de Sud, Africa tropicală și o mare parte din zona mediteraneană. Simptomele sunt frecvent nespecifice, cu febră, stare generală alterată, diaree și scădere ponderală. Splenomegalia, anemia și trombocitopenia sunt manifestări clinice importante. Amastigotele pot fi vizualizate în preparatele obținute prin biopsie de măduvă osoasă sau din aspiratele splenice. Există teste serologice pentru *Leishmania*, dar nu sunt fiabile în acest context.

Tratamentul se face cu amfotericină liposomală, medicamentul de elecție, și terapie ARV odată ce pacientul este stabil. Dacă nu se utilizează terapie ARV, recăderile sunt frecvente, situație în care se poate administra profilaxia secundară pe termen lung.

Infecții virale

Co-infectia HIV şi virusuri hepatitice B și C

Datorită căilor de transmitere comune pentru virusurile hepatitice (vezi p. 1277 și 1282) și HIV, co-infecția este frecventă, în special în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați (BSB), a consumatorilor de droguri injectabile și a celor infectați prin produse de sânge. La pacienții cu HIV, prevalența infecțiilor cu virusuri hepatitice este mai mare comparativ cu populația generală. La nivel global, estimările sugerează că între 5-15% dintre pacienții cu infecție HIV prezintă hepatită cronică cu virus hepatitic B (VHB) și aproximativ o treime prezintă infecție cu virus hepatitic C (VHC). În Marea Britanie, 6,9% dintre adulții cu infecție HIV au AgHBs pozitiv. O epidemie de hepatită acută cu virus C a fost observată în ultimii 10 ani în rândul pacienților BSB cu infecție HIV.

Odată cu progresele obținute în sfera terapiei ARV, prognosticul pacienților cu infecție HIV a fost mult îmbunătățit, co-infecția cu virusurile hepatitice a devenit o cauză din ce în ce mai importantă de mortalitate și morbiditate, iar tratamentul coinfecției HIV-virusuri hepatitice a căpătat un rol cheie in îngrijirile medicale.

Toți pacienții nou diagnosticați cu infecție HIV trebuie testați pentru hepatita A, B și C, iar cei fără dovezi serologice ale prezenței infecției, trebuie vaccinați împotriva virusurilor hepatitice A și B.

Pacienții co-infectați HIV și virusuri hepatitice sunt predispuși la o progresie mai rapidă a bolii hepatice, comparativ cu pacienții cu mono-infecție HIV. În cazul tuturor pacienților cu infecție cronica HIV/VHC și HIV/VHB, boala hepatică trebuie sa fie stadializată (vezi p. 1275). Pacienții cu risc de a dezvolta ciroză hepatică trebuie sa aibă o monitorizare adecvată pentru prevenirea complicațiilor secundare hipertensiunii portale și trebuie să efectueze screening pentru infecția cu VHC. Pacienții cu infecție HIV și boală hepatică trebuie sa beneficieze de îngrijiri complexe din partea medicilor cu expertiză în HIV şi a medicilor specialişti hepatologi. Pentru pacienții cu boală hepatică aflată într-un stadiu terminal, îngrijirea trebuie să se realizeze în centre specializate, preferabil în cele care au şi o unitate de transplant.

La pacienții cu co-infecții, hepatotoxicitatea poate să fie amplificată de terapia ARV. Pacienții cu co-infecție HIV-hepatită trebuie atenționați să întrerupă consumul de alcool și să aibă doar contacte sexuale protejate.

Infecția cu virusul hepatitic B

Infecția cu virusul hepatitic B (vezi p.1277) nu pare să influențeze evoluția naturală a infecției HIV sau răspunsul la tratamentul anti-HIV. Cu toate acestea, la pacienții cu co-infecție HIV/VHB există o rată redusă de clearance a antigenului HBe (Ag HBe), viremia VHB este mai crescută, iar riscul de evoluție spre infecția cronică este mai mare. În cazul pacienților cu infecție VHB controlată sau vindecată, boala se poate reactiva. Boala hepatică apare mai frecvent la pacienții cu niveluri ADN-VHB crescute, care indică persistența replicării. În infecția VHB, detectarea și cuantificarea viremiei VHB reprezintă un marker de replicare virală şi are un rol predictiv pentru răspunsul la tratament. Testarea rezistenței VHB poate ghida intervenția terapeutică la pacienții expuși anterior la terapia antivirală.

Deciziile cu privire la necesitatea ***tratamentului*** în infecția VHB și/sau HIV trebuie să fie bazate pe evaluarea ambelor infecții virale. Toate medicamentele utile în infecția VHB care au şi activitate combinată anti-HIV, cum ar fi tenofovir și emtricitabină, trebuie să fie utilizate într-un regim eficient anti-HIV. Ghidurile de tratament ale Marii Britanii recomandă ca terapia ARV cu agenții activi anti-VHB să fie inițiată în cazul tuturor pacienților cu co-infecție care au o valoare a CD4 ≤500 cel/mm^3 și evidență de fibroză hepatică sau de replicare activă VHB. Pacienții cu valori ale CD4 ≥500 cel/mm^3 și ADN-VHB <2.000 UI/mL, cu fibroză hepatică minimă sau absentă, pot avea opțiunea de a începe tratamentul sau pot fi monitorizați la interval de 6 luni, cu măsurarea viremiei VHB, a valorii ALT și evaluarea fibrozei hepatice cel puțin o dată pe an. Inițierea tratamentului ARV poate, ca urmare a restabilirii funcției imune, să determine o reactivare a VHB.

Infecția cu virus hepatitic C

Hepatita C se asociază cu o progresie mai rapidă a infecției HIV, iar răspunsul CD4 la terapia ARV la pacienții cu co-infecție pare a fi mai slab. Progresia hepatitei C este mai rapidă în prezența infecției HIV, iar încărcătura virală C tinde să fie mai crescută. Hepatotoxicitatea post-medicamentoasa poate fi mai pronunțată în cazul co-infecției VHC. Pacienții cu co-infecție necesită evaluare clinică și de laborator, precum și stadializarea ambelor infecții. În cazul VHC, încărcătura virală și genotipul viral vor influența decizia terapeutică.

Agenții antivirali cu acțiune directă (DAA, direct-acting antivirals) utilizați pentru ***tratamentul*** și vindecarea hepatitei C se află într-o permanentă dezvoltare.

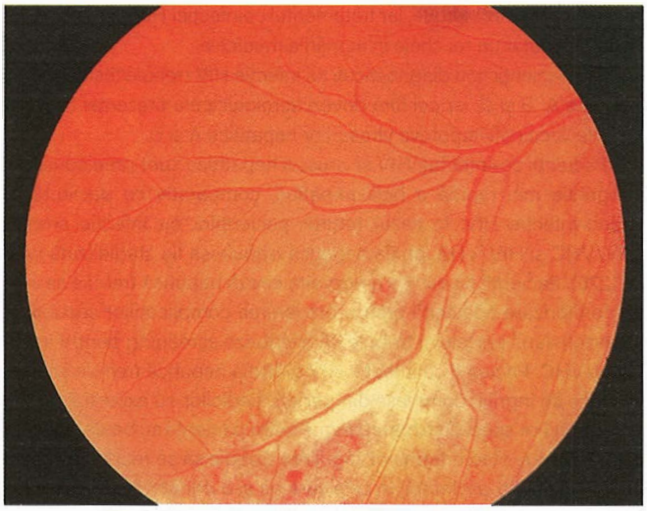


Fig. 37.13 Retinită cu citomegalovirus netratată.

Toți pacienții cu co-infecție HIV/VHC trebuie să beneficieze de terapie ARV. Dacă tratamentul pentru VHC este planificat, este preferabil ca terapia ARV să se inițieze cu 4–6 săptămâni anterior inițierii terapiei cu DAA.

În cazul pacienților cu co-infecție HIV/VHC, opțiunile terapeutice pentru tratamentul VHC sunt similare cu a celor cu mono-infecție VHC (vezi pag. 1283) și depind de stadiul bolii, genotipul VHC și terapia ARV concomitentă. Introducerea DAA a schimbat abordarea terapeutică în infecția VHC. DAA se administrează timp de 12 săptămâni, având o rată de răspuns viral susținut de >90%. Există unele interacțiuni între DAA și terapia ARV. Este necesară alegerea celei mai eficiente combinații de antivirale în urma opiniei avizate a unui expert. Există surse de informație online (vezi lecturi suplimentare) care oferă date despre posibilele interacțiuni medicamentoase.

Toți pacienții cu coinfecție HIV/VHC care temporizează tratamentul trebuie să efectueze cel puțin o dată pe an elastografie hepatică (vezi p. 1270) sau o formă alternativă de monitorizare non-invazivă.

Incidența hepatitei acute C a crescut la pacienții cu infecție HIV, în special la BSB, și au fost raportate epidemii în anumite țări, printre care și Marea Britanie. Ghidurile din UK recomandă ca pacienții la care, după 4 săptămâni de la diagnosticul infecției acute, nu s-a produs o descreștere cu 2^{log10} a viremiei VHC, să înceapă terapia cu DAA. Răspunsul imun la VHC nu protejează împotriva reinfecției, iar rate crescute de reinfecție au fost raportate atât după clearance-ul spontan, cât și după cel obținut prin terapie. Pacienții care au eliminat inițial VHC, dar au evidență clară de reapariție a virusului, trebuie evaluați pentru recădere sau reinfecție. Recăderea va fi tratată ca o infecție VHC cronică, iar reinfecția ca o hepatită acută C.

Infecția cu virus citomegalic (CMV)

CMV (vezi p. 524) a reprezentat o cauză de morbiditate importantă la pacienții cu infecție HIV, mai ales în stadiile avansate de boală, când valoarea CD4 este constant <100 cel/mm^3. Accesul la terapia ARV a modificat semnificativ epidemiologia, majoritatea pacienților beneficiind de terapie ARV înainte de a fi la risc pentru boala CMV. Afecțiunile mai des întâlnite sunt retinita, colita, ulcerațiile esofagiene, encefalita și pneumonia. Infecția CMV este asociată cu arterită, care pare să fie mecanismul patogenic major. CMV poate determina, de asemenea, poliradiculopatie și inflamația glandei suprarenale.

Renitita cu CMV

Retinita CMV poate să apară când valoarea limfocitelor CD4 este <50 cel/mm^3. Cu toate că debutează de obicei unilateral, infecția poate progresa la ambii ochi. Manifestarile clinice depind de zona de retina implicată (pierderea vederii este cel mai frecvent asociată cu afectare maculară) și include pierderea acuității vizuale, reducerea câmpului vizual și scotoame, durere orbitală și cefalee.

Examenul fundului de ochi (**Fig. 37.13**) evidențiază hemoragii și exsudate la nivelul zonelor de vascularizație ale retinei (așa numitul aspect de „felie de pizza"). Manifestarile clinice sunt specifice, iar diagnosticul este stabilit clinic. Dezlipirea de retină și papilita pot apărea ocazional. Netratată, retinita se extinde la întregul ochi, distrugând în totalitate retina. Examenul fundului de ochi trebuie efectuat de rutină tuturor pacienților cu infecție HIV pentru a depista o infecție precoce. Orice pacient care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie examinat minuțios cu pupilele dilatate; dacă leziunile patologice nu sunt evidente, este necesară intervenția unui specialist oftalmolog.

Tratamentul infecției CMV trebuie inițiat cât mai curând posibil, fie cu valganciclovir per os (900 mg × 2/zi), ganciclovir (5 mg/kg × 2/zi) sau foscarnet (90 mg/kg × 2 /zi), ambele pe cale intravenoasă, pe o durată de cel puțin 3 săptămâni sau până când retinita se remite. Dacă imunosupresia nu este ameliorată, reactivarea este frecventă și determină cecitate. Ganciclovirul poate produce mielosupresie, iar Foscarnetul este nefrotoxic. Menținerea terapiei specifice este necesară până când, dupa instituirea terapiei ARV, s-a produs o ameliorare a statusului imunologic. Valganciclovirul, un prodrog oral al ganciclovirului, prezintă unele beneficii pe termen lung, când este utilizat ca terapie de menținere, dar are o eficacitate mai scăzută decât ganciclovirul administrat pe cale intravenoasa. Ganciclovirul poate fi administrat direct în cavitatea vitreană, dar sunt necesare administrări repetate. Un implant cu eliberare prelungită a ganciclovirului poate fi inserat chirurgical în ochiul afectat. Cidofovir este disponibil când medicația descrisă anterior este contraindicată, însă acesta are efect nefrotoxic.

Afecțiuni gastrointestinale cu CMV

Colita CMV se prezintă de regulă cu durere abdominală, generalizată, sau limitată în fosa iliacă stângă, diaree cu sange, apărare abdominală și subfebrilități. Pe radiografia abdominală pe gol se poate observa dilatarea intestinului gros. Sigmoidoscopia evidențiază o mucoasă colonică friabilă sau ulcerată. Examenul histologic este caracteristic, prezentând incluziuni citoplasmatice în „ochi de bufniță" (vezi **Fig. 20.14**).

Tratamentul se face cu ganciclovir (5 mg/kg × 2 /zi) i.v. timp de 14–28 de zile, iar utilizarea terapiei ARV, când pacientul este stabil, contribuie la îmbunătățirea clinică și la remiterea simptomelor.

Terapia de menținere nu mai este necesară în situațiile în care, prin terapia ARV, s-a produs ameliorarea statusului imunologic.

Infecția CMV poate cuprinde și alte zone ale tractului gastro-intestinal, de exemplu pot să apară ulcerații ale esofagului, de regulă în treimea inferioară, cauzând odinofagie, sau hepatita CMV.

Afecțiuni neurologice cu CMV

Encefalopatia CMV are similitudini clinice cu encefalopatia HIV, dar are o evoluție clinică mai agresivă.

Poliradiculopatia CMV afectează rădăcinile lombo-sacrate, ducând la slăbiciune musculară și tulburări sfincteriene. În LCR se observă o creștere a leucocitelor care, în mod surprinzător, sunt aproape în totalitate neutrofile. Cu toate că progresia bolii poate fi oprită cu medicația anti-CMV, recuperarea funcțională poate să nu se producă. Diagnosticul se bazează pe examenul neuroimagistic prin IRM și pe detectarea prin PCR a ADN-CMV în LCR. Tratamentul se face cu ganciclovir. Terapia ARV trebuie inițiată după tratamentul anti-CMV.

Infecția cu virusul herpetic

Primoinfecția cu virus herpes simplex HSV (vezi p. 1421), apare cu frecvență și severitate crescută la pacienții cu imunodepresie severă și

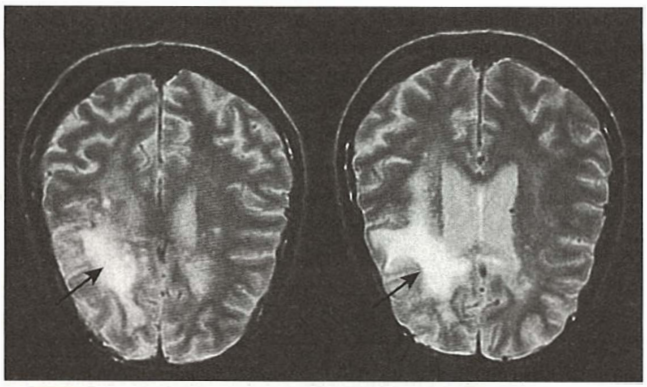


Fig. 37.14 Imagistică IRM care evidențiaza leziuni de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

se manifestă prin leziuni mai degrabă de tip ulcerativ decât veziculos. Se poate observa o infecția genitală, orală și ocazional o infecție diseminată. Eliminarea virală a HSV poate fi prelungită comparativ cu pacienții imunocompetenți.

Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZV)

Herpesul zoster poate să apară în orice stadiu al infecției HIV, dar tinde să fie mai agresiv și de durată mai lungă la pacienții imunodeprimați. Afectarea cu VZV poate cuprinde mai multe dermatoame.

Tratamentul cu aciclovir este de regulă eficient. Recurențele frecvente necesită terapie supresivă. Tulpinile rezistente la aciclovir (de obicei datorate mutațiilor de timidin-kinază) au devenit mai frecvente la pacienții cu infecție HIV. Anumite tulpini pot răspunde la tratamentul cu Foscarnet.

Virusul herpetic uman 8 (HHV-8) este agentul cauzal al sarcomului Kaposi (vezi p. 1448).

Infecția cu virusul Epstein-Barr

Pacienții cu infecție HIV au un nivel înalt de colonizare cu virus Epstein-Barr (EBV) (vezi p. 524). În secrețiile oro-faringiene se detectează titruri înalte de EBV și există un numar crescut de limfocite B infectate cu EBV. În infecția HIV, răspunsul limfocitelor T la EBV este alterat. EBV se asociază frecvent cu limfomul primar cerebral și limfoamele de tip non-Hodgkin.

Leucoplazia păroasă a limbii produsă de EBV este un semn de imunosupresie, observat inițial în infecția HIV, dar recunoscut ulterior și în alte afecțiuni. Leziunile apar intermitent pe marginile laterale ale limbii sau pe mucoasa bucală, sub forma unor zone albicioase, reliefate. Leziunea este de obicei asimptomatică, dar pacienții o considera inestetică și uneori dureroasă. EBV poate fi identificat la examenul histologic și la microscopia electronică. Există un răspuns variabil la ***tratamentul*** cu aciclovir.

Papilomavirusul uman (HPV)

Virusul papiloma (vezi p. 672) determină condiloame genitale, plantare și ocazional orale, care răspund cu dificultate la terapie și pot recidiva în mod repetat. Infecția HPV este asociată cu o dezvoltare mai rapidă a neoplaziei intraepiteliale anale și cervicale, care la pacienții cu infecție HIV poate progresa în timp către carcinom celular scuamos de col uterin sau rect. Vaccinarea HPV ar trebui recomandată (vezi p. 530).

Infecția cu Poliomavirusul JC

Poliomavirusul JC, din familia papovavirus, infectează oligodendrocitele și determină leucoencefalopatia multifocală progresivă PML (vezi p. 529), caracterizată prin demielinizare în special la nivelul substanței albe cerebrale. Manifestările clinice caracteristice sunt progresia neurologică și/sau degradare cognitivă, adesea incluzând hemipareza sau afazia. Evoluția este de obicei imprevizibilă. Examenul neuroimagistic evidențiază leziuni de obicei multiple și limitate la substanța albă cerebrală. Leziunile nu captează substanța de contrast și nu produc efect de masă. Evaluarea imagistică prin rezonanță magnetică (**Fig. 37.14**) este mult mai sensibilă ca examenul computer tomograf și evidențiază leziuni hiperintense în secvențele ponderate T2. Imaginile sugestive pe IRM și detectarea virusului JC prin PCR în LCR sunt de regulă suficiente pentru diagnostic, iar biopsia cerebrală nu mai este necesară. Nu există ***tratament*** specific pentru PML. Terapia ARV eficientă este singura intervenție care poate determina o remisie clinică și radiologică a bolii.

Infecții bacteriene

Infecțiile bacteriene sunt frecvent întâlnite la pacienții cu HIV. Răspunsul imun mediat celular controlează în mod normal infecțiile cu bacterii intracelulare, cum ar fi micobacteriile. Anomalii ale funcției celulelor B asociate cu infecția HIV pot favoriza infecții cu bacterii capsulate, iar producția insuficientă de IgG2 nu poate proteja împotriva învelișului polizaharidic al acestor microorganisme. Aceste anomalii funcționale pot să fie prezente cu mult înaintea declinului semnificativ al limfocitelor CD4 și astfel sepsisul bacterian poate să apară în stadiile initiale ale infecției HIV (ex. infecțiile cu *Streptococcus pneumoniae, Haemophylus Influenzae* și *Moraxella catarrhalis*). Infecția bacteriană poate fi frecvent diseminată și cu toate că răspunde de regulă la terapia antibiotică standard, poate să reapară. Profilaxia pe termen lung este necesară dacă recurențele infecțioase sunt frecvente.

Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

În multe regiuni de pe glob, cum ar fi Africa, în care există o prevalență înaltă a tuberculozei (vezi p. 967), există și rate crescute de infecție HIV, ambele fiind în creștere. Transmiterea pe cale respiratorie a tuberculozei poate determina infecția, atât la pacienții infectați cu HIV, cât și la cei non-HIV. Infecția cu *M.tuberculosis* poate produce boală și la pacienții cu imunodepresie minimă, și de aceea se întâlnește frecvent în stadiile incipiente ale infecției HIV. Tuberculoza la pacienții cu HIV reprezintă frecvent o reactivare a unei infecții tuberculoase latente, dar există și dovezi clare a unor infecții primare și de infecție intraspitalicească.

Tipul de boală diferă în funcție de imunosupresie:

- Pacienții cu un un status imunologic relativ bun, au un tablou clinic similar cu pacienții fără infecție HIV
- La pacienții aflați în stadii avansate de boală, manifestările clinice sunt atipice, localizarea este frecvent extrapulmonară, afectând ganglionii limfatici, măduva osoasă sau ficatul. Bacteriemia cu *Mycobacterium tuberculosis* poate fi prezentă.

Diagnosticul se bazează pe prezența MTB în probele biologice recoltate. La pacienții cu infecție HIV, răspunsul la intradermoreacția la tuberculină nu poate fi întotdeauna interpretat (în special la pacienții cu imunodepresie severă). Examenul microscopic din spută poate fi negativ, chiar și în prezența infecției pulmonare, iar culturile reprezintă cel mai bun instrument de diagnostic.

Infecția cu *M. tuberculosis* răspunde de obicei favorabil la regimurile de tratament standard, cu toate că durata terapiei poate fi mai lungă, în special în formele extrapulmonare. Tuberculoza multidrogrezistentă (MDR) și tuberculoza cu spectru de rezistență extins (XDR) (vezi p. 971), reprezintă o provocare în special în SUA, unde a devenit o problemă de sănătate publică. Au fost raportate și cazuri din secțiile de HIV din Marea Britanie. Aderența la terapia anti-tuberculoasă trebuie îmbunătățită. Tratamentul tuberculozei (vezi mai departe) nu este curativ, iar profilaxia pe termen lung cu izoniazidă poate fi necesară. La pacienții din zone endemice de tuberculoză, profilaxia primară poate preveni apariția infecției.

Interacțiunile medicamentoase între ARV și medicația anti-tuberculoasă sunt complexe și reprezintă o consecință a inducției sau inhibiției

enzimatice. Rifampicina este un inductor potent al citocromului P450, care reprezintă de asemenea calea metabolică a IP anti-HIV. Utilizarea ambelor categorii de medicamente determină reducerea concentratiei de IP in circulație, cu reducerea eficacității acestora și creșterea riscului de rezistență la tratament. Unii IP blochează citocromul P450, determinând creşterea concentrației plasmatice de rifampicină până la niveluri toxice, apariția de uveită și efecte hepatotoxice. INNRT interacționează de asemenea cu rifampicina, făcând necesară modificarea dozelor. În plus, există toxicități care sunt comune pentru regimurile de terapie ARV și anti-tuberculoase, în special hepatotoxicitatea, neuropatia periferică și efectele secundare gastro-intestinale. Rifabutina are un efect mai slab asupra citocromului P450 și poate substitui rifampicina. Ținând cont de aceste interacțiuni medicamentoase, poate fi necesară o ajustare a dozelor medicamentelor.

Reacții inflamatorii paradoxale (IRIS, vezi p. 1440) care pot include exacerbarea unor simptome nou apărute sau a unor semne clinice preexistente cu agravarea aspectului radiologic, au fost asociate cu ameliorarea funcției imune la pacienții cu infectie HIV şi TB după inițierea terapiei ARV. Aceste fenomene apar mai frecvent în primele săptămâni dupa inițierea ARV și pot dura câteva săptămâni sau luni. Apariția IRIS TB nu reflectă o terapie anti-tuberculoasă inadecvată și nu este limitată la o anumită combinație de ARV. În această situație, este important să se excludă prezența altor afecțiuni asociate. Temporizarea terapiei ARV poate creşte riscul de apariție a altor infecții oportuniste. Se recomandă, de obicei, cel puțin 2 săptămâni de terapie anti-tuberculoasă înaintea inițierii terapiei ARV pentru a reduce numărul micobacteriilor. Dacă numărul de CD4 este <100 cel/mm^3, terapia ARV trebuie inițiată la 2 săptămâni de la inițierea medicației anti-tuberculoase. Dacă numărul CD4 este >200 celule/mm^3, inițierea terapiei ARV poate fi temporizată timp de cel puțin 6 săptămâni de la inițierea terapiei anti-TB.

Infecția cu *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI)

Infecția cu micobacterii atipice, în special *Mycobacterium avium-intracellulare*, apare în general doar în stadiile avansate ale infecției HIV când pacienții prezintă imunodepresie foarte severă. MAI este un microorganism saprofit cu patogenitate scăzută, ubicuitar în apă și sol. Poarta de intrare este reprezentată de tractul gastro-intestinal sau de plămâni, diseminarea producându-se prin intermediul macrofagelor infectate.

Manifestările clinice cele mai importante sunt reprezentate de febră, stare de rău general, scădere ponderală, anorexie și transpirații. Diseminarea la nivelul măduvei osoase provoacă anemie. Simptomele gastro-intestinale sunt reprezentate de diaree și fenomene de malabsorbție. În acest stadiu de boală pacienții pot prezenta concomitent şi alte infecții, de aceea diferențierea MAI pe criterii clinice este dificilă. Culturile din sânge, ganglionii limfatici, măduvă osoasă sau ficat pot ajuta la stabilirea diagnosticului.

MAI este rezistent la ***tratamentul*** standard cu anti-tuberculoase, însă cu toate acestea, Etambutolul poate fi util. Medicamente ca rifabutina în combinație cu claritromicină sau azitromicină reduc multiplicarea micobacteriilor și, în unele cazuri, ameliorează simptomele. O combinație des întâlnită este etambutol, rifabutină și claritromicină. Adăugarea amikacinei la regimul terapeutic poate avea un efect favorabil. Profilaxia primară cu rifabutină sau azitromicină poate întârzia apariția infecției cu MAI, dar fără să se observe şi o creştere a duratei de supraviețuire.

Infecții produse de alte microorganisme

Virusul gripal A nu este mai frecvent la pacienții cu infecție HIV, dar a fost asociat cu o rată mai mare a complicațiilor și cu o severitate crescută a bolii, în special atunci când valoarea limfocitelor CD4 este scăzută. Tratamentul constă în administrarea de Oseltamivir 75 mg × 2/zi, per os, timp de 5 zile. Pacienții cu infecție HIV trebuie să fie vaccinați antigripal în fiecare an. Profilaxia cu Oseltamivir se utilizează în cazul pacienților nevaccinați cu valori ale limfocitelor CD4 sub 200 cel/mm^3.

Fig. 37.15 Sarcom Kaposi palpebral.

Salmonella (non typhi, vezi p. 540) este un agent patogen mai rar întâlnit la pacienții cu HIV care se află sub tratament ARV eficient. Salmonella este capabilă să supraviețuiască în interiorul macrofagelor, ceea ce reprezintă un factor major de patogenitate. Infecția se produce pe cale fecal-orală și determină frecvent forme diseminate. Tulburările gastro-intestinale pot fi in discordanță cu gradul diseminării, iar când microorganismul ajunge în torentul sanguin, orice organ poate fi afectat. Au fost raportate cazuri de osteomielită și cistită cu Salmonella. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin hemoculturi și coproculturi. În ciuda rezistenței crescute, majoritatea izolatelor sunt sensibile la ciprofloxacină 500 mg × 2/zi per os, timp de 5 zile. Educația cu privire la igiena alimentară este importantă.

Afecțiunile cutanate, cum ar fi foliculita, abcesele și celulita, sunt frecvente, și sunt produse de obicei de *Staphylococcus aureus*. Afectarea periodontală, care poate fi necrozantă, poate determina durere și distrucții la nivelul gingiilor. Este mai frecventă la fumători, dar nu a fost identificat un agent cauzal specific. Terapia constă în debridare locală și antibioterapie sistemică.

Strongiloides (vezi p. 577), un nematod, poate determina la pacienții cu infecție HIV apariția unui sindrom de hiperinfecție. Larvele produse invadează peretele intestinal şi migrează în plămân și ocazional în creier. Infecția poate fi controlată cu albendazol sau ivermectin. Poate să apară și sepsis cu bacterii gram-negative, aduse în circulație de către larve.

Scabia (vezi p. 674) poate fi mult mai severă la pacienții cu infectie HIV, putând disemina la nivelul întregului corp și să se manifeste prin apariția unor leziuni atipice, papuloase, acoperite de cruste, leziuni cunoscute sub numele de „scabie norvegiană". La aceşti pacienți poate să apară suprainfecția stafilococică. Tratamentul cu agenți convenționali, cum ar fi Lindanul, poate fi ineficient, dar ivermectinul a fost utilizat cu rezultate favorabile în cazul unor pacienți.

Neoplazii

Infecția HIV este asociată cu un risc crescut de cancere, în special de apariție a sarcomului Kaposi (SK), a limfoamelor non-Hodgkin (LNH) și a cancerului cervical, care reprezintă afecțiuni definitorii de SIDA. Alte neoplazii asociate cu infecții virale, cum ar fi cancerul anal, hepatic și limfomul Hodgkin, cu toate că nu sunt afecțiuni definitorii SIDA, sunt mai frecvente la pacienții cu infecție HIV. Ca urmare a unei terapii ARV eficiente,

s-a constatat o reducere marcată a neoplaziilor definitorii SIDA. Creşterea duratei de viață la pacienții cu infecție HIV, are ca efect şi o creştere a riscului de apariție a neoplaziilor asociate cu vârsta înaintată. Unele date sugerează faptul că terapia ARV poate avea anumite efecte favorabile în prevenirea malignităților care nu sunt definitorii pentru SIDA.

Sarcomul Kaposi

Sarcomul Kaposi (SK) (vezi p.692) în asociere cu infecția HIV (sarcom Kaposi epidemic), se manifestă mai agresiv decât cel apărut la persoanele neinfectate HIV (sarcom Kaposi endemic). Incidența SK a scăzut semnificativ după introducerea terapiei ARV. Virusul herpetic uman 8 (HHV-8) este implicat în patogenia SK. Leziunile cutanate din SK sunt violacee, bine circumscrise și apar în mai multe regiuni. SK este o tumoră multicentrică, formată din celule fusiforme și celule vasculare endoteliale, care formează împreună niște fante, în care eritrocitele rămân captive. Acest proces este responsabil pentru nuanța violacee caracteristică tumorii. Pe lângă leziunile cutanate, în SK mai pot fi afectati ganglionii limfatici, plămânii și tractul gastro-intestinal, dând naștere unor semne si simptome variate. Mulți pacienți cu afectare viscerală prezintă de asemenea leziuni cutanate sau mucoase. SK cu afectare viscerala are un prognostic mai rezervat comparativ cu cel limitat la tegumente. SK poate să apară în jurul ochilor (**Fig. 37.15**), în mod special la nivelul conjunctivei, putând provoca un edem periorbital.

Terapia ARV favorizează regresia leziunilor. Radioterapia locală poate avea efecte favorabile în leziunile cutanate și în afectările ganglionilor limfatici. În formele agresive de boală este necesară chimioterapia sistemică.

Limfoame

O proporție importantă din pacienții cu infecție HIV dezvoltă limfoame, în majoritatea cazurilor acestea fiind de tip non-Hodgkin, cu celulă mare B (vezi p. 401). Acestea sunt frecvent extra-ganglionare și afectează adesea creierul, plămânul și tractul gastro-intestinal. O mare parte din aceste tumori sunt asociate cu EBV, cu exprimarea antigenelor nucleare a genelor latente, cum ar fi EBNA 1–6, unele dintre ele fiind implicate în alterarea funcției normale a limfocitelor B și favorizarea efectului oncogen.

Limfoamele asociate infecției HIV sunt de obicei foarte agresive. Pacienții se prezintă adesea cu sindroame sistemice B şi progresie rapidă, în ciuda chimioterapiei. Limfomul primar cerebral are un răspuns variabil la radioterapie şi are în general un prognostic nefavorabil. Limfoamele care apar mai devreme în cursul infecției HIV tind să răspundă mai bine la terapie și au un prognostic mai bun, ocazional putând să apară remisie completă.

Carcinomul de col uterin

Femeile cu infecție HIV au un risc crescut de neoplasm de col uterin, cauzat de subtipurile oncogene de HPV. Se recomandă efectuarea anuală a citologiei cervicale pentru monitorizarea modificărilor pre-neoplazice.

Lecturi suplimentare

Bichoupan K, Dieterich D, Martel-Laferrière V. HIV-hepatitis C virus co-infection in the era of direct-acting antivirals. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11:241–249.

Boulware DR, Meya DB, Muzoora C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014; 370:2487–2498.

Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:66–72.

Munteanu DI, Rockstroh JK. New agents for the treatment of hepatitis C in patients co-infected with HIV. *Therapeut Adv Infect Dis* 2013; 1:71–80.

Wilkins E, Nelson M, Agarwal K et al. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. *HIV Med* 2013; 14(S4):1–71.

http://www.euro.who.int/. *Guidelines on the management of hepatitis C and HIV co-infection.*

http://www.hep-druginteractions.org. *Potential hepatitis drug interactions can be checked using the online tool maintained by Liverpool University.*

PREVENȚIA ȘI MĂSURILE DE CONTROL ÎN INFECȚIA HIV

Infecția HIV este în prezent o afecțiune cronică tratabilă, cu o speranță de viață care, la pacienții care primesc terapie ARV precoce, o poate egala pe cea a populației generale. Inițierea tratamentului când infecția este în stadii avansate poate compromite prognosticul și reprezintă cel mai important predictor al morbidității și mortalității. În anul 2017 în Marea Britanie:

- aproximativ 8% din pacienții cu infecție HIV erau nediagnosticați
- 43% dintre pacienții nou diagnosticați cu infecție HIV au fost diagnosticați târziu (cu o valoare a limfocitelor CD4 <350 celule/mm^3)
- 23% dintre pacienți au avut o valoare a limfocitelor CD4 <200/mm^3 la momentul diagnosticului, cu un risc crescut de afecțiuni asociate infecției HIV (vezi **Fig. 37.12**).

Extinderea testării infecției HIV

Extinderea testării infecției HIV reprezintă cheia intervenției în obținerea de rezultate clinice favorabile și reducerea ratei de noi infectări. Ghidurile de testare HIV din Marea Britanie (BHIVA) și ale Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE), includ situații clinice în care testarea HIV trebuie să se efectueze in mod obligatoriu, dar şi o listă de diagnostice și afecțiuni indicatoare care sunt înalt predictive pentru infecția HIV și în care testarea HIV trebuie să fie recomandată (vezi **Cadranul 37.9**). Testarea trebuie să fie recomandată tuturor pacienților care sunt nou înregistrați în cabinetele de asistență medicală primară și pacienților admiși în departamentul de urgență, în regiuni în care seroprevalența HIV în populație depășește 2/1.000.

În prezent există o gamă din ce în ce mai largă de teste de detectare a anticorpilor anti-HIV, teste din sânge sau salivă, care sunt sensibile, specifice, ușor de utilizat și dau rezultate în câteva minute. S-a dovedit faptul că testele efectuate la domiciliu, trimise la un laborator central și rezultatele transmise telefonic, cresc rata de testare în unele populații, iar modificările legislative din Marea Britanie au permis vânzarea de truse de testare HIV la domiciliu. Cu toate acestea, din cauza unei rate semnificative de rezultate fals pozitive, este vital ca toate testele reactive efectuate la domiciliu sau prin „point-of-care", să fie urmate de teste serologice de confirmare şi de programare rapidă la medicul specialist, în cazul pacienților depistați cu infecție HIV. Testarea HIV oferă oportunitatea unor metode de prevenție adecvate în cazul persoanelor neinfectate HIV.

Strategii de reducere a transmiterii infectiei HIV

HIV este o infecție care poate fi prevenită, dar cu toate acestea noi infecții continuă să apară. Sunt necesare abordări combinate comportamentale, biomedicale și structurale şi intervenții adecvate pentru populația aflată la risc. Modele ale epidemiei în Marea Britanie sugerează faptul că marea majoritate a cazurilor noi sunt transmise de la indivizi care nu sunt conștienți de statusul lor HIV sau au dobândit infecția HIV recent. Reducerea cazurilor de infecție nediagnosticată prin extinderea testării și inițierea precoce a unui tratament ARV eficient sunt primordiale pentru prevenirea infecției.

Pentru cei cu risc crescut de infectare este necesară repetarea testării, deoarece persoanele cu infecție recentă și o viremie HIV crescută au o contagiozitate deosebit de ridicată. Dezvoltarea unui vaccin a fost îngreunată de variabilitatea genetică a virusului și de răspunsul imun complex al gazdei, iar rezultatele studiilor clinice sunt până în prezent dezamăgitoare.

Utilizarea constantă a prezervativului și educația privind modificarea comportamentelor la risc reprezintă strategii cheie în prevenirea infecției HIV. Furnizarea de echipament steril de injectare pentru

consumatorii de droguri injectabile a avut efecte favorabile în țările în care această măsură a fost implementată. Studiile efectuate în Africa, la bărbații heterosexuali fără infecție HIV, au demonstrat că efectuarea circumciziei a redus transmiterea infecției HIV de la femei la bărbați cu cel puțin 50%. O reducere mai modestă a incidenței infecției HIV s-a observat în cazul femeilor HIV negative, la 2 ani de la circumcizia partenerilor lor cunoscuți cu infecție HIV.

Utilizarea de către pacienții cu infecţie HIV a terapiei ARV eficiente a dus la o reducere semnificativă a transmiterii: de exemplu, studiile Partner 1 și Partner 2 au raportat transmisie zero în urma contactului sexual neprotejat de la un partener HIV pozitiv aflat sub terapie ARV şi nedetectabil, la partenerul său neinfectat HIV. Aceste date au fost folosite pentru a transmite mesajul campaniei „U = U" (undetectable = untransmittable, nedetectabil = netransmisibil), evidențiind beneficiile testării și ale terapiei ARV.

Notificarea partenerilor este utilă, dar pot apărea anumite controverse. Disponibilitatea și accesibilitatea unei testări HIV confidențiale furnizează și oportunitatea unei educații cu privire la starea de sănătate şi măsurile de reducere a riscurilor.

Profilaxia pre-expunere

Utilizarea terapiei ARV de către persoanele neinfectate HIV înainte de o expunere potențial infectantă (profilaxie pre-expunere, PrEP), constă în administrarea per os de tenofovir-emtricitabină (TDF- FTC) fie zilnic, fie înainte de posibila expunere la infecția HIV. Dacă se administrează în mod constant, PrEP este sigură si eficientă, atât la pacientii BSB, cât și în cazul celor heterosexuali, cu o reducere de până la 90% a riscului de a contacta infecția HIV. Pe baza acestor rezultate, PrEP cu monitorizare adecvată este recomandată ca o strategie eficientă de prevenire a infecției HIV. Cu toate acestea, în cadrul Serviciului Național de Sănătate din Marea Britanie continuă activitățile pentru extinderea accesului la PrEP pentru toți cei care ar putea beneficia de această metodă de prevenție.

Strategii globale

Înțelegerea și schimbarea comportamentală sunt de o importanță majoră, dar foarte dificil de realizat, în special în anumite domenii precum sexualitatea, infecția HIV și SIDA, care reprezintă subiecte tabu. Stigmatizarea, sărăcia, legislația punitivă, inechitatea socială și războaiele pot contribui la răspândirea infecției HIV. Pentru ca infecția HIV să fie în continuare o prioritate, este nevoie de voință politică (care nu este evidentă întotdeauna) pentru ca progresul obținut să fie susținut şi în viitor.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

Brady M, Rodger A, Asboe D et al. *BHIVA/BASHH Guidelines on the Use of HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) 2018.* London: British HIV Association and British Association for Sexual Health and HIV; 2018.
McCormack SM, Gafos M, Desai M et al. Biomedical prevention: state of the science. *Clin Infect Dis* 2014; 59(Suppl 1):S41–46.
Mayer KH. Antiretroviral chemoprophylaxis: new successes and questions. *Lancet* 2015; 385:2236–2237.
Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019; 393:2428–2438.
http://www.BHIVA.org.uk. *British HIV Association guidance on the appropriate use of vaccines in HIV.*

Bibliografie

Aral S, Fenton KA, Lipshutz JA. *The New Public Health and STD/HIV Prevention: Personal, Public and Health Systems Approaches.* New York: Springer; 2013.
Ferreira A, Young T, Mathews C et al. Strategies for Partner Notification for Sexually Transmitted Infections, Including HIV *(Cochrane Review).* Chichester: Cochrane Library; 2013; issue 10.
Fowler N. *AIDS: Don't Die of Prejudice.* London: Bite Back; 2014.
Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; 384:258–271.
Smith CJ, Ryom L, Weber R et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241–248.
World Health Organization. *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations.* Geneva: WHO; 2014.

38 Obstetrică medicală

Catherine Nelson-Piercy

Abilități clinice necesare în obstetrică 1451
Afecțiuni hipertensive asociate sarcinii 1454
Hipertensiunea gestațională 1454
Preeclampsia 1454
Sindromul HELLP 1455
Afecțiuni hepatice asociate sarcinii 1455
Hiperemeza gravidică 1455
Colestaza intrahepatică de sarcină 1455
Ficatul gras acut de sarcină 1455
Afecțiuni cardiovasculare asociate sarcinii 1456
Boala tromboembolică 1457
Afecțiuni ale aparatului respirator asociate sarcinii 1457
Afecțiuni neurologice asociate sarcinii 1458
Tulburări endocrine asociate sarcinii 1459
Afecțiuni renale asociate sarcinii 1460
Infecția tractului urinar 1461
Afecțiuni dermatologice asociate sarcinii 1461
Afecțiuni reumatologice asociate sarcinii 1461
Medicația în sarcină 1461

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Aproximativ 10 % dintre gravide prezintă afecțiuni asociate sarcinii, fie preexistente (cum ar fi astmul, epilepsia, hipertensiunea și diabetul), fie care complică sarcina (cum ar fi pneumonia și tromboza venoasă).

Medicina materno-fetală este o specialitate medicală relativ nouă şi în continuă dezvoltare, formată din echipe multidisciplinare de medici specializaţi în tratarea pacientelor gravide cu patologie asociată. În trecut, îngrijirea pacientelor gravide cu patologie asociată a fost asigurată de medicii obstetricieni, alături de medicii de familie, ulterior dezvoltându-se o supraspecializare în medicina materno-fetală în care sunt implicate echipe interdisciplinare specializate în tratamentul complex al fiecărei patologii asociate. Medicina de familie are de asemenea un rol crucial, oferind continuitate în îngrijirea şi monitorizarea pacientelor înainte și după sarcină.

Abilitățile necesare medicilor pentru a practica medicina materno-fetală includ:

- o cunoaștere aprofundată a medicamentelor și a investigațiilor radiologice compatibile cu sarcina și alăptarea
- capacitatea de a efectua o anamneză obstetricală detaliată și de a înțelege relevanța acesteia în contextul afecțiunilor cronice asociate
- capacitatea interpretării rezultatelor analizelor sangvine cât și a altor investigații paraclinice în sarcină.

Oportunitățile de însușire a cunoștințelor din medicina materno-fetală pot fi dobândite prin îndeplinirea obiectivelor din curricula de pregătire în Obstetrică şi Ginecologie, prin participarea la seminarii, cursuri sau prezența în clinici multidisciplinare cu echipe specializate în medicină materno-fetală și prin atenta investigare a pacientelor gravide care sunt sub supraveghere din cauza altor probleme medicale coexistente.

ABILITĂȚI CLINICE NECESARE ÎN OBSTETRICĂ

Anamneza

Multe dintre simptome sunt normale în sarcină. Acestea includ oboseala, greața, vărsăturile, palpitațiile, senzația de lipsă de aer (dispnee), refluxul gastroesofagian, constipația și edemele. Este necesară o anamneză atentă pentru a face diferența între dispneea patologică secundară spre exemplu unui trombembolism pulmonar si dispneea fiziologică întâlnită frecvent în sarcină. De obicei, simptomele severe pot apărea brusc şi au alte caracteristici comparativ cu simptomele fiziologice existente în sarcinile anterioare. Chiar și cu o experiență bogată în domeniu, diferențierea între stările fiziologice și patologice în sarcină poate fi dificilă.

Examinare

Modificările fiziologice ce apar în sarcină sunt ilustrate în figura de mai jos. Acest modificări produc semne care însoțesc toate sarcinile normale, incluzând și o tahicardie sinusală de repaus de până la 100 bătăi/min, hipotensiune relativă (tensiunea arteriala sistolică de 90 mmHg nu este neobișnuită) și edeme.

Investigații

Analizele de sânge trebuie să fie interpretate pe baza intervalelor normale din timpul sarcinii, care diferă de cele din afara sarcinii, datorită modificărilor fiziologice. Creatinina serică scade sub 70 µmol/L, există o anemie fiziologică legată de hemodiluție, iar fosfataza alcalină este crescută din cauza producției placentare (**Cadranul 38.1**).

Screening

Protocolul de investigații variază în funcție de testele de screening efectuate în timpul sarcinii, în funcție de prevalența locală a diferitelor boli și de disponibilitatea resurselor. **Cadranul 38.2** descrie testele de

rutină efectuate în Marea Britanie. Evaluarea pacientei gravide se face în mod programat (la 8–12 săptămâni de sarcină), apoi la 16, 20, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 40, 41 și 42 de săptămâni de sarcină la gravidele sănătoase, cu examinare ecografică morfologică fetală la 12 și 20 de săptămâni de sarcină.

INTRODUCERE

Prevalența afecțiunilor medicale asociate sarcinii este în creștere, în mare parte datorită faptului că:

- pacientele din țările occidentale amână sarcinile până la o vârstă mai înaintată
- 50% dintre pacientele gravide sunt acum supraponderale sau obeze, ceea ce duce la creşterea incidenţei pacientelor cu diabet, hipertensiune arterială și comorbidități asociate preexistente
- pacientele cu afecțiuni cronice, precum bolile cardiace congenitale, diabet, boli renale cronice (BRC, boală renală cronică) și fibroză chistică au o rată de supraviețuire mai mare datorită evoluției îngrijirilor și tratamentelor medicale specifice acestor boli
- dezvoltarea tehnicilor de reproducere umană asistată, inclusiv utilizarea de ovocite donate, au dus la creşterea numărului de sarcini obţinute chiar şi la vârste înaintate.

Decesul matern (în timpul sau imediat după naştere) în Marea Britanie este acum mai frecvent datorită complicațiilor medicale – comorbidităților asociate și nu datorită celor obstetricale. Anchete

Cadranul 38.1 Valori hematologice normale în sarcină

Test	Interval normal în sarcină	Interval normal în populația generală
Hemoglobina (Hb)	110–140 g/L	115–155 g/L
Volum corpuscular mediu (MCV, mean corpuscular volum)	80–100 fL	80–96 fL
Leucocite (WCC, white cell count)	6–16 × 10^9/L	4–11 × 10^9/L
Trombocite	150–400 × 10^9/L	150–400 × 10^9/L
Sodiu	130–140 mmol/L	135–146 mmol/L
Potasiu	3,3–4,1 mmol/L	3,5–5,0 mmol/L
Uree	<4,5 mmol/L	2,5–6,7 mmol/L (8–25 mg/dL)
Creatinină	<70 μmol/L	79–118 μmol/L (0,6–1,5 mg/dL)
Bilirubina	<16 μmol/L	<17 μmol/L (0,3–1,5 mg/dL)
Aspartate aminotransferase (AST)	10–30 U/L	12–40 U/L
Alanine aminotransferase (ALT)	6–32 U/L	<40 U/L
Fosfataza alcalină (ALP, alkaline phosphatase)	30–418 U/L	39–117 U/L
Albumină	28–37 g/L	35–50 g/L

Cadranul 38.2 Teste de screening în sarcină

Confirmarea sarcinii

- Trusele de testare pentru gonadotropină corionică umană fracțiune beta (β-hCG, beta-human chorionic gonadotrophin) din urină sunt foarte sensibile în ceea ce privește confirmarea sarcinii în contextul întârzierii menstruației
- Dozarea serică a β-hCG nu este utilizată în practica de rutină pentru diagnosticarea sarcinii, dar se recomandă în gestionarea anumitor afecțiuni, inclusiv sarcina ectopică și sarcina molară

Boli infecțioase

- Virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus), hepatita B și sifilisul sunt analizate cât mai devreme posibil în sarcină, astfel încât să poată fi instituit tratamentul necesar pentru a reduce posibilitatea de transmitere la făt atunci când există acest risc

Obezitatea

- Indicele de masă corporală (IMC) este calculat în funcție de înălțimea și greutatea măsurate la prima vizită prenatală
- Sfaturi privind stilul de viață pentru încurajarea comportamentului sănătos sunt date în acest moment și se repetă pe tot parcursul sarcinii

Hipertensiunea arterială și preeclampsia

- Măsurarea tensiunii arteriale și examinarea cu stik-ul de urină/sumar de urină pentru proteinurie sunt efectuate la fiecare vizită prenatală
- Pacientele cu hipertensiune arterială sau proteinurie sunt monitorizate mult mai îndeaproape; funcția renală și hepatică este evaluată în mod regulat

Anemia

- Se va recolta o hemoleucogramă completă la prima vizită prenatală și la vizita de 28 de săptămâni
- Nivelul de hemoglobină este mai scăzut fiziologic în timpul sarcinii
- Concentrațiile de fier, folat și vitamina B12 sunt, de asemenea, măsurate dacă anemia este diagnosticată

Diabetul zaharat gestațional (DZG)

- Un test de toleranță orală la glucoză (TTGO) va fi efectuat pacientelor cu risc ridicat, inclusiv celor cu DZG anterior, cu nou-născuți cu greutate mare la naștere sau cu un istoric familial de diabet zaharat de tip 2

Grupa sanguină și Rh-ul

- Se determină grupa sanguină, în cazul unei eventuale necesități de transfuzie în timpul travaliului
- Pacientelor cu Rh-ul negativ li se administrează imunoglobulină anti-D în al treilea trimestru de sarcină pentru a preveni formarea anticorpilor Rhesus (de la transferul de sânge Rh pozitiv de la un copil Rhesus pozitiv), care poate provoca boala hemolitică a nou-născutului într-o sarcină ulterioară (vezi p. 353)

Screening pentru afecțiunile ereditare

- Talasemia și screeningul pentru siclemie este oferit în toate sarcinile cu risc crescut; principalul scop este identificarea (prin screeningul partenerului, dacă pacienta prezintă un status de purtător) riscului de apariție al bolii la făt, care poate fi confirmat prin biopsie de vilozități coriale

Screening pentru anomalii cromozomiale fetale

- Vezi pagina 15

Modificări fiziologice în timpul sarcinii

Hematologic
↑ Volumului plasmatic (cu 50%)
↓ Hemoglobinei
↓ Trombocitelor
↑ Fibrinogenului (cu 50%)
↑ Factorilor de coagulare VIII, IX, X
Stază venoasă (S > D)

Respirator
↑ Consumul de oxigen (cu 20%)
↑ Volum respirator pe minut (cu 40–50%)
↑ PO_2
↓ PCO_2
↓ Capacitatea vitală forțată (în trimestrul III de sarcină)

Cardiaovascular
↑ Debitul cardiac (cu 40%)
↑ Volumul bătaie
↑ Frecvența cardiacă (cu 10–20 b.p.m)
↓ Tensiunea arterială (↓ în primul și în al doilea trimestru de sarcină)
↓ Rezistența vasculară sistemică (cu 25–30%)
↓ Presiunea osmotică coloidală (cu 10–15%)

Renal
↑ Fluxul sangvin renal (cu 60–80%)
↑ Rata de filtrare glomerulară (cu 55%)
↑ Excreția de proteine (până la 300 mg/24 oră)
↓ Creatinina serică (max = 70 µmol/L)
Glicozurie
Hidronefroză fiziologică (D > S)

Gastrointestinal
↓ Motilitatea intestinală
↑ Fosfataza alcalină
↓ Albumina (cu 20–40%)

Endocrinologic
Toleranță scăzută la glucoză
Rezistență la insulina
↑ Prolactina (crește de 10 ori)
↑ Cortizol
↑ Reninei, angiotensinei, aldosteronului

Modificări generale
Oboseală
Creștere în greutate
Greață/vărsături
Constipație
Dispnee
Palpitații
Edeme membre inferioare

Modificări dermatologice
Eritem palmar
Piele uscată
Telangiectazii
Prurit (în 20% din cazuri)

confidențiale au arătat că îngrijirea și cunoștințele inadecvate sunt responsabile pentru până la un sfert din decesele datorate unor cauze medicale pe parcursul sarcinii.

Modificările anatomice și fiziologice care apar ca și adaptare la sarcina normală pot duce la o serie de semne si simptome. Acestea se suprapun caracteristicilor clinice asociate bolilor în afara sarcinii. Majoritatea simptomelor și semnelor nu sunt severe, însă clinicienii trebuie să fie conștienți de cele care justifică investigații ulterioare suplimentare și care pot fi asociate cu o afecțiune specifică.

Pacientele cu afecțiuni preexistente sarcinii trebuie să fie conștiente de adaptarea normală la sarcină, astfel că simptomele fie se pot agrava, fie ameliora, în funcție de organul afectat. Sarcina poate conduce la apariţia unor semne şi simptome clinice ale unor patologii subclinice care până în acel moment au fost complet asimptomatice.

Bolile infecțioase reprezintă o problemă majoră în sarcină, în special în țările cu o populație cu venituri mici și medii (vezi afecțiunile individuale în **Capitolul 20**). Acestea se asociază cu o mortalitate crescută materno-fetală.

AFECȚIUNI HIPERTENSIVE ASOCIATE SARCINII

În timpul sarcinii normale există o scădere a tensiunii arteriale datorată scăderii rezistenței vasculare sistemice; această scădere este maximă în săptămânile 22–24 de sarcină.

Hipertensiunea arterială cronică/preexistentă

Această modificare se constată încă de la prima vizită prenatală sau înainte de 20 de săptămâni de sarcină, de cele mai multe ori pacienta urmând deja un tratament pentru hipertensiune.

Tratament

- ***Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei*** (IECA, inhibitori ai engzimei de conversie a angiotensinei), ***blocanți ai receptorilor de angiotensină II*** (sartani) și ***clorotiazida***, medicamente asociate cu malformații congenitale trebuie întrerupte.
- ***Aportul de sare*** trebuie să fie scăzut (2 g sau 100 mmol zilnic).
- ***Aspirina*** 75 mg trebuie administrată de la 12 săptămâni de sarcină până la naștere pacientelor cu risc moderat sau crescut de preeclampsie (vezi mai jos).
- ***Labetalolul*** administrat oral este terapia de primă linie în timpul sarcinii. Agenții de linia a doua sunt metildopa și nifedipina. Tratamentul poate fi necesar timp îndelungat și uneori chiar şi postpartum.
- ***Tensiunea arterială*** trebuie menţinută sub valoarea de 135 mmHg sistolică și sub 85 mmHg diastolică. Nașterea trebuie luată în considerare după 34 de săptămâni și înainte de 38 de săptămâni de sarcină. Controlul medicamentos dificil al tensiunii arteriale este o indicație pentru declanșarea nașterii înainte de termen, între 34–38 de săptămâni de sarcină.

Pe perioada ***alăptării*** se pot administra inhibitorii IECA, beta-blocantele și nifedipina. Metildopa trebuie evitată datorită riscului de depresie.

Hipertensiunea gestațională (indusă de sarcină)

Aceasta se definește ca o tensiune arterială mai mare de 140/90 mmHg apărută după săptămâna 20 de gestație, la o pacientă care anterior sarcinii a fost normotensivă.

Investigații şi tratament

- ***Paraclinic, se vor recolta analizele de sânge***, inclusiv hemoleucogramă completă, creatinină serică și electroliți, calciu, biochimie și teste ale funcției hepatice. Rata de filtrare glomerulară (RFG) nu este utilă, nefiind validată în sarcină.

Cadranul 38.3 Factori de risc pentru preeclampsie

- Vârsta >40 de ani
- Obezitate: indicele de masă corporală (IMC) >30
- Antecedente heredocolaterale
- Primiparitatea
- Sarcina multiplă
- Preeclampsie anterioară
- Interval lung de timp între nașteri
- Hidrops cu placentă voluminoasă
- Mola hidatidiformă
- Triploidie (asociere particulară cu preeclampsie cu debut foarte timpuriu - înainte de 24 de săptămâni de sarcină)
- Afecțiuni medicale:
  - Hipertensiune arterială preexistentă
  - Boală renală (chiar și fără insuficiență renală)
  - Diabetul zaharat (preexistent sau gestațional)
  - Sindromul antifosfolipidic
  - Boli reumatologice autoimune
  - Siclemie

- ***Măsurarea tensiunii arteriale*** se va face o dată pe săptămână.
- ***Dozarea proteinelor în urină***, deoarece există un risc crescut de dezvoltare a preeclampsiei.
- ***Tratamentul hipertensiunii arteriale moderate*** (cu valori între 150–159 mmHg sistolică şi 100–109 mmHg diastolică) se va face cu labetalol oral.
- În cazul în care tensiunea este ≥160/110 mmHg, pacienta se va ***interna în spital***. Tratamentul se va continua şi în perioada postpartum dacă valorile tensionale se menţin crescute.

Preeclampsia

Preeclampsia este o componentă directă (obstetricală) semnificativă a morbidităţii materne şi neonatale. Factorii de risc sunt prezentați în **Cadranul 38.3**. Aceasta este o tulburare endotelială multisistemică heterogenă, cu multiple repercursiuni.

Există dovezi că aspirina în doză mică poate fi benefică la pacientele cu risc moderat - mare de a dezvolta preeclampsie, fiind sigură în sarcină, insa tratamentul trebuie oprit cu 10 zile până la 4 săptămâni înainte de naștere.

Tablou clinic

Preeclampsia variază in functie de severitate, de momentul în care apare, de progresia și de ordinea de debut a diferitelor semne și simptome clinice. Printre simptome se numără:

- cefalee severă
- tulburări vizuale sau senzații luminoase sub formă de scântei în câmpul vizual (fosfene)
- greață și vărsături
- durere severă epigastrică sau la nivelul hipocondrului drept
- edeme rapid progresive ale mâinilor, picioarelor și feței.

Semnele cele mai frecvente includ hipertensiune arterială debutată la peste 20 de săptămâni de sarcină, edeme la nivelul membrelor inferioare și proteinurie (>0,3 g/24 ore sau raport proteine urinare/creatinine >30 mg/mmol pe un eșantion de urină emisă spontan). Se pot observa ROT (reflexe osteotendinoase) exagerate/hiperactive.

Preeclampsia (inclusiv eclampsia) poate apărea ante-, intra- sau postpartum. Afectarea în postpartum este mai probabil să fie însoțită de o simptomatologie mai evidentă. Complicațiile și crizele sunt prezentate în **Cadranul 38.4**.

Investigații

- ***Hemoleucogramă completă*** – poate prezenta trombocitopenie.
- ***Electroliți serici și creatinină*** – utile pentru a monitoriza insuficiența renală acută (IRA).
- ***Biochimie hepatică*** – poate prezenta creatinina crescută.
- ***Raport proteine urinare/creatinină*** în sumarul de urină.

Cadranul 38.4 Complicații apărute în preeclampsie

- Eclampsia
- Sindrom HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute)
- Edem pulmonar
- Dezlipirea de placentă (DPPNI)
- Hemoragie cerebrală
- Cecitate corticală
- Coagulare intravasculară diseminată
- Insuficiența renală acută
- Leziune hepatică
- Disfuncție tranzitorie sistolică sau diastolică a ventriculului stâng

- ***Ecografie fetală*** – pentru monitorizarea creșterii fetale (diagnostic precoce al restricției de creștere intrauterine).
- ***Raportul tirozin kinază-1 solubilă fms-like/factor de creștere placentar (fF-1,*** soluble fms-like tyrosine kinase-1/PlGF, placental growth factor) – un nou test imunologic recomandat de Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) pentru a exclude preeclampsia, în urma evaluării clinice.

Tratament

Pacientele necesită internare și monitorizare pentru hipertensiune arterială, cu măsurarea periodică a valorilor tensiunii arteriale (de 4 ori pe zi) și analize de sânge (de 2–3 ori pe săptămână).

Monitorizarea fetală atentă este necesară din cauza riscurilor de insuficiență placentară și de restricție de creștere intrauterină.

Nașterea reprezintă singurul remediu pentru tratarea preeclampsiei și acest lucru poate fi indicat fie din motive fetale, fie materne. Riscul de recurență al preeclampsiei este cu atât mai crescut cu cât aceasta a debutat mai precoce în timpul sarcinii.

Pacientele a căror sarcină a fost complicată de preeclampsie sunt mult mai predispuse să dezvolte ulterior după naștere hipertensiune arterială, boli cardiace ischemice, boli cerebrovasculare și BRC.

Dacă o pacientă dezvoltă eclampsie (convulsii tonico-clonice sau comă) și/sau sindrom HELLP (vezi capitolul următor), ea va fi internată într-o secție de terapie intensivă sau într-un departament de obstetrică specializat, destinat gravidelor cu patologie severă asociată sarcinii.

Tratamentul cuprinde hidralazină cu administrare intravenoasă, labetalol și, dacă apar convulsii, se va administra sulfat de magneziu (4 g în 5 min apoi doză de întreținere 1 g/oră). Se va indica nașterea imediată. Pacientelor li se vor administra corticosteroizi (betametazonă 12 mg i.m. pentru maturarea pulmonară fetală, doză repetată la 24 de ore, în cazul riscului crescut de naștere în următoarele 7 zile).

HELLP

Sindromul HELLP reprezintă un sindrom caracterizat printr-un proces de ***h***emoliză, enzime hepatice (***l***iver) crescute (***e***levated) (TGO, TGP) și trombocite scăzute (***l***ow ***p***latelets) (<100 × 10^9/L) la o pacientă gravidă. Este o formă severă de preeclampsie întâlnită la gravidele multipare aflate în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, sau chiar postpartum. Hemoliza se datorează unei anemii hemolitice microangiopate (vezi p. 355). Hipertensiunea și proteinuria pot fi absente sau ușoare. Clinic, pacientele prezintă dureri epigastrice/în hipocondrul drept, greață, vărsături și icter (5%). Dacă simptomatologia este severă și vârsta de gestație este peste 34 de săptămâni, este necesară nașterea imediată.

Lecturi suplimentare

Bartsch E, Medcalf KE, Park AL et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systemic review and meta analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 133: Hypertension in Pregnancy: diagnosis and management*. NICE 2019; http://www.nice.org.uk/guidance/ng133.

AFECȚIUNI HEPATICE ASOCIATE SARCINII

Funcția hepatică nu este afectată de sarcină. Orice afecțiune hepatică (vezi **Capitolul 34**), indiferent de cauză, poate să apară în mod întâmplător și poate să coincidă cu perioada sarcinii. De exemplu, hepatita virală reprezintă 40% din toate cazurile de icter apărut în timpul sarcinii. Sarcina nu agravează o afectare hepatică preexistentă, rareori o pacientă cu afectare hepatică severă obține o sarcină în mod spontan.

Se pot observa următoarele efecte:

- Volumul plasmatic crește în timpul sarcinii, dar fluxul sangvin hepatic rămâne constant.
- Proporția debitului cardiac către ficat scade de la 35% la 29% în sarcina avansată lucru care poate duce la scăderea metabolizării medicamentelor.
- Mărimea ficatului rămâne constantă în timpul sarcinii.
- Biochimia hepatică rămâne neschimbată, cu excepția unei creșteri a fosfatazei alcaline serice de la nivel placentar (de 3–4 ori mai crescută) și o scădere a concentrației de proteine totale serice și de albumină din cauza creșterii volumului plasmatic.
- Nivelul de trigliceride și colesterol crește, iar nivelul de ceruloplasmină, transferină, α1-antitripsină și fibrinogen este crescut datorită sintezei hepatice crescute.
- În timpul sarcinii și în special postpartum, există o tendință fiziologică de hipercoagulabilitate și poate apărea sindromul Budd-Chiari acut (vezi p. 1304).

Există o serie de afecțiuni hepatice care complică sarcina: hiperemeza gravidică, colestaza intrahepatică și ficatul gras acut de sarcină.

Hiperemeza gravidică

Vărsăturile patologice în timpul sarcinii pot fi asociate cu disfuncții hepatice și icter. Disfuncția hepatică se rezolvă când vărsăturile se atenuează.

Colestaza intrahepatică de sarcină

Această afecțiune de etiologie necunoscută se prezintă de obicei prin prurit, care frecvent este singura simptomatologie și care apare în trimestrul trei de sarcină. Are o predispoziție genetică și există o prevalență mai ridicată în Peninsula Scandinavică, Chile și Bolivia.

Investigații

Biochimia hepatică deceleaza transaminaze crescute, uneori la valori foarte mari. Acizii biliari serici sunt crescuți, iar bilirubina serică și gama-glutamil transferaza (γ-GT) pot fi, de asemenea, ușor crescute. Icterul este rar. Biopsia hepatică nu este indicată de rutină, însă în cazul în care aceasta s-a realizat, ea evidențiază colestaza centrolobulară.

Tratament și prognostic

Tratamentul este simptomatic, și constă în administrarea acidului ursodeoxicolic 1–2 g zilnic în doze divizate. Prognosticul este de obicei favorabil pentru mamă. În cazul unui nivel crescut al acizilor biliari (>100 μmol/L), crește riscul de moarte in utero a fătului. Afectarea hepatică se remite după naștere. Colestaza recurentă poate apărea în timpul sarcinilor ulterioare sau după tratamentul cu contraceptive orale combinate.

Ficatul gras acut de sarcină

Ficatul gras acut de sarcină (AFLP, acute fatty liver of pregnancy) este o afecțiune rară, dar gravă, care apare în al treilea trimestru de sarcina și afectează 1 din 6.000–20.000 de sarcini. Este mai frecvent la pacientele cu sarcini multiple. Pacientele prezintă dureri abdominale, vărsături și icter. Se poate complica cu diabetul insipid, când pacientele prezintă senzație de sete accentuată și poliurie datorită degradării scăzute a vasopresinei. IRA și acidoza lactică sunt frecvent întâlnite. La

Cadranul 38.5 Riscurile asociate sarcinii în diverse afecțiuni cardiace

Risc scăzut
- Stenoză pulmonară moderată sau ușoară necomplicată, persistență de duct arterial, prolaps de valvă mitrală
- Remisia cu succes a defectului de sept atrial (DSA), defectului de sept ventricular (DSV), persistenței de duct arterial
- Extrasistole atriale și ventriculare

Risc scăzut de mortalitate/risc moderat de morbiditate
- DSA, DSV neoperate
- Tetralogia Fallot operată
- Cele mai multe dintre aritmii

Risc moderat de mortalitate sau morbiditate severă
- Disfuncție ușoară a VS (LVEF >45%), cardiomiopatie hipertrofică
- Coarctație operată
- Cele mai multe afecțiuni ale valvelor native sau biologice (cu excepția celor cu risc extrem de ridicat)

Risc semnificativ de mortalitate sau morbiditate severă
- Valve mecanice
- VD sistemic cu funcție ventriculară bună sau ușor afectată
- Procedura Fontan
- Boli cardiace congenitale cianogene neoperate

Risc extrem de ridicat de mortalitate sau morbiditate severă
- Hipertensiune pulmonară
- Disfuncție ventriculară sistemică severă – fracție de ejecție a ventriculului stâng <30% (New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV; vezi **Cadranul 30.23**)
- Cardiomiopatie peripartum anterioară cu orice afectare reziduală a VS
- Stenoză mitrală severă/stenoză aortică simptomatică
- (Re)coarctația aortică severă
- VD sistemic cu funcție ventriculară moderat sau sever scăzută
- Dilatare aortă ascendentă >4,5 cm în sindromul Marfan
- Sindromul Turner cu ASI (aortic size index) >25 mm/m2
- Tetralogia Fallot >50 mm
- Dilatare aortă ascendentă >5 cm la cei cu valva aortică bicuspidă
- Sindromul Ehlers-Danlos
- Procedura Fontan cu orice complicație

ASD, atrial septal defect; LV, left ventricular; RV, right ventricle; VSD, ventricular septal defect. ASI, aortic size index

pacientele cu AFLP fulminant poate apărea encefalopatie, coagulopatie și hipoglicemie. De asemenea AFLP poate fi asociat cu semne de preeclampsie.

Investigații
- Hemoleucogramă.
- Electroliți serici și creatinină.
- Glicemia serică ce poate fi ↓.
- Acid uric seric ce poate fi ↑.
- Biochimia hepatică – relevă leziuni hepatocelulare (transaminaze crescute și bilirubină crescută).
- Coagulopatia.
- ***Biopsia hepatică*** – este rareori efectuată și nu este necesară pentru diagnostic, însă atunci când aceasta s-a efectuat, a decelat prezența unor picături fine de grăsimi (microveziculare) la nivelul hepatocitelor, şi necroză ușoară

Tratament
Tratamentul este același ca și în cazul insuficienței hepatice acute (vezi p. 1286). N-acetil cisteina se poate administra în siguranță în sarcină. Nașterea imediată poate salva atât copilul, cât și mama. Diagnosticul și tratamentul precoce au redus mortalitatea la mai puțin de 20%.

AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE ASOCIATE SARCINII

Boala cardiacă, atât congenitală, cât și dobândită, poate fi întâlnită în sarcină și este în mare parte fără semnificație severă. Multe paciente se confruntă cu palpitații și senzație de lipsă de aer din cauza conștientizării tahicardiei sinusale fiziologice, a extrasistolelor ventriculare și a frecvenței respiratorii crescute (tahipnee).

Bolile cardiovasculare, în mare parte dobândite, reprezintă cea mai frecventă cauză a mortalității materne în Marea Britanie. Principalele afecțiunii care determină morbiditate și mortalitate severă sunt următoarele:
- ***Infarctul miocardic*** la gravide este mai frecvent datorită disecției sau trombozei coronariene, comparativ cu pacientele care nu sunt gravide. Angioplastia primară și stentarea arterei coronare reprezinta procedura de electie.
- ***Cardiomiopatia peripartum*** este o afecțiune caracterizată prin insuficiență cardiacă cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) <45% apărută în trimestrul III de sarcină sau perioada de lehuzie, fără o altă cauză cunoscută. Este o cardiomiopatie dilatativă (vezi p. 1122) și este mai frecventă la pacientele obeze și multipare. Trebuie tratată cu terapie convențională destinată insuficienței cardiace (inclusiv tromboprofilaxie). Medicația cu IECA sau sartani va fi limitată în scopul scăderii riscului teratogen, dar este permisă în perioada de lehuzie. Aproape jumătate dintre aceste paciente își vor reveni la normal în aproximativ 6 luni.
- ***Hipertensiunea pulmonară*** (vezi p. 115) și rezistența vasculară pulmonară fixă se pot complica cu deces matern (10–20%).

În **Cadranul 38.5** sunt prezentate o serie de afecțiuni cardiovasculare grave care constituie contraindicații absolute sau relative pentru sarcină și includ dilatarea aortei ascendente peste 4,5 cm, obstrucție cardiacă stângă severă secundara stenozei mitrale sau aortice și afectare severă a funcției ventriculare stângi.

Pacientele cu afectare cardiacă gravă necesită îngrijire multidisciplinară într-un centru de specialitate care să cuprindă specialiști obstetricieni, cardiologi și anesteziști cu experiență în îngrijirea afecțiunilor cardiace în sarcină. Este necesar un plan de îngrijire multidisciplinar.

Dacă *sarcina este contraindicată*, atunci consilierea în privința contracepției este esențială. Nivelurile de risc asociate sarcinii pentru afecțiuni individuale sunt rezumate în **Cadranul 38.5**, pe baza ghidurilor Societății Europene de Cardiologie.

Sarcina și valvele cardiace protetice
Vezi pagina 1103.

Orice strategie de anticoagulare pentru gravidele cu proteză valvulară mecanica se asociază cu riscuri atât materne cât și fetale. ***Consilierea înainte de obținerea sarcinii*** este esențială, explicând faptul că warfarina este cea mai sigură opțiune pentru mamă, dar tratamentul anticoagulant oral cu warfarină este teratogen (se asociază cu un risc de 5% de embriopatie) și prezintă un risc crescut de avort, deces intrauterin și hemoragie intracraniană fetală. Alternativa constă în doza completă de anticoagulant – heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), administrată de două ori pe zi și titrarea ulterioară, respectiv cu creșterea dozelor, în funcție de vârsta sarcinii, pe baza ***monitorizării nivelurilor de anti-factor Xa***.

Lecturi suplimentare
Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39:3165–3241.

Cadranul 38.6 Factori de risc pentru trombembolismul venos în sarcină

- Tromboembolism venos anterior
- Trombofilia
- Boala activă, ex. boală inflamatorie intestinală, lupus eritematos sistemic, pielonefrită, sindrom nefrotic
- Vârsta >35 ani
- Obezitate (IMC >30 kg/m2), fie înainte de sarcină, fie pe parcursul sarcinii incipiente
- Paritate ≥3 (o femeie devine „trei pară" după a treia naștere)
- Fumatul
- Varice voluminoase simptomatice sau situate deasupra genunchiului sau cu flebită asociată (edem/modificări ale pielii)
- Deshidratare, hiperemeză gravidică, sindrom de hiperstimulare ovariană
- Paraplegie, imobilitate
- Sarcină multiplă
- Preeclampsie
- Operație cezariană
- Travaliu prelungit (>24 ore)
- Naștere vaginală cu aplicație de forceps la strâmtoarea medie
- Nașterea unui făt mort intrauterin
- Nașterea prematură
- Hemoragie postpartum (>1 L sânge care necesită transfuzie)
- Intervenție chirurgicală în sarcină sau lăuzie

BOALA TROMBOEMBOLICĂ

Embolia pulmonară poate conduce la deces matern. Sarcina și în special lăuzia sunt asociate cu un risc de șase ori mai crescut de tromboză. Riscul de tromboză crește după nașterea prin operație cezariană dar și în cazul gravidelor care necesită terapie prin repaus la pat și cele care asociază factori de risc (**Cadranul 38.6**).

Diagnostic

Diagnosticul precoce al trombozei venoase profunde (TVP) și al trombembolismului pulmonar (TEP) trebuie avut în vedere la gravidele cu antecedente personale patologice sugestive și în prezența factorilor de risc. Dozarea D-dimerilor nu este utilă în sarcină, datorită faptului că nivelul acestora este frecvent crescut în mod fiziologic. TVP apare cu o frecvență mai ridicată la nivelul piciorul stâng (raport 9:1) comparativ cu cel drept, deoarece uterul gravid comprimă vena iliacă comună stângă, care se află sub artera iliacă comună dreaptă. Paraclinic diagnosticul se stabilește fie prin ***CT pulmonar cu secvență angiografică*** care nu prezintă riscuri pentru făt datorită unei expuneri reduse la radiații, fie prin ***scintigrafia de ventilație/perfuzie (V/Q)*** care nu crește riscul de cancer de sân al mamei.

Tratament

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) în sarcină implică:

- doze mai mari de HGMM, ex. enoxaparină
- evitarea warfarinei și a anticoagulantelor orale noi (datorită riscului teratogen)
- continuarea HGMM și după remiterea trombozei, pe toată durata sarcinii și lehuziei.

Deciziile privind tromboprofilaxia în sarcină se referă la istoricul de TVP, prezența trombofiliei și a altor factori de risc pentru tromboză (vezi **Cadranul 38.6**).

Pacientele cu TEV cu antecedente personale patologice de tromboembolism vor face tromboprofilaxie cu HGMM pe tot parcursul sarcinii și lehuziei. Acest lucru ar trebui să înceapă cât mai devreme în sarcină. HGMM și warfarina se pot administra în siguranță pe perioada alăptării.

Lecturi suplimentare

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Green-top Guideline no. 37a: Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk.* RCOG 2015; http://www.rcog.org.uk/.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Green-top Guideline no. 37b: Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management.* RCOG 2015; http://www.rcog.org.uk/.

AFECȚIUNI ALE APARATULUI RESPIRATOR ASOCIATE SARCINII

Astmul asociat sarcinii

Tratamentul astmului (vezi p. 949) la pacientele gravide nu diferă de cel al pacientelor care nu sunt gravide. Sarcina în sine nu influențează de obicei severitatea astmului. Pentru majoritatea pacientelor, astmul nu modifică prognosticului sarcinii.

- Astmul sever slab controlat medicamentos prezintă un risc mai mare pentru făt comparativ cu riscul administrării medicamentelor utilizate pentru prevenirea sau tratarea acestuia. Acest risc este însă redus la minimum printr-un control bun al bolii.
- Un rol important în tratamentul pacientelor cu astm îl reprezintă educația și consilierea preconcepțională cu privire la siguranța administrării medicamentelor antiastmatice în timpul sarcinii.
- În timpul sarcinii nu se vor sista sau micșora dozele de antiinflamatorii inhalatorii deoarece nu se va obține un control satisfăcător al bolii.
- Medicamentele sigure în sarcină și alăptare sunt: steroizii cu administrare inhalatorie orală și intravenoasă, β_2-agoniști cu durată de acțiune scurtă și lungă cu administrare inhalatorie, prin nebulizare sau administrare intravenoasă, antagoniști ai receptorului de leukotriene (montelukast). Datele recente privind administrarea de omalizumab sugerează absența efectelor adverse în sarcină, însă date despre efectele secundare asociate sarcinii la utilizarea unor alți agenți biologici mai noi nu sunt disponibile până în acest moment.
- În timpul sarcinii prioritar este controlul eficient al progresiei afecțiunii astmatice și al simptomatologiei specifice. În cazul în care simptomatologia astmatică nu este controlată eficient de dozele uzuale administrate înaintea sarcinii, se va avea în vedere creșterea dozei sau a frecvenței de administrare a steroizilor inhalatori.

Pneumonia asociată sarcinii

Agenții patogeni responsabili de pneumonia asociată sarcinii sunt aceeași ca cei implicați în pneumoniile din populația generală (vezi p. 963). Diagnosticul radiologic se poate efectua cu șorț protector abdominal. Majoritatea antibioticelor se pot administra în sarcină și alăptare cu excepția aminoglicozidelor care sunt interzise pe parcursul sarcinii. Ele nu trebuie utilizate decât dacă acestea sunt absolut esențiale; tetraciclina/doxiciclina nu ar trebui administrate. Varicela și pneumonia cu virusul gripal influenza A poate fi letală în sarcină de aceea se vor lua măsuri active pentru a preveni infecția cu varicelă. În cazul gravidelor neimunizate în timpul sarcinii trebuie să li se administreze imunoglobulină anti varicela zoster (VZIG, varicella zoster immunoglobulin). Dacă o pacientă gravidă contactează varicelă, aceasta trebuie tratată cu aciclovir cât mai rapid.

Toate pacientele gravide ar trebui să fie imunizate împotriva gripei sezoniere și gripei AH1N1.

Tuberculoza

Tuberculoza (TBC) este deosebit de frecventă în Asia și Africa. Dacă se suspectează TBC trebuie efectuată o radiografie toracică și trebuie solicitat sfatul medicului pneumolog. TBC extrapulmonară este la fel de frecventă ca și TBC cu localizare pulmonară în sarcină. Diagnosticul trebuie confirmat bacteriologic, ceea ce poate necesita bronhoscopie sau biopsie, care din păcate este adesea amânată din cauza reticenței efectuării investigațiilor invazive în sarcină. Nou-născutului trebuie să i se administreze vaccinul BCG (bacille Calmette-Guérin).

Sarcoidoza

Evoluția sarcoidozei nu este influențată de sarcină. Puseul bolii (flare-up) este mai probabil în lehuzie. Eritemul nodos poate apărea într-o sarcină fiziologică. ACE seric nu este de încredere pentru diagnosticul sarcoidozei în sarcină. Pentru tratament se pot utiliza steroizi sistemici (vezi p. 988).

Fibroza chistică

Pacientele cu fibroză chistică care ajung la vârsta fertilă au în general o funcție pulmonară adecvată sau au primit deja un transplant pulmonar și în aceste condiții vor putea lua în considerare obținerea unei sarcini după consult și evaluare prealabila. Este necesar consultul genetic preconcepțional și evaluarea funcției pulmonare și a diabetului asociat. Monitorizarea într-un centru de obstetrică pluridisciplinar este obligatorie. Prognosticul materno-fetal este în strânsă legătură cu funcția pulmonară înainte de sarcină. Prognosticul perinatal este de obicei bun, dar incidența nașterii premature este ridicată; prognosticul matern este variabil și starea se poate agrava în prezența hipertensiunii pulmonare. În acest sens pacientele vor urma diete speciale și li se vor administra suplimente energetice. Fizioterapia toracică trebuie continuată în sarcină, iar complicațiile infecțioase trebuie să fie tratate prompt cu antibiotice. La aceste paciente există un risc crescut de diabet zaharat gestațional.

Boli pulmonare restrictive severe

Pacientele cu boli pulmonare severe sunt mai capabile să tolereze sarcina comparativ cu pacientele cu insuficiență cardiacă severă. Atunci când capacitatea vitală forțată (CVF) este peste 1 L, de obicei, este posibil ca sarcina să fie dusă la termen cu succes, dar este necesară o evaluare individuală. Tratamentul imunosupresor pentru boala pulmonară parenchimatoasa difuză trebuie continuat în sarcină. Bolile respiratorii complicate de hipertensiunea pulmonară au un prognostic prost în sarcină.

AFECȚIUNI NEUROLOGICE ASOCIATE SARCÍNII

Epilepsia

Malformațiile fetale

Riscul general de apariție a defectelor congenitale la fetii mamelor care iau un singur medicament antiepileptic (AED, antiepileptic drug) este de aproximativ 7%, comparativ cu 3% la cele fără epilepsie. Riscul malformativ datorat lamotriginei și levetiracetamului pare să fie mai scăzut. La majoritatea pacientelor, frecvența convulsiilor nu este modificată în sarcină, cu condiția respectării AED. Nivelul de medicament liber din sânge tinde să scadă în sarcină și pot fi necesare doze crescute de AED, în special lamotrigină. Riscul apariției convulsiilor necontrolate ale fătului este mai mare decât riscul continuării tratamentului cu antiepileptice; epilepsia slab controlată și convulsiile recurente sunt asociate cu efecte adverse severe pentru făt, cum ar fi un risc crescut de deces brusc inexplicabil în epilepsie (SUDEP, ***s***udden ***u***nexplained ***d***eath in ***e***pilepsy). Dacă medicamentele nu pot fi oprite în regim de siguranță, monoterapia este de preferat a fi stabilită la doza minimă eficientă. Valproatul de sodiu este asociat cu o rată mai mare de malformații grave (ex. defecte de tub neural) și defecte de neurodezvoltare pe termen lung (ex. un IQ redus, risc crescut de tulburări de spectru de autism și deficit de atenție, ADHD) și ar trebui întrerupt, sau înlocuit dacă este necesar, înainte de concepție.

Tratament

Consilierea preconcepțională a cuplului este esențială. Suplimentele de acid folic (5 mg/zi) trebuie luate înainte de obținerea sarcinii cât și pe parcursul primului trimestru. Screeningul antenatal pentru anomalii congenitale este necesar.

Alăptarea

Mamele care sunt sub tratament cu medicație antiepileptică nu trebuie, în general, descurajate în ceea ce privește alăptarea, deși nu există certitudinea că acestea sunt fără riscuri pentru copil

Contracepția la pacientele cu epilepsie

Medicația antiepileptică care duce la creșterea enzimelor hepatice (ex. carbamazepină, fenitoină și fenobarbital) reduc eficacitatea contraceptivelor orale. Pilulele contraceptive combinate care conțin o doză mai mare de estrogen sau pilula contraceptivă ce conține doar progesteron asigură o mai mare siguranță contraceptivă. Dispozitivul intrauterin sau metodele de barieră contraceptivă sunt adesea utilizate în detrimentul contraceptivelor orale.

Migrena

Migrena poate apărea ca un fenomen legat de sarcină și la pacientele fără antecedente de migrenă. Simptomatologia pacientelor cu migrenă preexistentă adesea se îmbunătățește în sarcină. Migrena hemiplegică, în special aura fără dureri de cap, poate imita accidentele ischemice tranzitorii (AIT). Gravidelor cu această patologie asociată nu li se vor administra preparate ce conțin ergotamina deoarece produce contracții uterine. Sumatriptan poate fi utilizat pentru a trata migrena în siguranță. Pentru profilaxie se utilizează doze mici de aspirină, beta-blocante, antidepresive triciclice și pizotifen. Injectările la nivelul nervului occipital (GON, greater occipital nerve) sunt sigure în timpul sarcinii.

Scleroza multiplă

Sarcina nu are efect asupra prognosticului pe termen lung al sclerozei multiple. Recidivele sunt mai puțin probabile în timpul sarcinii. Incidența acestora crește în timpul lehuziei. Tratamentele profilactice, cum ar fi interferonul beta, glatiramerul și natalizumabul, sunt de obicei evitate în sarcină și alăptare, dar uneori beneficiile pot depăși riscurile pentru anumite paciente. Întreruperea natalizumabului poate duce la apariția unor reactivări în sarcină și nu este recomandată, dar administrarea tratamentului poate fi distanțată și întreruptă mai târziu în sarcină pentru a evita transferul excesiv la făt. Toate pacientele ar trebui să primească suplimente de vitamina D, de cel puțin 2.000 de unități pe zi. Persoanele cu dizabilități pot avea nevoie de ajutor suplimentar în timpul sarcinii și după naștere, în timpul îngrijirii sugarului. Nu există nicio contraindicație pentru anestezia epidurală, cu excepția faptului că documentarea deficitului neurologic preexistent la nivelul membrelor inferioare este necesară pentru a evita ca exacerbarea postpartum a sclerozei multiple să fie atribuită necorespunzător blocului anestezic regional.

Miastenia gravis

Evoluția miasteniei gravis în sarcină este imprevizibilă, dar la pacientele cu boală staționară prognosticul sarcinii este de obicei favorabil. Exacerbările postpartum apar la 30% dintre paciente. Trebuie continuată terapia obișnuită imunosupresiva cu steroizi, azatioprina, IGIV (IGIV, imunogobuline intravenoase) și cu inhibitori de calcineurină. Plasmafereza nu este contraindicată în sarcină. Poate fi necesară creșterea dozei de medicamente anticolinesterazice cu timp de acțiune lung. La pacientele cu miastenia gravis, numeroase medicamente trebuie evitate, și de asemenea, la aceste paciente ar fi util consultul unui medic anestezist cu experiență obstetricală. Miastenia gravis neonatală tranzitorie se poate dezvolta până la 10% dintre nou-născuții mamelor cu miastenia gravis, acest lucru fiind secundar trecerii transplacentare a anticorpilor (imunoglobulina G anti-receptori de acetilcolină).

Accidentul vascular cerebral

Riscul de accident vascular cerebral ischemic, tromboză venoasă cerebrală și hemoragie intracraniană este crescut pe durata sarcinii, în special în lăuzie. La gravide, prevalența accidentului vascular cerebral hemoragic este egală cu cea a accidentului vascular cerebral ischemic,

Cadranul 38.7 Cauze de accident vascular cerebral în sarcină

Ischemic
- Cauze cardiace, ex. emboli arteriali sau aritmii
- Cardiomiopatie peripartum (vezi p. 1124)
- Embolie paradoxală (în situații care provoacă creșterea presiunii atriale drepte în comparație cu stânga) printr-un defect septal atrial sau prin foramen ovale patent
- Disecția de aortă/carotidă
- Sindromul antifosfolipidic
- Siclemie

Hemoragic
- Preeclampsia/eclampsia

spre deosebire de pacientele negravide, la care accidentul vascular cerebral ischemic este mai frecvent (>75% din accidentele vasculare cerebrale). Cauzele accidentului vascular cerebral în sarcină sunt enumerate în **Cadranul 38.7**.

Depresia

Depresia în sarcină și lăuzie este prezentată la pagina 777.

TULBURĂRI ENDOCRINE ASOCIATE SARCINII

Diabetul zaharat

Diabetul preexistent sarcinii și diabetul gestațional sunt prezentate la pagina 739.

Afecțiuni tiroidiene și paratiroidiene

Tireotoxicoza

Tireotoxicoza netratată (vezi p. 614) poate pune probleme în timpul sarcinii, atât pentru mamă cât și pentru făt, crescând riscul de avort, restricție de creștere intrauterină a fătului (RCIU) și naștere prematură. Boala Graves afectează aproximativ 0,2% din sarcini și se ameliorează adesea în timpul sarcinii, dar există riscul de agravare în lehuzie. Atât carbimazolul (thyrozol) cât și propiltiouracilul (PTU, propylthiouracil) traversează placenta și, în doze mari, poate provoca hipotiroidism fetal și gușă. Trebuie utilizată cea mai mică doză de întreținere posibilă de medicament antitiroidian. Ghidurile clinice recomandă evitarea carbimazolului (thyrozol) în primul trimestru, datorită riscului de teratogeneză. În populația generală, PTU nu se administrează de obicei din cauza riscului de insuficiență hepatică, dar poate fi utilizat în mod special la pacientele care planifică obținerea unei sarcini sau în primul trimestru de sarcină. Terapia antitiroidiană trebuie menținută neschimbată pe cât posibil pentru un bun control al bolii în timpul sarcinii. Prognosticul matern și fetal este de obicei bun la doze de carbimazol (thyrozol) mai mici de 15 mg/zi sau PTU mai puțin de 150 mg/zi. Tratamentul se poate continua în perioada de lehuzie, pacientele putând alăpta cu aceste doze de medicamente antitiroidiene. Medicația asociată, de exemplu beta-blocantele, pot fi utilizate pe termen scurt pentru controlul simptomatologiei bolii tireotoxice (tahicardie, hipertensiune). Tireotoxicoza neonatală sau fetală, datorită trecerii transplacentare a anticorpilor stimulatori tiroidieni este rară, dar apare mai frecvent la pacientele care prezinta boală activă în sarcină și la cele cu niveluri ridicate de anticorpi stimulatori tiroidieni (TRab).

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul (vezi p. 611) afectează aproximativ 1% din pacientele gravide. Hipotiroidismul netratat este asociat cu infertilitatea, cu o rată crescută de avort, de naștere prematură și moarte fetală in utero. În cazul terapiei de substituție adecvate, prognosticul matern și fetal este de obicei bun. O cantitate foarte mică de tiroxină traversează placenta, iar fătul nu prezintă risc de tireotoxicoză secundară terapiei de substituție a tiroxinei materne. Pacientele cu status eutiroidian la începutul sarcinii nu necesită, de regulă, ajustări ale dozei de tiroxină în timpul sarcinii sau în lehuzie. Modificarea dozelor va fi făcută pe baza dozărilor hormonilor tiroidieni, iar interpretarea va folosi intervalele de referință pentru sarcină (4,0 mU/L este considerată limita superioară a TSH-ului (TSH, thyroid-stimulating hormone) după 7 săptămâni de sarcină).

Hipotiroidismul subclinic afectează 5% din populația generală și este mai frecvent la femei, în special la cele care au anticorpi antitiroidieni (ATPO). Studiile efectuate nu demonstrează o asociere clară între hipotiroidismul subclinic în sarcină și prognosticul nefavorabil materno-fetal. Nu există dovezi suficiente că tratamentul de substituție hormonală în hipotiroidismul subclinic asociat sarcinii conduce la un prognostic mai bun.

Tiroidita postpartum este mai frecventă la pacientele cu antecedente heredocolaterale de hipotiroidism, la pacientele cu nivele crescute de anticorpi antitiroidperoxidază (ATPO) și diabet zaharat de tip 1. Debutul bolii este de obicei la 3 și 4 luni postpartum. Boala se poate manifesta cu simptomatologie de tip hiper- sau hipotiroidism, necesitând astfel investigații suplimentare. Afecțiunea este cauzată de o tiroidită limfocitară autoimună distructivă. Prognosticul este în general bun, pacientele se recuperează spontan și de cele mai multe ori tratamentul substitutiv nu este necesar. Pacientele cu tiroidită apărută în postpartum vor fi urmărite ulterior, existând posibilitatea dezvoltării hipotiroidismului în viitor.

Hiperparatiroidismul asociat sarcinii

Hiperparatiroidismul se caracterizează prin hipercalcemie. În timpul sarcinii, hipercalcemia produsă de hiperparatiroidism poate fi ameliorată datorită trasferului transplacentar de calciu către făt. Riscurile materne ale hiperparatiroidismul asociat sarcinii sunt reprezentate de pancreatită acută și criza hipercalcemică. Hiperparatiroidismul în sarcină se asociază cu moarte fetală in utero și naștere prematură. Rata mortalității fetale este de până la 40% atunci când hipercalcemia maternă este severă (>3,5 mmol/L). O altă complicație apărută la pacientele cu hiperparatiroidism asociat sarcinii o reprezintă hipertensiunea arterială sau preeclampsia. Nou-născutul din mamă cu hiperparatiroidism poate prezenta după naștere convulsii hipocalcemice până la tetanie, cauzate de blocarea hormonului paratiroidian fetal (PTH, parathyroid hormone) de către nivelurile ridicate de calciu matern. Hipocalcemia neonatală acută apare, de obicei, la 5–14 zile după naștere, riscul menținându-se și o lună mai târziu dacă nou-născutul este alăptat. Tratamentul chirurgical reprezintă terapia ideală pentru hiperparatiroidismul asociat sarcinii, poate fi efectuat în siguranță în sarcină, deși este de obicei amânat până în al doilea trimestru de sarcină.

Lecturi suplimentare

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315–389.

Afectare hipofizară asociată sarcinii

Vezi pagina 592.

Prolactinomul

Prolactinomul este cea mai frecventă tumoră hipofizară asociată sarcinii. Dozarea de prolactină nu trebuie efectuată în timpul sarcinii deoarece nivelul prolactinei este invariabil crescut. De obicei, microprolactinomul în sarcină, nu influențează prognosticul materno-fetal. Există situații în care un microprolactinom poate crește în timpul sarcinii, iar pacientele să prezinte tulburări de câmp vizual, în special în trimestrul I de sarcină. În aceste cazuri se indică investigarea radiologică a hipofizei prin RMN, o investigație fără riscuri în timpul sarcinii. Tratamentul cu agoniști ai receptorilor de dopamină este permis în timpul sarcinii și este utilizat în continuare la pacientele cu prolactinoame. În lehuzie, dacă pacientele doresc să alăpteze, tratamentul cu agoniști de receptori de dopamină va fi întrerupt cu câteva săptămâni înainte de naștere și în timpul alăptării. Dacă examenele radiologice efectuate ridică suspiciune de creștere a

volumului tumoral, tratamentul (cabergolina sau bromocriptina) va fi reintrodus.

Diabetul insipid asociat sarcinii

Diabetul insipid clinic sau subclinic asociat sarcinii (DI, diabetes insipidus, vezi p. 641) se poate agrava, datorită creşterii producţiei de vasopresină placentară sau scăderii degradării hepatice a vasopresinei. Pe parcursul sarcinii se va evita testul la sete şi se va monitoriza evoluţia bolii. În vederea stabilirii diagnosticului de diabet insipid asociat sarcinii pacienta va fi atent monitorizată cu teste biochimice, sediment urinar şi testarea osmolarităţii plasmatice. Apariţia diabetul insipid asociat sarcinii trebuie avută în vedere la pacientele gravide care prezintă complicaţii de tipul preeclampsiei şi sindromului HELLP (vezi p. 1455).

Hipopituitarismul asociat sarcinii

Hipopituitarismul (vezi p. 595) este întâlnit rar în sarcină, dar poate fi cauzat de:

- chirurgie tumorală hipofizară
- radioterapie
- tumori hipofizare sau hipotalamice
- hemoragie hipofizară
- infarct hipofizar postpartum (sindromul Sheehan)
- hipofizită limfocitară.

Sindromul Sheehan se manifestă de obicei postpartum după o hemoragie masivă şi poate duce la insuficienţă hipofizară parţială sau completă. Uneori diagnosticul poate fi întârziat datorită faptului că simptomatologia este atribuită greşit stării de lehuzie. ***Hipofizita limfocitară*** este o afecţiune autoimună rară datorată infiltrării extinse a hipofizei anterioare de către celulele inflamatorii cronice, predominant limfocite, provocând expansiune hipofizară. Anticorpii anti-hipofizari au fost descrişi şi în această afecţiune, care se poate asocia cu tiroidită autoimună sau adrenalită (20% din cazuri). Apare cel mai frecvent în trimestrul III de sarcină şi în lehuzie. Prezintă caracteristici care sugerează o tumoră hipofizară în expansiune şi 85% din cazuri prezintă hipofuncţie endocrină.

Afecţiuni ale glandei suprarenale asociate sarcinii

Consultaţi şi pagina 598.

Sindromul Conn şi hiperaldosteronismul

Este o afecţiune rar întâlnită în sarcină, dar prezenţa hipertensiunii arteriale, în special în absenţa antecedentelor heredocolaterale şi hipopotasemiei sunt indicatori pentru necesitatea efectuării screeningului. Nivelurile ridicate de progesteron în sarcină pot antagoniza efectul aldosteronului şi pot ameliora hipokaliemia. Nivelurile de renină şi aldosteron sunt crescute în sarcină, iar diagnosticul necesită utilizarea unor intervale de referinţă specifice sarcinii. Tratamentul hipertensiunii arteriale asociate hiperaldosteronismului în timpul sarcinii este realizat cu labetalol, metildopa sau nifedipină, iar hipopotasemia este tratată cu suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiul. Amiloridul poate fi utilizat în timpul sarcinii dar poate necesita doze crescute (ex. 20 mg), în timp ce spironolactona trebuie evitată deoarece poate provoca feminizarea unui făt masculin, fiind un antiandrogen. Tratamentul chirurgical pentru adenoamele suprarenale va fi avut în vedere după naştere.

Feocromocitomul şi paragangliomul asociat sarcinii

Feocromocitomul şi paragangliomul (vezi p. 608) sunt cauze rare care pot produce hipertensiune arterială severă în sarcină. Aceste diagnostice trebuie avute în vedere la pacientele cu hipertensiune arterială asociată şi simptomatologie neobişnuită (palpitaţii, anxietate, transpiraţii sau cefalee intensă). Tratamentul presupune administrarea de α-blocanţi (fenoxibenzamină) pentru controlul hipertensiunii, urmată de β-blocanţi, pentru controlul tahicardiei. Tratamentul chirurgical este singurul tratament curativ, iar momentul operator va fi amânat după naştere.

AFECŢIUNI RENALE ASOCIATE SARCINII

Infecţia de tract urinar

Vezi pagina 1381.

Bacteriuria în sarcină

În timpul sarcinii se impune efectuarea uroculturilor deoarece 2–6% dintre paciente prezintă bacteriurie asimptomatică. Dacă în afara sarcinii bacteriuria asimptomatică conduce rareori la pielonefrită acută şi cel mai frecvent nu necesită tratament, în timpul sarcinii, bacteriuria asimptomatică se poate complica cu pielonefrită acută. *De aceea, orice episod de bacteriurie asimptomatică apărută în timpul sarcinii va fi tratat.* Reinfecţia poate necesita terapie antibiotică profilactică. Complicaţiile infecţioase ale bacteriuriei asimptomatice netratate pot conduce la iminenţa de naştere prematură. Amoxicilina, nitrofurantoina şi cefalosporinele pot fi utilizate în siguranţă în timpul sarcinii, în timp ce tetraciclina, sulfonamide şi 4-chinolonele trebuie evitate, iar trimetoprimul va fi evitat în primul trimestru de sarcină.

Boala renală cronică asociată sarcinii

Pacientele cu BCR prezintă un risc crescut de preeclampsie, de restricţie a creşterii fetale intrauterine (RCIU), si de naştere prematură. Frecvenţa naşterii prin operaţie cezariană la pacientele gravide cu BCR este mai mare iar mortalitatea perinatală este crescută.

La gravidele cu ***insuficienţă renală moderată sau severă*** (stadiul 3–5 BCR, RFG 15–45 ml/min/1,73 m2), 60–90% se asociază cu un risc de naştere prematură şi de scădere a funcţiei renale materne.

O proteinurie crescută în timpul sarcinii la aceste paciente nu implică neapărat apariţia preeclampsiei sau agravarea bolii renale.

Tratament

Supravegherea gravidei cu BCR presupune monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, a funcţiei renale şi a statusului fetal. Având în vedere riscul crescut de preeclampsie, tratamentul va avea în vedere utilizarea aspirinei în doze mici (75 mg zilnic din săptămâna 12 până la naştere), în special la pacientele cu hipertensiune arterială şi insuficienţă renală.

Transplantul renal

Gravidele cu antecedente personale patologice de transplant renal si funcţie renală normală, au un prognostic materno-fetal excelent şi fără a exista efecte negative pe termen lung asupra funcţiei alogrefelor renale. În condiţiile unei funcţii renale alterate la pacientele transplantate renal, prognosticul materno-fetal este rezervat.

Medicaţia imunosupresoare la gravidele cu antecedente personale patologice de transplant renal este menţinută la dozele administrate înaintea obţinerii sarcinii. Prednisolonul, azatioprina, ciclosporina şi tacrolimusul sunt sigure pentru utilizare în sarcină, fără a fi raportată creşterea riscului de malformaţii congenitale. Micofenolat mofetil şi sirolimus sunt contraindicate. Terapia profilactică cu antibiotic trebuie avută în vedere la aceste paciente pentru prevenirea infecţiei recurente de tract urinar şi pentru orice procedură chirurgicală efectuată în timpul sarcinii. Frecvent, complicaţiile de tip preeclampsie, rejet de grefă, RFG, iminenţa de naştere prematură şi infecţiile, sunt crescute. Incidenţa naşterii prin operaţie cezariană este crescută la aceste gravide.

Insuficienţa renală acută asociată sarcinii

Deoarece nivelul de creatinina serică scade în sarcină, IRA este definită ca o deteriorare bruscă a funcţiei renale cu o creatinină serică mai mare de 90 μmol/L în timpul sarcinii. Pot exista forme uşoare de IRA în special în lehuzie. Cele mai frecvente cauze sunt:

- ***infecţioase:*** avort septic, sepsis peripartum, pielonefrită acută

- ***hemoragice:*** hemoragie postpartum, dezlipirea de placenta normal inserată
- ***prin scăderea volumului plasmatic:*** preeclampsie, eclampsie, hiperemeză gravidică, diaree
- ***insuficiență post-renală obstructivă***
- ***medicamentoase:*** AINS, antibiotice (ex. aminoglicozide).

La gravidele cu preeclampsie complicată cu edem pulmonar, adeseori se practică reducerea administrării intravenoase de fluide chiar și în prezența oliguriei. Dacă IRA apare la aceste paciente, ea este rapid reversibilă şi presupune riscuri mai mici comparativ cu edemul pulmonar (care poate să apară în cazul administrării intravenoase de fluide în cantitate mare). De aceea, IRA la pacientele cu preeclampsie se tratează în mod diferit de schema de tratament aplicată la pacientele care nu sunt gravide.

AFECȚIUNI DERMATOLOGICE ASOCIATE SARCINII

Modificările tegumentare care apar în mod obișnuit în sarcină includ vergeturile (vezi p. 679), dilatațiile venoase în formă de pânză de păianjen, cloasma (pigmentarea feței) și hiperpigmentarea liniei albe. O schimbare a profilului sistemului imunitar matern, de la predominența limfocitelor Th1 la Th2, poate sta la baza predispoziției dermatitei atopice care poate să apară sau să se agraveze în timpul sarcinii. De obicei, psoriazisul are o evoluție spre ameliorare. Frecvent, aproximativ 20% dintre pacientele gravide prezintă prurit, care apare cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare. În acest caz, colestaza intrahepatică (vezi p. 1272 și 1455) de sarcină trebuie exclusă prin efectuarea testelor funcționale hepatice și măsurarea nivelului de acizi biliari.

Dermatitele specifice din timpul sarcinii sunt clasificate după cum urmează în **Cadranul 38.8**.

Lecturi suplimentare

Vaughan Jones S, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin diseases in pregnancy. *Br Med J* 2014; 348:g3489.

AFECȚIUNI REUMATOLOGICE ASOCIATE SARCINII

Aproximativ 50% dintre pacientele cu artrită reumatoidă intră în remisie în timpul sarcinii, iar 50% prezintă reactivarea bolii în perioada lehuziei. Majoritatea medicamentelor antireumatice modificatoare ale boli (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs) nu sunt contraindicate în sarcină. Pacientele trebuie să urmeze recomandările oferite de către medicul reumatolog și obstetrician în urma consulturilor preconcepționale. În **Cadranul 38.9** este ilustrată utilizarea medicamentelor pentru artrita reumatoidă în sarcină.

Lecturi suplimentare

Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; 55:1693–1697.
Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:795–810.

MEDICAȚIA ÎN SARCINĂ

Mulți clinicieni sunt în mod evident reticenți în a prescrie medicamente pacientelor gravide. Această reticență apare datorită îngrijorării cu privire la riscul teratogen. Trebuie amintite următoarele principii generale:

- ***Medicamente generice mai vechi.*** Utilizați medicamente generice mai vechi din cadrul fiecărei clase, deoarece este probabil să existe mai multe date privind utilizarea lor în sarcină.
- ***Dozaje.*** Rezistați tentației de a prescrie doze mai mici. pacientele însărcinate au nevoie de obicei de doze mai mari din cauza clearance-ului renal și hepatic crescut.
- ***Controlul bolilor.*** Controlul bolilor asociate sarcinii, cum ar fi artrita, boala inflamatorie intestinală, epilepsia, astmul și tireotoxicoza, cu terapia medicamentoasă adecvată este probabil să reducă

Cadranul 38.8 Clasificarea unor dermatite specifice sarcinii

Dermatita	Descriere	Tratament
Erupție atopică în sarcină		
Eczema atopică	Vezi p. 660	
Prurigo în sarcină	De obicei apare la nivel abdominal în al treilea trimestru, dar poate persista câteva luni după naștere La nivelul abdomenului și părții extensoare ale membrelor apar papule excoriate grupate (leziuni asemănătoare celor din prurigo) Cauză necunoscută. Poate recidiva în sarcinile ulterioare	Steroizi topici și antihistaminice orale
Foliculită pruriginoasă de sarcină	Foliculită pruriginoasă, similară cu „acneea" indusă de steroizi Nu se asociază cu risc crescut matern sau fetal	Peroxid de benzoil topic; crema cu hidrocortizon ajută la ameliorarea simptomelor
Erupție polimorfică de sarcină	O erupție relativ frecventă, cu prurit intens, care începe la nivel abdominal, adesea cu aspect de striuri, în al treilea trimestru de sarcină Asociat cu nașteri multiple Inconfortabil, dar inofensiv	Terapia topică simptomatică și antihistaminicele sunt utile până după naștere, când zona afectată se vindecă
Pemfigoidul gestațional	O boală rară, asemănătoare cu pemfigoidul bulos (vezi p. 686) Asociat cu prematuritatea și decesul intrauterin; trecerea transplacentară patogenă a anticorpilor imunoglobulinei G (IgG) poate duce la apariția de pustule tranzitorii la nou-născut Adesea începe în jurul ombilicului cu mâncărimi, papule inflamate; apoi apar pustule și erupția poate deveni generalizată Debutul apare în primul sau al doilea trimestru; în mod obișnuit, are un maxim postpartum Diagnosticul se confirmă prin imunofluorescență directă (vezi p. 686) Pot apărea recurențe la sarcinile ulterioare și în timpul administrării de pilule contraceptive, care ar trebui evitate	Terapia cu steroizi sistemici este necesară

Cadranul 38.9 Tratamentul artritei reumatoide în timpul sarcinii

- *Paracetamol*: analgezic oral de primă intenție
- *AINS orale și inhibitori selectivi de COX-2:* pot fi folosiți după implantare până la 30 de săptămâni de sarcină, dacă simptomatologia justifică utilizarea lor
- *Corticosteroizi:* pot fi folosiți pentru combaterea episoadelor de acutizare ale bolii (principalele riscuri materne sunt reprezentate de hipertensiune, intoleranța la glucoză și osteoporoză)
- *DMARD:*
  - *Pot fi utilizate:* sulfasalazină, hidroxicloroquina, azatioprina sau ciclosporină, dacă este necesar controlul inflamației
  - *Trebuie evitate:* micofenolat mofetil, metotrexat, leflunomidă și ciclofosfamidă; pacientele nu trebuie să conceapă în timp ce sunt sub tratament cu micofenolat mofetil, metotrexat sau leflunomidă
  - *Agenți biologici:* există date ce sugerează siguranță lor în timpul sarcinii - pentru infliximab, adalimumab, etanercept și certolizimab
  - Nivelul de siguranță pentru agenții mai noi încă nu a fost stabilit
- *Contraindicate în alăptare:* metotrexat, leflunomidă, ciclofosfamidă, micofenolat mofetil

COX-2, cyclo-oxygenase 2; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

prognosticul nefavorabil fetal și neonatal, inclusiv nașterea prematură și restricția de creștere intrauterină.

- ***Tratamentul bolilor mai puțin cunoscute.*** Întrebați întotdeauna medicul specialist, „Ce ați face dacă această pacientă nu ar fi însărcinată?" Apoi evaluați riscurile acestei strategii în sarcină.
- ***Riscuri pentru făt.*** Acestea trebuie să fie în echilibru cu beneficiile potențiale pentru mamă (și, prin urmare, indirect, pentru făt).

Potențialul teratogen al unor medicamente clasificate drept ***„absolut contraindicate"*** (vezi **Cadranul 12.6**) este suficient de mare pentru a justifica întreruperea evoluției unei sarcini în urma expunerii accidentale: aceste medicamente includ micofenolat mofetil, valproat de sodiu și talidomida. Pentru altele, există argumente teoretice pentru a evita utilizarea lor în sarcină, dar acestea prezintă un risc scăzut de teratogeneză și, prin urmare, nu există nicio justificare pentru întreruperea sarcinii (ex. vaccinul contra rubeolei, simvastatină, IECA).

Pentru medicamentele ***„relativ contraindicate"***, există situații în care utilizarea este adecvată și în care nu există o alternativă mai sigură: de exemplu, warfarina la pacientele cu valve cardiace sau AED la cele cu epilepsie.

- ***Beta-blocantele*** nu trebuie utilizate ca tratament de primă linie pentru hipertensiunea arterială, dar pot fi indicate pentru a controla tahiaritmiile, pentru profilaxia migrenei, tireotoxicozei, în stenoza mitrală și la cele cu risc de disecție de aortă.
- ***Diureticele*** trebuie evitate în tratamentul hipertensiunii, datorită scăderii perfuziei plasmatice dar sunt adecvate în tratamentul edemului pulmonar.

Lecturi suplimentare

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 192: Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guideline.* NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations.

39 Sănătatea reproducerii la femeie

Edward W. S. Mullins, Lesley Regan

Tabloul clinic în domeniul sănătății reproductive a femeilor	1464	Avortul/Întreruperea sarcinii	1472
Abordarea stilului de viață	1466	Incontinența urinară	1473
Menopauza	1468	Abuzul și violența domestică	1473
Contracepția	1469	Mutilarea genitală feminină	1473
Avortul	1470	Patologia ginecologică malignă	1474

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Femeile se confruntă cu o serie de afecțiuni specifice legate de fiziologia și sănătatea reproducerii, precum și cu o rată mai crescută de boli psihice comparativ cu bărbații. Aproximativ 1 din 20 de femei cu vârste cuprinse între 30 și 49 de ani se adresează unui medic în fiecare an din cauza tulburărilor menstruale iar 1 din 6 cupluri prezintă afectarea fertilității. Femeile din Marea Britanie au o medie de 1,8 copii pe parcursul vieții lor reproductive, iar aproximativ 33% dintre acestea vor suferi un avort spontan, deși la nivel global există diferențe notabile în ceea ce privește rata acestor evenimente.

Majoritatea afecțiunilor ginecologice sunt tratate de către medicul de familie; consultul ginecologic de specialitate este necesar fie dacă tratamentele inițiale au fost ineficiente sau sunt contraindicate, fie în situația în care se suspectează o patologie ginecologică malignă. Serviciile de ambulatoriu sunt adesea furnizate prin intermediul unor clinici cu acces rapid, în care sunt permise efectuarea unor consultații, a ecografiilor și a unor proceduri precum histeroscopia sau colposcopia, pacienta fiind externată în aceeași zi în care se efectuează procedura. Clinicile de specialitate angajează deseori asistenți medicali specializați pentru creșterea calității îngrijirii medicale și pentru efectuarea anumitor proceduri.

Succesul medicilor care activează în domeniul sănătății reproductive a femeilor depinde de:

- efectuarea unei anamneze riguroase din care să reiasă un istoric ginecologic complet și a unei examinări vaginale bimanuale sau cu ajutorul speculilor
- înțelegerea domeniului contracepției: beneficiile și riscurile administrării diferitelor preparate, precum și efectele fiziologice și interacțiunile medicamentoase ale preparatelor hormonale
- cunoașterea tipurilor de neoplasme și a strategiilor de tratament pentru patologia malignă ginecologică.

Dobândirea experienței privind afecțiunile cuprinse în acest capitol se poate efectua în cadrul clinicilor de specialitate ginecologice și a departamentelor prenatale generale, în unitățile de ginecologie care se adresează pacientelor cu patologii ale sarcinii de prim trimestru și cu urgențele ginecologice, precum și într-o multitudine de clinici de specialitate, inclusiv cele cu specific pentru patologia malignă sau premalignă ginecologică, menopauza și tulburările de fertilitate.

TABLOUL CLINIC ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII REPRODUCTIVE A FEMEILOR

Istoricul bolii

Asigurați-vă că există un spațiu destinat în care să luați un istoric și să efectuați un examen clinic. Va trebui să puneți întrebări țintit, dar cu o anumită particularitate atunci când întrebați despre problemele intime, deoarece este posibil ca pacientele să nu se simtă confortabil vorbind despre acestea în fața membrilor familiei sau a prietenilor (**Cadranul 39.1**).

Examen obiectiv

Examinarea vaginală (bimanuală) și examinarea cu ajutorul speculului (**Fig. 39.1**) sunt esențiale pentru diagnosticul etiologic al unui număr mare de patologii ginecologice, inclusiv al infecțiilor vaginale, al sângerării din pre- sau postmenopauză și al dispareuniei. În primul rând, luați în considerare entitățile enumerate în **Cadranul 39.2**. Deoarece aceste examinări pot reprezenta experiențe invazive, intime și potențial incomode pentru pacientă, este esențial să obțineți manualitate utilizând simulatoarele.

Cadranul 39.1 Anamneza – istoricul ginecologic

Menstruația

- Vârsta la care au început menstruațiile și vârsta la care s-au oprit (dacă se află în perioada de postmenopauză)
- Orice modificări semnificative ale menstruațiilor din acea perioadă
- Data ultimei menstruații (DUM)
- Menstruații cu flux abundent, asociate cu dismenoree: se va solicita informația din punct de vedere subiectiv, așa cum este percepută de femeia însăși, dar se va evalua și prin măsuri semiobiective, ex. dacă are nevoie să-și ia zile libere de la serviciu în acea perioadă sau care este frecvența cu care schimbă absorbantele
- Regularitatea menstruațiilor: durata obișnuită a ciclului menstrual și durata sângerării

Istoricul obstetrical

- Evoluția tuturor sarcinilor, evaluate în ordine cronologică; întrebați țintite, deoarece pot exista evoluții nefavorabile. Evitați confundarea entității de sarcini/paritate; o etapizare cronologică este mai utilă

Antecedentele personale patologice

- Antecedentele medicale și chirurgicale
- Istoricul personal și familial al tulburărilor ginecologice și ale sânului
- Medicația actuală și anterioară: la femeile aflate la vârstă fertilă, concentrați-vă pe aspectele care pot afecta sarcina, ex. valproatul de sodiu

Factorii de risc ai cancerului de col uterin

- Istoricul efectuării screeningului cervical; dacă da, data și rezultatele ultimului screening. N.B. Femeile aflate în relații cu parteneri de același sex prezintă și ele risc de cancer de col uterin
- Istoricul vaccinării împotriva papilomavirusului uman (HPV) la femeile de vârstă tânără: introdus în Marea Britanie în 2008 pentru adolescentele cu vârsta cuprinsă între 12–13 ani; extins la băieții de aceeași vârstă în 2018, în principal pentru a obține imunitatea și pentru a reduce transmiterea virusului la femei

Istoricul sexual

- Toți partenerii sexuali și tipurile de act sexual efectuate în ultimele 6 luni
- Orice istoric de boli cu transmitere sexuală (BTS) și infecții pelvine
- Metodele contraceptive utilizate în momentul de față și cele utilizate anterior

Alte întrebări, în funcție de context

- Orice istoric de abuz sexual:
  - Dacă abuzul sau incidentul s-a produs recent, poate fi necesară o examinare medico-legală pentru a cuantifica probe în vederea susținerii urmăririi penale. Un exemplu de bune practici există la Londra, unde personalul din Havens oferă un serviciu de 24 de ore pentru astfel de cazuri (a se vedea „Lecturi suplimentare")
  - Dacă abuzul sau incidentul a avut loc anterior, stabiliți dacă femeia a efectuat un raport la poliție; dacă nu, oferă-i sprijinul să o facă acum, dacă dorește. De asemenea, luați în considerare necesitatea de suport psihologic
- Orice istoric de mutilare genitală feminină (MGF):
  - Întrebați în special femeile care au crescut în țările în care practica este larg răspândită, în principal în Africa și Orientul Mijlociu. Diferitele tipuri de MGF sunt enumerate în Cadranul 39.7; acestea sunt legate de diverse probleme de sănătate care pot să apară ulterior

Cadranul 39.2 Examinarea vaginală sau cu ajutorul speculului

- Asigurați-vă că mediul este confortabil și privat.
- Spălați-vă pe mâini.
- Prezentați-vă (numele și rolul) pacientului, specificându-i detalii.
- Asigurați-vă că o asistentă medicală este prezentă (în mod ideal, o femeie va trebui să asiste un medic specialist de sex masculin) și înregistrați-i numele acesteia în dosarul medical.
- Explicați în mod clar procedura propusă și răspundeți la orice întrebare pe care pacientul o poate avea.
- Obțineți consimțământ într-un mod explicit; explicați-i pacientei că se poate răzgândi în orice moment.
- Întrebați dacă există posibilitatea ca pacienta să fie însărcinată.
- Utilizați mănuși.
- Cereți pacientului să-și scoată lenjeria și să se întindă pe canapeaua de examinare, cu genunchii în lateral, flectați pe coapse (poziția litotomiei modificată).
- Oferiți un halat de unică folosință și asigurați-vă că ușa este închisă și blocată.

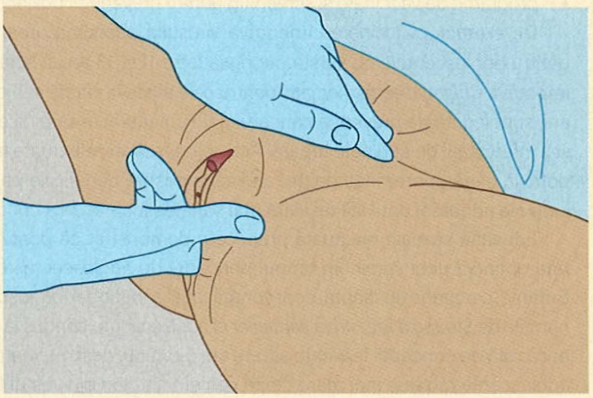
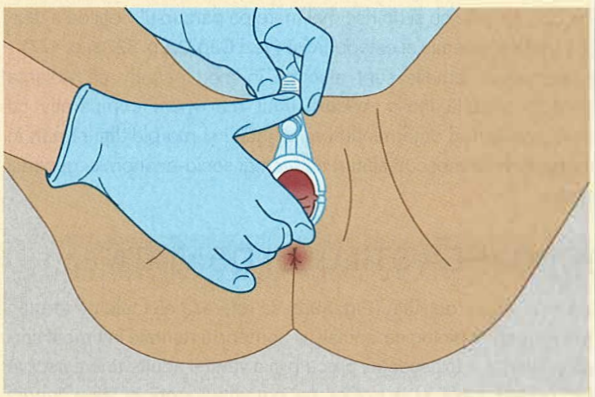
Examinarea vaginală bimanuală	Examinarea vaginală cu ajutorul speculului
	
• Inspecția vulvei: - Ulcerații - Leucoree - Formațiuni tumorale (tumori maligne sau abcese) • Efectuarea tușeului vaginal cu degetele lubrifiate • Evaluarea cavității vaginale (inclusiv fornixurile) pentru a identifica eventualele formațiuni tumorale sau neregularități • Evaluarea colului uterin: - Formațiuni tumorale - Orificiul cervical extern (deschis/închis) - Sensibilitate la mobilizare • Evaluarea uterului: - Se va plasa cea de-a doua mână la nivelul abdomenului inferior - Se va introduce degetul în fundul de sac vaginal posterior și se va mobiliza uterul anterior, efectuându-se tușeul vaginal bimanual - Se va evalua dimensiunea, forma și poziția uterului • Evaluarea anexelor: - Se va introduce degetul în fundul de sac vaginal stâng - Se va așeza cea de-a doua mână la nivelul fosei iliace stângi pentru a efectua o palpare profundă - Se vor mobiliza degetele intravaginal pentru a depista formațiunile tumorale sau sensibilitatea - Se va efectua identic și pentru partea dreaptă • Încheierea consultației: - Se va termina examinarea vaginală, se vor îndepărta mănușile - Oferă-i pacientei hârtie pentru a-și efectua toaleta și încurajeaz-o să se îmbrace - Explică-i pacientei concluziile examinării și conduita ulterioară - Înregistrează consultația în programul de spital și identifică asistenta medicală care te-a însoțit la această examinare	• Inspecția vulvei (vezi în stânga) • Inserția speculului vaginal: - Atenționează pacienta că vei introduce speculul - Lubrifiază speculul (dacă este posibil, cel metalic se poate și încălzi - Separă labiile cu policele și indexul mâinii nedominante - Se va introduce speculul în poziția cea mai îngustă, se va roti ulterior la 90 de grade - Deschide lamele speculului și vizualizează colul uterin - Blochează speculul pentru a menține lamele acestuia deschise • Evaluarea colului uterin: - Orificiul cervical extern (închis/deschis) - Ulcerații - Formațiuni tumorale - Leucoree • Se va efectua orice manoperă ce se consideră necesară pentru diagnostic: - Cultura din secreția cervicală sau teste pentru amplificarea acizilor nucleici (NAAT, nucleic acid amplification tests) - Citologie cervicală • Îndepărtează speculul din cavitatea vaginală: - Deblochează speculul - Închide partial lamele speculului, având grijă să nu prindeți faldurile vaginale între lame - Rotește speculul la 90 de grade și retrage-l • Încheie consultația (vezi stânga) • Asigură-te că toate probele prelevate sunt trimise la laborator

Fig. 39.1 Examinarea vaginală bimanuală și cu ajutorul speculului.

INTRODUCERE

Femeile sunt afectate atât de problemele medicale generale, cât și de cele specifice. Este bine cunoscut faptul că femeile solicită asistență medicală reproductivă pe termen mai lung și necesită interacțiuni mai frecvente cu serviciile de sănătate comparativ cu bărbații. Aproximativ 82% din femeile născute în 1971 au conceput unul sau mai mulți copii în timpul vieții; procentul a scăzut de la aproape 89%, procent existent în anul femeilor născute în 1944. Pe lângă complicațiile legate de sarcină și naștere (vezi Cap. 38), de cancerele tractului genital și al sânului (vezi p. 1474 și p. 121), femeile au și un risc mai mare pe parcursul vieții de a dezvolta boli psihice, anemie și osteoporoză (vezi Cap. 25, p. 327 și p. 477).

De asemenea, femeile sunt afectate în mod negativ de violența domestică și sexuală într-o măsură mult mai mare comparativ cu bărbații. Acești factori determinanți ai sănătății și morbidității rămân în mare măsură nerecunoscuți alături de factorii socio-economici generali și de mediu.

ABORDAREA STILULUI DE VIAȚĂ

O abordare a stilului de viață (**Fig. 39.2**) se referă la efectele pe termen lung ale expunerilor biologice, sociale și comportamentale în timpul sarcinii, a copilăriei, a adolescenței, precum și a vârstei adulte tinere asupra sănătății, calității vieții și a bolilor pe parcursul vieții și de-a lungul generațiilor. Această perspectivă recunoaște că evenimentele din viața timpurie pot avea un impact asupra rezultatelor pe termen lung, că circumstanțele apariției sarcinii pot avea un efect asupra sănătății urmașilor și că intervențiile precoce pot reduce riscul și severitatea unei boli.

Nevoile de sănătate reproductivă și sexuală ale femeilor sunt în mare măsură previzibile pe toată durata vieții. Marea majoritate doresc să se bucure de relații sexuale sănătoase și să își controleze propria fertilitate.

Educație pentru sănătatea sexuală

Educația sexuală a devenit statutară în școlile primare și secundare din Marea Britanie încă din septembrie 2019. Oferă informații despre:

- semnificația unei relații sexuale sănătoase
- noțiunea de consimțământ, împuternicirea adolescentelor să spună nu unei atenții nedorite și informarea acestora în vederea solicitării ajutorului, în caz de necesitate
- metodele optime de contracepție pentru a evita sarcina nedorită
- riscurile bolilor cu transmitere sexuală (BTS, vezi Cap. 37)
- programe de vaccinare și screening pentru prevenirea bolilor adulților.

De exemplu, vaccinarea împotriva virusului papiloma uman (HPV) pentru adolescentele cu vârsta cuprinsă între 11 și 13 ani și screeningul împotriva *Chlamydiei trachomatis* pentru cele aflate la vârstă sub de 25 de ani, sunt legate de prevenția cancerului de col uterin, a sarcinii ectopice și a infertilității de etiologie tubară. Aceste consultații, efectuate la timpul potrivit, oferă oportunități pentru a discuta despre beneficiile pe termen lung ale adoptării unui stil de viață mai sănătos înainte de a concepe.

Educația sexuală efectuată precoce a demonstrat că poate reduce rata obținerii unei sarcini în timpul perioadei de adolescență. În Marea Britanie, o acțiune susținută, coordonată local și național, cunoscută sub numele de *Strategia împotriva sarcinilor la adolescenți*, a condus la cea mai mică rată de concepții la vârsta sub 18 ani din 1969, deși rata natalității la adolescente rămâne mai mare decât cea din alte țări din vestul Europei. Mamele adolescente au unele dintre cele mai nefavorabile prognostice obstetricale, adăugând și faptul că 90% dintre acestea abandonează școala iar 20% rămân însărcinate din nou în perioada de adolescență.

Consilierea preconcepțională

Patruzeci la sută din sarcinile din Marea Britanie sunt neplanificate, fără a exista oportunitatea de a oferi sfaturi generale preconcepționale privind dieta, greutatea, exercițiile fizice, fumatul, consumul de alcool și aportul de acid folic. Consilierea preconcepțională permite o evaluare a stării

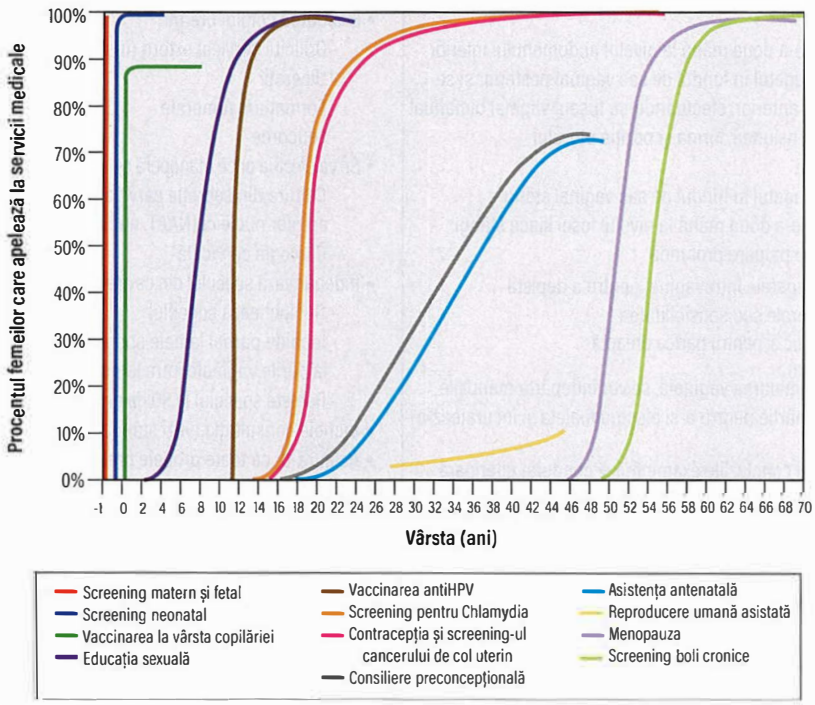


Fig. 39.2 Abordarea stilului de viață: probleme majore de sănătate care afectează femeia pe parcursul înaintării în vârstă. *(După Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. SEC Opinion Paper 27; August 2011.)*

generale de sănătate și a medicamentelor utilizate recent și asigură existența unui plan de monitorizare a viitoarei sarcini.

Raportul MBRRACE-Marea Britanie din 2018 privind mortalitatea maternă în perioada 2014–2016 (a se vedea Lecturi suplimentare, p. 1474) a subliniat faptul că 68% dintre femeile care au decedat erau cunoscute cu afecțiuni medicale sau psihice preexistente sarcinii, 66% din riscul crescut de deces matern în Marea Britanie putând fi atribuit acestor comorbidități.

Aproximativ 20% dintre femeile din Marea Britanie rămân acum fără copii, fie la alegere, fie dintr-un motiv neprecizat. Un număr mai mic dar în creștere, de femei recurg la concepția prin reproducere umană asistată, cum ar fi fertilizarea in vitro (FIV), pentru a depăși declinul fertilității legat de vârstă, care este conștientizat de puține femei, conform Societății Britanice de Fertilitate. Aceste femei prezintă un risc crescut de complicații grave în timpul sarcinii din cauza comorbidităților medicale. Accesul la FIV este recomandat de Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE), dar în prezent este restricționat de mulți furnizori de servicii medicale primare; criteriile locale de referire către aceste servicii și finanțarea disponibilă reprezintă o sursă de inegalitate.

Răspunsul fiziologic la sarcină

Complicațiile în sarcină care apar din cauza răspunsului fiziologic al unei femei la starea de gestație pot dezvălui informații despre potențialele complicații care pot să apară. De exemplu:

- ***Preeclampsia și hipertensiunea arterială în sarcină*** remit postpartum, dar sunt asociate cu o rată mai mare de mortalitate prin afecțiune cardiovasculară în viitor (preeclampsia este asociată cu un risc de 2 ori mai mare pentru apariția bolilor cardiovasculare).
- Aproximativ 50% dintre femeile cu ***diabet gestațional*** vor dezvolta diabet de tip 2 în mai puțin de 10 ani, iar copiii născuți din sarcini cu mame diabetice au mai mare riscul să dezvolte diabet zaharat pe parcursul vieții. Aceste femei trebuie evaluate anual în acest sens și înregistrate ca paciente aflate la risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat la cabinetele medicilor de familie.
- ***Sarcinile apărute în perioada de adolescență*** și ***nașterile premature*** au un caracter repetitiv de-a lungul generațiilor.
- ***Boala psihică*** apărută în perioada perinatală afectează 1 din 5 femei și este principala cauză directă de deces matern până la 1 an postnatal; este asociată cu greutatea scăzută la naștere a nou-născutului și cu dezvoltarea intelectuală deficitară, copiii având un IQ redus la vârsta de 3 ani.

Sarcina ar trebui privită ca un moment oportun de asistență medicală (MOAS, **Fig. 39.3**), aceasta oferind o șansă majoră de a dobândi noi informații despre gradul de sănătate a populației și de asemenea, este primul pas către abordarea și întreruperea transmiterii trans-generaționale a patologiilor.

Consultația postnatală

Consultația postnatală este un moment ideal pentru a planifica nevoile viitoare de asistență medicală atât pentru mamă cât și pentru copil și poate avea un impact pozitiv asupra problemelor care țin de stilul de viață, cum ar fi obezitatea, exercițiile fizice, igiena dentară, contracepția, fumatul și consumul de droguri. Istoricul obstetrical va oferi informații valoroase cu privire la riscul de morbiditate în viitor și de asemenea, va oferi o oportunitate în vederea prevenției diabetului zaharat, a bolilor cardiovasculare, precum și a complicațiilor recurente ale sarcinii.

Ciclul menstrual fiziologic

Definiții și aspecte patologice

- ***Pubertatea*** (vezi p. 632). Vârsta medie a menarhei este de 12,8 ani, dar poate dura câțiva ani până la stabilirea unui ciclu menstrual regulat. Ciclurile menstruale inițiale sunt de obicei anovulatorii și foarte frecvent, neregulate.
- ***Pubertatea precoce*** (vezi p. 636). Aceasta este definită ca apariția menstruației sau dezvoltarea sânilor înainte de vârsta de 8 ani.
- ***Pubertatea tardivă*** (vezi p. 636). Aceasta este definită ca absența caracterelor sexuale secundare după vârsta de 14 ani. Aceasta se poate datora unui defect central (incluzând anorexia, exerciții fizice excesive, boli cronice sau tumori hipofizare) sau a unei disfuncții gonadale (sindromul Turner, XX disgenezia gonadală).
- ***Amenoreea*** (vezi p. 628). Aceasta poate fi de două tipuri:primară la o adolescentă care nu are menstruații până la vârsta de 16 ani și secundară atunci când menstruațiile se opresc timp de mai mult de 6 luni la o femeie fără patologii cunoscute, care nu este însărcinată, care nu alăptează sau care nu se află în perioada de menopauză.
- ***Menoragia***. Aceasta este definită ca menstruația cu sângerare abundentă sau prelungită.
- ***Sindromul premenstrual*** (SPM) (vezi p. 772). Este extrem de frecvent. În 5–15%, severitatea meteorismului indus de progesteron, creșterea în greutate, mastodinia, cefaleea, depresia și iritabilitatea care apar în faza luteală sunt atât de invalidante încât stilul de viață și relațiile personale sunt afectate într-un mod negativ. Succesul tratamentului, prin modificări ale stilului de viață, utilizarea unor preparate hormonale, terapia cognitiv-comportamentală, utilizarea de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau abordul chirurgical, când este cazul, este extrem de variabil.
- ***Insuficiența ovariană prematură*** (IOP) (vezi p. 628). Aceasta este definită ca stoparea menstruațiilor înainte de vârsta de 40 de ani și apare la 1% dintre femei.
- ***Menopauza***. Vârsta medie a instalării menopauzei în rândul femeilor occidentale este de 51 de ani (vezi mai jos).

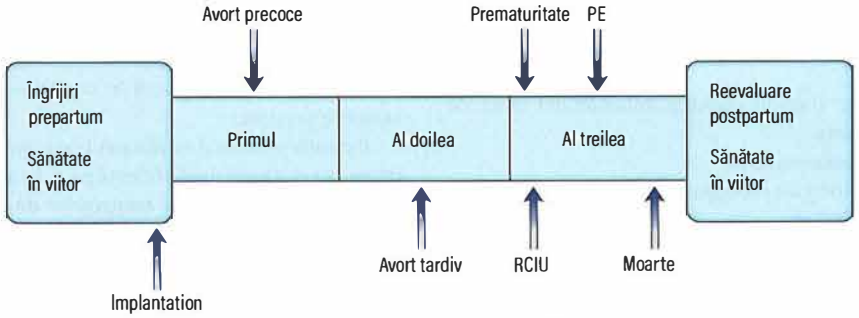


Fig. 39.3 Momentul oportun de asistență medicală (MOAS). RCIU, retard de creștere intrauterine, PE, preeclampsia.

- ***Sângerarea din perioada de postmenopauză (SPostM).*** Majoritatea cazurilor de SPostM au ca etiologie vaginita atrofică benignă și răspund la estrogenii administrați local. Totuși, aproximativ 10% din cazurile de SPostM au ca și etiologie hiperplazia endometrială cu atipii sau cancerul de endometru, care necesită stadializare și, de obicei, impune efectuarea unei histerectomii totale cu anexectomie bilaterală, cu sau fără terapie adjuvantă. Investigația de elecție pentru evaluarea grosimii endometrului este ultrasonografia endovaginală, necesitând o biopsie de endometru atunci când grosimea endometrului depășește 3–5 mm. Femeile aflate sub tratament cu tamoxifen pentru patologia malignă a sânului pot avea un endometru cu aspect inomogen, îngroșat și chistic și necesită o investigație histeroscopică cu efectuare de biopsii țintite ale zonelor endometriale hiperplazice.

Menopauza

Menopauza sau încetarea aparitiei menstruațiilor, se instalează în mod natural în intervalul de vârste de 45–55 de ani. Speranța de viață a femeilor a crescut semnificativ în ultimul secol, multe femei trăind acum până la optzeci sau nouăzeci de ani. La vârsta de aproximativ 50 de ani, concentrațiile de hormoni de stimulare a foliculilor (FSH) și apoi concentrațiile de hormon luteinizant (LH) încep să crească, probabil odată cu scăderea rezervei ovariene. Nivelurile de estrogen scad și ciclul menstrual devine neregulat. Majoritatea femeilor observă o modificare treptată a perioadelor de neregularitate a menstruațiilor, deși în unele cazuri poate să apară amenoreea bruscă sau dimpotrivă, menoragii. În cele din urmă, se instalează menopauza definitivă cu niveluri scăzute de estradiol și niveluri ridicate de LH și FSH (de obicei >50 și >25 U/L). Menopauza precoce poate fi indusă chirurgical, în urma radioterapiei pelvine sau în urma unor patologii ovariene.

Tablou clinic

Se poate stabili un diagnostic fără a necesita examinări de laborator pentru femeile cu vârsta mai mare de 45 de ani pentru următoarele:

- perimenopauza, pe baza simptomelor vasomotorii și a menstruațiilor neregulate
- menopauza la femeile care nu au avut menstruație de cel puțin 12 luni și nici nu sunt utilizatoare de contracepție hormonală
- menopauza bazată pe simptome la femei care au suferit histerectomie cu anexectomie bilaterală

Caracteristicile deficitului de estrogen sunt bufeurile (care apar la majoritatea femeilor și pot fi invalidante), atrofia vaginală și a glandelor mamare. De asemenea, poate să apară scăderea libidoului, pierderea stimei de sine, dureri nespecifice, tulburări ale somnului, iritabilitate, depresie, pierderea capacității de concentrare și creșterea în greutate.

Femeile suferă o demineralizare osoasă rapidă în cei 10 ani din postmenopauză (osteoporoză; vezi p. 477), iar protecția deținută anterior menopauzei împotriva bolilor cardiace ischemice dispare.

Tratament

Elementele vizate sunt următoarele:

- stadiile menopauzei
- simptomele frecvente
- modificările stilului de viață în vederea îmbunătățirii stării de sănătate și a calității vieții
- beneficiile și riscurile tratamentelor
- implicațiile pe termen lung ale menopauzei

Opțiunile de tratament includ:

- terapia hormonală, ex. terapia de substituție hormonală
- terapia non-hormonală, ex. clonidina
- metodele non-farmaceutice, ex. terapia cognitiv-comportamentală.

Terapia de susbtituție hormonală

Pacientele simptomatice ar trebui, de obicei, să urmeze un tratament, însă utilizarea anterioară pe scară largă a terapiei de substituție hormonală (TSH) a fost pusă la îndoială de o serie de studii prospective efectuate recent pe un număr mare de paciente. Beneficiile și riscurile globale sunt strâns corelate cu tipul de TSH utilizată și anume, terapia unică cu pilula de estrogen sau terapia combinată estro-progestativă, toate aceste aspecte fiind expuse în cele mai recente ghiduri NICE (**Cadranul 39.3**). Riscurile și beneficiile individualizate absolute depind în mod clar de antecedentele respectivei paciente, dacă aceasta era cunoscută cu o anumită patologie. Nu există încă dovezi privind riscurile relative ale diferitelor preparate hormonale sau ale căilor de administrare (pe cale orală, transdermică sau implant), cu excepția unui risc mai mic de tromboembolism venos pentru preparatele transdermice. În general, studiul „Inițiativa pentru sănătatea femeilor" (WHI, Woman's Health Initiative) a estimat că, după o perioadă de 5 ani de tratament, o femeie din 100 ar dezvolta o patologie care în alte condiții nu ar fi apărut. Cu toate acestea, decizia cu privire la inițierea tratamentului cu TSH sau absența tratamentului este acum particularizată în funcție de caz și se bazează pe:

- gravitatea simptomelor specifice de menopauză ale femeii
- riscul său personal de afecțiuni care pot fi prevenite sau dimpotrivă, agravate prin utilizarea de TSH
- dorința pacientei.

TSH nu este recomandată strict pentru prevenirea osteoporozei în perioada de postmenopauză în condițiile absenței simptomatologiei specifice acesteia.

Indicația principală se rezumă la pacientele ***simptomatice***, utilizându-se cea mai mică doză eficientă pe o durată de timp cât mai scurtă.

Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (MSRE, ex. raloxifenul) oferă o combinație ideală de efecte estrogen pozitive asupra sistemului osos și cardiovascular, fără efecte asupra receptorilor de estrogeni de la nivelul uterului și sânului și o posibilă reducere a incidenței cancerului de sân; Cu toate acestea, studiile privind rezultatele pe termen lung sunt încă așteptate.

Deși „Inițiativa pentru sănătatea femeilor" și „Studiul pentru milioane de femei" au sugerat o asociere între utilizarea pe termen lung a TSH cu

Cadranul 39.3 Riscuri și beneficii ale terapiei de substituție hormonală (TSH)[a]

Avantaje

- *Ameliorarea majorității simptomelor menopauzei* pentru cele mai multe dintre utilizatoare. Simptomele deficitului de estrogen răspund bine la terapia de susbtituție; pot exista ameliorări asupra simptomelor generale, mai difuze sau dimpotrivă, să nu existe niciun efect asupra acestora. Simptomele vaginale răspund și la preparatele locale cu estrogen.
- *Prevenirea apariției fracturilor* de încheietură a mâinii, a coloanei vertebrale și a șoldului, secundare osteoporozei (~24–33%) (vezi p. 477), datorită protecției asupra oaselor, în special cele trabeculare (vezi p. 473).
- *Reducerea semnificativă a riscului de cancer de colon* (~33%).
- *Posibilă creștere a calității vieții*, deși speranțele pentru reducerea incidenței bolii Alzheimer nu au fost confirmate.

Dezavantaje

- *Creștere semnificativă a riscului de cancer de sân* (+26%), fără nicio modificare a ratei mortalității prin cancer de sân. Acesta este un risc important legat de utilizarea TSH atunci când sunt administrate preparate combinate estro-progestative. Unele studii sugerează că neoplasmul mamar diagnosticat la o utilizatoare de TSH este mai ușor de tratat într-un mod eficient.
- *Creșterea semnificativă a riscului de cancer endometrial* atunci când sunt administrate preparate estrogenice nebalansate de progesteron femeilor care au uterul încă prezent.
- *Creșterea semnificativă a riscului de boli cardiace ischemice* (+29%) și de accident vascular cerebral (+41%).
- *Sângerări de privație*, cu excepția cazului în care a fost efectuată deja o histerectomie sau dacă pacienta a utilizat preparate combinate estro-progestative cu administrare continuă.

[a]Procentele sunt din studiul WHI (Women's Health Initiative) pe 16.000 paciente.

un risc crescut de apariție a cancerului de sân, accident vascular cerebral și trombembolism venos, acest aspect rămâne încă foarte greu de demonstrat. Incidența bolilor ischemice cardiace crește în perioada de postmenopauză, dar totuși, comparativ cu persoanele de sex masculin, apariția acestora este întârziată cu 10 ani.

Lecturi suplimentare

Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1243–1251.
Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353–1368.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline NG23: Menopause: Diagnosis and Treatment.* NICE 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng23.
Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 336:443–453.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Why Should We Consider a Life Course Approach to Women's Health Care*? Scientific Impact Paper No. 27. London: RCOG; 2011.
https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/conceptionstatistics/2017. *UK Office for National Statistics.*
https://www.thehavens.org.uk/referrals/how-do-i-refer/. *A 24-hour service in the UK that organizes forensic medical examination to collect samples to support future criminal prosecution of an attacker.*

Contracepția

Controlul fertilității are efecte pozitive asupra sănătății și calității vieții unei femei. Pacientele care nu au acces la metode contraceptive prezintă un risc crescut de mortalitate și morbiditate, din cauza complicațiilor obstetricale și a consecințelor avortului ilegal. Peste 30% din decesele materne și 10% din mortalitatea infantilă pot fi prevenite prin asigurarea unui interval de 2 ani între sarcini.

Femeile trebuie informate de către medicii specialiști despre cele mai sigure și mai potrivite metode de contracepție existente, în funcție de vârsta la care se află. În general, contracepția este o metodă sigură, deși unele metode pot avea efecte secundare rare, dar grave. Este cunoscut faptul că pilula combinată estro- progestativă protejează împotriva cancerului ovarian și endometrial și că numeroase preparate hormonale pot fi utilizate în scop terapeutic, acestea controlând menometroragiile sau dismenoreea. Metodele de barieră previn bolile cu transmitere sexuală (BTS) și protejează împotriva cancerului de col uterin.

Eficacitatea oricărei metode contraceptive depinde de mecanismul de acțiune și de ușurința utilizării. În momentul de față există o gamă largă de opțiuni de metode contraceptive. Acestea includ metodele de barieră (prezervativele, diafragma), pilula combinată estro-progestativă sau pilula monohormonală ce conține doar progesteron, metoda injectabilă sau transdermică cu progestativ cu acțiune de lungă durată, pecum și dispozitivele intrauterine. Fiecare dintre acestea prezintă avantaje și dezavantaje.

Contracepția hormonală

Contracepția hormonală (disponibilă sub formă de pilule, plasturi transdermici, implanturi subdermice și dispozitive intrauterine) oferă fie o combinație de estrogen și progesteron, fie doar progesteron, cu profiluri de risc și beneficii diferite:

- ***Contraceptivele combinate, cu estrogen și progesteron*** acționează prin inhibarea ovulației, creează un endometru ostil implantării și modifică calitatea mucusului cervical. Sunt extrem de eficiente, dar numai dacă sunt utilizate corect și constant. Efectele secundare precum, cefaleea, modificările de dispoziție, meteorismul, creșterea în greutate și sensibilitatea la nivelul sânilor, pot conduce uneori la întreruperea acestora. Riscurile mai semnificative se referă la bolile cardiovasculare, inclusiv tromboembolismul venos (de trei până la cinci ori), infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral (rare). Aceste preparate sunt contraindicate în numeroase cazuri, inclusiv la femeile cu risc crescut de apariție a bolilor cardiovasculare sau a tromboembolismului venos.
- ***Preparatele monohormonale***, doar cu progesteron, evită efectele secundare ale estrogenului și sunt recomandate pentru femeile care alăptează, au vârsta mai mare de 35 de ani, sunt fumătoare și prezintă riscuri cardiovasculare (hipertensiune arterială, diabet zaharat). Acestea acționează asupra mucusului cervical și asupra endometrului, cu mențiunea că preparatele cu doze mai mari reușesc să inhibe și ovulația. Reacțiile adverse frecvente includ sângerări neregulate, chiste ovariene simple, mastodinie și acnee.

Preparatele contracepției hormonale sunt următoarele:

Pilula contraceptivă orală combinată

Pilula combinată estro-progestativă este utilizată pe scară largă pentru contracepție și are o rată scăzută de eșec (<1 la 100 de femei/an). „Pilulele" conțin 20–40 μg de estrogen, de obicei etinilestradiol, împreună cu o cantitate variabilă a unuia dintre mai mulți progestogeni. Mecanismul de acțiune este dublu:

- suprimarea prin estrogen a gonadotrofinelor, împiedicând astfel dezvoltarea foliculului, ovulația și apoi dezvoltarea corpului galben de sarcină.
- efecte progestogene asupra mucusului cervical, ceea ce îl face ostil spermatozoizilor și asupra motilității tubare și a endometrului.

Efectele secundare ale acestor preparate sunt prezentate în **Cadranul 39.4**. Cele mai multe dintre cele grave apar în situații rare și sunt mai puțin frecvente atunci când sunt utilizate pilulele de estrogen tipice, moderne, ce conțin o concentrație de 20–30 μg, desi dovezile sugerează că tromboembolismul poate surveni mai frecvent cu „pilule de a treia generație" care conțin desogestrel și gestoden (aproximativ 30/100.000 de femei/an, comparativ cu 15/100.000 pentru pilulele mai vechi și 5/100.000 de femei care nu utilizează metode contraceptive hormonale). În timp ce unele reacții adverse necesită oprirea administrării imediate a pilulei contraceptive, efectele secundare mai ușoare trebuie să fie apreciate în raport cu riscul de apariție a unei sarcini prin utilizarea unor metode de contracepție inadecvate, mai ales dacă alte metode eficiente nu sunt posibile sau acceptabile.

Riscurile pilulei combinate sunt crescute la femeile fumătoare, obeze și la cele care prezintă și alți factori de risc pentru boli cardiovasculare (ex. hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat), în special la femeile cu vârsta peste 35 de ani (a se evita pilula la femeile cu vârsta peste 50 de ani).

„Mini-pilula"

„Mini-pilula" (doar progestativ, de obicei noretisteron) este mai puțin eficientă comparativ cu pilula combinată, dar este adecvată pentru femeile care alăptează, au vârsta mai mare de 35 de ani, sunt fumătoare, prezintă alți factori de risc cardiovasculari sau nu pot tolera pilula combinată, din cauza reacțiilor adverse, precum scăderea marcată a libidoului (vezi **Cadranul 39.4**).

Contracepția reversibilă cu acțiune de lungă durată

Metodele contraceptive reversibile cu acțiune de lungă durată (LARC, long-acting reversible contraceptive methods) sunt implanturile, preparatele injectabile și dispozitivele intrauterine. Toate acestea prezintă rate de eșec mai reduse comparativ cu contracepția dependentă de utilizator și de asemenea, prezintă o tendință de a beneficia de o complianță mai crescută a utilizatoarelor, deoarece nu pot fi abandonate într-un mod facil. De asemenea, s-a demonstrat că au un raport cost-eficiență mai bun decât contraceptivele orale. Metodele LARC furnizează, în general, contracepție monohormonală, respectiv numai cu progesteron și includ următoarele tipuri:

- ***Implanturi subdermice*** (ex. Nexplanon), care sunt introduse în brațul superior după administrarea unui anestezic local și pot fi menținute o perioadă de 3 ani. Sunt o metodă extrem de eficientă de contracepție

Cadranul 39.4 Efecte adverse și interacțiuni medicamentoase ale contraceptivelor orale (combinații mixte estro-progestative)

Reacții adverse generale
- Creștere în greutate
- Scăderea libidoului
- Hiperpigmentare (cloasmă)
- Mastodinie
- Creșterea ratei de apariție a unor patologii maligne

Reacții adverse cardiovasculare
- Creșterea tensiunii arterialea
- Tromboză venoasă profundă
- Infarct miocardic
- AVC (migrena este un factor de risc)

Reacții adverse gastrointestinale
- Greață și vărsături
- Alterarea probelor hepatice
- Crește riscul apariției calculilor biliari
- Tumori hepatice

Reacții adverse ale sistemului nervos
- Cefalee
- Migrenă[a]
- Tulburări depresive[a]

Riscul de malignitate
- Creșterea incidenței cancerului de sân (dar riscul este redus pentru cancerul ovarian și cancerul endometrial)

Reacții adverse la nivelul sferei genitale
- Amenoree
- „Spotting"
- Exocervicită

Reacții adverse hematologice
- Hipercoagulabilitate

Reacții adverse endocrinologice/metabolice
- Alterarea toleranței la glucoză
- Dislipidemie

Interacțiunile medicamentoase[b]
- Antibiotice
- Barbiturice
- Carbamazepină
- Fenitoină
- Rifampicină
- Sunătoare

[a]Motive frecvente de oprire a anticoncepționalelor orale.
[b]Efect contraceptive scăzut ca urmare reacțiilor enzimatice.

pe termen lung și oferă o reversibilitate rapidă a fertilității după îndepărtarea dispozitivului. Sângerarea neregulată este frecventă.
- ***Preparatele injectabile*** (ex. Depo-Provera) sunt administrate intramuscular și sunt eficiente timp de 12 săptămâni. Reacțiile adverse includ creșterea în greutate, menstruațiile neregulate sau amenoreea și întârzierile în restabilirea fertilității (de până la 6 luni).
- ***Dispozitivele intrauterine*** (ex. steriletul Mirena, este eficient timp de 5 ani – vezi mai târziu).

Metodele de barieră

Prezervativele, diafragmele, spermicidele și bureții, care impun o complianță crescută a utilizatorilor, au cele mai mari rate de eșec, dar oferă protecție împotriva BTS.

Dispozitivele contraceptive intrauterine

Dispozitivele contraceptive intrauterine (DIU) reprezintă o metodă de contracepție extrem de eficientă și din ce în ce mai populară, care este independentă de contactul sexual și de complianța utilizatorilor. Dispozitivul este introdus în cavitatea uterină de către personalul medical calificat, iar după inserție firele DIU sunt exteriorizate în afara colul uterin, în cavitatea vaginală, permițând astfel extragerea acestuia prin tracțiune.

DIU din cupru sunt ieftine, autorizate pentru o utilizare de aproximativ 5–10 ani și determină o întrerupere a menstruațiilor mai rară decât modelele din plastic mai vechi. Acestea au un efect toxic atât asupra ovulului, cât și asupra spermatozoizilor, înainte de producerea fecundației.

Sistemele intrauterine cu eliberare de Levonorgestrel (ex. Mirena) sunt autorizate pentru utilizarea în scop contraceptiv sau terapeutic, pentru tratamentul sângerărilor menstruale abundente și sunt utilizate ca parte a regimurilor TSH. Durata de utilizare este de 3–5 ani, în funcție de dispozitiv, timp în care multe femei devin amenoreice. Inițial, spottingul vaginal neregulat este frecvent, dar se poate remite. Unele femei prezintă reacții adverse precum acneea, mastodinia și modificările de dispoziție, dar aceste simptome remit adesea.

Cadranul 39.5 Clasificarea avorturilor spontane

Tipul de avort spontan	Imagini ecografice	Tablou clinic
Avortul menstrual	Cavitate uterină goală	Apariția sângerării PV după o amenoree de scurtă durată și un test de sarcină pozitiv
Amenințarea de avort	Sarcină intrauterină	Sângerare PV asociată cu dureri abdominale La examinarea vaginală cu specul se observă orificiul cervical extern închis
Iminență de avort	Sarcină intrauterină	Sângerare PV asociată cu dureri abdominale La examinarea vaginală cu specul se observă orificiul cervical extern deschis
Avort incomplet	Resturi ovulare intracavitare	Sângerare PV asociată cu dureri abdominale La examinarea vaginală cu specul se observă orificiul cervical extern deschis ± resturi ovulare
Avort complet	Cavitate uterină goală, fără resturi ovulare prezente	Fără dureri abdominale sau sângerare PV La examinarea vaginală cu specul se observă orificiul cervical extern închis
Sarcină oprită în evoluție	Embrion prezent >7 mm, fără activitate cardiacă prezentă; sau sac gestațional >25 mm, în interiorul căruia nu se decelează embrion	± Sângerare PV asociată cu dureri abdominale

PV, *per vaginam* (pe cale vaginală).

Contracepția de urgență

Contracepția de urgență poate fi utilizată în urma actului sexual neprotejat. Levonorgestrelul este disponibil fără rețetă în Marea Britanie și trebuie administrat în maxim 72 de ore de la contactul sexual. Acetatul de Ulipristal poate fi utilizat până la 120 de ore de la actul sexual, dar este disponibil numai pe bază de rețetă. Introducerea intrauterină a unui DIU de cupru în termen de 5 zile poate fi extrem de eficient.

Contracepția permanentă

Aceasta poate fi obținută prin sterilizare masculină sau feminină, dar ambele metode au o rată de eșec tardivă, citată la 1:2.000, respectiv, 1:200. Vasectomia poate fi efectuată sub anestezie locală.

AVORTUL

Avortul reprezintă pierderea spontană a unei sarcini înainte ca fătul să atingă o vârstă gestațională viabilă. Termenul include toate pierderile de sarcină care apar între momentul concepției și 24 de săptămâni de gestație. Avortul sporadic este cea mai frecventă complicație a sarcinii și majoritatea cazurilor se datorează unor anomalii genetice aleatorii ale embrionului sau fatului. Incidența avortului decelat clinic este, în general, situată între 15 și 20%, dar procentul sarcinilor incipiente care se pierd este situat în jurul valorii de 50%. Rata avortului scade odată cu avansarea gestației, ajungând la 10% la 8 săptămâni și 3% după ce se decelează activitate cardiacă la examinarea ecografică. La 13 săptămâni (începutul celui de-al doilea trimestru), mai puțin de 1% din sarcinile viabile ajung să fie pierdute.

Vârsta maternă la momentul concepției și istoricul obstetrical sunt factori de risc semnificativi și independenți pentru avort. Riscul de avort crește brusc după vârsta de 35 de ani, ajungând la 75% la 45 de ani,

deoarece ovocitele de calitate slabă duc la apariția unor produși de concepție cu anomalii cromozomiale. Obținerea sarcinii la vârste înaintate a condus la rate crescute de avort, sarcină ectopică, moarte fetală intrauterină și alte complicații ulterioare ale sarcinii. Factorii mai puțin comuni care contribuie la pierderea precoce a sarcinii sunt anomaliile uterine, infecțiile, afecțiunile medicale/endocrine și expunerea la medicamente și produși chimici.

Diferitele tipuri de avort pot fi clasificate în funcție de manifestările clinice și rezultatele investigațiilor (**Cadranul 39.5**). Sângerarea vaginală în primele săptămâni de sarcină este frecventă iar diagnosticul diferențial al acesteia include:

- amenințarea de avort, avortul inevitabil sau avortul incomplet
- sângerarea în contextul unei sarcini viabile
- sarcina extrauterină
- patologia tractului genital inferior
- boala trofoblastică.

Testele de sarcină care pot fi utilizate la domiciliu au identificat, din punct de vedere biochimic, numeroase sarcini care nu reușesc să se implanteze și care se rezolvă spontan, manifestându-se ca un ciclu menstrual întârziat și/sau abundent.

În cazul femeilor care prezintă sângerare vaginală în sarcină trebuie obținut un istoric clinic detaliat și trebuie efectuată o examinare clinică:

- ***Examinarea cu speculul*** (vezi p. 1464) evaluează starea colului uterin și exclude patologia tractului genital inferior, precum polipii cervicali sau ectropionul.
- ***Ecografia transvaginală*** determină localizarea, stabilește diagnosticul de sarcină, și viabilitatea sarcinii. De asemenea, în situația în care se poate evidenția activitatea cardiacă fetală, pacienta este consiliată cu privire la evolutivitatea sarcinii.

Sângerarea și durerea asociată cu prezența produsului de concepție în canalul cervical, pe care îl destinde, poate fi foarte severă și acest produs de concepție trebuie îndepărtat imediat cu ajutorul unei pense. Determinări seriate ale beta-gonadotropinei corionice umane (β-HCG) pot fi necesare atunci când localizarea sarcinii este necunoscută.

Durerile severe localizate în fosele iliace, cât și iritația peritoneală sugerează o sarcină ectopică și pot justifica laparoscopia diagnostică sau terapeutică de urgență. Cu toate acestea, multe sarcini ectopice se rezolvă spontan prin resorbție sau avort tubar la nivelul cavității peritoneale.

Tratament

Conduita depinde de manifestările clinice și de opțiunea pacientei. Cele mai multe avorturi pot fi gestionate prin expectativă, deși evacuarea chirurgicală de urgență poate fi necesară dacă sângerarea devine abundentă.

- ***Repetarea testului de sarcină calitativ sau ecografia pelvină*** pot stabili dacă avortul este complet.
- ***Prostaglandinele*** (misoprostol, oral sau vaginal) se administrează pentru a induce contracțiile uterine și pentru expulzia produsului de concepție, fiind ieftine și eficiente.
- ***Evacuarea chirurgicală*** ulterioară a uterului este necesară doar în cazul unui număr redus de femei.

Prima linie de tratament pentru avortul spontan recomandată în Marea Britanie este reprezentată de metoda expectativă, timp de 7–14 zile, deși opțiunea terapeutică inițială depinde de opțiunile pacientei, de riscul de hemoragie, de istoricul pacientei și de prezența unor semne de infecție. În Marea Britanie, avortul medicamentos se realizează cu 800 μg misoprostol; mifepristona nu mai este utilizată de rutină. Tratamentul chirurgical al avortului spontan (sau evacuarea produsului de concepție) poate fi efectuat prin aspirație, sub anestezie generală sau locală. Această procedură este asociată cu o morbiditate redusă dar redutabilă, ce include perforația uterină, traumatismele cervicale, formarea aderențelor intrauterine și infecția pelvină postoperatorie.

Avortul recurent

Avortul recurent (AR) reprezintă pierderea a trei sau mai multe sarcini consecutive. AR afectează 1–2% dintre femeile care încearcă să conceapă fiind asociat cu o morbiditate psihologică semnificativă. Investigațiile pentru AR includ studiul translocărilor parentale și al cauzelor anatomice, infecțioase, endocrine, imune și trombofilie. Cele mai multe cazuri rămân inexplicabile, ceea ce sugerează un prognostic bun al viitoarelor sarcini.

În prezent, sindromul antifosfolipidic (vezi p. 459), care este prezent la 15–20% din femeile cu AR, reprezintă o cauză tratabilă a AR. Dacă se administrează aspirină și heparină în doze mici, se poate atinge o rată a sarcinilor viabile de peste 75%.

Femeile cu istoric de AR sunt expuse unui risc mai mare de preeclampsie, restricție de creștere intrauterină și prematuritate, atunci când acestea obțin o sarcină, deoarece toate aceste fenomene sunt determinate de calitatea și profunzimea implantării produsului de concepție.

Aceste paciente sunt, de asemenea, mai susceptibile să sufere accidente vasculare cerebrale la o vârstă mai tânără decât femeile fără antecedente de avort spontan.

Avorturile pot provoca anxietate acută, depresie, sentimente de negare, furie, învinovățire, alterarea relațiilor familiale și un sentiment de pierdere și insuficiență. Serviciile de consiliere și accesul la grupuri de sprijin pentru femeile care au suferit pierderi de sarcină sunt necesare.

Moartea fetală intrauterină

Există diverse definiții pentru moartea fetală intrauterină, și, în general, acestea se bazează pe vârsta gestațională (care variază de la 20 la 28 de ani săptămâni). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește moartea fetală intrauterină ca fiind pierderea sarcinii cu o greutate fetală de 1.000 g sau mai mult, care reprezintă echivalentul unei sarcini de 28 de săptămâni. La nivel mondial, au existat 2,6 milioane de nașteri cu făt mort în al treilea trimestru din anul 2015. Deși a existat o reducere a mortalității materne și fetale, ambele au fost vizate în Millennium Development Goals (MDG, vezi p. 278). Numărul anual al nașterilor cu făt mort rămâne ridicat, înregistrând, din păcate, doar o mică reducere în ultimul deceniu. Moartea fetală intrapartum este frecventă (1,3 milioane) și în multe situații poate fi prevenită.

Lecturi suplimentare

Lancet Series 1, 2, 3. Ending preventable stillbirths. *Lancet* 2016; 387:374, 387, 604.
https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrrace-uk/reports/MBRRACE-UK%20Perinatal%20Surveillance%20Full%20Report%20for%202016%20-%20June%202018.pdf. *MBRRACE-UK Perinatal Mortality Surveillance Report: UK Perinatal Deaths for Births from January to December 2016.*

MENORAGIA

Menoragia reprezintă cauza pentru una din cinci consultații ginecologice și este cea mai frecventă cauză de anemie prin deficit de fier. Metodele obiective de cuantificare a pierderii sângelui menstrual sunt inexacte și, prin urmare, evaluarea clinică, bazată pe percepția femeilor referitoare la pierderea de sânge și impactul asupra calității vieții este necesară. Menstruațiile caracterizate prin eliminarea unor cheaguri de sânge, dureri severe sau fluxul menstrual abundent, care împiedică femeia să-și părăsească domiciliul, necesită investigații și tratament. Ghidul NICE 2018 oferă recomandări clare și practice privind evaluarea și tratamentul menoragiei (a se vedea „Lecturi suplimentare").

Pe scurt, este necesară obținerea unui istoric menstrual și general detaliat. La examinare, trebuie evaluate semnele care sugerează anemia. Examenul abdominal și pelvin este efectuat pentru a exclude prezența unor formațiuni pelvine, pentru a vizualiza colul uterin, pentru a efectua un frotiu dacă este necesar și pentru a preleva probe microbiologice

dacă se suspectează infecție. Investigațiile care trebuie luate în considerare sunt:

- ***hemoleucogramă și evaluarea rezervelor de fier*** – pentru a evalua necesitatea suplimentării cu fier și, în cazuri extreme, transfuzia sanguină
- ***consult hematologic*** – dacă istoricul sugerează o tulburare de coagulare
- ***ecografie*** – dacă este palpată o formațiune pelvină sau dacă tipul sângerării sugerează o patologie endometrială
- ***biopsie endometrială*** (efectuată în ambulatoriu sau prin histeroscopie la femeile cu vârsta >45 de ani) – pentru sângerare neregulată sau intermenstruală, în cazurile în care terapia medicamentoasă eșuează
- ***ecografie și evaluare hematologică*** – femei tinere care se prezintă cu menoragie începând de la primul ciclu menstrual.

Selectarea celui mai potrivit tratament pentru menoragie trebuie să țină cont de preferința pacientei, evaluarea risc/beneficiu a opțiunilor disponibile, fertilitatea femeilor și necesitățile contraceptive și eventualele contraindicații pentru tratamentele medicale sau chirurgicale.

Tratament

Opțiuni terapeutice de primă linie

Alegerea tratamentului depinde de preferințele femeilor, de prezența fibroamelor uterine și a comorbidităților. Opțiunile terapeutice includ:

- ***Dispozitiv intrauterin cu levonorgestrel*** (LNG-DIU sau dispozitiv intrauterin Mirena). Această opțiune a revoluționat tratamentul menoragiilor. La 95% dintre femei conduce la reducerea pierderii de sânge (30% dintre femei devin amenoreice la 1 an de la inserție). Este un contraceptiv eficient, ameliorează dismenoreea și are puține efecte secundare. Această opțiune ar trebui să fie luată în considerare la majoritatea femeilor cu menoragie ca alternativă la tratamentul chirurgical. Unele femei pot prezenta sângerare neregulată și spotting persistent în primele 3–9 luni de la inserție.
- ***Acid tranexamic.*** Acest agent antifibrinolitic este asociat cu o reducere cu 50% a menoragiilor.
- ***Acid mefenamic.*** Acest medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) este asociat cu o reducere de 25% a sângerării și se administrează în timpul menstruațiilor.
- ***Contraceptiv oral combinat.*** Aceasta are avantajul suplimentar de a oferi contracepție eficientă, dar poate fi contraindicat la femeile cu factori de risc pentru tromboembolism, cancer de sân, fumătoare cu vârsta peste 35 de ani și obeze.
- ***Progestogen oral.*** Administrat în zilele 6–26 ale ciclului menstrual, acesta poate regla sângerarea, dar nu au efect contraceptiv și pot provoca sângerare intermenstruală.
- ***Ulipristal acetat.*** Această opțiune poate fi luată în calcul la femeile cu fibroame >3 cm, cu mențiunea că riscul de leziuni hepatice grave care pot să apară sporadic este recunoscut.

Agoniștii hormonului care eliberează gonadotrofină (GnRH) acționează asupra hipofizei și determină amenoree. Aceștia sunt recomandați numai pentru utilizarea pe termen scurt deoarece induc o stare hipoestrogenică care predispune la osteoporoză.

Tratamente chirurgicale

Tratamentele chirurgicale pentru menoragie ar trebui să fie, în general, recomandate numai atunci când tratamentele medicale au eșuat și când femeile nu mai doresc să obțină o sarcină.

- ***Tehnicile de ablație endometrială.*** Acestea distrug mucoasa endometrială la o adâncime care împiedică regenerarea ciclică. Microundele de generația a 2-a și tehnicile de ablație termică sunt utilizate cu succes în tratarea menoragiei și pot fi practicate în regim de spitalizare de zi.
- ***Histerectomia.*** Extirparea uterului se poate realiza pe cale abdominală, vaginală sau laparoscopică, în funcție de mărimea corpul uterin, gradul de laxitate al planșeului pelvin și de experiența chirurgului. Histologia uterului este normală în aproximativ 40% din cazuri. Procedurile vaginale și laparoscopice implică, de regulă, spitalizări mai scurte și reluarea mai rapidă a activităților uzuale.

Fibroamele uterine (leiomioamele)

Acestea sunt cele mai frecvente tumori pelvine solide la femeile de vârstă reproductivă. Prevalența crește odată cu vârsta și este mai mare la femeile afro-caraibiene. Menstruațiile abundente și/sau prelungite, simptomele de presiune cauzate de formațiuni tumorale pelvine și disfuncția reproductivă sunt cele mai frecvente motive pentru prezentarea la medic. Mecanismele prin care fibroamele cauzează menoragie sunt incomplet elucidate, localizarea submucoasă, la nivelul cavității uterine fiind, cel mai frecvent, asociată cu menoragie.

Tratament

Tratamentul este reprezentat de excizia chirurgicală, orientată de rezonanță magnetică nucleară, ecografie sau embolizarea arterei uterine (EAU) pentru care, arterele uterine sunt cateterizate selectiv printr-o abordare femurală injectându-se microparticule solide până când fluxul sanguin este redus. În cazul în care circulația ovariană provine predominant din arterele uterine există un risc mic de menopauză indusă; acest lucru ar trebui să fie investigat prin angiografie înainte de embolizare. Sarcina după EAU prezintă un risc crescut de implantare placentară anormală și, în general, această abordare ar trebui să fie luată în considerare numai dacă nu se dorește obținerea unei sarcini în viitor.

Agoniștii GnRH pot fi utilizați pentru a atenua menoragia pe termen scurt sau pentru a reduce dimensiunea și vascularizația fibroamelor înainte de operație.

Date recente despre incidența sarcomului la nivelul fibroamelor (0,05–0,29%) au condus la modificări ale consilierii privitoare la chirurgia conservativă (miomectomie) în tratamentul fibroamelor: după miomectomie laparoscopică, fibroamele sunt morselate pentru a permite îndepărtarea acestora, iar riscurile sarcomului trebuie să fie prezentate pacientei atunci când se optează pentru o opțiune terapeutică de acest tip.

AVORTUL/ÎNTRERUPEREA SARCINII

Sarcina nedorită este frecventă iar avortul este unul dintre cele mai frecvente proceduri ginecologice efectuate de rutină. Una din trei femei vor suferi un avort în viața lor. Cu toate acestea, avortul rămâne un subiect controversat, mai ales prin prisma aspectelor culturale, morale și religioase.

În fiecare an, se estimează că 210.000 de milioane de sarcini sunt obținute în întreaga lume: 80 de milioane sunt neplanificate, 50 de milioane se termină printr-un avort, 20 de milioane dintre acestea, ilegal. În cazul în care avortul pentru sarcina nedorită este ilegal, procedurile utilizate sunt nesigure și induc adesea sechele tragice. Aproximativ 70.000 de decese materne apar în fiecare an din cauza avortului în condiții de ilegalitate, 99% dintre acestea, în țările în curs de dezvoltare.

În țările dezvoltate care au legalizat avortul, procedura este extrem de sigură. Riscul de deces din cauza întreruperii chirurgicale a sarcinii este mai mic de 1 la 100.000, fiind mult mai mic decât mortalitatea maternă asociată cu o sarcină la termen. Avortul a fost legalizat în Marea Britanie în 1967 și 95% din 190.000 de procedurile efectuate anual sunt încadrate în clauza C din legea avortului. Aceasta precizează că sarcina nu a depășit 24 de săptămâni; continuarea sarcinii ar implica un risc mai mare decât dacă sarcina ar fi întreruptă; sau prezența sarcinii implică vătămarea sănătății fizice sau psihice a femeii însărcinate. Doar 1% din avorturi se practică din cauza riscului de a naște un copil cu handicap.

Avortul indus poate fi efectuat chirurgical, sub anestezie locală sau generală sau utilizând medicație care induce avort. Tipul de procedură este, în general, dependent de vârsta gestațională, disponibilitatea metodelor și dorința pacientei. Cu cât avortul este efectuat mai devreme, cu atât procedura este mai sigură. În prezent, 91% din avorturile din Marea Britanie sunt efectuate înainte de 13 săptămâni gestație.

Avortul medicamentos precoce (înainte de 9 săptămâni de sarcină), utilizând misoprostol pentru a expulza produsul de concepție, conduce la un avort complet în peste 80% din cazuri. Astmul și bolile cardiace sunt contraindicații pentru avortul medicamentos. Majoritatea femeilor rămân în unitatea sanitară între 4–6 ore după administrarea misoprostolului pentru a avorta sarcina, dar unele unități sanitare sprijină femeile să rămână acasă în timpul unui avort medicamentos efectuat la o vârstă gestațională mică. Legislația britanică adoptată în 2018 permite administrarea misoprostolului la domiciliu după care va urma o evaluare clincă.

Avorturile chirurgicale înainte de 14 săptămâni sunt de obicei efectuate aspirativ, sub anestezie generală. Pregătirea preoperatorie a colului uterin cu misoprostol oral sau vaginal reduce riscul de traumatisme cervicale și hemoragie. Avorturile efectuate înainte de 7 săptămâni pot fi realizate sub anestezie locală, prin aspirație.

În condițiile tehnicilor moderne pentru avort la o vârstă gestațională mică și a screeningului de rutină pentru infecția pelvină la femeile cu risc crescut, riscul de subfertilitate ulterioară este extrem de scăzut. Avorturile medicamentoase și chirurgicale efectuate la vârste gestaționale mai mari se asociază cu mai multe complicații, cum ar fi: proceduri incomplete, infecție pelvină și traumatisme ale tractului genital. Contracepția ar trebui să fie discutată înainte de avort și începută imediat după procedură pentru evitarea ulterioară a unei sarcini neplanificate.

Multe femei sunt vulnerabile emoțional în urma unui avort. Sentimentele de vinovăție și regret sunt deseori asociate cu sentimental de eliberare cauzat de finalizarea avortului. Nu există dovezi privind creșterea frecvenței bolilor psihiatrice grave după avort. Problemele psihologice pot fi reduse la minimum prin consiliere atentă înainte de procedură și acces la servicii de sprijin post-avort.

INCONTINENȚA URINARĂ

Incontinența urinară (IU) este frecventă și are un impact negativ asupra calității vieții femeii. Una din trei femei cu vârsta peste 60 de ani suferă de incontinență urinară, iar majoritatea sunt prea stânjenite pentru a solicita ajutor, în ciuda faptului că simptomele pot fi deseori atenuate de intervenții simple, non-farmacologice. Având în vedere faptul că vârsta medie a populațiilor din țările în curs de dezvoltare continuă să crească, IU va deveni o problemă și mai frecventă, solicitând din ce în ce mai mult resursele medicale.

Ghidurile NICE prezintă o clasificare simplă IU la femeie (**Cadranul 39.6**). Alți factori întâlniți în special la femeile vârstnice, cum ar fi IU funcțională, secundară imobilității, sunt discutați la pagina 312.

Intervențiile privitoare la stilul de viață care includ pierderea în greutate, renunțarea la fumat, reducerea cafeinei și reducerea aportului de fluide, pot atenua IU semnificativ. Fizioterapia și reeducarea vezicii urinare pot fi de ajutor în caz de IU de efort, IU prin imperiozitate și în cazul IU mixte. La femeile aflate în postmenopauză, deficiența de estrogen exacerbează simptomele urinare, iar TSH adiministrată vaginal sau sistemic reprezintă o opțiune terapeutică.

Examinarea de specialitate poate include o evaluare clinică detaliată a planșeului pelvin și a coexistenței prolapsului, imagistica tractului urinar și evaluare urodinamică, acolo unde este cazul. Selectarea opțiunii de tratament se bazează pe tipul de incontinență, opțiunile pacientei și dorința de fertilitate ulterioară.

Cadranul 39.6 Clasificarea incontinenței urinare (IU) la femeie

- *IU de efort* este pierderea involuntară de urină la efort, la strănut sau tuse.
- *IU prin imperiozitate* este pierderea involuntară de urină însoțită sau imediat precedată de imperiozitate (o dorință care nu poate fi controlată, bruscă, de a urina, care este dificil de temporizat).
- *IU mixtă* este o scurgere involuntară de urină asociată atât cu imperiozitate, cât și cu efort, strănut sau tuse.
- *Vezica hiperactivă (VHA)* este definită ca imperiozitate care apare cu sau fără IU prin imperiozitate și, de obicei, însoțită de frecvență urinară crescută și nicturie.

ABUZUL ȘI VIOLENȚA DOMESTICĂ

Violența în familie este considerată o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Una din patru femei din Marea Britanie și Țara Galilor experimentează o anumită formă de abuz în familie sau violență (indiferent dacă aceasta este psihologică, fizică, sexuală, financiară sau emoțională) în timpul vieții lor. Una din zece femei experimentează un viol. Violența domestică reprezintă o treime din crimele violente, implicațiile umane și economice ale violenței în familie fiind enorme: aproximativ 23 miliarde de lire sterline pe an doar în Marea Britanie.

Există o serie de grupuri de persoane care sunt mai vulnerabile, devenind victime. Aproximativ 30% din abuzurile domestice încep sau se amplifică în timpul sarcinii. După accidentele rutiere, abuzul în familie este a doua cauză principală a traumatismelor în timpul sarcinii, femeile însărcinate fiind mai susceptibile să aibă leziuni multiple. Prevalența în rândul femeilor care solicită întreruperea sarcinii este de șase ori mai mare decât în rândul femeilor care se adresează serviciilor de consult antenatal. De asemenea, persoanele cu handicap sunt la risc mai mare de abuz: riscul de a fi victimă a violenței este de două ori mai mare la persoanele cu un handicap fizic și de trei ori mai mare la cei cu o boală psihică. Traficanții de femei, femeile supuse prostituției și anumite grupuri etnice au, de asemenea, o prevalență mai mare a violenței în familie.

Victimele abuzurilor domestice sunt mult mai predispuse la suicid. Violența în familie și abuzurile sunt considerate probleme grave de sănătate, iar specialiștii din domeniul sănătății sunt deosebit de bine antrenați să identifice abuzul și să intervină, victimele prezentându-se frecvent la secții de Medicină de Urgență, Psihiatrie și Obstetrică și Ginecologie. Specialiștii din domeniul sănătății au un rol important în abordarea acestei probleme și sunt adesea primul și singurul contact la care ajunge victima izolată și vulnerabilă. Toți angajații din domeniul medical trebuie să fie instruiți pentru a recunoaște semnele violenței și ale abuzului, să

Protecție - oferirea unui sistem juridic, criminalistic eficient:
Anchetă; Urmărire penală; Sprijinul și protecția victimelor; Programe pentru infractori

Asigurare - suportul femeilor și al fetelor pentru a-și continua viața:
Sfaturi și sprijin eficiente, servicii de urgență disponibile, refugii și opțiuni de cazare în siguranță

Prevenție - schimbarea atitudinii și prevenirea violenței:
Campanii de sensibilizare asupra acestui subiect, protejarea și educarea copiilor și a tinerilor; identificarea precoce/intervenția și trainingul

Fig. 39.4 Acțiuni cheie pentru reducerea violenței împotriva femeilor și fetelor. *(După Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE)* Ghidul 50 privind sănătatea publică: violența în familie și abuzul: NICE 2014

Cadranul 39.7 Clasificarea mutilării genitale feminine

Tip	Definiție
I	Îndepărtarea parțială sau totală a clitorisului și/sau a prepuțului (clitoridectomie)
II	Îndepărtarea parțială sau totală a clitorisului și a labiilor mici, cu sau fără excizia labiei mari (excizie)
III	Îngustarea orificiului vaginal sau crearea unei structuri obținute prin tăierea și apoziția labiilor mici și/sau mari, cu sau fără excizia clitorisului (infibulație)
IV	Toate celelalte proceduri dăunătoare pentru organele genitale feminine în scopuri non-medicale, de exemplu ciupire, piercing[a], incizie, raclaj și cauterizare

[a]Piercingul face parte din clasificarea OMS, dar statutul său juridic nu este clar în Marea Britanie. *(De la Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.* Female Genital Mutilation and its Management. *Green-top Guideline no. 53, 2015; https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-53-fgm.pdf.)*

utilizeze întrebări direcționate și să știe cum să acționeze și să direcționeze pacientele spre serviciile abilitate pentru a asigura siguranța acestora.

Acțiunile cheie pentru reducerea violenței împotriva femeilor și adolescentelor sunt prezentate în **Fig. 39.4**.

Mutilarea genitală feminină

Mutilarea genitală feminină (MGF) reprezintă o formă culturală de violență împotriva femeilor, care este frecvent întâlnită în specialitatea obstetrică-ginecologie. În **Cadranul 39.7** este prezentată o clasificare a MGF. În ultimii ani, problemele asociate cu MGF au devenit evidente în Marea Britanie. MGF a devenit ilegală prin legea mutilării genitale feminine din 2003; însă, până în prezent, un singur medic a fost urmărit penal pentru MGF în Marea Britanie, care a fost găsit nevinovat. Se estimează că 21.000 de tinere sunt expuse riscului de MGF.

MFG induce sechele variate. Cele acute includ dureri severe, constituirea de abcese, sepsis, tetanos, hemoragie, retenție urinară și transmiterea unor virusuri pe cale sanguină. Cele cronice includ dispareunie, dureri cronice, dismenoree, infecții ale tractului urinar și obstrucție a fluxului urinar, sindrom de stres posttraumatic și dificultatea de a concepe. La o sarcina ulterioară, riscurile de cezariană, hemoragie postpartum, naștere a unui făt mort și deces neonatal sunt mai crescute..

Lecturi suplimentare

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016.* London: RCOG; 2016; http://ukmec.pagelizard.com/2016.

Knight M, Bunch K, Tuffnell D et al (eds). *Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014–16*; https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrrace-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202018%20-%20Web%20Version.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 171: Urinary Incontinence in Women: Management.* NICE 2013; https://www.nice.org.uk/guidance/cg171.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guideline 88: Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management.* NICE 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng88.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Public Health Guidance 50: Domestic Violence and Abuse: Multi-Agency Working.* NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/ph50.

National Institute for Health and Care Excellence and British Medical Association Board of Science. *Domestic Abuse – Updated BMA Policy Report.* London: BMA; 2014.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Female Genital Mutilation and its Management.* Green-top Guideline no. 53. London: RCOG; 2015; https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-53-fgm.pdf.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Care of Women Requesting Induced Abortion.* Evidence-based Clinical Guideline no. 7. London: RCOG; 2011.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage.* Green-top Guideline no. 17. London: RCOG; 2011.

PATOLOGIA GINECOLOGICĂ MALIGNĂ

Cele mai frecvente tumori ale tractului genital întâlntie la femei sunt cancerul ovarian, endometrial și ovarian (vezi p. 130). Fiecare dintre acestea presupune diferite provocări:

- ***cancerul ovarian*** tinde să se manifeste tardiv și nespecific, majoritatea cazurilor necesitând intervenție chirurgicală de specialitate și chimioterapie
- ***cancerul endometrial*** este asociat cu creșterea conversiei androgenilor periferici la estriol la nivelul țesutului adipos iar incidența acestuia va continua să crească în asociere cu obezitatea
- pentru ***cancerul de col uterin*** există programe de screening și există și vaccin pentru agentul cauzal – HPV.

Un rezumat al acestor tipuri de cancer este prezentat în **Cadranul 39.8**. În prezența suspiciunii unui cancer genital, pacienta trebuie să fie direcționată către un cabinet de ginecologie sau colposcopie, cu acces rapid, unde poate fi stabilit un diagnostic imagistic și histologic rapid, deseori în aceeași zi.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

Lecturi suplimentare

https://bgcs.org.uk/professionals/guidelines.html. *British Gynaecological Cancer Society guidelines.*

https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type and https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type. *Cancer Research UK.*

Cadranul 39.8 Caracteristicile clinice cheie ale cancerului de col uterin, endometrial și ovarian

	Cervical	Endometrial	Ovarian
Incidența Marea Britanie (anuală)	3.100	9.000	7.300
Supraviețuirea la 5 ani (toate stadiile)	65%	79%	46%
Rata maximă a cazurilor (grupe de vârstă)	25–29 ani	75–79 ani	75–79 ani
Factori de risc	HPV	Obezitate, diabet zaharat, hiperplazie de endometru	Mutații *BRCA 1/2*, obezitate, terapie de substituție hormonală
Screeningul populației generale în Marea Britanie	Femeile între 25–49 ani – testate la 3 ani, apoi la 5 ani până la 64 ani (citologie cervicală + tipizare HPV)	Nu există	Nu există Rezultatul primar al UKCTOCS – negativ în privința reducerii mortalității pe seama screeningului dar este posibil ca acest aspect să reprezinte un beneficiu tardiv; date rezultate dintr-o urmărire mai lungă sunt necesare.
Motivele prezentării	Sângerare postcoitală, sângerare intermenstruală, dispareunie, leucoree, durere pelvină	Metroragie în climax, sângerare intermenstruală, leucoree	Saţietate precoce, inapetenţă, durere abdominală, balonare sau creşterea în volum a abdomenului, frecvenţă urinară crescută, fatigabilitate, pierdere inexplicabilă în greutate, modificarea tranzitului intestinal
Stadiul la prezentare	1	1	1 (31%), 3 (31%)
Dignostic anterior tratamentului definitiv	Biopsie cervicală	Biopsie endometrială – pipelle, chiuretaj uterin	Ecografie pelvină, CA125, CT
Intervenţie chirurgicală	Până la stadiul IIA sau cu scop paleativ. IA1 LLTEZ, trahelectomie radicală pentru conservarea fertilității pentru tumori mici, stadiul I. Alternativ, histerectomie radicală	Majoritatea: histerectomie cu AE, histerectomie radicală, ± omentectomie dacă există un stadiu superior stadiului II	Majoritatea: IA anexectomie unilaterală, efectuarea biopsiilor pentru stadializare. Alternativ, HTA, AE, omentectomie + excizia necesară pentru a obține rezecție tumorală completă; poate necesita intervenţie chirurgicală la interval.
Chimioterapie	Poate fi considerată alternativă la intervenția chirurgicală până la stadiul IIA în anumite cazuri; tratament adjuvant în stadiul IB2-4A. Agenți: cisplatin, carboplatin, paclitaxel, topotecan	Grad înalt sau tip 2 (vezi mai jos). Agenți: paclitaxel, carboplatin, cisplatin, doxorubicină, ciclofosfamidă	Poate necesita chimioterapie neoadjuvantă; majoritatea vor necesita chimioterapie adjuvantă. Agenți: paclitaxel, carboplatin, gemcitabină, etoposid, doxorubicină, trabectedin, ciclofosfamidă, topotecan
DXT	Vezi mai sus	De regulă, după intervenția chirurgicală. Stadiul 1/2 pentru grad înalt	Metodă utilizată rar
Subtipuri	Carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinom, Carcinom adenoscuamos, Carcinom cu celule mici	Adenocarcinom endometroid (tipul 1) Carcinom seros (tip 2) Carcinom cu celule clare (tip 2) Sarcom uterin (tip 2) Carcinosarcom uterin (tip 2)	Epitelial ovarian: seros, endometroid, cu celule clare, mucinos, nediferențiat Teratom (celulă germinativă) Tumori granuloase Tumori ovariene de graniță Peritoneală primară Trompa uterină

CT, tomografie computerizată; DXT, deep X-ray therapy; HPV, human papillomavirus; LLETZ, large loop excision of transformation zone; AE, anexectomie bilaterală; HTA, histerectomie totală abdominală; UKCTOCS, United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening; USO, unilateral salpingo-oophorectomy. *(Din Cancer Research UK 2015.)*

40 Sănătatea bărbatului

Frank Chinegwundah, Damiete Harry

Abilități clinice pentru sănătatea bărbatului 1477
Introducere 1479
Patologia specifică bărbatului 1479
Patologia prostatei 1479
Prostatita 1479
Adenomul de prostată 1480
Cancerul de prostată 1480
Patologia penisului 1482
Patologia testiculului și a cordonului spermatic 1483
Lipsa libidoului și disfuncția erectilă 1485
Priapismul 1485
Patologia bărbatului vârstnic 1486

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Bărbații, ca și femeile, pot dezvolta o multitudine de patologii medicale, însă există anumite diferențe între sexe în ceea ce privește rata de apariție a unor boli. Acest capitol începe prin dezvoltarea acestor diferențe, precum și a necesităților medicale particulare ale pacientului de sex masculin. De asemenea, capitolul de față își propune să detalieze patologia specifică tractului uro-genital masculin, reunind bolile prostatei și ale organelor genitale externe. Aceste patologii sunt comune în special în rândul bărbaților de vârstă medie și înaintată.

Unii pacienți sunt monitorizați de către medicii de familie, însă un procent semnificativ sunt monitorizați de către medicii urologi prin intermediul ambulatoriului de specialitate.

Abilitățile de bază care necesită să fie dezvoltate includ:

- anamneza specifică pentru identificarea simptomelor de tract urinar inferior
- examinarea prostatei
- cateterismul urinar, care reprezintă o abilitate de bază pentru toți medicii.

Medicația cel mai des întâlnită în urologie include alfa-blocante (ex. tamsulosin) și terapia hormonală pentru tratamentul patologiei prostatice simptomatice (inhibitori de 5 alfa-reductază, cum este finasterida).

Urgențele urologice de bază, care trebuie să fie recunoscute de către toți medicii sunt: torsiunea testiculară, retenția acută de urină, parafimoza și priapismul.

ABILITĂȚI CLINICE PENTRU SĂNĂTATEA BĂRBATULUI

Istoric

Simptomele de tract urinar inferior (LUTS, lower urinary tract symptoms) pot fi clasificate în două grupuri distincte: de stocare și de golire, iar investigarea acestora în detaliu poate să sugereze patologia care le cauzează (**Cadranul 40.1**).

- ***Simptomele de stocare*** sunt cauzate de patologii care afectează stocarea urinii și sugerează iritația sau inflamația epiteliului vezical. Cauzele includ: infecțiile de tract urinar inferior, alte forme de cistită, infecții cu transmitere sexuală, litiaza vezicală și prostatita.
- ***Simptomele de golire*** sunt cauzate de patologii care afectează micțiunea, cele mai comune cauze fiind reprezentate de bolile benigne sau maligne ale prostatei. Retenția cronică de urină cauzată de probleme neurologice (scleroza multiplă) este frecvent asimptomatică, datorită alterării senzației de plenitudine vezicală; astfel, poate fi diagnosticată doar prin palparea abdominală sau examinare imagistică. Eliminarea frecventă a unor cantități mici de urină trebuie să atenționeze cu privire la posibilitatea prezenței unei retenții de urină cu micțiune prin supraplin, în special dacă este însoțită de sensibilitate și sindrom dureros suprapubian și prezența unei vezici urinare palpabile.

Cadranul 40.1 Simptomele de tract urinar inferior (LUTS, lower urinary tract symptoms)

Simptome de stocare

- *Disurie*: durere sau senzație de arsură la micțiune
- *Polakiurie*: micțiuni frecvente cu volum mic de urină
- *Imperiozitate*: senzația de nevoie urgentă de a urina
- *Incontinență prin imperiozitate*: imperiozitate micțională urmată de pierderea involuntară de urină
- *Nocturie*: trezire parcursul nopții pentru actul micțional

Simptome de golire

- *Dificultatea de inițiere a micțiunii*
- *Jet urinar slab*
- *Jet urinar întrerupt*
- *Dribling terminal*: emisia involuntară de urină după încheierea actului micțional
- *Nevoia de a crește presiunea intraabdominală pentru a urina*

Examinarea pacientului

Un urolog poate estima mărimea prostatei comparând volumul prostatei calculat în urma ecografiei endorectale sau a rezonanței magnetice, cu aspectul la tușeul rectal (TR, **Fig. 40.1**). O prostată de consistență moale este mai probabil benignă, în timp ce evidențierea unei consistențe crescute, dure sugerează prezența unui proces malign.

Investigații: ecografia și scanarea vezicii urinare

Scanerele portabile pentru vezica urinară utilizează tehnologia ultrasunetelor pentru a permite estimarea volumului de urină de la nivelul vezicii urinare; această examinare poate fi practicată la patul pacientului de către personal care nu este instruit în realizarea ecografiei. Deși există mici diferențe între modelele disponibile, utilizarea acestora este facilă (**Fig. 40.2** și **Cadranul 40.2**). Astfel de scanere sunt deseori disponibile pe secțiile de urologie și pot fi folosite pentru:

- diagnosticul retenției acute de urină
- confirmarea golirii vezicii urinare după suprimarea cateterului uretro-vezical
- evaluarea reziduului post-micțional.

Un reziduu post-micțional de peste 150 mL este considerat semnificativ. În retenția acută de urină pot fi întâlnite volume de peste 1 L, necesitând drenaj de urgență (**Cadranul 40.3** și **Fig. 40.3**).

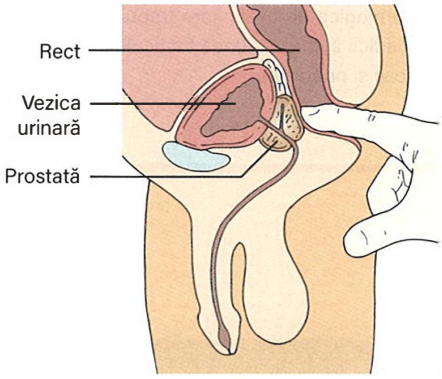


Fig. 40.1 Tușeul rectal (TR). După luarea unei mănuși și lubrefiere, indexul medicului se introduce intrarectal pentru evaluarea prostatei, care este poziționată anterior. *(Preluare din Scully C. Scully's Handbook of Medical Problems in Dentistry, 2016, Elsevier, cu permisiune.)*

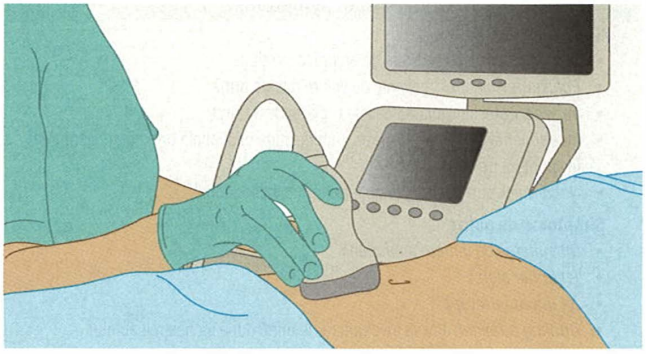


Fig. 40.2 Scaner vezical portabil.

Cadranul 40.2 Scanarea vezicii urinare

- Pornirea scanerului pentru vezica urinară.
- Se aplică gel pe transductor.
- Se palpează simfiza pubiană și se poziționează transductorul la 3 cm cranial de aceasta, angulat spre pelvis.
- Se ține transductorul fix cât timp se apasă butonul pentru scanare; această manevră va fi urmată de afișarea volumului vezical pe ecran.
- Se repetă procedura de 3 ori, cu mici modificări ale poziției transductorului.
- Se notează în documentele medicale ale pacientului cel mai mare volum obținut.

Cadranul 40.3 Cateterismul vezical la pacientul de sex masculin

- Se obține consimțământul informat.
- Se utilizează o tehnică aseptică.
- Se dezinfectează glandul penian cu soluție antiseptică.
- Se instilează intrauretral gel anestetic cu lidocaină.
- După 5 minute, se introduce cateterul vezical la nivelul meatului uretral extern (se alege o mărime potrivită, în general 14F/16F/18F); când cateterul este complet introdus, urina se va drena pe acesta.
- Se introduc 10 mL ser fiziologic la nivelul balonașului sondei uretro-vezicale, ulterior se retrage cateterul până când balonașul se oprește la nivelul colului vezical.
- Se notează volumul urinar drenat.
- Recalotarea glandului penian.

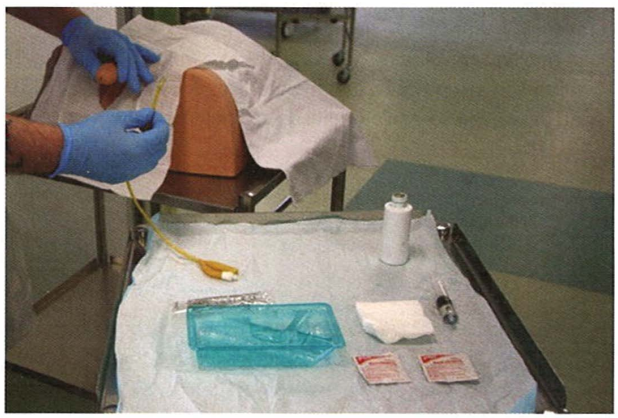


Fig. 40.3 Cateterism vezical pe manechin. *(Din O'Neill P et al. (eds). Macleod's Clinical OSCEs, 2016, Elsevier, cu permisiune.)*

INTRODUCERE

Diferențe între patologia sexului masculin și feminin

În țările dezvoltate există diferențe semnificative între patologia sexului masculin și feminin. Aceste diferențe sunt ilustrate de datele următoare, care provin din Marea Britanie și Țara Galilor (**Cadranul 40.4**).

Bărbații sunt dușmanii lor proprii cei mai puternici

Multe dintre diferențele între patologiile celor două sexe se datorează faptului că bărbații au cunoștințe limitate despre problemele de sănătate în comparație cu femeile; astfel, probabilitatea de a recunoaște problemele, de a căuta ajutor sau de a utiliza resursele medicale primare – cum este medicul de familie sau farmacistul, este mai redusă. Este sugerat faptul că teama de a fi diagnosticat cu o boală, cu potențialul de pierdere a masculinității, face ca bărbații să păstreze aparența de a fi în control, în loc de a fi sinceri, a raporta simptomele, a căuta ajutor și a accepta intervențiile necesare.

Aceste tendințe raportate de Marea Britanie se regăsesc la nivel mondial, astfel calitatea sănătății la pacienții de sex masculin este inferioară celor de sex feminin. La nivel global, femeile trăiesc cu 6 ani mai mult, variind între 5,3 ani în Africa sub-sahariană și 10 ani în Rusia. În ciuda acestor diferențe, puține țări au analizat impactul pe care îl are patologia sexului masculin, astfel încât să dezvolte strategii la nivel național. Susținătorii acestor strategii sugerează impactul semnificativ pe care le-ar aduce din punct de vedere social și economic. Ameliorarea diagnosticului și tratamentului patologiilor sexului masculin poate avea beneficii asupra întregii populații, indiferent de sex, având în vedere că acestea au efecte semnificative și în ceea ce privește starea psihologică a femeilor, precum și sănătatea, finanțele și coeziunea familiei.

Cadranul 40.4 Diferențe între patologia celor două sexe (Marea Britanie și Țara Galilor, 2015)

Mortalitatea

- Rata mortalității este mai mare la bărbați decât la femei în toate grupele de vârstă sub 85 ani. În 2015, ratele de mortalitate raportate la vârstă au fost de 1.156,4 și 863,8 decese la 100.000 locuitori pentru sexul masculin și, respectiv, feminin.
- Bărbații prezintă un risc crescut de mortalitate prematură în comparație cu femeile: 19% din toate decesele înregistrate la sexul masculin și doar 12% din cele înregistrate la sexul feminin au fost la persoane cu vârsta sub 65 ani.
- Această diferență este accentuată în grupa de vârstă 15–34 ani, unde 67% din decese au fost raportate la sexul masculin, reprezentând 1,65% din toate decesele la acest sex, în comparație cu 0,75% din toate decesele la sexul feminin.

Neoplaziile

- Cea mai importantă cauză de deces pentru ambele sexe este reprezentată de cancer. Neoplaziile sunt responsabile de aproximativ o treime din decesele la sexul masculin și de un sfert din decesele la sexul feminin.

Sănătatea mentală și suicidul

- 1 din 8 bărbați din Marea Britanie suferă de o problemă de sănătate mentală, în comparație cu 1 din 5 femei.
- Totuși, bărbații au o probabilitate cu 50% mai mare de a fi internați și tratați obligatoriu în comparație cu femeile. De asemenea, este mult mai puțin probabil ca bărbații să acceseze terapii psihologice în comparație cu femeile.
- 76% din sinucideri sunt raportate la pacienți de sex masculin; suicidul este cea mai importantă cauză de deces la bărbații sub 35 de ani.
- Cercetările sugerează că bărbații au acces redus la suportul social al prietenilor, rudelor și al întregii comunități.

Alcool, consum de droguri ilicite și crime

- Bărbații prezintă un risc de 3 ori mai mare de a deveni consumatori excesivi de alcool; dependența de alcool afectează 8,7% din bărbați, în comparație cu 3,3% din femei.
- Bărbații au o probabilitate mai mare de a utiliza, dar și de a deceda datorită consumului de droguri ilicite: 4,2% din bărbați și doar 1,4% din femei raportează utilizarea frecventă de droguri.
- Bărbații alcătuiesc 95% din populația din închisori, fiind responsabili de 86% dintre crimele violente.

Lecturi suplimentare

Baker P, Dworkin SL, Tong S et al. The men's health gap: men must be included in the global health equity agenda. *Bull World Health Org* 2014; 92: 618–620.
White A, McKee M, Richardson N et al. Europe's men need their own health strategy. *Br Med J* 2011; 343:d739.

PATOLOGIA SPECIFICĂ SEXULUI MASCULIN

Cele mai frecvente 5 cauze de deces la sexul masculin conform statisticilor naționale din Marea Britanie (2017) sunt reprezentate de demență și boala Alzheimer, boala coronariană ischemică, bolile cerebrovasculare, boala respiratorie cronică și cancerul pulmonar. Cancerul de prostată este, însă, cea mai comună neoplazie a bărbaților din Marea Britanie, fiind urmat de cancerul pulmonar și colorectal.

PATOLOGIA PROSTATEI

Prostatita

Prostatita reprezintă inflamația glandei prostatice. Poate să fie clasificată în prostatită acută, care este mai rar întâlnită, și prostatită cronică, întâlnită mult mai frecvent.

Prostatita acută

Prostatită acută este diagnosticată ca urmare a prezenței simptomelor de infecție severă de tract urinar, cum ar fi: disuria, polakiuria, stare generală alterată, febră și durere în regiunea genitală. La tușeul rectal, prostata este edematiată și dureroasă. Agenții etiologici cuprind diverse microorganisme gram negative responsabile pentru infecțiile de tract urinar, precum și microorganisme care cauzează infecții cu transmitere sexuală cum ar fi *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*. Prostatita acută necesită internare în spital pentru administrarea tratamentului antibiotic. Dacă este netratată, evoluția este nefavorabilă, cu apariția sepsisului.

Prostatita cronică

Prostatita cronică afectează 10–15% din bărbați. Majoritatea acestor pacienți au prostatită cronică non-bacteriană, denumită și prostatită cronică sau sindrom dureros pelvin cronic. Diagnosticul necesită prezența simptomelor pentru o perioadă de cel puțin 3 luni. Această patologie apare în special la bărbații cu vârsta între 30 și 50 de ani. În mod tipic, simptomele apar și dispar pe o perioadă de câțiva ani și pot include: durere, simptome urinare și disfuncție sexuală, însă durerea reprezintă simptomul principal. Aceasta poate să apară la nivel penian, scrotal, perineal sau anal. Frecvent, se asociază și cu dificultăți de micțiune, disfuncție erectilă și/sau durere la ejaculare.

Cauzele prostatitei cronice sunt necunoscute. Investigațiile suplimentare au rolul de a exclude alte diagnostice.

Tratamentul prostatitei cronice este dificil. Opțiunile terapeutice includ antibiotice (chiar și când prezența infecției nu este dovedită microbiologic), alfa-blocante (tamsulosin), inhibitori de 5-alfa-reductază (finasterida), antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) și masajul prostatic sub anestezie generală. Efecte limitate pot avea regimul igieno-dietetic, reducerea stresului, terapiile complementare, precum și consultarea unui specialist în sindromul dureros cronic.

Hiperplazia benignă de prostată

Hiperplazia benignă de prostată apare mai frecvent la bărbații cu vârsta peste 60 de ani. Etiologia acesteia nu este bine stabilită, însă patologia nu apare la bărbații cu hipogonadism, sugerând o dependență hormonală. Din punct de vedere microscopic, hiperplazia afectează țesutul glandular și țesutul conjunctiv de la nivelul prostatei. Creșterea în volum a glandei distorsionează uretra, determinând obstrucția fluxului urinar.

Tablou clinic

Dintre simptomele precoce, cel mai frecvent întâlnit este polakiuria, inițial sub formă de nocturie. De asemenea, sunt prezente frecvent: dificultatea sau întârzierea în inițierea micțiunii, cu reducerea jetului urinar și dribling post-micțional (simptome de golire). În evoluție pot să apară retenția acută de urină sau retenția cronică de urină cu incontinență prin supraplin. Ocazional, poate să apară hematuria macroscopică, rezultând ca urmare a rupturii venelor prostatice sau ca și consecință a bacteriuriei sau litiazei.

Examinare și investigații

Examinarea abdomenului se realizează pentru palparea vezicii urinare. Tușeul rectal identifică în general prostata cu suprafața netedă, aspect caracteristic benign. Investigațiile includ:

- Urocultură
- Determinarea antigenului prostatic specific (PSA)
- Funcția renală
- Ecografie
- Măsurarea fluxului urinar

Studiile de flux-presiune (urodinamică sau cistometrie) nu se indică de rutină.

Tratament

Severitatea simptomelor este evaluată prin Scorul Internațional pentru Simptomele cauzate de prostată, care cuprinde 7 întrebări legate de simptomele urinare, respectiv o întrebare legată de calitatea vieții. Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată este sumarizat în **Cadranul 40.5**.

Dacă se indică tratament chirurgical, acesta este reprezentat de terapii minim invazive cum ar fi inserția de implanturi pentru menținerea permeabilității uretrale (ex. sistemul Urolift) sau ablația transuretrală cu radiofrecvență, pentru inducerea necrozei glandei prostatice.

Deteriorarea funcției renale sau apariția dilatării tractului urinar superior necesită de obicei tratament chirurgical.

În retenția acută de urină sau retenția cronică cu incontinență prin supraplin prioritățile din punct de vedere terapeutic sunt ameliorarea durerii și cateterizarea cu drenajul vezicii urinare. În cazul în care cateterismul vezical este imposibil, se indică inserția unui cateter suprapubian.

Cadranul 40.5 Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată

Pacienți cu simptome ușoare

- Modificarea stilului de viață (ex. cantitatea și tipul lichidelor ingerate)

Pacienți cu simptome moderate

- Alfa-blocante (ex. tamsulosin), care relaxează prostata și tonusul musculaturii netede a colului vezical
- Inhibitori de 5-alfa-reductază (ex. finasteridă), care blochează conversia testosteronului în dihidrotestosteron, androgenul responsabil de creșterea în volum a prostatei
- Terapia combinată (ex. alfa-blocant și anticolinergic, când există concomitent și simptome de vezică hiperactivă; alfa-blocant și inhibitor de 5-alfa-reductază)

Tratamentul chirurgical

- Rezecția transuretrală a prostatei (TUR-P)
- Terapia laser (enucleere sau vaporizare)
- Adenomectomia deschisă pentru prostate cu volum foarte crescut: practicată destul de rar în țările dezvoltate, datorită posibilității de enucleere endoscopică cu laser holmium

Cancerul de prostată

Cancerul de prostată reprezintă 7% din toate cancerele întâlnite la sexul masculin, fiind al 6-lea cel mai frecvent cancer la nivel mondial. Modificările maligne la nivelul prostatei sunt tot mai frecvente o dată cu înaintarea în vârstă. La vârsta de 80 de ani, 80% dintre bărbați au focare maligne prostatice, însă acestea sunt într-un stadiu dormand. Din punct de vedere histologic, cancerul de prostată este aproape întotdeauna adenocarcinom.

În Marea Britanie, cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la sexul masculin. Aproximativ 47.000 de bărbați sunt diagnosticați cu această neoplazie în fiecare an, reprezentând 1 din 8 bărbați, fiind înregistrate aproximativ 12.000 de decese pe an. Este frecvent întâlnit la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, la pacienții cu istoric familial de cancer de prostată sau de sân, precum și la pacienții afro-americani (la aceștia, riscul este de 1:4).

Patogeneză

Studiile genetice au demonstrat că gena *HOXB13* predispune la apariția cancerului de prostată. Cercetările care au analizat genomul uman au identificat peste 100 de polimorfisme asociate cu această patologie. Gena *BRCA2*, asociată cu cancerul mamar la femei, determină un risc de 5–7 ori mai mare de a dezvolta cancer de prostată.

Manifestări clinice și diagnostic

Majoritatea pacienților diagnosticați cu neoplasm de prostată nu prezintă niciun simptom. Diagnosticul este sugerat prin detecția unei valori crescute a antigenului prostatic specific (PSA) și/sau detecția la tușeul rectal a unui nodul dur la nivelul prostatei. Când apar simptomele, acestea sunt similare hiperplaziei benigne de prostată: în special simptome de golire (jet urinar slab, dificultatea de inițiere a micțiunii) și simptome de stocare (polakiurie și imperiozitate micțională).

O valoare serică a PSA peste 3 ng/mL se consideră crescută, însă creșterile PSA între 3 și 10 ng/mL se pot datora hiperplaziei benigne de prostată, prostatitei sau cancerului de prostată. Niveluri ale PSA peste 10 ng/mL sugerează prezența neoplaziei.

Investigațiile includ rezonanța magnetică multiparametrică a prostatei (RMNmp), urmată în majoritatea cazurilor de biopsia de prostată. În prezent, cel mai frecvent se practică biopsia de prostată ghidată ecografic transrectal (**Fig. 40.4**) care tinde să fie înlocuită de biopsia transperineală, aceasta din urmă asociind o rată mai redusă de sepsis.

Cea mai frecventă localizare a metastazelor din cancerul de prostată este reprezentată de sistemul osos. La examinarea radiologică, acestea apar ca leziuni osteosclerotice; de asemenea, pot fi detectate prin scintigrafie osoasă.

Prognostic

Aspectul histologic al cancerului de prostată este gradat conform scorului Gleason (**Fig. 40.5**). Împreună cu valoarea serică a PSA și stadializarea locală a bolii prin RMNmp, acest scor se utilizează pentru includerea pacienților în diferite grupe de prognostic (**Cadranul 40.6**). Deciziile terapeutice trebuie să ia în considerare vârsta pacientului, statusul de performanță, dar și posibila evoluție a neoplaziei. Aceasta permite selecția pacienților cu prognostic favorabil, cărora li se indică tratament conservator, aceștia având posibilitatea să opteze pentru a fi incluși într-un program de supraveghere activă.

În Marea Britanie, aproximativ 95% dintre bărbații diagnosticați cu cancer de prostată și cu vârsta între 50 și 69 de ani supraviețuiesc peste 5 ani de la diagnostic.

Tratament

Vezi **Figura 40.6**.

Boala localizată

Pacienții cu boală localizată au indicație de tratament chirurgical curativ (de obicei, se practică prostatectomie radicală prin abord robotic), radioterapie externă sau brahiterapie interstițială (implantarea de semințe radioactive cu iod). Toate aceste metode asigură rate de supraviețuire similare, cu diferențe însă în ceea ce privește efectele secundare funcționale, cum ar fi incontinența și disfuncția erectilă. Radioterapia este utilizată mai frecvent în cazul pacienților vârstnici, care doresc să evite o intervenție chirurgicală.

În Marea Britanie, indicația de tratament se decide în urma discuției fiecărui caz în comisia multidisciplinară și informării pacientului. Prioritatea este reprezentată de evitarea supratratamentului (rata acestuia a scăzut la 8% în Marea Britanie, conform Auditului Național pentru Cancer de Prostată 2017).

Discuția între medic și pacient este vitală pentru asigurarea unei decizii terapeutice potrivite pentru statusul acestuia. În cazul majorității pacienților cu boală cu risc scăzut (scor Gleason 6, **Cadranul 40.7**), se recomandă un tratament conservator, prin includerea pacienților în programele de supraveghere activă. Aceste programe presupun repetarea PSA, a RMNmp și a biopsiei de prostată la intervale de timp bine stabilite, pentru a identifica apariția unui focar neoplazic mai agresiv, care necesită terapie curativă.

În mod standard, terapiile cu intenție curativă acționează la nivelul întregii glande prostatice. Totuși, recent s-a dezvoltat terapia focală pentru cancerul de prostată, similar chirurgiei conservatoare pentru cancerul de sân. Ecografia cu unde focalizate de intensitate înaltă (HIFU, high intensity focused ultrasound) și crioterapia sunt doar două dintre tehnologiile utilizate pentru ablația parțială a prostatei.

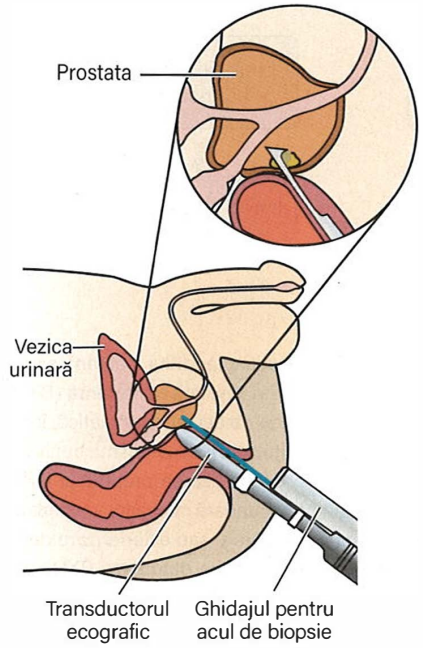


Fig. 40.4 Biopsia de prostată ghidată ecografic transrectal Înainte de biopsie, se recomandă realizarea unei profilaxii antibiotice. Transductorul ecografic se introduce endorectal pentru vizualizarea prostatei. Cu ajutorul ghidajului ecografic, se introduc substanțe anestezice periprostatic. Această manoperă asigură realizarea biopsiei de prostată într-o manieră confortabilă pentru pacient. *(From Pagana K et al. Mosby's Canadian Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 2nd Canadian edn, 2019, Elsevier, cu permisiune.)*

Cadranul 40.6 Cancerul de prostată: factori de prognostic

La diagnosticul inițial
- Stadiul clinic
- Scorul Gleason pe fragmentele de biopsie
- Nivelul seric al PSA

După tratamentul chirurgical
- Stadiul patologic/chirurgical
- Marginile de rezecție
- Extensia extracapsulară, invazia veziculelor seminale sau a ganglionilor limfatici

Boală metastatică, rezistentă la castrare
- Statusul de performanță
- Valoarea serică a PSA
- Nivelele serice ale hemoglobinei, albuminei, fosfatazei alcaline și lactat dehidrogenazei

PSA, prostate-specific antigen.

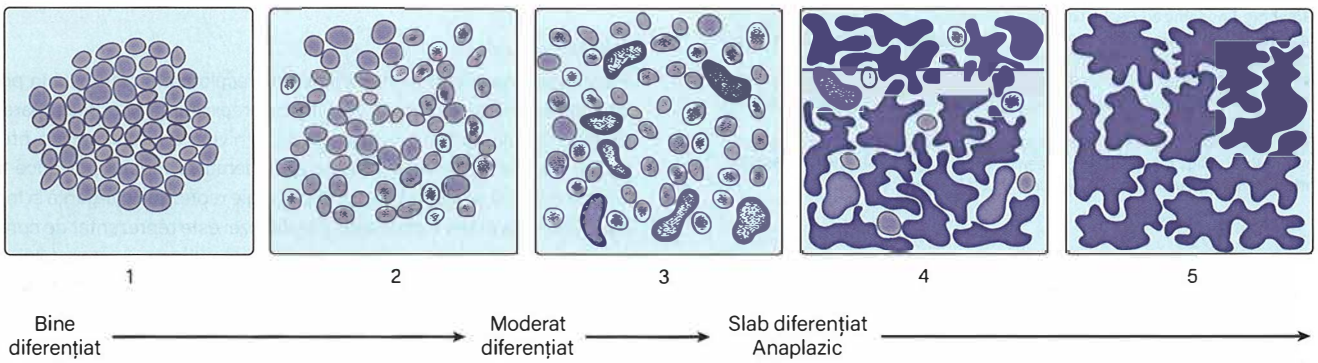


Fig. 40.5 Scala de gradare Gleason. Scala Gleason reprezintă gradarea diferențierii celulelor adenocarcinomului de prostată printr-un număr de la 1 la 5. Datorită caracterului multifocal și heterogen al cancerului de prostată, scorul Gleason se calculează prin suma celor două cele mai frecvent întâlnite grade de diferențiere. De exemplu, Gleason 3 + 4 = 7 înseamnă că subtipul dominant este Gleason 3, urmat de Gleason 4, suma acestora fiind 7. Un scor Gleason de 2–6 caracterizează neoplazia ca fiind bine diferențiată. Gleason 7 reprezintă o boală moderat diferențiată, iar Gleason 8–10 slab diferențiată. (1) Glande mici, uniforme. (2) Se observă mai mult spațiu între glande (stromă). (3) Infiltrarea distinctă a celulelor la nivelul glandelor periferice. (4) Mase neregulate de celule neoplazice cu puține glande. (5) Lipsa glandelor/glande ocazionale, placarde de celule. *(Reprodus după Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ (eds), Prostate Cancer: Fast Facts, 3rd edn. Abingdon: Health Press; 2001.)*

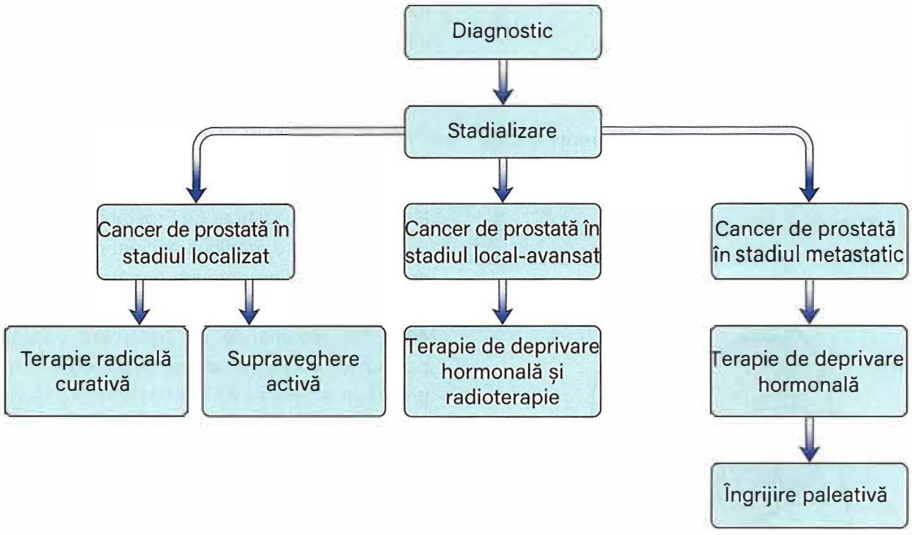


Fig. 40.6 Tratamentul cancerului de prostată.

Cadranul 40.7 Clasele de risc în cancerul de prostată

Risc	PSA	Stadiul TNM[a]	Scorul Gleason
Scăzut	<10	T1 sau T2	6
Crescut	>20	T3 sau T4	≥4 + 3 = 7

[a]Vezi Tabelul 6.12.

Boala local avansată și metastatică

Tratamentul cazurilor de cancer de prostată care nu au indicație de tratament chirurgical este discutat la pagina 128. Acesta se bazează pe terapia de deprivare hormonală, în combinație cu chimioterapia sistemică.

Screening

Vezi Capitolul 14 pentru detalierea evidențelor cu privire la screening-ul cancerului de prostată.

Lecturi suplimentare

Attard G, Parker C, Eeles RA et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387:70–82.
Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol* 2018; 52:27–37.
National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 175: Prostate Cancer: Diagnosis and Management*. NICE 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/cg175.
Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010; 362:2066–2076.
https://www.npca.org.uk/. *UK National Prostate Cancer Audit 2017*.

PATOLOGIA PENISULUI

Patologia benignă a penisului

Fimoza

Fimoza reprezintă îngustarea orificiului prepuțial, cu imposibilitatea decalotării glandului (**Fig. 40.7**). La naștere este prezentă fimoza fiziologică, însă prin creștere, apariția erecției, acumularea de detritusuri epiteliale (smegma) sub prepuț, are loc separarea acestuia de gland, ceea ce permite decalotarea. Până la vârsta de 17 ani, doar 1% dintre băieți vor prezenta fimoză. Fimoza patologică este cauzată de balanite recurente (inflamația glandului penian) sau alte patologii inflamatorii, cum ar fi balanita xerotică obliterantă (BXO).

Fimoza fiziologică este de obicei asimptomatică, însă pacienții pot prezenta balonizarea prepuțului în momentul micțiunii. În cazul pacienților activi sexual, are loc traumatizarea prepuțului la fiecare contact sexual. Fimoza patologică secundară infecțiilor sau inflamației poate să cauzeze durere, disurie, sângerare sau exteriorizare de puroi la nivelul orificiului prepuțial. Dacă fimoza se datorează BXO, prepuțul va prezenta zone de depigmentare sau decolorare, asociate cu plăci pruriginoase localizate la nivelul prepuțului sau glandului penian.

La adulți, fimoza este de obicei patologică și orice infecție asociată necesită tratament. Tratamentul standard în cazul fimozei adulților este circumcizia. În schimb, fimoza la copii trebuie tratată conservator. Printre tratamentele eficiente pentru balanită, care pot produce ameliorarea fimozei, se numără unguentele cu corticosteroizi și antibioticele. Indicațiile pentru efectuarea circumciziei la copii sunt BXO, balanitele recurente sau infecțiile recurente de tract urinar inferior la pacienții cu malformații ale acestuia (ex. reflux vezico-ureteral, valve de uretră posterioară sau disfuncții neurologice ale vezicii urinare).

Parafimoza

Parafimoza reprezintă imposibilitatea de recalotare a glandului în poziția fiziologică (vezi **Fig. 40.7**). Fimoza preexistentă sau decalotarea prelungită realizează un inel constrictiv la nivelul șanțului balano-prepuțial. Congestia venoasă ulterioară și edemul glandului pot duce la ocluzie arterială și necroză. Această patologie reprezintă o urgență și trebuie tratată ca atare. Tratamentul parafimozei este reprezentat de compresia manuală a glandului edemațiat, cu readucerea prepuțului la poziția fiziologică. În cazul în care această manoperă eșuează, tratamentul constă în practicarea inciziei dorsale a prepuțului sau circumcizie.

Patologia malignă a penisului

Cancerul penian

Peste 95% din tumorile maligne peniene sunt carcinoame cu celule scuamoase, care se dezvoltă de la nivelul epiteliului feței interne a prepuțului sau de la nivelul glandului. În țările industrializate, cancerul penian este rar întâlnit, cu o incidență de aproximativ 1/100.000 bărbați, atât în Europa, cât și în Statele Unite. În mod contrar, în alte părți ale lumii

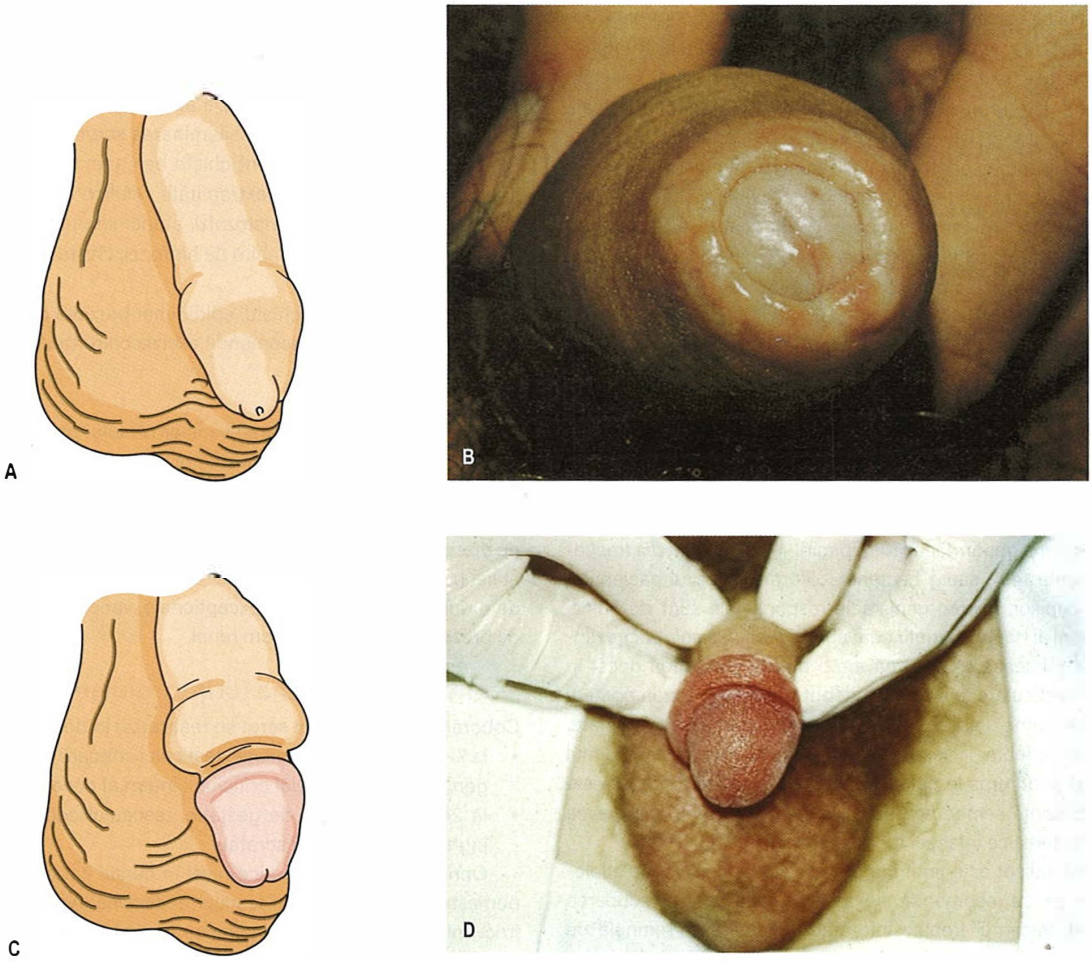


Fig. 40.7 Fimoza și parafimoza. (A) Fimoza: prepuțul prezintă un orificu îngustat care nu permite retracția acestuia peste gland. (B) Fimoza: leziunile de la nivelul prepuțului secundare infecțiilor cauzează edem și imposibilitatea decalotării glandului. În aceste cazuri se recomandă circumcizia. (C) Parafimoza: Prepuțul este retractat la nivelul șanțului balano-prepuțial, însă readucerea acestuia în poziție fiziologică, peste gland, este imposibilă. În această poziție retractată, creează un inel constrictiv la baza glandului. (D) Edemul de la nivelul prepuțului este rezultatul parafimozei. *(Din Roberts JR, Hedges JR. Clinical Procedures in Emergency Medicine, 5th edn. Philadelphia: Saunders; 2009.)*

cum ar fi America de Sud, Asia de Sud-Est și părți din Africa, incidența este mult crescută, cancerul penian reprezentând 1–2% din malignitățile sexului masculin. Cancerul penian apare mai frecvent în zone cu prevalență crescută a virusului papilloma (HPV, human papilloma virus); unele cazuri sunt atribuite carcinogenezei determinate de HPV, cele mai frecvente subtipuri implicate fiind 6, 16 și 18. Nu s-a observat o asociere între infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV, human immunodeficiency virus) sau SIDA și apariția cancerului penian. Printre factorii de risc incriminați în apariția acestei neoplazii se numără: fimoza, inflamațiile cronice peniene (BXO sau balanita), fumatul și istoricul de parteneri sexuali multipli. Circumcizia neonatală scade semnificativ incidența cancerului penian.

Obiectivele tratamentului tumorii primare sunt excizia completă a acesteia și prezervarea maximală a organului penian, fără alterarea rezultatelor oncologice. Recurența locală are influență redusă asupra supraviețuirii pe termen lung, astfel sunt justificate strategiile de prezervare funcțională (Ghidurile Asociației Europene de Urologie 2018 – vezi Lecturi suplimentare). Opțiunile terapeutice pentru pacienții cu boală superficială și care permit prezervarea penisului includ radioterapia și ablația laser. În context paleativ, se recomandă radioterapie și chimioterapie. Chimioterapia se bazează în general pe cisplatin, fluorouracil și taxani.

PATOLOGIA TESTICULULUI ȘI A CORDONULUI SPERMATIC

Patologia benignă a testicului

Torsiunea testiculară

Torsiunea testiculară reprezintă răsucirea dinspre lateral spre medial a cordonului spermatic. Aceasta duce la blocarea afluxului sangvin spre testicul și epididim, fiind o urgență urologică dependentă de timp. Torsiunea testiculară apare mai frecvent în perioada neonatală și la pubertate (incidența maximă în jurul vârstei de 13–15 ani). Acești pacienți se prezintă pentru sindrom dureros scrotal de intensitate crescută, debutat recent (mai puțin de 12 ore) și brusc, care uneori trezește pacientul din somn și iradiază spre zona inghinală, flanc sau chiar epigastru. Durerea poate fi însoțită de grețuri și vărsături și determină modificarea mersului pacientului. La examinarea clinică, se observă dispariția reflexului cremasterian (detaliu inconstant la copiii mai mari sau adulți), iar testiculul apare localizat mai sus și în poziție orizontală. Testiculul este edemațiat și dureros la palpare. Ridicarea manuală a testiculului nu ameliorează simptomatologia dureroasă (semnul Prehn negativ).

Diagnosticul se bazează de obicei pe tabloul clinic. Ecografia Doppler nu poate exclude prezența torsiunii testiculare și întârzie tratamentul, prin urmare nu este imperativă pentru diagnostic în situațiile acute.

Tratamentul este reprezentat de explorarea scrotală chirurgicală de urgență, în special la pacienții cu durere de mai puțin de 24 de ore. Întârzierea tratamentului poate duce la leziuni ischemice permanente ale testiculului. Detorsionarea și orhidopexia bilaterală (fixarea testiculului pentru a preveni torsiuni recurente ulterioare) se recomandă dacă testiculul este viabil la explorarea chirurgicală. Dacă testiculul nu este viabil, se practică orhidectomia și orhidopexia contralaterală.

Epididimita și orhita

Epididimita reprezintă inflamația acută sau cronică a epididimului. De multe ori, inflamația afectează și testiculul și se numește ***orhiepididimită***. Pacienții care se prezintă în puseu acut pot avea simptome care mimează torsiunea testiculară. De obicei, epididimita este cauzată de o infecție bacteriană care ascensionează de la nivelul uretrei sau vezicii urinare. La pacienții activi sexual, etiologia este reprezentată în general de *Neisseria gonorrhoeae* (vezi pagina 1416), *Chlamydia trachomatis* (vezi pagina 1416) sau o bacterie coliformă. În cazul pacienților vârstnici sau copiilor, microorganismele responsabile sunt de obicei patogeni comuni ai tractului urinar cum ar fi *Escherichia coli*. La prezentare, pacientul relatează că durerea are o durată mai lungă decât în cazul torsiunii testiculare și a avut un debut insidios. Durerea poate fi asociată cu simptome de uretrită, cistită sau prostatită. La examinare, pacienții pot avea febră, iar starea generală este alterată. Epididimul este edemațiat și dureros la palpare. De asemenea, hemiscrotul este edemațiat și prezintă semne celsiene. Examenul de urină poate avea modificări caracteristice infecției de tract urinar.

Tratamentul indicat este țintit împotriva celei mai probabile etiologii. De asemenea, se recomandă elevarea scrotală pentru reducerea edemului local. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele de alertă pentru complicațiile posibile, cum ar fi: formarea unui abces, infarctul testicular, durere cronică, infecții cronice și infertilitate. În cazul pacienților cu edem al glandei parotide, trebuie luată în considerare prezența orhitei urliene (vezi pagina 525) și se recomandă investigarea istoricului vaccinurilor efectuate de către pacient.

Hidrocelul și chistul epididimar

Hidrocelul reprezintă acumularea patologică de lichid între foițele tunicii vaginale a scrotului sau de la nivelul cordonului spermatic (**Fig. 40.8**). De obicei este nedureros, însă testiculul se palpează cu dificultate datorită lichidului acumulat sub tensiune. Extremitatea superioară a hidrocelului este palpabilă. Acest fapt diferențiază hidrocelul de prezența unei hernii inghinale. De asemenea, diagnosticul de hidrocel poate fi confirmat prin transiluminarea scrotală.

Chistele epididimare sunt chiste benigne, cu conținut lichidian, care se dezvoltă la nivelul extremității cefalice a epididimului. Dacă aceste chiste conțin spermatozoizi, atunci se numesc spermatocele (vezi **Fig. 40.8**). Spre deosebire de hidrocel, chistele epididimare sunt multiloculare.

Dacă hidrocelul sau chistul epididimar prezintă dimensiuni mari și devine incofortabil, se recomandă excizia chirurgicală a acestora.

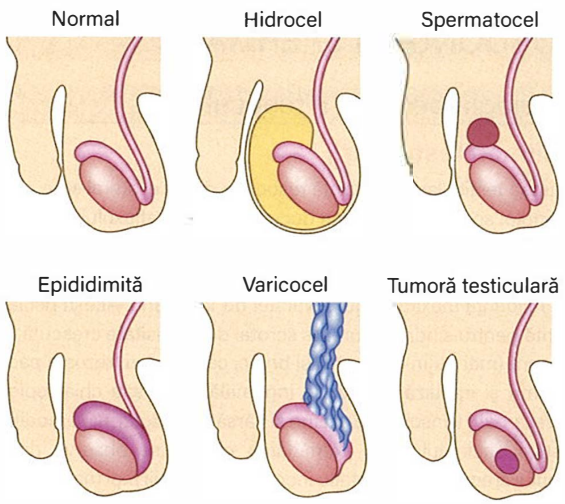


Fig. 40.8 Patologia testiculului. *(Preluare din Innes JA, Dover AR, Fairhurst K (eds), Macleod's Clinical Examination, 14th edn, 2018, Elsevier, cu permisiune.)*

Varicocelul

Varicocelul reprezintă dilatarea venelor plexului pampiniform localizat la polul superior al testiculului și la nivelul cordonului spermatic (vezi **Fig. 40.8**). Varicocelele sunt de obicei de dimensiuni reduse și sunt asimptomatice. Apar mai frecvent pe partea stângă, datorită modalității de drenaj al venei gonadice în vena renală stângă. În cazurile simptomatice, pacienții prezintă o senzație de greutate la nivel scrotal, însoțită de o durere surdă. În cazuri excepționale, varicocelul poate fi metoda de prezentare a unui carcinom renal.

Testiculul nedescins (criptorhidismul)

Coborârea testiculului în scrot se realizează în două etape:

- la 7–8 săptămâni de gestație, testiculul coboară de la nivelul crestei genitale până la nivelul orificiului intern al canalului inghinal
- la 24–28 săptămâni de gestație, testiculul coboară prin canalul inghinal până la nivel scrotal.

Oprirea testiculului la orice nivel în cursul coborârii spre scrot se numește criptorhidism sau testicul nedescins. Aceasta este cea mai frecventă patologie endocrinologică întâlnită la nou-născuții de sex masculin. Incidența variază între 1,0% și 4,6% la nou-născuții la termen, însă poate ajunge la 45% la prematuri (Ghidurile Asociației Europene de Urologie, vezi Lecturi suplimentare). Acești pacienți au un risc de 8 ori mai mare de a dezvolta cancer testicular și un risc de 4% de apariție a unei neoplazii la nivelul testiculului intra-abdominal. Acești pacienți prezintă fertilitate redusă, deși rezultatele funcționale sunt ameliorate dacă se practică orhidopexia înainte de vârsta de 2 ani. De asemenea, pacienții cu criptorhidism prezintă un risc crescut de torsiune testiculară și hernie inghinală.

Patologia malignă a testiculului

Tumorile cu celule germinale

Cancerul testicular reprezintă 1% din malignitățile sexului masculin și 5% din tumorile urologice, cu aproximativ 3–10 cazuri noi la 100.000 bărbați pe an în populația vestică (vezi pagina 129).

Tablou clinic

Majoritatea pacienților se prezintă pentru apariția unei mase indolore decelată la nivel testicular sau scrotal. În aproximativ 27% din cazuri, primul simptom este reprezentat de durere sau senzație de greutate. Realizarea unei anamneze detaliate evidențiază faptul că 11% din cazuri se prezintă pentru durere lombară secundară metastazelor, iar 7% din pacienți prezintă ginecomastie, sugerând faptul că tumora testiculară secretă gonadotropină corionică umană (HCG).

Este important de menționat că 10% din cazurile de tumori testiculare pot mima orhiepididimita. În toate cazurile cu acest mod prezentare acut, se recomandă realizarea unui examen clinic general, cu palparea abdomenului și a regiunii supraclaviculare, în vederea decelării unor eventuale adenopatii.

Cadranul 40.8 Cauzele comune ale disfuncției erectile

- Vasculare, ex. boli vasculare periferice la fumători și obezi; de obicei se asociază cu boli sistemice cardiovasculare
- Neurologice, ex. neuropatia diabetică sau leziuni ale măduvei spinării
- Anatomice
- Hormonale, ex. hipogonadismul, hiperprolactinemia
- Induse medicamentos, ex. beta-blocante
- Psihogene

Investigații și tratament

Vezi pagina 129.

Autoexaminarea

Deși nu există date care să demonstreze că screening-ul pentru tumorile testiculare prin autoexaminare ameliorează supraviețuirea acestor pacienți, este totuși recomandat ca toți bărbații să se autoexamineze lunar. Majoritatea cancerelor testiculare sunt diagnosticate în momentul apariției unui nodul palpabil.

Lecturi suplimentare

Rosen A, Jayram G, Drazer M et al. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2011; 60:374–379.
https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/. *EAU guidelines for penile cancer.*
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#1. *EAU guidelines for paediatric urology.*

LIPSA LIBIDOULUI ȘI DISFUNCȚIA ERECTILĂ

Lipsa libidoului reprezintă pierderea dorinței sexuale. În unele situații este secundară unor nivele scăzute de testosteron circulant, însă cel mai frecvent se datorează diverșilor factori psihologici sau stresului din viața cotidiană. ***Disfuncția erectilă*** este un fenomen complex definit ca imposibilitatea persistentă de a obține și de a menține erecția suficientă pentru actul sexual (Ghidurile Asociației Europene de Urologie 2018, vezi Lecturi suplimentare). Reducerea libidoului și disfuncția erectilă pot să apară împreună sau separat și fiecare poate să fie factor declanșator pentru cealaltă. Ambele reprezintă simptome comune ale hipogonadismului, însă la majoritatea pacienților nivelele hormonale sunt normale și nu se poate identifica o etiologie organică.

Disfuncția erectilă afectează sănătatea fizică și psiho-socială a pacienților și poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și a partenerelor lor. Cele mai frecvente cauze sunt enumerate în **Cadranul 40.8**.

Prezența emisiilor nocturne și a erecțiilor matinale normale sugerează faptul că prezența unei patologii endocrinologice este improbabilă. Disfuncția erectilă psihogenă este de obicei un diagnostic de excludere. Pe lângă diverșii factori cauzatori incriminați individual, în majoritatea cazurilor etiologia este reprezentată de mai mulți factori patologici, inclusiv componenta psihologică.

Tratament

Istoricul medical și sexual extins trebuie să fie obținut atât de la pacient, cât și de la parteneră. De asemenea, examinarea clinică generală și a aparatului uro-genital are un rol important în decelarea unei potențiale etiologii – ex. palparea pulsurilor periferice de la nivelul membrelor inferioare. Testele de laborator pot fi efectuate în funcție de istoricul pacientului și factorii de risc.

Primul pas în tratamentul acestor pacienți este reprezentat de identificarea și controlul factorilor de risc modificabili sau reversibili, cum ar fi cei care țin de stilul de viață: fumatul, obezitatea, lipsa exercițiului fizic, consumul de diverse medicamente. Un efect pozitiv îl poate avea tratamentul patologiilor sistemice subiacente, cum ar fi diabetul zaharat și hipertensiunea arterială.

Terapia de linia I

Algoritmul de tratament al disfuncției erectile reprezintă un echilibru delicat între invazivitatea și eficacitatea oricărei intervenții. Prima linie de tratament este reprezentată de inhibitorii de 5-fosfodiesterază (5PDEI) administrați oral, cum ar fi sildenafil, tadalafil, vardenafil și avanafil. Aceste medicamente produc relaxare musculară, cresc afluxul arterial la nivel penian, ceea ce duce la apariția erecției. Timpul între administrarea medicației și apariția efectului poate varia în funcție de preparat, însă acesta este în general între 15 și 60 de minute. Inhibitorii de 5 fosfodiesterază sunt contraindicați la pacienții care au tratament cronic cu nitrați (ex. nitroglicerină, isosorbid mononitrat sau isosorbid dinitrat). De asemenea, sunt contraindicați la pacienții cu istoric de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau aritmie în ultimele 6 luni. Alte contraindicații sunt reprezentate de: hipotensiunea persistentă (<90/50 mmHg), hipertensiune (>170/100 mmHg), angina instabilă, angina în cursul contactului sexual și insuficiența cardiacă congestivă severă.

Aparatele cu vacuum pentru erecție produc dilatarea pasivă a corpilor cavernoși. Un inel constrictiv este apoi aplicat la baza penisului pentru a determina menținerea sângelui la nivelul acestora. Această opțiune non-invazivă este contraindicată pacienților cu diateze hemoragice sau cu tratament anticoagulant. Se recomandă pacienților bine informați, care au contact sexual rar și comorbidități asociate care impun un tratament non-invaziv al disfuncției erectile.

Aplicația topică sau intrauretrală de alprostadil reprezintă ultima opțiune din linia I de tratament. Alprostadilul topic se aplică la nivelul glandului și se absoarbe de la nivelul meatului uretral extern. O alternativă poate fi introducerea unui comprimat cu alprostadil la nivelul uretrei.

Terapia de linia II

Pacienților care nu răspund la terapia orală sau la celalalte metode de linia I, li se poate indica administrarea injectabilă intracavernoasă de alprostadil. Administrarea intracavernoasă a medicamentelor vasoactive a fost primul tratament medical dezvoltat pentru disfuncția erectilă. Pentru asigurarea unei tehnici corecte, se recomandă informarea și ghidarea pacientului și a partenerei de către un specialist.

Terapia de linia III

În cazul pacienților care nu răspund la terapia farmacologică sau care doresc o soluție permanentă, se poate lua în considerare implantarea unei proteze peniene.

Dacă nu se identifică nici o problemă organică sau dacă există evidențe clare de prezență a unor probleme psihologice, se recomandă consilierea psihosexuală de cuplu.

PRIAPISMUL

Priapismul reprezintă prezența unei erecții prelungite și dureroase. Fără tratament prompt, priapismul poate cauza leziuni permanente ale țesuturilor peniene și disfuncție erectilă secundară. Prin urmare, reprezintă o urgență urologică. Priapismul este întâlnit cel mai frecvent la pacienții cu anemie falciformă. Alte cauze includ: tratamente pentru disfuncție erectilă, patologii hematologice și droguri recreaționale. Tratamentul de primă intenție este puncționarea corpilor cavernoși cu evacuarea sângelui de la nivelul acestora.

Lecturi suplimentare

Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013; 381:153–165.
https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/. *EAU guidelines for erectile dysfunction and lack of libido.*

BĂRBATUL VÂRSTNIC

La bărbați nu există o modificare bruscă echivalentă menopauzei la femei. Totuși, o dată cu înaintarea în vârstă are loc o pierdere progresivă a funcției sexuale, cu reducerea erecțiilor matinale și a frecvenței contactului sexual.

Vârsta de debut variază considerabil. În mod tipic, volumul testicular se reduce, nivelele hormonale cresc (SHBG – globulina legată de hormonii sexuali, gonadotropina), însă unii pacienți pot prezenta nivele scăzute de testosteron fără creșterea hormonului luteinizant/hormonului foliculo-stimulator (LH/FSH). Reducerea nivelelor serice de testosteron crește riscul de apariție a osteoporozei și, în unele studii, se asociază cu un risc cardiovascular crescut. Este însă neclară legătura directă dintre simptomele generale, cum ar fi lipsa energiei, a forței musculare, afectarea stării generale și modificările hormonale. Un trial recent care a evaluat efectele suplimentării de testosteron nu a evidențiat modificări semnificative în ceea ce privește simptomele generale, deși a existat o ameliorare a funcției sexuale. Pierderea libidoului și disfuncția erectilă sunt simptome comune chiar și când nivelele hormonale sunt normale, iar rezultatele studiilor care evaluează impactul suplimentării de testosteron sunt așteptate. Astfel, decizia de a oferi suplimente cu testosteron la bărbații vârstnici se bazează pe examinarea clinică și biologică a acestor pacienți, urmată de o discuție amănunțită cu privire la beneficiile și riscurile potențiale (inclusiv patologia prostatică). Dacă nivelele serice de testosteron sunt scăzute (<7 pmol/L) și există simptome de deficiență androgenică (libido scăzut, disfuncție erectilă, lipsa erecțiilor matinale), în majoritatea cazurilor se recomandă substituția hormonală. Pe de altă parte, indicația de tratament substitutiv este discutabilă dacă testosteronul seric este peste 12 pmol/L cu LH/FSH normal. Din punct de vedere clinic, majoritatea cazurilor sunt la limita indicației, cu testosteron de 7–12 pmoli/L, ceea ce creează dificultăți în stabilirea unui diagnostic clar. Există o tendință de a realiza determinările valorilor testosteronului la pacienți a jeun, deoarece s-a observat că ingestia anumitor alimente poate să reducă nivelele de testosteron, ceea ce duce la stabilirea unui diagnostic incorect de deficiență hormonală.

Măsurile generale pentru ameliorarea sănătății acestor pacienți includ:

- dietă echilibrată, bogată în fructe și legume
- exerciții fizice regulate
- menținerea consumului de alcool sub 14 unități pe săptămână
- menținerea unei greutăți corporale fiziologice
- examinare fizică medicală regulată, cu monitorizarea tensiunii arteriale.

De asemenea, se recomandă determinarea valorii serice a PSA după vârsta de 45 de ani, precum și realizarea screening-ului pentru alte patologii, cum ar fi cancerul digestiv sau anevrismul de aortă.

Important!

Platforma online ***rezidentiat.com*** oferă resurse suplimentare online: întrebări de evaluare, de tipul celor de la admitere în rezidențiat, slide-uri Power Point + audio, flash-card-uri, video cu operații etc.

41 Medicina mediului ambiant

Michael L. Clark și Parveen J. Kumar

Poluarea aerului 1487
Leziunile la căldură 1488
Leziunile la frig 1489
Hipotermia 1489
Leziunile periferice la frig 1490
Altitudinea înaltă 1490
Scufundarea 1491
Înecul 1492
Radiațiile ionizante 1493
Șocul electric 1494
Fulgerare 1495
Fumul inhalat 1495

APTITUDINI ȘI NOȚIUNI DE BAZĂ

Există numeroase căi prin care factorii de mediu afectează sănătatea. O mare parte a acestui capitol se concentrează asupra condițiilor specifice asociate expunerii la condiții de mediu extreme, incluzând căldura, frigul, altitudinea, radiațiile ionizante și inhalarea de fum. Printre medicii specializați în tratarea unor astfel de afecțiuni se numără medicii de medicină de urgență și cei cu interese speciale în medicina de expediție, medicina militară sau în reducerea (ameliorarea) dezastrelor.

Expunerile la mediul ambiant se modifică (în sens negativ) rapid ca urmare a schimbărilor climatice, dezastrelor naturale, crizelor politice și războiului. Așa cum sunt abordate nevoilor individuale ale pacienților care experimentează boala, un răspuns deplin la amenințările bolilor determinate de mediul ambiant necesită acțiuni politice și intervenții combinate ale numeroaselor agenții din societate și la nivel internațional. Mai multe informații despre aceste subiecte se regăsesc în Capitolul 13. Sănătatea globală și Capitolul 14. Sănătatea Publică.

Elementele cheie de înțeles din acest capitol sunt:

- gestionarea de urgență a bolii cauzată de expunerea la mediu extrem
- rolul profesioniștilor medicali în eforturile de ajutorare a populațiilor afectate de dezastre naturale.

POLUAREA AERULUI

Epidemiologie

Poluarea aerului este una dintre cele mai mari probleme cu care se confruntă lumea. Ea a devenit o urgență de sănătate publică, deoarece conduce la boli cronice și exacerbează problemele respiratorii, cardiace și alte probleme medicale. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, poluarea aerului provoacă peste 7 milioane de decese premature pe an, în principal din cauza afecțiunilor cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, bolilor pulmonare cronice obstructive, cancerului pulmonar și a infecțiilor respiratorii acute la copii. Anual, poluarea este cauza a 1,6 milioane de decese în China, 1,24 milioane în India în anul 2017 și 135.000 în Pakistan, iar cifrele sunt în creștere. În Marea Britanie există anual 29.000 de decese din cauza poluării aerului. De asemenea, este singurul cel mai mare risc de mediu din Europa, provocând 800.000 de decese premature. S-a estimat că poluarea aerului ucide mai multe persoane într-un an decât malaria și HIV-ul împreună, și produce de aproximativ de zece ori mai multe decese decât accidentele rutiere în unele țări. Poluarea aerului atmosferic, datorită arderii cărbunelui pentru energie și căldură, a fost o caracteristică a vieții urbane în țările cu venituri mari de cel puțin două secole.

Poluarea aerului constă în fumul negru și dioxidul de sulf (SO_2) și, din arderea combustibililor cu hidrocarburi în autovehicule, oxizi de azot (NO și NO_2), particule diesel, hidrocarburi poliaromatice și ozon, un poluant secundar generat de reacțiile fotochimice din atmosferă. Nivelurile de NO_2 pot fi ridicate în bucătăriile slab ventilate și în camerele de zi unde gazul este utilizat pentru gătit și în focuri deschise (șemineuri).

Particulele materiale sunt formate din particule grosiere (10–2,5 µm în diametru aerodinamic), produse prin lucrări de construcție și agricultură și particule fine (<2,5 µm) generate de arderea combustibililor fosili. Particulele fine (PM2,5) rămân suspendate în aer timp îndelungat și sunt transportate în zonele rurale. Mai multe probleme respiratorii și cardiace sunt agravate de prezența acestor particule foarte mici.

Ghidul global pentru calitatea aerului din cadrul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) sugerează valori pentru 24 de ore de <25µg/m^3 aer pentru PM2.5 pe termen scurt și 10µg/m^3 aer pe termen lung. În Europa, 70% din particulele prezente în aerul urban rezultă din arderea combustibilului diesel, oferind o concentrație de fond de 3–5 µg/m^3 aer.

Decesele cauzate de boli respiratorii și cardiovasculare apar mai ales la populațiile mai în vârstă; poluarea aerului provoacă în principal bronșită la copii. Poluarea produsă de autovehicule a fost asociată cu creșterea internărilor în spital, funcția pulmonară redusă la copii și adulții mai tineri și cu o creștere a cancerului pulmonar (hidrocarburi poliaromatice). Deși s-a sugerat că poluarea aerului poate provoca astm bronsic și alte boli alergice, nu există dovezi actuale care să confirme aceste lucruri (**Cadranul 41.1**). Cu toate acestea, poluarea aerului afectează negativ dezvoltarea plămânilor la adolescenți, în timp ce atât NO_2 cât și ozonul cresc reactivitatea nazală și a căilor respiratorii pulmonare la alergenii inhalatori la persoanele cu boală alergică prezentă.

Tratament

Când calitatea aerului este scăzută, pacienții cu astm bronșic sunt sfătuiți să evite exercițiile în aer liber și să-și crească medicația antiinflamatoare (adică corticosteroizii inhalați). Măsuri pe termen scurt și

Cadranul 41.1 Poluanții din aer și efectele lor asupra sănătății

Poluant	Concentrație medie	Calitatea scăzută a aerului	Indivizi sensibili	Mecanisme ale efectelor asupra sănătății
Dioxid de sulf (SO_2)	5–15 ppb	>125 ppb	Pacienții cu astm	Bronhoconstricție prin mecanism neurogen
Ozon (O_3)	10–30 ppb	>90 ppb	Toate persoanele afectate, în special în timpul exercițiului	Disfuncție pulmonară restrictivă Inflamatia căilor respiratorii Răspuns crescut la alergeni
Dioxid de azot (NO_2)	25–40 ppb	>100 ppb	Persoane alergice	Inflamarea căilor respiratorii Răspuns crescut la alergeni
Particule materiale				
PM_{10}	25–30 μg/m³	>65 μg/m³	Vârstnici Indivizi alergici	Inflamația căilor respiratorii și alveolare Producție selectivă crescută a anticorpului alergic (IgE)
$PM_{2.5}$	3–5 μg/m³	>10 μg/m³	Cei cu boală cardiacă și respiratorie	Inflamația căilor respiratorii

ppb, părți/milliard.

lung sunt necesare pentru reducerea poluării aerului, în special a particulelor diesel (care se presupune că vor crește odată cu utilizarea mai multor motoare diesel). Astfel de măsuri includ eficiența crescută a motorului, convertoarele catalitice, capcanele de particule diesel și utilizarea lor scăzută pentru autoturisme și camioane.

Lecturi suplimentare

Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicenter ESCAPE project. *Lancet* 2014; 383:785–795.
Editorial. Short-lived climate pollutants: a focus for hot air. *Lancet* 2015; 386: 1707.
Holgate ST. 'Every breath we take: the lifelong impact of air pollution' – a call for action. *Clin Med (Lond)* 2017; 17:8–12.

LEZIUNILE LA CĂLDURĂ

Temperatura centrală a corpului (T_{Centr}) este menținută în jur de 37°C de către centrul termoreglării din hipotalamus, care integrează informațiile de la senzorii de temperatură din piele cu temperaturile centrale ale receptorilor din creier și din pereții vaselor mari de sânge.

Căldura este produsă prin metabolismul celular și este disipată atât prin piele, prin vasodilatație și transpirație, cât și prin aerul expirat. Când temperatura mediului ambiant (T_{Amb}) este mai mare de 32,5°C, apare transpirația profuză. Persoanele în vârstă, a căror capacitate de a se adapta fiziologic la căldură este redusă datorită capacității termoreglatoare diminuate, și bolnavii cronici sunt mai vulnerabili. Creșterea temperaturii globale a determinat apariția valurilor de căldură și creșterea mortalității, în special la aceste grupuri populaționale.

Evaporarea transpirației este mecanismul principal pentru controlul TCentr, ca urmare a efortului fizic sau ca răspuns la o creștere a T_{Amb}.

Aclimatizarea la căldură a organismului uman se realizează în câteva săptămâni. Volumul de transpirație crește și conținutul de sare al transpirației scade. Evaporarea crescută a transpirației reduce T_{Centr}.

Crampele termice

Crampe musculare dureroase, de obicei la nivelul picioarelor, apar deseori la persoane cu o stare fizică bună atunci când fac efort fizic excesiv, în special într-un mediu foarte cald. Crampele se datorează probabil concentrației extracelulare de sodiu scăzute, cauzate de aportul excesiv de apă fără a suplimenta cu sare și pot fi prevenite prin creșterea aportului de sare de masa (NaCl). Răspund la administrarea combinată a sării și a apei, iar în faza acută la întindere și masaj muscular. T_{Centr} rămâne normală.

Epuizarea termică

La orice temperatură a mediului ambiant (în special T_{Amb} >25°C) asociată cu o umiditate ridicată, exercițiu intens, îmbrăcăminte care împiedică transpirația, cum ar fi costumul din neopren sau uniforma militară, pot provoca o creștere a T_{Centr} în mai puțin de 15 minute. Manifestările de slăbiciune/epuizare, crampele, amețelile și sincopa, cu T_{centr} mai mare de 37°C, definesc epuizarea termică. Creșterea T_{Centr} este mai periculoasă decât pierderea de apă și sodiu. Epuizarea termică poate progresa până la șoc termic, o urgență deosebit de gravă (vezi mai jos).

Tratament

Reducerea T_{Amb} dacă este posibil, și răcirea corpului pacientului cu comprese reci și ventilarea aerului. Administrarea de oxigen pe mască.

Alte cauze ale creșterii T_{centr}, cum ar fi malaria, ar trebui excluse și tratate corespunzător.

În primă instanță se face rehidratarea orală cu soluție salină (25 g de sare la 5 L de apă/zi) cu o reechilibrare adecvată hidro-electrolitică ulterioră. În epuizarea termică severă, este nevoie de administrarea de soluții intravenoase. Se va monitoriza sodiul seric și se va corecta pierderea secundară de potasiu.

Șocul termic

Șocul termic este o situație acută care pune în pericol viața, în care temperatura centrală (T_{Centr}) crește peste 41°C. Diagnosticul se bazează pe triada hipertermie, simptome neurologice și expunere la căldură sau activitate fizică intensă. Se manifestă cu dureri de cap, greață, vărsături și slăbiciune, progresând spre confuzie, convulsii, comă și deces. Tegumentele sunt foarte calde, iar transpirația este adesea absentă, dar fără a fi o regulă.

Șocul termic poate să apară la persoane aclimatizate chiar fără activitate fizică, în condiții de căldură intensă, umiditate crescută și lipsa curenților de aer. Transpirația poate fi limitată de căldură (înfundarea sau ruperea canalelor sudoripare, ceea ce duce la o erupție pruriginoasă, papulară, eritematoasă).

Activitatea fizică excesivă în îmbrăcăminte neadecvată, cum ar fi exercițiile fizice în costum din neopren sau material sintetic, poate duce la stres termic și în situația unui climat moderat. La aceasta mai pot contribui prezența diabetului, consumul de alcool și medicamente, cum ar fi antimuscarinicelele, diuretice și fenotiazinele. Șocul termic poate duce la scăderea debitului cardiac, acidoză lactică și coagulare intravasculară.

Profilaxie

Aclimatizarea, aportul optim de lichide, evitarea îmbrăcămintei necorespunzătoare și prudența sunt necesare.

Tratament

Obiectivul principal al tratamentului este de a reduce temperatura corpului sub 40,5°C cât mai curând posibil, mai puțin atunci când se pune problema resuscitării cardiopulmonare. Niciun agent farmacologic nu este eficient pentru scăderea temperaturii centrale în caz de hipertermie.

- Reducerea T_{Amb} dacă este posibil.
- Realizarea imersiunii în apă rece, dacă sunt disponibile facilități tehnice. În caz contrar, temperatura corpului se va scădea prin aplicare de comprese reci, pungi cu gheață sau prin ventilarea aerului.
- Administrare de oxigen pe mască.
- Mutarea pacientul într-o unitate medicală. Urmărirea în terapie intensivă: monitorizarea debitului cardiac și respirației; determinări de laborator (biochimie, coagulare și enzime musculare).
- Administrarea intravenosasă de lichide, astfel încât volumul intravascular să rămână normal.

Tratamentul prompt este esențial și poate fi curativ, chiar și când T_{Centr} este mai mare de 40,5°C. Morbiditatea și mortalitatea sunt direct legate de durata menținerii T_{Centr} crescute.

Complicatiile sunt hipovolemia, coagularea intravasculară, edemul cerebral, rabdomioliza și insuficiența renală și hepatică.

Lecturi suplimentare

Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med* 2019; 380:2449–2459.
Hajat S, O'Connor M, Kosatsky T. Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *Lancet* 2010; 375:856–863.

LEZIUNILE LA FRIG

Leziunile la frig pot fi subdivizate în hipotermie, ceea ce reprezintă o răcire a întregului corp, și în leziuni periferice la frig (**Cadranul 41.2**).

Hipotermia

Hipotermia poate surveni într-o multitudine de circumstanțe.

La domiciliu. Hipotermia poate surveni când temperatura ambientală scade sub 8°C, dacă există încălzire insuficientă a locuinței, îmbrăcăminte inadecvată și nutriție deficitară. Medicamentele deprimante ale sistemului nervos central, ca de exemplu hipnoticele, cât și alcoolul, hipotiroidia sau diferite intercurențe pot de asemenea contribui la apariţia ei. Hipotermia este observată, de regulă, la cei cu status socio-economic deficitar, la cei în vârstă sau tarați. Persoanele în vârstă au o capacitate redusă de a simți frigul și pot dispune de o cantitate redusă de grăsime izolatoare termic.

Nou-născuții și sugarii pot deveni rapid hipotermici din cauza unei suprafețe corporale relativ întinse raportat la grăsimea subcutanată.

În aer liber. Hipotermia reprezintă o cauză principală de deces în cazul cățărătorilor, schiorilor și exploratorilor polari, cât și în război. Principalii factori favorizanţi sunt condițiile umede, reci însoțite de vânt, extenuare fizică, răni și îmbrăcăminte neadecvată. Sugarii și copiii sunt o categorie la risc din cauza faptului că aceștia nu pot întreprinde acțiuni pentru a se încălzi singuri.

Imersia în apă rece. Hipotermia periculoasă poate surveni după imersia în apă cu temperatura de 15–20°C pentru o perioadă de 30 de minute până la o oră. În cazul apei cu temperatură sub 12°C, membrele devin amorțite și apare slăbiciunea musculară. Recuperarea apare treptat, pe parcursul a câtorva ore după salvare.

i Cadranul 41.2 Leziuni cauzate de frig

- *Hipothermia* – care, după temperatura internă, poate fi:
  - Ușoară: 32–35°C
  - Moderată: 28–32°C. Risc de aritmii și stop cardiac
  - Severă: <28°C. Frecvent letală
- *Leziunile periferice produse de frig* includ:
  - *Degerături:* leziuni locale ca urmare a înghețării țesutului
  - *Leziuni la rece:* fără înghețarea țesuturilor – afectare locală, de obicei la picioare, după expunerea prelungită la temperaturi scăzute ale mediului, între 0°C și 5°C, de obicei în condiții de umezeală

Caracteristici clinice

Hipotermia ușoară (Temperatura corporală centrală <32°C) generează tremor și disconfort intens, inițial. Cu toate acestea, persoana hipotermă, deși este alertă, s-ar putea să nu prezinte un comportament adecvat pentru reîncălzire: de exemplu, să se ghemuiască, să îmbrace haine suplimentare sau să facă exerciţiu fizic. Dacă temperatura corporală centrală scade sub 32°C, hipotermia conduce la status mental alterat – incluzând lipsa conștientizării expunerii la frig – somnolență și comă. Urmează decesul, de obicei prin apriția fibrilației ventriculare.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește direct, dacă există posibilitatea folosirii unui termometru pentru temperaturi mici. Dacă nu, se poate folosi eficient evaluarea clinică rapidă. O persoană care este rece la atingere – pe abdomen, regiunea inghinală și axilă – este *probabil* în hipotermie semnificativă.

Sechele

Frecvența pulsului și presiunea arterială sistemică scad. Debitul cardiac și debitul sangvin cerebral sunt scăzute în cazul hipotermiei și pot suferi scăderi suplimentare dacă se menține poziția ortostatică, dacă toracele este imobilizat de către un ham sau prin tracționare în timpul evacuării. De aceea dispozitivele de salvare cu care sunt dotate elicopterele sau bărcile sunt alcătuite din târgi și nu din hamuri.

Respirația devine superficială și încetinită. Survine rigiditatea musculară; reflexele osteo-tendinoase diminuă, apoi dispar. Pe parcursul instalării comei, reflexele pupilare și de trunchi cerebral se pierd; pupilele devin fixe și pot fi dilatate în hipotermia severă. Dezechilibrele metabolice pot varia, pot surveni alcaloza sau acidoza metabolică. Măsurătoarea P_aO_2 arterial poate să fie, în mod fals, normală.

Apare o deplasare a curbei de disociere a hemoglobinei către stânga (vezi pagina 206) din cauza reducerii temperaturii hemoglobinei. De aceea, dacă se analizează o probă de sânge arterial la 37°C, valoarea P_aO_2 va fi fals crescută. În spectrul de temperaturi 37–33°C, acest factor reprezintă în jur de 7% pentru fiecare grad Celsius. Multe dintre analizatoarele de gaze sangvine calculează de asemenea saturația arterială. Aceasta, de asemenea, va fi fals crescută. Când se realizează monitorizarea unui pacient utilizând un pulsoximetru, saturația arterială a oxigenului (S_aO^2) va fi, cu toate acestea, corectă, dar dacă se realizează conversia S_aO_2 prin calcul la P_aO_2, trebuie aplicată o corecție în jos – din cauza hipotermiei.

Bradicardia cu unde „J" (deasupra liniei izoelectrice la joncțiunea dintre complexul QRS și segmentul ST; **Fig. 41.1**) este patognomonică pentru hipotermie. Pot apărea prelungirea intervalelor PR și QT, cât și a complexului QRS. Disritmiile ventriculare (tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară) sau asistolia reprezintă cauze uzuale prin care se produce decesul.

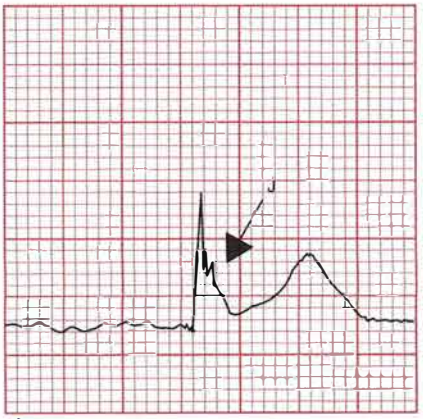


Fig. 41.1 Electrocardiogramă care ilustrează prezența undei J în hipotermie.

Tratament

- Mențineți pacientul în clinostatism sau cu capul ușor înclinat în jos.
- Reîncălziți treptat.
- Corectați anomaliile metabolice.
- Anticipați și tratați disritmiile cardiace.
- Verificați dacă există hipotiroidism (vezi pagina 611).

Dacă pacientul este treaz, cu o temperatură corporală centrală mai mare de 32°C, asezați-l într-o încăpere caldă, utilizați pătura termică și administrați lichide calde oral. În aer liber, adăugați îmbrăcăminte uscată, ghemuiți-vă împreună sau folosiți un sac de dormit încălzit. Reîncălzirea poate dura câteva ore. Evitați alcoolul; acesta contribuie la confuzie, crește în mod fals încrederea în sine, conduce la vasodilatație periferică și la pierderea suplimentară de căldură și poate precipita hipoglicemia.

Hipotermia severă

În cadrul hipotermiei severe (<28°C), persoanele pot avea aspect de decedat. Excludeți de fiecare dată hipotermia înainte de diagnosticarea morții cerebrale (vezi p. 236). Încălziți treptat, țintind către o încălzire cu 1°C pe oră a temperaturii centrale. Căldura ușoară, directă, de suprafață oferită de o pătură electrică poate fi de folos. Tratați patologiile asociate cu promptitudine, ca de exemplu sepsisul. Monitorizați funcțiile vitale. Corectați disritmiile. Verificați dacă au fost administrate medicamente sedative.

Administrați fluide calde intravenos, lent. Corectați anomaliile metabolice. Hipotiroidismul,dacă este prezent, ar trebui tratat cu liotironină. Există multiple metode de reîncălzire artificială: inhalarea de aer cald, umidificat, lavaj gastric sau peritoneal și hemodializă. Acestea sunt rar utilizate. Oxigenarea extracorporeală cu membrană (ECMO) este utilizată în centre specializate, cu creșterea ratei de supraviețuire. Hipotermia este frecvent letală dacă temperatura centrală scade sub 30°C. Supraviețuirea cu recuperare completă a fost observată, totuși, la temperaturi corporale centrale de <16°C.

Prevenția

Hipotermia în spațiile libere poate fi adesea prevenită prin gândire în avans și acțiune. Pentru cei vârstnici, îmbunătățirea încălzirii la domiciliu și izolația, încălzirea centrală în dormitoare și păturile electrice sunt de folos în perioadele geroase. Acestea pot fi costisitoare și unele persoane s-ar putea să nu și le permită, de aceea este necesară finanțare suplimentară.

Leziuni periferice asociate frigului

Degerătura

La nivelul pielii și în țesuturile superficiale se formează cristale de gheață atunci când temperatura țesutului ($T_{țes}$) scade până la -3°C; în general, temperatura ambientală T_{Amb} trebuie să fie sub -6°C. Vântul rece este în mod frecvent un factor favorizant. De obicei, degetele de la mâini și de la picioare, nasul și urechile sunt expuse degerăturilor.

Țesutul degerat este palid, cu o tentă gri și inițial are o textură densă la atingere. Ulterior, țesutul degerat devine dur, cu o consistență asemănătoare cărnii congelate. Degeraturile pot apărea cu ușurință atunci când se lucrează sau se fac exerciții fizice la temperaturi scăzute și se dezvoltă de obicei fără cunoștința pacientului. Mâinile sau picioarele care și-au pierdut sensibilitatea sunt expuse riscului de rănire la rece.

Tratament

Transportați pacientul, sau dacă acest lucru este imposibil, faceți-l să meargă, chiar și pe picioarele degerate, într-un loc de siguranță înainte de începerea încălzirii. Încălziți partea înghețată dacă este posibil prin imersare în apă caldă la 39–42°C. Evaluați hipotermia. Continuați încălzirea până când apare decongelarea evidentă; acest lucru poate fi dureros. Medicamentele vasodilatatoare nu au niciun rol în tratament. Băsicile se formează în câteva zile și, în funcție de adâncimea degerăturii, o coajă înnegrită – ***carapacea*** – se dezvoltă pe măsură ce băsicile regresează sau se sparg. Pansamente uscate, neaderente și precauțiile aseptice sunt esențiale, deși greu de realizat. Țesuturile degerate sunt inestetice și sunt expuse riscului de traumatisme și infecții. Recuperarea are loc pe parcursul a mai multor săptămâni și poate fi incompletă. Poate fi necesară intervenția chirurgicală, dar trebuie evitată în fazele incipiente.

Degerături ușoare

Acestea sunt mici leziuni inflamatorii purpurii asociate cu senzația de mâncărime, care apar pe degetele de la nivelul mâinilor și picioarelor. Ele apar în condiții de frig și umiditate. Sunt mai frecvente la femei și se vindecă în 7–14 zile. Prevenția se face prin păstrarea caldă a extremităților și purtarea de mănuși și încălțăminte caldă.

Leziuni asociate frigului, fără degerături

Leziunile la rece fără degerături (LRFD) sunt descrise în cazul deteriorării țesutului în urma expunerii prelungite, de obicei timp de câteva ore sau mai mult, la o T_{Amb} în jurul sau ușor peste îngheț. Aceste leziuni nu sunt asociate cu degerături. Șosetele și încălțările umede sunt cauza cea mai frecventă. Apare o vasoconstricție severă și pustule pe membrele inferioare, cu durere și edem la reîncălzire. Recuperarea se face de obicei peste câteva săptămâni. Poate exista o susceptibilitate târzie la frig. LRFD este o cauză proeminentă a morbidității în cazul armatelor care acționează la temperaturi scăzute.

Prevenirea degerăturilor și a LRFD se bazează în mare parte pe educație și bunul simț: evitați picioarele umede și încălțările umede. Purtați întotdeauna șosete de rezervă, mănuși și protecție pentru cap.

Lecturi suplimentare

Morrison G. Management of acute hypothermia. *Medicine* 2017; 45 (3):135–138.
Resuscitation Council (UK). Resuscitation in special circumstances. In: *Advanced Life Support*, 7th edn. London: Resuscitation Council UK 2016; 145–148.
Sheridan RL, Goldstein MA, Stoddard FJ Jr et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 41-2009. A 16-year-old boy with hypothermia and frostbite. *N Engl J Med* 2009; 361:2654–2662.
Wira CR, Becker JU, Martin G et al. Anti-arrhythmic and vasopressor medications for the treatment of ventricular fibrillation in severe hypothermia: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2008; 78:21–29.

ALTITUDINEA ÎNALTĂ

Presiunea parțială a oxigenului atmosferic – și, prin urmare, oxigenul alveolar și arterial – scade într-o relație aproape liniară pe măsură ce presiunea barometrică scade odată cu creșterea altitudinii (**Fig. 41.2**).

Aeronavele comerciale sunt presurizate la aproximativ 2.400 m (scăzând saturația de oxigen cu 3–4%). Această reducere banală nu este sesizată de persoanele sănătoase.

Pe pământ, la sub 3.000 m altitudine există puține efecte clinice. Hipoxia rezultată provoacă senzație de sufocare numai la cei cu boală cardiorespiratorie severă. Peste 3.000–3.500 m, hipoxia provoacă un spectru de sindroame înrudite, în special alpiniștilor, turiștilor, schiorilor (**Cadranul 41.3**), în special atunci când aceștia fac efort. Aceste afecțiuni apar în mare parte în timpul aclimatizării, proces care durează câteva săptămâni; odată finalizat, acest lucru poate permite oamenilor să trăiască – permanent, dacă este necesar – până la aproximativ 5.600 m altitudine. La înălțimi mai mari, deși oamenii pot supraviețui zile sau săptămâni, deteriorarea datorată hipoxiei cronice este inevitabilă.

Cea mai înaltă cale ferată din lume circulă spre Lhasa în Tibet, atingând altitudini de peste 5.000 m. Oxigenul de urgență este furnizat în vagoane. Drumurile la altitudini similare din Asia Centrală sunt utilizate pe scară largă, dar din moment ce pasagerii rutieri nu depun efort fizic intens, apariția unor probleme sau boli grave legate de altitudine este neobișnuită. Urcarea pe cele mai înalte culmi ale lumii este posibilă fără oxigen suplimentar, deși este adesea folosită pe vârfuri de peste 7.500 m. Pe vârful Muntelui Everest (8.848 m), presiunea barometrică este de 34 kPa (253 mmHg). Un alpinist aclimatizat are un PO2 alveolar de 4,0–4,7 kPa (30–35 mmHg) – în apropierea limitei fiziologice absolute a omului. În 2007, probele de sânge arterial de la medici aclimatizați pe Everest la o altitudine de 8.400 m, ce respiră aer normal, au arătat o presiune arterială medie a oxigenului PO_2 de 24,6 mmHg (3,3 kPa).

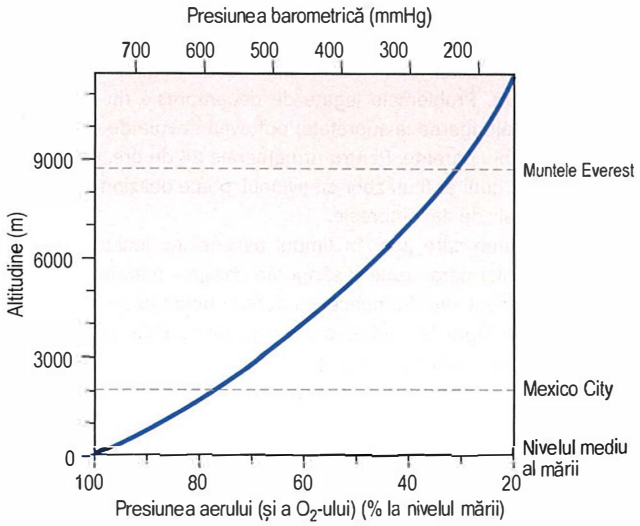


Fig. 41.2 Scăderea oxigenului și a presiunii barometrice odată cu creșterea altitudinii.

Cadranul 41.3 Condiții cauzate de hipoxia susținută

Condiție	Incidența (%)	Altitudinea obișnuită (m)
Boala acută de munte	70	3500–4000
Edem pulmonar acut	2	4000
Edem cerebral acut	1	4500
Hemoragii retiniene	50	5000
Deteriorare	100	≥6000
Boală cronică de munte	Rară	3500–4000

Boală acută de munte

Boala acută de munte (BAM) descrie stări de rău, greață, dureri de cap și oboseală care afectează majoritatea oamenilor timp de câteva zile, la peste 3.500 m. După sosirea la această altitudine, există de obicei un interval latent de 6–36 ore înainte de începerea simptomelor. Tratamentul este odihna, cu analgezice dacă este necesar. Recuperarea este de obicei spontană în câteva zile.

Tratamentul profilactic cu acetazolamidă, un inhibitor de anhidrază carbonică și stimulent respirator, are o anumită influență în prevenirea BAM. Aclimatizarea – respectiv urcarea treptată – oferă o profilaxie mai bună și mai naturală.

Rar se dezvoltă sechele mai grave – edem pulmonar de înaltă altitudine și edem cerebral de mare altitudine.

Edem pulmonar de mare altitudine

Factorii predispozanți includ tinerețea, rapiditatea ascensiunii, efortul fizic intens și BAM severă. Dificultăți de respirație ocazional instalate cu spută pătată de sânge, indică apariția edemului. Dacă nu este tratat rapid, duce la insuficiență cardiorespiratorie și moarte. Formele mai ușoare sunt comune. Dificultățile de respirație în repaus ar trebui să ridice suspiciunea de edem pulmonar.

Edem cerebral de mare altitudine

Edemul cerebral este rezultatul unei creșteri bruște a fluxului de sânge cerebral care apare chiar la altitudini modeste de 3.500–4.000 m. Este neobișnuit sub 4.500 m și apare de obicei în primele 2 săptămâni, în timpul aclimatizării. Edemul cerebral se poate dezvolta brusc și la alpiniștii bine aclimatizați la peste 7.000 m. Cefaleea este urmată de somnolență, ataxie și papilloedem, cu comă și moarte dacă edemul creierului progresează.

Tratament

Oricare formă de BAM cu excepția celor ușoare necesită tratament urgent. Oxigenul trebuie administrat cu mască, dacă este disponibil, iar coborârea ar trebui să aibă loc cât mai repede posibil. Nifedipina reduce hipertensiunea pulmonară și este utilizată în edemul pulmonar. Dexametazona este eficientă în reducerea edemului cerebral. Pungile de presiune portabile umflate de o pompă de picior sunt utilizate pe scară largă; pacientul este închis în pungă.

Hemoragiile retiniene

Hemoragiile în flacără din stratul de fibre nervoase ale retinei sunt frecvente la peste 5.000 m și de obicei, fără simptome. Rareori, o hemoragie va acoperi macula, provocând pierderea nedureroasă a vederii centrale. Recuperarea este des întâlnită.

Deteriorarea

Șederea prelungită la înălțimi între 6.000 m și 7.000 m duce după câteva săptămâni la pierdere în greutate, anorexie și lipsă de energie. La peste 7.500 m, efectele deteriorării devin evidente după câteva zile, deși supraviețuirea este posibilă timp de o săptămână sau mai mult, la altitudini de aproape 800 m, fără oxigen suplimentar.

Boala cronică de munte

Boala cronică de munte apare la rezidenții de lungă durată la altitudini mari, de obicei după câteva decenii, și se observă în Anzi și în Asia Centrală.

În aceste cazuri se dezvoltă cefalee, policitemie, lipsa de energie, cianoză, malformația degetelor, congestia obrajilor și a lobilor urechii, precum și mărirea ventriculului drept al inimii. Boala cronică de munte are o progresie treptată.

Boala coronariană și hipertensiunea arterială sunt rar întâlnite la populațiile native aflate la mare altitudine.

Lecturi suplimentare

Grocott MP, Martin DS, Levett DZ et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 2009; 360:140–149.
Imray CH, Grocott MP, Wilson MH et al. Extreme, expedition and wilderness medicine. *Lancet* 2015; 386:2520–2525.
Wilson MH, Habig K, Wright C et al. Pre-hospital emergency medicine. *Lancet* 2015; 386:2526–2534.
http://www.thebmc.co.uk. *Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA) Mountain Medicine Data Centre leaflets, available from British Mountaineering Council, 177–179 Burton Road, Manchester M20 2BB, UK.*
http://www.wms.org. *Wilderness Medical Society Information, PO Box 2463, Indianapolis, Indiana 462206, USA.*

SCUFUNDĂRILE

Scufundarea liberă prin ţinerea respiraţiei este posibilă până la aproximativ 5 m, sau prin practică, la adâncimi mai mari. Aerul poate fi furnizat scafandrilor prin diferite metode.

Un ***snorkel*** oferă aer la o adâncime de aproximativ 0,5 m; efortul de inspirație este factorul limitator. La adâncimi mai mari de 0,5 m, respectiv printr-un tub de snorkel mai lung, ventilația forțată a presiunii negative poate provoca leziuni capilare pulmonare cu edem alveolar hemoragic.

Scufundătorii – scafandrii sportivi de agrement care coboară până la 30 m – transportă aer comprimat îmbuteliat sau un amestec azot-oxigen.

Scufundătorii profesionişti care lucrează la adâncimi mari respiră amestecuri de heliu-oxigen sau azot-oxigen, eliberate printr-un furtun de la suprafață.

Presiunile ambientale la diferite adâncimi sunt prezentate în **Cadranul 41.4**.

Cadranul 41.4 Adâncime și presiune

Adâncimea apei (m)	Presiunea	
	Atmosfere	mmHg
0	1	760
10	2	1520
50	6	4560
90	10	7600

Probleme în timpul coborârii

Barotrauma (presiunea) urechii medii este frecventă și se datorează incapacității de a uniformiza presiunea în interiorul urechii medii: cauza obișnuită o constituie blocajul trompei lui Eustachio. Durerea și pierderea auzului survin uneori însoțite de spargerea membranei timpanului și de vertij acut.

Presiunea sinusurilor reprezintă o durere locală intensă datorată blocării ostiumului sinusurilor nazale și paranazale.

Soluția constă în menținerea nărilor închise și înghițire, sau în manevre similare, precum și utilizarea de decongestionante. Este de evitat scufundarea cu o infecție respiratorie sau sinusală.

Narcoza de oxigen

Oxigenul pur nu este utilizat pentru scufundări din cauza toxicității acestuia. Atelectazia pulmonară, afectarea celulelor endoteliale și edemul pulmonar apar atunci când presiunea oxigenului alveolar depășește 1,5 atmosfere, la adâncimi de aproximativ 5 m. La aproximativ 10 m apare afectarea sistemului nervos central (SNC): anxietate, ameţeli și transpirație, care sunt urmate de contracții musculare și convulsii generalizate.

Narcoza de azot

Când aerul comprimat este respirat la adâncimi sub 30 m, efectele narcotice ale azotului încep să afecteze funcția creierului. Incapacitatea de a mai lua decizii devine periculoasă; acest lucru se întâmplă și în cazul amestecurilor de azot-oxigen în scufundările recreaţionale. Narcoza de azot este evitată prin înlocuirea aerului cu amestecuri de heliu-oxigen, ceea ce permite coborârea la 700 m. La aceste adâncimi extreme, efectul direct al presiunii asupra neuronilor poate provoca tremor, hemipareză și tulburări cognitive.

Probleme care apar în timpul si după ascensiune

Scufundătorii liberi care își țin respirația deseori hiperventilează deliberat înainte de a plonja în apă. În acest fel îndepărtează CO2, reducând stimularea de a inspira. În timpul reținerii respirației care urmează, P_aCO_2 crește și P_aO_2 scade. La ridicarea la suprafață, decompresia scade P_aO_2 și mai mult. Aceasta poate duce la sincopă, cunoscută ca ***pierderea conștienței în apă puțin adâncă (shallow water blackout)***. Deoarece pierderea cunoștinței poate avea loc în apă, acest fenomen poate fi fatal.

Boala de decompresie

Boala de decompresie (benduri) este cauzată de eliberarea de bule de azot sau heliu și apare după o urcare prea rapidă la suprafață. Tabelele de decompresie indică durata pentru o întoarcere în siguranță de la o adâncime dată la suprafață. În general, nu este necesară decompresia pentru scufundări la o adâncime mai mică de 30 m; la 30–60 m decompresia este necesară.

Simptomele bolii de decompresie pot fi ușoare (***tipul 1, benduri non-neurologice***) cu iritații cutanate și marmorare și/sau dureri articulare. ***Tipul 2, bendurile neurologice***, sunt mai serioase și implică dezvoltarea de orbire corticală, hemipareză, afectări senzoriale sau leziuni cardiace.

Dacă bulele de gaz se formează în vasele pulmonare, scafandrii simt discomfort retrosternal, dispnee și tuse, cunoscute ca ***sufocări (the chokes)***. Acestea apar într-un interval de minute sau ore de la o scufundare. Problemele legate de decompresie nu apar doar imediat după ajungerea la suprafață; pot avea nevoie de câteva ore pentru a deveni aparente. Pentru următoarele 24 de ore, o ascensiune ulterioară, cum ar fi un zbor cu avionul, poate ocazional provoca simptomele bolii de decompresie.

Alte probleme care apar în timpul ascensiunii includ dureri la nivelul sinusurilor paranazale și sângerări nazale – minore din punct de vedere medical, dar dramatice, cu dureri chinuitoare și cu masca plină de sânge. Durelile de dinți pot fi cauzate de bule de gaz într-o cavitate dentară, cum este caria.

Tratament

Toate formele bolii de decompresie, cu excepția celor mai blânde forme cum este marmorarea cutanată singură, necesită recompresie într-o cameră presurizată, urmând reguli stricte. Recuperarea este obișnuită. O problemă pe termen lung o reprezintă necroza aseptică a șoldului datorată bulelor de azot care cauzează infarct. Afectarea neurologică focală poate persista, dar plângerile legate de oboseală și putere slabă de concentrare reprezintă subiectele litigiilor care urmează de obicei accidentelor de scufundare. Determinările obiective bazate pe dovezi sunt esențiale.

Ruptura de plămân, pneumotoraxul și emfizemul chirurgical

Aceste urgențe apar când scafandrii își țin respirația în timpul unor ascensiuni de urgență după ce proviziile de gaz respirator s-au epuizat. Sunt prezente dispnee, tuse și hemoptizie. Pneumotoraxul și emfizemul chirurgical sunt rezolvate cu oxigen 100%. Embolismul cu aer poate și el să se producă și este tratat prin recompresie.

Lecturi suplimentare

Brubakk A, Neuman TS. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of Diving*, 5th edn. London: WB Saunders; 2002.
Edmonds C, Thomas B, McKewzie B et al. *Diving Medicine for Scuba Divers*, 4th edn; 2012; Manly, Australia: Carl Edmonds.
Lynch JH, Bove AA. Diving medicine: a review of current evidence. *J Am Board Fam Med* 2009; 22:399–407.
http://www.diversalertnetwork.org/. *Divers Alert Network (DAN).*

ÎNECUL

Înecul este definit ca un proces care duce la insuficiență respiratorie primară datorită submersiei sau imersiei într-un mediu lichid. Termeni ca „aproape-înec" sau „înecul umed" nu ar trebui folosiți.

Înecul este o cauză uzuală de moarte accidentală în întreaga lume. În Regatul Unit, aproximativ 40% dintre înecuri au loc la copii cu vârsta mai mică de 5 ani. Înecul poate fi și urmarea unor convulsii sau a infarctului miocardic. Epuizarea, alcoolul, drogurile și hipotermia contribuie la morțile prin submersie.

Aspirarea de apă dulce sau de mare distruge surfactantul pulmonar, ducând la colaps alveolar, desincronizare între ventilație/perfuzie și hipoxie. Aspirarea apei de mare hipertonice (5% NaCl) atrage fluid adițional în alveole accentuând și mai mult desincronizarea ventilație/perfuzie. În practică, există o diferență redusă între aspirarea de apă de mare sau apă dulce. În ambele cazuri, hipoxia severă se instalează rapid. Acidoza metabolică severă se dezvoltă la majoritatea celor care supraviețuiesc.

Tratament și prognostic

Curățarea căilor respiratorii și ventilația sunt cerințele majore pentru persoanele care au fost sub apă, iar martorii ar trebui să înceapă resuscitarea imediat ce persoana este pe uscat. Respirațiile artificiale și compresiile toracice sunt mai importante decât inițierea resuscitării

cardiopulmonare standard așa cum este folosită în stopul cardiac (vezi p. 1045). Pacienții au supraviețuit până la 30 de minute sub apă fără să sufere afectări cerebrale – și uneori pentru perioade mai lungi dacă $T_{Apă}$ este aproape de 10°C. Supraviețuirea este probabil în legătură cu rolul protectiv al ***reflexului de scufundare***: scufundarea duce la bradicardie și vasoconstricție. Consumul de oxigen este scăzut și datorită hipotermiei.

Resuscitarea trebuie încercată întotdeauna, chiar și în absența pulsului și atunci când pupilele sunt fixe și dilatate. Frecvent pacienții se recuperează dramatic. Toți supraviețuitorii trebuie internați în spital pentru o monitorizare intensivă, deoarece sindromul de insuficiență respiratorie acută se poate dezvolta în cele 48 de ore care urmează.

Recuperarea este frecvent completă dacă conștiența revine în câteva minute de la începerea resuscitării, dar nu are un prognostic bun dacă pacientul rămâne în stare de stupoare sau comă după 30 de minute.

Prevenția

Toți oamenii ar trebui să poată înota, în special copiii mici. Orice apă poate fi periculoasă, iar înotul ar trebui practicat doar în zone supravegheate.

Lecturi suplimentare

Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ et al. Drowning. *N Engl J Med* 2012; 366:2102–2110.
Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122:S829.

RADIAȚIILE IONIZANTE

Radiațiile ionizante pot fi penetrante (radiațiile X, radiațiile γ sau neutronii) sau ne-penetrante (particulele α sau β). Radiațiile penetrante afectează pielea și țesuturile situate mai profund, pe când cele ne-penetrante afectează doar pielea. Toate efectele radiațiilor depind de tipul de radiație, de distribuția dozei și de rata dozei.

Dozajul este măsurat în ***jouli pe kilogram*** (J/kg): 1 J/kg = 1 gray (1 Gy) = 100 rads.

Radioactivitatea se măsoară în ***becquerels*** (Bq); 1 Bq este definit ca activitatea unei cantități de material radioactiv în care un nucleu se descompune pe secundă: 3,7 × 1010 Bq = 1 currie (Ci), unitatea de măsură mai veche, care nu face parte din SI.

Radiațiile sunt diferite în ceea ce privește densitatea ionizării pe care o cauzează. Prin urmare se folosește o unitate doză – echivalentă numită ***sievert*** (Sv). Aceasta este doza absorbită, ținând cont și de efectul dăunător al radiațiilor. Radiația anuală de fond este de aproximativ 2,5 mSv. O radiografie a toracelui furnizează 0,02 mSv și un CT al abdomenului/pelvisului în jur de 10 mSv (**Cadranul 6.5**).

Un risc cumulativ de a dezvolta cancer după expuneri repetate prin procedee imagistice a fost stabilit și expunerile la radiații X ar trebui reduse pe cât posibil.

O expunere excesivă la radiații ionizante urmează accidentelor industriale, din centrale nucleare și spitale dar și în urma exploziilor nucleare deliberat proiectate pentru a elimina populații – și în mod excepțional, prin intoxicare, de exemplu cu poloniu.

Boala de iradiere acută ușoară

Greața, voma și discomfortul general urmează expunerii la doze de aproximativ 1 Gy. În câteva zile apare limfopenia, urmată 2–3 săptămâni mai târziu de o prăbușire a tuturor celulelor albe și plachetelor.

Boala de iradiere acută

Multe sisteme sunt afectate; măsura acestei afectări depinde de doza de radiații (Cadranul **41.5**).

Cadranul 41.5 Efectele sistemice ale radiațiilor

Efecte acute
- Sindrom hematopoietic
- Sindrom gastrointestinal
- Sindromul sistemului nervos central (SNC)
- Dermatita cauzată de radiații

Efecte tardive
- Infertilitate
- Teratogeneză
- Cataractă
- Neoplazie:
  - Leucemie mieloidă acută
  - Tiroidiană
  - De glande salivare
  - Cutanată
  - Altele

Sindromul hematopoietic

Absorbția a 2–10 Gy este urmată de episoade de vomă tranzitorii la unii indivizi, apoi de o perioadă de îmbunătățire. Limfocitele sunt în special sensibile la afectarea prin radiație; limfopenia severă se dezvoltă în câteva zile. O scădere a granulocitelor și plachetelor sanguine urmează 2–3 săptămâni mai târziu, deoarece nu se formează celule noi în măduvă. Trombocitopenia evoluează cu sângerări și frecvente infecții copleșitoare; mortalitatea este ridicată.

Sindromul gastrointestinal

Dozele mai mari de 6 Gy cauzează vomă severă la câteva ore după expunere. Aceasta se oprește apoi, doar pentru a reapărea 4 zile mai târziu, acompaniată de diaree. Vilozitățile care tapetează intestinul devin denudate. Urmează diareea hemoragică refractară la tratament, cu deshidratare, infecții secundare și uneori moarte.

Sindromul SNC

Expunerile la mai mult de 30 Gy sunt urmate în scurt timp de greață, vomă, dezorientare și comă. Moartea datorată edemului cerebral poate urma, de obicei în 36 de ore.

Dermatita cauzată de radiații

După expunere la radiații apar eritemul cutanat, purpura, veziculele și infecțiile secundare. Pierderea totală a pilozității corporale este un semn de prognostic rezervat și apare de obicei după o expunere la mai mult de 5 Gy.

Efecte tardive ale expunerii la radiații

Supraviețuitorii bombardamentelor nucleare de la Hiroshima și Nagasaki din 1945 au furnizat informații despre efectele radiațiilor pe termen lung. S-a observat o creștere a riscului de leucemie mieloidă acută, cancer, de piele, tiroidă, glande salivare. Infertilitatea, teratogeneza și cataracta sunt sechele care se manifestă mai târziu, la ani de zile după expunere.

Accidente majore la centrale atomoelectrice

Până acum au avut loc două accidente nucleare grave: primul în 1986 la Cernobâl, în Ucraina (care la momentul respectiv făcea parte din Uniunea Sovietică) și al doilea în 2011 la Fukushima, în Japonia.

La Cernobâl, 30 de persoane au decedat în primele 3 luni ca urmare a efectelor radiațiilor și a altor factori. Majoritatea oamenilor din regiunea respectivă au fost expuși la diferite doze de radiații ale căror efecte pe termen lung apar chiar și în prezent, inclusiv o frecvență ridicată a cazurilor de cancer, mai ales al cancerului de tiroidă. Totuși, efectele pe termen lung asupra mortalității sunt considerate a fi enorm de mari comparativ cu estimările originale și vor continua să crească.

În cazul dezastrului de la Fukushima, apărut în urma unui cutremur care a dat naștere unor valuri tsunami de-a lungul coastelor japoneze, cantitatea de radiații a fost de aproximativ 10–30% din cantitatea emisă în cazul accidentului de la Cernobâl. Nu au existat decese imediate cauzate de radiații și se preconizează că efectele pe termen lung ale acestora vor fi reduse.

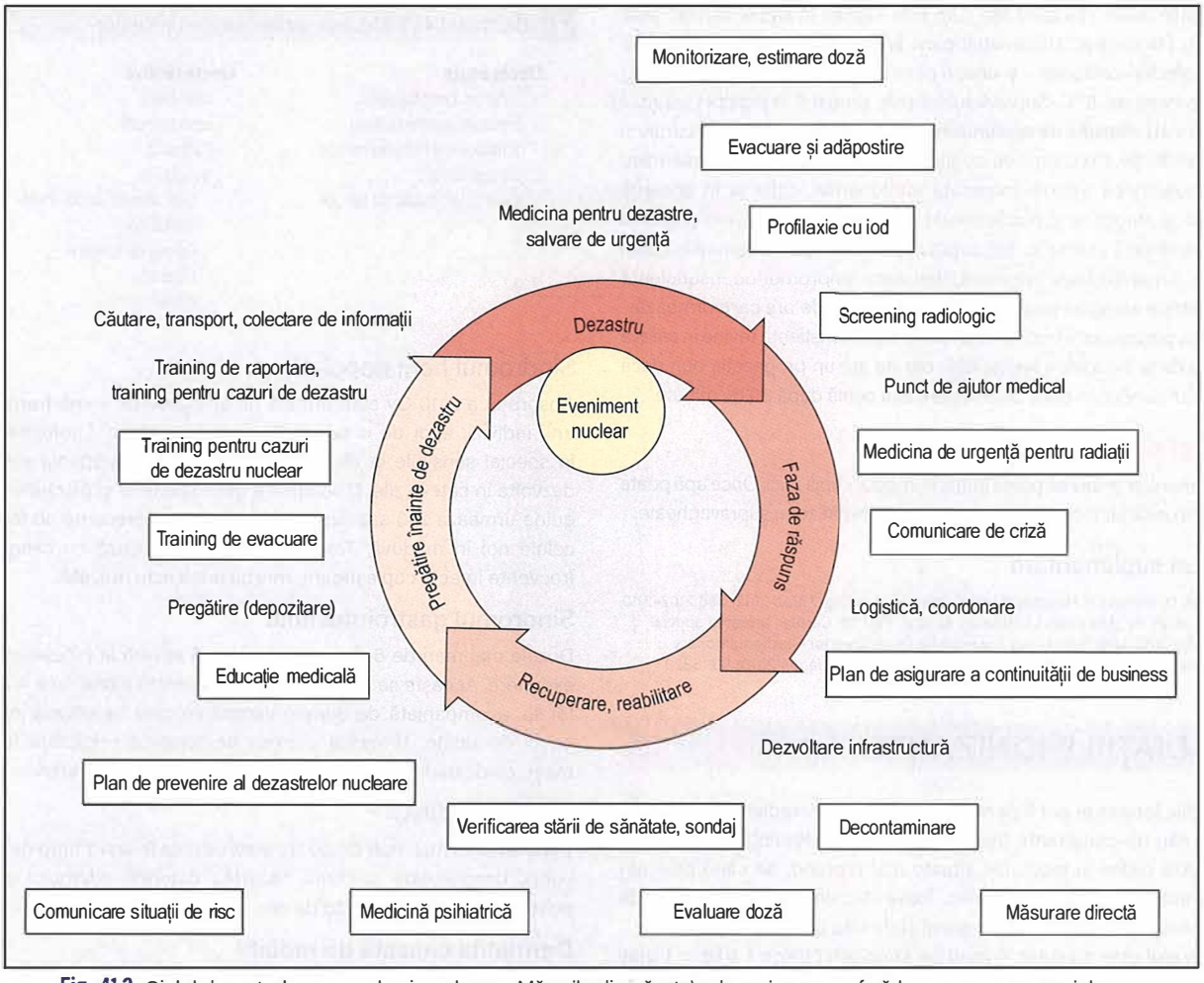


Fig. 41.3 Ciclul dezastrelor generale și nucleare. Măsurile din căsuțele de mai sus se referă la un program special conceput pentru cazurile de dezastre nucleare. Măsurile care nu se află în căsuțe se aplică în cazul oricărui dezastru de proporții mari. (*După Ohtsuru A, Tanigawa K, Kumagai A et al. Dezastrele nucleare și sănătatea: lecții învățate, provocări și propuneri. Lancet 2015: 386 489-499, reproducere cu acordul corespuzător*).

Problemele majore cauzate de ambele tipuri de dezastre sunt legate de efectele psihologice și sociale, ca urmare a evacuării și strămutării persoanelor din casele lor pe durata mai multor ani, în urma acestui tip de accidente, precum și preocuparea generală legată de efectele radiației asupra acestora din urmă și asupra copiilor lor.

Fig. 41.3 ilustrează măsurile necesare în caz de dezastru nuclear.

Radiația terapeutică

Sechelele radiației terapeutice – efectele timpurii, timpurii-întârziate și întârziate ale radiațiilor – sunt prezentate în p. 116. Se folosesc tehnici de focusare pentru direcționarea radiației către zona care trebuie tratată, astfel încât părțile sensibile la radiații, cum ar fi ovarele, să poată fi protejate prin ecranare.

Tratament

Starea acută de rău cauzată de radiații reprezintă o urgență. Absorbția dozei inițiale de radiații poate fi redusă prin înlăturarea hainelor contaminate.

Tratamentul cuprinde un spectru larg de activități de suport: prevenirea și tratamentul infecțiilor, hemoragiilor și pierderilor de fluide. Uneori se recoltează elemente sanguine.

Ingestia accidentală sau expunerea la radioizotopi cu acțiune asupra oaselor (ex. ^{90}stronțiu sau ^{137}cesiu) se tratează cu agenți chelatori cum ar fi EDTA sau doze masive de calciu administrate oral. Contaminarea cu iod radioactiv trebuie tratată imediat cu iodură de potasiu pentru a bloca absorbția iodului radioactiv de către glanda tiroidă.

Lecturi suplimentare

Christodouleas JP, Forrest RD, Ainsley CG et al. Short-term and long-term health risks of nuclear-power-plant accidents. *N Engl J Med* 2011; 364:2334–2341.
Clancey G, Chhem R. Hiroshima, Nagasaki and Fukushima. *Lancet* 2015; 386:405–406.
Ohtsuru A, Tanigawa K et al. A nuclear shadow from Hiroshima and Nagasaki to Fukushima. *Lancet* 2015; 386:403.

ȘOCUL ELECTRIC

Șocul electric poate produce:

- ***Durere și sechele psihologice.*** Șocul electric domestic obișnuit este în mod tipic dureros, dar rareori fatal sau urmat de sechele severe. Cu toate acestea, este o experiență neplacută și foarte înfricoșătoare. Poate surveni un episod scurt, instantaneu de scuturare care nu este o convulsie epileptică. De obicei nu există leziuni neurologice, cardiace sau cutanate de durată.
- ***Efecte mai severe.*** Acestea sunt deosebit de rare în urma accidentelor casnice sau industriale, însă acuzele/plângerile supraviețuitorilor accidentelor industriale sunt frecvente.

- ***Leziuni cardiace, neurologice și musculare.*** Fibrilația ventriculară, contractura musculară și afectarea spinală medulară pot surveni în urma unui șoc major.
- ***Arsuri electrice.*** Acestea sunt de obicei limitate la piele. De asemenea, pot surveni necroza musculară și afectarea medulară spinală.
- ***Electrocutarea.*** Aceasta presupune decesul în urma fibrilației ventriculare, fie accidental fie deliberat, ca metodă de execuție. În SUA, la execuții, se aplică un voltaj inițial de peste 2.000 volți pentru aproximativ 15 secunde pe scaunul electric, determinând pierderea cunoștinței și fibrilație ventriculară, înainte de reducerea voltajului. Temperatura internă corporală în cursul procesului de execuție poate depăși uneori 50°C, determinând leziuni severe ale organelor interne.

DESCĂRCAREA ELECTRICĂ

Aceasta descrie fulgerul de la nor la sol în cursul furtunilor. Țesuturile umane sunt afectate direct de curentul DC de voltaj înalt de peste 10 milioane de volți care durează doar câteva milisecunde. Rezultatul este oprirea inimii în asistolă.

Se observă arsuri cu aspect arborescent pe piele. Hainele victimei explodează (sunt pulverizate) de pe piele și persoana este fără puls, nu respiră și survine coma. Unica șansă de supraviețuire în acest stadiu este resuscitarea cardiopulmonară aplicată de martori. Mortalitatea este ridicată și cei care supraviețuiesc rămân cu diferite grade de leziuni ale SNC.

Lecturi suplimentare

Davis C, Engeln A, Johnson E et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of lightning injuries. *Wilderness Environ Med* 2012; 23:260.

INHALAREA DE FUM

Fumul conține gaze toxice și/sau iritante și particule de carbon, acoperite cu acizi organici, aldehide și materiale sintetice. Monoxidul de carbon, dioxidul de sulf, acizii sulfuric și clorhidric și alte toxine pot fi, de asemenea, prezenți. Clorura de polivinil cu toxicitate ridicată nu se mai folosește la producerea bunurilor casnice. Poluarea aerului este discutată la p. 1487.

La inhalarea de fum, pacienții devin imediat apneici și tahipneici. Sufocarea și stridorul pot necesita intubarea. Edemul pulmonar și hipoxia pot fi fatale.

Respirația printr-un prosop sau alt material textil ud este cel mai bun tratament de urgență. Scoateți victima din mediul cu fum cât de rapid posibil. Administrați oxigen și organizați suport ATI.

Prevenție. Alarme de fum, verificate cu regularitate, trebuie instalate în fiecare domiciliu.

Lecturi suplimentare

Sheridan RL. Fire related inhalation injury. *N Engl J Med* 2016; 375:464–469.

Index

Notă: Numerele de pagini urmate de „f" indică figuri „t" indică tabele şi „c" indică cadrane

α1 – Antitripsină, 1269
α1 – Antitripsină, 1270
  deficit, 1302
α-fetoproteina (AFP), 106c, 134c, 1269
β2-agonişti cu acţiune scurtă (SABA), 953
β2-agonişti, 953
  cu acţiune scurtă (BADSA), 953
  reacţii adverse, astm, 951
β-blocante
  supradozaj, 263c, 270
  tulburări de anxietate, 787
γ-Glutamyl transpeptidază, 1318
17 α-hidroxiprogesteron, în SOP, 630
25-hidroxivitamina D serică, 476, 647
  pentru osteoporoză, 481
  pentru rahitism şi osteomalacie, 484
3,4-metilendioxi-metamfetamina (MDMA), 92
5-Fluorouracil, 1311b
5Ms a medicinii geriatrice, 297, 289c
68gallium DOTATATE PET/CT, 1325

A

AACG: vezi glaucomul cu unghi închis acut
Aanticorpi anti-Jo-, 416, 457c
Abacavir, 1436c
Abatacept, 446c
  pentru artrita reumatoidă, 447
Abces amebic, 1306
Abces anorectal, 1214
Abces cerebral, 873, 873f
  asociat cu HIV, 872
Abces epidural spinal, 874
Abces hepatic, 1305-1306
Abces piogen, 1305-1306, 1306f
  cancer, 116b
Abces subfrenic, 1223
  ginaecolog, 1222
Abcese epidurale intracraniene, 874
  medical, 1220, 1221c
Abcese pulmonare, microorganisme patogene, 967c
Abcese viscerale în glomerulonefrita cu endocardită infecţioasă, 1361
Abcesul peri-amigdalian, 911
Abciximab, 1087c
  abdomen, 1220
Abdomen acut, 1220–1223
  examinare vaginală şi rectală, 1220
  apendicită, 1221
  cauze, 1221b
  cauze, 1221b
  cauze, 1221b
  cauze, 1221b
  diagnostic, 1220–1223
  durerea în, 1220, 1220c
  examen obiectiv,1220
  examen obiectiv,1221
  examen obiectiv,1222
  investigaţii, 1220–1221, 1221f
  istoric, 1220
  ostrucţie intestinală, 1222,1222b
  peritonită, 1222
  pseudo-obstrucţie colonică, 1223
  vărsătura, 1220
Abetalipoproteinemia, 1196
Abilităţi funcţionale, CGA, 303c
Ablaţia cu cateter, 1067–1068
  pentru flutter atrial, 1063
  amoebic, 1306
Ablaţia endometrială, 1472
  piogenic, 1305–1306
Ablaţia prin radiofrecvenţă (RFA), 1167
Abord transcranial, pentru tumori pituitare, 594c
Abordare multidisciplinară, în EGE, 304, 304c
Abreacţia, 774
Abscesul
  anorectal, 1214
  cerebral, 873, 873f
  hepatic, 1305–1306
  hepatic, 1305–1307
  hepatic, 1305–1308
  intracranial epidural, 874
  peritonsilar, 911
  pulmonar, 967c
  spinal epidural, 874
  subfrenic, 1223
Absenţa unui cromozom, 25
Absenţele (petit mal), convulsii, 853
Absorbţia fierului non-heminic, 330
Absorbţia, 253–255
Absorbţia, 253–256
  în boala renală, 1380–1381
Absorbţie sistemică a terapiilor topice, 656
Abuzul
  la vârstnici, 313–314,314c
  sexual, 788
Abuzul / dependenţa de alcool,efectele fizice ale miopatiei, 894
Abuzul / dependenţa de alcool,efectele fizice ale miopatiei, 895
  neuropatie, 890, 890b
Abuzul / dependenţa de alcool,efectele fizice ale miopatiei, 896
  deficit de vitamina B1, 1240
Abuzul domestic, 1473–1474, 1473f
Abuzul sexual, consecinţele adulţilor, 788
  tratamentul, 788
Abuzul şi dependenţa de alcool, 790–792
  etiologia, 791
  boală psihiatrică, 791
  cursul, 791
  diagnostic, 790, 790c
  efecte fizice, delirium tremens, 791
  epidemiologie, 790–792
  exces, 791
  factori de mediu, 791
  factori neurobiologici, 791
  ghiduri, 790
  markeri diagnostici, 790
  medicamente pentru prevenire, 792
  prognosticul, 792
  simptome, 791c
  tratament, 791–792
Abuzul şi dependenţa de droguri, 792–793, 792c
Acamprosat, 792
Acanthosis nigricans, 679–680, 680f
  asociere cu neoplazii, 105c
Acces, pentru chirurgie, 248
Accident ischemic tranzitor (AIT), 837
  scor ABCD, 839c
  amauroză fugace, 838-839
  definiţie, 836
    disecţia de artera carotidă / vertebrală, 837
  diagnostic diferenţial, 839
    venoasă, 837
  diagnostic, 839
  manifestări clinice, 838-839
  prognostic, 839-840
Accident vascular cerebral venos, 838
  cardiac, 842
Accident vascular cerebral, 752, 836-845
  anatomie vasculară, 838, 838f, 834f
    neuroimagistică, 841-842, 842f, 843f
  cardio-embolic, 837
  definiţii, 836-838
  factori de risc, 838, 838c
    chirurgie şi stentare, 844
  fiziopatologia, 836–837, 836f
    modificarea stilului de viaţă, 844
    terapie antihipertensivă, 844
  hemoragie intracraniană, 845-848
    terapie hipolipemiantă, 844
  infarct cerebral, 840
  infarct de trunchi cerebral, 840, 841c
  investigaţii, 841-842, 842c
  ischemic, 837, 837f
  la vârstnici, 844
    craniectomia decompresivă, 840f, 843
  prevenirea secundară, 844–845
    terapia antiplachetară şi anticoagulantă, 843
  tromboliză, 842-843 920f, 842c
  prognostic, 845
  reabilitare, 844-845
  sarcină, 1458,1459c
  Scor ABCD2, 839c
  sindroame clinice, 841c
  tratamentul imediat, 842–844, 843c
  venos, 837
Accidente nucleare, 1493-1494, 1494f
Accidente, 282, 282c. Vezi şi Traumatisme
Accidentul vascular cerebral cardio-embolic, 837
Accidentul vascular cerebral ischemic, 837, 837f
Acetatul de ciproteronă pentru acnee, 631
Acetazolamidă, pentru glaucom, 921
Acetylcisteină, supradozaj cu paracetamol, 265, 265b, 266f
Achalasia, 1167, 1168f
  acalazia, 1167, 1168f
Aciclovir, 533–534, 533c
  herpes simplex, 671
  herpes zoster, 672
  pentru encefalită virală, 871
  structură, 533f
Acid arahidonic, 1229c
Acid azelaic
  acnee, 649c
Acid azelaic
  rozacee, 659
Acid docosahexaenoic, 1229c
Acid eicosapentaenoic, 1229c
Acid elaidic, 1229c
Acid folic, 335
  anemia pernicioasă, 334
  aportul din dietă, 335
  deficit, 335,335c
  tratament, 336
Acid lauric, 1229c
Acid linoleic, 1229b
Acid linolenic, 1229c
Acid metilmalonic, 335
Acid miristic, 1229c
Acid pantotenic, 1241-1242, 1254f
Acid stearic, 33.3c
Acid tranexamic, 1472
Acid ursodezoxicolic, 1299
Acid valproic
  mania, 783c, 784
  supradoză, 269c
  teratogenicitate, 784
Acidoza hipercloremică, 645, 724
Acidoza lactică, pacienţi diabetici, 725
Acidoză metabolică mixtă, 201
Acidoza metabolică, 198-199
  gaura anionică, 199-200, 199c
  pacienţii critici, 214
  tratament, 201
Acidoza respiratorie, 198, 214
Acidoza tubulară renală, 199-200
  cauzele, 200c
Acidoza tubulară renală, 199-201
  diagnostic, 200c
Acidoza tubulară renală, 199-202
  în calculi renali, 1374
Acidoza tubulară renală, 199-203
  tip 4, 199, 200c
Acidoză, 753
  caetoacioză diabetică, 722-725, 723f
  hipercloremică, 645
  respiratorie, 214
  tablou clinic, 201
  tratament general, 201
Acidul dimercaptosuccinic, (DMSA)
  intoxicaţie cu arsen, 272
Acidul dimercaptosuccinic, (DMSA)
  intoxicaţie cu mercur, 274
Acidul mefenamic, 1472
Acidul oleic, 1229
  deficienţă, 1229
Acidul palmitic, 1229c
Acini, ficat, 1264, 1264f
Acioza lactică, 200-201
  antiretrovirale, 1440
Acizi biliari/săruri
  malabsorbţie de, 1193
  metabolism, 1266–1267
  recirculare, 1267f
Acizi graşi
  aportul alimentar, 1229c
  esenţial(EFAs), 1229
  esenţial(EFAs), 1230
  grăsimi trans, 1229
  în alimente, 1229c
  polinesaturaţi(PUFAs), 1229, 1229c
  saturaţi, 1229c
Acizi graşi omega-3, 750
Acizi graşi polinesaturaţi, 1229, 1229c
Acizi organici, fluide intracelulare şi extracelulare, 172c
Acizi titrabili, 821
Aclimatizare, căldură, 1488
Acnee conglobată, 659c
Acnee fulminantă, 659c
Acnee inversa, 658–659
Acnee vulgară, 658f
Acnee, 657
  sindroame autoimune, 695c
  tablou clinic, 657
  tratament, 658, 659c
  variante clinice, 659c
Acneea seboircă, 659c
Acondroplazie, 433
ACP. Vezi planifcarea îngrijirii avansate
ACPA. Vezi anticorpii anti-citrullină
Acrodermatita enteropatică, 696
Acromegalia, 593c, 637
  boala Addison, 603
  investigaţii, 637–638
    Sindromul Cushing, 601-602

istoric și examen obiectiv, 637, 637f
manifestări reumatologice, 458
tratament, 638–639
Acropatia tiroidiană, 615
ACTH, 591c
secreție ectopică, 602, 650
eliberare, 599
nivele plasmatice
Actină, 1024–1025, 1269
Actinomicoză, 558
Actinomyces spp., 558
Activare virală, 38
Activator tisular al plasminogenului, 370, 844f
Activină, 624c
Activitate declanșată, 1052
Activitate fizică, diabet zaharat, 713
Activitate sexuală, pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, 1073
Activitatea insulin-like, 650
Actul pentru Sănătate Mentală (2007), 86
Acuitate vizuală, 809, 914, 914f-915f
Acute disseminated encephalomyelitis, 868
Acute stress reaction, 787–788
Acute urticaria, 668
Adalimumab
pentru artrita reumatoidă, 445,446c
pentru boala Crohn, 1205
Adamantanes, 534
ADC. Vezi complexul SIDA-demență
ADCC. Vezi toxicitatea celulară anticorp-dependentă
tratament, 1197
Adefovir, 533c
factori predispozanți pentru, 1197
Adefovir, 533c
pentru hepatită B, 534
Adenoame sporadice, 1214–1215, 1216c, 1215f
Adenoamele sesile serate, 1215
Adenocarcinom gastric, 1176
Adenocarcinomul pancreatic, 126
Adenocarcinomul, 134
sesil, 1215
esofag, 1171
sporadic, 1214–1215, 1217f
intestinul subțire, 1196–1197
transformare malignă, 1216c
pancreas, 1332
stomac, 1178, 1178f
vezica biliară, 1322
Adenom
de colon
suprarenale, 607, 1460
tiroidă, toxică solitară, 614
Adenom hepatic,1310
Adenomatous polyposis coli (APC), 1178
Adenomatous polyps, 1180
Adenomectomia/hipofizectomia trans-sfenoidală, 594c
Adenomyomatosis of gall bladder, 1321
Adenosine triphosphate (ATP),18–19
Adenovirus, 513b, 520
Adenovirus, 513b, 521
conjunctivitis, 917, 918f
Aderența, în controlul tensiunii arteriale, 1140–1142
Adeziuni peritoneale, 1223
Adipostat, 1247–1248
Administrarea antimicrobienelor,159–161, 295
antibiotice empirice,
chimioprofilaxie cu antibiotice,161c
considerente înainte de inițiere, 159
luarea deciziilor la 72 de ore, 159
OPAT, 159–160
riscul alergic, evaluarea, 160–161
Ținte din Marea Britanie, 159
ADN Dublu catenar, 18f
ADN helicază, 23
ADN polimerază, 23
ADN primază, 23
ADN, 16
cod genetic și, 17-18
inhibitori de reparare, 110
medicamente dăunătoare, 109
relația cromozomilor umani cu, 18f
replicare, 23-24
superînfășurare de, 18f
transcriere, 19–20
Adolescenți, diabet zaharat, 737-740
ADPKD. Vezi Boli renale polichistice autosomale dominante
Adrenali, 603
ANCA, 416, 991
anti-ADN-dublu-catenar, 416, 457c
anti-antigen nuclear extractibil, 416
anti-B7,1403c
anti-C5a,1403c
anti-CD25,1403c
anti-CD3,1403c
anti-CD52,1403c
anti-centromeric,457c
anti-citrullinat, 416, 439
anticoagulant lupic, 378
antifosfolipid, 416
antihistone,457c
anti-Jo-416, 457c
anti-La ,416, 457c
anti-mitocondrial,1269
anti-nuclear citoplasmatic, 1269
antinuclear, 416, 416b
anti-Ro,416, 457c
anti-Sm,416, 457c
anti-tiroidian,611
anti-topoizomerază-1, 416, 457c
anti-UI-RNP,457c
Celula T, 1403c
deficit, 60b, 61
funcție, 49
hepatita B, 1350
hepatita C, 1350
HIV, 1350
la antigenii streptococici,1350
mitocondrial, 1299
sânge, 357
Adrenalină (epinefrină), 222,223c
pentru insuficiență cardiacă, 1078c
Adrenarha prematură, 636
Adrenoleucodistrofia X-linkată, 755
Adulți
auto-otrăvire, 260
purpura trombocitopenică imună la adulți, 373
Aeromonas hydrophila, 536c
Aerul rece și astmul, 950
Afatinib, 113b
afazia globală, 807
Afazia lui Broca, 807
Afazia nominală, 807
Afazia Wernicke, 807
Afazia, 93, 807
Afect, 765, 766c
Afecțiuni ale retinei, 923-924
degenerescenta maculara legată de vârstă, 923–924, 924f
detașarea de retină, 728, 923, 923f
ocluzia arterei centrale a retinei, 923, 923f
ocluzia venei centrale a retinei, 923, 923f
retinita pigmentară, 923
Afecțiuni articulare
artrita reumatoidă, 437-447
LES, 457-458
sarcoidoza, 987
Afecțiuni disociative/de conversie, 773–774, 773c – 774c, 774f
Afecțiuni mieloproliferative
policitemie, 355–356
trombocitemie esențială, 374
Afecțiuni musculoscheletale în EGE, 303c
ataxia spinocerebelară, 887
boala Behcet, 868
encefalomielită acută diseminată, 868
mielita transversă, 868
neuromielita optica, 868
neurosarcoidoza, 868
scleroza multiplă, 864-868
Afecțiuni oftalmologice, 912, 914f-915f
abordarea clinică a pacientului cu, 914
afecțiunile retinei, 923-924
asociată, HIV, 924,1431
cataractă, 920
conjunctivită, 916-917, 917c
erorile de refracție, 914-915, 915f
glaucom, 920-921, 920f
în B948, 443
în LES, 458
istoric de, 914
keratita marginală, 916f
orbitopatia din boala Graves, 618-619
phthiriasis palpebrarum, 918,918f
saicoidoză, 987
sindromul Sjögren,463
uveita anterioară, 921c
uveita, 921-923
Afecțiuni tiroidiene
autoimune, 612
hipertiroidism, 614-618
hipotiroidism, 611-614
manifestări cutanate, 679
miopatie, 894
neuropatie, 890
Afecțiuni vasculare, 372, 372c
epilepsia, 855
Afecțiuni vestibulare, 816
Afecțiunile cutanate maligne, 677
Afecțiunile pleoapelor, 915-916, 915f-916f
blefarită, 916,916f
daciocistită, 916,916f
ectropion, 915
entropion, 915,916f
lipirea pleoapei, pentru boala Graves, 619
Afecțiunile tractului biliar, 1320-1321
Adenomiomatoza veziculei biliare, 1321
carcinom, 1322
colecistita acută alitiazică, 1320-1321
colecistita cronică, 1321
colesteroloza,1321
polipi, 1322
Aflibercept, 728-729
AFLP. Vezi stetoza din sarcină
AFP. Vezi α-Fetoproteina
AFV. Vezi Aprecierea fracturilor vertebrale
Agammaglobulinemia X linkată (XLA), 61
Agenți alchilanți, 68, 109
Agenți anabolizanți, 953
Agenți antihipertensiv centrali, 1143c
Agenți calcimimetici, 1396
Agenți corozivi, 272–273
atașsarea de epitelii,511-512
Agenți hipo-uricemianțo, pentru gută, 453 colonizare și invazie, 511
Agenți infecțioși,491,491f
adrenalina, 222
leziuniuni și disfuncții tisulare,511-512
contractilitate miocardică, 222-224
răspunsul gazdei,512
dobutamina,222-223
dopamina, 222
dopexamina, 222
Agenți inotropi, 223c
inhibitori de fosfodiesterază, 223
levosimendan, 223
noradrenalina, 222
patogeneză,511-512,511f
pentru insuficiența cardiacă, 1075, 1078c
specificitate,510-511
vasopresina. Vezi Vasopresina
Agenți mucolitici, 957
Agenți neurotoxici, 263c, 274-275
Agenți vasopresori în insuficiența cardiacă, 1075, 1078c
Agenții de contrast în bolile gastrointestinale, 1159
Aggrecan, 433
Aggrecanase, 433
Agnosia, în boala Alzheimer, 882
Agomelatină, 781
Agonist de GLP-1, 719–720
Agonist de gonadotropin releasing hormone(GnRH), pentru cancerul de prostată, 128
Agoniști ai receptorilor de melatonină, 781
Agoniști ai receptorilor de somatostatină
acromegalie, 638
tumori hipofizare, 594c
Agoniști ai receptorilor de trombopoietină, 373
Agoniștii dopaminei
acromegalie, 638–639
inhibarea prolactinei, 595c
tumori hipofizare, 594c
Agoniștii receptorlor de serotonină, 781
Agorafobie, 787
Agrafie, 806
Agranulocitoză, 366
AgRP. Vezi proteina legată de calea Agouti
Ahile, 427
calcaneala, 429
calcifica, 420
pre-și infrapatelară, 427
trohanterica, 425
AINS. Vezi Antiinflamatoarele nonsteroidiene
AIT. Vezi Atacuri ischemice tranzitor
Akatizia, 795, 863
Akinezie, 860
Alanina aminotransferază, 1269
Alanină, 1228
Alăptarea, în epilepsie, 1458
Albendazol
pentru giardioză, 573
pentru infecții helmintice,574b, 575, 576c
Albinism oculocutanat, 693
Albumină, 1268
în hipoalbuminemie, 1353
gradient de albumină ser-ascită, 1296c
soluții, 363
Albuminuria, la nefropatia diabetică, 730
Alcaloizi pirolizidinici, hepatotoxicitate, 1311c
Alcaloizii de Vinca, 109 efecte adverse, 112
Alcaloză metabolică rezistentă la cloruri, 202
Alcaloza respiratorie, 198, 214
Alcaloză, respiratorie, 214
Alclometazonă dipropionat,661c
Alcoolul, 1258-1259
consum de alcool la cei sensibili, 1258c
consum, exces, 1258–1259, 1259c
efectele comportamentale, 790c
în sarcină, 1258–1259
măsuri, 1258f
otrăvirea, 268
oxidarea etanolului și, 1258c
și cancerul, 100
și epilepsie, 853
și insomnie, 775
și pancreatită, 1326
ALD. Vezi X-Adrenoleucodistrofia
Aldosteron, 174–176
hiperaldosteronism, 606
potență, 598c
Alectinib, 113b
Alemtuzumab
pentru scleroza multiplă, 867c
pentru transplant renal,1403c
Alendronat, 481c
Alergeni, 62
astm și 62
evitarea, 946
și astm, 951
surse de, 64c
Alergii / reacții alergice, 64
în medicamente antiretrovirale, 1440
mâncare, 1257–1258
și astm, 949-950
Alergii de contact, terapii tipice, 656
Alexie, 806
Alfa1-antitripsina,935
deficiență, BPOC, 956
înlocuire, 958
Alfa-blocant,1143b
Alginate, 1164
Alilaminele, 563
Alimentația, și hormonii, 589
Alimente
alergii, 772, 1257-1258
aportul din dietă, 1248
Fortificarea, 1230-1231
intoleranță, 772, 1257
pentru gută, 453
Alloimunizare, 360
în nefropatia hiperuricaemică, 1387
Alocarea resurselor, 87-88
Alodinia, 825
Alopecia androgenă, 694
Alopecia areata, 694–695, 695f
Alopecia. Vezi Căderea părului
Alopecie de tracțiune, 695
Alopurinol
indicații
acută,1491
cronică,1491
pentru nefropatie hiperuricaemică,1387
reacții adverse, 1311c

Alphavirusuri, 523c
Alphavirusuri, 523c
  virusul Chikungunya, 524
Alterarea raportului ventilație, perfuzie, 207, 955
altitudini înalte,1490-1491,1491f,1491c
  boală de munte
  boală de munte deteriorare,1491
  edem cerebral,1491
  edem pulmonar,1491
  hemoragie retiniană,1491
Alveole, 930–931, 931f
Amantadină
  hipotalamice, 628
  pentru boala Parkinson,861
  hipotiroidism, 613
  pentru gripă, 534
  indusă de neuroleptice, 795
Amatoxine, 544b SOP, 629
Amauroza fugax, 838–839
  legat de greutate,628
Ambrisentan, 1117
Ameliorarea simptomelor, 252
Amenoreea dependentă de greutate, 627
Amenoreea, 628, 1467
  cauze definiție, 622b
  diagnostic diferențial, 629c
  evaluare clinică, 628c
Ameteli, 805, 816, 906–907
  legate de migrenă, 850
Amfetamine
  abuz, 792
  supradozaj, 267
Amfotericină, 562
  pentru blastomicoză, 561
  pentru candidoză, 559
  pentru criptococoză, 560
  pentru cromoblastomicoză, 561
  pentru histoplasmoză, 560
Amigdalectomie, 911c
Amikacină
  pentru infecția cauzată de organisme multirezistente, 167
  pentru sepsis, 162b, 164
Amilaza serică, 1221
  creșterea nivelului, 1326c
  litiaza de căi biliare principale, 1318
  pancreatita acută, 1326
  artrita reumatoidă, 441
  pancreatită, 1331
  cutanat, 680
Amilaza urinară, 1326
Amiloidoză AL (imunoglobuline lanțuri ușoare),410, 1358
Amiloidoza familială, 1358
Amiloidoza maculară, 680
Amiloidoza sistemică reactivă (AA secundară), 1358
Amiloidoza, 105b, 1196,1357
  diagnostic de, 1358
  efecte sistemice
  fiziopatologie, 1358,1358f
  tratament, 1358-1359
Amiloride, 179–180, 179c
  Aminoacizi
  esențiali, 1228
  neesențiali,1228
  rol, 1228
Aminoglicozide, pentru sepsis,162c
Aminoglutetimidă
  reacții adverse, endocrine,602
  Sindromul Cushing, 602
Aminosalicilați
  hepatotoxicitate, 1311b,1312
  pentru boala Crohn, 1203
  neuropatie, 891c
  pentru colita ulcerativă, 1207
  tirotoxicoză, 615
aminotransferaza
Aminotransferaze, 1268–1269
  calculi biliari, 1316–1317
  litiaza canalului biliar comun,1318
Amiodaronă
  reacții adverse endocrine, 611
  interacțiuni medicamentoase, 260c
  reacții adverse endocrine, 612
Amiotrofia diabetică, 732, 890
  tip 2, 707c, 726
Amiotrofia neuralgică, 893
Amiotrofie, diabet, 732, 890
Amisulpride, 795
Amlodipină, pentru angină pectorală, 1083c
Amnezie disociativă, 773
Amnezie, 808
Amnezie, 809
  disociativă, 773
Amoebiasis, 571-573
Amoxicilină, 1311c
  pentru endocardită infecțioasă,1106c
  pentru ITU, 1384
  pentru sepsis, 162b, 163
Amoxicilină-acid clavulanic, pentru sepsis, 162b
Ampicilină, 1311b
  pentru endocardită infecțioasă,1106c
Amplificarea acizilor nucleici, 969
Amprentare genetică,29-30
Amputare, 1128-1129
An de viață ajustat în funcție de calitate (QALY), 295
Anafază, 24
Anafilaxie
  post-transfuzie,361
  AINS, 431-432, 431c
  surse de alergeni, 64 simpli și compuși, 431
  tratament, 64, 64b
anafilotoxine generate prin activarea complementului, 46
Anakinra, pentru gută, 453
Analgezică, 825-826
Analgezice adjuvante, 141–146, 142c
Analgezice, 825
  adjuvant, 141–146, 142c
  pentru probleme musculoscheletice, 431–432
  Scara analgezică a OMS, 140–141, 140f
Analiza gazelor arteriale din sânge
Analiza gazelor sanguine, afecțiuni critice, 204
Analiza intenției de a trata („intention-to-treat"), 72-73, 75c
Analiza mutațiilor genetice, 1331
Analiza scaunului
  Calprotectina,1158
  Dozarea lipidelor fecale, 1325
  Elastaza, 1325, 1331
  Sângerare ocultă, 103, 1218,-1219
  sinteză, 375f
Analize ARN, 105
Analize de sânge
  în boala Crohn, 1202
  în boala diverticulară, 1213
  în boli reumatice, 415–416
  în osteoartrită, 436
Analogi ai prostaglandinelor, 921
Analogi de insulină, 714
Analogi de pirofosfat, 534
Analogi de somatostatină, 1337
Analogi nucleotidici, 534
Analogi nucleozidici, 533-534
Analogi purinici, 68
  leucemia limfocitară cronică, 394
Anaplasma phagocytophilum, 557c
Anastomoza restaurativă în cancerul colorectal, 1218
Anatomia și fiziologia tractului gastrointestinal, 1150-1158
Anatomie
  bronhii, 930, 930f
  bronșiole, 930
  cerebral, vascular, 838, 838f – 839f
  de, 473-475, 474f
  ficat, 1264–1265, 1264f
  gât, 909, 909f
  glanda pituitară, 591-592,591f
  glanda suprarenală, 598, 598f,598c
  glanda tiroidă, 609
  hipotalamus, 591-592, 591f
  nas, 907, 907f, 932–936
  neuroanatomie, 806–809
  ochi, 912–913, 913f
  piept, suprafață, 931f
  plămâni, 931, 931f
  sistemul extrapiramidal, 819
  ureche, 901, 902f
  vezica urinară, 827
Anatomie și fiziologie renală, 1342–1348, 1342f
  absorbția apei, 1345
  absorbție de solut, 1344–1345
  ansa lui Henle, 175b
  aparat juxtaglomerular, 1343, 1344f, 1346
  glomerulul, 1343f
  gradientul presiunii hidrostatice, 1343
  nefroni, 175f, 175b, 1343, 1343f
Anatomie vasculară, 838, 838f – 839f
Anatomie vasculară, 838, 838f-839f
ANCA. Vezi anticorpi anti-neutrofile
  boala hemolitică a nou-născutului, 353-354
Anchilostomiaza, 577 indusă medicamentos, 353
Ancilostom
  A. braziliense, 578
  la cald, 352-353, 352f
  A. caninum, 504c, 578
  la rece, 353
Androgeni, 598
Androstenedione, în PCOS,631
Anemia Fanconi, 382 Cauze de distrugere imună a eritrocitelor, 351
Anemia hemolitică
  cauze de distrugere non-imună a eritrocitelor, 351
  aloimună, 353-354
  autoimune, 351-353, 351f
  anomaliile hemoglobinei, 340-341, 341f
  defectele celulelor roșii, 338-340
  cauze, 339c
  dobândite, 351-355
  boala cronică a hemaglutinării „la rece", 353
  hemoglobinuria paroxistică la rece, 353
  leucemie cronică cu transformare limfomatoasă, 394
  mecanice, 355
  moștenite, 338-351. Vezi talasemia
  non-imune, 354-355
Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi „la cald", 352-353, 352c
Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi „la rece", 353
Anemia hemolitică autoimună, 66, 351-353, 351f
  distrugerea imună a eritrocitelor, 351
  „la cald", 352-353, 352c
  „la rece", 353
  „la rece", 354
  testul Coombs, 351f
Anemia hemolitică congenitală, 338-351 Vezi și Talasemia
  anomalii ale hemoglobinei, 340-341, 341f
  efecte membranare eritrocitare, 338-340
Anemia hemolitică dobândită, 351-355 deficit de acid folic, 335, 335c
Anemia hemolitică imună iatrogenă,353
  vitamina B12, 334,334c
Anemia hemolitică mecanică, 355
Anemia hemolitică non-imună, 354-355
Anemia macrocitară, 333-336
  anemia megaloblastică, 333-336, 333f
  fără modificări megaloblastice, 336
  pernicioasă. Vezi anemia pernicioasă
Anemia megaloblastică, 333-336, 333f
  biochimie, 333-334, 333f
  cauze
  hematologie, 333-334, 333f
  tratament și prevenție, 336
Anemia microcitară, 328-332
  anemia sideroblastică, 332
  deficitul de fier, 330-331
  diagnosticul diferențial, 331c
  în bolile cronice, 332
Anemia normocitară, 332-333
Anemia pernicioasă (AP), 334, 1178
Anemia prin deficit de fier, 330-331, 1144-1245
  diagnostic diferențial, 331-332, 331c
  sindrom toracic acut, 345
  explorarea, 331,331f
  anemie, 346
  manifestări clinice, 331
  aplazie a măduvei osoase, 346
  tratamentul, 332
  hipertensiune pulmonară, 345-346
Anemie aplastică, 336–337,336c – 337c, 337f
  sechestrare splenică, 346
Anemie falciformă, 345-346
  complicați, 326f
  crize vaso-ocluzive, 345
  consiliere, 347
  investigații ale, 346-347,
  probleme pe termen lung, 346
  prognostic pentru, 347-348
  tablou clinic, 345
  tablou clinic, 346
  tablou clinic, 347
  boala renală cronică, 1394
  tablou clinic, 348
  boala celiacă, 1190
  tablou clinic, 349
  Boala Crohn, 1202
  tablou clinic, 350
  HIV / SIDA, 1431
  transfuzii de sânge în, 347
  tratamentul, 346-347
Anemie hemolitică alloimună,353–354
Anemie, 327-328, 327f, 603
  măduvă osoasă, 328, 328c
  aplastică, 336–337
  sânge periferic, 328, 331f
  asociată cu
  anemie megaloblastică, 333–336, 333f
  fără modificări megaloblastice, 336
  anemia asociată bolilor cronice, 332
  clasificare, 328f
  diagnostic diferențial, 331c
  în artrita reumatoidă, 443
  deficit de fier, 330-331
  investigații, 328
  anemie sideroblastică, 332
  macrocitice, 333–336
  microcitară, 328–332
  normocitară, 332–333
  semne ale, 327-328
  simptome ale, 327
  tablou clinic, 327-328
Anestezice, reacții adverse,1311c
Anestezie, pentru chirurgie, 248
Anevrism sacular, 847, 846f
Anevrism toraco-abdominal, 1130
Anevrisme
  toraco-abdominal,1130
  berry, 846, 846f
  artera carotidă, 595
  abdominal aortic, 1129–1130
Anevrisme saculare, 846, 846f
Anevrismul aortic abdominal, 1129-1130
Angină instabilă, 1081, 1085-1086
Angină Prinzmetal, 1081 clasică, 1081
Angina, 1081–1084
  microvasculară, 1081–1082
  clasificare a, 1081b
  refractară, 1081
  diagnostic de, 1081–1082
  stabilă, 1081
  dureri toracice, 1028
  instabilă,1081, 1085–1086
  epidemiologia din, 1081–1084
  variantă (Prinzmetal), 1081
  examen obiectiv, 1082
  investigații, 1082,1082c
  terapia medicamentoasă, 1083c
  regurgitare aortică și, 1099
  balon de contrapulsație, 1050
  tipuri de
  angina refractară, 1084
  revascularizare
  CABG, 1083, 1085f
  PCI, 1082–1083, 1084f
  tratament, 1082–1084, 1082f
Angioame senile, 689
Angio-CT. cerebral, 828
  pentru ischemia membrelor inferioare, 1128
angioedem ereditar,668
Angioedem, 668-669
Angiogeneză, 99
Angiografia coronariană, 1041-1042, 1043f
  pentru cardiomiopatia dilatativă, 1123
Angiografia prin rezonanță mangentică, 1044, 1128, 1129f
  boală renală, 1350
  boală renovasculară, 1372
Angiografia pulmonară
  prin tomografie computerizată (CTPA), 1005
Angiografie
  substracție digitală, 1128,1129f

în sângerări acute gastrointestinale inferioare, 1185
cerebrală / spinală, 828
Angiografie cu cateter, 828-829
Angiografie cu substracție digitalică, 1128, 1129f
Angiopatie amiloidă cerebrală, 845
Oftalmoplegia internucleară, 812, 812f
Angioplastine coronariană percutană transluminală (PTCA), 1084f
pentru inschemie de membre inferioare, 1128-1129)
sindromul unul și jumătate, 812
Angiotensina I, 1347
Angiotensina II, 1347
Ani de viață ajustați în funcție de incapacitate (DALY), 278, 295
Anion gap, 199
Anion gap, 200
cu acidoză metabolică,200-201, 201c
Anizocoria, 811
Anomalii ale privirii
anomalii ale privirii conjugate pe orizontală, 812
anomalii ale privirii pe verticală, 812
devierea conjugată a globilor oculari, 834f
Anomalii ale unghiilor, 694
hemoragii „în aşchie", 1030
tinea unguium, 673
Anomalii congenitale, diagnosticate prenatal, 27-28
Anomalii cromozomiale anomale, 25-25
de cariotipare, 27
mitocondriale, 26-27
Anomalii cromozomiale, 26c
Anomalii cromozomilae structurale, 25-26, 26c
Anomalii lipide, 1354
Anomalii metabolice
epilepsie, 856
în boala cronică de rinichi, 1397
în infecții, 512-513
sarcoidoză, 987
Anomalii microvasculare intraretiniene, 728
Anomaliile genetice,Cancerul gastric, 1178
Anorexia nervosa, 797, 797c
Anorexia, îngrijiri paliative, 143
Anorhia, 632c
Anosmia, 809, 909
Anosognozie, 882
ANP. Vezi peptidele ntriuretice atriale
Ansa Henle, 175c
Anse venoase, 726
Antagonist ai receptorului angiotensinei II
pacienți diabetici, 734-735
pentru insuficiență cardiacă, 1073
Antagonist de dopamină, agenți prokinetici, 1164
Antagonist de glicoproteina lib/IIIa
pentru sindromul coronarian acut, 1086, 1087c
Antagonist vitamina K, oral, 1006, 1015-1016
Antagoniști ai hormonilor antidiuretici,186
Antagoniști ai purinei, 110
Antagoniști ai receptorilor de endotelină, pentru HTP, 1117
Antagoniști ai receptorilor de interleukină1, 433, 453
Antagoniști ai receptorilor de vasopresină în boala polichistică renală, 1405
Antagoniști de leucotriene
astm bronșic, 953
rinită, 947
Antagoniști de N-metil-D-aspartat (NMDA), 826
Antagoniști de pirimidină, 109
Antagoniști de vasopresină sau ADH, 179c, 180
Antagoniști de vasopresină, 186
Antagoniști V2 ai vasopresinei, SIADH, 643
Antagoniștii aldosteronului, 179,179c
pentru insuficiență cardiacă, 1074, 1074c
Antagoniștii dopaminei, 860f, 861
Antagoniștii receptorilor H2, 1164
bolilor critice, 204
Antagoniștii receptorilor pentru cisteinil leucotriene, 63
Antagonoștii de serotonină și dopamină, 795
Antiagregante
pentru accident vascular cerebral, 843
pentru angina pectorală, 1083b
pentru sindroame coronariene acute,1086, 1087c
Anti-ARN polimeraza I și III, 416
Antibiotice
BPOC, 957, 959
bronșiectazii, 982-983
eczema atopică, 662
fibroza chistică, 985
pentru boala Crohn, 1203
sângerare, 1016c, 1017
pentru ITU, 1384 direct, 1007, 1009f, 1016-1017
pentru meningită, 870c
indicații, 1016
pneumonie, 965 țintă INR, 1017c
Antibiotice citotoxice, 110
anticipația genetică, 29
Anticitokine, 68
Anticoagulante / anticoagulare,269, 1013-1015
accident vascular cerebral, gestionarea, 843
oral, 1015-1016, 1015f
parenteral, 1006, 1014-1015, 1014b, 1015f
pentru fibrilația atrială, 1061-1062, 1062f, 1062c
pentru PAH, 1117
pierderea funcției, 1011-1012,1012f
reacții adverse, 259c
tromboză venoasă,1013-1015
valvele cardiace protetice și,1103
Anticoagulante orale, 1016-1017
ținta INR, 1016c
sângerare, 1016c, 1017
indicații, 1016
directe, 1016
Anticoagulante parenterale, 1006, 1014-1015, 1014b, 1015f
Anticolinesterazele, 895
Anticoncepționale cu acțiune prelungită reversibile, 1469
Anticoncepționale injectabile, 1469
Anticoncepționale orale, 1311c
Anticonvulsivante, 1311c
în controlul durerii, 825
în supresia migrenei, 850
Anticopri antitiroidieni, 621
Anticorp anti-ADN-dublu-catenar (ADNdc) 416, 457c
Anticorp anti-B7, 1403c
Anticorp anti-C5a, 1403c
Anticorp anti-CD25, 1403c
Anticorp anti-CD3, 1403c
Anticorp anti-CD52, 1403c
Anticorp anticentromeric,457b
Anticorp anti-citrullinat (ACPA),416, 439
Anticorp anti-extractibil antigen nuclear(ENA), 416
Anticorp anti-GBM glomerulonefrită, 1362-1363, 1363f
Anticorp anti-glomerular,66, 992
Anticorp antihistone, 457c
Anticorp anti-receptor NMDA
Anticorp anti-receptor NMDA encefalită, 871
Anticorpi
Anticorpi anticoagulant lupic, 378
Anticorpi antifosfolipidici, 416
Anticorpi anti-La, 416, 457c
Anticorpi anti-mitocondriali, 1269
Anticorpi antinucleari, 416,416c
Anticorpi anti-receptor TSH (TRAb), 614
Anticorpi anti-Ro, 416, 457c
Anticorpi anti-Sm, 416,457c
Anticorpi anti-tiroidieni, 611
Anticorpi anti-topoizomerază, 416, 457c
Anticorpi monoclonali, terapie anticanceroasă, 113, 113c
Anticorpi monoclonali, terapie țintită, 67
Anticorpi paratiroidieni, 647
Anticorpi perinucleari anti-neutrofilici citoplasmatici (pANCA), în colita ulcerativă, 1206
Anticorpi specifici patologiilor neurologice, 831c
Anticorpi suprarenali, 603
Anticorpi-antineutrofile citoplasmatice (ANCA), 416
Anticorpi-anti-RNP, 457c
Antidepresive triciclice (ATC)
controlul durerii, 825
niveluri de acțiune, 780f
OCD (tulburare obsesiv-compulsivă), 789
reacții adverse, 781c
supradoză, 267
supresia migrenelor, 850
tulburări depresive, 781
Antidepresive, 779
abordarea tratamentului, 780c
alegere de, 779-780
augmentare, 782
boală cardiacă, 782
epilepsie, 782
insomnie, 776
interacțiuni medicamentoase, 782
noradrenergic, 781
pentru sarcină, 782
pentru vârstnici, 782
serotoninergic, 781
și medicina pe bază de plante, 782
și psihoterapie, 782
supradozaj, 267
ținte pentru, 780c
utilizare generală a, 782
Antidoturi împotriva otrăvirii,263-264, 263c
Antigen declanșator, 439
Antigen prostatic specific (PSA), 106c, 134c
tumori osoase, 485
Antigeni bacterieni, microbiota intestinală și, 1199
Antigenul carcinoembrionar (CEA), 106c, 134c
Antigenul carcinoembrionar seric, 1218
Antigenul leucocitar comun, 134c
Antigenul membranei epiteliale (EMA), 134c
Antigenul p24, 1433
anticorpi, 1433
Antihistaminice, 63
conjunctivită, 918
eczema atopică, 662
insomnie, 776
pentru sezon / perene afectare renală, 1380c
rinită, 946
astm, 951
urticarie, 668
hepatotoxicitate, 1311c
Antiinflamatoare non-steroidiene (AINS), 125
afecțiuni musculoscheletale, 431-432, 431c
boli inflamatorii intestinale, 1199
efect teratogen, 256c
efecte și efecte secundare, 431-432
infecția cu H. pylori, 1176
poliartrita reumatoidă, 443
reacții adverse
retenție hidrosodată, 178
supradoză, 267
utilizări, 432
Antimalarice
tulburări de mișcare, 863
lupus discoid, 681-682
sindrom neuroleptic malign, 794-795
supradozaj, 270
Antimetaboliți, 109-110
Antimuscarinice, pentru Parkinson
Antioxidanți, 935, 1242-1243
Antipsihotice
atipic, 795
în sarcină, 795
reacții adverse, 259c,794c
schizofrenie, 794-795
supradozaj, 268
tipice sau de prima generație,795
tulburări de anxietate, 787
Anti-tiroidian,1311c
Anti-TNF pentru Crohn, 1205
Antitrombină, 369, 1011
Antracicline, efecte adverse,112f
Antrax, 504b, 551
Aortografie, 1130, 1351
AP. Vezi Anemia pernicioasă
Apa, 172-177
absorbția, 1345
distribuția și compoziția, 172f
excreția, reglarea, 176
lichid de substituție, 172, 273f
pierderea, 182-183
retenția, 1070
APACHE, 236
Apărare împotriva bacteriilor încapsulate, afectare din, 59
Apărarea celulară, 1156-1157
Apărarea înnăscută a gazdei, 1381
Apărarea umorală, 1155, 1156f
Aparatul juxtglomerular, 1343, 1344f, 1346
APC. Vezi polipoza adenomatoasă familială;Antigen prezentând celule
Apeductul lui Sylvius, stenoză, 876
Apendicectomie, boala inflamatorie intestinală, 1199
Apendicită acută, 1221
Apetitul, controlul, 1248-1249, 1248f
Apixaban, 1007, 1016
Aplazia
eritrocit pur, 337
măduvă osoasă, 346
Aplazie pură de celule roșii, 337
Aplazie pură de hematii a adultului, 337
Apneea în somn de tip obstructiv, 961-962, 961f
diagnostic, 961
fiziopatologie, 961
investigații, 961-962
simptome, 961c
tratament, 962
Apomorfină, pentru Parkinson, 861
Apoplexia pituitară, 596, 597f
Apoplexie, hipofiză, 596, 597f
Apoproteina B100
deficit familial, 747c
mutații genetice, 747
Apoptoza, 38
îmbătrânira, 298
miocitelor, 1070
aport alimentar, 1243
Aportul de nutrienți de referință (RNI), 1226
Aportul de sare, reducere, 288-289
APP. Vezi precursorul amiloid
Apraxia
în boala Alzheimer, 882
mers, 804-805
Apraxia mersului 804-805
Aprecierea activităților zilnice (ADL), în CGA, 303c
Aprecierea fracturilor vertebrale (AFV), 478, 479c
Aprepitant, 110-111
APTT. Vezi timpul parțial activat al tromboplastinei
Aquaporins, 176, 176f
Aquaretics, 179c, 180
AR. Vezi Artrita reumatoidă
Arabinozide, 110
arborele genealogic, simboluri utilizate, 15f
Arbovirusuri, 522c - 523c
Arbovirusuri, 522c - 523cartrita, 456
Arc reflex spinal, 821-822, 822f, 822c
ARD. Vezi boala reumatică autoimună aritmie sinusală, 1051
AREDS. Vezi Age-Related Eye Disease Study bradicardie sinusală, 1051
Arenavirusuri, 504c, 514c
tahicardie sinusală, 1051
febra Lassa, 504c, 532
automatitsm accelerat, 1051
virusul coriomeningitei limfocitare, 527c, 528
reintrare (circus movement), 1052
Argyll Robertson, 811 activitate declanșată (triggered), 1052
Aripiprazol, manie, 783c
Aritmie sinusală, 1051
Aritmii cardiace, 1051-1052
atacuri Stokes-Adams, 1029, 1055
bloc atrioventricular, 1053-1057
funcția nodului sinusal, 1051-1052, 1053f
mecanismul, 1051-1052, 1052f

palpitații, 1029
post-STEMI, 1091
sincopa, 1029
ARM vezi Angiografie prin rezonanță magnetică
ARN mesager (ARNm), 19-20
ARN polimeraza, 20f
ARN ribozomal (ARNr), 19-20
ARNi. Vezi interferența ARN
ARNnc vezi ARN-urile care nu codifică
ARN-urile care nu codifică (ARNnc), 20
ARR. Vezi reducerea absolută a riscului
Arsenic
hepatotoxicitate, 1311c
otrăvire, 263c, 272
și cancer, 101
arsura, 1488-1489
Arta conducerii, 79
Artemeter-lumefantrină,566c
Artemether, 566c
Artemisinin, 565-566, 566c
Artera carotidă
anevrisme, 595
disecție, 837
artera hepatică,1264
Artera pulmonară, mărire, 1033
Arterele cerebrale, 839f
Arterele renale
displazie fibromusculară, 1372
ocluzia, 1372
Arteriografie renală, 1351 de boală renovasculară, 1372
Arteriole glomerulare aferente, 1342–1343
Arterita
cu celule gigante, 464, 852
Takayasu's, 465
Arterita cu celule gigante(GCA), 464, 465f
Arterita cu celule gigante, 852
Arterita Takayasu, 484
Artesunat, 566c
Artesunat-amodiaquine,566c
Artesunat-sulfadoxină-pirimetamină, 566c
Articulații sinoviale, 415, 417f
articulații, 414
anatomie și fiziologie, 414-415
Charcot, 468
examinare, 414, 414c, 415f, 417c
fibros și fibrocartilaginos, 414-415
neuropat, 468
os juxtaarticular, 415
idiopatică juvenilă, 467
puncția, 415f, 416-417, 417c, 436, 443
sinovial, 415, 417f
etiologia, 451
vase sangvine și nervi, 415
boala de depunere de fosfat de calciu, 454
Articulațiile fibrocartilaginoase, 414-415
artropatia cu depunere de dihidrat pirofosfat de calciu, 454
Articulațiile neuropatice (Charcot), 468 guta cronică,453–454, 454f
Artoza nodulară, 421, 435, 435f, 435c
guta și hiperuricemia, 452
Artrită
bacteriană, 455-456
la copii, 467, 467f
poliartrita inflamatorie precoce,437
la copii, 467, 467f
mână și încheietură, 421
cristală, 451, 451f
de șold, 425
implicarea articulațiilor 437c
genunchi, 426
subgrupuri de, 437c
gonococică, 455
inflamatorie, 437
etiologie, 448
spondilită anchilozantă,424, 448, 937–938,997
axială, 448
lyme, 456 artrita enteropatică, 451
meningococic, 456
artrita psoriazică, 450
osteoartrita, 433–437, 433f,435c
artrita reactivă, 450, 451f
psoriazică, 665
reumatică, 437–447
septică, 441, 455
spondiloartrita, 447-454,447c
asociată entezitei, 467
oligoarticulară, 467
tuberculoasă, 455–456
poliarticulară, 467
în boala virală, 456
sistemică, 467
Artrita asociată depunerii de microcristale, 446, 436f
Artrita bacteriană, 455-456
Artrita cricoaritenoidă, artrita reumatoidă, 992
Artrita enteropatică, asociată cu boala inflamatorie a intestinului, 451
Artrita gonococică, 455
Artrita idiopatică juvenilă, 467
tratament, 467
tipuri
Artrită inflamatorie,437
afectarea articulațiilor,437c
articulația mâinii,421
genunchi,426
poliartrită inflamatorie precoce, 437
șold, 425
\subgrupuri,437c
Artrita Lyme, 456
Artrita meningococică, 456
factorii reumatoizi și anticorpi antipeptide ciclice citrulinate, 439
Artrita microcristalină, 451, 451f
artrita prin depunere de pirofosfat de calciu, 454
boala prin depunere de fosfat de calciu bazic, 454
amiloidozei, 441
etiologia, 451
gută cronică tofacee, 453-453, 454f
guta și hiperucemia, 452
Artrita psoriazică, 450, 665
copii, 468
tablou clinic ale,450, 450f
tratamentul și prognosticul de 450
coloana cervicală, 442
Artrita reactivă, 450, 451f
coate, 441
Artrita reumatoidă (AR), 437–447
anatomopatologie, 439, 439f – 440f
picioare, 441–442, 442f
anticorpi antinucleari, 438f
mâini și încheieturi, 441, 441f
complicații ale, 441
solduri, 442
Criteriile ACR / EULAR 2010 pentru, 440c, 447c
genunchi, 442
diagnostic diferențial de, 440c
umeri, 441
diagnostic și investigații în, 443, 443f
epidemiologia, 437-447
oculare, 443
etiologie și patogeneză a, 437–439, 438f
cardiace și ale vaselor periferice, 443
implicarea articulațiilor, 441-442
articulații, țesuturi moi înconjurătoare, 442
renale, 443
mai puțin frecvente, 442–443
pulmonare, 443
ale sistemul nervos, 443
splină, ganglionii limfatici și sânge, 443
vasculită, 443
imunologie pentru, 438–439, 438f
manifestări extraarticulare, 442–443, 442f
simptome și semne, 440
prezentare tipică, 440, 441c
terapia medicamentoasă, 444–447, 444f
AINS, 444
corticosteroizi, 444–445, 445c
coxibi, 444
DMARDs, 445, 446c – 447c
prognosticul, 440b, 447
terapii biologice, 445–447
sarcină, 1461, 1462c
măsuri fizice, 447
scorul de activitate al bolii, 444f
chirurgie, 447
seronegativ, 439, 441
tablou clinic al, 440-443, 440c
tratamentul, 443–447, 444c
Artrită tuberculoasă, 455-456
Artrită virală, 456
Artropatii, 468–469
depunere de pirofosfat de calciu dihidrat, 454
febră mediteraneană familială,468–469
osteocondromatoză, 469
policondrita recidivantă, 469
Sindromul SAPHO, 469
sinovită villonodulară pigmentată,469
Artroscopie, 417, 436
Artroza
masurători fizice pentru, 436
Artroza
generalizată primară, 435
Artroză erozivă, 436 genunchi, 426, 434f, 435
Artroza primei articulații carpometacarpiene, 421 nodală, 421, 435, 435f, 435c
Artroza, 433-437, 433f, 435c
șold, 424-425, 435
asociata cu cristale, 436, 436f
epidemiologie, 433-437
erozivă, 436
etiologie și patogeneză, 433-434, 434f
factori predispozanți, 434c
investigații în, 436
localizată, 435
medicatie pentru, 436
primul carpometacarpian, 421
subdiviziuni ale, 435-436
ciroza, 1295
tablou clinic ale, 434-435pancreatită, 1332
tratamentul al, 436-437
Artrtă septică, 441, 455
ARV-uri. Vezi Anti-retrovirale
Ascariaza, 576-577
Ascaris lumbricoides, 576f
paracenteza, 1296
Sindromul hepatolitiazei orientale, 1315
șunturi, 1296–1297
Ascita, 1223, 1273
cauze, 1296c
gradient de albumină ser-ascită, 1296c
investigații, 1296
tablou clinic, 1295–1296
tratament, 1296–1297
Asimetrie facială, 834
Asistență psihiatrică, furnizarea de, 763–764
ASM vezi atrofia multi sistemică
Aspartat aminotransferază (ASAT), 1269
Aspartat, 1228
Aspect „obraz pălmuit", 456
Aspect cushingoid, 600
Aspect, 765, 766c
Aspectul cultural al bolilor psihiatrice, 764
Aspergillus spp./aspergiloza,560
A. fumigatus, 560
A. fumigatus, eozinofilia pulmonară, 993–994,993f
Asociat cu HIV,1444
bronhopulmonar alergic,993–994
invaziv, 994
Pacienți imunocompromiși, 1442b
Aspergilom, 994
Aspergiloza alergică bronhopulmonară, 993–994
Aspirația măduvei osoase, leucemia, 388, 392
Aspirație, în măduva osoasă, 328
Aspiratul pleural, 944
Aspirină, 125, 1028
metabolism, 271f
pacienți diabetici, 735
pentru angina pectorală, 1083c
pentru sindroame coronariene acute,1086, 1087c
supradozaj, 271
atopie și alergie, 949–950
AST. Vezi Aspartate
factori de mediu,949–950
Astigmatism, 914 factori genetici, 949
Astm indus după efort fizic, 950
hipersensibilitate a căilor respiratorii, 949
Astm, 62, 949-1000
(fragil), 949
alergie alimentară, 1257
aer rece și mișcare, 950
atacuri, 954
alergeni, 951
catastrofal brusc sever
dieta, 950
clasificare, 949
droguri, 951
etiologie, 949-951, 950f
emoție, 951
poluarea atmosferică, 950
sensibilizatori ocupaționali,950, 950c
factori precipitanți,950-951
corticosteroizi, 951
oxid nitric expirat, 951
Radiografia toracică,951
test histamină / metacolină de hiperreactivitate, 951
teste ale funcției pulmonare, 951
teste cutanate, 951
teste de provocare a alergenilor, 951
teste de sânge și spută, 951
fenotipuri clinice, 949
investigații, 951
antagoniști ai receptorului leucotrienelor, 953
antibiotice, 954
Anticorpi monoclonali,953-954
bronhodilatatoare antimuscarinice,953
patogenie, inflamație,953 controlul factorilor extrinseci,951-952
prevalență, 949
corticosteroizi, 953
sarcină, 1457-1458
inhalatoare, 952c
sever acut, 954, 954c Medicamente antiinflamatoare, 953
tablou clinic, 951
Medicamente care înlocuiesc steroizii, 953
tratament, 951-954, 952f,952c
terapie medicamentoasă, 952-954,953b
termoplastie bronșică,954
β2-agoniști,953
Astmul instabil, 949
Astmul ocupațional, 950, 950c
Astmul sever catastrofic (instabil, brittle), 949
Astrocitoame, 874
Astrovirus, 514c
Atacuri de panică, 858
Atacuri Stokes-Adams, 857, 1029, 30.6c, 1055
Atacuri, 858
Ataxia
cerebeloasă, 820
senzorială, 804
spinocerebeloasă, 887
Ataxia senzorială, 804
Ataxia telangiectasia, 61
genetică, 38
Ataxie cerebeloasă, 804
Ataxii spinocerebeloase, 887
Atazanavir, 1436b, 1437
Atenolol
hepatotoxicitate, 1311c
pentru sindroame coronariene acute,1087c
Atopia în astm, 949-950
Atorvastatină
pentru angina pectorală, 1083c
pentru boala coronariană,1081
pentru sindroame coronariene acute,1087c
ATP. Vezi Adenozin-trifosfat
ATP-aza Na^+/K^+, 191
Atrasentan, 1359
Atriu stâng, creșsterea în dimensiuni, 1033, 1033f
Atriul drept, dilatare, 1033
Atrofia multisistem (AMS), 862-863
stenoza aortică, 1098
Atrofia musculară progresivă, 886
stenoza mitrală, 1092, 1093f
Atrofia optică, 801

Atrofia, 653f
Atrofie corticală posterioară, 882
Atropina, în intoxicații, 263c, 271-272, 275
Audiometrie în ton pur, 903, 903f
Audit și feedback. În medicina bazată pe dovezi, 80
Aura, 853
Auscultația
  torace, 938
  zgomotele cardiace, 1032
Autoanticorpi
  factorul VII, 378
  hepatita autoimună, 1287
  în bolile reumatice, 438
  LES, 457prevenția 261c
  polimiozita și dermatomiozita, 463
  serici, 1269
Autodeterminare,84c
Autofagie, 46
Autoimunitate, vasculitele de vase mici ANCA pozitive și, 1363
Automatism accelerat, 1051
Autonomie, 82
  respectul pentru, 83-87
Autoreglare, 234, 1027
Autovătămarea, 784-785
  evaluare 785c
  otrăvirea, 260
Autozomi, 18
Avortul spontan, 1470-1472
  avortul recurent, 1471
  clasificare, 1470c
Avortul/terminarea sarcinii, 1472-1473
Axa adreno-pituitară, 598c
Axa intestin–ficat, 1291
Axiul tiroido-hipofizar, 610b
Axul gonado-hipofizar, 624b
AZA. Vezi Azatioprina
Azatioprina (AZA), 1311c
  fibroză pulmonară, 994
  hepatotoxicitate, 1311c
  pentru boala Crohn, 1204-1205
  pentru dermatita atopica, 662
Azatioprina, 459
  în transplantul renal, 1403c
  pentru glomeruloscleroza focală segmentală, 1356
  pentru nefrita lupică, 1367
  pentru vasculitele de vase mici ANCA pozitive, 1364
Azbestoză, 101, 996, 996c
  alb (crizotil), 996
  albastru (crocidolit), 996
  mezoteliom, 996, 996c
Azbestoză, 996, 996c
Azitromicină
  pentru bornșiectazii, 982
  pentru C. Trachomatis, 1416
  pentru gastroenterită, 540c
  pentru gonoree, 1417
    intoxicațiile alimentare, 544c
  pentru holeră, 554f
    gastroenterita, 542
  pentru șancroid, 1425
    diareea apoasă, 540c
  pentru sepsis, 162c, 165
  pentru uretrită, 1417-1418
Azoli, 562
Azoospermia, 626-627
  definiție, 622c
Aztreonam, 1384
  pentru sepsis, 163

B

Babesioza, 571
Bacillus spp.B. anthracis, 504c
  B. cereus
Bacilul Calmette-Guérin, imunizarea, 972
Bacteriemia, 216, 547
Bacterii, 491 atașarea de epitelii, 511
  clasificarea, 536c
  colonizarea și invazia, 511
  cultura, 499
  în sarcină, 1384, 1460
Bacteriuria, 1349, 1382c
  în urină, 1349
Bacteroides spp., boli inflamatorii intestinale, 1199
BADSA. Vezi β2-agoniștii cu durată scurtă de acțiune
Balanita circinat[, 451
Balanită circinată, 451
Balanța de electroliți, 1226
  chirurgie și, 243–244 abilități clinice, 1477-1478
Balantidiaza, 573
  abilități de bază, 1477
Balonul de contrapulsație intraaortică, 1050-1051, 1051f
  înaintarea în vârstă, 627
  Baloxavir, 534 criptorhidia, 626
Bandarea variceală (ligaturi variceale), 1294
  disfuncția erectilă, 627, 827
Bărbații
  diferențe între patologia celor două sexe, 1479, 1479c
    ginecomastia, 627
  dușmani, 1479
    hipogonadism, 626
  fiziologie reproductivă, 623, 623f
    hipogonadismul, 625, 625c-626c
  patologia specifică, 1479
    lipsa libidoului, 627
  pubertatea, 623
  sănătatea, 1477-1486
  sănătatea, 1477-1487
  tulburări de reproducere, 625-627
Baricitinib, 446b, 447
Barieră chimică deficientă sau defensinele intestinale,1199
Barieră chimică deficientă, microbiota intestinală, 1199
Bariera de filtrare glomerulară, 1343f
Bariere non-imunologice, 43
Barotrauma urechii medii, 1492
Barotrauma, 228
  urechea medie, 1492
Bartonella spp., 557b
  B. bacilliformis, 557–558, 557c
  B. henselae, 504b, 537, 557b
  B. quintana, 557b, 558
Bartoneloza, 557–558
Barttin, 187–188
Basiliximab, 1403c
Basofile, 42f, 45–46, 46c, 367
Bazedoxifen, 481b
Bazele de date genomice, 33
BCC DHP. Vezi Blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice
BCC non-dihidropiridinice, 1143c
Becquerels, 1493
BEDs. Vezi Tulburările de comportament alimentar atipice
Bejel (sifilis endemic), 552
Belatacept, 1403b
Bendroflumetiazidă interacțiuni medicamentoase, 260c
  pentru insuficiență cardiacă, 1074c
Benzi fibrotice, 728
Benzi întunecate, 18
Benzilpenicilina (penicilina G)
  în endocardita infecțioasă, 1106c
  în meningită, 870b
  în sepsis, 163
  reacții adverse, 259b
Benznidazol, pentru tripanosomiaza sud-americană, 569
Benzodiazepine
  în otrăvire, 263c
  insomnie, 775
  sindrom de sevraj, 787c
  supradozaj, 267
  tulburări de anxietate, 787
Beriberi, 1240
Berilioza, 997
Beta interferon , 867c
Beta lactam/Combinații de inhibitori de beta-lactamază, sepsis, 163
Beta-blocante, 1143c
  hemoragie variceală, 1295
  în angina pectorală, 1083c
  în aritmiile cardiace, 1061
  în glaucom, 921
  în insuficiența cardiacă, 1074, 1074c
  în sindromul Marfan, 1114
  în supresia migrenei, 850
Bevacizumab, 113c
Bias de informații,75
Bias de selecție și informații, 75
  litiaza caii biliare principale, 1318
Bicarbonat de sodiu, 182, 182c
  calculi biliari, 1316–1317
Bicarbonat, absorbția renală a, 196, 196f
Bifosfonați
  în boala Paget, 483
  în colangita biliară primitivă, 1299
  în osteoporoză, 480-481, 481c
Bila
  formare, 1266–1267
  secreție, 1266–1267
Bilharzia, 579
Bilirubina, 1268
  metabolism, 1266–1267
  nivelurile serice
Bimatoprost, 921
Binefacere, 82
Biochimia serică, funcția renală, 1350
Biochimie
  boala celiacă și, 1191
  hipercalcemie, 645
Biochimie hepatică, 415
  boala Chron, 1202
Biochimie osoasă, 415
Biodisponibilitate, 254b
Biofeedback, 787, 1211
Biomarkeri
  în sindroamele coronariene acute, 1085
  pentru osteosinteză și resorbție, 476
Biopsia osetomedulară, 328
Biopsia pericardică, 1127
Biopsia pulmonară prin toracoscopie video asistată, 945
  în pericardita constrictivă, 1127
Biopsia pulmonaraă, 944 pneumonita, 990
  în miocardită, 1119
  toracoscopia video-asistată, 945
  în efuziunea pleurală, 1127
  în cardiomiopatia restrictivă
  non-hipertrofică primară, 1124
Biopsie
  osoasă, 477, 477f
    toracoscopia video-asistată, 945
  rahitism și osteomalacie, 484
  măduvă osoasă, 328, 328c
    ac, 463
  cerebrală, 831, 876
  cancer, 104-106
  endobronșică, 988
    complicații ale, 1352c
  cardiacă, 1073
    în bolile renale cronice, 1351
  pulmonară, 944
  meningiană, 831
  musculară, 831, 894
  de nervi periferici, 831
  renală, 1351, 1352c
  transbronșică, 988
  renală transcutanată, 1351
Biopsie cardiacă, în insuficiența cardiacă, 1073
Biopsie endobronșică, 988
Biopsie endomiocardică
  pentru cardiomiopatii restrictive primare, 1124
  pentru miocardită, 1119
  „pentru pericardită constrictivă, 1127"
Biopsie hepatică, 1271
    boala Wilson, 1302
    ciroza biliară primitivă, 1299
    ciroză, 1290
    hemocromatoză, 1301
    hepatita autoimună, 1287
    indicații, contraindicații, 1271c
Biopsie osoasă, 477, 477f
  rahitism și osteomalacie, 484
Biopsie renală, 1351, 1352c
  complicații ale, 1352c
Biopsie transbronșică, 988
Biotină, 1241–1242, 1254f
Bisinoza, 996
Bisoprolol
  în angina pectorală, 1083c
  în insuficiență cardiacă, 1074c
Bivalirudină, în sindroamele coronariene acute, 1086, 1087c
Blaști, 388c
Blastocystis hominis, 573
Blastomicoză, 561
  asociată cu HIV, 1442c, 1444
Blastomyces dermatitidis, 561
Blefarită, 916, 916f
Blefarospasm, 815, 863
Bloc nervos, 826
blocada punctelor de control imun,50
Blocante ale canalelor de calciu
  în controlul durerii, 826
  pentru angina pectorală, 1083c
  pentru PAH, 1117
  supradozaj, 263b, 270
Blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA), pentru Marfan, 1114
Blocante ale receptorilor angiotensinei II(BRA), 1143c
Blocante de canale de calciu dihidropiridinice (BCC DHP), 1143c
Blocanți de co-receptori, 913
Blocanți TNF-α, pentru artrită reumatoidă, 445-447, 446c
  Mobitz I (Wenckebach), 1053
Blocanții receptorilor de androgeni, pentru cancer de prostată, 128 Mobitz II, 1053
Blocarea receptorilor de estrogen, 122 Ritmul de scăpare cu complexe QRS largi, 1055
Blocul de ramură, 1055-1056
  bloc bifascicular, 1056f
    Ritmul de scăpare cu complexe QRS înguste, 1055
  bloc complet, 1056
  întârziere în conducere, 1056
  hemibloc, 1056
  stânga, 1056, 1057f
  dreaptă, 1056, 1056f
Blocurile atrioventriculare (BAV), 1053-1055
  gradul I, 1053, 1054f
  gradul II, 1053-1055, 1054f
  gradul III (complet), 1055, 1055f, 1055c
Bloocanți ai receptorilor Cannabinoid-1, 1251
BME. Vezi. Boli metabolice ereditare
BMR. Vezi Rata metabolică bazală
BNM vezi Boala neuronului motor
Boală / disfuncție endocrină
  acromegalie, 593c, 637
  asociat cu HIV, 1432
  boala Addison, 602-603
  calcificare suprarenală, 604f
  feocromocitom, 608f - 609f
  hiperprolactinemie, 639
  în bolile renale cronice, 1397
  manifestări cutanate, 679–680
  manifestări reumatologice, 468
  Sindromul Cushing, 593, 593c, 600
  tumori hipofizare, 592, 593f, 593c
boala a cincea, 519
Boala Addison, 603
  anamneză și examen obiectiv, 603, 603f
  incidență, 603
  investigații, 603
  tratament, 603–604, 604c
  patofiziologie și etiologie, 602, 603c
  sfaturi către pacinți, 604
Boala alergică (hipersensibilitate imediată),62-64
  anafilaxie, 64
  desensibilizare, 63-64, 63c
  diagnostic de, 63
  factori de mediu, 63
  înțepături de piele
  mediatori ai, 63c
  răspuns de fază acută, 62
  răspuns de fază tardivă, 62
  restabilirea toleranței, 68
    lipide, 1080
  teste, 63
  tratamentul, 63-64
Boala Alzheimer, 881-882
  factorii de risc de mediu pentru, 883
    modificarea stilului de viață, 1081
  genetică, 883
    statine, 1081
  investigații, 882
  patologie moleculară și etiologie, 883, 883f
Boala arterelor coronare (CAD), 1079–1081
  angina, 1081–1084
  diagnostic, 1080-1081
    anevrism de aortă abdominală, 1129-1130
  factorii de risc pentru, 1080, 1081c
    sindroame aortice acute, 1130-1131
  fiziopatologie, 1079–1081, 1080-1081f

anevrisme toraco-abdominale 1129-1130
IRM pentru, 1043–1044,1044f–1045f
prevenţia, 1080-1081
acută, 1129
cronică, 1128
sindromul acut coronarian, 1084-1091
Boala arterială periferică
Fenomenul Raynaud, 1131
Boala Takayasu, 1132
Trombangeita obliterantă, 1132
boala anevrismală, 1129-1130
sifilis cardiovascular, 1132
ischemia de membre inferioare, 1128
Boala aterosclerotică renovasculară, 1371
histologic, 1190, 1190c
Boala Behçet, 466–467, 868
serologie, 1190–1191
Boala Bowen (carcinom intrae_ pitelial), 689, 689f
tipare HLA , 1191
Boala Buerger, 1132
Boală buloasă a pielii, 686-688, 686f
Boală cardiacă pulmonară, 1115–1117
Boala Caroli, 1305
Boala Carrion, 557-555, 557c
Boala celiacă, 1189, 1310
adenocarcinomul de intestin subţire, 1191
complicaţii, 1191
diagnosticul, 1190–1191
etiologie, 1190
factorii de mediu, 1190
factorii genetici, 1190
investigaţii, 1191
non-responsivă, 1191
refractară, 1191
şi cancerul esofagian, 1191
transmiterea prin transfuzie, 362
tablou clinic, 1190
tratamentul, 1191
tumorile carcinoide ale intestinului subţire, 1197
Boala Charcot–Marie–Tooth, 26, 891
Boala Christmas, 376. Vezi de asemenea Hemofilia B
Boala Cobalaminei C, 1369
teste de activitate a bolii, 1203
Boala cordonului spermatic, 1483–1484
teste de sânge, 1202
Boala coronariană, 1076 teste de scaun, 1202–1203
Boala Creutzfeld-Jakob variantă (vCJD), 885
transmisă transfuzional, 362
Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD), 504c, 884
variante, 884
Boala Crohn, 58, 1202
anatomia patologică, 1200-1201f
boli inflamatorii intestinale, 1198
complicaţii anale/perianale, 1201c
examen obiectiv, 1202
investigaţii, 1202-1203
considerente generale, 1203
inducţia remisiei, 1203
menţinerea remisie, 1203-1205
localizări, 1201f
manifestări extraintestinale, 1202, 1202c
modificări microscopice, 1201, 1201c
prognostic, 1205–1206
refractară sau fulminantă, 1203
tablou clinic, 1202
terapia convenţională de întreţinere, 1204-1205
tratament, 1203–1205, 1204c
afectare tegumentară, 1397
tratamentul chirurgical, 1205
anemia, 1394
tumori carcinoide ale intestinului subţire, 1197
anomalii ale sistemului nervos, 1397-1398
Boala cronică a hemaglutinării la rece, 353
anomalii endocrine, 1397
Boala cronică de rinichi
complicaţii, boli ale tegumentului, 681
anomalii metabolice, 1397
sarcina, 1460
boala cardiovasculară, 1396-1397
calcifilaxia, 1396, 1396f
Boala cronică de rinichi, 200, 1392-1404
adresarea timpurie, 1398
disfuncţia musculară, 1397
cauze, 1392c
fibroza sistemică nefrogenă, 1397
clasificare, 1393f
gastrointestinale, 1397
complicaţii, 1394–1398
tulburări minerale osoase, 1394
renoprotecţia, 1398
terapia de substituţie renală, 1398-1402
tratamentul complicaţiilor, 1398
diagnosticul, 1393
incidenţa, 1393
prevalenţa, 1392–1394, 1393c
progresia, 1393-1394
stadializarea, 1392-1394
tratamentul, 1398
Boală cu ciclare rapidă, 783
Boala cu crize non-epileptice (pseudocrize), 858
Boala cu depozite dense, 1365
Boala cu IgA liniar, 687, 687f
Boala Cushing, 468, 602
Boala de altitudine
acută, 1491
esofagul Barrett, 1165, 1165f
cronică, 1491
Strictura peptică, 1165
tratament, 1491
Boala de decompresie, 1492
Boala de depunere bazală a fosfatului de calciu, 454
Boala de nod sinusal, 1052
Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), 1162, 1164f
chirurgical, 1165
Complicaţii, 1165-1167
Gastroplicatura endoluminală, 1164-1165
Medicamente, 1164
Diagnostic şi investigaţii paraclinice, 1163, 1164f
Epidemiologie, 1162-1163
Factorii asociaţi, 1163c
fiziopatologie, 1162-1163, 1163f
Tablou clinic,1163, 1163c
tratament, 1164-1165
Boala de reflux laringo-faringian, 1163
Boala depozitelor de lanţuri uşoare, 1369
Boală depresivă, fizică
Boala discală
prolaps lombar, 423
discită septică, 424
Boală diverticulară, 1212–1213, 1212f
Boala embolică ischemie acută a membrului inferior şi, 1129
embolizarea colesterolului, 1315f, 1372, 1372f
sarcină, 1457, 1457b
tromboembolism, 1048
Boala Fabry, 754, 1367
Boala fulminantă colonică, 1202
Boala Gaucher 754
Boala granulomatoasă cronică (CGD), 62
Boala Graves,614
Boala Graves,615
maternă, 618
Boala gură–mână–picior, 517
Boala Hansen. See Lepra
Boala Hartnup, 1241
Boala hepatică alcoolice,1303–1304, 1303f
Boala hepatică polichistică, 1305
factori de mediu, 1198-1199
Boală hepatică, 1271
boală hepatică, 1271
factori genetici, 1198
Boala Huntington, 862-863
modificări ale neurotransmiţătorilor, 820c
microbiota intestinală,1199-1200
Boala imunoproliferativă a intestinului subţire şi tumorile intestinului subţire,1197
tratament,1197
sistem imun intestinal,1200,1200f
manifestăriextrain testinale, 1202,1202c
Boala inflamatorie intestinală (BII),1198-1209
artrită enteropatică asociată bolilor inflamatorii intestinale , 451
modificări macroscopice, 12021, 1201f
boala Crohn,1198
modificări microscopice,1201-1202,1201c
colita ulcerativă,1198
diagnostic diferenţial,1202
epidemiologie,1198-1209
etiologie şi patogeneză, 1198-1200,1199f
morfopatologie,1200-1202,1201f,1201c
mortalitate,1208
tumori maligne,1208
Boala inflamatorie pelvină, 1418
boala Kawasaki, 466
Boala Keshan, 1245
Boala Lafora, 863
Boala lanţurilor grele,410
Boala Lenegre, 1055
Boala Lev, 1055
Boala Lhermitte-Duclos, 1216c
Boala limfatică, 684-685
Boala Lyme, 504c, 549
diagnostic, 549
tablou clinic, 549, 549f
tratament, 549
Boala maduvei spinarii, 819, 878–880
etiologia, 878
Fenomenul lui Lhermitte, 823
gestionarea 823, 878
malformaţii arteriovenoase, 879, 879f
mielită transversală, 868
ocluzia arterei spinale anterioare, 879
paraparezâ spastică ereditară, 879
siringomielia /siringobulbia, 879–880, 880f
tracturi spinotalamice, 823
tumori, 878, 888
Boala membranei bazale glomerulare subţiri, 1362-1363
Boala Meniere, 816, 906
Boala miocardică / endocardică, 1117-1118
miocardită, 1118–1119
tumori cardiace, 1117–1118
Boală monogenică, modele de transmitere, 27
amprentarea genică, 30-31
boli autozomal dominante, 29-31
Boala Charcot Marie-Tooth, 891
mozaicismul, 29
Neuropatie ereditară senzorio-motorie, 891
mutaţii triple repetate, 29
degenerarea axonală, 887
transmitere legată de cromozomul X, 29
compresia, 887
transmiterea mitocondrială, 29
demielinizarea, 887
tulburări dominante legate de X, 29
infarctul, 887
Tulburări recesive legate de X, 29
infiltraţia, 887
Boala muncitorilor în construcţii, febra cauzată de umidificare, 990c
mononeurita multiplex, 888
Boala neoplazică a osului, 485, 485c
compresia de nerv periferic, 888, 888c
Boala nervoasă periferică, 887-893, 888f
asociată HIV, 872
genetică, 891
genetică, 892
poliradiculoneuropatia demielinizantă cronică inflamatorie, 889-890
mecanisme lezionale, 887-888
sindromul Guillain-Barre, 889
mononeuropatii, 888
în cacer, 891
mononeuropatii, 889 boli critice, 892
neuropatia autonomă, 890, 892
boli sistemice, 891-892
neuropatie cronică senzoriomotoră, 890
neuropatii mediate imun, 889-890
neuropatii metabolice, 890
neuropatii paraproteinemice, 890
neuropatii prin carenţe vitaminice, 891
neuropatii toxice, 890
polineurpatii, 889-892, 889c
atrofia musculară progresivă, 885
paralizia progresivă bulbară şi paralizia pseudobulbară, 885
scleroza amiotrofică laterală, 885
regenerarea nervoasă, 887
scleroza laterală primară, 885
tipuri, 887-888
Boala neuronului motor, 886
diagnostic, 885 factori de mediu, 859
îngrijiri paliative, 147-148
factori genetici, 859, 859c
patogeneză, 885
vârstă şi sex, 859
prognostic şi tratament, 885
tabloul clinic, 885 akinezia, 860
modificări cognitive şi psihiatrice, 860
modificări posturale şi de mers, 860
rigiditate, 860
Boala osoasă adinamică, 1395
simptome motorii, 859
Boala Paget, 482-483,482f
simptome prodromale pre-motorii, 859
Boala Parkinson, 820, 859
etiologie, 859
tremor, 821, 860
vorbire şi deglutiţie, 860
evoluţie clinică, 860
tablou clinic, 859-860
agonişti dopaminergici, 861
fizioterapie, terapie ocupaţională şi ajutor fizic, 861
levodopa, 860-861
răspunsul pe termen lung, 860
stimulare cerebrală profundă, 861
transplant tisular, 861
demenţa, 883
diagnosis, 860
mersul, 804
tratament, 860-861, 860f
modificări în neurotransmiţători, 820c
patologie, 859
Boala pericardică, 1125-1128, RMN pentru, 1042-1043, 1044f
Boala Pick, 883
Boala polichistică renală, 1405-1406
boala chistică medulară, 1406
boala polichistica renală autosomal dominantă, 1405-1406
rinichiul spongios medular, 1406
Boala Pott, 484–485
anti-GBM, 1362–1363, 1363f
Boala pulmonară
artrita reumatoidă, 443 boala membranei bazale glomerulare subţiri, 1362–1363
LES, 458 glomerulonefrită cu endocardită infecţioasă, 1361
ocupaţională, 995-997,995c
glomerulonefrita post-streptococică, 1360, 1361f, 1361c
restrictivă, în sarcină, 1458
glomerulonefrita rapid progresivă, 1360, 1360f, 1360c
Boala purtată de artropode, 676
nefrită acută, 1360
Boala Refsum a adultului (AR), 756 Nefropatia IgA, 1361
Boala renală acută, insuficienţa cardiacă, 1076
sindromul Alport, 1362
Boala renală crioglobulinemică, 1367 Vasculită de vase

mici ANCA-pozitiv, 1363, 1363f
Boala renală polichistică autozomal dominantă (ADPKD), 1405-1406, 1406f, 1406c
Boala renală, 1339-1408
asimptomatică, 1360–1364
artrita reumatoidă, 443
hipertensiune, 1370–1372
HIV, 1431
mielom multiplu, 1369–1370, 1370f
purpură trombotică trombocitopenică, 1369
SLE, 458
boala chistică medulară, 1406
boală renală polichistică autozomală dominantă, 1405-1406
ateroembolic, 1372
rinichiul spongios medular, 1406
condiții cu prezentare de sindrom antifosfolipidic, 1369
absorbție, 1380–1381
efecte asupra anabolismului / catabolismului proteinelor, 1381
eliminarea renală, 1381
legarea de proteine, 1381
manifestări cutanate,681
metabolism, 1380–1381
chistic, 1405-1406
pacienți problematici, 1381
sensibilitatea organelor țintă, 1381
volumul de distribuție, 1381
medicamente induse de droguri, 1380, 1380c
examinarea urinei, 1348–1349
utilizate în, 1380–1381,1380c
imagistică, 1350–1351
teste de sânge și teste cantitative, 1349–1350
sindrom uremic hemolitic, 1368–1369
poliarterită nodoasă, 1368–1370
scleroză sistemică, 1368
Nefropatia C1q, 1365
crioglobulinemie, 1367
gammopatia monoclonală cu semnificație renală, 1365–1366
nefropatie hiperuricemică, 1370, 1387
glomerulonefrita mezangiocapilară (membranoproliferativă), 1364–1365
investigații, 1348–1351
glomerulopatie cu fibronectinică, 1366
glomerulopatie fibrilară idiopatică, 1366
glomerulopatie imunotactoidă, 1366
implicarea în alte boli, 1368–1370
nefrită lupică, 1366
Nefropatia IgM, 1365
sindromul (purpura) Henoch-Schönlein , 1367
nefritic / nefrotic mixt, 1364–1367
pacienți dializați, 147
leziuni renale acute, 1461
bacteriurie, 1460
boală renală cronică, 1460
transplant renal, 1460
embolizarea colesterolului, 1315f, 1372, 1372f
ocluzia arterei renale, 1372
tromboză venoasă renală, 1372
îngrijiri paliative, 147
sarcină, 1460–1461
prescriere în, 1380c
azbest, 996, 996b
nefrită tubulointerstițială, 1385–1387
berilioză, 997
vasculară, 1372
bizinoza, 996
pneumoconioza muncitorului cărbunelui, 995–997
silicoză, 995–996
Boala renovasculară, 1371–1372
infecții bacteriene, 537
epiglotită, 538, 947
Boală respiratorie, 927–1000
ARDS și, 233f
inhalare de corp străin, 948, 948b
asociat cu HIV, 1432
gripă, 947
astm, 992
laringotraheobronșită, 947
boală pulmonară profesională, 995–997, 995c
faringită, 947
rinită, 945–949
infecții virale, 519-520
căile respiratorii superioare, 945–949
aspirație pleurală, 944
biopsie pleurală, 944
biopsie pulmonară toracoscopică asistată video, 945
bronhoscopie fibroptică, 944f, 945c
drenaj intercostal, 944, 944b
imagistică, 939–945
mediastinoscopie, 945
chisturi pulmonare, 997
spută, 943-944
eozinofilie pulmonară, 993–994
teste de efort, 943
îngrijiri paliative, 146–147
teste de piele, 945
investigații, 939–945
teste funcționale pulmonare, 941–943, 941c
teste hematologice/ biochimice. 943
teste la pat, 939
astm, 1457-1458
boli pulmonare restrictive severe, 1458
fibroza chistică, 1458
pneumonie, 1457
sarcoidoză, 1458
tuberculoza, 1457
dispnee, 937, 937b
dureri în piept, 937
pneumonită de hipersensibilitate, 989–991
nas înfundat și strănut, 936
sarcină, 1457-1458
respirație șuierătoare, 937
spută, 936
tuse, 936
gripă, 520-521, 520c
infecții bacteriene, 538
semne fizice, 938c
infecții virale, 520-521
tablou clinic, 936-937
titrarea opioidelor, 147
tract respirator inferior
obstrucție evacuatorie gastrică, 1176
perforație, 1175-1176
tulburări pulmonare parenchimatoase difuze, 985, 986f
Boala rinichiului polichistic, autozomal dominantă, 1405-1406
Boala rinichiului polichistic, în litiaza renală, 1374
Boala sever, 427
Boala sinoatrială, 1052
Boala sortatorilor de lână (antraxul respirator), 551
Boala Takayasu, 1132
Boala Tangier, 747, 747c
Boala ulcearoasă peptică, 1174
complicații, 1175-1176
epidemiologie, 1174
investigații, 1175
sângerarea gastrointestinală
tablou clinic, 1174
tratament chirurgical, 1176
tratament, 1176
Boala Unverricht-Lundborg, 863
Boală valvulară aortică calcifică, 1097
Boala venoasă perifericp, 1132
Boală venoasă trombembolică, 1001-1018
chirurgie, 249
Boala von Recklinghausen, 886
Boala von Willebrand, 375f, 375c, 376
Boala Whipple, 873, 1194
Boala Wilson, 862, 1301-1302
chisturi biliare, 1321
Boala zgârieturii de pisică, 504c, 537
colangită sclerozantă primară, 1321
Boală, 861
hemobilia, 1322
Boli ale părului, 694-695
stricturi benigne ale căilor biliare, 1321–1322
hipetricoză, 630
Boli ale penisului, 1482
cancer al vezicii biliare, 1322
Boli ale sistemului nervos central
sarcoidoză, 987
colangiocarcinom, 1322–1323, 1322f
sindroame, 1493
paliație, 1323, 1323f
tuberculoză, 970b
polipii vezicii biliare, 1322
secundar, 1323
colangita autoimună a căilor biliare extrahepatice, 1321
Boli ale tractului biliar, 1320–1323
adenomiomatoza, 1321
colecistită acută alitiazică, 1320-1321
colecistita cronică, 1321
litiaza căii biliare principale, 1320-1323
colesteroloză, 1321
tumori, 1322-1323
vasculită, 466
autoanticorpii, 65-66
vezica biliara
eșecul instrucției timice, 65
inflamația cronică, 65
Boli autoimune, 64-66 diabetul zaharat tip 1, 706, 707f
efectele endocrine, 589-590, 616c
eșecul Treg
insuficiența activării limfocitelor T CD4, 65, 65c
mecanismele deteriorării tisulare 65-66, 66f
restabilirea toleranței în, 68
Boli autozomal recesive, 29
Boli autozomal-dominante, 28-30
dispneea, 1028-1029
durerea toracică centrală, 1028-1029
Boli cardiace
edemele periferice, 1029
angina, 1081-1086
Oboseala, 1029
asociat infecției HIV, 143
Palpitațiile, 1029
bolile miocardului,1118-1124
Sincopa, 1029, 1029f
bolile pericardului,1125-1128
cardiomiopatia peripartum, 1456
bolile pulmonare,1115-1117
hipertensiunea pulmonară,1456
LES, 458
infarctul miocardic,1456
manifestări clinice, 1028-1029
riscurile,1456b
valve cardiace protetice, 1456
sarcina,1456,1456c
tetralogia Fallot, 1111-1112, 1112f
transpoziția de vase mari, 1112-1113, 1113f
sarcoidoza,985
sindrom coronarian acut, 1084-1091
sindromul Marfan,1113-1115
valvulopatii, 1076, 1091-1097
Boli cardiace congenitale, 1107-1113
adult, 1107
coractația de aortă, 1111, 1111f
defect septal atrial, 1108, 1109f
boala cronică de rinichi, 1396-1397
cianogene,
HIV, 1432
în artrita reumatoidă, 443
circulație fetală, 1107-1113, 1107f
LES, 458
sindromul Marfan, 1113-1115
post-transplant, 1404
RMN, 1042
persistența de canal arterial, 1110, 1110f
boală anevrismală, 1129–1130
simptome și semne, 1029
boala Takayasu, 1132
DSV, 1107-1108, 1108f
fenomenul Raynaud, 1131
ischemia membrului inferior, 1128
Boli cardiovasculare
afecțiuni asociate cu
sifilis cardiovascular, 1132
tromboangiita obliterantă, 1132
tromboflebită superficială, 1132
varice, 1132
neuropatie autonomă, 732
boala arterială periferică, 1128–1132
funcționale, 374, 374b
purpură trombocitopenică autoimună, 373
trombocitopenie, 372–374, 372c
trombocitoză, 374
purpură trombotică trombocitopenică, 374
Boli cu activarea complementului, 1366
Boli cu raportare obligatorie, 506
Boli cu transmisie hidrica, 1366
Boli de coagulare
afecțiuni trombocitare, 372–374, 372c
afecțiuni vasculare, 372, 372c
investigații ale, 370-371
durere toracică de origine esofagiană, 1172
Boli de depunere, 1366 globus, 1172
Boli de stocare lizozomală, 754, 758c
boala Fabry, 754
boala Gaucher, 754
Boli determinate de amplificarea repetițiilor trinucleotidice, 30c
Boli dominante legate de cromozomul X, 29
Boli ereditare induse de deficitul oxidării acizilor grași(FAODs), 755, 761c
Boli esofagiene, 1169-1170
BRGE, 1165-1167
diverticul esofagian, 1169
esofagita eozinofilică, 1170, 1170f
funcționale, 1172
Dispepsia, 1177
inele și membrane, 1169
Fiziopatologie și interacțiuni creier-intestin, 1159-1160,1161f
infecții, 1169
Sindromul vărsăturilor ciclice, 1177
perforații, 1170
ruptura, 1170
strictura benignă, 1169, 1169f
Analiza scaunului, 1158
Boli gastrointestinale
computer tomografia, 1159,1160f
abdomen acut, 1220-1223
endoscopia, 1158-1159
asociat hiv, 1431
investigațiile cu substanță de contrast, 1159
faringele și esofagul, 1162-1171,1162c
radiografie, 1159
funcționale
radioizotopii, 1159
rezonanța magnetică nucleară, 1159
testele hematologice, 1158-1159
intestinul subțire, 1185-1198
tomografia cu emisie de pozitroni, 1159
investigații, 1158-1159
ultrasonografia, 1159
boala cronică de rinichi, 1397
boala reumatologică, 467
LES, 458
istoric, 1158-1159
patologii asociate
patologii asociate
Peritoneul, 1223-1224
Inserțiile sau delețiile, 27
Tuberculoza, 1195
Boli genetice, 16-17, 25-28, 25c

Boli diferite cauzate de mutația aceleiași gene, 30
Bolile cromozomiale, 25-27
Gene diferite care produc aceeași boală, 30
„Modelele de transmitere ereditară a bolilor monogenice, 28-31"
Mutații, 27
Mutațiile nonsens, 27
Mutațiile punctiforme, 27
Prevalența, 25c
Situații speciale, 29-30
Testare, 27
Translocațiile, 27
Boli ginecologice amenoreea. Vezi amenoreea
hipogonadism, 627
PCOS, 628, 630
Boli glomerulare,1351-1368
Boala Fabry, 1367
Boli glomerulare,1351-1370
Boala membranei bazale glomerulare subțiri, 1362
descriere, 1352-1353
policitemia, 355-356
glomerulonefrita paraneoplazică, 1368
trombocitopenie esențială, 374
glomerulopatia asociată cu preeclampsia, 1368
glomeruloscleroza focală și segmentară, 1355
investigare, 1353c
nefropatia asociată anemiei falciforme, 1367
terminologie, 1352f
Boli hematologice
asocite HIV, 1431
boli mieloproliferative, 344-348
Manifestări cutanate, 680
Sindroamele siclemice, 344-348
talasemia, 321f-343f, 341-344
Boli hematologice, manifestări reumatologice, 468
Boli hemolitice comnsate, 353-354
Boli hipofizare
acromegalia si gigantismul, 593
hiperprolactinemia. Vezi hiperprolactinemia
hipopituitarism, 595-596
prezentări, 592-596
prin exces de secreție, 593
Sindromul Cushing. Vezi Sindromul Cushing
tumori. Vezi tumori hipofizare
Boli iatrogene
epilepsie, 853
anemie hemolitică, 353
boală renală, 1380–1381, 1385, 1386f
hepatită, 1287
hepatotoxicitate, 1310-1312, 1311c
hiperprolactinemie, 639
miopatie, 894
neuropatie, 891c
parkinsonism, 861, 863
psihoză, 793
reacții respiratorii, 994, 994c
aerogenă,505
trombocitopenie, 373
Consumul de produse infectate,506
fecal-orală,505
Boli infecțioase,487-582 abilități clinice, 489-490
infecție endogenă,504-506
abordarea clinică,496-497,497f,497c inoculare directă,506
activitate sexuală,495
prin intermediul vectorilor,505,505c
activități de agrement, 495
răspândirea directă de la o persoană la alta, 505
alergii, 496
răspândirea indirectă de la o persoană la alta,506
anamneza, 489, 489c, 492-496
aptitudini și noțiuni debază,488
căi de transmitere,504-506
chimioprofilaxie,508
clasificarea focarelo de infecție,508
comorbidități,496
consum de alimente și băuturi,495
„consumul de droguri cu administrare intravenoasă și expunerea la ace contaminate ,495"
contact cu animale,494
analize de sânge,498
contactul cu o persoană infectată,492 imagistica,498
evaluarea diagnostică,492-496,494c-495c
microbiologice,498-500,500c
examen fizic,492
examen obiectiv,490,490f
imunizare,508-509,508c-509c,510f
imunocompromiși, 496,497c
infecții înalt transmisibile, 492
infecțiile asociate asistenței medicale, 507-509
interacțiune organism-gazdă,509-510
investigații,498-501,498c
istoric de călătorii,501c
istoric de vaccinare,496
mobilitatea populației,505
mortalitate,503c
noțiuni de bază,488,488x
prelevate biologice,501c
prevenire și control,407-509
profesia,492
raportare,506c
sexuale,492
boli de stocare a glicogenului, 755, 759c
terapie,496
galactozemia, 760c
turiști,494-495,496c induse de deficitul oxidării acizilor grași, 755
vârstă,492
intoleranță ereditară la fructoză, 760c
transportorul de glucoză 1, 760c
Boli inflamatorii sistemice, NTI acute, 1386
boala Fabry, 754
Boli limfoproliferative X linkate (XLP), 61
boala Gaucher, 754
Boli limfoproliferative, posttransplant, 1404
Boli mecano-buloase, 688
Boli metabolice ereditare, 743-762
amiloidoză, 1357
ale metabolismului carbohidraților, 755
tratamentul formelor acute, 752-753
abetalipoproteinemia, 751
hiperlipidemia, 746-751
hipobetalipoproteinemia, 747c, 751
boli de stocare lizozomală, 754, 758c
hipolipidemia, 751
cunoscute, 752,753c
epilepsie, 856
eritrocite, 348-351
formele acute, 752,754
în boala cronică de rinichi, 1397
lipide, 744-751
manifestări cutanate, 680
biopsie musculară, 894
peroxizomale, 755-756
EMG, 894
porfirii, 755
enzime musculare serice, 894
proteine, 754, 757c
tehnici imagistice, 894
specifice, 753
teste neurogenetice, 894
suspecte, 752-753, 753c
Boli mitocondriale, 897
sindroame asociate bolilor mitocondriale, 753, 754c
Boli monogenice, epilepsia, 854
Boli musculare, 893-897 clasificare, 894c
definiție, 893-894
diagnostic, 894
fiziopatologie, 893
lupus eritematos sistemic (LES), 457-458
miopatii inflamatorii, 894
disrafismul, 887
miopatii metabolice și endocrine, 894-895
paraliziile cerebrale, 887
Boli neurodegenerative, 880-885
boli ale neuronului motor, 885
demența, 880-885
ataxia spinocerebelară, 887
epilepsia, 855
sindroame neurocutanate, 886-887
Boli neurologice, 801-809, 803f, 804c
abcesul cerebral și spinal, 873-876
afecțiunile nervilor periferici, 888-898
asociate HIV/SIDA, 1430-1431
AVC, 837-845
boli congenitale, 887
bolile musculare, 894-898
bolile neurogenetice, 887-888
cortexul cerebral, 807f
cefalee, migrenă și durerea facială, 848-852
focale, 806
coma și alte tulburări ale conștienței, 831-836
localizare, 874
controlul vezical și disfuncția sexuală, 827
epilepsia, 852-857
LES, 458
examinarea pacientului și formularea examenului clinic, 805-806, 805c-806c
poliartrita reumatoidă, 443
hidrocefalie, 877-878
HIV-ul și neurologia, 872
îngrijiri paliative, 148-149
leziuni ale plexurilor și rădăcinilor nervoase, 893-894, 893c
leziuni cerebrale
amețeli, vertij și pierderea stării de conștiență, 805
căderi, 805, 805c
tulburări de mers, 804-805, 804c
leziunile măduvei spinării, 823
manifestări reumatologice, 468
nervii cranieni, 809-818, 809c
paraplegie, 879
patologia măduvei spinării, 879-881
sindroame paraneoplazice, 104, 105c, 106f, 887
tablou clinic, 804-805
traumatisme cerebrale, 878-879
tulburări de motilitate, 859- 864
tulburări de somn, 858
osteomielită acută și cronică, 484–485
tumori cerebrale, 874osteomielită tuberculoasă, 484–485
calciu urinar/24 de ore, 476
Boli osoase, 471-486
abilități clinice pentru, 471–472, 473f
hormonul paratiroidian plasmatic, 476
aptitudini și cunoștințe de bază în, 471
25-hidroxi vitamina D serică, 476
boala cronică de rinichi și, 1394
calciu plasmatic total, 476–477
boala Paget, 482–483
fosfatul plasmatic, 476
boala Scheuermann, 485
examenul obiectiv, 471
imagistică diagnostică, 476–477
infecții, 484-485
investigații, 472c, 476–477
investigații, 472c, 476–481
istorie, 471
markeri biochimici pentru, 476
osteonecroza, 482
osteoporoza, 477-482
rahitismul și osteomalacia, 483–484
sarcoidoza, 987
durere de cot, 420
teste biochimice pentru, 472, 472c durere la călcâi, 428-429, 428c
Boli pulmonare profesionale, 995-997, 995c
azbest, 996, 996c
durere toracică, 429
beriloză, 997
durerea asociată cu sportul, 429
bisinoză, 996
dureri de gât, 418-419, 418c
pneumoconioza minerilor, 995-997
dureri de genunchi, 425-427, 425c
silicoza, 995-996
dureri de mână și încheietura mâinii, 420-421, 421c
Boli recesive legate de cromozomul X, 29
dureri de picior, 428, 428c
dureri de șold, 424-425, 425c
Boli reumatologice
afectare pulmonară, 992, 992f
dureri de spate, 421-424, 421c
afecțiuni musculo-scheletice regionale, 418-429, 418f
dureri de tibie, gambă și gleznă, 427–428
dureri de umăr, 418-420, 418c – 419c, 420f
cu cristale, 451, 451f
inflamatorie, 421, 437
meningococică, 456
osteoartrita, 433–437, 433f, 435c
psoriazică, 665
septică, 441, 455
poliartrita inflamatorie precoce, 437
mână și încheietura mâinii, 421
de șold, 425
aptitudini și cunoștințe de bază în, 411
implicarea articulațiilor, 437c
artrita
de genunchi, 426
subgrupuri de, 437c
afecțiuni gastrointestinale și hepatice, 467
boli cutanate, 468
artrita inflamatorie, 437
boli maligne, 468
boli neurologice, 468
boli sanguine, 468
tulburări endocrine și metabolice, 468
sindromul antifosfolipidic, 459–460
lupus eritematos sistemic, 457
artrita juvenilă idiopatică a copilului, 467
manifestări cutanate, 681-682
artropatii, 468–469
miozita cu corpi de incluziune, 463
polimiozita și dermatomiozita, 462
scleroză sistemică, 460
sindroamele „overlap" și afecțiunile autoimune reumatice nediferențiate 463
sindromul Sjögren, 463
acondroplazia, 433
autoimună, 456–463
sindromul Ehlers–Danlos și sindroamele de hipermobilitate, 432-433, 432c
osteogenesis imperfecta, 432–433
sindromul lui Marfan, 432
tulburări în spectrul hipermobilității, 432-433, 432c
artrita bacteriană, 455–456
artrita septică, 441, 455
artrita virală, 456
cauzate de HIV, 456
boala Behçet, 466–467, 868
fungice, 456
boli ale țesutului conjunctiv, 432-433, 432c
durerea cronică răspândită, 429-430
fibromialgia, 430, 430f
sindromul durerii cronice de membre superioare, 430
sindromul durerii regionale cronice, 430–431
infecții articulare, 454-456
sindromul dureros regional complex, 430-431
sindromul dureros temporomandibular, 430
vasculită, 464–467, 464c, 465f
osteoartrita, 433–437, 433f, 435c

sindroame de durere cronică, 429–431, 429f
sistemică inflamatorie
Boli sistemice, 27
Boli tiroidiene autoimune, 620
Boli transmise prin intermediul vectorilor, 505, 505c
prevenție, 508
Boli veziculare ale pielii, 686-688
Bolile cromozomiale, 25-27
Bolile de stocare a glicogenului, 755, 759b–760b
Bolile endocrine autoimune, 589-590, 589c
Bolile imunobuloase,686-687
Bolile pulmonare interstițiale, 985-994
rare, 991-992
sarcoidoza, 985-988
Bolile reumatice autoimune (BRA), 456-463, 1196
lupusul eritematos sistemic, 457
manifestări cutanate, 681-682
miozita cu corpi de incluziune, 463
polimiozita si dermatomiozita, 462
scleroza sistemică, 460
sindroamele „overlap" și nediferențiate, 463
sindromul antifosfolipidic, 459-460
sindromul Sjogren, 463
Bombezină, 1153c
Borrelia burgdorferi, 504c, 549
Bosentan, 1117
Botulismul, 546
BPOC teste de evaluare (CAT), 956c
deficit de alpha1-antitripsină, 956
BPOC, 955
calea aeriană, 959
infecții, 956
definiție 955
fumatul, 956, 956f
diagnostic, 956c, 957
epidemiologie și etiologie, 955
hipoxia nocturnă, 958
insuficiența respiratorie, 959
hipertensiunea pulmonară, 956
investigații, 957
insuficiența respiratorie, 933f, 956
nod sinusal, 1051–1052
terapia medicamentoasă, 957
antibiotice, 957
patofiziologie, 955–956, 955f
agenți mucolitici, 957
patogenie, 956
bronhodilatatoare, 957
corticosteroizi, 957
inhibitorii de fosfodiesterază de tip 4, 957
post-STEMI, 1091
oxigenoterapia,957-958, 958f, 959c
prognostic, 959–960
reabilitatea pulmonară, 958
sindroame mediate neuronal, 1052–1053
suport respirator, 959, 961c
tablou clinic, 956
sevrajul tabagic, 957
tablou clinic, 957
tratament, 957-959, 958f
Bradiaritmii, 1091
Bradicardie sinusală, 1051–1052
Bradicardie, 1051–1053
vaccinarea, 958
Brahiterapia, 115
Brațul P, 18
brațul q, 18
BRCA1, 131c
BRCA2, 131c
BRGE vezi Boala de reflux gastro-esofagian
Brincidofovir, 533c, 534
BRLF. Vezi boala de reflux laringo-faringian
Bromocriptina
acromegalie, 638
hiperprolactinemie, 640
tumori hipofizare, 594c
Bromură de butil hioscină, 144
Bronhiile anatomie, 930, 930f
cilia, 930f
rupere, 997
tiraj, 931
Bronhiole, anatomie, 930
Bronhodilatatoare
antimuscarinice, 953, 957
agenți antiinflamatori, 982
astm, 953
antibiotice, 982–983
BPOC, 957, 959
clearance-ul căilor respiratorii, 982
Bronhoscopia flexibilă, 944f, 945c
cancerul pulmonar, 981f
Bronșiectaziile, 982–985
etiologie, 982–985, 983c
tablou clinic, 983c
complicații, 983
investigații, 982
tratament, 982–983
prognostic, 983
Bronșiolita obliterantă, 992
„Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze, 988c, 990c"
Bronșiolită, obliterativă, 992
Bronșită, 954
BRP. Vezi boala renală polichistică
Brucella spp.
B. abortus, 504c
B. melitensis, 504c
Bruceloza, 456, 504c, 548
Brugia spp.
B. malayi, 574c
B. timori, 574c
BSG. Vezi Societatea Britanică de Gastroenterologie
bucla flux volum, 933, 934f, 941c, 942
Bulb cerebral, 841f
Bulimia nervoasă, 798, 798c
Bullae, 653f
Bumetanida în insuficiență cardiacă, 1074c
Bunyavirus, 514c
Burkholderia spp., B. pseudomallei, 558
Bursita
Bursită ahileană, 427
Bursita calcaniană, 429
Bursita pre- și infrapatelară, 427
Bursita trohanteriană, 425
Bursita, 1208, 1208f
Butirofenone, 795
Buzunar acid, 1163
Bypass aorto-coronarian (CABG)
în STEMI, 1089
pentru angină, 1083, 1085f
bypass-ul gastric , diabet tup 2, 713

C

CA125, 106b, 134c
CA15-3, 106c
CA19-9, 106c
Ca^{2+}
fluid extracelular, 172c
fluid intracelular, 172c
Cabergolina
acromegalie, 638
hiperprolactinemie, 640
tumori hipofizare, 594c
inhibarea prolactinei, 595c
CABG, 1083, 1085f
în insuficiență cardiacă, 1075
în boala renovasculară, 1371
CABG. Vezi by-pass-ul arterial coronarian
Cacificări arteriale coronariene, 1041, 1396
CAD. Vezi Boala coronariană
Căderea părului (alopecia), 694–695,694b
Metabolică, 695
Căderile (instabilitatea), 306-309, 306c, 805,805c
categorii, 306c
consecință 308-309
Evaluare, 308f,309c
factori de risc pentru, 307c-308c
reducerea de, 479
teama de, 308
Cadrantanopie, bitemporală, 810
Căi aeriene, 932–933
clearance, 984
controlul tonului, 932
curbe de debit-volum, 933, 934f
flux de aer, 932–933, 934f
hiper-receptivitate,949
remodelare în astm, 949
resuscitare, 1045-1046
pacienți dementi, 885
rezistență, 941b
pacienți epileptici, 857
Căi spinoreticulare, percepția durerii, 818c
pacienți cu insuficiență cardiacă, 1073
Căi spinotalamice, 822
leziuni, 823
percepția durerii, 826f
Căile senzitive, 822-827, 823f
durerea, 824-827
nervi periferici și rădăcinilor spinale, 822, 822f
măduva spinării, 822
Călători
boli infecțioase, 494-495, 496c
profilaxia malariei, 567
Călătorie
șofat
HTP, 1117
Călătorii aeriene, BPOC, 959
Calcificare renală, 1350f
Calcificări generalizate, 1396
Calcifiere
artera coronară, 1041
anormală, 1070-1071
corneea, 645
în tractul renal, 1350f
Calcifilaxie, 1396, 1396f
Calcitonină, 106c, 475
pentru osteoporoză, 481
Calcitriol
în boli renale cronice, 1396
în osteoporoză, 481
Calciu, 479, 1244c, 1245
absorbție, 474-475
aportul de nutrienți de referință (RNI), 1244c
distribuție, 474–475
homeostazie, 474–475, 475f
cistinurie, 1374
la adulții în vârstă, 300c
plasma totală, 476–477 boală renală primară, 1374, 1374f
și hiperkaliemie, 190
hipercalcemie, 645, 1373
și hipomagneziemie, 192
hipercalciurie, 1373
surse alimentare, 1244c
hiperoxalurie, 1373
urinar, 476, 645
hiperuricemie, 1373–1374
Calculi
vezica urinara, 1374-1375, 1375chiperuricosurie, 1373–1374
canal biliar comun, 1318
medicamente, 1374
calculi biliari, 1318
ITU, 1374
Calculi renali, 1373–1376 etiologia, 1373–1374, 1373c
cauza formării calculului, 1375
caracteristicile clinice ale, 1374-1375, 1374c
etiologia, 1373–1374, 1373c
investigații, 1375, 1375f - 1376f
recurent, 1375–1376
tipul și frecvența, 1373c
tratamentul 1375
Calculii biliari pigmentari, 1315
Calculii colesterolici, 1314-1315
factorii de risc, 1315c
Calculii de cistină, 1376
Calculii pigmentari bruni, 1315
Calculii pigmentari bruni, 1315
Calculii vezicii urinare, 1374–1375, 1375c
Calculul cost-utilității, 296c
Calea anorexigenică, 1249
Calea Embden-Meyerhof, 348, 349f
Calea leptină-melanocortină, 1249
Calea orexigenă, 1249
Calea poliol, 726
Calea senzitivă. 822, 823f
Calea vizuală, 809f
Calicivirusuri, 514c, 530
Calitatea vieții, 286
Camera anterioară a ochiului, 913
Cămin de îngrijire, 316c
Cămine de îngrijire de lungă durată, 316c
Campania „Surviving sepsis" (SSC), 157–158, 157c
anihilarea factorului antimicrobian și terapia antimicrobiană, 157
controlul sursei, 158
probe biologice utile și examinare de laborator, 158, 158c
resuscitarea volemică, 157
Campylobacter jejuni, 504c
intoxicații alimentare, 544c
gastroenterită, 540-541
diaree apoasă, 540c
Canakinumab, 453
Canalopatii, 896–897
paraliziile periodice cu hiperkaliemie, 897
paraliziile periodice hipokaliemice, 896+897
Cancer anal, 126
Cancer cervical 130, 1474c–1475c
etiologie, 130
fiziopatologie, 130
localizare, 130
prognostic, 130
screening, 102–103, 130
și HPV, 530
supraviețuire, 118c
tratamemtul metastazelor, 130
tratament, 130
Cancer de cap și gât, 133
Cancer de colon, 125
Cancer de prostată, 128-129
boala localizată la, 128
caracteristicile clinice, 128
diagnostic, 128
local avansat, 128
metastatic, 128
prognostic, 128
screening, 103, 294
supraviețuire, 118c
terapie endocrină pentru, 128
terapie non-hormonală, 128-129
tratamentul, 128–129
Cancer de stomac, supraviețuire, 118c
Cancer endometrial, 130, 1474c - 1475c
Cancer esofagian, 123-124, 1170
adenocarcinom, 1171
avansat sau metastatic, 124
carcinom scuamos, 1170-1171
diagnostic, 1171, 1171f
epidemiologie, 1170-1171
etiologie, 1170-1171
factori de risc, 1170c
îngrijiri paliative, 124
investigații, 1171-1172
precoce, 124
prognostic, 124
și boala celiacă, 1191
stadializare, 1171-1172
supraviețuire, 118c, 1172
tablou clinic, 1171
tratament, 124, 1172
cancer gastric difuz familial,103c
Cancer gastrointestinal superior, 123-124
angiogeneză, 99
Cancer laringian, supraviețuire, 118c
evitarea suprimării creșterii, 99
Cancer rectal, 125 invazie și metastazare, 99–100, 100f
Cancer renal, 127
supraviețuire, 118c
Cancer tract gastrointestinal inferior, 125
Cancer urotelial metastazat, 128
Cancer urotelial, 127-128
Cancer, 98f
103–104, 104c
anticoagulante orale directe pentru, 1008
baza genetică a, 37-39
distribuție geografică, 102, 102f
biologie, 98–100, 99f
factori de mediu, 100–102
factori genetici, 100
agenți infecțioși, 101
biopsie și histologie, 104–106
medicamente, 101
cașexia, 104
factori ocupaționali, 101
chirurgie și, 246, 246c
radiații, 101–102
coagulopatie a, 104
diagnosticul genetic al 39
diagnosticul genetic preimplantatoriu, 37, 37f
epidemiologia, 102
etiologie, 100-102, 100c - 101c
anal, 126
tract biliar, 126, 1322–1323
sân, 103b, 121
cervical, 130
colorectal, 125
factori genetici ai, 100 endometrial, 130
imagistică a, 104
vezică biliară, 1322, 1322f
imunosupresie, 104, 106f
gastric, 124
îngrijiri paliative, 107
cap, 133
la pacienții diabetici, 735
ficat, 126
localizări ale

gastrointestinal inferior, 125
plămân, 119-120
gât, 133
esofagian, 123-124
ovarian, 130–132
ovar, 402c
pancreas, 126-127, 1332–1337
prostată, 128-129, 1407
renal, 127
gastrointestinal superior, 123–124
urotelial, 127–128
hipercalcemie acută, 118
hipervâscozitate, 379
obstrucție malignă a canaliculelor biliare, 118
sepsis neutropenic, 116–118
embolie pulmonară, 117, 117f
creșterea presiunii intracraniene, 118
compresie a măduvei spinării, 118, 379
malignități secundare, 112
obstrucție a venei cavă superioară, 117-118, 117f
metastazele cu punct de plecare neprecizat, 134–135
sindrom de liză tumorală, 118, 379
neuropatie în, 891
oncologie acută, 116-118, 116c
erori legate de timpul de avans-diagnostic, 103f
autozomal dominant, 37-38
autozomal recesiv, 38
oncogene, 38
gene supresoare tumorale, 38–39
prevenția, 101c
screening, cancerul pulmonar, 981
screening-ul, 102-103, 103c
simptome și semne ale,
sindroame de familiale de cancer, 103c terapie adjuvantă, 107
sindroame moștenite, 37-38
scopurile, 106–107
evaluare înainte, 96c, 107, 107c
evaluarea beneficiilor, 107–109, 108f, 108c
terapii biologice, 112–113
sindroame paraneoplazice, 104, 105c, 106f
chimioterapie. Vezi Chimioterapie
stadializarea, 107
curativ, 106–107
status de performanță, 107, 10
terapie endocrină, 112–113
supraviețuire, 118c
terapia genică, 114
tratamente vizate pentru, 39
transplantul de celule stem hemopoietice, 364-365
tratamentul, 106-107
terapie neoadjuvantă, 107
paliativ. Vezi Îngrijire paliativă
radioterapie, 114-115
pentru tumorile solide, 106-107, 118, 118c
terapii țintite, 112–113
tromboza venoasă și, 1010
tumori maligne hematologice, 379–410
Cancere cu transmitere ereditară, 103c
Cancere ginecologice, 130,1474, 1474b–1475b
Cancere ocupaționale, 101
Cancere scuamoase, 134
Cancere slab diferențiate sau anaplastice, 134
Cancere superficiale, 127
Cancere urologice, 127
Cancerul colorectal (CCR), 125, 1217
anatomie patologică, 1218, 1219f
chimioterapia și radioterapia adjuvantă, 125
chimioterapia și radioterapia neoadjuvantă, 125
factorii de risc, 1217c
familial, 1218, 1218f, 1218c
genetica, 1217-1219
intervenția chirurgicală, 125
investigații, 1218
metastazare, 126
boala metastatică indolentă, 123
prevenția, 125
boala metastatică limitată, 123
prognostic, 125, 125c
terapie sistemică anterioară,recurență după, 123
riscul de cancer colorectal (CCR) la rude, 1218c
ganglioni limfatici regionali, boală metastatică limitată la, 123
screeningul, 125, 1219-1220
boală viscerală răspândită, 123
supravegherea, 125, 1219
supraviețuirea, 118c
tabloul clinic, 1218
tratament, 125, 1219
Cancerul de intestin subțire, 125
Cancerul de sân, 103b, 121
avansat, 123
terapie adjuvantă, 122
urmărire a, 123
boală HER2-pozitivă, 122
terapie neoadjuvantă, 122
efecte hormonale, 121
boală cu receptori de estrogen pozitiv, 122-123
etiologie și anatomie patologică a, 121
radioterapie, 122, 122c
familial, 121c
chirurgie pentru, 122
genetică, 38
terapie sistemică, 122
histologie, 121c
terapie țintită, 122-123
investigații ale, 122
precoce, 122–123
predispoziție genetică, 121
screening al, 103, 121–123
supraviețuire, 118c
tablou clinic a, 121–122
Cancerul gastric, 1178-1180
Cancerul gastric incipient, 1178-1179
diagnostic, 1179
epidemiologie și patogeneză, 1178
hemoragia digestivă superioară, 1184
infecția cu H. pylori, 1178, 1178f
morfopatologie, 1179
screening, 1178-1179
stadializare, 1179-1180c
supraviețuire, 1178-1179
tablou clinic, 1179
tratament, 1180
Cancerul ovarian, 103c, 130-132, 1373c-1475c
abordări paliative, 132
avansat, 132
diagnostic, 131
epidemiologie, 131-132
epitelial, screening, 103
etiologie, 130-131
metastazare, 120
genetica, 38
prognostic, 120
incipient, 131-132 tratament simptomatic, 120
prognostic, 131,132c tratament, 120
recidivat, 132chimioterapie convențională, 120
supraviețuire, 118c
chirurgie, 119
tablou clinic, 131, 131c
imunoterapie, 120
tratament, 131-132 inhibitori de tirozin-kinază, 119-129, 120c
Cancerul penian, 129-130, 1482, 1483
radioterapie, 119
Cancerul pulmonar fără celule mici, 119, 980c
efecte locale, 975-976, 976c
Cancerul pulmonar, 119-120, 1000
cancerul cu celule mici, 119-120, 980c
metastazare, 976
manifestări extrapulmonare non-metastatice, 976, 978c
Cancerul non-small cell, 119, 980c
bronhoscopie, 981f
cracteristici clinice, 975-976, 976c
CT, 976-978
PET/CT, 978
radiografie toracică, 976, 977c
creening, 981
fiziopatologie, 975
histologie, citologie, 978, 980c
chimioterapie, 980
investigații, 976-978
chirurgie, 978
Noduli pulmonari solitari, 981
gimnastica, 978, 980c
prognostic, 119-120,119c
radioterapie, 97
stadializare si diagnostic, 119, 976-978, 979c
terapia laser, iradiere endobronșică, stenturi traheo-bronșice, 980
tratament paliativ, 980
supraviețuire, 118c, 980c
tratament paliativ, 980
tratament, 119,978-980
tumori secundare, 980-981
Cancerul vezical invaziv, 127-128
strategii de prezervare a vezicii, 128
chimioterapia neoadjuvantă, 127
tratamentul chirurgical, 127
Cancerul vezicii urinare, supraviețuirea, 118c
Candesartan, în insuficiența cardiacă, 1074c
Candida auris, 559
Candida spp./candidiasis, 559–561, 772, 1419, 1419f
asociată cu HIV, 1444
endocardită infecțioasă și, 1104f
hipersensibilitate, 772
Candidoza, C. albicans, 674, 674f
Caner gastric, 124 supraviețuire, 118c
Cannabinoizii, în controlul durerii, 826
Cannabis, 793
intoxicația, 269
Canulare, arteră radială, 210c
Canularea arterei radiale, 210c
Canule, în dializă, 1398f
Capacitate de decizie, 83-87
lipsa de, 85, 85c
Capacitate pulmonară totală, 932
Capacitate reziduală funcțională (CRF), 932
Capacitate vitală forțată(CVF), 941c, 942f
capacitatea de legare a fierului, 331
Capacitatea psihică, 800, 800c
Capacitatea totală de legare a fierului, 331
Capacitatea vitală, 225
CAPD. Vezi dializa peritoneală continuă ambulatorie.
Capnocytophaga canimorsus, infecții ale pielii și țesuturilor moi, 536c
Capnografia, 225
Capsaicină, în controlul durerii, 826
epilepsie, 856c
Capsulă endoscopică, 1159
în boala celiacă, 1191
în controlul durerii, 825
în boala Crohn, 1203
nevralgie trigeminală, 852
în hemoragia digestivă inferioară, 1185, 1185f
în intestinul subțire, 1185
Capsulită adezivă, 420
Captopril, 1074c
Caracter talasemic, 331c, 342
Carapace (în degerături), 1490
Cărăușii ilegali de medicamente/substanțe interzise, 262
Carbamazepina
indicații pentru
interacțiuni medicamentoase, 260c
manie, 784
nivel terapeutic, 258c
supradozaj, 269c
teratogenitate, 784
Carbapenemi, în sepsis, 161–168, 162c
Carbaryl, 675
Carbimazol, 616, 616c
toxicitate, 256c, 1311c
Carbohidrații, 1230
fibre dietetice, 1230
indicele glicemic, 713
metabolism, 1265, 1266f
Carboplatin, 109
Carboxihemoglobina, 263c, 272
Carbuncul renal, 1385
Carbuncul, 670
renal, 1385
Cărbune activ
supradoză antimalarice, 270
doză multiplă, 263
doză unică, 263
Carcinom bazocelular, 690, 690f
Carcinom cu celule renale, 1406-1407
Carcinom cu celule scuamoase (SCC), 690, 690f, 691c
de cavitate bucală, 1161
de esofag, 1170–1171
Carcinom epitelial, 1368
Carcinom hepatocelular, 126, 1288, 1308, 1309f-1310f
etiologie,1308
investigații,1308
manifestări clinice,1308
morfopatologie,1308
prevenție,1308
prognostic,1308
și infecțiile virale,530-531
tratament,126
carcinom intraepitelial. Vezi Boala Bowen
Carcinom prostatic, 1407
Carcinom tiroidian, 621-622, 621c
anaplazic, 622
medular, 622, 650
papilar și folicular, 622
Carcinomul de col uterin
asociat infecției HIV, 1448-1449
Cardiodefibrilator implantabil (ICD),1068-1069,1069f
insuficiența cardiacă,1076,1076f
Cardiologie, 1019–1132
Interpretarea ECG în, 1020, 1020c
examinarea, 1021, 1021f
istoric, 1020, 1020c, 1022c
Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, 1121, 1121f – 1122f
Cardiomiopatia peripartum, 1124, 1456
Cardiomiopatia restrictivă primară nonhipertrofică, 1123
Cardiomiopatia tahicardică, 1124
cardiomiopatia peripartum, 1124
Cardiomiopatia Takotsubo, 1124, 1124f
cardiomiopatia de stres, 1124, 1124f
Cardiomiopatie de stres, 1124,
cardiomiopatia tahicaritmică, 1124
Cardiomiopatie dilatatativă, 1122
familială, 1122, 1122f
investigații din 1123, 1123f
displazia aritmogenă de ventricul drept, 1121, 1121f
sporadică, 1122
dilatatativă, 1122
tablou clinic ale, 1122
hipertrofică, 1119
tratament, 1123
noncompactarea ventriculară stângă, 1123
Cardiomiopatie tireotoxică, 618f
restrictivă nonhipertrofică primară, 1123
Cardiomiopatii, 1119-1124, 1120f
canalopatii, 896-897
dobândite, 1124
moarte subită cardiacă, 1118c
moștenie, 1119
peripartum, 1456
RMN pentru, 1042-1043, 1044f
tireotoxică, 618f
Cardiostimularea permanentă, 1049-1050, 1049f
Cardioversia, 1048–1049, 1048f
în fibrilația atrială, 1061
în flutterul atrial, 1062-1063
Cariotipare cu banda G, 385+A685
cariotipare, 27,636
CART. Vezi Cocaină și amfetamină-reglemantări.
Cartilaj articular, 415
Cartilajularticular, 415
produse de defalcare, 434
Carvedilol
în insuficiență cardiacă, 1074c

hemoragie variceală, 1295
Cascada coagulării, 371f
Cascada complementului, 44
Cascada oxigenului, 208,208f
Cascada oxigenului, 908f
Cascade de presciere, 299
Caşexia cardiacă, 1095
Caşexia, 104
CAT. Vezi testele de evaluare ale BPOC
Cataplexie, 858
Cataractă în fulg de zăpadă, 729
Cataracta, 920, 920f
etiologia, 920, 920c
etiologie, boală diabetică a ochilor, 729
în fulg de zăpadă, 729
investigaţii, 920
tablou clinic al, 920
tratamentul, 920
Catastrofele abdominale, 204
Catecolamine
exces de producţie, 608
sinteză şi metabolism, 607f
urinare, 608
Catepsine, 45
Cateter
venos central, 1255
Cateter
infecţii urinare şi, 1384
Catetere cu oximetru la vârf, 235
Catetere venoase centrale, 1255, 1255c
Cateterismul cardiac, 1044–1045
în cardiomiopatie restrictivă non-hipertrofică promară, 1124
în insuficienţa aortică, 1100
în insuficienţa cardiacă, 1100
în insuficienţa mitrală, 1095
în PAH, 1116
în pericardita constrictivă, 1127
în stenoza aortică, 1098
în stenoza mitrală, 1094
inima dreapta, 1050
Cateterismul vezical la pacientul de sex masculin, 1478f, 1478c
Cateterizare selectivă pentru sindromul Cushing, 602
Cateterizarea
în dializa peritoneală, 1401f
venoasă centrală,1255c
Cateterizarea inimii drepte la pat, 1050
cauze, 769b
Cavitatea sinovială, 415
Cazuri sporadice de aHUS, 1369
CBP. Vezi Colanginta biliară primară
CBT. Vezi Terapia comportamentală cognitivă
CCK. Vezi Colecistochinină
CCR. Vezi cancerul colorectal.
CCS. Vezi Carcinomul cu celule scuamoase
CD117, 134c
CD4, HIV / SIDA, 1428f
CDX2, 134c
CEA. Vezi Antigenul carcinoembrionar
Cecitatea
corticală, 811
onchocerciază, 575
trahom şi, 553, 917c
xeroftalmie, 1237–1238, 1237c, 1238f
Cefalalgii autonome trigeminale, 850-851
Cefalee de tip tensional, 850
Cefalee thunderclap, 847
Cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată cu hiperemie şi lăcrimare (SUNCT), 851
Cefaleea cronică zilnică, 851
Cefaleea datorata consumului de medicamente, 851
Cefaleea primară asociată activităţii sexuale, 851
Cefaleea primară la tuse, 851
Cefaleea, 851
abordare clinică a pacientului cu cefalee, 848-849
abuz medicamentos, 851
cauze, 849c
cefaleea post-traumatică, 852
Cefalalgiile autonome trigeminale, 851
hipertensiunea intracraniană idiopatică, 852
Cefaleea brusc instalată, violentă, 847
hipertensiunea intracraniană, 851
cefaleea cronică zilnică, 851
Low-CSF-volume (low-pressure) headache, 852
cefaleea primară asociată activităţii sexuale, 851
cefaleea primară la tuse, 851
cluster, 850-851
examinarea clinică, 849
hemicrania paroxistică, 851
istoric, 848-849
mecanisme, 848-849
secundară
SUNCT, 851
tip tensiune, 850
Cefalosporine, pentru sepsis, 162c, 163, 164f
Cefepimă, în sepsis, 163
Cefotaxim, 870c
în sepsis, 162c
Ceftarolină în sepsis, 163
Ceftazidime, în sepsis, 162c, 163
Ceftazidină, în infecţii cauzate de organisme multirezistente, 167
Ceftriaxonă
în şancroid, 1425
în epididim-orhită, 1418-1419
în gonoree, 1417
în hepatotoxicitate, 1311b
în boala inflamatorie pelvină, 1418
Cefuroxim, 1384
în sepsis, 162c
Celecoxib, afecţiuni ale aparatului locomotor, 431c
Celula T-celula prezentatoare de antigen, răspunsuri, 60c
Celule acinares, 1324f
Celule B sinoviale, 438
Celule care prezintă antigen (APC),
Celule dendritice mieloide, 47b
Celule dendritice plasmocitoide, 47c
Celule dendritice, 42f, 44, 46–47, 46f
activarea celulelor T şi, 47, 48f
molecule pe, 47c
tipuri de, 46–47
Celule endoteliale, 1343
Celule inflamatorii,242
Celule intercalate, 197
Celule Langerhans, 655
distrucţie imună, 351
Celule limfoide înnăscute, 47-48
distrucţie non-imună, 351
Celule Merkel, 655
Celule mezangiale, 1343
Celule miocardice (miocite), 1024f
cuplaj, 1024-1025, 1024f
elliptocitoza ereditară, 340
excitaţie-contracţie
sferocitoză ereditară, 338, 340f
potenţial de acţiune, 1023, 1023f
stomatocitoză reditară, 340
Celule natural killer, 47, 53, 53c
Celule osoase, 474
Celule principale, 197
Celule roşii (eritrocite), 325-326
în anemia hemolitică dobândită
în anemia hemolitică dobândită
Celule roşii (eritrocite), 325-328
eritropoeză, 325
deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, 349-350, 349f - 350f, 350c
deficit, 350–351
defecte de membrană, 338-340
deficit de piruvat kinază, 350
durata de viaţă scurtată, 338
fagocitoză, 356
hemoglobină. Vezi reacţiile hemolitice de transfuzie hemolitică, 360-361
în urină, 1349, 1349f
metabolism, 348-349, 349f
pirimidină 5 'nucleotidază
producţie şi defalcare, 327f
sechestrare, 356
tulburări metabolice, 348-351
Celule sinoviale, 438
Celule stelate, 1265
Celule stem pluripotente (totipotente), 23
Celule stem pluripotente, 23
Celule stem, 22-23, 22f
autoregenerare, 23
pluripotent, 23
pluripotenţă, 23
surse de celule stem hematopoietice in transplant, 365c
totipotenţă, 23
Celule T
activarea, 47, 48f
CD4, eşecul activării, 65, 65bc
în poliartrita reumatoidă, 439
răspuns deficitar, 60
Celule T helper
T folicular, 52
Th1, 51, 52c
Th2, 51, 52c
Th17, 51-52, 52c
Celulel D ale pancreasului, 1324
Celulele albe (leucocite), 365-367
bazofile, 367
eozinofile, 366-367, 367c
limfocite, 367
monocite, 367
neutrofile. Vezi Neutrofile
cerebel lateral, 820–821
reacţii transfuzionale, 361
linia medie cerebeloasă, 821
Celulele alfa ale pancreasului, 1324
Celulele pus, în urină, 1349
Celulele β-pancreatice, 704f - 705f
Celulita disecantă, 695, 695f
Celulita, 669
Centralizare, prestare servicii, 295-296
Centre de îngrijire, 316c
Centromer, 18
Cerebel, 820-821
leziuni, 820-821, 821c
Cerinţe alimentare, 1226–1231, 1227f
carbohidraţi, 1230
energie, 1226-1228, 1227f, 1227c
grăsimi, 1229, 1229c
proteine, 1228
Certolizumab pegol
pentru boala Crohn, 1203
Certolizumab pegol
pentru artrita reumatoidă, 445, 446c
în curs, 725
Cestode (viermi plaţi), 580-581
Diphyllobothrium latum, 581
Hidatidoza, 581
Taenia saginata, 580–581
Taenia solium, 581
Cetirizine, 946
Cetoacidoză diabetică, 722-725, 723f
diagnostic, 723, 723c
modificări electrolitice, 725c
patogeneză, 722
tablou clinic, 722-723
tratament, 723–724, 724c
cetoacidoza, 201
cetogeneza, 723f
Cetuximab, 113c
CFS. Sindromul de oboseală cronică
CFTR, 984c, 1330f
CGA. Vezi Evaluare geriatrică comprehensivă extensivă
CGD. Vezi Granulomatoze cronice
Chalazion, 916, 916f
Chelat de bismut, 1175
Chelatori intestinali de fosfor, 1395
antimetaboliţi, 109–110
Cheloid, 689, 689f
agenţi anti-tubulină, 110
Chemioradioterapia, 1172
citostatice cu efect de lezare a ADN-ului, 108
Chemokine, 43, 43c
clasificarea CD, 43c
Inhibitorii reparării AND, 109
Cheratoliza cu godeu, 670
Chiasma optică, 810
cancere secundare, 112
Chilblains, 1490
cardiotoxicitate 111, 112f
Chilomicroni, 744–745, 744f
anomalii ale chilomicronilor, 746
efecte asupra părului, pielii şi unghiilor, 110, 111f
Chilotoraxul, 973 extravazare, 110
Chimioprofilaxie antibiotică,161c
fatigabilitate,110
Chimioterapia, 108–109, 109f
calsificarea citostaticelor, 109, 110c
greţuri şi vărsături, 110
mucozită, 111
nefrotoxicitate, 112
neurotoxicitate, 111
ciclul celular, 109f
sterilitate şi menopauză prematură, 112
efecte secundare ale chimioterapiei, 110-112, 110c-111c
supresia activităţii medulare, 110, 111f
reacţii adverse, endocrine, 628
Chimioterapie adjuvantă postoperatorie,pentru cancerul colorectal, 1219
Chimioterapie antimicrobiană, 508
Chimioterapie anti-tuberculoasă
Chimioterapie convenţională, pentru cancerul de prostată, 128
Chinagolidă, 640
Chinidină, 1311b
Chinină, 566b
reacţii adverse, toxicitate hepatică, 1311c
Chirugie locală transanală, cancer colorectal, 1219
Chirurgia bariatrică, 1252, 1252f
Chirurgia corectoare a muşchilor oculari în miopatia Graves, 619
Chirurgia endoscopică funcţională a sinusurilor(FESS), 908
Chirurgia pleoapelor, 619
Chirurgia transsfenoidală
acromegalie, 638
boala Cushing, 602
hiperprolactinemia, 640-641
Chirurgie, 239-250
abilităţi clinice, 239–240
chirurgie electivă, 359
abilităţi şi cunoştinţe de bază, 239
urgenţe, 359
audit şi îmbunătăţirea calităţii, 250
bariatrică, 1252, 1237f
Boala Paget, 483
bolii Crohn, 1205
BPOC, 959
cancer pulmonar, 978 transfuzie de sânge, 359
cicatrizarea plăgii, 243,244f
pentru endocardită, 1106
circuitul pacientului, 246–249,
comandarea sângelui, 359
complicaţii directe, 249
consimţământ, 250
corticosteroizi, 606,606c
de tumori esofagiene, 1172
echilibrul hidric, 242
electivă
etică chirurgicală, consimţământ şi legea, 249–250
examinare, 239, 240, 240c
faza intraoperatorie, 248
faza postoperatorie, 248–249
faza preoperatorie, 247–248
fiziopatologie, 242–243
furnizare globală, 242
hiperparatiroidism, 645-646
hipertiroidism, 617
în colită ulcerativă, 1207–1208, 1207c, 1208f
în controlul durerii, 826–827
în prevenirea accidentului vascular cerebral, 844
în ţările cu venituri ridicate, 242
investigaţii, 240, 240c
istoric, 239, 240c
neurochirurgie ca şi cauză a epilepsiei, 854–855
osteoporoză, 481
pacienţi diabetici, 738-739
patologie şi nomenclatură pentru, 240, 241c
pentru artrita reumatoidă, 447
pentru epilepsie, 847
pentru osteoartrita, 436–437
pentru pacientul bolnav critic, 245
psihochirurgie, 789
răspuns metabolic, 242–243
siguranţă în sala de operaţii, 248, 248c
sinus endoscopic funcţional, 908
tehnici, 248

tratamentul perioperator al pacientului, 243–246
tumori hipofizare, 594
vindecarea rănilor, 243
Chist epidermoid ('sebaceu chist '), 688
Chist epididimal, 1484, 1484f
Chist pilar, 688
Chist popliteal(Backer), 427
Chist popliteal(Backer), 428
rupt, 427
Chistadenom mucinos, 1336
Chistadenomul seros, 1335
Chiste pulmonare, 997
Chistul sebaceu. Vezi Chistul epidermoid
Chisturi,
biliar, 1321
hidatic, 504c, 581, 1307, 1307f
hepatic, 1305
pulmonar, 997
popliteal (chist Baker), 427
Chisturile biliare, 1321
Chisturile biliare, 1321
Chlamydia psittaci, 504c
Chlamydia trachomatis, 1416
conjunctivita, 917
diagnostic, 1416
tablou clinic, 1416
trahomul, 553, 917c
tratamentul, 1416
Cianoza, 937, 1030
centrală, 1030
Ciclofosfamida, 459
pentru vasculita vaselor mici ANCA pozitivă, 1364
hepatotoxicitate, 1311c
pentru glomerulopatia membranoasă, 1357
pentru glomeruloscleroza focal segmentală, 1356
pentru nefropatia IgA, 1362
pentru nefropatia lupică, 1367
G2/M, 24
Ciclosporina (cyclosporin), 68, 467,
nivelul terapeutic, 258c
Met/Ana, 24
pentru dermatita atopică, 662
pentru glomerulopatia membranoasă, 1357
pentru glomeruloscleroza segmental focală, 1356
pentru psoriazis, 666
pentru transplantul renal, 1403c
reacţii adeverse, 1311c
Ciclotimia, 783
Ciclul cardiac, 1025-1026, 1025f – 1026f
Ciclul celular, 23f
puncte de control şi, 24
puncte de control şi, 25
replicarea ADN, 23-24
şi chimioterapie, 109f
(CID), coagulare intravasculară diseminată, 218, 377, 378f
cauzele, 377c
sistem de notare ISTH, 378c
CID. Vezi coagulare intravasculară diseminată
Cidofovir, 533f, 533c, 534
CIDP. Vezi Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică.
cifoscolioza, 997
Ciguatoxin, 544c
CIIP. Vezi pseudo-obstrucţia intestinală cronică
Cili, 930f
sindromul ciliilor imobili, 935
organisme multirezistente, 167
Cilindroma, 982
Cimetidina
reacţii adeverse, 1311c
Cimetidina
intercţiuni medicamentoase, 260c
CIMP. Vezi cpG fenotipul metilator insular
CIN. Vezi instabilitatea cromozomială
Ciprofloxacina, 551–552
interacţiuni medicamentoase, 260c
M. marinum, 671
pentru boala Crohn, 1203
pentru holeră, 554f
tablou clinic, 1303
pentru ITU, 1384
tratament, 1304
pentru şancroid, 1425
morfopatologie, 1303
pentru sepsis, 162c, 164
pentru tifos, 557
Circulaţia coronariană, 1026, 1026f
Circulaţie, 1046
Ciroza biliară secundară, 1300
Ciroza copilului indian,1310
ascita, 1295
sindromul hepatopulmonar, 1298
Ciroza, 1288–1303
alcoolică, 1304
sindromul hepatorenal, 1298
hipertensiunea portală, 1292
encefalopatia portosistemică, 1297
boala Wilson, 862, 1301-1302
peritonita bacteriană spontană, 1297
cauzele, 1289–1291, 1289c
hemoragia variceală, 1293, 1294f
ciroza copilului indian, 1310
colangita biliară primitivă, 1298
colangita sclerozantă primitivă, 1299
consecinţele şi complicaţiile cirozei, 1292-1298, 1293c
biopsa, 1290
imagistica, 1289–1290
severitatea, 1289
tipuri, 1289
deficitul de α1-antitripsină, 1302
edeme, 177
hemocromatoza ereditară, 1300,
hipertensiunea porto-pulmonară, 1298
investigaţii, 1289–1290
morfopatologie, 1289, 1290f
patogeneză, 1288, 1289f
prognostic, 1290-1291, 1291c
scoruri utilizate in ciroză, 1291c
secundară biliară, 1300
tratament, 1290
Cisplatin, 109
reacţii adverse, 891c
Cisteina, 1228
Cisticercoza, 581
cerebrală, 581
tratament, 581
Cistinuria, în calculi renali, 1374
Cistita interstiţială, 1382
Cistoscopia, 1378
hepatită, 1285
Cisturetrografia, 1351
HIV, 1442c, 1445–1446
Citalopram, tulburări anxioase, 787
Citocrom b558, 45
Citokeratine, 134c
Citokine modulatoare, pentru artrita reumatoidă, 446c
Citokine, 43, 68, 242
reglatoare de metabolism, 1232–1233
secreţia de citokine, 51
incluziune tipica cu aspect de „ochiul bufniţei",525f
şoc, 217
Citokinezine, 24
Citomegalovirus (CMV), 515b, 524, 527c
asociat altor condiţii
asociat altor condiţii
colita, 1447
diagnosticul, 525
encefalopatia, 1446
poliradiculopatie, 1446
retinita, 1445-1446, 1446f
tablou clinic, 525
tratament, 525
Citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC), 53
Ciuma bubonică, 555
Ciuma cutanată, 555
Ciuma pulmonară, 555
Ciuma, 504c, 555
bubonică, 555
cutanată, 555
pulmonară, 555
septicemică, 555
Ciuperci amanita, hepatotoxicitate,1311c
CJD. Vezi boala Creutzfeldt-Jakob
CK. Vezi creatine kinaza
Cl
fluid extracelular, 172c
fluid intracelular, 172c
Cladribina, 991
Claritromicina
M. marinum, 671
pentru sepsis, 162c, 165
Clasificare Praga, 1165, 1166f
clasificare, 1067f,1067c
Clasificarea Carpentier, 1095
Clasificarea CD a chemokinelor, 43c
Clasificarea internaţională a tulburărilor psihiatrice (ICD-10), 768c
Clasificarea Vaughan-Williams a medicamentelor antiaritmice, 1067f, 1067c
Claudicaţie intermitentă, 1128
Clearance, 254c
Clindamicina
pentru malarie, 599c
pentru sepsis, 166
pentru vaginoze bacteriene, 1419
Clinical Frailty Scale (CFS), 302, 302f
Clisme, 1210c
Cloasma. Vezi melasma
Clobazam, 856c
Clobetazol propionat, 661c
Clobetazonă butyrat, 661c
Clofazimin, 551c
Clomifen, 632
Clomipramin, 789
Clonazepampentru epilepsie, 856c
hepatotoxicitate, 1311c
Clonorchis sinensis, 580
colangiocarcinom, 1322
sindromul Oriental de hepatolitiază, 1315
tratament, 580c
hemoliză în G6PD, 350c
Clopidogrel, 1028
pentru sindromul coronarian acut, 1086, 1087c
neuropatie, 891c
pentru angină, 1083c
Clorambucil leucemia mieloidă cronică, 394
pentru glomeruloscleroza focală segmentară, 1356
pentru glomerulopatia membranoasă, 1357
Cloramfenicolul
reacţiile adverse, 891c
pentru meningite, 870c
Clordiazepoxid, 792c intoxicaţia alimentară, 544c
Clorfeniramina, 946
diaree, 1210–1211
Clorochina, 565–566
reacţiile adverse dizenteri, 540c
reacţiile adverse gastroenterite, 542
supradoza, 270
toxic, 1206
Clorpromazina,
reacţii adverse, hepatotoxicitatea, 1311c
tratamentul, 540c
Clorul, 1246c
necesarul zilnic, 1254f
intoxicaţia alimentară, 544c
Clorură, 1244c
gastroenterita, 542–543
surse din dietă, 1244c
diareea apoasă, 540c
reference nutrient intake (RNI), 1244c
Clostridium spp.
C. botulinum, 546
C. difficile
C. perfringens
C. tetani, 546
Clotrimazol, 562
pentru candida, 1419–1420
pentru infecţii dermatofite, 673-674
Clozapină, 795
Cmax, 254c
CMV. Vezi Citomegalovirus
CNVs. Vezi numărul de variante copiate
Coafa rotatorie
tendinoza, 419
Coafa rotatorie
ruptura 419-420
Coagulare, 368–370
activarea, în şoc, 218
inhibiţia, 378
leucemia, 388
calea coagulării, 368–370, 369f
limitarea fiziologică a coagulării, 369-370, 370f
şi chirurgia, 245
Coagulopatii, 221
cancer, 104
Co-amoxiclav, 1311c
Coarctaţia de aortă, 1111, 1111f – 1112f
Cobalt, 1246c
osteogeneza imperfecta, 432-433
Cocaina, 1311c
abuzul, 792-793
sindromul Ehlers-Danlos hipermobil, 432-433, 433c
Cocaina, 1311c
intoxicaţia, 267-268
sindromul hipermobilităţii articulare, 432-433, 432c
Cocaine-and- amfetamine-regulated transcript (CART), 1249
sindromul Marfan, 432
Coccidioidomicoza, 560
asociată infecţiei HIV, 1442c, 1444
codul genetic, ADN,17
Cofeina şi insomnia, 775
Cognitive assessment, in CGA, 303c
Colagen tip 1, 473-474
Colagenoza, 45
Colagenul
anomalii, 432–433, 432c
tipuri, 432c
Colangiocarcinomul, 126, 1310, 1322-1323, 1322f
Colangiografia prin rezonanţă magnetică, 1319, 1319f
„Colangiografie retrogradă endoscopică (ERC), 1319, 1320f"
„Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), 1271"
litiaza căilor biliare, 1320f
pancreas, 1325
pancreatită, 1327
strictura căilor biliare, 1319f
Colangiopancreatografia prin rezonanţă magnetică, 1271
ColangiopancreatoRM vezi colangio-pancreatografie prin rezonanţă magnetică
ColangioRM vezi colangiografie prin rezonanţă magnetică
Colangita
acută, 1318
autoimună, 1321
biliară primitivă, 1298
sclerozantă primitivă, 1299, 1321
Colangita autoimună, 1321
Colangită biliară primitivă, 1298, 1298c
Colangita sclerozantă primitivă, 1299, 1300f, 1321
Colchicina, pentru gută, 453
Colecistectomia, 1317
laparoscopică, 1320
Colecistita
alitiazică, 1320–1321
Colecistita acută alitiazică, 1320-1321
Colecistokinină (CCK), 1153c, 1248, 1324
Colectarea istoricului genetic familial, 14, 14c
Colecţiile intraarticulare de la nivelul genunchiului, 425
Colesevelam, 719
Colestaza
benignă recurentă intrahepatică, 1272
indusă medicamentos, 1311c
intrahepatică din sarcină, 1455
intrahepatică progresivă familială, 1272
Colestază intrahepatică progresivă familială, 1273
Colestaza intrahepatică recurentă benignă, 1272
Colestaza intrahepatica, despre sarcina, 1455
Colesterol, 1229
diabetul zaharat, 734c
sinteza, 1267f
total, 745
Colesteroloza veziculei biliare, 1321
Colestiramina
interacţiuni medicamentoase, 260c

colangita biliară primitivă, 1299
Colica biliară, 1316
Colică ureterală, 1350
Colica, biliară/vezicii biliare, 1316
Colistin, 165, 167
Colita
ischemică, 1196, 1211
pseudomembranoasă, 1210-1211
ulcerativă, 1206
Colita colagenoasă microscopică, 1208
Colita diverticulară, 1212
colonoscopie, 1206
Colita ischemică, 1196, 1211
imagistică, 1206, 1206f
Colita limfocitară microscopică, 1207
teste fecale, 1206
Colita microscopică, 1207-1208
teste sangvine, 1206
Colită pseudomembranoasă, 1210–1211
toxina C. Difficile, 1206
Colită ulcerativă, 1206
boala inflamatorie intestinală, 1198
definiţie şi tratament, 1206c
evoluţie şi prognostic, 1208
histopatologie, 1201, 1201f
investigaţii, 1205
colita stângă, 1207
pancolita, 1207
proctita, 1207
terapia de salvare, 1207
localizare, 1201f
terapii noi, 1207
manifestări clinice, 1206
manifestări extraintestinale, 1202, 1202c
microscopic, 1208-1209
modificări microscopice, 1201, 1201c
tratament chirurgical, 1207-1208, 1207c, 1208f
CT, 828
tratament medical, 1206-1207
RMN, 417
coloana cervicală, 419f
Coloana lombară, 422f
genunchi, 426f
metastază spinală,422f
radiografie, 827–829
Coloana cervicală, artrita reumatoidă, 442
Coloană vertebrală
examinări rapide, 418c
imagistic
poliartrită reumatoidă cervicală, 442
Coloid, 222
Colon, 1157–1158, 1209–1220
boală ischemică, 1211
fiziologia colonului, 11657, 1157c
Colonografie CT, 1159
hemoragii digestive, 1185
intoxicaţia, 262
cancer colorectal, 1219
boala diverticulară, 1213, 1213f
Colonoscopia, 1158, 1158c
în hemoragia digestivă inferioară acută, 1185
analize de sânge şi urină, 835
în boala Crohn, 1201f, 1203
EEG, 836
în cancerul colorectal, 103, 1218-1219 examinarea LCR, 836
în colita ulcerativă, 1206 imaginstică cerebrală, 835
în hemoragia digestivă cronică, 1185
Coloraţia gram, 417
Coma mixedematoasă, 613
funcţia trunchiului cerebral, 833-834
Coma, 831–836
cauze, 832–833, 832c
profunzimea comei, 833
definiţia, 1085, 832
diagnostic diferenţial, 835c
diagnostic şi investigaţii, 835-836
evaluarea, 833, 833f
examenul obiectiv general, 833
examinul obiectiv neurologic, 833-835
mecanism, 832-833, 832c
prognostic, 836
Scala de comă Glasgow (GCS), 832c
sindromului locked-in, 832f, 835c
statusul vegetativ, 832f, 835c
teste neurologice, lateralizarea patologiei, 834-835
tratament, 836
Comorbidităţi în reabilitare, 315
Competenţa profesională şi greşelile, 88
neglijenţa în practica clinică, 89
obiecţia de conştiinţă,88
organizaţii profesionale, 89
„politici de sănătate, 89"
„standardele şi legea, 88"
Complementul, 44, 416, 936
cascada, activarea, 217
defecte ale căii litice, 60c
deficienţa 59c, 62
proteine reglatoare, 62
ser, SLE, 459
Complex SIDA-demenţă (ADC), 872, 1430–1431
complexe imune,466
Complexul major de histocompatibilitate uman, 54-56, 56f
Complianţa pulmonară, 932
Complicaţii cardiace
ale HIV/SIDA, 1432
post-transplant, 1404
chirurgie şi, 249
Complicaţii cardiovasculare, ale ventilaţiei mecanice, 228
Complicaţii post-transfuzionale
immediate, 360
întârziată, 361
Complicaţii pulmonare, intervenţii chirurgicale şi, 249
Complicaţii respiratorii ale ventilaţiei mecanice, 228
Complicaţiile nutriţionale ale ulcerului peptic, 1176
comportament anormal faţă de boală, 773
Comportament modificat, fizic,cauze, 769c
calculi, 1375, 1375f–1376f
Comportament, 765, 766c
legat de boală, 769
obstrucţia tractului urinar, 1377
Comportamente legate de stilul de viaţă, 289
Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), 302–304, 303b
bronşiectazii, 982, 983f
Compresia nervului radial, 888
BPOC, 957
Compresie de nerv ulnar, 888
pneumonita de hipersensibilitate, 990-991
Compresiune nervoasă lombară, 423c fibroza pulmonară idiopatică, 989, 989f
Compresiune nervoasă cervicală, 418, 418c
cancerul pulmonar, 976-978
Compuşi steroizi, hepatotoxicitate, 1311–1312
chis pleuropericardic, 998f
sarcoidoza, 987f
Computer tomografia (CT)
boli renale, 1350calcificările adrenale, 601-602
sindromul Cushing, 601-602
boli renovasculare, 1372
guşă, 621
boli respiratorii, 940-941, 940f
hipercalcemie, 645
feocromocitom şi paragangliom, 608
limfomul Hodgkin, 400f
angiografie coronariană, 1041-1042, 1043f
calcificare arterelor coronare, 1041
bolile endocrine
pericardita constrictivă, 1127
regurgitarea aortică, 1099
revărsatul pericardic, 1127
sindromul Marfan, 1113-1114
stenoza aortică, 1087
bolileneoplazice ale osului, 485
abces, 873f
cancere hematologice, AVC, 841, 842f
dementă, 881f
cardiac, 1041–1042
HSA, 847f
tumori, 875f
abcesul piogen, 1306f
boala hidatică, 1307f
carcinomul hepatocelular, 1309f
ciroza, 1290
cerebrală, 828, 828f, 828b
litiaza căii biliare principale, 1319
abdomenul acut, 1221
cancerul colorectal, 1218
cancerul gastric, 1179
coloana vertebrală, 828
ficat şi căi biliare, 1270–1271, 1270f
cancerul pancreatic, 1334, 1334f
pancreatita, 1327, 1327f, 1331, 1331f
în achalazie, 1168
în bolile gastrointestinale acute, 1159, 1160f
comunicarea non-verbală, 93
în hemoragiile digestive cronice, 1185
credinţele, 93
în tuberculoză, 1196
limbajul, 93
pancreas, 1325
tumori esofagiene, 1172
comunicarea veştilor proaste, 10, 10c
tumorile cu celule germinale testiculare şi ovariene, 128
explicarea diagnosticelor unui pacient, 9-10, 10c
Comunicarea ATTEND dispozitiv mnemonic, 91c
gestionarea incertitudinii, 11
bariere şi dificultăţi în comunicare, 90-92, 91c
în echipă, 10-11, 10c
centrată pe pacient, 89-90, 90f
luarea deciziilor în comun, 11, 11c
cultura, diversitatea, 92-93
deficienţa de auz, 93
deficienţa de vedere, 93
diagnostic, 9–11
materiale care facilitează deciziile, 94
internetul, 94
dosare medicale, 92, 92c
efectele, 90, 91f, 91b
formarea abilităţilor, 94
în medicină, 89-94
infecţiile asociate asistenţei medicale, 507
interviurile medicale, 92
lucru în echipă, 92
pacienţi cu deficienţe de comunicare, 93-94
tehnologia, 94
tehnologia, 95
Comunicarea centrată pe pacient, 89-90, 90f
Comunităţi, ca WDHs, 289
Concentrat de complexe de protrombină, 363
Concentrate de celule roşii, 363
spălat, 363
Concentrate plasmocitare, 363
Concentratele granulocitare, 363
Concentraţia, 254c
Condiţii culturale, precum WDHs, 289
Condiţii de mediu, precum WDH, 289
Condiţii de muncă, DGS, 289
Condiţii de viaţă, 289
Condiţii socioeconomice, ca WDHs, 289
Condrocalcinoza, 645
Condrom, 982
Condromalacia patelei, 426
Condusul
la pacienţii cu demenţă, 885
la pacienţii diabetici, 737
la pacienţii cu epilepţie, 857
la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, 1073
Confidenţialitate, 87
încălcarea confidenţialităţii, 87, 87c
respectarea in practică, 87
Conjuctivită gonococică , 917
Conjunctiva, 913
Conjunctivită alergică, 918
Conjunctivita bacteriană, 916-917
Conjunctivita cu Chlamydial, 917
tablou clinic, 917
tratamentul, 917
Conjunctivita sezonieră, 918
Conjunctivită virală, 917
adenovirus, 917, 918f
herpes simplex, 917-918, 918f
molluscum contagiosum, 917-918
sadenovirus, 917, 918f
Conjunctivitele, 916-917, 917c
alergică, 918
herpes simplex, 917–918, 918f
bacteriană, 916–917 molluscum contagiosum, 917-918
chlamidia, 917
diagnosticul diferenţial, 921c
gonococică, 917
Phthiriasis palpebrarum, 918, 918f
sezonieră7perenă, 918
trahomul şi, 553
trahomul, 917c
virală, 917
Consecvenţialismul, 82c
Consideraţii etice, genetică, 17
Consiliere preconcepţională, 1466
Consimţământul, 83–87
bazele consimţământului, 83-84
în chirurgie, 250
în context educaţional, 84
la copii, 86-87
sănătatea mentală, 86
Conştienţă
tulburări, 832-836
niveluri ale, 833f
Conştiinţa bolii, 765
Constipaţia cu tranzit normal, 1208
Constipaţia, 1148c, 1209–1210
cauze, 1209c
diagnosticul, 1209–1210
îngrijirea paliativă, 142, 142c
opioide puternice pentru, 141
tranzit încetinit, 1210, 1210f
tranzitul normal, 1209
tratament, 1210, 1210c
tulburări de defecaţie, 1209
Constipaţie cu tranzit lent, 1210,1210f
Constituirea cromozomilor, 18f
Consultaţia clinică şi diagnosticul, 1
Consultul medical, 1-6
colectarea informaţiilor, 2-5
discuţii şi consultări în privinţa investigaţiilor, 5-6
interacţiunea iniţială, 1-2, 2c-3c
Consumatorii episodici, compulsivi (binge), 790
Consumul de oxigen, 206-208, 206f
Contenţia fizică, pentru tulburări de comportament, 768c
Context intervenţional, medicina bazată pe dovezi, 79, 79f
Continenţa, CGA, 303c
Conţinutul gândurilor, 765, 766c
Contracepţia, 1469-1470
de urgenţă, 1470
dispozitive intrauterine, 1470
epilepsie, 1458
hormonală, 1469–1470
metodele de barieră, 1469
permanentă, 1470
reversibilă cu acţiune de lungă durată, 1469
Contracepţie de urgenţă, 1470
Contraceptive orale
orale, 1470c, 1472
reacţii adverse, hepatotoxicitate, 1311c
şi teste de funcţie tiroidiană, 611
Contraceptivele combinate, cu estrogen şi progesteron, 1469
Contraceptivele orale combinate, pentru acnee, 658
Contracţii terţiare esofagiene 1150
Contractilitatea miocardică (inotropismul), 1070
şocul,209
Contractura lui Dupuytren, 421
Control vasomotor, 1027-1028
Controlul durerii, 139-141
blocuri nervoase, 826

neurochirurgia, 826-827
opioide puternice, 140-141
scala analgezică WHO, 140-141, 140f
stimularea, 826
Controlul expresiei genice, 20-21
Cromozomul X, 21
Epigenetica, 21
Controlul și complicațiile diabetului - trial, 711
Convenția europeană privind Drepturile omului, 84c
Convergența, 811
Convingeri, legate de boli, 765
Convulsii tonice, 853
Convulsii tonico-clonice (grand-mal), 853
Convulsii, supradoză/intoxicație, 262
Copiii
boli reumatice, artrita idiopatică juvenilă, 467
consecințele abuzului sexual în copilărie, 788
Consimțământul și copiii, 86-87
dermatomiozita, 681
hipertiroidismul, 613
hipotiroidismul, 612
îngrijirea paliativă, 148
intoxicațiile, 260
nutriția, 281, 1234f, 1235c
purpura imună trombocitopenică, 373
Copiii și tinerii, îngrijiri paliative, 148
Coprocultură
colită ulcerativă, 1206
în boala Crohn, 1202
coproporfie ereditară,755
Cordon posterior, 822
leziuni, 823
Coreea, 862
în boala Huntington, 862
Cornea, 913
anomalii ale, 918–919
calcificări, 645
cataracta, 920, 920f
corpii străini, 918, 919f
distrofiile, 919–920
eroziuni, 918, 919f
Keratita, 919
Keratoconusul, 919-920
Traumatismele provocate de obiecte cu viteză mar, 918-919, 919f
Coroid, 913
Coronavirusul Sindromului respirator al Orientului Mijlociu (MERS-CoV), 293c, 521
Coronavirusuri, 504c, 514c, 512
Corp străin
cornee, 918, 919f
faringe, 912
inhalat, 948,948c
nas, 908
Corpi cetonici, 726
Corpi Howell-Jolly, 357f
Corpul ciliar, 913
Corpul vitros, 913
Cortexul cerebral
emisfera dominantă a, 806–808
miopatia, 894
emisferul nedominant al, 808
leziuni, 807f
alergii, 63
Cortexul occipital, 811 artrita reumatoidă, 444-445, 445c
Corticosteroizi
potență, 661c
astm, 951
inhalatori, 953
proceduri operatorii, 606c
orali, 953
terapie de substituție, 595c, 604c
BPOC, 857, 959
gută, 453
Corticosteroizii,
biochimie, 599
în vasculite ale vaselor mici ANCA-pozitive, 1364
căile de sinteză, 599f pentru LES, 469
efecte adverse, 605c rinite, 947
fiziologie, 599
indicații,
pentru cancerul de prostată, 128
pentru glomerulopatia membranoasă, 1357
physiology, 599
potență relativă, 598c, 661c
problemele corticoterapiei, 605–606
și chirurgia, 606, 606c
supravegherea corticoterapiei, 605-606
terapia topică și, 656
terapia topică, 661
Cortizol, 588–589, 598c
dozarea, 589f
liber urinar, 601
nivelul plasmatic, boala Adisson, 603
potența, 598c
secreția, 589
Corynebacterium minutissimum, 670
Corzi vocale carcinom, 910f
edem Reinke, 910
noduli, 910, 910f
Cost-eficiență, 77
Costocondrita, în spondilita anchilozantă, 448
Cot golfului, 420
Cotransportor Na^+-Cl^- tiazidic sensibil, 191
Co-transportori, 1153
Co-trimoxazol, 166
efecte adverse, 1311c
pentru boala Whipple, 1194
pentru gastroenterite, 540c
pentru infecția Nocardia, 558
pentru ITU, 1384
pentru meningite, 870c
cotul golfului, 429
COX-1, 431
Coxibi, 444
CPCM. Vezi cancerul pulmonar cu celule mici
CpG fenotipul metilator insular (CIMP), 1217
CPPD. Vezi artropatia prin depunere de pirofosfat dihidrat de calciu
CPT. Vezi Capacitate pulmonară totală
Crabs, 676
Crampă
crampa scriitorului, 863
indus de căldură, 1488-1489
Crampa scriitorului, 863
Craniectomia decompresivă, 840f, 843
Craniofaringiomul, 593c, 595, 595f
Craniul
fracturi, 877-878
radiografie, 827–828
CRAO. Vezi Ocluzia centrala de arteră retiniană
Creatinina
boala Addison, 603
Angio-CT, 828
clearance, 1345–1346, 1346f
CT, 828, 828f, 828c
hipocalcemie, 647
epilepsie, 856
la adulții vârstnici, 300c
RMN, 828, 828c
LES, 459
Creatinina serică, la persoanele vârstnice, 300c
Creatinkinaza (CK),
în bolile musculare, 894
la adulții vârstnici, 300c
polimiozite și dermatomiozite, 463
Creier
biopsie, 831
imagistică, 835
Cremele, 656
Crestătură costală, 1111
Creșterea
Evaluarea problemelor de creștere, 634, 634c
Statura normal, 632-635
Statura mică, 635-636
Statura înaltă, 636
Creșterea în greutate, insulinoterapia, 717
„Creșterea volumului extracelular, 177-181 "
CRF. Vezi capacitatea reziduală funcțională
CRH. Vezi hormon eliberator al corticotropinei
Cricotiroidotomia, 228
Crioblobuline, în boala cronică renală, 1350
Crioprecipitate, 363
Criptococoza, 560
asociată HIV, 1443-1444
Criptorhidia, 626, 1484
Criptosporidioza, 573, 1194
asociată HIV, 1444
Cristalinul, 913
cu afectarea conștienței/responsivității, 854
Cristaloide, 222
cu aură, 853-854
Criterii RECIST, 108c
motorii, 854
Criteriile Bradford Hill, 286c
de tip absență (petit mal), 853
Criteriile de prognostic Glasgow în pancreatita, 1328c
mioclonice, tonice și atonice, 853
Criteriile Duke, 1104c
tonico-clonice (grand-mal), 853
Criteriile Wilson și Jungner, 294c
Criza falciformă, 347c, 468
Criza grand mall (tonico-clonică), 853
Criză/furtună tiroidiană, 617
Crize epileptice, 853f
focale, 853-854
generalizate, 853
tumori cerebrale, 855, 876
Crize tip absența, 854
Crize vaso-ocluzive, 345
Crizele atonice, 853
Crizotinib, 113c
Cromoblastomicoza, 561
Cromoglicat de sodiu pentru conjunctivită sezonieră/perenă, 918
Cromoglicat sodic
astm, 953
conjunctivită sezonieră/perenă, 918
rinită, 947
Cromogranina A
fecromocitom, 608
plasmatică, 608
Cromogranina A serică, in sindromul carcinoid, 1197
Cromogranina, 134c, 1153c
Cromozom suplimentar, 25
Cromozomi mitocondriali, 18-19, 19f, 26-27
Cromozomii
analiza cromozomilor, 27
boli autosomale, 25
centromere, 18
mitocondriali, 18-19, 19f
translocații, 38
umani, 18-19
Cromozomii sexuali, 18, 25
cromozomii X, 29
Cromozomii umani, 18-19
ADN-ul și relația sa, 18f
mitocondrial, 18-19, 19f
Cromozomul Philadelphia (Ph), 39,39f,385
Cromozomul Y, 29
Crossmatching, 358
CRP. Vezi proteina C reactivă
Cruste, 653f
CRVO. Vezi ocluzia de venă centrală a retinei
Cryptococcus spp., C. neoformans, pacienți imunocompromiși, 1442c
CSP. Vezi Colangita sclerozantă primitivă
CT cu pneumocolon, 1159
CT. Vezi computer tomografia
CTLs. Vezi lomfocitele T citotoxice CD8.
CTPA. Vezi computer tomografia prin angiografie pulmonară.
Cultură fecală, 499, 501c
Cuplaj contracție–excitație, 1024
Cupru, 1244, 1244c
deficitul, 1244
intoxicația, 263c
necesarul zilnic, 1244c
nivelul seric, 1302
nutriția parenterală, 1254f
reference nutrient intake (RNI), 1244c
surse alimentare, 1244c
Curba de complianță intracraniană, 234f
Curba de disociere a dioxidului de carbon, 207f
Curba de disociere a oxihemoglobinei, 206-207.207f
Curba doză–răspuns, 253f
Curba Frank-Starling, 209f, 1025, 1025f
CVF, Vezi Capacitate vitală forțată
CVID. Vezi Imunodeficiențe comune variabile
Cyclospora cayetanensis, 573
Cystatin C, 1345

D

Dabigatran, 1007, 1016
Daclizumab, 1403c
organisme multirezistente, 175
Dacriocstită, 916, 916f
pentru sepsis, 164
Dalbavancin, pentru sepsis, 164
DALY. Vezi Disability-adjusted life year.
DAMPs. Vezi tipare moleculare asociate leziunilor.
Danazol, hepatotoxicitate, 1311c
Dantrolen, intoxicația cu catinonă, 268
Dapsona,
efecte adverse, 891c
pentru dermatita herpetiformă, 1191
pentru lepră, 551c
Daptomicina
Darunavir, 1436c
DCSMS. Vezi Degenerescență combinată subacută a maduvei spinării
DcSSc. Vezi scleroderma difuză cutanată.
Debitul cardiac, 208–209
determinanți ai, 208f
monitorizarea, 209–212, 214c
Decizii anticipate, 84
raționament etic și practic, 84
format, 84
Decompresie chirurgicală pentru orbitopatia Graves, 619
Decongestionante, 946–947
Decontaminarea intestinală, 263
De-escaladare verbală, 768c
Defecația
tulburări de defecație, 1209
fiziologia defecației, 1157-1158
Defect de sept ventricular (DSV), 1107-1108, 1108f
investigații și tratament, 1108
boala Roger, 1108
post-STEMI, 1090-1091, 1090f
atrofia optică, 810
Defect pupilar aferent relativ, 811
edemul papilar, 810, 810c
Defect pupilar aferent, 811
neuropatia optică inflamatorie (nevrita optică), 810
Defecte ale sinusului venos, 1108
neuropatia optică ischemică anterioară, 810
Defecte de ostium secundum, 1109f
Defecte fagocitare, 60
Defecte în, 61-62
Defecte sintetice testiculare, 632c
Defectele de câmp vizual, 809-811
cortex occipital, 811
chiasma optică, 810
leziuni de nerv optic, 810, 810c
leziunile tractului optic, 811
radiații optice, 811
Defectul de sept atrial, 1108, 1109f
investigații și tratament ale, 1110, 1110f
ostium primum, 1108
ostium secundum, 1108
sinus venos, 1108
Defensine intestinale, microbiota intestinală și, 1199
Defensiva, 45, 936, 1155
Defetcte membranare, eritrocite, 338-340
eliptocitoza ereditară, 340
sferocitoza ereditară, 338, 340f
stomatocitoza ereditară, 340
Defibrilare, 1048, 1048f
Deficiența de auz,93-94,93c
deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, 349–350, 349f–350f, 350b
Investigații, 350, 350f
Sindroame clinice, 350, 350c
tratament, 350
Deficiența de vedere,93
deficiența hematinică, 1394
Deficiența limfocitelor T, 60
Deficiența selectivă de IgA, 61
Deficiența senzorială, 303c
Deficiențe congenitale, 60
Deficit de 5α-reductază, 632c
Deficit de adeziune al leucocitelor, 62
Deficit de apolipoproteină A1,747c
Deficit de lecitin-colesterol aciltransferaza, 747c
Deficit lipoprotein lipaza, 746, 747c

deficit, 625c
Deficitul de apoproteină CII, 747c
Deficitul de C1 esterază, 62
Deficitul de pirimidină 5 nucleotidază, 350–351
Deficitul de piruvat kinază, 350
deficitul motor membre inferioare, 804
Definirea advocacy-ul pentru sănătate, 288
Definiţia consensului (sepsis-3), 154
Degenera combinată subacută a măduvei spinării (SACD), 891
Degenerare corticobazală, 862
Degenerarea axonală, 887
evaluare şi gestionare din, 310, 312c
Degenerescenta cerebeloasă, 105b
evaluarea confuzie metodă (CAM) screening instrument, 310, 312c
Degenerescenta maculara legată de vârstă, 923–924, 924f
tratamentul farmacologic, 310
Degerătură, 1490
factori predispozanti si precipitanti, 311c
degete în forma bețelor de tobosar, 937, 938c,
prognostic pentru, 311
cancer, 105c
subtipuri de, 312c
cauze, 938c
în bolile cardiace congenitale, 1029
Degradarea matricei, 433
Delirium tremens (DT), 791, 792c
Delirium, 796–797, 796c
la adulţii în vârstă, 310-311
chirurgie şi, 249
Demeclociclină, 643
pelagra, 1241
Demenţa cu corpi Lewy, 883
evaluare cognitivă la pat, 881
Demenţa frontotemporală, 883-884
examen obiectiv, 881
Demenţă vasculară, 841, 883
Demenţa, 880–885
Boala Alzheimer, 881-882
Boala Parkinson, 883
boli prionice, 884
cauzele, 881, 882f, 882c
Corpul lui Lewy, 883
deficit cognitiv minor, 881
epidemiologia lui, 880
evaluarea clinică a, 880-881
frontotemporal, 883–884
îngrijiri paliative, 148
investigaţii ale, 881, 881f, 881c
istoric, 880c
multi-infarct, 841
tratamentul, 884–885
vascular, 841, 883
Demielinizare, 887
Denosumab, 113c
pentru osteoporoză, 480c – 481c, 481
Densitatea osoasă, 477f, 478
Densitometria osoasă, 1191
Deontologie, 82c
Dependenţa de alcool, 790
Deplasare, 767c
Depolarizare, 1023, 1024f
Depresie
pacienţi diabetici, 736
în reabilitare, 315
Deprivare de estrogen, 122
Dermă, 655-656
Dermatita actinică cronică, 664
Dermatita de contact, 663, 663-664f
Dermatita de contact, 664
Dermatita „de scutec", 696
Dermatita de scutec. Vezi rashul de scutec
eczemă
Dermatita herpetiformă, 687
Dermatita inflamatorie,676
Dermatita periorală, 660
Dermatită prin radică, 1493
Dermatita seboreică, 662, 658f
Dermatită, 660–664
actinică cronică, 664
Dermatită, 660–665
pelagra, 1241
Dermatite neonatale, 695-696
Dermatofibrom (histiocitom), 688
Dermatofit, 673
infecţie, 673f
Dermatofitoză, 562
Dermatologie, 651, 652c
Dermatomiozita copilului, 463
Dermatomiozită, 681
copilărie, 462
Dermatoza acută neutrofilică febrilă, 678
Dermatoze
HIV, 677, 677f
sarcină, 1461c
dermatoze exacerbate de medicamente, 697, 697c
Dermatoze tropicale, 676
Dermopatia fibrozantă nefrogenă, 681
Dermopatia Graves, 614, 616
Desenarea padigree-ului, 14
Desensibilizare, 63-64
Desensibilizarea şi reprocesarea mişcării oculare (EMDR), 788
Desferrioxamină
intoxicaţia cu fier, 263b, 271
în talasemie, 343-344
Design trialuri, medicina bazată pe dovezi, 78-79
Desloratadină, 946
Desmin, 134c
Desmoglein, 655
Desmoplakin, 655
Desmopressin, 595c
în hemofilia A, 376
Detaşarea emoţională, 788
Detecţia acizilor nucleici, 499
Deteriorarea statusului mental, 116c
Deteriorarea, în reabilitare, 315
Determinanţi generali ai sănătăţii (DGS), 289-292, 290f
Determinanţi sociali ai sănătăţii, 283
Dexametazona
pentru otita externa, 904
potenţă, 598c
suprimarea hiperaldosteronismului, 607
terapie de substituţie, 604c
Dezastre naturale, 282
Dezechilibru acidobazic, 195-202, 195c
aetiologie, 198
diagnostic, 198, 198f, 198c
Dezechilibru de înlănţuire, 33
Dezechilibru dializă, 1397–1398
DGS. Vezi Determinanţi generali ai sănătăţii
diabet gestaţional, 739
Diabet insipid nefrogen, 176, 643
Diabetul autoimun latent al adultului (LADA), 705
Diabetul insipid, 641-644
biochimie, 642
din, 641
etiologie, 642, 642b
istoric şi examinare
nefrogen, 176, 643
sarcină, 1460
cancer, 735
test de privare a apei, 642c
probleme la picioare, 733-734,
tratament, 642–643 733f, 733c
Diabetul zaharat monogenic, 709, 709c infecţii, 735
Diabetul zaharat, 699-742, 700f – 702f, 700c
abilităţi clinice pentru, 699-702
macrovasculare, 734-735
adolescenţi, 737–740
malabsorbţie, 1195
adulţi mai în vârstă, 737–738, 738c
microvascular, 726
asimptomatic, 710
nefropatie, 729-731
autoimun latent, la adulţi, 705
neuropatie, 731-733
clasificare, 704-709, 706b
fiziopatologie, 730
complicaţii, 725-735
ca caracteristică de prezentare, 710
piele şi articulaţii, 735–736
monitorizarea continuă a glucozei, 721
fructozamină, 721
hemoglobină glicozilată, 721
auto-monitorizare a glucozei din sangele capilar, 720–721
teste de urină, 711
hemoglobina A1C, 710
tulburări de glucoză la repaus alimentar, 711
toleranţă scăzută la glucoză, 710c, 711
controlul metabolic, 720–721
asociat cu diagnosticul, 736–737
consecinţe, 736
depresie, 736
suferinţe legate de diabet, 736
diagnostic şi investigaţii, 710–711, 710c
tulburări de alimentaţie, 736
frica de hipoglicemie, 736
examen fizic, 710
examen obiectiv, 700-702, 700c
gestaţional, 740, 740c
implicaţii psihosociale, 736–737, 736c
efecte adverse, 739
internat, 738, 738c
tratament prenatal, 739–740
manifestări reumatologice, 468
naştere, 740
monogenic, 709, 709c
tratament, 739–740
neonatal tranzitoriu, 709
îngrijirea postnatală, 740
organizaţie, 741, 741c
îngrijire prenatala, 739
piele şi articulaţii, 679, 679f
prevalenţă, 702f
prezentare acută, 710
etiologie, 708
îmbătrânire, 708
prezentare subacută, 710
dieta, 708
sarcină, 739
origini fetale, 708
susceptibilitatea genetică şi ereditara, 708
anomalii ale insulinei, 708
obezitate, 708
inactivitate fizică, 708
şi chirurgie, 738-739
epidemiologie, 708
şi pancreatită, 1332
inhibitori de alfa-glucozidaza, 719
tip 2, 707c, 708
inhibitori de dipeptidil peptidază-4, 718
agonişti ai GLP-1, 719–720
meglitinide, 718
metformin, 717-719
inhibitori de sodiu / glucoză cotransportor 2, 719
sulfoniluree, 717–718, 718c
tiazolidinedioni, 718
prevenţie, 711, 720c
etiologie, 706-708
autoimunitate, 706, 707f
factori de mediu, 707-708
epidemiologie, 704
susceptibilitatea genetică şi moştenire, 706-707
studii de susceptibilitate la nivelul genomului, 707
asociere
Sistem HLA, 707
dietă, 712–713, 713c
insulină, 713–717
ipul 1, 704-709, 707c transplant de insule pancreatice, 721–722
activitate fizică, 713
rolul autogestionării educaţie, 712, 712f
fumatul de tutun, 713
transplant de pancreas întreg, 721–722
cetoacidoză diabetică, 722–725, 723f
stare de hiperglicemie hiperosmolară, 725
acidoză lactică, 725
tratament, 711-722, 712c
eventraţie completă, 998
hernie, 998
obosealã, 997–998
paralizie unilaterală, 998
slăbiciune / paralizie bilaterală,998
sughiţ, 998
urgenţe metabolice,
verificări de rutină, 699
Diafragm, 931
tulburări ale, 997–998
Diagnostic genetic, preimplantare, 37, 37f
Diagnostic prenatal,
hiperplazie adrenală congenitală, 604
Dializa la pacienţii debilitaţi, 1402
Dializa peritoneală automată, 1401
Dializă peritoneală continuă ambulatorie (CAPD), 1401
Dializa peritoneală intermitentă nocturnă, 1401
Dializa peritoneală, 1400-1402, 1401f
adecvare, 1401-1402
complicaţii, 1401, 1401c
concentraţii în dializat, 1401c
continuă ambulatorie, 1401
intermitentă nocturnă, 1401
la pacienţii fragili, 1402 bacterian, 540c
poziţia cateterului, 1401f
Dializă, retragere, 147
Diamorfină, 1087c
abuz purgativ, 1189
Diaree acută, 1186–1187, 1187c
Diaree, 1176, 1185–1187
motilitate anormală şi, 1186
acută, 1186–1187, 1187c
a călătorului, 543, 543c
apoasă, 540c
asociată cu C. difficile, 1210–1211
cauzele, 1192b
cronică, 1187, 1187c
fiziopatologie, 1185–1186
funcţională, 1189
inflamatorie, 1186, 1186f
malabsorbţie a acidului biliar şi, 1193
mecanisme ale, 1186f
osmotică, 1185
pelagra, 1241
secretor, 1185–1186, 1186f
sindrom uremic hemolitic, 1368–1369
Diareea călătorilor, 543, 543c
tratament, 540c
Diareea cronică, 1187, 1187c
Diareea funcţională, 1189
Diareea inflamatorie,1186,1186f
Diareea osmotică, 1185
Diareea secretorie, 1185-1186
astm, 950
Diazepam
supradozaj antimalaric, 269
asocierea cancerului, 101
ntoxicaţie cu canabis, 269
diabet zaharat, 712-713, 713c
carbohidraţi, 713
trăvire cu catinonă, 268
gută, 453
elirium tremens, 792c
insuficienţă cardiacă, 1073
Diazoxid, reacţii adverse, hipertensiune, 1137–1138
Diclofenac, 1311c
reacţii adverse, 259c
boală renală
leziuni renale acute, 1391
pentru gută, 453
sindrom nefrotic, 1353–1354
pentru probleme musculoscheletice, 431c
Dicobalt edetat, 273
Dietă
boli / tulburări
reducerea lipidelor, 749
neutropenică, 117c
pneumonie, 965
scădere în greutate, 1251c
dieta bogată în fibre,125
Dieta FODMAP, 1189
Dieta hipolipidică, 125
Dieta hipolipidică, 749
Dieta neutropenică, 117c
Dietilcarbamazină, 574c, 575
Dietilen glicol
metabolism, 273
intoxicaţia, 263c, 273
Diferenţierea celulelor T, 383f
Diferenţierea limfocitelor B, 383f
Difetrie nazală, 538
Dificultăţi de somn, 775-776
primare, 775
Difteria cutanată, 538
Difteria faringiană, 538
Difterie, 538, 538c
Digoxin
în aritmii cardiace, 1061

în insuficiență cardiacă, 1074c, 1075,1078c
nivel terapeutic, 258c
pentru HTP, 1117
supradozaj, 263c, 270
Dihidroartemisinin-piperaquină, 566c
Dihidrocodeina, pentru aparatul locomotor, 431c
Dilatare de aortă ascendentă, 1033
Dilatarea anevrismală a miocardului,1090, 1090f
Dilatări venoase, 728
Dilatații biliare intrahepatice congenitale, 1305
Diltiazem
hepatotoxicitate, 1311c
pentru angina pectorală, 1083c
pentru aritmii cardiace, 1061
Dimensiunile cardiace,1032
Dinți, 1162
carie dentară, 1162
Dioxid de nitrogen (NO2), ca poluant atmosferic, 1488c
Dioxid de sulf (SO2), ca și poluant atmosferic, 1488c
Diphyllobothrium latum, 581
Disartrie, 807–808, 821
Disbioza intestinală, 1199
Dischinezie tardivă, 815, 864
Dischinezie, tardivă, 815
Discită septică, 424
Disecția acută de aortă, tratament, 1145c
Disecția de aortă
tablou clinic, 1028
investigații, 1033, 1043
Disecție de arteră vertebrală, 837
Disenteria, cauzele bacteriene ale, 540b
Disfagie, 901, 912, 1148c
Disfonie, 901, 910
Disfuncția de organ, 154
Disfuncție cerebrală difuză, 832
Disfuncție erectilă, 627, 827, 1485, 1485c
definiție, 622c
Disfuncție sexuală, pacienți diabetici, 732-733
Disfuncții trombocitare, 372-374 funcționale
purpură imun trombocitopenică, 373
purpură trombotică-trombocitopenică, 374
trombocitopenie, 372-374, 372c
trombocitoza, 374
Disgenezie gonadală, 632c
Disgerminom, 129
DISH) Vezi Hiperostoza idiopatică difuză
Dishormonogeneză, 612
Dislexie, dezvoltare, 807
Disolvarea litiazei, 1317
Disosmie, 900
Disoxie tisulară', 217
Dispareunie, 622c
Dispepsie, 1148c, 1177
Displazia de grad scăzut, 1166
Displazia septo-optică, 596
displazie de grad înalt,1166
Displazie fibromusculară de artere renale, 1372
Dispnee paroxistică nocturnă, 937, 1028
Dispnee, 116c, 143-145, 143f, 144c, 145f
Dispneea, 116c, 901, 937, 937c
boli de inimă, 1028-1029
îngrijiri paliative, 143
insuficiență mitrală, 1095
paroxistică nocturnă, 937, 1028
regurgitație aortică, 1099
tratamentul, 143–144, 144c
Dispoziția, 765
Dispozitive de asistare hepatică, 1291
Dispozitive de asistare mecanică, 1078-1079
Dispozitive de asistare ventriculară, 1079, 1079f
Dispozitive de asistare ventriculară, 1079f
Dispozitive pentru abordul vascular, infecții asociate asistenței medicale, 507
Dispozitivele intrauterine, 1470
Dispozitivul mnemonic ATTEND, 91c
Disrafism, 886
colesteatom, 905
Distimie, 777
Distonia oromandibulară, 864
Distonie dopa-receptivă, 863
blefarospasm, 863
Distonii, 863–864
clasificare a, 863c
crampa scriitorului, 863
distonie oromandibulară, 863
indus de neuroleptice, 795
mioclonic, 862–863
neuroleptice și tulburări de mișcare, 863–864
otoree, 905
otoscleroză, 906
presbiacuzie, 906
primar, 863–864
responsivă la levodopa, 864
specifice, 863
tinnitus, 907
torticolis, 863
hepatotoxicitate, 1311c
tratament, 864
neuropatie, 891c
Distribuție, 253
Distrofia facio-scapulo-humerală, 896, 896c
Distrofia miotonică, 897
Distrofia musculară Becker, 896
Distrofie musculară Duchenne, 896
Distrofii ale centurilor, 896, 896c
Distrofii musculare, 896
distrofia centurilor și fascioscapulo-humerală, 897
Distrofii musculare, 897
Duchenne și Becker, 896
Disulfiram
reacții adverse ale dependență de alcool, 792
Disurie abacteriană, 1382
Disurie, 1382
Diuretice de ansă, 178-179, 179f, 179c
Diuretice economisitoare de potasiu, 179-180, 179c, 180f, 1143c
Diuretice tiazidice, 179, 180f
Diuretice tiazidic-like, 1143c
Diuretice, 178, 179b
aquareticele, 179b, 180
de ansă, 178–179, 179c, pentru HTP, 1117
economisitore de potasiu, 179–180, 179c, 180f
rezistență, 180
efecte asupra funcției renale, 180–181
în insuficiență cardiacă, 1073, 1074c, 1078c
inhibitori ai anhidrazei carbonice, 179c, 180
reacții adverse, 259c
tiazidice, 179, 179c
utilizări clinice ale, 179c
vasopresina/blocanți ai receptorilor de ADH, 179c, 180
Diverticul
Meckel, 1195
esofagian, 1169
pungă faringiană, 912, 912f
Diverticul esofagian, 1169
Diverticul Meckel, 1195 comunicarea unui diagnostic, 9-11
Diverticulită, 1212 conceptualizarea lui, 2f
Diverticuloză, 1212 consult medical de,1-6
Diviziunea celulară (mitoză), 18
controlul, 23-24
consultarea clinică a, 1
DLBCL. Vezi Limfomul difuz cu celule B mari
inteligența artificială și
DMARD-uri. Vezi Medicamente antireumatice modificatoare de boală
raționament diagnostic clinic, 6-9
DMPS. Vezi Dimercaptopropansulfonat
viitorul medicinei, 11-12
DMSA. Vezi Acidul dimercaptosuccinic
Dobutamină, 222–223, 223c
pentru insuficiență cardiacă, 1078c
Doctor
abilități de bază ale, 1
diagnostic: arta de a fi, 1-12
cunoștințe, 1
Doctrina Monro-Kellie, 234
Doliul
normal, 788
patologic, 788
Dolutegravir, 1436c
Domiciliu ajutat de administrator/cazare protejată, 316c
Donovanoza, 1425
Dopamină, 222, 223b, 639c
pentru insuficiență cardiacă, 1078c
Dopexamina, 222, 223c
Doppler cu unde pulsate, 1039-1040
Doppler tisular, 1040
Doripenem, pentru sepsis, 163
Dorzolamidă, 921
Dosarele medicale, 92, 92c
Dovezi, provocări ale implementării, 78–79
bariere și facilități pentru schimbare, 79
conducere, 79
context de intervenție, 79
măsuri centrate pe pacient, 79
proiectarea studiilor, 78-79
Doxiciclina
pentru blefarită, 916
1418–1419
pentru boală inflamatorie pelvienă, 1418
pentru C. trachomatis, 1416
pentru epididim-orhita,
pentru gastroenterită, 540c
pentru holera, 554f
pentru limfogranulom venereu, 1424
pentru malarie, 566c
pentru rozacee, 659
pentru sepsis, 162c, 165
pentru uretrită, 1417
Doxorubicină, 1337
Doza variază în diferite studii, 253
Doză, 254c
Dracunculiaza, 576
Dracunculus medinensis, 576
drenajul intercostal, 944, 944c
Drepturile omului, 283-284
Drift antigenic, 520
DSV. Vezi Defect de sept ventricular
DT. Vezi Delirium tremens
Dubla pulsație, 1031
Dublu contrast bariu pasaj, 1218
Duct arterial patent, 1110, 1110f
Duct arterial patent, 1110, 1110f
Duloxetină, 781
tulburări de anxietate, 787
în controlul durerii, 825
locul de acțiune, 780f
Duodenul, 1150–1151, 1173–1180
mucoasa din, 1151
obstrucție, 1335
Dupilumab, 662
pentru astm, 63
Durere centrală post-accident vascular cerebral, 823–824
Durere cervicală, 418-419, 418c
compresia rădăcinii nervoase, 418
leziunea whiplash, 419
mecanică sau musculară, 418
Durere cronică generalizată, 771
Durere dorsală, abdomen acut și, 1220
Durere la gât, 418
Durere la umăr, 418–420,418c,
capsulită adezivă, 420
diagnostic diferențial, 419c
mecanic sau muscular, 418
poliartrită reumatoidă, 441
ruptura manșetei rotatorii, 419-420
tendinoza calcifică și bursita, 420
tendinoza manșetei rotatorii (supraspinatus), 419
Durere lombară, 421-424, 421c
prolaps discal lombar acut, 423.423c
diagnostic, 422f
discita septică, 424
fractura osteoporotică, 424
hiperostoza scheletală idiopatică difuză, 424
investigații, 422
mecanica, 423
postural, 423
sindromul fațetelor articulare, 423
spondilita ankilozantă, 424
mecanică sau musculară, 418
spondilolisteză, 424
compresie radiculară, 418, 418c, 419f
spondiloliza lombară, 423
leziune prin mecanism „de bici", 419
stenoza de canal lombar și foraminală, 424
tratament, 422c, 424
atipică, 852
Durere lombară, 892
arterita cu gelule gigante, 852
Durere toracică acută, 345
nevralgia trigeminală, 814, 852
Durere toracică, musculoscheletală, 429
Durere/gaze/meteorism, 1189
sindromul de tunel carpian, 421, 888
Durerea
aspecte psihologice, 825
contractura Dupuytren, 421
cervicală, 418-419, 418b
artrita reumatoida, 441, 441f
tenosinovita, 420-421
chirurgia, 249
epicondilita, 420
facială. 852
artrita reumatoidă, 441
fiziologia, 824-825
la mână și încheietura mâinii, 420-421, 421c
la nivelul cotului, 420, 420f
pneumonia, 964
neuropată, 825, 827c
neurotransmițători implicați, 825
percepția, 826f
plasticitate și modificări de receptor, 825
scala vizuală analogă, 140f
sensibilizarea centrală și periferică, 825
teoria de poartă, 825
toracică, 941
Durerea abdominală
hipercalcemia, 645
pancreatita, 1331
ITS și, 1414c
Durerea cronică
diagnosticul, 825
tratamentul, 825-827
Durerea cronică regională, 430-431
durerea de călcâi,428-429,428c
Durerea de la nivelul mâinii și a încheieturii mâinii, 420-421, 421c
Artrita inflamatorie , 421
Contractura Dupuytren, 421
Sindromul de tunel carpian, 421
Tenosinovita, 420-421
Durerea de picior, 428, 428c
artrita reumatoidă, 441-442, 442c
durerea metatarsiană, 428
fracturile metatarsiene de stres, 428
hallux rigidus, 428
hallux valgus, 428
neurinomul Morton, 428
Sindromul de tunel tarsian, 428
Durerea de șold,424-425, 425c
osteonecroza avasculară,425
meralgia parestezică,425
artrită inflamatorie,425
artrita reumatoidă,442
fractura col femural,425
condromalacia patelară, 426
osteoartrita, 424-425,435
artrita inflamatorie, 426
polimialgia reumatică,425 hemartroza, 426
sindromul durerii laterale de șold,425
osteoartrita, 426, 434f, 435
Durerea facială, 852
arterita cu celule gigante, 852
osteocondtrita disecantă, 426
atipică, 852
osteonecroza spontană, 426, 427f
Nevralgia trigeminală, 814,852
ruptura de ligamente încrucișate, 426
Durerea gambei, 427–428
ruptura de menisc, 426, 426f
Durerea genunchi, 425-427, 425c
artrita reumatoidă, 442
anterior, 427
colecții, 425
boala Osgood-Schlatter, 427
patologia intraarticulară, 426 bursita

pre- și subpatelară, 427
medial, 426-427
posterior, 427
patologia periarticulară, 426-427
Durerea lombară mecanică, 423 hipercalcemia, 645
Durerea neuropată, 825, 827c
boala Paget, 483
Durerea osoasă, 116c
hipercalcemie, 645
în boala Paget, 483
centrală, 1028-1029
Durerea tibiei, 427-428
diagnostic diferențial, 1028c
Durerea toracică, 937
centrală, 1028–1029
cancerul pulmonar, 976
diagnosticul diferențial al durerii, 1028c
musculoscheletală, 429
cancerul pulmonar, 976
pneumonia, 963
Durerea, 412, 824-827
colica biliară, 1316
osoasă, 116c
în CGA, 303c
toracică, 937
Dureri de cot, 420, 420f
epicondilită, 420
artrita reumatoidă, 441
Dureri de gleznă, 427-428
DXA. Vezi Osteodensitometria de hibridizare fluorescentă in situ (FISH), 27,105
hemato-oncologie, 386
leucemia mieloidă cronică, 392,393f

E

EATCL. Vezi Limfomul cu celule T asociat enteropatiilor
EBV. Vezi virus Epstein-Barr
ECA, 1027c, 1028
sarcoidoză, 987
ECG ambulator, 1037, 1037f
pentru insuficiență cardiacă, 1073
ECG cu semnal mediat, 1038
ECG, alternanța undei T, 1038
ECG. Vezi Electrocardiograma
Echilibru acidobazic, dereglări, boli critice, 214, 214c
of, critical illness, 214, 214c
Echilibrul hidric și electrolitic, în insuficiența renală acută, 1391
Echilibrul hidric, 1226
Echilibrul hidric, chirurgie, 242-244
Echimoze, 653f
sindromul înveninării ușoare, 372
inexplicabile, 372
Echinocandini, 559, 562
Echinococcus spp.
E. granulosus, 504c, 581
E. multilocularis, 581, 1307
Echipament clinic, 73
Echipament personal de protecție, pentru infecțiile asociate cu actul medical, 507
Echitate, 88
Echivalentul Snellen 914f, 915f
Ecocardiografia de stres, 1040-1041
Ecocardiografie de stres, 1072
Ecocardiografie Doppler, Doppler-ul color, 1040, 1040f
în cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept, 1122
Doppler-ul continuu, 1040
în cardiomiopatie dilatativă, 1123, 1123f
diagnostic, stenoză pulmonară, 1102în cardiomiopatiehipertrofică, 1120, 1120f
Doppler-ul pulsat 1039–1040
în cardiomiopatii restrictive primare, 1123, 1124f
Dopplerul tisular, 1040
în HTP, 1116, 1117f
în insuficiență mitrală, 1095, 1096f
Ecocardiografie transesofagiană, 1040
insuficiență mitrală, 1096f
în pericardită constrictivă, 1127
stenoză mitrală, 1094 în regurgitare aortică, 1100, 1100f
anevrism toraco-abdominal, 1130
în sindromul lui Marfan, 1113–1114
Ecocardiografie transtoracică, pentru stenoză mitrală, 1093
în STEMI, 1090f
Ecocardiografie, 1038–1041
diagnostic
în stenoza aortică, 1098, 1099f, 1099c
în stenoza mitrală, 1093-1094, 1094f, 1094c
în stenoza tricuspidiană, 1101
Mod M și bidimensional, 1038–1039, 1039f
ecografia cu contrast pentru ventriculul stâng, 1041
ecografie intravasculară (coronariană), 1041
fizica din, 1038 gușă, 621
modalități, 1038–1041, 1039f
hipercalcemie, 645
perfuzie miocardică, 1041
noduli, 621
stres de mișcare a peretelui, 1040–1041
abdomen acut, 1221
stres, 1072
boala Crohn, 1203
tridimensional, 1039, 1040f
boală renală polichistică, 1406f
Ecografia musculoschelatală în poliartrita reumatoidă, 443
litiază renală, 1375
Ecografie
afecțiuni reproductive, SOP, 624f, 631
obstrucție tract urinar, 1377
afecțiuni respiratorii, 941
boala diverticulară, 1213
boală endocrină
cancer gastric, 1179
tumori esofagiene, 1172
pancreas, 1325
boală gastrointestinală, 1159
cancer pancreatic, 1334, 1335f-1337f
pancreatită, 1331
boală renală, 1350-1351
ciroză, 1289-1290
litiază biliară, 1319f
litiază biliară veziculară, 1316f
boli reumatice, 417
icter, 1274f
Doppler color, 1128
endoscopică
cancer pancreatic, 1334f
hepatică și de tract biliar, 1270
pancreatită, 1331
hepatică și de tract biliar, HTP, 116
intravasculară (coronariană), 1041
pancreatică, 1318
pancreatită, 1326, 1331
sindrom carcinoid, 1197
transabdominală, 1318, 1325
tuberculoză, 1196
tumori germinale testiculare și ovariene, 129
Ecografie Doppler
boală hepatică, 1270
de boală renală, 1350
de boală renovasculară, 1372
pentru ischemia membrelor inferioare, 1128
Ecografie endorectală
de cancer colorectal, 1218
a bolii Crohn, 1203
Ecografie transvaginală, 1471
Ecovirusuri, 526
ECP. Vezi Proteină Eozinofilică cationică
Ecstasy, 792
ECT. Vezi Terapie Electroconvulsiva
ectazia vasculară antrală gastrică(GAVE), 1182f
Ectima, 670
Ectoparaziți artropode,581–582, 582f
Ectropion, 915
ecuația Henderson-Hasselbalch,196
Eculizumab
pentru sindrom hemolitic uremic, 1369
pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă, 355
pentru transplant renal, 1403c
a doua linie de terapie, 662
Eczema asteatotică (eczema de iarnă), 663
antibiotice, 662
Eczema asteatotică, 663
antihistaminice sedative, 662
Eczema atopică, 660
antiseptice, 662
complicații, 661 medicamente noi, 662
etiologie, 660
topice, 661-662,661b - 662c
factori exacerbatori, 660
investigații, 661
tablou clinic, 660-661,661f
tratament, 661-662, 661c
Eczema craquelé, 663
Eczema de contact alergice, 664
Eczema discoidă (eczema numulară), 663
Eczema dishidrotică, 663f
Eczema herpeticum, 661, 661f
Eczema m+A1227
inilor, 663, 663c
Eczema numulară. Vezi eczema discoidă
Eczema seboreică, 662
Eczemă varicoasă, 662
Eczema venoasă, 662
Eczema, 660–664, 676
asteatotică, 663
alergie alimentară, 1257
atopică, 660
clasificare, 660b
contact, 663, 663f
discoidă (nummular), 663
mână, 663
seboreică, 662
venoasă, 662
Edem
alte cauze, 178
alveolar, 1033
creșterea locală în volum, 178
idiopatic, 178
interstițial, 1033
periferice, boli cardiovasculare, 1029
reglarea volumului lichidian,174
Reinke, 910, 910f
Edem alveolar, 1033
edem facial, 116c
Edem macular, 728
Edem pulmonar, 1034f
altitudine ridicată, 1491
leziuni renale acute și, 1390
non-cardiogen, 232
și insuficiență cardiacă acută, 1077c
tratamentul, 233
Edematiere, 412
Edemul cerebral
altitudine inalta, 1491
cetoacidoză diabetică, 724
Edemul interstițial, 1033
Edemul lui Reinke, 910, 910f
Edemul periferic, insuficiența cardiacă și, 146
Edemul pulmonar acut,
Edetat de calciu de sodiu, 274
Editarea genelor, 16
Editarea genelor, 17
AND, 17-18
Edoxaban, 1007
EDS. Vezi esofago-gastroduodenoscopie
EDS. Vezi somnolența diurnă exagerată
Educarea pacientului, pentru insuficiența cardiacă, 1073
Educație pentru sănătatea sexuală, 1466
Educație si antrenament
abilități de comunicare, 94
consimțământul pacientului în, 84
Educație și sănătate globală, 280
Educație timică, eșec, 64-65
EEG. Vezi Electroencefalografie
Efavirenz, 1436b, 1437
Efect dublu, 85-86
Efect vasodilatator de „washout", 1027
Efectele adverse extrapiramidale, efectele adverse ale tratamentului antipsihotic, 795
exudat, 973c
Efectele încălzirii globale, 280f
Efectul abscopal, 115
Efelide. Vezi pistrui
Eferențe nervoase către organe genitale, 827c
Eflornitină, 568c
Efuzia pericardicp, 1033, 1126
investigații, 1126f, 1127 transudat, 973
tablou clinic, 1126-1127
tratament, 1127
Efuzia pleurală, 972-975
radiografia toracică, 939, 973f
diagnostic, 972-973
Efuziune articulația genunchiului, 425
otita medie secretorie, 905–906
otita medie, 905f
pericardică, 1033, 1126
pleurală, 972–975
Efuziunea pleurală
malignă, 976
pentru sindroame coronariene acute, 1085
și pancreatita, 1332
pentru regurgitare aortică, 1100
tratament, 973
cardiomiopatie tirotoxică,618f
Ehrlichia spp.
E. chaffeensis, 557b, 558
pentru blocul AV, 1054f
E. ewingii, 557c, 558
pentru blocul de ramificare a pachetului, 1056f
Ehrlichioza, 558
pentru cardiomiopatie dilatativă, 1123
Elastaze, 45
pentru cardiomiopatie hipertrofică, 1120, 1120f
Elastografie tranzitorie, 1290
pentru cardiomiopatii restrictive primare, 1123
Electrocardiogramă (ECG), 1033–1038, 1034f
Alternanța undei T, 1038
pentru hipotermie, 1489f
boală critică, 204
pentru HTP, 1116
diagnostic
pentru insuficiență cardiacă, 1072
pentru insuficiență mitrală, 1095, 1096f
pentru miocardită, 1118
pentru pericardită constrictivă, 1127
pentru pericardită, 1125, 1125f
pentru revărsat pericardic, 1127
pentru sindromul Brugada, 1064f
pentru stenoza aortică, 1098
pentru stenoza mitrală, 1093, 1093f
pentru stenoză pulmonară, 1102
pentru stenoza tricuspidiană, 1101
pentru tahiaritmii ventriculare, 1064f - 1066f
pentru tahicardie atrială, 1060f
pentru tahicardie joncțională AV, 1058f
pentru ventricul drept aritmogen, 1121, 1122f
vectori cardiaci, 1036, 1036f
Unda P, 1035
Complex QRS, 1035
Interval PR, 1035
Interval QT, 1035
Segment ST, 1035
Unda Q, 1035
Unda R, 1035
embolie pulmonară, 1003, 1003f
ynda S, 1035
exercițiu, 1036, 1036f Unda T, 1035
forme de undă, 1035-1036, 1035f, 1035c
insuficiență cardiacă, 1073
funcția nodului sinusal, 1053f
Holter EKG (24 de ore), 1037, 1037f
înregistrarea evenimentului, 1037
intoxicație, 265
pentru STEMI, 1088, 1088c, 1089f - 1090f
semnal mediat, 1038

testul mesei înclinate, 1038, 1038f
variabilitatea ritmului cardiac, 1038
Electroencefalografia multi-electrod, 235
Electroencefalograma (EEG), 829–831, 829f
de moarte cerebrală, 829
în tulburările cerebrale difuze, 829
de epilepsie, 829-831, 855-856
multi-electrod, 235
de pacienți inconștienți, 836
Electroliti, 169–202,170f – 171f, 170c, 182f
boala Addison, 603
fluir intracelular și extracelular, 172c
în urină, 1349
la adulții mai în vârstă, 300c
pierderea de, 182–183
Electroliții serici, 1221
Electromiografie (EMG), 417, 829–830
de boală musculară, 894
polimiozita și dermatomiozita, 463
element ereditar, în artroză,434
Eliberarea conținutului granulelor, 45
Eliberarea mediatorilor pro-inflamatori,433
Eliminare, renală, 1381
eliptocitoza ereditară, 340
Elliptocitoză, ereditară, 340
Elvitegravir, 1436b, 1438
EMA. Vezi Antigen membranar epitelial
Embolectomie chirurgicală pentru tromboză venoasă, 1008
Embolia pulmonară, 1117
legat de cancer, 117
diagnostic, 1004–1005
imagistică, 1004–1005, 1009f
evaluarea riscului, 1002c
embolie pulmonară,1003
Embolizarea colesterolului, 1315f, 1372
Embriologie, 622–623
Emfizem centro-acinar, 955
Emfizem pan-acinar, 955
Emfizem, 955-956
centro-acinar, 955
neregulat, 956
pan-acinar, 955
post-scufundare, 1492
EMG. Vezi Electromiografie
Emmetropia, 915f
Empatie emoțională, 788
Empatie, 89–90
Empiem subdural, 874
Empiem, 973
subdural, 874
EMT. Vezi Excizie mexorectală totală
Emtricitabină, 1436c
Enalapril hepatotoxicitate, 1311c
pentru angina pectorală, 1083c
pentru insuficiență cardiacă, 1074c
Encefalita autoimună, 871
Encefalita de căpușe, 527c, 528
Encefalita japoneză, 504c, 527, 527c
Encefalita japoneză, 527c
Encefalita limbică cu implicarea canalelor de K voltaj-dependente, 872
Encefalită limbică paraneoplazică, 871
Encefalită venezueleană, 527c
Encefalită virală, 527c, 871
rezultate celulare, 513
Encefalita virală, 872
Encefalita West-Nile, 527, 527b
Encefalită, 871
anticorp anti- receptor NMDA, 871
Asociat cu HIV, 872
autoimună, 871
Estică, 527c
herpes simplex, 515c
Japoneză, 504b, 527, 527c
paraneoplazică, 871
purtată de căpușe, 527c, 528
rubeolă progresivă, 872
cu hemoculturi negative,1104
și epilepsie, 855 criteriile Duke,1104c
venezuelean, 527c
microorganisme,1103-1104, 1104f
viral, 527c, 871
West Nile, 527, 527b
Encefalomielită, diseminată acută, 868
regurgitare aortică,1099
Encefalopatia portosistemică, 1297, 1297c
febră persistentă, 1106
Encefalopatie, 752
hiponatraemic, 184
portosistemic, 1297
Wernicke-Korsakoff, 1240
chirugical,1106
Endocardita infecțioasă, 456,1103-1107
etiologie, 1103-1107
diagnostic,1105
etiologie,1103-1108
glomerulonefrită,1361 boala autoimună, 589–590, 589c
investigații,1105,1106c tumori endocrine, 590
manifestări clinice,1104-1105,1105f,1105c
defecte enzimatice, 590
anomalii ale receptorilor, 590
prevenire,1106-1107
subacută,1095
tratament,1105-1106,1106c
Endocitoză, 22f
Endocrinologie, 583–650, 585f
abilități clinice pentru, 584
„abilități și cunoștințe de bază în, 583"
etiologia bolilor din, 589–590
examinare, 584
„hipofiză și hipotalamus, 591–597"
istorie, 584, 584c
în hemoragia gastrointestinală acută inferioră, 1185, 1185f
neoplazii endocrine multiple, 649, 649c
în boala celiacă, 1191
„secreție de hormon ectopic, 650"
în boala Crohn, 1203
sindroame autoimune poliglandulare, 648-649
în intestinul subțire, 1159
sindrom McCune-Albright, 650
„tulburări ale metabolismului calciului, 644–647"
tulburări de reproducere, 624, 625c
tulburări de statură, 635–636
„urgențe comune în, 584c"
Endoscopie pentru hemoragie gastrointestinală superioră acută, 1182f, 1183, 1183c
capsulă, 1185
a bolii Crohn, 1203
„activitate fizică, 1227, 1249"
de H. pylori, 1174f
evaluare în fragilitate fenotipică, 302c
boală hepatică, 1271
în obezitate, 1249
de tumori esofagiene, 1171, 1171f
„rata metabolică bazală, 1226–1227, 1227c"
„hemoragie din varicele esofagiene, 1293–1294, 1294f"
și greutatea corporală, 1228
Endotelină, 1027b, 1028
în insuficiența cardiacă, 1071
total zilnic, 1227
Endoteliu vascular, 1027-1028
produși, 1027c
Endotoxine, 216-217, 512
Energie, 1226–1228, 1227faport, 1226
balanță, 1226–1228
cerințe, 1226–1228
„consum, 1226–1228, 1227f"
înmagazinare, 1228, 1228f
Enfuvirtide, 1436c
Enolaza neuron-specifică, 134c
Enoxaparină, 1086, 1087c
Enoximonă, 223
ENS. Vezi Enolaza neuron-specifică
ENS. Vezi Evaluarea nevoilor de sănătate
Entecavir, 533c
hepatita B, 1281-1282
Entecavir, 533c
pentru hepatita B, 534
enterita cronică de iradiere, 1194
Enterită, radiații, 1194
Enterobacteriaceae rezistent la carbapenemi, 167–168
Enterobius vermicularis (viermi), 577
Enterococi rezistenți la vancomicină, 167
Enteropatie sensibilă la gluten, 1189
prin pierdere de proteine, 1195, 1195f
Enteropatie cu pierdere de proteine, 1195, 1195f
Enteropatie indusă de alimente 1257
Enteroscopia cu balon, 1159
Enterovirusuri, 527c
pacienți imunocompromiși, 497c
Entesita, 427
periarticular, 434
psoriazis, 665
artrita reactivă, 467
Entezita peri-articulară, 434
Entropion, 915, 916f
Enzime, 1155
Eozinofile, 42f, 45, 366–367, 367c
în astm, 951
Eozinofilia pulmonară tropicală, 993c
Eozinofilie bronhopulmonară astmatică,993c
Eozinofilie pulmonară astmatică,993–994
Eozinofilie pulmonară, 993–994
astmatic, 993, 993c
prelungit, 993, 993c
simplu, 993, 993c
sindrom hipereozinofil, 993, 993c
tropical, 993c
Eozinofilie, cauze, 367c
Epicondilita, 420, 420f
Epiderm, 655
Epidermoliza buloasă distrofică, 688
Epidermoliza buloasă joncțională,688
Epidermoliza buloasă simplex, 688
Epidermoliza buloasă, 688.
Epididimita, 1484
Epididim-orhita, 1418
Epiglotită, 538, 947
Epilepsia mioclonică juvenilă, 854, 854c
alcool și droguri, 853
Epilepsia mioclonică, 854
anomalii metabolice, 855
Epilepsie, 852-857
abandonul consumului de droguri și, 857
genetică și de dezvoltarea tulburărilor, 854
alăptarea, 1458
infecție, 855
aura, 853 scleroză in hipocamp, 854
clasificare a, 853-854, 853f, 853ctraume, hipoxie și neurochirurgie, 854–855
condusul, 857
tulburări imunologice, 855
contracepție, 1458
tulburări neurodegenerative, 855
diagnostic de, 855-856, 855c
tulburări vasculare, 855
epidemiologia, 852
tumori cerebrale, 855
etiologia lui, 854–855, 854c
imagini cerebrale, 856
EEG, 855-856
risc de recurență, 856
focală, 854
focală, 853-854
cu afectarea conștientizarii sau a receptivitătii, 854
investigații din, 855-856
cu aură, 853–854
investigații din, 855-857
motorie, 854
mioclonică juvenilă, 854, 854c
generalizată, 853
convulsii tonico-clonice (grand mal), 853
prima potrivire, 855-856
fără convulsii (petit mal), 853
primară generalizată, 854
mioclonică, tonică și convulsii atonice, 853
refractară, 857
măsuri de urgență, 856
sarcină, 1458-1459
status epilepticus, 856, 856c
sindroame, 854–855
chirurgie, 857
stil de viață și siguranță și, 857
tipuri de crize, 853f
tratamentul, 856-857, 856c
tratamentul, 856-857, 856c
tratamentul, 856-857, 856c
Epipodofilotoxine, 110
Episclerită, 443
Epistaxis (sângerări nazale), 907–909, 908f
etiologia lui, 908c
Epiteliu de suprafață, 1157
Eplerenonă, pentru insuficiență cardiacă, 1074c
Epoprostenol, pentru HAP, 1117
EPS. Vezi Encefalopatia portosistemică
eliptocitoza ereditară, 340
Eptifibatidă, pentru sindroamele coronariane acute, 1086, 1087c
sferocitoză ereditară, 338, 340f
Ereditatea poligenică, 30-31
stomatocitoză ereditară, 340
Erisipel, 669
Eritem multiform, 515c, 677–678, 678f, 678b
Eritem nodos lepros, 552c
Eritem nodos, 468, 677–678, 677f
cauze, 677c
Eritrasma, 670, 670f
Eritroblasti, 325
Eritrocite, 325-326
defecte de membrană, 338-340
deficiență de glucoza-6-fosfat dehidrogenază, 349-350, 349f – 350f, 350c
deficit de pirimidină 5 'nucleotidază , 350–351
deficit de piruvat kinază, 350
durata de viață scurtată, 338
eritropoieză, 325
fagocitoză, 356
hemoglobină. Vezi Hemoglobină
metabolism, 348-349, 349f
producție și defalcare, 327f
reacție hemolitică de transfuzie, 360–361
sechestrare, 356
tulburări metabolice, 348-351
Eritrocitoza, 105c
Eritroderma, 657, 657c
Eritromicina pentru conjunctivita clamidială, 917
pentru holera, 554f
pentru limfogranulom veneric, 1424
pentru sepsis, 165
reacții adverse, 1311c
Eritropoetina umană recombinantă, 1347
Eritropoietina, 325, 1347
deficiență, 1394
Eritropoieza, 325
Eritrovirus B19, artrită, 456
Eritrovirus, 519
Erlotinib, 113b
Erori de refracție, 914-915, 915f
tratamentul, 915
Eroziuni, 653f, 1174
Ertapenem
pentru infecția cauzată de organisme multirezistente, 167
Ertapenem
pentru sepsis, 162c, 163
Erupția cutanată in seroconversie, 676-677
Erupția polimorfă la lumină, 656, 667
Erupții cauzate de medicamente, 676
Erupții cutanate
aspirat, 501c
maculopapular viral , 517-519
fotosensibil, 685c
Erupții medicamentoase, 696–698
fix, 697

Erupții polimorfe în sarcină, 1461c
Erythema migrans, 549f
Escalatorul mucociliar, 930, 935
Escare, 683–684
Escherichia coli, 504c
  boala inflamatorie a intestinului și, 1199
  diaree apoasă, 540c
  enterohemoragic, 541-542, 541f
  enteroinvaziv, 541
  enterotoxigenic, 542
  hipertiroidism, 614
  intoxicații alimentare, 544c
  secvențierea întregului genom pentru, 293c
Escitalopram, tulburări de anxietate, 787
Escoriație, 653f
ESM vezi Examinarea stării mentale
Esofag, 1150, 1162-1172
  „în tirbușon", 1168
  Barrett, 1165, 1165f
  deglutiție, 1150
  inervație, 1150f
  infecții, 1169
  tumori, 1170-1172
Esofagită eozin
ofilică, 1170, 1170f
Esofagita, 1163, 1163f
  eozinofilică, 1170, 1170f
Esofago-gastro-duodenoscopia (EDS), 1158
Esofagul lui Barrett, 1165, 1165f
  diagnostic și clasificare din, 1165–1167, 1166f
  Criteriile de la Praga, 1166f
Estradiol, 624c
Estrogeni
  deficiență, 477, 627, 627c
  efecte, 627c
  hirsutism, 631
  pentru cancerul de prostată, 128
  reacții adverse, hepatotoxicitate, 1311, 1311c
  retenție de sodiu, 178
  SOP, 631
  terapia de substituție hormonală, 595c
Etambutol, 971c
  reacții adverse, 971
Etanercept
  psoriazis, 666
  pentru artrita reumatoidă, 445, 446c
Etanol, otrăvire, 268, 268c
Etică
  autonomie, 82
  binefacere, 82
  drept și, 81-89
  dreptate, 82
  narațiune, 82c
  non-maleficență, 82
  orientări și coduri de practică, 82
  practică etică, 81-94
  surse și resurse, 82, 83c
  teorii și cadre, 82c
  virtute, 82c
    tratament, 769
Etica narativă, 82c
Etica virtuții, 82c
Etilen glicol
  intoxicație, 263c, 273
  metabolism, 273f
Etiologia tulburărilor psihiatrice a, 768
  abuzul și dependența de alcool, 790–792
  abordarea clinică a pacientului cu, 764-767
  abuzul și dependența de droguri, 792–793, 792c
  actul capacității mentale, 800, 800c
  afectare obsesiv-compulsivă, 789
  cauze fizice, 768-769, 769c
  clasificare a, 768, 768c
  cultură și etnie, 764
    Hipersensibilitate la Candida, 772
  detenție sau angajament involuntar, 800, 800c
  sindromul oboselii cronice, 770-772
  dificultăți de somn, 775-776
    sindroame ale durerii cronice, 771
  epidemiologie și grupuri de pacienți vulnerabili, 763-764
  fibromialgie, 771
  examinarea fizică a, 765
  alergii alimentare, 772
  factori de risc la pacienții spitalizați, 769c
  sindromul intestinului iritabil, 771
  prevalența, 764c
  menopauza, 772
  rezumat sau formulare în, 765-767
  sensibilitate chimică multiplă, 772
  rolul de bolnav și comportamentul față de boală, 769
  sindrom premenstrual, 772
  schizofrenie, 794–796
  sindroame somatice funcționale, 769–772, 769c
  hipocondrie, 773
  tulburare de somatizare, 772–773
  anorexia nervoasă, 797
  atipică, 798
  bulimia nervoasă, 798
  obezitate, 797–798
  tulburare afectivă bipolară, 776, 782–784
  tulburări depresive, 776-782
  sinucidere și auto-vătămare, 784–785 hipomanie, 782–784
  somatoform, 772–773 manie, 782–784
  tulburări afective unipolare, 776
  tulburări de alimentație, 797–798
  delir, 796–797
  tulburări de anxietate, 785–790
  tulburări de dispoziție (afective), 776-784
  tulburări de personalitate, 799–800, 799c
  tulburări disociative / de conversie, 773–774
  tulburări mentale organice, 796–797
  tulburări sexuale, 798–799
Etnie și boli psihiatrice, 764
Etomidat, 602
Etravirină, 1436c, 1437
Eucariote, 491
Eutanasia, 85
Eutiroidie compensată, 613
Eutiroidism, compensat, 613
Evacuarea gastrică, 1151
Evaluare cardiorespiratorie, 941c
Evaluarea dispoziției, în EGE, 303c
Evaluarea fenotipului fragil după Fried, 302c
Evaluarea financiară, CGA, 303c
Evaluarea îngrijitorilor, în CGA, 303c
Evaluarea prognosticului centrată pe pacient, medicina bazată pe dovezi și, 79
Evaluarea psihometrică, 831
Evaluarea riscurilor
  din ADPKD, 1406c
  de osteoporoză, 478, 480c
  psihiatrice, 765, 767c
  de embolie pulmonară, 1002c
Evaluări ale impactului asupra sănătății, 288
Evaluări ale necesităților asupra sănătății, 288
Everolimus, 113c
Evitarea, 788
Examen rectal, abdomen acut, 1220
  angiografie coronariană, 1041–1042, 1043f
Examenul obiectiv abdominal, 1212
  calcificări ale arterelor coronare, 1041
  zgomotele intestinale, 1220
  inspecția, 1220
  palparea, 1220
Examenul obiectiv cardiovascular, 939, 1029-1032
  analize de sânge, 1032–1045
  auscultație, 1032, 1032f
  bandelete urinare, 1348
  cateterism cardiac, 1044–1045
  CT, 1041-1042
  boala aortică, 1043
  ecocardiografie, 1038–1041
  cardiomiopatii,
  boală pericardică și formațiuni cardiace, 1042–1043, 1044f
  general, 1029-1032
  anomalii congenitale cardiace, 1042
  imagistică nucleară, 1041
  cardiopatia ischemică, 1043-1044, 1044f – 1045f
  masaj de sinus carotidian, 1038, 1038c
  indicații, 1043C
  PET, 1044
  vase pulmonare, 1044
  precordial, 1031-1032
  valvulopatii, 1043
  presiune venoasă jugulară, 1031, 1031c
  puls arterial, 1030
  radiografie toracică, 1032–1033, 1032f
  RMN, 1042-1044
  tensiunea arterială, 1031, 1031c
Examenul urinii, 1348-1349
  testul mesei înclinate (tilt test), 1038, 1038f
Examinare vaginală, în abdomenul acut, 1220
Examinarea câmpului vizual
  acromegalie, 638
  hiperprolactinemia, 640
  tumori pituitare, 593
Examinarea cu speculul, 1471
Examinarea stării mentale (ESM), 765, 766c
  aspectul și comportamentul general, 765, 766c
  conștiința bolii și convingerile față de boală, 765
  discursul, 765, 766c
  dispoziția și afectivitatea, 765,766c
  evaluarea riscului, 765, 767c
  gândirea, 765, 766c
  mecanismele de apărare, 765,767c
  percepțiile anormale, 765, 766c
  starea cognitivă, 765, 767c
  tulburările comportamentale severe, 765, 767c
Exantem maculopapular, 697, 697f
Exantemul viral, 671
Excizie mezorectală totală (EMT), 1219
Excreția apei, reglarea, 176
  celule intercalate, 176
Excreția apei, reglarea, 177
  celule principale, 176
Excreția, 255
Exercițiu hipertensiune, 1137
  pentru insuficiență cardiacă, 1073
  pentru tulburări depresive, 779
Exotoxinele, 511
Exploatarea copiilor prin muncă, 281
Expunere UV, 692
  UVA, 692
  UVB, 692
Expunerea, în chirurgie, 248
Exsudat, hemoragic intra-alveolar, 232
Exsudatul hemoragic intra-alveolar, 232
Extrasistole, 1029
  atriale, 1060f, 1063
  ventriculare, 1066, 1066f
Extubare, 231-232

F

FA. Vezi Fosfataza alcalină
Faciesul mitral, 1092
Factor activator plachetar (FAP), 45, 64
Factor de creștere al endoteliului vascular, 1027, 1027c
  osteoartrită, 434
„Factor de eliberare a factorului de creștere (GHRF), 1153f"
„Factor de eliberare a hormonului de creștere (GHRF), 633f"
Factor derivat endotelial hiperpolarizant, 1027b
Factor tiroidian de transcripție, 134c
  Asthm, 949
Factori de confuzie, în medicina bazată pe dovezio, 72
  Boala Alzheimer, 883
Factori dietetici, tumori gastrice și, 1178
  boala Parkinson, 859,859c
Factori emoționali în astm, 951
  diabet zaharat, 706-7-8
Factori genetici
  epilepsie, 854
  anorexia nervoasă, 797
  hipopituitarism, 596-597
  boala celiacă, 1190
  obezitate, 1247-1253
  cancerul colorectal, 1217-1218
  pancreatită, 1330, 1330f
  dependența de alcool, 791
  scleroză multiplă, 864
  în boli
  artrita reumatoidă, 437
  în boli inflamatorii intestinale, 1198
  OCD, 789
  OCD, 790
  tulburarea bipolară, 783
  tulburarea depresivă, 777-778
Factori psihologici
  boală inflamatorie intestinală, 1199
  manie, 783
Factori reumatoizi (RF), 416, 416c, 438
Factorii de coagulare
  concentrate, 363
    sinteza, 375f
Factorii de creștere hematopoietici, 324
Factorii de creștere în artroza, 434
Factorii nutriționali, bolile inflamatorii intestinale, 1198
Factorul de creștere proepidermal (EGF), 191
Factorul kappa B nuclear, 52f
Factorul neurotrofic derivat din creier, 778
Factorul V, 369
Factorul VIII, 134c, 369
  anticorpi, 378
  boala Von Willebrand, 375c, 376
  concentrate, 375
  deficiență. Vezi Hemofilia A
  deficiență de vitamina K, 375c
  sinteză, 375f
Factorul von Willebrand, 369, 1027c
  tulburări de coagulare, 375c
  sinteză, 375f
„Faecalibacterium prausnitzii, 1199"
Fagocitoza
  eritrocitară, 356
  splenică, 356
Famciclovir, 533b
FAMM, sindrom familial de nevi atipici
Fampridine, 867
Fansidar, hepatotoxicitate+A36, 1311b
FAODs. Vezi tulburări de oxidare a acizilor grași
Faringe, 1150, 1162-1172
  corpi străini, 912
Faringita, 911, 947
Farmacocinetică, 253-255, 254c
  absorbșie, 253-255
  alterare, 255c
  distribuție, 254
  excreție, 255
  metabolizare, 253-254
Farmacodinamism, 253, 255-256
Farmacologia clinică, 251–276
  alegerea medicației, 252–253
  doze, 253–256, 253f
  farmacocinetica, 253-255, 254c
  farmacodinamica, 253, 255-256
  interacțiuni medicamentoase, 259, 260b
  nevoia de medicație, 252
Fasceita necrotizantă, 669-670
fascicul Kent, 1058
Fasciculul His,1023-1024
Fasciita plantară, 428
Fasciola hepatica, 580
Fasciola hepatica, 581
  tratamentul, 580c
Fasciolopsis buski, 580, 580b
Fatigabilitatea
  boli cardiace, 1029, 1095
  boli neurologice, 805
  diafragmatic, 997-998
  Efectele secundare ale chimioterapiei, 11
  îngrijiri paliative, 145-146

Faza de rezoluție, în vindecarea rănilor, 243
hepatita, 1285
Faza de sinteză G1-S-G2, 23-24
Faza inflamtorie în vindecarea plăgilor,243
Faza intraoperatorie, intervenții chirurgicale, 248
FCU. Vezi fenilcetonuria
Febra cauzată de umidificare, 990c
Febra de tranșee, 558
Febra dengue, 521-526, 522f – 523f
Febra enterică, 554
Febra galbena, 504
diagnostic și tratament, 531
manifestări clinice, 531
prevenire și control, 531
Febra glandulară, 911
Febra hemoragică Congo-Crimean, 532
febra hemoragică coreeană, 532
Febra Lassa, 504c, 532
Febra Mediteraneană familială, 469
Febra mediteraneană, 556c
stenoză aortică, 1097
Febra paratiroidiană, 554
Febra pătată a munților stâncși, 556c
Febra pătată cu Rickettsia, 556f
Febra pătată transmisă de purice, 556c
Febra Q, 548-549
Febra recurentă de căpușe, 556
Febra recurentă de păduche, 555-556
Febra reumatică, 544-545, 545c
diagnostic al, 545c
prognosticul, 545
tablou clinic în, 544-545
tratamentul, 545
Febra Rift Valley, 532
Febră, 105c, 512-513
cancer, 116c
pneumonie, 964
Febre hemoragice virale, 531-533, 531c
tract gastrointestinal, 529-530
Febre patate, 556-555, 556c
Febre recidivante, 555–556
Febuxostat, pentru gută, 453
Feedback tubuloglomerular, 1347
hepatotoxicitate, 1311c
Femei de servici, 427
neuropatie, 891c
Feminizare testiculară, 632c
Femur proximal, fracturi de, 478
Femurale cu plagă împușcată, 1100
Fenilcetonuria (FCU), 754, 1257
Fenimenul de negru în fața ochilor, 805, 857-858, 857c
Fenitoina
interacțiuni medicamentoase, 260c
pentru epilepsie, 856c
pentru status epileptic, 856c
reacții adverse, 259c
reacții adverse, 259c
supradoza, 269c
Fenobarbital
pentru epilepsie, 856c
pentru status epileptic, 856c
Fenobarbitona, interacțiuni medicamentoase, 260c
Fenofibrat, hepatotoxicitate, 1311c
Fenomenul / bolile lui Raynaud, 460, 1131
Fenomenul Bell, 814
Fenomenul Lhermitte, 823
Fenotiazine
hepatotoxicitate, 1312
schizofrenie, 795
Fenotip, 16f
fragilitate, 302, 302c
Fenotrin, pedunculoză capilară, 675
Feocromocitomul, 608, 650
investigații, 608, 608f-609f
istoric și examinare, 608, 608c
patologie, 608
sarcină, 1460
tratament, 608-609
Feritină, 339
Feritină, 340
anemia prin deficit de fier, 331
Feritină, 341
anemia din bolile cronice, 300c
FESS. Vezi Chirurgia endoscopică funcțională a sinusurilor
Fetus
circulația, 1107-1113, 1107f
hipertiroidism matern, 618
FEV. Vezi volum expirator forțat
anticoagulant, 1061-1062, 1062f, 1062c
Fexofenadine, 946
controlul frecvenței, 1061
FGF-23 serică și osteomalacia, 484
controlul ritmului, 1061
FI. Vezi Indexul Frailty
Fibrați, 750
Fibre Maheim, 1058
Fibrele Purkinje, 1023-1024
Fibrilația atrială, 1059-1060, 1060f
insuficiență cardiacă acută și, 1076
manifestări clinice ale, 1060-1061
post-infarct miocardic acut, 1091
tratamentul, 1061
Fibrilație
atrială, 1059-1060, 1060f
ventriculară, 1063-1064, 1064f
Fibrinogen, în DIC, 378c
Fibrinoliză, 370, 370f
Fibrinoliză, 370, 370f
excesivă, 377-378
Fibroame uterine, 1472
Fibroblaste sinoviale, 438–439
CFTR, 984c, 1330f
Fibromialgia, 430, 430f, 771
Fibromialgia, 430, 430f, 772
tratament, 430,771
Fibroza
miocardică, 461
afectarea pulmonară, 984
radiografie toracică, 939
boala avansată, 985
retroperitoneală, 1223, 1379,1379v
complicații non-respiratorii, 985
sistemică nefrogenă, 1397
direcții viitoare, 985
Fibroza chistică, 983, 1310
diagnostic, 984
infecții respiratorii, 984-985
insuficiența pancreatică, 1332
patogeneza, 984, 984f, 984c
tablou clinic, 984, 984b
terapia genică, 34–36, 36f
transplantul pulmonar/ cord-pulmon, 994
tratament, 984-985
acin, 1264,1264f
celule stelate, 1265
lob caudat, 1264
fibroza hepatică
congenitală,1305
sinusoide, 1264-1265
markeri pentru,1269
formarea bilei, 1266-1267
patogeneză,1289f
imunologie, 1268
Fibroză pulmonară idiopatică, 988
artrita reumatoidă, 992
inactivarea hormonilor și a medicamentelor, 1267
Fibroza radică, 119
metabolismul carbohidraților, 1265, 1266f
Fibroza retroperitoneală, 1223, 1379, 1379f
metabolismul proteinelor, 1265
Fibroza sistemică nefrogenă, 1397
metabolsim lipidic, 1265
Ficat
anatomie, 1264-1265, 1264f
funcție, 1265-1268
hepatotoxicitate medicamentoasă, 1310-1312, 1311c
metabolizarea medicamentelor, 1310
Ficat polichistic, 1305
Ficatul gras
acut de sarcină, 1455-1456
Investigații, 1303-1304
patologie, 1303,1303f
Tablou clinic, 1303
Tratament și prognostic, 1304
Fidaxomicin, 542
pentru gastroenterită, 540c
Fier hemodietetic, 329-330
Fier, 329-332, 1244, 1244c,
absorbție, 329-330, 329f, 330c
adulții vârstnici, 300c
aportul dietetic, 329
depozitare, 330
intoxicația, 263c, 271
necesar, 330
necesarul zilnic, 1244c
nivele serice în anemia feriprivă, 331
nutriția parenterală, 1254f
supradoza, 343-344
surse alimentare, 1244c
transportul în sânge, 330
Valoarea aportului nutrițional de referință, 1244c
fier-hem, 338
Filagrina, 655
deficiență, 660
Filariaza limfatică, 574
Filarioza, 570, 570c
Filovirus, 514c
Filtrele de venă cavă inferioară ,1008
Finafloxacin, 904
Finasterida,hirsutism, 631
amoniu, 197–198, 198f
Fingolimod, 867b
acid titrabil, 197, 197f
FISH. Vezi Hibridizarea in situ cu fluorescență
Fistula arteriovenoasă, 1399f
Fisură, 653f
Fisuri anale, 1213–1214
Fiziologia auzului, 902
Fiziologia echilibrului acidobazic normal, 196–198
tampon, 197–198
Fiziologie cardiorespiratorie, 206–209
Fizioterapia
pentru boala Parkinson, 861
Fizioterapia
pentru pneumonie, 965
Flaviviruses, 504b, 514b, 523b
dengue, 521–526
Encefalita Japanese, 504b, 527, 527b
encefalita tick-borne 527c, 528
encefalita West Nile, 527, 527c
Febra galbenă, 531-533
Virusul Zika, 524
Flebovirusuri, 523c
febra Rift Valley, 523
flow citometrie, 385, 386c
Flucitozina, 562–563
Flucloxacillin, 536, 1311b
hepatotoxicitate, 1311c
pentru endocardita infecțioasă, 1106c
pentru sepsis, 162c, 163
Fluconazole, 562
pentru candida, 559, 1419-1420
pentru coccidioidomycosis, 560-561
pentru cryptococcosis, 560
teratogenitate, 256c
Fludrocortizon
potență, 598c
terapie substitutivă, 604c
Flufenazina, schizofrenie, 795
Fluid intracelular, 172
electroliți, 172c
Fluide intravenoase, 182-183, 182c
Fluide, necesar, 1253
Flumazenil, benzodiazepină, supradoză, 267
fluocinolon acetonid, potență, 661c
Fluor, 1244c, 1245
Fluor, 1244c, 1246
tomografia cu emisie de pozitroni cu 18FFluorodeoxiglucoza (PET 18F-FDG), 1325
Fluoroquinolones, pentru sepsis, 162c
Fluoxetine, 780
Bulimia nervoasă, 798
locuri de acțiune,780f
tulburări anxioase, 787
Flush malar, 1092
Flushing, 680
Flutamida, 631
Flutterul atrial, 1060f, 1062
Flux Doppler color, 1040, 1040f
Fluxul sanguin cerebral, 235f
Fobie socială, 787
Fobii simple, 787
Fobii, 786, 786c
Focar epidemic, 506
Focare de tip „sursă comună", 506
focarul Ghon, 968
Fofotonine, 192-193
exces, 193f, 194
Folat, 1237c, 1242
Folat/acid folic, 1237c
antagonist, 109
necesar zilnic, 1254f
Foliculita pruriginoasă, de sarcină, 1461c
Foliculita, 670
pruriginoasă de sarcină, 1461c
pityrosporum, 674
Terapia topică, 656
Fomepizol, 273
Fondaparina, 1015
pentru sindromul coronarian acut, 1086,1087c
Formare în tratamentul anxietății,787
Formațiuni cardiace, RMN pentru, 1042–1043
formațiuni nodulare genitale, 1414c
Formula Fridericia rădăcina cubică, 1035
Formula rădăcinii pătrate a lui Bazett, 1035
Forța de muncă în domeniul sănătății, 283, 283f
Forța musculară, evaluarea fenotipică a fragilității 302c
Fortifierea alimentelor, 1230-1231
Foscarnet, 533c, 534
Fosfataza alcalină (FA),1269
hiperfosfatemia, 195, 195c
calculi biliari, 1316–1317hipofosfatemia, 194-195, 194c
ciroză biliară primară, 1299
hipercalcemie, 645
litiaza canalului comun ale căilor biliare,1318
pentru boala neoplazică a osului, 485
pentru rahitism și osteomalacie,484
specifică osului,476
Fosfați, 1244c, 1245-1246 aportul nutrițional de referință (RNR), 1244c
chilatori, 1395
concentrații, tulburări, 192-195
concentrații, tulburări, 192-196
în boala osoasă, 476
restricții dietetice, 1395
surse dietetice, 1244c
Fosfofenitoina, 856c
Fosfolamban, 1025
„Fosfomicin pentru infecții cauzate de organisme multirezistente, 167-168"
pentru sepsis, 162c, 167
Fosforilarea oxidativă, 18-19
Fotoprotecția, 692
Fotosensibilitatea, 685, 685c
Fototerapia, 656-657
indicații, eczema atopicp, 662
UVA, 692c
UVB, 692c
Fracția de ejecție, 1039
Fractura Colles, 478
Fractura de col femural, 425
Fractura de fragilitate, traumatică, 308-309
Fractura de scafoid, 421
Fractura prin tasare, 424
Fractură vertebrală, 478
apreciere, 478, 479c
Fracturi
coastă, 997
craniu, 877-878
Fractura de col femural, 425
nas, 909
scafoid, 421
stres, 428, 428f
Traumatică, 424
Fracturi costale, 997
Fracturi de col femural, cădere, 308-309,309f
Fracturi de stres, 428, 428f
Frailty Index (FI), 302
Frailty, 301–302, 301f
Francisella tularensis, 549
Frecătura pleurală, 938
Frotiul sanguin
tumori maligne hematologice, 385, 385f
în anemia feriprivă, 331, 331f
leucemie, 388, 389f, 392, 392f
Fructoză, intoleranță, ereditar, 760c
FSGS. Vezi glomeruloscleroză focală segmentară
FSH. Vezi Hormon foliculostimulant
Fucidin, hepototoxicitate, 1311c
endotelină, 1027b, 1028
Fumarat de dimetil, 867c
eritropoietină, 1347, 1394

Fumatul, 963
afecțiuni asociate BPOC, 956, 956f
peptide natriuretice, 1071, 1378
afecțiuni inflamatorii intestinale, 1198–1199
oxid nitric, 1348
efecte toxice, 963
prostaglandine, 1348
pacienți diabetici, 713
sistemul renină-angiotensină, 1346–1348, 1388f
prevalență, 963
metabolismul vitaminei D, 1347–1348
renunțare, 957, 963, 1073
riscuri, 963, 963c
Funcția tiroidiană, la vârstnici 300c
Funcție renală
autocrină, 1348
endocrină, 1346–1348
hipercalcemie, 645
RFG, 1343, 1345–1346, 1388f
sistem contracurent, 1344f
Funcțiile limfocitelor T CD4, 50-52, 51c
Furnizarea / încetarea susținerii vieții, 85
Furosemid
interacțiuni medicamentoase, 260c
pentru insuficiență cardiacă, 1074c, 1078c
Furuncul, 670
Furunculi, 670
Fusobacterium spp., 536b

G

Gabapentin
pentru epilepsie, 856c
supradoză, 269c
Galactoreea, 795
Galactosă-1-phosphat uridiltransferază, 760b
Galactozemie, 760c
GALT. Vezi Țesutul limfoid organizat asociat tractului gastrointestinal
Gamapatia monoclonală
cu de semnificație nedeterminată, 410
Gamapatia monoclonală cu semnificație renală, 410, 1365-1366
Gamapatia monoclonală de semnificație clinică, 410
Gamma-glutamil transpeptidază, 1269
Ganciclovir, 533b, 534
Ganglion, 421
Gangrenă gazoasă, 670
aderența la mucoase. 539
Gastrectomie parțială, 1178
invazia mucoasei, 539
gastrină, 1153c
producerea de toxine, 539
Gastrinom, 1336
sindroame clinice, 539-540, 540c
Gastrita antrală, 1173
tratament, 543,543f
Gastrita autoimună, 1173
gastrită, 1173
Gastroenterită eozinofilică, 1196
Gastroenterite
bacteriene, 504c, 539-544, 539c
diareea călătorilor, 540c, 543, 543cabordarea clinică a pacientului, 910
eozinofilice, 1196
amigdalită și faringită, 911
virale, 529c
amigdalită, 911
Gastroenterologie, 1147-1224
corpi străini, 912
abilități clinice, 1148
disfagia, 912
abilități și cunoștințe de bază, 1147, 1148c
disfonia, 910, 910c
Gastrografin, 1159
diverticul faringian, 912, 912f
Gastropareză, 1176–1177
edem Reinke, 910, 910f
Gastropatie, 1173
febră glandulară, 911
Gastroscopie, 1158, 1158b, 1179, 1179f
globusul faringian, 912, 912f
Gât
afecțiuni, 909-910noduli, 910, 910f
sforăit, 911-912
anatomie și fiziologie, 909, 909f
culturi, 499
examinare, 910
simptome, 901
Gaură anionică urinară, 200
GAVE. Vezi ectazia vasculară antrală gastrică
Gazele sanguine, 941c
BPOC, 957
boală critică, 214c
insuficiență respiratorie, 225, 941c, 943
ADN șicodul genetic, 17-18
GCA. Vezi arterita cu celule gigante
Controlul expresiei genice, 20-21
Gefitinib, 113b
6ranscrierea ADN-ului, 19-29
Gelurile, 656
Gena p53, 24, 39
cu transmitere dominant autozomală, 37-38
Gena RB, 38-39
cu transmitere recesivă autozomală, 37-38
Gene cauzatoare de boli, descoperire din, 33-34
genele supresoare tumorale, 38-39
Genele receptorului celulei T (TCR), 49 Oncogenele, 38
Genetică
bazele celulare, 17-24
celulele stem, 22-23, 22f
dezvoltarea embrionară, 22-23, 22f
trăsături complexe, 29
cancer, 100
anticipația genetică, 29
diagnosticul prenatal, 27-28
mozaicul genetic, 29
bazele de date genomice, 33
celula, 22-23, 22f
Reacția de polimerizare în lanț, 31, 31f
rețelele de hibridizare, 32-33
secvențierea de nouă generație, 31-32, 32f
secvențierea Sanger, 31, 32f
clinic, 16-17Tehnicile epigenetice, 33
Transcriptomica, 33
technici de studiu ale informației genetice, 31-14
Genetica celulară, revizuire, 24
Genetica clinică, 16-17
abordarea pacientului cu suspiciune de boală genetică, 17
considerente etice, 17
testarea bolilor genetice, 17
Genetica umana
un model autosomal dominant de moștenire, 15f
autozomal recesiv, 38
diabet zaharat, 706-707
poligenic, 30-31
Genetica umană, 13-40
aptitudini clinice în genetica medicală,14
Genetica umană, 13-41
aptitudini și noțiuni de bază, 13
Genetica umană, 13-42
bazele celulare, 17-25
Genetica umană, 13-43
clinică, 16-17
Genetica umană, aptitudini clinice, 14
istoric genetic familial, 14, 14c
arborele genealogic, 14
Genomica, 105-106
Genotip, 16f
Gentamicină, 555
nivel terapeutic, 258c
pentru infecții cauzate de organisme multirezistente, 167
pentru endocardită infecțioasă, 1106c
pentru ITU, 1384
pentru otită externă,904
pentru sepsis, 162c, 164
Genunchiul clericilor, 427
GH. Vezi hormon de creștere
Ghid doliu, 788
Ghiduri dietetice, 1230–1231
Ghrelin, 1153b
GHRF. Vezi hormon eliberator al factorului de creștere
GHRH. Vezi hormon eliberator al hormonului de creștere
Giardia intestinalis, 1194
Giardiaza, 572, 572f
giganți ai geriatriei,,, 297
Gigantism, 593c, 637. Vezi acromegalia
Gillick v.Sanitară din Zona Wisbech, 87
Ginecomastia, 627, 1296
Bărbatul vârstnic
cauze, 627c
tratament, 1482f
Ginecomastia pubertară
factor de prognostic, 1481b
Gingiile, 1161, 1162c
Gingivostomatită, 515f
tratament, 1480c
GIST. Vezi tumoră stromală gastrică
Glanda hipof+J2:L59iză, 591-597
anatomie, 591-592, 591f
Glanda hipof+J2: L59iză, 591-598
anterioară, 592, 594c
Glanda hipof+J2: L59iză, 591-599
biopsie eco-ghidată transrectală, 1481f
Glanda hipof+J2:L59iză, 591-600
boala localizată, 1481, 1482c
Glanda prostatică, 1407
boli ale, 1479
cancer de, 1480
carcinom al, 1407
extindere benignă a, 1407, 1480–1482
hipertrofie benignă de prostată, 1379
hormoni trofici, 592f
local avansat și boală metastatică, 1482
posterioară, 592, 594c
Glanda tiroidă, 609-622
Glande
Insuficiența glandulară primară și secundară, 588
sudorație, 655-656
Glande sebacee, 655-656
Glande sudoripare apocrine,655-656
Glandele sudoripare Eccrine, 655-656
Glandele sudoripare, 655-656
glatiramer acetat, 867c
Glaucom cu unghi închis (AACG), 921, 921f
Glaucom primitiv cu unghi deschis, 920, 920f
Glaucom rubeotic, 728
Glaucom, 920–921, 920f
diagnostic diferențial, 921f
glaucomul cu unghi închis, 921, 921f
glaucomul primar cu unghi deschis, 920, 920f
Glicemia, 603
Glicentină, 1153f
Gliceril trinitrate
pentru angină, 1083c
pentru insuficiență cardiacă, 1078c
pentru sindrimul coronarian acut, 1087c
Glicină, 1228
Glicoproteina
pentru sepsis, 162c
Glicozurie, 1349
Gliom, 132, 874, 874f
„Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) prediction score, 1085–1086, 1086b"
Globulină anti-timocit, 1403c
Globulina fixatoare de tiroxină (TBG), 609
Globus pharyngeus, 912
Glococorticoizi, 598
acțiuni, 598c
anomalii, 599-600
căile de sinteză, 599f
doza de substituție, 604f
fiziologie, 599
hiperaldosteronismul supresibil la glucocorticoid, 607
nivel bazal, 599
osteoporoza, 478, 481
potența, 598c
Glomerulonefrita membranoasă, 1380
Glomerulonefrita mezangiocapilară (membrano-proliferativă), 1364-1365
Glomerulonefrită paraneoplazică, 1368
Glomerulonefrită poststreptococică, 1360, 1361f, 1361c
Glomerulonefrita, 1360
glomerulonefrita cu endocardită infecțioasă, 1361
„glomerulonefrita mezangiocapilară (membrano-proliferativă), 1364–1365, 1365f"
glomerulonefrita paraneoplazică, 1368
„glomerulonefrita post-streptococică,1360, 1361f, 1361b"
„glomerulonefrita rapid progresivă, 1360, 1360f, 1360b"
membranoasă, 1380
nefrita acută, 1360
nefropatia cu IgA , 1361
Glomerulopatia asociată cu preeclampsia, 1368
fibrilară idiopatică, 1366
fibronectină, 1366
imunotactoidă, 1366
Glomerulopatia fibrilară idiopatică, 1366
Glomerulopatia imunotactoidă,1366
Glomerulopatia membranoasă, 1357, 1357f
Glomeruloscleroza focală și segmentară (FSGS), 1355, 1356f
Glomeruloscleroza focală și segmentară, 1355
Glomerulul, 1351-1368, 1352f
bariera de filtrare, 1352, 1353
celule mezangiale, 1343
dinamica glomerulară, 1388f
modificări ale podocitelor, 1352
Glosita, 1162
Glucagon, 1153b, 1324
intoxicația cu beta-blocante, 270
Glucagon-like peptide 1(GLP-1), 1153c
Glucagonoam, 1336
Glucocorticosteroizi, 67-68
boala Crohn, 1203
Glucoză
în urină, 1349
post, 711
producție, 703-704
profil, 705f
reglarea hormonală, 704
țintele terapeutice, 734c
transport, 704, 705f
utilizare, 703-704
Glutamate, 1228
Glutamină, 219–220, 1228
Glycopyrronium, 144–145
GNMC tip 1, 1365
GNMC tip 2, 1365
GNMC tip 3, 1365
GNMP. Vezi Glomerulonefrita membrano-proliferativă
Golimumab, pentru artrita reumatiodă, 445, 446b
Gonadotropin releasing hormone(GnRH), 624c
Gonadotropin releasing hormone(GnRH), 624c
terapie de sbstitutie, 595c
gonadotropin, PCOS, 631
Gonorrhoea, 1416, 1416f–1417f
GORD. Vezi gastro-oesophageal reflux disease
GPUD. Vezi glaucom primar cu unghi deschis
Gradient alveolaro-arterial, 207
Gradientul albumină ser-ascită, 1287c
Graficul LogMAR, 915f
Gramicidin, 904
Granulațiile neutrofilului, 45c
Granule specifice, 45
Granulele specifice, 45
granulom hepatic,1299
Granulom piogen, 689
Granulomatoza cu poliangeită, 991-992
poliangeită,991
Granulomatoză eozinofilică cu poliangită, 991–992

Granulomul anular, 667
Granulomul de piscină, 671
Grăsimi trans, 1229
Greața și vărsăturile, 1148b, 1177, 1177c
  hyperemesis gravidarum, 1455
  îngrijiri paliative, 142-143
  opiode, 141
  sindromul vărsăturilor ciclice, 1177
Greutatea corporală și cerințele energetice, 1228
Greutatea specifică a urinei, 1348
Gripa aviară, 504c, 520-521
Grupuri sanguine, 357-358
  sistemul ABO, 357–358, 357c, 358f
  sistem Rh, 358
GSFS primară, 1355
GTT.Vezi test de toleranță la glucoză
Gura, 1150, 1161-1162
  îngrijire orală, 205
  gingii, 1162, 1162c
  neoplazie, 1161
  leziuni non-neoplazice, 1161-1162
  leziuni pigmentare, 1161-1162
    boala tiroidiană autoimună, 620
  ulcerații aftoase recurente, 1161, 1161c
    simplă, 620
  carcinom scuamos, 1161
    Tiroidita, 620
  dinți, 1162
  limbă, 1162
  leucoplazie, 1161
    gușa cu nodul solitar, 621
Gușa 619-621
  gușa fibroasă, 621
  cauze, 620c
    gușa multinodulară, 615
  diagnostic, 620-621
    multinodulară toxică, 621
  gușa difuză, 620
  gușa eutiroidiană, 621
  gușile nodulare 620-621
  investigații, 621
  malignitatea, 621
  tablou clinic, 619-620
  tratament, 621
Gușa fibroasă, 620 Sfaturi dietetice, 453
Gușă toxică multinodulară, 615
  Tratamentul cu agenți, 453
Guta cronică tofacee, 453-453, 453f
gută, 417, 452
  epidemiologie
  guta ca boală autoinflamatorie, 452
  investigații, 453
  manifestări clinice, 452-453
  patogeneza, 452, 452f
  tratament, 453
  tratament, 454
  tratament, 455
  tofacee, 453-454, 454f
Gut-associated lymphoid tissue(GALT), 1156
Guturai, 519–520
GWAS. Vezi studii de asociere genomică extinsă

H

Haemoglobina A1C, 710, 721, 721b
Haemoglobina A1C, 710, 721, 721b
  ținta, 734c
Haemophilus influenzae
  meningită, 545
  otită medie, 904
  pneumonie, 967c
  tip B, 947
  vaccin, 947
Hallux rigidus, 428
Hallux valgus, 428
Haloperidol pentru tulburări comportamentale severe, 768c
  hepatotoxicitate,1311c
  intoxicație cu canabis, 269
Halotane, hepatotoxicitate, 1311b
Halucinațiile hipnagogice/hipnopompice, 858
Hamartom polip, 1216-1217
Hamartom pulmonar, 982
Handicap, 145-146, 301
Hantaviruses, 532
HAS. See soluții albumină umană
HAV. Vezi Virusul Hepatitic A.
HBV. Vezi Virusul Hepatitic B
HCO3-
  lichidul extracelular, 172c
  lichidul intracelular, 172c
HCV. Vezi Virusul Hepatitic C
HDL.Lipoproteine cu densitate înaltă
HDU.terapie intensive intermediară
HDV.Virusul Hepatitic D
HEM vezi Hemoglobina eritrocitară medie
Hemaglutinine, 544c
Hemangioame infantile,695-696,696f
Hemangiom cavernos, 695–696
Hemangiom cavernos, 695–696,696f
hemangiomul hepatic, 1310
Hemartom, pulmonar, 982
hemartroza genunchiului, 426
hematemeza, 1149c
Hematocrit, 320c
  BPOC, 957
Hematologie, 319–378, 322f–323f
  boala celiacă, 1191
  functia renală, 1350
Hematom
  septal nazal, 909f
  subdural, 847,848f
Hematom septal,909f
Hematom subdural, 847,
Hemato-oncologie, 379–410, 380b
  biochimie, 385
  citogenetica, 385-386
  „echipa multidisciplinară și serviciul integrat specializat de diagnostic al bolilor hematologice maligne, 387"
  etiologie, 381–385, 382f
  genetica moleculară, 386
  histologie, 385-386
  imagistica radiologică, 387
  imunofenotipare, 385
  investigații, 384-385
  morfologie, 385, 385f
  testul bolii minime reziduale, 386
  tipizarea hla, 387
  tratament, 381c
Hematurie, 1349, 1349f
  proteinuria izolată fără hematurie, 1359-1360
  hematurie cu sau fără proteinurie sub-nefrotică, 1360
hemianopsia bitemporală,810
hemibalismul,820,863
Hemicrania paroxistică, 851
hemipareza,804,819
hemispasmul facial,815
Hemobilia, 1322
hemocromatoza ereditară,330
Hemocromatoza secundară, 330
Hemocromatoza, ereditar, 1300, 1300f-1301f
Hemodiafiltrare, 264
hemodializa, 1399-1400
  abordul vascular, 1399-1400, 1399f
  complicații specifice, 1400
  dialysate concentrations in, 1399b
  inițierea dializei,1399-1402
  intoxicații acute obiective, 1400
  pentru boala cronică renală, 1391
  principii de bază, 1399
Hemodiluția preoperatorie, 362
Hemofilia A, 375–376
  complicații, 376
  depistarea purtătoarelor și diagnosticul antenatal, 376
  modificări sanguine, 375c
  tablou clinic și investigații, 375c
  tratament, 375
Hemofilia B, 376
Hemofilia, 34–36, 35f, 468
Hemofiltrare, 1391, 1400,1400f
Hemoglobina, 329c
  modificările hemoglobinei în relație cu plasma, 327f
  COPD, 957
  electroforeza, 347f
  funcția, 326, 327f
  Bărbatul vârstnic, 300c
  boli reumatologice, 415
  sinteza, 325-326, 326f
  tipuri, 341c
Hemoglobinopatii, 341
  anomalii, 321f-342f, 340-341
  screening prenatal, 348
  sindrom sicklemic, 344-348
  talasemia, 341-344
Hemoglobinuria
  LES, 459
  Hemoglobinuria paroxistică la rece, 353
  Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, 354-355
Hemoglobinuria paroxistică la rece, 353
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, 937, 1028
Hemograma completă la vârstnic, 300c
Hemoleucograma
  abdomen acut, 1220
  tumori maligne hematologice, 384
  în anemia feriprivă, 331
  leucemie, 388, 392
  în bolile reumatice, 415, 4222, 443
  sarcoidoză, 987
Hemoliza
  boala cronică renală, 1394
  consecințele hemolizei, 338
  diagnostic și trăsături hematologice, 339f
  dovezi, 338
  extravasculară, 338
  intravasculară, 338
  localizările hemolize, 338
Hemopexina, 338
Hemopoieza, 322f–323f, 324
  extramedulară, 324, 356
Hemoptizie, 936,936c
  cancer pulmonar, 976
Hemoragia intracerebrală, 845-848
Hemoragia intracraniană, 845-848
Hemoragia preretinală, 728
Hemoragia retiniană altitudine inalta, 1491
  boala retiniană diabetică, 728
Hemoragie
  alveolară difuză, 992
  cancer, 116c
  chirugicală, 249
  extraduralâ, 847
  intracerebrală, 845-848
    malformație arteriovenoasă, 846
  retiniană, 728, 1491
    anevrisme saculare, 846, 846f
  sfincteriană, 1030
  subarahnoidă, 846
  tratament, 181-182, 364c
  variceală, 1293, 1294f bandare variceală (ligaturi variceale)/sclerotерapie, 1294
Hemoragie alveolară difuză, 992
  endoscopie, 1293-1294, 1294f
    hemoragie acută, 1293-1295
Hemoragie epidurală / hematom, 878
  resuscitare, 1293
Hemoragie în vitros, 728
  șunt portosistemic transjugular intrahepatic, 1295
Hemoragie subarahnoidiană (SAH), 846, 846c
  etiologia lui, 846
    tamponament cu balon, 1294
    terapia cu vasoconstrictoare, 1294
Hemoragie subarahnoidiană, 847
Hemoragie variceală, 1293, 1294f
  prevenția recurențelor, 1295
  profilaxie, 1295
  tratament, 1293-1295
    abordarea clinică, 1181
    cancerul gastric, 1184
    criterii de externare, 1184
    „endoscopie, 1182f, 1183, 1183b"
    etiologie, 1181, 1181f, 1181c
Hemoragii splinter, 1030
  hemoragia digestivă post-intervenție coronariană percutană, 1184
Hemoragiile digestive, 1181-1185
  Hemoragia necontrolată sau recurentă, 1184
  cronica, 1185
    indicații de reținut, 1184c
  inferioare acute, 1184, 1184f
    prognostic, 1184
  superioare acute, 1181-1185
    Scorul Rockall pentru evaluarea riscului, 1183
    Scorul Rockall post-endoscopie, 1183
    Sindromul Mallory–Weiss, 1184
    Terapia medicamentoasă, 1181, 1183
    trataemnt, 1182-1184
    Tratamentul de urgență, 1182-1184, 1183c
    Ulcerul gastric cronic, 1184
    Volumul sanguin, 1182-1184, 1183c
Hemoroizi, 1213
Hemosiderina, 330, 338
Hemostază, 367-371,trombocite
  trombocitele în chirurgie, 248
  perete vascular, 367, 368f
hepadnavirus, 513c
Heparină nefracționată (standard), 1014
heparină,1014-1015
  pentru sindromele coronariene acute,1086,1087c
  imunizare activă,1277
Heparine cu greutate moleculară mică
  sindroame coronariene acute, 1087c
    imunizare pasivă,1277
  insuficiența cardiacă acută, 1078c
  tromboza venoasă, 1014
Hepatita autoimună, 1286-1287, 1287f
Hepatita virală A (VHA), 1276, 1276f
  diagnostic diferențial,1277
  epidemiologie,1276
  investigații,1277,1277f
  manifestări clinice,1276-1277,1276c
  markeri virali,1273,1277
    profilaxie,1277
  prognostic,1277
    investigații,1281
  screening,1413-1415 tratament,1281
  tratament,1277
    prognostic,1281c,1282
  vaccinare,1413-1415
Hepatita virală B (VHB), 1277-1278,1 416
  acută,1280,1280f
  anticorpi,1350
  artrita,456
  asociat virusului HIV,1444-1445
  cancer, 101
  cara teristici, 1276c,1280
  cronică,1281
  epidemiologie,1277
  genom,1278f
  investigații,1288
  markeri virali,1273,1280c
  mutanții,1278
  patogenză,1278-1279,1279f
  profilaxie,1280-1281
  prognostic,1280
  proteine virale,1278c
  screening,1413-1415
  transmitere orizontală,1277
  transmitere verticală,1277
  vaccinare,1413-1415
Hepatita virală C (VHC), 1282, 1283f
  anticorpi,1350
  asociată infecției HIV,1444-1445
  cronică,1283
  epidemiologie,1282
  evoluție,1284f
    investigații,1304
  investigații,1282 scor Glasgow,1304b
  manifestări clinice,1276c,1282 scorul Lille,1304c
  markeri virali,1273
    tablou clinic, 1303
  prognostic,1282
    tratament și prognostic, 1304
  screening,1415
    morfopatologie,1303
  tratament,1282
    citomegalovirus,1285
Hepatita virală D (VHD),1276c,1282
  febra galbenă,1285
Hepatita virală E (VHE), 1284, 1284f
  manifestări clinice, 1276c
  herpes simplex,1285

Hepatita, 530,1275-1285
acută, 1274f, 1275, 1284-1285
toxoplasmoza,1285
alcoolică
virusul Epstein Barr,1284-1285
activă,1291c
de cauză necunoscută,1287
indusă medicamentos,1287
asociată altor condiții 1284-1285
non A-E, 1284
viral, 1275-1284
asociată altor condiții, carcinom hepatocelular, 530-531
cronică,1275
Scorul Brunt,1275
scorul Ishak,1275
scorul Knodell,1275
Scorul METAVIR,1275
tabou clinic,1276c
Hepatomegalia, 1273, 1273c
Hepatosplenomegalie, 987
Hepatotoxicitate
ciupercile amanita, 1311c
tetraclorura de carbon, 1311c
medicamente, 1310-1312, 1311c
Hepatotoxicitate 1312
Hepatotoxicitatea medicamentoasă, 1311-1312
Hepatotoxicitatea tetraclorurii de carbon, 1311c
hepcidina,330
Hermafroditism ,632c
Hernia diafragmatică, 998
Hernia hiatală, 1163, 1163c
Hernia lobului temporal medial, 834f
Hernierea lobului temporal, 834f
Herpangina, 517
Herpes genital, 1421, 1421f
Herpesvirusuri,513c
boli cauzate,515c
herpevirus, 514c
HES. Vezi soluțiile de hidroxietil amidon
HEV. Vezi Hepatita virală E
HGD. Vezi displazia de grad înalt
HHV-6,515c, 519
HHV-7,515c, 519
HHV-8,515c, 531
Hidatidoza, 504c, 581, 1307, 1307f
Hidradenită supurativă,658-659
Hidralazină, în insuficiența cardiacă, 1074c
Hidratare adecvată, pentru infecții nosocomiale, 507
Hidrocarburi policiclice, 101
Hidrocefalia cu presiune normală, 877
Hidrocefalia, 877, 876f
Hidrocelul, 1484, 1484f
Hidrocortizon acetat, pentru otita externă, 904
Hidroxiclorochină
pentrul lupusul discoid, 681-682
pentru artrita reumatoidă, 445
Hidroxicobalamina, 263
colestaza intahepatică familială progresivă, 1272
Hidroxipatita, 474 colestaza intrahepatică recurentă benignă, 1272
Hiperaldosteronism, 606, 606c
anamneza și examenul obiectiv, 607
sindromul Dubin-Johnson, 1272
etiologie, 606-607
sindromul Rotor, 1272
fiziopatologie, 606
sindromul Crigler-Najjar,1272
investigații, 607 sindromul Gilbert, 1272
sarcină, 1460
sindromul de exces aparent de mineralocorticoid, 607
supresibil la glucocorticoid, 607
cancer, 105c, 118
tratament, 607
litiaza renală, 1373
Hiperbilirubinemii congenitale, 1272
conjugate, 1272
sarcoidoză, 988
neconjugate, 1272
Hipercalcemia hipocalciurică familială, 646
biochimie, 645
Hipercalcemia, 644
boala Addison, 603
imagistică, 645
asociată cu
bolile neoplazice ale osului, 485
cauzele, 644c
din afecțiunile maligne, 650
fiziopatologie și etiologie, 644
hipocalciurică familială, 646
investigații și diagnostic diferențial, 645
severă, 645
tablou clinic, 644-645
tratamentul, 645, 646c
ușoară, 644-645
Hipercalciuria
cu hipomagniezemie, 192
heterozigotă, 746-747, 747c
hipomagneziemia familială, hipercalciuria și nefrocalcinoza, 191
homozigotă, 747, 747c
în litiaza renală, 1373
manifestări reumatice, 469
hipercolesterolemia familială heterozigotă,746-747,747c
tratament, 750-751
Hipercolesterolemia familială homozigotă, 747, 747c
Hipercolesterolemia familială, 1080
manifestări reumatologice, 468
tratament, 750
Hipercolesterolemia poligenică, 747
Hipercolesterolemia, 746-747
cu hipertrigliceridemie, 747-749
familială, 1080
poligenică, 747
prevenția primară, 751 IRA, 1390
prevenția secundară, 751
tabele de predicție a riscului, 751
tratament, 750-751
Hipercorticismul dependent de hipofiză, 602
Hipercortizolism de origine hipofizară, 602
Hiperemeza gravidică, 1455
ECG, 190f
Hiperfibrinoliza primară, 377
Hiperhomocisteinemie, 1396-1397
Hiperinsulinemie, 630
Hiperkaliemie, 189-190, 1047
cauze, 189, 189c
hipoaldosteronismul hiporeninemic, 189
paralizia periodică hiperkaliaemică, 189
pseudohipoaldosteronism, 189
sindromul Gordon, 189
suxametoniul, 190
tablou clinic, 190
transfuzia masivă, 222
tratament, 190, 190c, 1398
Hiperkeratoză subunghială, 694
Hiperlipidemia combinată familială (HLCF), 747, 747c
Hiperlipidemia secundară, 746,744c
Hiperlipidemie remnantă, 747-749, 749f
Hiperostoză idiopatică difuză, (DISH), 424
Hiperoxaluria monogenică, 1376
Hiperpigmentație postinflamatorie, 693
Hiperpirexia malignă, 895
Hiperplazia adrenală congenitală, 604, 632c
Hiperplazia eritroidiană, 338
Hipersensibilitate alergică, 62
Hipersensibilitatea imediată. Vezi. Boli alergice
Hipertecoza ovariană, 630
cauze posthepatice, 1293
Hipertensiune arterială primară,1137
cauze prehepatice, 1293
Hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1115
epidemiologia din, 1115
infestigații, 1116
sarcină și, 1117, 1456
tablou clinic ale, 1115–1116
tratamentul, 1117
Hipertensiune esențială, 1370–1371
BPOC, 958
hipertensiune gestațională, 1454
anemie falciformă, 345-346
Hipertensiune portală
prezentare clinică, 1293
fiziopatologie, 1293
encefalopatia portosistemică, 1297
Hipertensiune pulmonară, 1010, 1033, 1115–1117
clasificarea clinică a, 1116c
condiții asociate în cauze intrahepatice, 1293
cronică tromboembolică, 1115, 1117
fiziopatologia, 1115
și ARDS, 232
Hipertensiune renală, 1371
Hipertensiune rezistentă, 1142
„hipertensiunea familială hiperkaliemică, 189"
Hipertensiunea malignă, 1145c
Hipertensiunea portală, 1292
etiologie, 1293, 1293c
Hipertensiunea pôrto-pulmonară, 1298
Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică (HTPCT), 1115, 1117
hipertricoză, 630
Hipertrofia benignă de prostată, 1370
Hipnoticele non-benzodiazepinice, insomnia, 776
Hipoglicemia nocturnă, 716
Hipoglicemie indusă medicamentos, 648
Hipoglicemie postprandială, 648
„Hipomagneziemia familială, hipercalciuria și nefrocalcinoza, 191"
Hipopigmentație postinflamatorie, 693
Hipotemia, 1489-1490
Hipotensiune postprandială, 1029
iatrogenic,630
Hipotensiune posturală, 181, 181c
idiopatic,630
la adulți, 310, 310c-311c Hipertecoza ovariană.,628
sincopa, 857, 1029
SOP,630
Hipotermia terapeutică, 1048
Hipotiroidismul atrofic, 611-612
terapie locală,631
Hipotiroidismul autoimun, 612
terapie sistemică,631
Hipotiroidismul secundar, 596
Hipoxia nocturnă, 958
hirsutism,629-630,695
etiologie,630
mamar,121c
păr normal vs.,629-630
tratament
Histamina,45-46
Histiocitoza Langerhans, 991
Histocitom.Vezi. Dermatofibromul.
Histologie
a nefropatiei cu IgA,1361, 1362c
bolii celiace,1190
bolii Chron, 1201, 1201c
cancer, 104-106
colitei ulcerative, 1201,1201c
afecțiuni neurologice, 872
LES,459
aspergiloza, 1444
tuberculozei, 1195
blastomicoza, 1444
candidoza, 1444
coccidioidomicoza, 1444
Histoplasma capsulatum, 559-560
infecții oportuniste, 1443
criptococoza, 1444
Histoplasmoza africană, 560
histoplazmoza, 1444
Histoplasmoza, 559-560
africană, 560
implicarea hepatică, 1308
Histoplasmoza, 559-561
asociată infecției HIV, 1444
infecții bacteriene, 1432c, 1447
HIV/SIDA, 526,1425-1426
acut, 1440-1441
infecții cu protozoare, 1432c, 1444-1445
afecțiuni asociate,1432c, 1443, 1444
infecții fungice, 1432c, 1443-1445
infecții virale, 1432c, 1445-1447
infestațiile parazitare,1194, 1195c
leishmanioza, 569
neoplazii,1448-1449
oftalmologie,924
Penicillium marneffei, 1444
Pneumocystis jirovecii, 1443
Sarcom Kaposi, 515c, 1448-1449,1448f
sifilis, 1424
TB, 971-972
ace contaminate, 1427
contact sexual,1426
sânge contaminat, 1427
transmiterea verticală, 1427
afecțiuni definitorii, 1429c
afecțiuni gastrointestinale,1431-1432
afecțiuni muco-cutanate, 1431,1431c
asociate cu imunodeficiența, 1432-1433,1432c
aspecte musculoscheletice, 456
căile de transmitere,1426-1428
clasificarea,1429c
complexul SIDA-demență, 872, 1430-1431
complicații cardiace,1432
complicații endocrine,1432
complicații hematologice,1431
complicații renale, 1432
complicații respiratorii, 1432
curativ,1441
efectele asupra diferitelor organe și sisteme,1430-1432
epidemiologie, 1425-1426
teste de detecție a genomului, 1433
evaluarea inițială, 1433-1434
imunologică, 1434
extinderea testării, 1449
virusologică, 1434
în Africa subsahariană,1426
în țările cu nivel de trai crescut,1426
încărcăturii virale,1434
incubația,1430
infecția primară,1430
infecțiilor oportuniste,1443,1442c
investigațiile, 1433c
monitorizare, 1434
număr limfocite CD4 ,1429c
patogenie, 1426-1429
patogenie, 1429
pătrunderea și replicarea,1428f
perioada de latență clinică, 1430
prevenția și măsurile de control, 1443, 1443c, 1449-1450
anticorpilor anti-HIV, 1433
profilaxia post-expunere,1441
detecția antigenului viral p24,1433
profilaxia pre-expunere,1450
izolarea virusului în culturi,1433
sarcina,1441
teste de detecție a genomului, 1433
seroconversia,872, 1430,1430f
terapia antiretrovirală, 1435-1440, 1436c
simptomatică,1430
strategii de reducere a transmiterii,1449-1450
strategii globale, 1450
structura,1427f
tablou clinic în, 1429-1432,1429c
testarea,1427c, 1433
tratamentul pacienților cu, 1435-1440, 1435c
HLA
boli asociate, diabet zaharat, 706-707
tiparea, boli asociate, boala celiacă, 1190-1991
HLCF. Vezi Hiperlipidemia combinată familială
HMB45,134c
Holera, 540c, 553, 554f
Holotranscobalamina,335
Homocisteina,1228
anemia pernicioasă,335
bolile cardiovasculare,1243
metabolismul,1243f
Hormon de creștere (GH), 633c
acromegalie, 637-638
antagonist, 638-639
deficite, 636
excess,636

fiziologie, 633, 633f
substituție pentru hipopituitarism, 595
terapie de substituție, 595c
tratament, 636
Hormon eliberator al corticotropinei (CRH), 598c, 599
Sindromul Cushing, 602
Hormon foliculostimulant (FSH), 624c
deficit, 632
Hormon luteinizant (LH), 624c
Hormon paratiroidian uman recombinant, osteoporoză, 481
Hormon paratiroidian, 475, 644-647
control, 1396
niveluri serice, hipocalcemia, 645, 647
substituția, 595
plasma, 476 reducerea hipersecreției, 595
Hormoni de stresului, 242
Hormoni tiroidieni
efecte fiziologice, 609, 611c
rezistență, 618
sinteză și metabolism, 609, 610f
Hormonii legați de stres, 590
continuă, 589
Hormonii sexuali, 627c
pulsatilă,589
Hormonii,586-589
control și feedback,587-588, 587f
ritmurile biologice, 589
de stress, 590
deficit, 594
excesul, 588, 593-594
insuficiența glandulară primară și secundară, 588
măsurarea, 588-589, 588f
rezistența, 588
secreția ectopică,650
secreție, 589
sinteza, depozitarea, 586-589
transportul, 586
Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH), 587, 610c
deficiență, 613
determinare, 610
anticorpi stimulantori ai receptorilor, 614
HSA. Vezi Hemoragie subarahnoidiană
HSV. Vezi Herpes Simplex virus
HTLV. Vezi Virusul leucemiei cu celule T uman
HTP. Vezi Hipertensiune arterială pulmonară
HTPCT. Vezi hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică.
Hydroxicarbamida, siclemie, 347

I

I(131)Meta-iodobenzilguanidina (MIBG), 608
IA. Vezi Inteligența artificială
Icter, 1271-1275
cauze, 1272f
cauze, cancer, 116c
colestază (dobândită), 1272-1273
diagnostic diferențial, 1273
explorări, 1273-1275,1274f-1275f
hemolitic, 1272-1275
sindrom coronarian acut, 1087c
hiperbilirubinemie congenitală, 1272
insuficiență cardiacă, 1073
manifestări clinice, 1273
sindromul nefrotic, 1354
obstructiv, 1335
Icterul colestatic, 1272-1273
și deficitul de vitamină K, 1239
Icterul hemolitic, 1272-1275
Identificarea funcției genice, 33-34
IECA
ca antihipertensiv, 1143c
indicații în
la diabetici, 730
pentru angină, 1083c
pentru sindrom coronarian acut, 1087c
reacții adverse, în anemie,1394
teratogenicitate, 256c
insuficiența cardiacă, 1072
Igiena mâinilor, 292
infarct, 104
Igiena, bolile inflamatorii intestinale, 1198 perfuzie miocardică și viabilitate, 1041, 1042f
Ileus paralitic, chirurgie, 249
hipercalcemia, 645
Imaginea transportorului de dopamină, feocromocitom, 608, 609f
imagini retrospective, 788
boala Crohn, 1203
Imagistica cu radionucleotide, a bolilor osoase, 476–477
Imagistica cu radionuclizi, 104
a bolii Crohn, 1203
Imagistica cu radionuclizi, 105
ficat, 1271
Imagistica nucleară
boli cardiologice
adenom, 602
feocromocitom și paraganglion, 608
boli endocrine
hipercalcemie, 645
hiperprolactinemie, 640
boli gastrointestinale
hipofizită, 642f
scintigrafie osoasă, 417, 422
tumori pituitare, 593
Imagistica osoasă cu izotopi, 829
neoplazii osoase, 485 cancer colorectal, 1218
Imagistica osoasă cu izotopi, 830
boala Paget, 483
Imagistica prin RM
boala Chron, 1203
boli endocrine
coloana cervicală, 419f
coloana lombară, 422, 422f
genunchi, 426f, 443f
menisc, 426f
metastaze vertbrale, 422f
osteoartrita, 436
boli gastrointestinale, 1159
boala aortică, 1043
boli osoase, 477
boala valvulară, 1043
boli renale, 1350
boli cardiace congenitale, 1042
boli respiratorii, 941 cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, 1122, 1122f
boli reumatismale, 417 cardiomiopatia dilatativă, 1123, 1123f
cardiomiopatia hipertrofică, 1120
cardiomiopatia nonhipertrofica restrictivă, 1123
cardiomiopatii, boli pericardice, mase cardiace, 1042-1043, 1044f
efuzie pericardică, 1127
hipertensiune pulmonară, 1116
cardiac, 1042-1044
indicații, 1043c
insuficiența aortică, 1100
insuficiența cardiacă, 1072
pericardita constrictivă, 1127
sindrom Marfan, 1113-1114
stenoza aortică, 1099
vasele pulmonare, 1044
AVC, 841, 842f-843f
epilepsie, 856
hemoragie subarahnoidiană, 847f
hidrocefalie, 876f
malformația Arnold Chiari, 876f
meningită, 833f
scleroză multiplă, 866f
carcinom hepatocelular, 1309f
ciroză, 1290
hemocromatoză, 1301
creier, 828, 828c
cancer pancreatic, 1334
pancreatită, 1327, 1331
ficat, 1271
neoplazii osoase, 485
pancreas, 1325
testicul și ovar, tumori celule germinale, 129
tuberculoză,1196
tumori esofagiene, 1172
Imagistică vasculară, 842
Imagistica vezicii urinare, 1478, 1478f, 1487c vârstnici, 1246
IMAO vezi Inhibitorii de monoaminooxidază
Imatinib,113c
Îmbătrânire, 298–299, 1246. Vezi de asemenea, vârstnicii
anatomie și fiziologie aplicată din, 299, 299f
avantaje economice ale, 317
avantaje sociale, 317
bărbat, 1486
bunăstare, 316–317
cerințele nutriționale,1246
nutriție și, 1247f
restricție de calorii în, 298
sănătate și boli, 1246
senescență celulară în, 298
teorii de replicare celulară a, 298
teoriile evoluției, 298
Îmbătrânirea celulară, 298
Îmbătrânirea și osteoporoza, 478
Imersia în apă rece, 1489
Imidazoli,562
Imipenem, pentru sepsă,162c,163
Imipramin,hepatotoxicitate,1311c
Imiquimod,1420-1421
Impedanța,1159
Impetigo,669,669f
Implanturi subdermice, 1469
Impuls apical
atingere, 1031
Dublă pulsație apicală, 1031 secundară,59-60
ridicare, 1031
severe combinate,60-61
Thrill palpabil, 1031, 1095
viguros, 1031
Impulsul apexian, 1031
Împuternicirea pe termen lung, 85
IMS vezi Instabilitatea microsateliților
Imunizare activă pentru pojar, 518
Imunizarea și prevenția RhD, 354
Imunodeficiențe comune variabile (CVID), 61
Imunodeficiențe, 1432, 1432c
alte deficiențe ale limfocitelor T, 60-62
clasificare,59c
clinice,59-62
defecte ale neutrofilelor,62
deficiențe ale limfocitelor T și B,60-61
deficiențe ale sistemului complement,62
primare, 59-62
tabloul clinic,60,60c
trăsături comune,61
Imunodeficința severă combinată (SCID), 60-61
Imunofenotip,385
Imunofenotipare,393
Imunoglobulina A (IgA)
imunodeficiența selectivă, 61
miastenia gravis, 895
nefropatie, 1361, 1361f, 1362c
secretor dimeric,936
Imunoglobulina G (IgG)
anticorpi,1433
boala IgG4,65-66,66c
Imunoglobulina M (IgM)
nivele crescute,1299
paraproteine,890
sindromul hiper-IgM,61
RF,439
Imunoglobuline,48-49,49f,49c
boala hepatică,1269
intravenoasă,68
normale,363-364
reducerea dobândită,59
specifice,364
Imunohistochimia,104
Imunohistochimie,385
Imunologia,în funcția renală, 1350
Imunopatologie,43
Imunoprofilaxie,508-509
Imunosupresie, asociată cancerului, 104,106f
Imunosupresoare, pentru miastenia gravis,895
Imunoterapia,508-509
cancer,112-113
Imunoterapia,508-510
rinită,947
IMV. Vezi. Ventilația intermitentă în neuroimagistică, 829
În varianta colabantă a GSFS, 1355
înalțime, diagramă,635f
încalzirea
aclimatizare,1488
crampe,1488-489
epuizare,1488
Încărcare și sres anormal
Încărcare și sres anormal
osteoartrită, 433
Încărcarea cu apă, 177
Încărcătura de sare, 173
Incidentalomas,606
înclinarea capului, 1046
Incluziunile „Ochi de bufniță", 525f
Incontinențafecală,1211,1211f,1211c
urinară, 1473,1473c
Incontinență fecală,1211, 1211f, 1211c
Incontinența funcțională a adultului, 313
Incontinență imperioasă, vârstnici, 313
Incontinență la stres, la adulții în vârstă, 313,313c
Incontinența prin prea-plin, la vârstnici, 313
Incontinență urinară, 1473, 1473c
la vârstnici, 312-313, 313c, 1407-1408
Indexul transferinei (IT), vârstnici, 300c
Indicațiile analizei cromozomiale, 19c
Indicele BODE, 961c
Indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI), 1007, 1008c
Indigestia,1177
Înec / aproape înec, 1492–1493
tratament și prognostic, 1492–1493
Inegalități în sănătate,288f
Inel Schatzki 1169, 1169f
Inele esofagiene inferioare, 1169
Inele și membrane esofagiene, 1169
Inelul A, 1169
Inelul limfocitelor B, 1169
Infarct lacunar, 840-841
Infarct miocardic, NSTEMI, 1085-1086
Infarct, fără ocluzie, 1196
Infarcte
cardiac, imagistică nucleară,1041
cerebelos,840
cerebral,840
adenocarcinom gastric, 1176
de graniță,841
boala ulceroasă peptică,1173
demența multi-infarct,841
cancer,101
lacunar,840-841 gastropareza,1176-1177
trunchi cerebral, 840,841c
gastropatia, 1172
Infarcte de artera cerebrală posterioară, 840
limfomul gastric cu celule B,1176
Infarctele cerebeloase, 840
tumorile gastrice,1177,1178f
Infarctele de graniță, 841
ulcerul duodenal,1173,1174f
Infarctul cerebral, 840
ulcerul gastric,1173,1174f
Infecția cu Chlamydophila pneumoniae, 1396-1397
infecția cu Helicobacter pylori, 1173-1177,1173f
boli asociate
antigenul fecal,1174
culturi,1174
examen histopatologic,1174
teste serologice,1174
testul pentru activitatea ureazică din proba bioptică,1174
testul respirator cu uree marcată cu 13C, 1174
consecințe,1173-1174
diagnosticul,1173-1174
epidemiologie,1173
Gastrita antrală,1173
măsuri generale,1175
patogeneză,1173
regimuri,1175
cistită interstițială, 138
terapia de eradicare,1174 frecvență crescută a micțiunilor sau disurie abacteriană (sindrom uretral), 1382

tratament,1174
apărarea înnăscută a gazdei, 1381
Infecția cutanată, HIV, 676
factori de risc, 1382
Infecția de la om la om, 506
virulență bacteriană, 1381
Infecția urliană, 525, 525f, 527c
infecție cu virus herpes zoster reactivată în cancer, 106f
pielonefrită acută, 1383, 1383f
Infecție de tract urinar (ITU), 1381-1385, 1381c
asociate sondei vezico-urinare, 1384
nefropatie de reflux, 1383, 1383f
calculi renali, 1374
carbuncul renal, 1385
diagnostic, 1382
etiologie și patogeneză, 1381-1385
infecție recurentă, 1384
investigații, 1384
episod izolat, 1384
istoria naturală, 1381f, 1382-1383, 1383f
la vârstnici, 311-312, 312c-313c, 1407-1408
mediată de toxine, 537
manifestări clinice,1382
C. albicans, 674, 674f
pielonefrită xantogranulomatoasă, 1385
dermatofit, 673
prostatită bacteriană, 1384
infecție cu dermatofit, 673, 673f
recădere, 1382, 1382f, 1384
Malassezia, 674
reinfecție, 1382, 1382f, 1384
micoze subcutanate, 674
tratament, 1384 tinea unguium șionicomicoză, 673
tratament, 1385
boală transmisă de artropode, 676
tuberculoză, 1385, 1385f
păduchi, 675-676
Infecție micobacteriană non-tuberculoasă, 555, 972, 972c, 1442c
scabie, 674–675, 675f
Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi, 669-676
bacterian, 535-537, 536c, 669-670sindromul pielii opărite stafilococice, 537, 669
fungice, 672-674 sindrom de șoc toxic, 537
lepra, 671
tuberculoză, 671
boala zgârieturii pisicii, 20.15c, 537
MRSA, 536-537, 669
infestări, 674–676 pasteureloza, 537
antrax, 551
treponematoze endemice, 552-553
mediată de toxine
lepra, 550
ulcer micobacterian (Buruli), 552
micobacteriană, 671 exantem, 671
micobacteriană, 672 herpes zoster, 515, 691c,
micobacteriene, lepră, 550
papilomavirusul uman, 672
superficiale
molluscum contagiosum, 672
orf, 517, 672
SNC și neuropatii periferice,872
țări în curs de dezvoltare / tropicale, 550-553
botulism, 546
viral, 513, 671-672
tetanos, 546
bacteriene, 545-546, 869, 869f, 869c-870c
cronice, 870
maligne, 871
tuberculoase, 870-871
Infecții ale sistemului nervos, 868-876
asociate HIV, 871-872 virale, 869
boala Whipple, 873, 1194
encefalita progresivă rubeolică, 872
encefalită, 871
mediate de toxine, 546-547
mediate de toxine, 546-548
menigita Mollaret, 873
meningite, 868-871, 869c
meningite, 868-871, 869c
meningite, 868-871, 869c
meningite, 868-871, 869c
neurocisticercoză, 872
neurosifilis, 872
criptosporidioză, 1444
pancefalita sclerozantă subacută, 872 leishmaniaza, 1444
virale, 526-529
microsporidioză, 1444
toxoplasmoza, 1444
Infecții articulare, 454-456
artrita bacteriană, 455-456
amoebiază, 571-573
artrita septică, 441, 455
balantidiază, 573
artrita virală, 456
Blastocystis hominis, 573
fungică, 456
criptosporidioză, 573
HIV, 456 Cyclospora cayetanensis, 573
Infecții cu artropode, prevenire, 508
giardioză, 572, 572f
Infecții cu protozoari, 563Asociat cu HIV, 1444
babesioză, 571
leishmaniază, 569-570
malarie, 563-567
toxoplasmoză, 570-571
gastrointestinal, 571-573, 571c
tripanosomiază, 567-569
sânge și țesut, 563-571
dureri abdominale inferioare, 1414c
prurit genital, 1415c
infecții cu transmitere înaltă,492
secreții vaginale, 1414
Infecții cu transmitere sexuală (ITS), 1413
boală inflamatorie pelviană, 1418
simptome rectale, 1415c
C. trachomatis, 1416
tumefacții genitale,1414c
candidoză, 1419, 1419f
ulcerații genitale, 1414c
donovanoză, 1425
examinare, 1410,1411f, 1412f
gonoree, 1416, 1416f
investigații, 1413-1415
istoric, 1410, 1410c
limfogranulom venereu, 1424
molluscum contagiosum, 1421
orhiepididimită, 1418
papilomavirusul uman, 1420, 1421f
pediculoză pubiană, 1425
șancroid, 1425
screening, 1413
sifilis, 1422-1423
tratament, prevenire și control 1415-1416
Aspergiloză, 560
trichomoniasis, 1420
Blastomicoză, 561
uretrita non-gonococică, 1417
Candidoză, 559-561
vaginoza bacteriană, 1419
Coccidioidomicoză, 561
Infecții esofagiene, 1169
Criptococcoză, 561
Infecții fecal-orale, prevenire, 508 Histoplasmoză, 561
infecții fungice, 559, 559b
Zigomicoză, 561
asociate HIV, 1432c, 1443-1444
Cromoblastomicoză, 561
cutanate și țesutul moale, 672-674
Micetom, 561
osoase și articulare, 456
P. jirovecii, 561
sistemice, 559-561
Sporotricoză, 561
Zigomicoză subcutanată, 561
Dermatofitoză, 561
Infecții produse de Malassezia, 561
Subcutanate, 561
Gastroenterita, 539-544
toxiinfecție alimentară, 543, 544c
Superficiale, 561 Febra enterică, 554
Holera, 553
Amoebiaza, 571-573
Balantidioza, 573
Infecții gastrointestinale
blastocystis hominis, 573
bacteriene, 539-544
Criptosporidioza, 573
Cyclospora cayetanensis, 573
Giardiaza, 572, 572c
infecții tropicale în țări în curs de dezvoltare, 553-555
caliciviruses, 530
rotavirus, 529–530, 529f
protozoare, 571-573, 571c
citomegalovirus, 1445-1446, 1446f
virale, 529-530
hepatită B/C,1444-1445
herpes simplex, 1446
HPV, 1446
Infecții helmintice,573-574,573c-574ccestode, 580-581
poliomavirus, 1446, 1447f
nematode,574-578 virus Ebstein-Barr, 1446
trematode,578-580 virus varicelo-zosterian, 1446
Infecții micobacteriene, 555c, 671
lepra, 58, 671
ulcerul micobacterian (Buruli), 552
Infecții transmise de purici, 676
Infecții virale, 513, 513c-514c
asociate HIV, 526, 1444-1445
febră,512-513
răspuns inflamator,513
boală malignă, 530-531
sistem nervos, 526-529
sindrom de oboseală postvirală/cronică, 526
dobândirea,503-504
tract respirator, 519-521, 519c
schimbarea profilului clinic, 503,503c
piele și membrane mucoase, 513-519
obiective OMS,503
sistemice, 521-526
creșterea mobilității populației,502-503
transmise transfuzional, 361-362
Infecții,491
bacteriene,491,535
consecințe metabolice/imunologice 512-513
cu transmitere sexuală,1413
diabetici,735
Confidențialitatea,502
epidemiologie și prevenirea,502-209
Multidisciplinaritatea în tratamentul bolilor infecțioase,502
Reevaluare,502
Implicarea pacientului în deciziile terapeutice,502
evaluarea diagnostică,492-502,493f
fungice,559
helmitice,573-574,573c-574c
malnutriția proteino-calorică,1235,1235c
oportuniste,1441,1442c
Principii generale (non-antimicrobiene),501-502
prioni,491
protozoare,563
purpura,372
răspunsul gazdei,492,512
M. avium-intracellulare, 1447
transmitere transfuzională,361-362
M. tuberculosis, 1195, 1447
virale,491
Infecțiile asociate asistenței medicale , 507-509
Eradicarea rezervorului de infecție, 508
mediate de toxine, 537
Prevenția și controlul altor tipuri de infecții, 508
„protejarea turiștilor care călătoresc în țări tropicale sau în curs de dezvoltare, 509"
mediate de toxine, 546-547
Respectarea asepsiei, 507
Respectarea unor protocoale, 507
Infecțiile bacteriene, 504c, 535
asociate-HIV, 1447
boli gastrointestinale, 553-555
boli ale pielii, țesuturilor moi și oculare, 550-553
căile respiratorii, 537-538
conjunctivita, 916-917
piele și țesuturi moi, 535–537, 536c
prostatita, 1384
sistem nervos, 545-547
sistemice/multisistem, 547-550
sistemul cardiovascular, 544-545
țările tropicale/în curs de dezvoltare, 550-558
țesut cutanat, 669-670
tractul gastrointestinal, 539-544
transmise prin transfuzie, 362
ubiquitare, 535
Infecțiile dobândite comunitar, 155
Infecțiile nosocomiale, 155
Infecțiile oportunistice HIV și, 676
infecțiile transmise prin alimente, 508
Infestări
păduchi,675-676
scabie,674-675,675f
Infestația parazitară, 1194
Infiltrarea pulmonară
cu eozinofilie, 993–994, 993c
sarcoidoză, 986, 987f
Infiltrate plasmocitare, 407
Inflamație
acută,57,58f
cronică,57-58,65
Inflamazomi,46
Infliximab
boala Crohn, 1205
hepatotoxicitate,1311c
psoriazis,666
Infliximab
artrita reumatoidă, 445,446c
Influenza,520-521, 520c,9 47
aspecte clinice,947
complicații, 947-948
diagnostic și tratament,948
tract biliar, 1323
imunizare, 948
leucemia, 389
profilaxie,948
cancer pulmonar, 980
Informare psihologică, 788
Înghițire, 1150
în boala Parkinson, 860
fatigabilitatea, 145-146
Îngrijire de susținere, 137
simptome gastrointestinale, 142-143
Îngrijirea cavității bucale, 145
limfedemul, 145
Îngrijirea paliativă
acces către, 137
durerea, 139-141, 140f
asigurarea îngrijirii, 137-138simptome fizice, 145-146
aspecte generale, 137-138
simptome respiratorii, 143-145
cancer, 107
boală respiratorie cronică, 146-147
insuficiența cardiacă, 146
componente, 138b boli neurologice, 147-148
controlul simptomelor, 137-150, 139c boli renale, 147
ordine DNAR, 148-149
evaluare, 138, 139f, 139c
în boli non-maligne, 146-148
întârzieri în asigurarea îngrijirii, 139c
la copii, 148
la pacienții tineri, 148
nevoile pacientului, 138,139c
pacienți muribunzi, 148-149, 148b
pierderea funcției, dizabilitatea si reabilitarea, 145-156

probleme psiho-sociale, 146
ținte, 137
uzul, 138
Îngrijiri paliative în bolile non-maligne, 146-148
Inhalarea fumului, 1495
Inhalator cu doze măsurate, 952c
Inhibina, 624c
Inhibitori ai anhidrazei carbonice, 179c, 180
în glaucom, 921
Inhibitori ai calcineurinei în transplantul renal, 1403c
topici, 662
Inhibitori ai pompei de protoni (IPP), 1164, 1175
în boala critică, 204
insuficiență pancreatică, 1332
Inhibitori ai proteazomului, 114
Inhibitori ai revers transcriptazei, 1435–1437
analogi non-nucleozidici, 1437
analogi nucleozidici/nucleotidici, 1435–1437
Inhibitori ai semnalizării intracelulare, 113-114, 113c
Inhibitori ai sintezei de androgeni,
Inhibitori ai trombinei, direcți, 1016-1017
Inhibitori co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), 180, 719
Inhibitori de Alfa-glucozidaza, 719
Inhibitori de colinesteraze, 884
inhibitori de Dipeptidil peptidază-4, 718
Inhibitori de fosfodiesteraze, 223tipul 5, pentru HTP, 1117
Inhibitori de integrază, 1437-1438
Inhibitori de kinază, 68
sindromul de discontinuare, 781
Inhibitori de neuraminidază, 534
riscul de sângerare, 780-781
Inhibitori de protează, 1437
sindromul serotoninic, 781
Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers-transcriptază, 1435-1437
Inhibitori PARP, pentru cancerul prostatic, 129
Inhibitori reversibili ai monoaminooxidazei A (RIMA), 781
Inhibitori selectivi ai monoaminooxidazei (IMAO), 781mecanisme de acțiune, 780f
Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonina (ISRS)
bulimia nervoasă, 798
locul de scțiune, 764f
PTSD, 788
reacții adverse, hepatotoxicitate, 1287c
supradozaj, 267
tulburarea obsesiv-compulsivă, 789
tulburări anxioase, 787
tulburările depresive, 780-781
Inhibitori selectivi ireversibili ai monoaminooxidazei B, 781
mecanisme de acțiune, 780f
Inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor (ITMP), 433
Inhibitorii de fuziune, 1438
Inhibitorii de recaptare a noradrenalinei (IRN), 222, 223c
Inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază, 1437
cuplajului contracție-excitație
inhibitorii punctelor de control imun, 113
fasciculul His, 1023-1024
Inhibitorul receptorului angiotensinei și neprilizinei, pentru insuficiență cardiacă, 1074
fibrele Purkinje, 1023-1024
Inima, 1023,1028
nodul atrio-ventricular, 1023-1024
ciclu cardiac, 1025–1026,1025f–1026f
nodul sinusal, 1023
circulația coronariană, 1026fpotențialele de acțiune al miocardului, 1023-1024
inervația miocardică, 1025
injurie hipertensivă a organului țintă, 1040
legea starling, 1025f, 1025
sistem de conducere, 1023–1028, 1023f
necroza acută tubulară, 1389–1390
nefropatia de contrast, 1391–1392
nefropatie acută cu fosfați, 1392,
rhabdomioliza, 1391
sindromul de liză tumorală, 1392
sindromul hepatorenal, 1392
stimulare adrenergică, 1025
Injuria acută renală
Injuria renală acută, 234, 1387–1392, 1387c
cauze de necroză acută corticală, 1391
chirurgie, 249
clasificare, 1388c
definiție, 1387balanța hidroelectrolitică și acidobazică, 1391
diferențiere, 1390dializa,1391
epidemiologie, 1388edemul pulmonar, 1390
faza de recuperare, 1391
hiperpotasemia, 1390
investigații, 1390
medicamente, 1390
parenchim renal, 1389
nutriția, 1391
post-renal, 1389
sepsisul, 1390
pre-renal, 1388–1389, 1388b–1389b
sarcina, 1461
tratament, 1390–1391
Injuria secundară hipotermiei, 1489–1490, 1489c
INR, 1006, 1016
Inserția sau deleția, 27
insolație,1488
Insomnia, 775-776
cauze, 775c
inițială, 775
mediană, 775
psihofiziologică, 775
tardivă, 775
tratament, 775-776
tulburarea de stres posttraumatic, 788
balonul de contrapulsație aortic,1050
Insomnii, îngrijiri paliative, 146
diagnosticul,1077
Instabilitatea cromozomială (CIN), 1217 dispozitivele de asistare mecanică,1078-1079
Instabilitatea microsatelită, 1216
fiziopatologie,1077
Instabilitatea. Vezi Căderile
sindroame clinice,1077b
Instituționalizarea, căderile și, 309 tratament, 1077-1079, 1077f, 1078b
„Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE), 70"
Instrumentul STOP BANG, 962c
Insuficiență cardiacă dreaptă, 1077c
insuficiența cardiacă, 1069-1079abordarea în echipă multidisciplinară, 1073
acută, 1076-1077
Contractilitatea miocardică,1070
Funcția endotelială,1071
Homeostazia anormală a calciului,1070-1071
antagoniștii receptorilor de angiotensină II,1073
Întoarcerea venoasă (presarcina),1070
cauze,1069c
Peptidele natriuretice,1071
claisificare, 1072c
Remodelarea miocardică, 1070, 1071f
diagnostic, 1072, 1072f, 1072c
„retenția de sare și apă,1070"
disfuncție ventriculară stângă și, 1097
Rezistența la ieșire (postsarcina),1070
diureticele,1073
vasopresina,1071
dreaptă,1077c
fiziopatologie,1069-1071,1070c
IECA,1073
creșterea volumului extracelular ,177
insuficiența cardiacă diastolică,1071-1072
„antagoniști de aldosteron,1074 beta blocante, 1073"
investigații,1072-1073digoxin,1074
monitorizarea, 1073
Medicamente inotrope și vasopresoare, 1075
post-STEMI,1090
vvasodilatatoarele și nitrații,1075
răspunsul fiziologic compensator,1070f
miocardul hipernant și miocardul siderat,1075-1076
recomandări privind stilul de viață,1073
revascularizarea,1075
sindroame clinice ICA, 1077c
stimulatoare, 1076f
sindroame clinice,1071-1079
transplantul cardiac,1076
stadiile, 1075f
tabou clinic, 1072, 1072b
terapia medicamentoasă, 1073-1075, 1074c
tratamentul non-farmacologic, 1075-1076
tratamentul, 1073-1076
Insuficiență cognitivă, în reabilitare, 315
Insuficiența hepatică acută și cronică, 1290-1291
Insuficiența hepatică acută, 1285–1286, 1285c
analiza gazelor sanguine, 225
Insuficiența multiplă de organ, 224c capnografie, 225
Insuficienta ovariană prematură 1355,1467
pulsoximetrie, 225
Insuficiența pancreatică
fibroza chistică, 1332
steatoreea, 1331-1332
corticosteroizi, antibiotice și bronhodilatatoare, 959
supliment, 1332
îndepărtarea secrețiilor, 959
Insuficiența renală, cauze, cancer, 116c
oxigenoterapie, 225-227, 226f, 959
Insuficiență respiratorie, 224-232
clasificare și etiologie a, 224–232
suport respirator, 227–232, 227c, 959, 961c
BPOC, 959
investigații, 225
monitorizare în, 225
tablou clinic, 225
tratamentul, 225-232, 959f – 960f
Insuficiență suprarenală și hipopituitarism, 597
Insuficiența ventilatorie cronică, 962, 962c
hipoglicemia, 716
Insulina degludec, 714
creșterea în greutate, 717
Insulina detemir, 714
Insulina glargin, 714
Insulina, 713-717, 1153c, 1324
acțiuni, 702-704,708
ajustarea dozelor, 716c
anormalități, 708
beneficii, 714
boala renala cronică, 1397
cetoacidoza diabetică, 722-725, 723f
complicații
cu acțiune intermediară/ de lungă durată, 714
cu acțiune scurtă, 713-716
deficitul, 725
efecte, 706f
evaluarea controlului metabolic, transplantul de pancreas, 721-722
inhalatorie, 715
intoxicația, 270
profil glicemic, 705f
provocări, 715-716, 716c
reacții adverse, 259c
regimuri, 714-715, 714f
reglarea locala, 705f
secreție, 702-704, 704f-705f
structura, 702-704, 703f
supradoza, 269
supradozaj de beta-blocante, 270
Insulinoame, 647-648, 647c
Insulita, 707f
Inteligență artificială (AI)
în sănătate, 12
rolul și obiectivele medicinei,12
utilizări viitoare, 12
viitorul medicinei, 11-12
Înțepături/mușcături de insecte, 676
șerpi, 260
înțepăturile de insecte, 676
Interese pacienților care nu au capacitate de decizie
furnizarea/încetarea terapiei de susținere a vieții, 85
lipsa capacității, 85, 85b
moartea asistată, 85-86, 86c
Interferența ARN (ARNi), 34
Interferon alfa 2a, hepatita B, 1281
Interferoni, 43, 534-535, 936
tratamentul cancerului, 112
Interleukine, 43
tratamentul cancerului, 113
Internarea non-voluntară, 800, 800c
Interpretarea Odds Ratio (OR), 77c
Intertrigo, 674
Intervale de confidență
evaluare critică, 76, 78c
riscul relativ, 77c
Intervenție chirurgicală electivă
transfuzie de sânge, 359
pentru endocardită, 1106
apă și electroliți, 1154
Intervenție coronariană percutană (PCI)
pentru angină pectorală (1082-1083, 1084f)
calciu, 1154
pentru sindroame coronariene acute (1087-1088)
carbohidrați, 1153–1154
pentru STEMI, 1088-1089
difuzie facilitată, 1152
sângerare post-intervenție, 1184
difuzie simplă, 1152
Intervenții legislative, 291-292
fier, 1154
Intervenții structurale în schimbarea comportamentului, 291
grăsimi, 1154, 1155f
Intervențiile individuale pentru schimbarea comportamentului, 291, 291f
metale și oligoelemente, 1154
Interviul medical, 92
proteine, 1154
Interzicerea fumatului, 288–289
substanțe nutritive, 1153–1154
Intestin subțire, 1185–1198
absorbția, 1152–1153 transport activ, 1153, 1154f
vitamine solubile în apă, 1154
abetalipoproteinemiei, 1196
boală celiacă, 1189
amiloidoză, 1196
boala reumatică autoimună, 1196
boala Whipple, 1194
boli inflamatorii intestinale, 1198-1209
colită ischemică, 1196
anatomia, 1151-1157, 1152f
diverticul Meckel, 1195
bacterii comensale, 1157
enterită cu radiații, 1194
biopsie, 1190gastroenterită eozinofilă, 1196
boli / tulburări aleinfestare cu paraziți, 1194
intoleranță la gluten non-celiacă, 1191
ischemia acută de intestin subțire, 1196
ischemie cronică de intestin subțire, 1196
ischemie intestinală, 1196
limfangiectazia intestinală, 1196
malabsorbție, 1189–1195
molie tropicală, 1191–1192
suprapopulare bacteriană, 1192
tuberculoză, 1195
apărare chimică înnăscută, 1154-1155
apărarea imunologică înnăscută, 1155-1157
apărare fizică, 1155-1157
ileal, 1193, 1190f
jejunal, 1193–1194
masiv, 1194

sindromul intestinului scurt, 1194
în continuitate cu colonul, 1194
fiziologie, 1152-1157
în continuitate cu colonul,
mecanisme ale, 1155-1157
la capătul distal al unei stome terminale, 1194
răspunsul la antigeni și patogeni 1154–1157
sistemul nervos enteric, 1152
motilitate intestinală, 1152
producția de peptide neuroendocrine, 1152, 1153c
rezecție, 1193
peptide neuroendocrine, 1153c
adenocarcinom și limfom, 1196–1197
carcinoid, 1197
scurtat
tratament, 1197
sindrom Peutz-Jeghers, 1197-1198
structura, 32.3f
toleranță orală, 1157
tumori, 1196–1198
Intestin, vizualizare, 1148, 1148c
Intestinul gros
boala diverticulară, 1212-1213
cancer colorectal, 1217
colita ischemică, 1196, 1211
constipatie, 1148c,1209-1210,1209c
diaree, 1176,1185-1187
incontinența fecală, 1211, 1211f, 1211c
megacolon, 1211
Intestinul gros, structura, 1157f
Intoleranța la lactoză, 1193, 1257
Intoleranța non-celiacă la gluten, 1191
Intoxicația cu acidul fluorhidric, 273
Intoxicația cu catinonă, 268
Intoxicaţia cu cianuri, 263c, 273
Intoxicația cu florura de hidrogen, 273
Intoxicația cu fosforice, 275
Intoxicația cu hidrogen sulfurat, 263c
convulsii, 262
Intoxicația cu mercur, 263c, 274
examen obiectiv, 260, 261c
Intoxicația cu monoxid de carbon, 263c, 272
hipertermia,262
Intoxicația cu oleandru, 260
hipotermia, 262
Intoxicația cu organofosforice, 263c, 275
rabdomioliza, 262
Intoxicația cu plumb, 263c, 274
pustule, 262
Intoxicaţia cu sulfat de cupru, 272
ulcerații de stres și sangerare, 262
Intoxicație cu insecticid carbamat, 263c, 272
pacienți inconștienți, 261-262
Intoxicație cu taliu, 263c
Intoxicații
ECG, 265
radiologie, 265
antidoturi, 263-264, 263c
decontaminare intestinală, 263
creșterea eliminării, 263-264
anamneza, 260, 261
cinvestigații non-toxicologice, 264c
acidoza metabolică, 265c
autointoxicații, 260, 261c
investigații, 264-265, 264c
măsuri speciale, 263-264
Intoxicații cu insecticidecarbamați, 263c, 272
insecticide organofosforice, 263c, 275
Intoxicații ocupaționale, 260
Intoxicații, 260
tratament general, 261-265, 262c
fenomenul „body packer", 262
suport cardiovascular, 261-262
introducerea de taxe pentru schimbării comportamentului, 291, 291c
Introni, 20f
Intubație traheală, complicații, 228c
Invaginația, 1213
Investigatii biochimice de rutină in obstrucția de tract urinar, 1377
Investigații microbiologice, 499-501
cultura, 500
detectarea acidului nucleic, 500-501
teste de imunodiagnostic, 501
Investigații neurologice, 827-831analiza psihometrică, 831
teste genetice, 831
biopsie, 831
teste imunologice, 831, 831c
conducerea nervoasă periferică, 830
electroencefalografia, 829-831, 829f
electromiografia, 829-830
neuroimagistica, 827-829
pacientul inconștient, 833
potențialele evocate, 830
puncția lombară, 830, 830c
teste de rutină, 831
teste specifice în funcție de patologie, 831
Iod radioactiv, 617
indicații, 617c
supraveghere pe termen lung, 617
Iodul, 1244c, 1245
necesarul zilnic, 1244c
deficitul, 612, 1245, 1245f
aportul dietetic, 609
surse alimentare, 1244c
indicații, 617c
supravegherea pe termen lung, 617
nutriția parenterală, 1254f
radioactiv, 617
valoarea aportului nutrițional de referință, 1244c
Ipilumumab, 113c
Ipoteza igienei, 950
IPP. Vezi Inhibitor de pompa de protoni
IPPV. Vezi ventilația cu presiune intermitent pozitivă
ipratropium, astm bronșic, 953
IPSID. Vezi Boala imunoproliferativă a intestinului subțire
Iradiereahipofizară externă, 602
oftalmopatia Graves, 619
IRIS, 1441
Iris, retionopatie diabetică, 726-729
Irita, 922
Iritabilitatea, cauze, 769c
IRM vezi Imagistică prin rezonanță magnetică
IRN. Vezi Inhibitorii recaptării noradrenalinei
Ischemia acută de intestin subțire, 1196
Ischemia cronică a intestinului subțire, 1196
Ischemia de mebru inferior, 1128acută, 1129
cronică, 1128,1129f
Ischemia intestinală, 1196
Ischemia, intestin subțire, 1196
Isosorbid dinitrat, pentru insuficiența cardiacă, 1074c
Isosorbid mononitrat, pentru angina, 1083c
Istorie psihiatrică, 764, 764c
ITMP. Vezi Inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor
Itraconazol, 562
blastomicoză, 561
candidoză, 1419-1420
coccidiodomicoză, 560-561
cromoblastomicoză, 561
dermatofitoză, 674
hepatotoxicitatea, 1311c, 1312
histoplasmoză, 560
neuropatia, 891c
interacțiuni medicamentoase, 260c
Itraconazol, 569
sporotricoză, 561
ITS. Vezi Infecție cu transmitere sexuală
ITU. Vezi Infecție tract urinar
Ivabradina, 1074c, 1075, 1083c
Ivermectină
infecții helmintice, 574c, 575, 576c
scabie, 675
Izolarea, Infecțiile asociate asistenței medicale, 508
Izoniazida
reacții adverse, 259c, 971
reacții adverse, 259c, 972
tuberculoza, 971c
Izoprenalina, 223c
Izotretinoin
acnee vulgară,658, 659c

reacții adverse, 259c

J

Jejunită ulcerativă, 1191
Jejunită, ulcerativă, 1191
Joncțiunea neuromusculară
miastenia gravis, 895
sindromul miastenic-miopatic Lambert-Eaton, 895-896

K

Kala azar, 569
keratinocite, 655
sindrom Cushing, 602
Keratita la purtătorii de lentile de contact, 919, 919f
hepatotoxicitate, 1311c
Keratita, 919
la purtătorii de lentile de contact, 919f, 919
diagnostic diferențial, 921c
herpes simplex, 919
Keratoacantomul, 689, 690f
Keratocon, 919-920
Keratoderma blennorragică, 451
Keratoza seboreică, 688, 688f
Keratoze actinice (solare), 689, 689f
Ketoconazol, 562
reacții adverse
Kinaze ciclin-dependente, 24
Klebsiella granulomatis, 1425
Klebsiella pneumoniae, 967c
koilonichia, 694
kwashiorkor, 1234

L

L selectina, 1027c
labirintina, 907
Lacosamida, 856c
Lactoferina, 936
Lacunarismul cerebral, 841
LAD. Vezi Deficit de aderare al leucocitelor
LADA. Vezi Diabet autoimun latent adult
Lamina proprie, 1157
Lamivudina, 533c, 1436c
hepatita B, 534, 1281-1282
epilepsie, 856c
manie, 784
supradoza, 269c
Lanreotida
acromegalie, 638
tumori pancreatice neuroendocrine, 1337
tumori pituitare, 594c
Laparoscopia
anevrisme aortice abdominale, 1130
abdomen acut, 1221
cancer gastric, 1179
tumori esofagiene, 1172
Lapatinib, 113b
Laringotraheobronșita, 947
Larva migrans
cutanată, 504c, 578, 676
viscerală, 578
Larva migrans cutanată, 504c, 578, 676
Latanoprost, 921
Lățimea de distribuție a celulelor roșii (RDW), 320c, 325
Laxative, 1210, 1210c
LCA. Vezi antigenul leucocitar comun
LCR. Vezi lichidul cefalorahidian.
LcSSC. Vezi scleordermia cutanată
LDL. Vezi Lipoproteine cu densitate joasă
echitatea, 88
lectina care leagă manoza, 47, 47c
perspective globale, 88
Leflunomida, pentru artrita reumatoidă, 445, 446c
lipsa de, 85, 85c
Legarea proteinelor, 1381
neglijența clinică, 88-89
Legat de vârstă
obiecția de conștiință, 88
Lege, 83
organizații profesionale, 89
Legea capacității psihice, 86, 800
politici, 89,89c
legea îngrijirii inverse, 287
standarde și legea, 88-89
actul de competență mentală(2005), 87încălcarea, 87, 87c
actul pentru sănătate mentală (2007), 86respectarea confidențialității, 87
alocarea resurselor, 87-88
bazele, 83-84
copiii, 86-87
capacitatea, 83-87în context educațional, 84
compentența profesională și erorile, 88-89sănătatea mentală, 86
motivația etică și practică, 84
format, 84
suicidul asistat, 85-86, 86c
confidențialitatea, 87pacienții care nu au capacitate de decizie, 85, 85c
continuarea sau întreruperea terapiei de susținere a vieții, 85
consimțământul, 83-87
decizii în avans, 84-85
interesele pacienților
lasting power of attorney, 85
principiile autodeterminării, 84c
statute și drept englez, 84c
Legea lui Starling, 1025, 1025f
Leiomioame, 1172
Leishmania spp, 568
Leishmaniaza mucocutanată, 570
Leishmaniaza viscerală (kala azar), 569
Leishmanioză cutanată, 570, 570f
Leishmanioza, 569-570, 569c
cutanată, 570,570f, 676
HIV, 570, 1444
muco-cutanată, 570
viscerală, 569
LEMS. Vezi sindromul miastenomiopatic Lambert Eaton
Lenalidomida, terapia cancerului, 113
Lentigine, 693
Lentigo malign, 690-691
Lepra (Boala Hansen), 456, 550, 550f-551f, 671, 693
diagnostic, 550
lepromatoasă, 550, 551f,671
manifestări clinice, 550
multibacilară, 550
nedeterminată, 671
paucibacilară, 550
prevenția, 551
reacție, 552c
tratament, 550-551, 551c-552c
tuberculoid, 550, 551f, 671
Lepra lepromatoasă, 550, 671
Lepra tuberculoidă, 550, 551f, 671
Leptina, 1247, 1314
clasificarea OMS, 388c
Leptospira interrogans, 504c, 547
investigații, 388
Leptospiroza, 504c, 547-550
limfoblastică, 391
prognostic, 391
LES (Lupus eritematos sistemic), 681-682cronic discoid, 681-682, 682f factori de risc, 391
LES. Vezi Lupus eritematos sistemic
manifestări clinice, 388, 388c
Letrozol, 632
mieloid, 390-391, 390f, 390c
Leucemia acută, 468
promielocitică, 391-392
Leucemia cu celule păroase, 394 tratament, 389-39
terapie activă, 389-390
Leucemia cu celule T(HTLV), cancer, 101, 531terapie curativă, 389
Leucemia cu celule T/infecția cu virusul limfotropic uman, 526terapie paliativă, 389
Leucemia, 387, 1368
acută, 387-388
limfocitică, 392-393investigații, 393
manifestări clinice, 393
prognostic, 393
stadializare, 393c
transformarea limfomatoasă, 394
tratament, 393-394

mieloidă, 392manifestări clinice,392
mieloidă, 393investigații, 392-394
celule păroase, 394mieloidă, 394tratament, 392
clasificare, 383c
cronică, 392
etiologie, 387
genetică, 387
supraviețuire, 118c
tratament paliativ, 389
Leucemie mieloidă cromozomială, 38
Leucocidina Panton-Valentine, 670
Leucocitoză, neutrofile, 366, 366c
Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML), 529, 872
Leuconichia, 694
Leucoplazia, 1161
Levamisol, 576c
Levetiracetam
epilepsie, 856c
supradoză, 269c
Levodopa
infuzie gel intestinal, 861
pentru boala Parkinson, 860-861
Levofloxacina, pentru sepsis, 162c, 164
Levonorgestrel
doza fixă, 253
intrauterin, 1472
Levosimendan, 223
pentru insuficiența cardiacă, 1078c
Levotiroxina, terapia de substituție, 595c
Leziune Kimmelstiel-Wilson, 730
Leziune neuron motor central (NMC), 818c, 819
paralizia facială, 814
hemipareza, 819
parapareza spastică, 819
Leziunea indusă de frig fără degeratură (piciorul de tranșee), 1490
Leziunea whiplash, 419
Leziuni ale punții cerebrale, 819, 823
leziuni cerebrale focale, 806
Leziuni cohleare, 815–816
Leziuni Janeway, 1105f
Leziuni la rece, 1273
Leziuni mediastinale, 998-999, 998f
chist pleuro-pericardic, 998f
ori timus, 999
Leziuni nervoase periferice, 822
Leziuni piramidale
reflexe superficiale în, 819
reflexe tendinoase în, 819
Poziția membrului superior în, 818
Leziuni pulmonare asociate ventilatorului, 228
Leziuni recurente ale nervului laringian, 817
Leziuni talamice, 823-824
Leziuni tubulare celulare, în necroza tubulară acută, 1389
Leziuni/tulburări cerebrale
cerebel, 820-821, 821c
cortexul cerebral, 807f
disfuncție cerebrală difuză, 832
efecte ale, 807f
focale, 806
leziuni corticale masive, 832
localizare, 806–808
tabloul clinic al, 807f
traumatice, 877-878
tulburări cerebrale difuze, 829
Leziunile căilor senzitive, 822-824
cordoanelor posterioare, 823
cortexul parietal, 824
leziunile nervilor periferici, 822
măduvei spinării, 823
neuralgia, 823
pontine, 823-824
tractului spinotalamic, 823
Leziunile de cortex parietal, 824
Leziunile de plex și rădăcină nervpasă, 892-893, 892c
amiotrofia neuroalgică, 893
degenerarea cervicală și lombară, 892, 893
infiltratul malign și plexopatia de iradiere, 893
sindromul de apertură toracica, 893
Leziunile de tract optic, 811
LGD. Vezi Displazia de grad scăzut
LH. Vezi hormon luteinizant
LH. Vezi limfomul Hodgkin
demență, 881
LHON. Vezi Neuropatia optică ereditară Leber leucemie, 388
Libidou
definiție, 622cpacientul inconștient, 836
Libidou
lipsa, 627
Licențierea cDC, 51
Lichen plan oral, 1161
Lichen plan, 667, 667f
mucoase, 667
Lichen scleros, 667-668
Lichen simplex, 664, 664f
Lichenificarea, 653f
Lichid cefalorahidian (LCR)
examen obiectiv, 830
meningită, 870c
normal, 830c
pleiocitoză sterilă, 871, 871c
prelevarea probelor, 499
volum LCR scăzut (presiune scăzută), cefalee, 852
Lichid sinovial, 415
examinarea, 416–417
aspirație articulară, 415f, 416–417, 417c, 436, 443
Lichid volatil, 1311c
Ligamente, 415
Liganzi ai fosfatului intestinal cu conținut de aluminiu, 1395
Lightning strike, 1495
Limbă, 1162
geografică, 1162
Limbă, 1163
glosită, 1162
limfa, 1264
Limfadenopatie persistentă generalizată, 1430
limfadenopatii, 1273
Limfangiectazia intestinală, 1194, 1196
Limfangiectazia intestinală, 1194, 1196
Limfangioleiomiomatoză pulmonară, 991
Limfatice, boli ale, 682-685
Limfedem, 684-685
tratament paliativ, 145
Limfoame cu celule T/NK, 406-407, 406f
frecvență relativă, 406f
Limfoame periferice cu celule T, 406-407
Limfoamele cu celule B, 402-403, 1368
frecvențe relative, 403f
limfom cu celule de manta, 405, 405f
limfom folicular, 402
limfom limfoplasmocitic, 405
limfomul difuz cu celule mari B, 403
sistemul nervos central, primar extranodal, 406
subtipuri, 403f
translocări cromozomiale, 402c
Limfocite intraepiteliale, 1157
Limfocite T citotoxice CD8 (CTLs), 52
Limfocite T reglatoare (Tregs), 52
eșec, 65
Limfocite T reglatoare, 52
Limfocite T, 42f, 43
alte deficiențe, 60
CD4, 50-52
CD8, 52
deficiență, 59c, 60-61
dezvoltare și activare, 49–52, 50f
identificarea, 50c
intestinale, 1156-1157
receptori pentru antigeni, 48-49
Limfocite, 367
astm, 953
Limfocitele B sinoviale, 438
Limfocitele B, 42f, 43
deficiența, 59c
licențierea, 51
receptori antigenici de pe, 48-49
Limfocitul CD123, 47c
Limfocitul CD1c, 47c
a doua terapie, 404
Limfogranuloma venereum, 1424
inițial, 403
Limfom cu Celule T asociat cu enteropatie (EATCL), 1191
stadiu avansat de boală, 404
Limfom cutanat cu celule T primar (mycosis fungoides), 692, 692f
stadiu timpuriu de boală, 404
Limfom de celule de manta, 405, 405f
translocații cromozomiale, 402c
Limfom de celule de manta, 405, 405f
tratament, 405
Limfom de celule de manta, 405, 405f
prognostic, 405
Limfom difuz cu celule mari B (DLBCL), 403
prognostic, 404-406, 404c
supraviețuire, 403f – 404f
tabloul clinic, 403
boala avansată, 403
tratament, 403-404
boala precoce, 402
linia a-2-a de tratament, 403
Limfom folicular, 402
prognostic, 403-404,403c
Tablou clinic, 402
SNC, 872
translocația cromozomială, 402c
tratament, 402-403
Limfom limfoplasmocitic, 406
citogenetică, 402c
Limfom primar extranodal, sistem nervos central, 406
etiologie, 401
Limfom, 398-399
clasificare, 383c, 402cgenetică, 402
enteropatie, celule T, 1191
intestin subțire, 1197
HIV, 1448
limfom Burkitt, 402c, 404
Hodgkin, 399-401
limfom cu celule B, 402-403, 402c
intestin subțire, 1196-1197
limfom cu celule T/NK, 402c
investigații, 399, 399c
patogeneză, 401-402
malabsorbție, 1195
tablou clinic, 402
mycosis fungoides, 407
non-Hodgkin, 401-402
SNC primar, 406
tratament, 399
zona marginală, 406
Limfomul Burkitt, 404, 404c, 515c
caracteristici citogenetice, 402c
prognostic, 405
modificarea Cotswolds,400c
tablou clinic, 405fscorul Hasenclever, 401c
tratament, 404
Limfomul de zona marginală, 406
Limfomul gastric cu celule B, 1176
bolii rezistente sau recăzute, 401
Limfomul Hodgkin (LH), 399-401,1368
clasificarea, 399c
experimentale, 401
diagnostic,399, 399f
principii, 400-401
etiologie,399
stadiilor avansate,401
grupe de prognostic, 401c
stadiului inițial, 401
investigații, 400
stadii, 401c
folicular, 402
supraviețuirii, 118c
difuz cu celule mari B, 403
tabloul clinic,399
tratament, 400-401
urmărirea pe termen lung, 401
Limfomul non-Hodgkin (LNH), 401-402
caracteristici genetice, 402
cu celule B, 402-403, 403c
cu celule T/NK, 402c
etiologie, 401
patogeneză, 401-402
supraviețuire, 118c
tablou clinic, 402
translocații cromozomiale, 402c
tratament (indicații), 403c
Limfopenia, HIV, 1431
Limitarea debitului de aer, 932–933.934f
Limitarea și întreruperea tratamentului, 236
Limite în cunoașterea și utilizarea ghidurilor clinice, 69-70
Linaclotid, 1210
Lincosamide, pentru sepsis, 162c
Linezolid
infecții cauzate de organisme multidrog rezistente, 167
Linezolidsepsis, 162c, 164
Liniile lui Beau, 111f, 694
Linita plastică, 1179
Lipaza serică, 1326
Lipide
boala coronariană ischemică, 1080
cuantificarea, 745
fiziologie, 744-746, 744f
metabolism, 1265tulburări, 746
neabsorbite, 1154
necesar dietetic, 1230c
Lipodistrofia, tratamente antiretrovirale, 1440
Lipofuscinoza ceroidă neuronală, 863
Lipoglicopeptide, pentru sepsis, 162c
Lipoliză, 1231
Lipom, 982
Lipoproteina a, 745
Lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL)
diabet zaharat, 734c
particule, 744f, 745
lipoproteine cu densitate înaltă (HDL),744f,745
afecțiuni, 747
diabet zaharat,734c
Lipoproteine cu densitate intermediară, 744f, 745
Lipoproteine cu densitate mică, 744f-745f, 745
diabet zaharat, 734c
patologii, 746-747
Lipostat, 1247-1248
Liposucție, 1252
Lipsa libidoului 1485
Colecistita acută, 1316, 1316f
Lisinopril, sindroame coronariene acute, 1087c
Colica biliară, 1316
Listerioză, 548
Litiaza biliară 1314-1320
calculi biliari pigmentari, 1315
complicații, 1317calculi colesterolici, 1314
diagnostic diferențial, 1317
formarea bilei, 1315f
colecistita acută, 1317
Investigații, 1316
Colecistectomia, 1317
Pancreatita, 1326, 1329
„Disoluția calculilor biliari și litotripsia extracorporeală cu unde de șoc, 1317"
Tablou clinic, 1315-1316, 1316fSindromul post-colecistectomie, 1317
Tipuri de calculi biliari, 1314
Tratament, 1317-1318
Litiaza căii biliare principale, 1318
Litiu
mania, 783c
monitorizarea terapiei, 258c
nivele plasmatice, 784
nivele terapeutice, 285c
reacții adverse, 784c
sarcină, 784
supradoza, 271
teratogenicitate, 256c
toxicitate, 784
tulburarea bipolară, 783-784
Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc, 1317, 1375
Litotriția cu unde de șoc, 1317, 1375
Livedo reticularis, 682
Livrarea de oxigen 206-208, 206f
Liza celulară, 512
Lizozim, 935
Lizozomi, 22f
LMICs. Vezi țări cu venituri mici și medii
LNH vezi Limfomul non-Hodgkin
Loa loa, 574c
Lobul caudat al ficatului, 1264
Locuință rezidențială, 316c
Loiaza, 575
Loperamida, 1189
Lopinavir, 1436b
Loratadina
rinită, 946

urticarie, 668
Lorazepam, 768c
  status epilepticus, 856c
Losartangută, 453
  insuficiență cardiacă, 1074c
Loțiuni, 656
LPB. Vezi proteina de legare a lipopolizaharidelor
LPM. Vezi Leucoencofalopatie progresivă multifocală
Lucrul în echipă, 92
Lumbago postural, 423
Lumina soarelui, 692
Lumină ultravioletă
  cancer, 10
  lumină solară, 692
    autoanticorpi antinucleari, 457b
  UVA, 692c
  UVB, 692c
  UVC, 692c
Lupus cutanat subacut eritematos, 682
Lupus discoid, 681 articulații și mușchi, 457–458
Lupus eritematos sistemic (LES), 457, 682, 682f, 992, 1366 clasificare, 1366f, 1366cinima și sistemul cardiovascular, 458
epidemiologie, 457
  ochii, 458
  etiologia, 457
  piele, 458
  fiziopatologie, 1366–1367
    plămâni, 458
  investigații, 459
    rinichi, 458
  patogeneză, 457
    sistem gastrointestinal, 458
  patologie, 457
    sistemul nervos, 458
  prognostic, 459, 1367
  sarcina, 459
  tablou clinic, 457-458, 458f
  tratamentul, 459, 1367
Lupus vulgar, 671
Lupusul eritematos discoid cronic, 681-682, 682f
Lurasidona, 795
Lysteria monocyogeneslisterioză, 548
Lysteria monocyogenesmeningită, 545

M

Macrofage, 42f, 46
Macroglobulinemia Waldenstrom, 405
Macrogoli, 1210
Macrolide, sepsis, 162c
Macroprolactinemie, 639-640
Macroprolactinom, 640f
Macula, 653f
Macule café-au-lait, 693
Maculopatia, diabetică, 728
Măduvă osoasă, 41
  aplazia, 346
  biopsie, 328, 328c
  în anemia pernicioasă, 334
  în anemie, 328
  mielom, 407
  suprimare, 111, 111f
  toxine, 1394
Măduva spinării, 822
  compresie, 118, 379, 823, 773f, 878, 878f, 878c
  degenerare combinată subacută, 891
  leziuni ale, 823
    ansa Henle, 191
  tracturi posterioare, 822
  tracturi spinotalamice, 822–823
MAE. Vezi Medicamentele antiepileptice
Magneziu
  spațiul extracelular, 172c
Magneziu
  spațiul intracelular, 172c
Magneziu, 1244c
  aport nutrițional de referință, 1244c
  concentrație, anomalii ale, 191-192
  hipermagneziemia, 192, 192c
  hipomagneziemia, 191, 192c
  manipularea renală, 191-192
  nivele plasmatice, hipoparatiroidism, 647
  surse alimentare, 1244c
  tub contort distal, 191
Malabsorbția, 1189-1195
  boala Whipple, 1194
  cauze, 1189c, 1194-1195
  dermatita herpetiformă, 1191
  enterita radică, 1194
  intoleranța la gluten non-celiacă, 1191
  pancreatita, 1331-1332
    anemie, 564c
  sprue tropical, 1191
    splenomegalia hiperreactivă, 565
  suprapopulare bacteriană, 1192
maladia de Roger, 1108
Maladia Scheuermann, 485
Malaria, 563-567
  diagnostic, 565
  epidemiologie, 563-564, 563f
  parazitologie, 564, 564f
  patogeneză, 564
  prevenție, 567, 567c
  tablou clinic, 564-565, 565f
  tratament, 565-566, 566c-567c
Malassezia spp., 562, 674
Malathion
  pediculoza corpului, 675
  pediculoza capului, 675
  pediculoza pubiană, 1425
  scabia, 675
Malformația Arnold-Chiari, 876, 876f
  în siringomielie / siringobulbie, 879, 880f
Malformație arteriovenoasă cerebrală, 846
  în măduva spinării, 879
Malignitate sinonazală, 908
  tablou clinic, 1233, 1233c, 1234f
Malnutriția
  copilărie, 1234f, 1235
    ctratamentul, 1233–1234
  protein-calorică, 1226, 1231-1236
    tablou clinic, 1234, 1234f
Malnutriția protein-calorică, 1231–1236
  condiții asociate cu, 1231c
    investigații, 1234–1235
  Clasificarea WHO, 1235b
    prevenție, 1236, 1236b
  fiziopatologie, 1231–1233, 1232f
    prognostic, 1236
  raport insulină/ glucagon, 1232
  reglarea metabolismului, 1232
  rolul citokinelor, 1232–1233
  slab spre țesut adipos, proporție de, 1232
  țări dezvoltate, 1231–1234
  țări dezvoltate, 1231–1235
  țări în curs de dezvoltare, 1234–1236
MALT. Vezi Mucosa-associates lymphoid tissue
Mame care alăptează, anticoagulante orale directe pentru, 1008, 1016
Mamografia, 103
Manevra Hallpike, 906, 906f
Manevra Valsalva, 1059
Mangan, 1246c
  necesar zilnic, 1254f
Mania, 782-784, 783c
Manifestări cutanate ale unei neoplazii, 685, 685b
Manometria, 1159
  achalazia, 1168, 1168f
Mansonella perstans,574c
Mansoneloza, 576
Marasm, 1234
Maraviroc, 1436c
Maribavir, 533c, 534
marii consumatori,790
Markeri tumorali
  cancer pancreatic, 1335
  serici, 104-106, 106c
  tisulari, 105
Markeri virali, 1269
  hepatita A, 1273
  hepatita B, 1273
Masca Venturi, 959f
mastocite, 42f, 45-46, 46c
  astm, 953
Măsurarea D-dimerilor, 1004.
Matrix metaloproteinaze, 433
MCHC. Vezi concentrația de hemoglobină corpusculară medie, 320c
MCHC. Vezi Concentrația medie de hemoglobină eritrocitară
MCS. Vezi Status minimal conștient
MCV. Vezi volum corpuscular mediu, 320c, 325
MDMA. Vezi 3, 4 metilendioximetamfetamină
MDS/MPN sindrom overlap, 398
Mebendazol, 576c
mebeverina, 1189
Mecanisme de apărare, psihologice, 765, 767c
  terapii antiretrovirale, 1439
Mecanismul de schimb Na^+/H^+, 1153
Mediastinoscopia, 945
Medicamente
  alegerea, 252–253
  boală renală și, 1374
  căi de administrare, 254c
  comorbidități și hipertensiune, 1138
  doză, 253-256, 253f
  farmacocinetică, 253–255, 254c
  farmacodinamică, 253, 255–256
  interacțiuni, 259, 260c
  leziuni renale acute și, 1390
  manipulare renală și, 1346
  nevoie de, 252
  pentru insuficiență cardiacă, 146
  Timpul de înjumătățire, 254c
  vasculită ANCA-pozitivă, 1364
Medicamente antiaritmice,1066–1067
Medicamente antidiabetice, supradozaj,269
Medicamente antiemetice, 1177c
Medicamente antiepileptice (MAE),856-857
  efecte nedorite, 857
  supradozaj, 269c
  teratogenitate, 256c
Medicamente antifungice, 562-563,562c
Medicamente anti-gripale, 534
Medicamente anti-herpesvirus, 533–534
Medicamente antiinflamatoare astm, 953
  bronșiectazii, 982
  rinită, 947
Medicamente antiischemice în sindroame coronariene acute, 1086
Medicamente antimuscarinice astm, 953
  BPOC, 957
Medicamente antiretrovirale (ARV),1435–1440, 1436c
  aderența la terapie, 1439
  blocante co-receptor, 1438
  complicații , 1440
  eșecul tratamentului, 1439
  începutul terapiei, 1435-1440,1437c
  inhibitori ai revers transcriptazei,1435–1437
  inhibitori ai transferului de integrază, 1437-1438
  inhibitori de fuziune, 1438
  inhibitori de protează, 1437
  interacțiuni medicamentoase, 1439
  monitorizare, 1438, 1438c
  oprirea terapiei, 1439-1440
  prescriere, 1436c
  reacții adverse, 891b,1311c
  rezistență, 1438-1439,1439c
  schimbarea terapiei, 1439
Medicamente antireumatice modificatoare de boală, (DMARDs), 445, 446b - 447c
  schimbarea terapiilor DMARD și taperingul, 447
  sintetice țintite, 447
Medicamente anti-tiroidiene, 616-617,616c
Medicamente antitrombotice pentru sindroame coronariene acute,1086, 1087c
  pentru insuficiență cardiacă acută, 1078c
Medicamente antivirale, 533-535, 533f,533c
  Medicamente anti-hepatită B, 1281–1282
  Medicamente anti-hepatită C, 1283–1284
Medicamente citotoxice, 109
  efecte adverse, 259c, 1311c
  teratogenicitate, 256c
Medicamente halucinogene, 793
  provocările implementării, 78–79
Medicamente hipocolesterolemiante cu acțiune la nivel intestinal, 750
  îmbunătățirea procesului, 79-80
Medicație
  cancer, 101
  insuficiență cardiacă, 146
  tulburări de comportament, 768c
Medicație de ameliorare a funcției cognitive, 885
  abordări combinate, 74
Medicina bazată pe dovezi, 69–80.e10
  întrebări si răspunsuri, 70
  studii intervenționale, 72–73
  abilități și cunoștințe de bază din, 69
  meta-analizele, 72
  abordări combinate ale, 74, 75b
  probleme legate de, 74
  alți factori care limitează implementarea, 70
  revizuirile sistematice, 72
  aplicarea, 78-80
  studiile observaționale, 73, 74
  apreciere critică, 74-78
  bariere, 69-70
  evaluarea dovezilor, 71–78
  ierarhia lui, 71-74, 71f
  necesitate pentru, 69
  surse secundare, 71
Medicină de mediu, 1487–1496
  altitudine mare, 1490–1491, 1491f, 1491c
  căldură, 1488–1489
  fulger, 1495
  fum, 1495
  înec, 1492–1493
    efectuarea anamnezei, 299
  poluarea aerului, 1487–1488, 1488c
    fragilitate în, 301–302, 301f
  radiații ionizante, 1493–1494, 1493b, 1494finvestigații în, 299, 299c – 300c
  scufundări, 1491–1492
    multimorbiditate în, 299, 301
  șoc electric, 1494–1495sarcopenie în, 299-301, 301f, 301c
  temperatura rece, 1489–1490
Medicina genomică, 34-37
  Terapia cu celule stem, 36abuz și protecție, 313–314, 314c
  Terapia de înlocuire mitocondrială, 36căderi (instabilitate), 306-309
Medicina homeopată, interacțiuni cu antidepresivele,782
  delir, 310–311
Medicină pentru vârstnici, 297-318Evaluare Geriatrică cuprinzătoare (CGA) în, 302–304, 303c
  hipotensiune posturală, 310, 310c– 311c
    incontinența urinară, 312–313, 313c
    infectii ale tractului urinar, 311-312, 312c – 313c
    îngrijitor, 315
    planificarea complexă a externării, 315, 316c
  îmbătrânire, 298–299, 299f
    polimedicație, 305–306
  planificare avansată a îngrijirii (ACP) în, 304
    recuperare, 315
  probleme frecvente în, 305-316singurătatea, 316
Medicină preventivă, 252
Medicină respiratorie, noțiuni importante, 930c
Mediu de viață, 303c
Mediu, artrita reumatoidă și, 437-438
Megacolon toxic, 1206, 1206f
Megacolon, 1211
Megaureter obstructiv, 1378-1379
Meglitinide, 718
Melanina, 134c
Melanocite, 655
Melanom, 103c
Melanomul malign, 691, 691f, 691c
  supraviețuire, 118c
Melarsoprol, 568c
MELAS- encefalopatia mitocondriala, acidoză lactică și AVC, 897
MELAS. Vezi encefalomiopatia mitocondrială, acidoza

lactică, episoade AVClike
Melasma, 693
Melena, 1148c
Melioidoză, 558
Memantina, 884
Membrana timpanică, 902f
perforată, 905
Membrele, examinarea, 414c
Membru superior
sindrom de durere cronică, 430
poziția membrului superior în sindromul piramidal, 818
Memoria, 808,808f
MEN. Vezi neoplazia endocrina multiplă
Menarha, 622c
Meninge, biopsie, 831
Meningiom, 133, 595, 595f, 875, 875f, 878f
Meningita bacteriană, 545-546, 869, 869f, 869c
tratamentul, 870b
HIV, 833f
Meningita criptococică, 871
sindrom meningitic, 868-869
Meningita malignă, 871
pleiocitoza, 871, 871c
Meningita Mollaret, 873
Meningită tuberculoasă, 870-871
Meningita virală, 527c, 869
Meningită, 868-871
bacteriană, 545-546, 869, 869f, 869c
cauze, 869c
clinic, 869c
criptococic, 870
cronică, 870
diagnostic diferențial, 869
malign, 871
modificări LCR, 870c
Mollaret, 873
patologie, 868
profilaxie, 870
tratament, 870, 870c
tuberculoză, 870-871
virală, 527c, 869
Meningoencefalocel, 886
Meningomielocel, 886
Menopauza prematură, 1468
Menopauza, 772, 1468-1469
prematură, 112, 628, 1468
sângerarea din perioada de postmenopauză, 1468
tablou clinic, 1468
terapia de substituție hormonală, 1468-1469, 1468c
tratament, 1468-1469
Menoragia, 1467
Menstruația, 1467-1468
definiție, 622c
în SOP, 630
sindromul premenstrual, 1467
variațiile hormonale și foliculare, 624f
Meralgia parestezică, 425, 888
Mercaptopurină, pentru boala Crohn, 1203-1204
Mergul în somn, 775
Meropenem
pentru tratamentul infecțiilor cauzate de organisme multirezistente, 167
Meropenem
pentru sepsis, 162c, 163
MERRF, 898
MERS- CoV, vezi coronavirusul Sindromului respirator al Orientului Mijlociu
Mers de ștanțare, 804
Mers legănat, 804
MERS, vezi Sindromul respirator al Orientului Mijlociu
Mersul cu bază largă, 804
mersul stepat,804
Mersul tărșâit, 804
Metabolism
eritrocite, 348-349, 349f
in bolile renale, 1380
reglarea, 1232
Metabolismul amoniacului, tulburări, 752
Metabolismul medicamentelor, 253-254, 1310
Metabolismul proteinelor, tulburări ale, 754, 757c
diagnostic, 134-135
Metafază, 23, 24f
replicarea ADN, 18f
investigații, 134-135, 134c
Metanefrine plasmatice în repaus, 608
prognostic, 135
Metanol
intoxicația cu, 263c, 274tratament, 135
metabolismul, 274f
Metapneumovirus, 521
Metapneumovirusul uman, 1442c
Metastaze cerebrale, 132
Metastaze hepatice, tratament chirurgical și ablativ, 1219
Metastaze pulmonare, tratament chirurgical si ablativ, 1219
Metastaze, 100, 100f
cu punct de plecare nerecizat, 134-135
Metatarsalgie, 428
Metformin
diabetul zaharat de tip 2, 717-719
SOP, 631-632
Methemoglobinemia, 263c
Metildopa, reacții adverse, hepatotoxicitate, 1311c
Metilprednisolon, transplantul renal, 1403c
Metirapon, sindromul Cushing, 602
Metoclopramid, pentru ocluzia intestinală, 142
Metode de barieră, de contracepție, 1469
Metolazona, pentru insuficiența cardiacă, 1074c
Metoprolol, 1087c
Metotrexat
artrita reumatoidă, 445, 446c
astm, 953
boala Crohn, 1204-1205
eczema atopică, 666
psoriazis, 666
reacții adverse, 1311c
Metronidazol, 1175
pentru abcesul amebian, 1306
pentru boala Crohn, 1203
pentru boala inflamatorie pelvină, 1418
plasmafereză și IG iv 895
pentru gastroenterită, 540c
timectomie, 895
pentru giardiază, 573
tratament medicamentos 895
pentru rosacea, 659
pentru sepsis, 162c, 166
pentru tricomoniază, 1420
pentru vaginita bacteriană, 419
reacții adverse, 891c
Mezoteliom, 980, 996c
MHC. Vezi Hemoglobina corpusculară medie, 320c
Miastenia gravis, 65, 895evoluție și tratament, 895
investigații, 895
sarcina, 1458
tabloul clinic, 895
Miaza, 582
Miaza, 582, 676
MIBG vezi I(131)Meta-iodobenzilguanidina
Micetom, 558, 561
Micofenolat mofetil
nefrita lupică, 1367
Micofenolat mofetil
transplant renal, 1403c
Micofenolat, pentru vasculita de vase mici ANCA-pozitivă, 1364
Miconazol, 562
pentru candidoză, 1419-1420
pentru infecții cu dermatofiți, 673-674
Micoze subcutanate, 674
Microalbuminuria, 1349
nefropatia diabetică, 730
Microbiom respirator, 935
Microembolismul, transfuzia masivă de sânde, 222
Microorganismele oportunistice, 60
Microsporidioza, asociată HIV, 1444
Midazolam, 856c
Mielită transversă, 868
Mielita, 872
transversală, 868
Mielodisplazie, 397, 397b, 398f
Mielofibroză primară, 1368
Mielofibroză, 396, 396f
Mielografia CT, 828
Mielomul multiplu, 407-409, 408f
afectare osoasă, 407, 409f
afectare renală, 1369-1370, 1370f
asimptomatic, 410
clasificare, 409c
complicații, 408c
diagnostic, 408
investigații, 408-409
prognostic, 409-410
simptome, 407
supraviețuire, 118c
tablou clinic, 407, 408f-409f
tratament, 409-410
Mielopatia spinală, 872
Mielopatie cervicală spondilatrozică, 893-894
protruzia centrală a unui disc toracic, 894
sindromul de coadă de cal, 894amețeli, 850
Mielopatie vacuolară spinală, 872
cu aură, 849-850
Mieloperoxidaza, 45, 416
fără aură, 849
Migrația celulară, 53-54, 53f
migrena hemiplegică, 850
Migrena cu aură, 850-851
medicație profilactică, 850
migrena hemiplegică,850
tratamentul acut, 850
Migrena, 849, 858
alimentația, 1257
criterii de diagnostic, 849c
mecanisme, 849
sarcina, 1458
tablou clinic, 849-850
tratament, 850
Milia, 696
Milrinonă, 223
pentru insuficiența cardiacă, 1078c
Minerale osoase, 474
Minerale, 1244-1246
alte oligoelemente, 1246c
aportul nutrițional de referință, 1244c
necesarul zilnic, 1244c, 1253
surse alimentare, 1244c
Mineralocorticoizi, 598
potență, 598c
sindromul de exces aparent de mineralocorticoid, 607
terapia de substituție, 604c
Mini-Mental State Examination (MMSE), 881
Mini-pilula, 1469
Minociclinapentru lepră, 551c
pentru sepsis, 165
Miocard
hibernant, 1075-1076
inervația miocardului, 1025
suport mecanic al miocardului, 224
Miocardita cu celule gigante, 1119
Miocardită, 526, 1118-1119boala Chagas, 1119
cauze, 1118c
cu celule gigante, 1119
fiziopatologie, 1118, 1119f
investigații, 1118-1119, 1119f
tabloul clinic, 1118
Miocardită, 526, 1118-1125
tratament, 1119
miocardul hibernant,1075-1076
Miocardul siderat, 1075-1976
Miocite vezi Celule miocardice
Mioclonii, 105c, 862-863
în boala Alzheimer, 882
în epilepsie, 863
primare, 862-863
secundare, 863
sindrome progresive ataxie-epilepsie mioclonică, 863
Miofibrile, 1024f
Miokimia orbicularului ochiului, 815
Miopatia bolilor critice, 231
Miopatie endocrină, 894–895
Miopatii inflamatorii,894
Miopatii, 26
inflamatorii, 894
metabolice și endocrine, 894-895
pacient critic, 231
Miopatiile metabolice, 895
Miopia, 915f
Miorelaxante, 826
Miotonia congenitală, 897
Miozină, 134c
Miozita cu corpi de incluziune,463
Miozita, cu corpi de incluziune, 463
Mirtazapina
mecanisme de acțiune, 780f
tulburări anxioase, 787
tulburări depresive, 781
Mișcarea coloanei vertebrale, 423
Mișcările oculare
control, 812
Desensibilizarea și reprocesarea, 788
examinare, 812
Ochii Windscreen wiper, 835f
pacienții comatoși, 834,834f-835f
Paralizia facială unilaterală, 814
Reflexul ochilor de păpușă, 812, 834f
Misoprostol, teratogen, 256c
Mitoza, 23
fazele mitozei, 23-24, 24f
Mixedem pretibial, 585
Mixoamele atriale, 1118, 1118f
Mixomul atrial, 1117-1118, 1118f
MMP vezi Matrix-metaloproteinazele
Moarte cerebrală, 236–237
teste diagnostice pentru, 236–237
EEG, 829
Moarte subită cardiacă, 146
insuficiență cardiacă și, 146
Moartea asistată, 85-86, 86c
Moartea, cardiacă subită, 1118c
MOAS. Vezi Moment oportun de asistență medicală
Moclobemid, 780f
Modele autozomal-dominante de transmitere, 15f
Modele de culturi celulare, 33-34
Modificarea proteinelor cromatinei, 21
Modificări biochimice, manie, 783
Modificări degenerative cervicale și lombare, 893-894
clasice, 54
mielopatie cervicală spondilatrozică, 893-894, 894f
non-clasice, 54-55
Protruzia cervicală a discului lombar, 893, 892f
Protruzia laterală a discului lombar, 893, 892f
stenoza canalului spinal, 894
Modified Early Warning Score, 203, 204c
Modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogen
menopauză, 1468
osteoporoză, 481
Molecule de adeziune, 1027c
Molecule lipid-solubile, 587
Moleculele HLA, 54-57, 55f
clasă I
clasă II, 55
clasă III, 55
în asociere cu boli, 55c
genotipurile și gama de produse proteice, 55-56
Molibden, 1246c
necesar zilnic, 1254f
Molluscum contagiosum, 672, 1421
conjunctivită, 917-918
Momentul oportun de asistență medicală (MOAS), 1467f
Monitorizarea
HIV/SIDA, 1434
Holter, 1037, 1037f, 1073
insuficienței cardiace, 1073
tratamentului antiretroviral, 1438, 1438c
tulburărilor de comportament, 768c
Monitorizarea Holter, 1037,1 037f
insuficienței cardiace,1073
Monitorizarea intraluminală, 1163, 1164f
Monitorizarea medicamentelor, 258, 258c
efectele medicamentelor, 258
concentrații plasmatice ale medicamentelor, 258
selecția dozelor pre-tratament, 258
Monoamine, 778
Monobactami, sepsis, 163
Monocite,42f, 46, 367
Mononeuropatii, 889
mononevrita multiplex, 889
multiplă, 732
sindromul de entrapment, 889
Mononevrita multiplex, 888
Mononevrita, 732
Mononucleoza,1284-1285

Monosomie, cromozomi sexuali, 25
Monosomii autozomale, 25
Montelukastastm, 953
rinită alergică, 947
Moraxella Spp, Moraxella catarrhalis, otită medie, 904
Morfea, 681, 681f
Morfina, 140
pentru insuficiență cardiacă acută, 1078c
Morfina, 141
pentru sindroame coronariene acute, 1087c
Morfologia aspiratului măduvei osoase, 385, 385f
Mortalitate, tromboză venoasă, 1010
Motilina, 1153c
Motilitate intestinală,1152
Motilitatea veziculei biliare, 1315
Motivația, recuperare, 315
Moxifloxacin, pentru sepsis, 164
polimiozită și dermatomiozită, 463
MPE. Vezi malnutriția protein energetică
MRFIT vezi Studiul Intervenției Multifactoriale
MRSA vezi Stafilococ aureu meticilino-rezistent
Mucormicoza, 561
Mucozită, 11-112
Multiple comorbidități, 299, 301
tratament, în EGE, 303c
Mupirocina, pentru sepsis, 166-167
Mușcături de șarpe, 260
Mușchi
atrofie musculară, marasm, 1234
biopsie musculară, 831
boală renală cronică, 1397
infecție, 526
Mușchiul scheletic, 415
MUST vezi Instrumentul pentru Screening-ul universal al Malnutriției
MUST, 1233f
Mutanți ADN polimerază, de hepatita B, 1278
Mutația Mc4R, 1249
Mutații ale HBsAg în hepatita B, 1278
asociată cu HIV, 14447
Mutații de îmbinare, 27
Mutații dinamice, 29
Mutații nonsens, 27
Mutații punctiforme, 27
Mutații, 27
dinamice, 29
nonsens, 27
punctiforme, 27
Mutilarea genitale feminine, 1473, 1474, 1474c
Mycobacterium Spp., 972c
M. abscessus, 972c
M. avium-intracellulare, 555c, 972c
M. bovis, 971
M. chelonae, 555c, 972c
M. fortuitum, 555c, 972c
M. gordonae, 972c
M. haemophilum, 555c
M. kansasii, 555c, 972c
M. leprae, 58
M. malmoense, 555c, 972c
M. marinum, 555c, 671, 972c
M. paratuberculosis, 1199
M. scrofulaceum, 555c
M. szulgai, 972c
M. tuberculosis, asociat cu HIV, 1195, 1447
M. ulcerans, 552
M. xenopi, 555c, 972c
Mycoplasma genitalium, 1417
Mycosis fungoides, 407 abordarea clinică, 907
N
Nairovirusuri, 523c
febra hemoragică Congo-Crimeană, 532
corp străin, 908
Naloxonă, 267
colangită biliară primitivă, 1299
deviație de sept, 908
Naproxen
interacțiuni, 260c
epistaxis, 907-909, 908f, 908c
pentru gută, 453
fracturi, 908
pentru afecțiuni musculoschelatale, 431c
hematom septal, 909f
Narcolepsie, 858
neoplazii nazo-sinusale, 908
Naștere moartă, 1471
obstrucție, 908
Nasul
anatomia și fiziologia, 907, 907f, 932-936
polipi, 908
bolile nasului, 907-909sinuzită, 908, 909f, 909c
bolile nasului, 907-910
examenul obiectiv, 907
obstrucția nazală, 936
simptome, 900corticală acută, 1391
Natalizumab, 867c tubulară acută, 1380, 1389-1390, 1390f
Natrexonă, 792
colangită biliară primitivă, 1299
Nazofaringe, 909
NCR. Vezi numărătoarea celulelor roșii
Nebivolol, 1074c
Necrobioza lipoidică, 679f
Necroliza epidermică toxică, 678c, 697-698
Necroza
avasculară a capului femural, 425
osteonecroza, 482
renală
Necroza acută corticală, 1391 granulomatoasă, 1387f
Necroza avasculară a capului femural, 425 nefropatia endemică balcanică, 1387
Necroză corticală, acută, 1391
nefropatia indusă de ierburi chinezești, 1387
Necroza papilarp, 1386f nefropatie analgetică, 1386
Necroza tubulară acută, 1380, 1389-1390, 1390f
cauze, 1389c
Nefrita
granulomatoasă tubulointerstițială, 1387f
Nefrita
lupică, 1366
Nefrită de șunt, glomerulonefriă din endocardita infecțioasă, 1361
Nefrita lupică, 1366, 1366f, 1366c
Nefrită tubulointerstițială (NTI), 1385-1387
acută, 1380, 1385-1387, 1385c
cronică, 1380, 1386-1387, 1386c
indusă de medicamente, 1385, 1386f
produsă de infecții, 1385-1386
cu uveită, 1386
Nefrită tubulointerstițială granulomatoasă, 1387f
Nefroblastom (tumora Wilms), 103c, 1407
Nefrocalcinoză, 1376, 1376f
cauze, 1376c
Nefrocalcinoză, 1376, 1376f
hipomagneziemie, hipercalciurie și nefrocalcinoză familială, 191
Nefrologie, 1339-1340
cuantificarea proteinurie, 1340, 1340c
examenul clinic, 1341
istoric, 1339
„strategii diagnostice în afectările renale neexplicate, 1339, 1340c"
Nefroni, 175f, 175c, 1343, 1343f
Nefronoftizia juvenilă, 1406
Nefropatia acută hiperuricemică, 1387
Nefropatia balcanică, 1387
Nefropatia BK, 1404
Nefropatia C1q, 1365
Nefropatia C3, 1365
Nefropatia cronică de reflux, 1383
Nefropatia cu fosfați, acută, 1392
Nefropatia cu lanțuri ușoare, 1369
Nefropatia cu leziuni minime, 1354, 1354f
Nefropatia de contrast, 1391-1392
Nefropatia hipercalcemică, 1369
Nefropatia hiperuricemică cronică, 1387
Nefropatia indusă de ierburi chinezeşti, 1387
Nefropatia membranoasă, 105c
Nefropatia siclemică, 1367
Nefropatie
acută acută prin precipitare de fosfat, 1392
analgetică, 1386
asociată HIV, 1356-1357
balcanică, 1387
BK, 1404
C1q, 1365
cu leziuni minime, 1354
de contrast, 1370
de reflux, 1370
hipercalcemie, 1369
hipeuricemie, 1370, 1387
albuminurie, 730
IgA, 1361
IgM, 1365
indusă de ierburile chinezeşti, 1387
siclemie, 1367renoprotecție, 1359c
Nefropatie analgezică, 1386
Nefropatie de radiocontrast, 1370
Nefropatie de reflux, 1383, 1383f, 1386f
Nefropatie diabetică, 729-731, 1359, 1359f
clasificare a, 1359c
anchilostomiaza, 577
diagnostic, 729-730
ascaridioza, 576-577
fiziopatologie, 730
oxiuraza, 576
istorie naturală, 730f
strongiloidoza, 577
pacientul neuropat, 731f
tricocefaloza, 577
patologia lui, 1359
dracunculioza, 576
tratament, 730-731, 1359
filariaza, 574
Nefropatii cu cristale, 1380
loiaza, 575
NegareA, 767c
mansoneloza, 575
Neisseria meningitidis, 545
oncercoza, 575
Nematode, 574-578
intestinale, 576-577
larva migrans cutanată, 578
toxocaridioza, 578
trichinoza, 578
tisulare, 574-576
zoonoze, 578idiopatică, 851
Neo- plasm pseudopapilar solid, 1335–1336
Neomicină sulfat, 904
Neoplasme mieloproliferative, 394
mielodisplazie, 397
mielofibroză, 396
policitemia vera, 394, 395c
sindroame suprapuse SMD / NMP, 398
trombocitemie esențială, 395
Neoplasmele mucinoase papilare intraductale, 1336
Neoplazia endocrină multiplă (MEN), 649, 649c
screening, 649
tipul 1, 103c, 649, 649f
tipul 2 a/b, 649
tipul 2, 103c
tratament, 649-650
Neoplazie pancreatică intraepitelială, 1333
Neoplazii cu plasmocite, 407-409, 407c
Neototoxina eozinofilă, 45
Neovascularizație, 728
Nerv accesor (XI), 817
Nerv accesor (XI), 818
leziuni, 817, 817c
Nervi periferici, 822
biopsie, 831
Nervi periferici, 823
conducere, 829-830, 830f
Nervii cranieni, 809–818, 809c
abducens (VI), 812–813
accesor (XI), 817
facial (VII), 814–815
glosofaringial (IX), 817
hipoglos (XII), 817
oculomotor (III), 812–813
olfactiv (I), 809
optic (II), 809–811, 809f
trigemen (V), 813–814
trohlear (IV), 812–813
vag (X), 817
vestibulocohlear (VIII), 815-817
Nervii cutanați laterali ai coapsei, compresie, 888
Nervul abducens (VI), 812-813
leziuni, 813
Nervul cohlear, 815–817
Nervul facial(VII), 814-815
Paralizia Bell, 814
Pareza facial periferică bilaterală, 815
Sindromul Ramsay Hunt, 815
Nervul glosofaringean(IX), 817, 817c
Nervul oculomotor (III), 812-813
leziuni ale nervului oculomotor (III), 813, 813c
Nervul olfactiv (I), 809
Nervul optic (II), 809-811, 809f
acuitate vizuală, 809
defecte de câmp vizual, 809-811
leziuni, 810, 810c
pupile, 811
Nervul trigemen (V), 813-814
aferențe senzitive, 813f
Nervul trohlear (IV), 812-813
leziuni, 813
Nervul vag (X), 817
leziuni, 817, 817c
Nervul vestibulocohlear (VIII), 815-817
Neuroanatomie, 80-809
nervi cranieni, 809-818, 809c
neuronul și sinapsele, 806
neurotransmițători, 806
Neurochirurgia
cauzele epilepsiei, 854-855
în terapia durerii, 826-855
Neurocisticercoză, 872
Neurofibroame (schwanoame), 133, 875
plexiforme, 886f
Neurofibromatoză
genetică, 38
tip 1, 103c, 685, 886
tip 2, 886
Neurofibromul plexiform, 886f
Neuroimagistică, 827-829
angiografie, 828
CT cerebral, 828, 828f, 829c
CT spinal si mielogramă CT, 828
Doppler, 828
în AVC, 841-842, 842f-843f
în tulburările depresive, 778
IRM, 828
PET-CT, 829
radiografii de craniu și de coloană vertebrală, 827-828
scintigrafie osoasă, 829
SPECT, 829
Neurologie, 801-898
Neurom acustic, 906
Neuromielita optică, 868
Neuromul Norton, 428
Neuron motor periferic, 821-822, 822c
etiologie, 821
manifestări clinice, 821, 821c
pareza facială, 814
tulburări de micțiune, 827
Neuroni, 806, 806f
Neuronită vestibulară, 816
Neuropatia acută dureroasă, 732
Neuropatia autonomă, 732-733, 732c, 890
afectarea vezicii urinare, 732
Neuropatia Charcot, 733
disfuncție sexuală, 732–733
neuropatia ereditară cu paralizie la presiune,888
sistemul cardiovascular, 732
Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere, 889-890
tractul gastrointestinal, 732
Neuropatia optică ischemică anterioară, 810
inflamatorie, 810
ereditară a lui Leber, 27
Neuropatia optică ereditară Leber, 27
Neuropatia optică inflamatorie,810
Neuropatia senzitivmotorie cronică, fără cauză evidențiabilă, 890
Neuropatie diabetică, 731-733, 890
autonomă, 732–733, 732c
mononevrită / mononeurită compleă, 732
neuropatie acută dureroasă, 732
polineuropatie distală simetrică, 731–732
Neuropatie optică ischemică anterioară,810
Neuropatie paraproteinemice, 890
Neuropatie periferică sensitivă, 105c
Neuropatie senzorială trigeminală, 814

Neuropatii ereditare senzitivomotor,891
Neuropatii genetice, 891
boala Charcot-Marie-Tooth 891
HSMN III, 891
Neuropatii mediate imun,889-890
poliradiculopatia inflamatorie demielinizantă cronică,889-890
sindromul Guillain-Barre,889
Neuropatii periferice autonome, 732-733, 732c, 1431
Neuropatii toxice, 890, 890c
alcool, 890, 890c
droguri și toxice industriale, 890
Neuropatiileautonomă, 732-733,
diabetică, 731-733
Neuropatiile metabolice, 891, 890c
Neuropeptidul Y (NPY), 1153c, 1249
Neurosarcoidoza, 868
Neurosifilis, 872-873, 1424
asimptomatică, 873
paralizia generală a nebunului, 873
sifilis meningovascular, 873
tabes dorsal, 873
tratamentul, 873
Neurotensina, 1153c
Neurotoxicitatea chimioterapiei, 112
Neurotransmițători, 806
în percepția durerii, 825
Neutrofilele, 42f, 44-45, 365-366, 1381
defecte, 59c
funcție, 366
leucocitoza, 366, 366c
migrare, 54f
opsonizare, 45f
Neutropenia febrilă, 117c
Neutropenia, 60c, 366. Vezi și Neutrofilele.
asociată HIV, 1431
cauze, 366
dobândită, 59
febrilă, 117c
investigații, 366
tabloul clinic, 366
tratament, 366
Nevi melanocitari dobândiți, 688
Nevi melanocitari, 688
Nevii atipici, 688
Nevii melanocitari congenitali, 688, 696
Nevirapina, 1436f, 1437
Nevralgia, 823
postherpetică, 872
Nevralgie postherpetică, 872
Nevralgie trigeminală, 814, 852
Nevrita
mononevrita multiplex, 888
mononevrita/ mononevrita complexă, 732
optică, 810
Nevrita optică, 810
Nevrozele, 768
Nevul albastru, 688
Niacina, 1237c, 1241
hepatotoxicitate, 1311c
necesar zilnic, 1237c, 1254f
„NICE vezi Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire"
„Nichel, 1246c"
Nicorandil, 1083c
Nicturia, 1348
Nifedipina, hepatotoxicitate, 10311c
Nifurtimox
pentru tripanosomiaza africană, 568c
pentru tripanosomiaza sud-americană, 569
Nilotinib, 113c
Nimorazol, sepsis, 166
Nintedanib, 989
NIP. Vezi Neoplazie intraepiteliala pancreatică
Nistagmus sacadic, 812-813
Nistagmus, 812-813, 821
pendular, 813
sacadic, 812-813
Nistagmusul pendular, 813
Nistatina, 562
pentru candidoză, 559, 1419-1420
dermatofitoză, 673-674
Nitrați, insuficiența cardiacă, 1075
Nitrofurantoin, 1311c
reacții adverse, 1311c
neuropatie, 891c
sepsis, 162c, 166
Nitroglicerina, 224
Nitroprusiat de sodiu
pentru insuficiență cardiacă acută, 1078c
pentru șoc, 224
Nivolumab, 113c
NNT. Vezi Număr necesar pentru tratare
NO. Vezi Oxid nitric
Nod sinusal, 1023
Nodul atrioventricular (AV), 1023-1024
Nodul toxic, 621
noduli Heberden (IFD),435
noduli limfatici, 41
stadializarea cancerului, 981f
artrita reumatoidă, 443
tuberculoză, 969, 970c
Noduli Osler, 1105f
Noduli pulmonari, 981
Noduli reumatoizi, 992
Noduli subcutanati, 442
Noduli, 653f
pulmonari, 981
reumatoizi, 992
ai corzilor vocale, 910, 910f
Nodurile lui Bouchard (PIP), 435
Noocardia Spp., infecții, 558, 1442c
Noradrenalina (norepinefrina), 222, 223c
pentru insuficiența cardiacă, 1078c
Normocalciuria, 192
Norovirus, 530
Nou-născut
boala hemolitică a nou-născutului (BHNN), 353-354
boala hemolitică a nou-născutului, 353-354
deficiența de vitamină K, 1239
diabet zaharat neonatal tranzitoriu, 709
hipertiroidism, 1459
prevenția imunizării RhD la mamă, 354
tetanos, 546
trombocitopenia autoiumnă, 373
NSTEMI, 1085-1086
Nu încercați resuscitarea, (DNAR), 148-149
Număr anormal al cromozomilor, 25-27
Număr necesar pentru tratare (NNT), 78c
Număr trombocitar, 320b
în boala Chron, 1203
în coagularea vasculară diseminată, 377c
în colita ulcerativă, 1206
Numărul de celule roșii (RCC), 320c
Numărul leucocitelor, 320c, 325în boala Crohn, 1203
în boli reumatologice, 415
în colita ulcerativă, 1206
la vârstnici, 300c
Nutriția enterală la domiciliu,1256-1257
Nutriția parenterală, 1255-1256
cateter venos central, 1255, 1256c
complicații, 1256
electroliți, vitamine si oligoelemente, 1256
în boli critice, 205
la domiciliu, 1257
nutrienți, 1255
periferică, 1255-1256
surse de azot, 1255
surse de energie, 1256
tratament, 1256
Nutriție enterală, 1254, 1254c
acasă, 1256–1257
boală critică, 205
formularea dietei, 1254, 1255c – 1256c
în boala Crohn, 1203
carbohidrați, 1230
tratament, 1254–1255
energie, 1226-1228, 1227f, 1227c
tub nazogastric, 1254c, 1255f
grăsimi, 1229, 1220c
Nutriție, 1225-1260
alimente fortificate, 1230-1231
proteine, 1228
antioxidanți alimentari, 1242-1243
chirurgie, 244
echilibrul hidro-electrolitic, 1226
în insuficiența renală acută, 1391
malnutriția protein-calorică, 1231-1236
minerale, 1244-1246
necesar zilnic, 1226-1231, 1227f, 1227c
obezitate, 1247-1253
promovarea unui stil de viață sănătos, 1230-1231, 1230c
recomandări de ghid, 1231
și boală, 1231ca
portul alimentar, 1248
și îmbătrânirea, 1246consumul de energie, 1249
vitamine, 1236, 1237c
controlul apetitului, 1248-1249

O

Obestatina, 1153c
Obezitate, 797-798, 1247-1253
adipostat, 1247-1248
beneficiile scăderii ponderale, 1250c
cauze de obezitate secundară, 1247cartroză, 433
complicații, 1250c
SOP, 631
diabetul zaharat de tip 2, 708
fiziopatologie, 1247-1253
chirurgie bariatrică, 1252
optimizarea dietei, 1250
IMC, 1250c
terapie comportamentală, 1251
manifestări clinice, 1250terapie farmacologică, 1251
morbiditate și mortalitate, 1250
patologii asociate
prevenție, 1252-1253
sindromul metabolic, 1250
termogeneza, 1249
tratament, 1250-1252
Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului, 278
Obiectivele dezvoltării durabile , 278, 278f, 279c
Obiectivele nutriționale, 1230-1231
Obinutuzumab, 394
Obstetrica medicală, 1451-1462
abilități clinice, 1451-1452
anamneza, 1451
aptitudini și noțiuni de bază, 1451
examinare, 1451fibroză retroperitoneală, 1379, 1379f
investigații, 1451, 1452chip-ertrofie benignă de prostată, 1379
screening, 1451, 1452cmega-ureter obstructiv, 1378-1379
Obstrucția căilor biliare, 1318
maligni, 118
obstrucție de joncțiune pielo-ureterală, 1378, 1378f
paliație, 1323
obstrucția evacuatorie gastrică, 1176
Obstrucția fluxului venos, 1196
Obstrucția intestinală, 1222, 1222c
Obstrucția joncțiunii pelvico-ureterale, 1378, 1378f
Obstrucție de tract urinar, 1376-1380
etiologie, 1377-1378, 1377c
cauze, 1378-1380
manifestări clinice, 1377
investigații, 1377-1378dislocare, 113f
tratament, 1378
fiziopatologie, 1377
diureză post-obstructivă, 1378
prognostic, 1379-1380
Obstrucție intestinală, tratamentul paliativ, 142-143
Obstrucție nazală, 900
Obstrucție venă cavă superioară, 117-118, 111c
Ochi
anatomie și fiziologie, 912-913, 913f
acuitate vizuală, 914, 914f-915f
cristalin, 913
examinare, 914
inervația senzorială,913
vascularizația ochiului, 913
Ochii „windscreen-wiper" sau „ochii ping-pong", 835f
Ochiul roșu
diagnostic diferențial de, 921c
semne de alarmă, 922c
Ocluzia arterei centrale a retinei (CRAO), 923, 923f
Ocluzia arterei spinale anterioare,879
Ocluzia arteriaăl, 1196
Ocluzia venei centrale a retinei (CRVO), 923, 923f
Octreotid radiomarcat, pentru sindromul Cushing, 602
Octreotid, 1406
acromegalie, 638
pentru ocluzie intestinală, 142
tumori neuroendocrine pancreatice, 1337
tumori pituitare, 594c
Odinofagie, 901
Ofatumumab, 394
Ofloxacina
pentru orhiepididimită, 1418-1519
pentru lepră, 551c
Oftalmoplegiaexternă completă, 813
internucleară, 812, 812f
Oftalmoplegia externă completă, 813
Oftalmoplegia internucleară, 812,812f
Olanzapina
tulburări anxioase, 787
tulburări comportamentale, 768c
manie, 784
schizofrenie, 795
Olaparib, 113c
Oligaemia pulmonară, 1033
Oligoartrita, 467
Oligodendroglioame, 874
Oligoelemente, 1246c
necesar zilnic, 1253, 1254f
nutriție parenteral, 1254f
Oligomonoreea, 627
Oligospermia, 626
definiția, 622c
Omalizumab, pentru astm, 623
Omnipaque, 1159
Onchocerca,574c
Onchocerciaza, 575
Oncogene, 38-39
Onicogrifoza, 694
Onicoliza, 694
Opacități miliare, 940
Opioide/Opiacee, 140-141
abuzul, 793
echivalențe, 141c
efecte secundare ale, 141col-angiocarcinomul, 580
epidemia, 141sindromul de hepatolitiaza orientala, 1315
exemple de titrare, 140
pentru insuficiența cardiacă acută, 1078c
sindromul de sevraj 793, 793c
supradoză, 263c, 267
titrarea dozelor și cale de administrare, 140
titrarea in boala respiratorie non-malignă, 147
toxicitate, 141
Opisthorchis spp
O. Felineus, 580
O. viverrini
Tratamentul , 580c, 1441, 1442c
Opsoclonus, 105c
Opsonine, 45f
Opsonine, 45f
defecte, 60c
Opsonizarea, 45f
Opțiuni medicale, 283-284
Orbicularis oculi,miochimia, 815
Orbire corticală, 811
Orbitopatia (oftalmopatia) Graves, 618-619
Fiziopatologie, 618, 619f
investigații, 619
tablou clinic, 615f, 618-619
tratament, 619
Orf, 517, 627
Orfenadrina, 861
Organele limfoide primare, 41
Organele limfoide secundare, 41
Organisme comensale, ITU, 1381
Orhita, 517
Orientare sexuală, 632
Orlistat, 1251, 1288
Orlistat, 1251, 1289
diabetul zaharat tip 2, 711
Ornitoza, 504c
Orofaringele, 909, 1050
Orthobunyavirus, 523c
Orthomyxovirus, 514c
Orthopox virus, 504c
Ortopneea, 937, 1028
Ortopneea, 937, 1029
regurgitarea mitrală și, 1095
Os juxtaarticular, 415
Os trabecular (spongios), 473
oscilația de înaltă frecvență,230

Oseltamivir, 533c, 534
Osgood-Schlatter, boala, 427
Osmolalitatea urinii, 1348, 1381
Osmoregularea versus reglarea volumului, 177
Osteoartrita carpometacarpiană, 421
Osteoartrită, sex, 434
Osteoblaşti, 474
Osteocalcina serică, 476
Osteocite, 474
Osteoclaste, 428, 474
Osteocondrita dissecans, 426
Osteocondromatoza, 469
Osteodensitometria (DXA)
osteoporoză, 478, 479f, 480c
scanare, 417
Osteogenesis imperfecta, 432-433
Osteomalacia, 1395
Osteomalacie indusă tumoral, 484
Osteomielita
acuta si cronica, 484-485
diagnosticul, 484
tratamentul, 484
tuberculoasă, 484-485
Osteomielită tuberculoasă, 484-485
Osteonecroza, 482
Osteonecroza
spontană, a genunchiului, 426, 427f
densitatea osoasă, 477f, 478
Osteonecroza avasculară de cap femural, 425
CT, 479f
Osteonecroza spontană a genunchiului (SONK), 426, 427f
DXA, 478, 479f, 480c
Osteopontin, 106c
Osteoporoza, 477-482, 1395
boală asociată, 478
fracturi prin strivire, 424
definiţie şi incidenţă, 477
indusă de glucocorticoizi, 478, 481
investigaţii, 478
intervenţie farmacologică, 479-481,481c
evaluarea riscului, 478
condiţii specifice, 481-482
la bărbaţi, 481-482
renalat de stronţiu, 481, 481c
patogeneza, 477-482
chirurgia, 481
post-transplant, 1404
prevenţie şi tratament, 479-482
factori de risc, 478, 478c
tratamentul simptomatic, 479
tratamentul al, 478, 490c
Osteoprotegerina (OPG), 433
Osteosarcomul, in boala Paget, 483
Osteoscleroza, 1395
Osul cortical, 473
Osul temporal pietros, 814
Otalgia, 903-905
Otita externă, 903-905
Otita externă, 903-906
seroasă cu efuzie, 905-906, 905f
otită mucoasă, 905-906, 905f
Otoreea,905
Otoscleroza, 906
Otravire cu aluminiu, 263b
Otrăvirile sistemice, 582
Oxalatul de naftidrofuril, 1128
Oxaliplatin, 109
Oxantel pamoat, 576c
Oxazolidindionele, pentru sepsis, 162c
Oxcarbazepina
pentru epilepsie, 856c
Oxcarbazepina
supradoza, 269b
Oxidul nitric (NO), 1027, 1027f, 1027c
acţiune biochimică, 217f
ARDS, 233
din aerul expirat, 951
efecte reanle, 1348
nazal, 982
sinteză, 217f
Oxigen
afinitate, crescută, 221
narcoza, 1492
presiunea parţială, 206
saturaţia periferică, 943
saturaţie venoasă mixtă, 208
tensiune venoasă mixtă, 208
toxicitate, 227
Oxigenarea sângelui, 206-208
Oxigenarea, la vârstnici,229c
Oximetazolina, 946-947
Oximetrie cerebrală, 235
Oxintomodulina, 1153b
Oxitetraciclina, pentru sepsis, 165
Oxitocin, 641c
Oxiur (Enterobius vermicularis), 577
Ozonul, ca poluant atmosferic, 1488c

P

Pacienţi imunodeprimaţi
infecţii,496
boli infecţioase,496,497c
pneumonie,967
Pacienţi neutropenici, în sepsis, 157
Pacienţi pe moarte, îngrijire, 148-149, 148c
Ordinele DNAR, 148–149
Pacing transcutanat, 1049
Pacing transvenos, 1049
Paclitaxel
efecte adverse, 891c
stenturi farmacologic active, 1082-1083
stenoza aortică, 1098
Păduchii corpului (pediculosis corporis), 675
stenoza mitrală, 1092
Păduchii pubieni (phthiriasis pubis), 676
PAF. Vezi factorul activator al trombocitelor
„PAF. Vezi Polipoza adenomatoasă familială"
Palivizumab, 534
Palme „de catifea", 105c
Palme, de catifea, 105c
Palparea
abdominală, 1220
toracică. 937-938
cardiacă
cardiacă
Palpitaţii, 1029
Pamidronat, pentru boala Paget, 483
aplicaţii clinice, 1325
pANCA. Vezi anticorpi citoplasmici perinucleari anti-neutrofilici
teste directe, 1325
Pancitopenia, 337b
asociată cu HIV, 1431
funcţia exocrină, 1325
Pancreas, 1323-1325
celule acinare, 1324f
imagistica, 1325
celule alfa, 1324teste indirecte, 1325
celule beta, 704f-705f
celule D, 1324
funcţia endocrină, 1324
celule enterocromafine, 1324
funcţia exocrină, 1324
investigaţii
pancreatica, 1332-1333
sindrome clinice, 1336
investigaţii, 1336-1337
tratament, 1337
structura, 1323-1325
transplantul, 721-722
Pancreatic cancer, 1332-1337
adenocarcinomul 1332
cistică, 1335-1336
diagnostic diferenţial, 1335
etiologie, 1332-1333
investigaţii, 1334-1335
neuroendocrin, 1336
autoimună, 1330, 1332
complicaţii, 1332
diagnostic diferenţial, 1331
patogeneză, 1333, 1333
fetiologie, 1329, 1329c
riscul de, 1333c
genetică, 1330, 1330f
semne fizice, 1333-1334
investigaţii, 1331
supravieţuire, 118c
patogeneză, 1329-1330, 1329f
tablou clinic, 1333-1334, 1334f
tablou clinic, 1330-1331
tratament, 1335
Pancreatita
clasificare, 1325-1332
cronică
asociată cu alcoolul, 1326
asociată cu litiaza biliară, 1326, 1329
cauze, 1326c
complicaţii, 1329,1329c
diagnostic, 1326-1327
patogeneză, 1326
prognostic, 1329
severitatea bolii, 1327,1327c
Pancreatita autoimuna, 1330, 1332
tablou clinic, 1326
Pancreatita cronică autoimună
tratament, 1327-1329
Pancreatita, 1325-1332
acută, 1326
Pandemia, 506
Panencefalita sclerozantă subacută, 872
Panhipopituitarism, 595-596
Panitumumab, 113c
Panuveita, 921
Papiloedemul, 810,810c
Papilom cu celule bazale, 688
Papovavirus, 513c
Papule Gottron, 462, 462f
Papule, 653f
Gottron, 462, 462f
Păr, 655-656
efectele secundare ale chimioterapiei, 111
hipertricoza, 630
terminal, 655-656
Paracenteza, 1296
Paracetamol
pentru probleme muscul oscheletale, 431cbilaterală, 815
reacţii adverse, hepatotoxicitate, 1311, 1311
cunilaterală, 814
supradoza, 263c,265,266c
Paracocidioidomicoza, 561, 1442c
Parafimoza, 1482, 1483f
Paragangliomul, 608
în sarcină, 1460
Paragonimiaza, 580
Paragonimus spp., tratament, 580c
Paragripal, 520, 1442c
Paralizia
diafragmatică, 998
facială
îngrijiri paliative, 140
membru inferior, 804
Paralizia Bell, 814
Paralizia bulbară, 817
Paralizia cerebrală, 886
Paralizia de somn, 858
Paralizia generală a nebunului, 872
Paralizia periodică hiperpotasemică, 189
Paralizia pseudobulbară, 817–818
Paralizie
diafragm, 998
în somn,858
periodică hiperpotasemică, 189,987
periodică hipopotasemică, 896-897
Paralizie comună a nervului peroneu, 888
Paralizie progresivă bulbară şi pseudobulbara 886
Paralizie supranucleară progresivă, 861
Paraliziile periodice hipokaliemice, 897-898
boli reumatice,417
vasculare, 842
Paramyxovirus, 514c
Hendra virus, 527c, 528
metapneumovirus, 521
paragripal, 520, 1442c
parotidită epidemică, 525, 527c
rubeola, 517,527c
virusul nipah, 527c, 528
virusul respirator sinciţial, 521
Para pareza spastică ereditară, 879
„parapareza spastică ereditară, 879"
Para pareză spastică, 819
Paraplegia, reabilitarea, 879
Paraproteine
evaluarea imunologică, 385
Paraproteine
secreţia, 407, 408f
Parasomniile, 775, 858
Pareză
Bell, 814
bulbară şi pseudobulbară progresivă, 885
bulbară, 817
cerebrală, 886
pseudobulbară, 817-818
Pareza facială
bilaterală, 815
cauze, 814
unilaterală, 814
Pareza membrelor inferioare, 116
Parkinsonism
atipic, 861, 862
Parkinsonism
indus medicamentos, 861, 863
Paroxetine, tulburări de anxietate, 787
Particule, 1487
Parvovirus, 513c
Pasteurella multocida, infecţii cutanate şi de ţesuturi moi, 536c, 537
Pasteureloza, 537
Pata de vin(naevus flammeus), 696
Pata mongoloidă albastră, 696, 696f
Patch de buprenorfină, 141c
Patologia hepatică, 1261-1312, 1263f
acută, 1285-1286, 1285c-1286c
alcool şi, 1258
alcoolic, 1303-1304
aptitudini clinice, 1261
aptitudini de bază, 1261
biochimie, 1268-1269,1273
boala hidatică, 1307, 1307f
ductopenia idiopatică adultă, 1310
examinare, 1261colestaza intrahepatică, 1455
fibropolichistic, 1305
ficat gras acut, 1455-1456
HIV/AIDS, 1308
hiperemeza gravidică, 1455-1456
imagistică, 1270-1271
investigaţii, 1261, 1262f, 1268-1271, 1268c,
1288
istoric de, 1261, 1262c
manifestări cutanate, 681
manifestări reumatologice, 467
prescripţii medicamentoase, 1312
receptori de acizi biliari, 1266
sarcină, 1455-1456
asociată cu sportul, 429
sindroame de injurie mitocondrială hepatică, 1305
durerea de gambă şi gleznă, 427-428
sindromul Budd Chiari, 1304-1305
durerea de gat, 418-419, 418c
teste de urină, 1269
durerea de genunchi, 425-427, 425c
tulburări de coagulare, 377durerea de la nivelul călcâiului, 428-429, 428f
Patologia malignă, 95-136
aptitudini clinice, 96
durerea de la nivelul cotului, 420, 420f
istoric, 96,96c
durerea de la nivelul mâinii şi a încheieturii mâinii, 420-421, 421c
implicaţii, 97c
durerea de la nivelul piciorului, 428, 428f
investigaşii, 96,96c
durerea de şold, 424-425, 425c
Patologia musculoscheletală
LES, 457-458durerea de spate, 421-424, 421c
regională, 418-419, 418f
durerea de umăr,418-420, 418c-419c, 420f
durerea toracică, 429
boală renală cronică, 681,1397
HIV / SIDA, 1448
SLE, 458, 992
Patologia pielii
afecţiune sistemică, 677-685
dermatoze tropicale, 676
distribuţia în funcţie de vârstă, 654f
distribuţia, 652f, 652c
eritrodermie, 657
erupţii faciale, 660
investigaţii, 656-657, 656c
legată de afecţiuni sistemice
mediat toxic, 669
morfologia leziunii, 653f
sarcoidoză, 986-987, 987f
servicii de dermatologie pentru, 654b
transmisă de artropode, 676
Pavor nocturn, 775
PBM. Vezi proteina bazică majoră
PCI. Vezi Intervenţie coronariană percutană
PCR. Vezi Polymerase chain reaction
PCSK10

inhibitori, 750
PCSK9
mutații genetice, 747
„PCSK9. Vezi Pro-protein convertase subtilisin kexin-9"
PCV. Vezi Hematocrit
PECAM, 1027c
Pectus carinatum, 997
Pectus excavatum, 997
Pediculoza (pediculosis pubis),675
Pediculoza corporală. Vezi pediculoza de corp
Pediculoza inghinală, 1425. Vezi de asemenea pediculoza capului
Pediculoza, 675-676
corpului, 675
capului, 675
pubiană, 676, 1425
Pegloticase
pentru gută, 453
pentru nefropatia urică, 1387
Pegvisomant
acromegalie, 638
Pegvisomant
tumori pituitare, 594c
Pelagra, 12441, 1241f
Pemfigoid bulos, 686-687, 687f
Pemfigoid gestațional, 1461c
Pemfigus foliaceu, 686
Pemfigus paraneoplazic, 686
Pemfigus vulgar, 686
Pemfigus, 686
paraneoplazic, 105c
Penamidina, pentru tripanosomiaza africană, 568c
Penicilamina
artrita reumatoidă, 457
boala Wilson, 1302
intoxicația cu cupru, 263c
Peniciline
hepatotoxicitate, 1311c
pentru boala Whipple, 1194
pentru conjunctivită, 917
pentru endocardita infecțioasă, 1106c
pentru leptospiroză, 548
pentru meningită, 870c
pentru sepsis, 162c, 163
pentru sifilis, 1424
reacții adverse, în nefrita tubulo-interstițială, 1385
Penicillium spp.
infecții oportunistice, 1440c
P. Marneffei, 1444
Pentoxifilin, 1359
pentru cancerul de prostată,128
Peptid insulinotrop dependent de glucoză, 1153c
Peptide antimicrobiene, 1155
Peptide natriuretice, 1071, 1378
BNP, 1071
de tip C, 1071
Peptide neuroendocrine, 1153c
Peptide YY (PYY), 1154c, 1324
Peptidele în treflă, 1155
Peptidul natriuretic atrial (ANP) 173-176, 1378
în insuficiența cardiacă, 1071
Peptidul natriuretic cerebral, în insuficiența cardiacă, 1071
Peptidul natriuretic de tip C, 1071
Percepții, 765, 766c
Percuția, torace, 837-938
Perete toracic/afecțiuni pleurale, 972-975
spondilita anchilozantă, 997
chilotorazul, 973
cifoscolioza, 997
durerea pleuritică, 998
empiemul, 973
pectus excavatum și carinatum, 997
etiologie, 1125c
pleureziile, 972-975
pneumotoracele, 973
traumatismul toracic, 997
Perforație esofagiană, 1170
Perfuzie miocardică
ecocardiografia de , 1041
scintigrafia miocardică de ,1041, 1042f
Perfuzie tisulară, 209-212
Peri-aortita, 1223
Pericardiocenteza, 1050, 1050f, 1127
Pericardita
acută, 1125-1128
constrictivă, 1127
dializă, 1397
după infarct miocardic, 1126
incesantă sau cronică. 1125-1126
investigații, 1125, 1125f-1126f
malignă, 1126
tablou clinic, 1028, 1125
tratament și abordare terapeutică, 1125
tuberculoasă, 1126
uremică, 1397
Pericardita constrictivă, 1127
Pericardita malignă, 1126
Pericardită tuberculoasă, 1126
Perioada albastră, 777
Peristaltism secundar, 1150
Peristaltismului primar, 1150
Peritoneul, 1223-1224, 1223c
Peritonie bacteriană spontană, 1297
Peritonita
bacteriană spontană, 1297
generalizată, 1222
legată de dializa peritoneală, 1401c
localizată, 1222
tuberculoasă, 1223-1224
Peritonita acută, 1222
Peritonită tuberculoasă, 1223-1224
Permethrin
pedunculoza corporală, 675
pedunculoza pubiană, 1425
scabie, 675
Peroxid de benzoil, 659c
Peroxidază tiroidiană, 616
Pertussis (tusea convulsivă)
incidența, 293f
vaccinarea, 293c
Pertuzumab, 11c
PESI. Vezi indice de severitate tromboembolism pulmonar
PET. Vezi tomografie cu emisie de pozitroni
PET-CT. Vezi computer tomografia cu emisie de pozitroni.
Pete Campbell de Morgan, 689
Pete de vată, 726
Pete Roth, 1105f
Peteșii, 653f
tratament, 733-734, 734c
PG. Vezi prostglandina
pH, urină, 1348, 1381
PH. Vezi cromozomul Philadelphia
Phallotoxine, 544c
Pian, 552
Picături oculare cu metilceluloză, pentru oftalmopatia Graves, 619
Picior
atletului, 673
diabetic, 733–734, 733f, 733b
Madura, 558, 561
Picior plat, 428
Piciorul atletului, 673
Piciorul de Madura, 558, 561
Piciorul diabetic, 733-734, 733f, 733c
tratament, 733-734, 734c
Piciorul scobit,428
Picornavirusuri, 514c, 517, 517c
boala mână, gură, picior, 517
enterovirus, 527c
herpangina, 517
rinovirus, 519, 520
Piele de alabastru, 596
Piele, 654-656
derm, 655-656
epiderm, 655
eșec, 657
fotoprotecție, 692
funcții ale, 655c
legat de chimioterapie, 111, 106f
structură, 652f, 655f
subcutanat, 656
zona membranei bazale, 655
Pielografie anteroegradă, 1351,1351f
pentru obstrucție a tractului urinar,1377
Pielografie, antegradă, 1351, 1351f
Pielonefrita
acută, 1383, 1383f
Pielonefrita
xantogranulomatoasă, 1385
Testul Weber, 903, 903f
Pielonefrita xantogranulomatoasă, 1385
Audiometria tonală, 903
Pierderea auzului, 900, 905-906
Testul Rinne, 903, 903f
Cauze, 815c,905c
Membrana timpanică perforată, 905
Neurinomul acustic, 906
Otita medie, 905,905f
Otoscleroza, 906
Presbiacuzia, 906
Testarea pierderii auzului
Trauma sonoră, 906
Pierderea vederii (cecitatea), 924-925
anamneză și examinare, 925c
cauze, 925c
Pilocarpina
iantoforeza, 984
pentru glaucom, 921
Pilozitatea independentă androgenic (hipertricoza), 628
Pilula contraceptivă orală combinată, 1469
Pinta, 552-552
Pinteni plantari, 428
Pioglitazone, 1288
Piperacilin, pentru sepsis, 163
Piperacilin/tazobactam
pentru infecțiile cauzate de microorganismel multirezistente, 167
pentru sepsis, 162c
Piperazine, 576c
Pirazinamidă, 971c
hepatotoxicitate, 971
Pirexia de origine necunoscută (PUO), 500-501
cauzele, 502c
Pirfenidona, 989
Piridostigmină, 895
Pirofosfat de calciu
artropatia cu depunere de (CPPD), 417, 454
Piroxicam, hepatotoxicitate, 1311c
pirozis,1163BRGE,1162
Piruvat, 22f
Pistrui(efelide), 693
Pitiriazis palpebral, 918, 918f
Pitiriazis rozat, 667
Pitiriazis verzicolor, 674
Pitirosporum folliculitis, 674
Pivmecilinam, pentru sepsis, 163
Pizotifen, 850
Placa aterosclerotică, 1080f
stabilizare / remodelare,1087, 1087c
Placarde pleurale, 996c
Plăci urticariene, 653f
Plăci, 653f
Plagă septică, 555
Plămâni
anatomie, 931, 931f
colaps, 939f,939c,940
contuzia, 997
inervație, 931-932
opacități miliare, 940
opacități, 940, 940c
ruptura, 1492
vascularizație și limfatice, 931
Plămânul crescătorului de păsări, 990c
Plămânul de fermier, 990c
Plămânul lucrătorului cu brânză, 990c
Plămânul lucrătorului cu ciuperci, 990c
Plămânul viticultorului, 990c
Plămînul Maltwork, 990c
Planificarea asistenței avansate (ACP), 303c, 304
Planificarea complexă a externării, la pacienții vârstnici, 315, 316c
Plasma proaspăt congelată, 363
Plasma, 172
proaspăt congelată, 363
pierdere, 182
osmolalitate, 176
proteine, complicații, 361
vâscozitate, 325
Plasmafereza, în miastenia gravis, 895
Plasmina, 370
Plasmocitomul, 410
Plasmodium spp., 563
P. Falciparum, 563f, 565, 565f
P. malariae, 565
P. ovale, 564–565
P. vivax, 564–565, 564f
Plasturi cu fentanil, 141c
Pleiotropism, 43
Pleocitoză LCR sterilă, 871
Pleocitoza, LCR steril, 871, 871c
Pletora pulmonară, 1033
Pleura, 931
Pleurezia, 997
Pneumocite, 930, 931f
Pneumoconioza minerilor, 995-997
fibroză progresivă masivă, 995
abcese pulmonare, 967c
simplă, 995
Pneumoconioze, mineri de cărbune, 995-997
Pneumocystis jirovecii, 561
asociat HIV, 1442c, 1443
Pneumocystis jirovecii, 562
la pacienți imunocompromiși, 967
Pneumonia acută intertițială, 988b, 990c
Pneumonia criptogenică organizată, 988c, 990c
acută, 988c, 990c
pneumonia interstițială limfoidă, 988c, 990c, 1432
limfoidă, 988c, 990c, 1432
Pneumonia interstițială nonspecifică, 988c
non-specifică, 988c
Pneumonia nosocomială, 967, 967c
Pneumonia, 538, 963-965, 964f
complicații, 965, 967c
comunitară, 963, 964c
teste sangvine, 965
criptogenică organizată, 988c, 990cradiografie toracică, 964-965
de aspirație, 966
scorul CURB-65, 965c
dificil vindecată, 967c
H. influenzae, 967b
evaluare inițială, 965
K. pneumoniae, 967b
interstițialăS. aureus, 967b
interstițială descuamativă, 988c, 990c
intraspitalicească, 965-966, 967c
investigații, 964-965
microorganisme
pacienți imunocompromiși, 967
prevenție, 965
sarcină, 1457
tablou clinic, 964, 964cși ventilația mecanică, 228
tratament, 965, 966f
Pneumonie asociată ventilatorului, 228-229
Pneumonie interstițială descuamativă, 988c, 990c
Pneumonie prin aspirație, 966
Pneumonii dobândite comunitar, 963, 964c
Pneumonita de iradiere, 994
Pneumonită radică, 119
Pneumotoracele, 973
aspirație, 974c
după scufundare, 1492
în tensiune, 1048
investigații, 975
tablou clinic, 974-975
tratament, 974f, 974c, 975
Pneumotorax în tensiune, 228, 1048
ventilație mecanică 228
PO42-, lichid intracelular, 172c
Podofilotoxina, 1420-1421
Poli(A)-polimeraza, 20f
Poliangeită
granulomatoza eozinofilică cu, 991-992
granulomatoză cu, 991
microscopică, 991
Poliangeita microscopică, 991
Poliartrită inflamatorie precoce, 437
Poliartrită nodoasă, 465-466
Poliartrită nodoasă, 465-467
afectare renală în, 1368-1370
Poliartrită, inflamația precoce, 437
Policitemia vera, 355, 394, 395c, 1368
Policitemia, 355-356
BPOC, 959
relativă'/ 'aparentă' (sindromul Gaisbock), 356
secundară, 355b,356
Policondrita recidivantă, 469
Policondrita, recădere, 469
Policromazia, 338
asocierea cu alte ARD, 462
Polidipsia, primară, 643 asocierea cu neoplaziile, 462
Poliendocrinopatiile, 648-649
dermatomiozita adultului, 462, 462f
Poliene, 562
dermatomiozita copilului, 462
Polietilen glicoli, 1210
polimiozita adultului, 462
Polimeri, 18f
sindromul antisintetazei, 462
Polimialgia reumatică, 425, 464

Polimiozita și dermatomiozita, 105c, 462
  investigații, 463
  prezentare clinică, 642
  tratament, 463
polimorfism genetic, 33, 254, 255c
Polineuropatia bolilor critice, 231
Polineuropatia senzoriala, 1431
polineuropatia simetrică distală, 731–732
Polineuropatii, 889-892,889c
  boală avansată, 892
  distală simetrică, 731-732
  investigații, 889c
  sensibilitate, 1431
Polineurpatia, boala avansată, 231
Poliomaviridae, 513c
  asociat HIV, 1446, 1447f
Poliomielita, 526-529
Polipeptid intestinal vasoactiv (VIP), 1153c
Polipeptidul pancreatic, 1153b, 1324
Polipi
  colon, 1214, 1215f, 1216c
  nazali, 908, 946
  vezicula biliară, 1322
Polipi fibrotici inflamatori,1180
Polipi gastrici, 1180
polipi juvenili, 1216, 1216c
Polipi nazali, 908, 946
Polipoza adenomatoasă familială (FAP), 103b, 1214,1216c
Polipoza asociată MYH, 1215, 1216c
Polipoza chistică glandulară, 1180
  sarcina, 1458
Polipoza colorectală, 1214
  clasificarea, 1214, 1216c
  hamartomatoşi, 1216–1217
  hiperplazic, 1216c
  juvenil, 1216, 1216c
Polipoza limfoidă benignă, 1216c
Polipragmazia la varstnici, 305-306
  beneficii, 305-306
  decizii clinice, 306, 306f
  dovezi, 305
  interacțiuni medicamentoase, 305
  prescripții, 305-306, 305c
  selecția pacienților, 305, 305c
Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (CIDP), 889-890
Poliuria, 643
Poliuria, 644
  diabet zaharat, 710
Polizaharide fără amidon, 1230
Poluarea aerului, 1487–1488
  ca WDH, 289-290
  efecte asupra sănătății, 1488c
  particule, 1487, 1488b
  și astmul, 950, 1488b
  tratament, 1487–1488
    porfiria acută intermintentă, 755
Pomalidomida, 113
Pool-ul de săruri biliare, 1314
Populația caucaziană, osteoartrita și, 434
  porfiria eritropoietică congenitală, 755
Porfiria acută intermitentă, 755
  protoporfiria eritropoietică, 755
Porfiria congenitală eritropoetică, 755
  porfiria cutanea tarda, 755
Porfiria cutanea tarda, 680, 755
Porfiria variegată, 755
  coproporfiria ereditara, 755
Porfirii, 755
  porfiria variegata, 755
  criza neurovisceral a, 755
  neuropatie, 890
  diagnostic, 755
  fotocutanată, 755
  mixtă neurovisceral ă/ cutanată, 755
prezentare clinică, 755
  screening, 755
  tratament, 755
  variegata, 755
Posaconazol, 562
  pentru coccidioidomicoză, 560-561
Post
  hiperpotasemie, 189-190,189c
  hormonii de stress, 590hipopotasemie, 187,188c-189c
  hormoni, 589
Postsarcina, 209, 209f, 1070
Postura de decorticare, 835
Postura, în boala Parkinson, 860
Posturi de decerebrare, 835
Potasiu, 1244c
  absorbția, 1345
  concentrație, tulburări de, 187-190
  doza zilnică recomandată, 1244c
  hipomagneziemia, 192
  la varstnici, 300c
  pierderi urinare, 607
  surse dietetice, 1244c
Potasiu, fluid intracelular, 172c
Potasiul seric, hipomagneziemia, 192
Potențial de acțiune, 806f
  miocardic, 1023
Potențiale cerebrale evocate, 830
Potențiale de acțiune miocardică, 1023, 1023f
povara globală a bolilor, 278
Poxvirusuri, 513c, 517
  varicela tip "cowpox"
  varicela tip "monkeypox"
  variola, 517
  virusul vaccinia, 517
Poziția în pronație, ARDS, 233
Pozitivitate nti-MPO, 1364
PP.Vezi Polipeptida pancreatică
PR3-ANCA pozitiv, 1364
Pralidoximă, 272, 275
Pranlukast, 953
Prasugrel, pentru sindromuri coronariene acute, 1087c
Pravastatina pentru sindromuri coronariene acute, 1087
Praziquantel, 574b, 580c, 581
Precipitații, 857
Precocitate cerebrală, 637
Prednisolon
  pentru aspergiloză, 994
  pentru astm, 943f, 953
  pentru glomeruloscleroza focală segmentară, 1356
  pentru orbitopatia din boala Graves, 619
  pentru nefropatia IgA, 1362
  pentru glomerulopatie membranară, 1357
  potență, 598c
  pentru transplant renal, 1403c
  terapie de substituție, 604c
Preeclampsie, 1454, 1454c-1455c
  „glomerulopatie asociată cu, 1368"
  tratament 1145c
Pregabalin
  pentru tulburări de anxietate, 787
  pentru epilepsie, 856c
  supradozaj, 269c
Preparate hormonale doar cu progesteron, pentru contracepție, 1496
Presarcina, 209, 1025,1070
  optimizare, 221, 224
Presbiacuzie, 906
Presbiopie, 914
Prescriere,
  boli hepatice, 1312
  boli renale, 1380
  femeile care alăptează, 257tumori cerebrale, 118, 875=876
  femeile gravide, 256controlul, 235c
  populații speciale, 256cefaleea, 851
  sarcină, 1461+1462
Presenilina, 880
Presiune parțială, oxigenul la altitudine, 1490
Presiune pozitivă continuă, 229, 229f
Presiune sistolică, în mmHg, 1134
Presiunea barometrică, 1491f
Presiunea diastolică, în mmHg, 1134
Presiunea intracraniană crescută
măsurarea, 235f
Presiunea osmotică, 172
Presiunea parțială a oxigenului din sângele venos amestecat, 208
Presiunea pozitivă la sfarșitul expirului, 229
Presiunea venoasă jugulară, 1031
  măsurarea, 1031c
  scăzută, 181
  unde, 1031f
Prevenția infecțiilor transmise pe cale sanguină, 508
Prezentarea antigenului, 54-57, 56f
  cale endogenă, 56
  prezentare încrucișată,57
  traseu exogen, 56, 57f
Priapism, 1485
  permanentă, 1049-1050, 1049f
Primachină, 567
  supradoză, 270temporară, 1049, 1049f
Prioni, 489
Pritelivir, 533, 533c
Privarea, 287–288, 287f
Probiotice, pentru SII, 1189
Probleme etice, terapia genică, 34–36, 36f
  suportul vital cardiac avansat, 1046-1048, 1047f
Probleme psihosociale, în îngrijirea paliativă, 146
  suportul vital de bază, 1045–1046, 1046c
Procedura Whipple, 1335
Proceduri terapeutice cardiovasculare, 1045–1051
  balon de contrapulsație aortică, 1050–1051, 1051f
  cardiostimulare cardioversia, 1048-1049, 1048f
  cateterizarea cardiacă dreaptă la pat, 1050
  intoxicații, 261-262 pericardiocenteza, 1050, 1050f
  resuscitarea cardiacă, 1045–1051, 1046f
Prociclidina,
  pentru boala Parkinson, 861
  supradoză neuroleptică, 269
Proctită radică, 1194
Proctita, 1206
Proctoscopie, 1158, 1158c 1205
Prodrom, 858
Produse casnice, intoxicație cu, 273
Produse din sânge, 362-365
Produsele fără gluten, 1191
Profază, 23
Profilul osos, la adulții mai în vârstă, 300c
Proiectarea studiului, mesaje cheie, 75c
„Proiecție, 767b"
„Proinsulină, 704f"
Prolactină, 639b
  control și acțiuni, 639f
  exces - acromegalie, nivelurile serice ale hiperprolactinemiei, 638
  sarcină, 1459
  SOP, 631
Prolactinom, 593b
Prolaps discal lombar, 423, 423c
Prolaps rectal, 1214
Prometazină, pentru tulburări de comportament, 768c
Propeptidele colagenului tip 1, 476
Propiltiouracil, 1311b
Propiltiouracil, 616c
Proporția dintre țesutul slab și cel gras, 1232
Propranolol,
  hipertiroidism, 616c
  tulburări de anxietate, 787
Pro-protein convertază subtilisin kexin-9 (PCSK9), 1353
Prostaciclină (PGI2), 1027, 1027c
  aerosolizat, 233
Prostaglandină (PG), sinteză, 368, 369f
Prostaglandine, 1348
Prostanoizi, 1027c
  pentru HTP, 1117
Prostatita acută, 1479
Prostatită cronică, 1479
Prostatita, 1479
  bacterian, 1384
Protecții solare, 692
Proteina bazică majoră, 45
Proteina C reativă (CRP), 325
  în boala Crohn, 1202
  în bolile reumatice, 415, 443
  în colita ulcerativă, 1206
  la adulții vârstnici, 300c
  pancreatită, 1326
Proteina C, 1011-1012
  activat, 369, 370f
Proteina legată de calea Agouti (AgRP), 1249
Proteina precursoare amiloidă (APP), 883
Proteina retinoblastomului, 24
Proteina S, 370, 1011-1012
Proteinaza-3, 45, 416
Proteine
  fluide intracelulare și extracelulare, 172c
  în urină, 1349degradare, 1265
  sinteză și secreție, 21-22
    sinteză și stocare, 1265
  structură, 21-22
  traducere, 21-22, 21f
Proteine
  care leagă ADN-ul, 20
Proteine care leagă lipopolizaharide, 216-217, 216f
Proteine de legare a hormonilor,588-589
Proteine magnesiotropice, 191
Proteine non-colagenice, 474
Proteine, 1228
  magneziotrop, 191
  metabolism, 1265
  necesitate nutrițională, 1253
  rinichi și, 1346
Proteinoza alveolară pulmonară, 991
Proteinurie posturală, 1349
Proteinurie, 1349
  ca sindrom nefrotic, 1353
    hematurie cu sau fără proteinurie subnefrotică, 1360
    izolată, fără hematurie, 1359–1360
    postural, 1349
Proteomică, 105–106
proteze valvulare,1102-1103,1102f
Protoporfiria eritropoietică, 755
PRR-uri. Consultați Receptorii de recunoaștere a modelelor
Prucalopride, 1210c
Prurigo
  de sarcină, 1461b
  nodular, 664
Prurigo nodular, 664
Prurit, 680, 680b
pruritului genital, 1415c
Pruritus anal, 1212
PSA. Vezi Antigenul specific prostatei
P-selectina, 1027b
Pseudohipoaldosteronism
  tip 1, 189
  tip 2 (sindromul Gordon), 189
Pseudohipoparatiroidism, 647
Pseudomonas aeruginosa
  fibroza chistică, 985
  infecții ale pielii și ale țesuturilor moi, 536c
Pseudomonas rezistent la carbapenemi, 167
Pseudo-obstrucția intestinală cronică (CIIP), 1189
Pseudoobstrucție acută colonică, 1223
Pseudoxantoma elasticum, 685
Pseudoze crize epileptice, 858
  artrită și entezită, 665
Psihiatria Liaison, 763-800caracteristici de bază, 763
  unghii, 665, 665f
Psihochirurgie, 790
  TOC, 863
Psihoterapia interpresonală, 779
Psihoterapie psihodinamică, 788
Psihoză postpartum, 777
Psihoză schizoafectivă, 794
Psihoze, 768indusă de droguri, 793
  postpartum, 777
  schizoafectiv, 794
    acitretin, 666
Psoriazis, 664-666, 694
  caracteristici asociate ciclosporină, 666
    fototerapie, 666
  eritrodermic și pustular, 665metotrexat, 666
  etiologie, 664
  terapie biologică, 666
  flexural, 665
    terapie sistemică, 666
  gutat, 665
    terapie topică, 666
  palmoplantar, 665
  placa cronică, 665
  tablou clinic, 664-665, 665f
  tratament, 665-666, 666f, 666c
PTCA. Vezi angioplastia coronariană transluminală percutanată
PTEN Sindrom hamartom-tumoră, 1216
PTH. Vezi hormonul paratiroidian
PTSD. Vezi Tulburarea de stres posttraumatică
Pubertate întârziată, 636, 1467

Pubertate precoce, 636–637, 1467
dependente de gonadotrofină,636-637gonadotrofin-dependentă, 636–637
Examinare precordiala, 1031-1032
gonadotrofin-independentă, 637
independente de gonadotrofină, 637
tratament, 637
Pre-diabet (glicemie bazal modificata), 710
tratament, 637
Pubertate, 633-634, 1467
bărbați, 634
etape ale, 634f
evaluare, 634-635
fete, 635colapsant, 1030, 1030f
întârziată, 636, 1467
dicrotic, 1030, 1030f
precoce, 636–637, 1467
platou, 1030, 1030f
puls alternant (pulsus alternans), 1030, 1030f
puls bigeminat (pulsus bigeminus), 1030
PUFA-uri. Vezi Acizii grași polinesaturați
puls paradoxal, 1030
Puls alternativ (pulsus alternans), 1030, 1030f
pulsus bisferiens, 1030
Puls dicrotic, 1030, 1030f
rata, 1030
Puls paradoxal, 1030
ritm, 1030
Puls slab, 1030 volum mic, 1030
Puls, 1030
caracterul, 1030
stenoză mitrală, 1092
Pulsație parasternală stângă, 1031
Pulsoximetrie, 225, 941c
Pulsul „colapsant", 1030, 1030f
Pulsul bigeminat (pulsus bigeminus), 1030, 1030f
Pulsul colapsant, 1030, 1030f
Pulsul de platou, 1030, 1030f
Pulsus alternans, 1030, 1030f. Vezi și Puls alternativ
Pulsus bigeminus, 1030, 1030f. Vezi și pulsul Bigeminat
Pulsus bisferiens, 1030, 1030f
puncte de control imun,50,51f
Puncția aspirativă cu ac fin(FNA), tiroidă, 621
Puncția lombară, 830, 830c, tumori cerebrale, 876
Puntea cerebrală, 814
PUO. Vezi Pirexia de origine necunoscută
Pupila Holmes-Adie,811
Pupila miotonică, 811
Pupila, 811
anizocoria, 811
Argyll Robertson, 811
convergență, 811
de pacienți inconștienți, 833–834, 833f – 834f
defect pupilar aferent relativ, 811
defect pupilar aferent, 811
miotonic (Holmes-Adie), 811
reflex luminos, 811f
Sindromul Horner, 811, 811b
Purgative, 263
Puricii, 582f
Purpura senilă, 372
Purpura trombocitopenică imună,373
Purpura trombotică trombocitopenică, 374
afectare renală, 1369
datorită infecțiilor, 372
datorită steroizilor, 372 imun trombocitopenic, 373
imună trombocitopenică, 373
post-transfuzie, 373–374
senilă, 372
trombotică trombocitopenică, 374rabie paralitică, 528
Pustule, 653f
rabie furioasă, 528
Pustuloza acută generalizată exantematoasă, 698
Pyoderma gangrenosum, 678, 679f
Pyrantel pamoate, 576c

Q

QALY. Vezi Anul de viață ajustat în funcție de calitate
Quetiapină, 795
tulburări de anxietate, 787
Quinsy, 911

R

Rabdomioliza, 752, 1391
în intoxicații, 262
Rabdovirusuri, 504c, 514c
rabia, 504c, 527c, 528
Rabia, 504c, 527c, 528
caracteristicile clinice ale, 528
controlul, 529
diagnosticul, 528
prevenirea, 528-529
Sylvan, 528
tratamentul, 528
urban, 528
Răceala comună (guturaiul, rinita), 519-520, 945
Rădăcini spinale, 822, 807f
dorsale, 823
dureri radiculare, 823
leziuni ale, 823
Radiații
enterita, 1194
ionizant, 1493–1494
plexopatie, 893
pneumonită, 994
reacții respiratorii, 994
și cancer, 101–102, 101c
Radiații electromagnetice, 114
Radiații sub formă de particule, 114
radiațiile ionizante, 1493-1494, 1493c
accidente nucleare, 1494f
Radiațiile optice, 810
Radiation sickness
acută, 1493
boala Addison, 602
sindromul hemopoietic, 1493
sindromul Cushing, 600
tratament, 1494
goitre, 621
ușoară acută, 1493–1494
Radicali liberi, 1242-1243
Radioactivitate, 1493
Radiobiologie, 115
Radiochimioterapie preoperatorie,
tumori esofagiene 1172
Radiografia abdominală, 603
hipercalcemia, 645
limfomul Hodgkin, 400f
Radiografia toracică
afecțiuni endocrine
leucemia, 388
ale embolismului pulmonar, 1001
astmul, 949
BPOC, 955
bronșiectazia, 982
calcificările, 1033
câmpurile pulmonare, 1033
cancere hematologice
colecțiile pericardice, 1033, 1126f, 1127
cancerul pulmonar, 976, 977cinsuficiența cardiacă, 1072
colapsul și procesele de condensare, 939f, 939c, 940
pericardita constrictivă, 1127
dimensiunile cardiace, 1032
regugitarea aortică, 1099
fibroza pulmonară idiopatică, 988
regurgitarea mitrală, 1095
fibroza, 940
stenoza aortică, 1097
HTP, 1115
stenoza mitrală, 1091
opacități miliare, 940stenoză tricuspidiană, 1100
opacități rotunde, 940, 940c
patologie respiratorie, 939–940, 939f, 939c,
pentru patologia cardiacă, 1032-1033, 1032f
pleureziile, 939, 973f
pneumonia, 964–966
pneumonita de hipersensibilitate, 990
sarcoidoza, 985
tuberculoza, 968f
Radiografie
în boala osoasă, 476
artrita psoriazică, 450f
Boala Paget, 482f, 483artrita reumatoidă, 443
coloanei vertebrale, 422, 422f, 827–829
osteoartrita, 436
de boală gastro-intestinală, abdomen acut, 1221, 1221f
spondilita anchilozantă, 448, 449f
de boală renală, 1350
de craniu, 827–829
metacarpieni, în pseudohipoparatiroidism, 647
osteoporoză, 478, 479f
pancreas, 1325
pancreatită, 1326–1327
pentru boala reumatică, 417
acromegalie, 638
cancer pulmonar, 978
rahitism și osteomalacie, 484
hiperprolactinemie, 641
tumori osoase, 485
tumori hipofizare, 594
Radiografii toracice, pentru noduli, 621
Radiografii, 1159în achalazie, 1167
în obstrucția tractului urinar, 1377
în tulburări renale, 1350
Radioizotopi, în boala gastrointestinală, 1159
Radioterapia externă, 115
Radioterapie
indicații
precoce, 116
tardiv, 116
tumori maligne secundare, 116
pentru cancerul colorectal, 1219
Radioterapie externă (40–50 Gy), 594c
Radioterapie stereotactică,594c
Radioterapie, 114-115
adjuvant, 114
aplicarea clinică a, 115-116
curativ, 115b
efecte secundare ale, 116, 116c
fascicul exterior, 115
terapia cu fascicul de protoni, 115
stereotactic, 115
fizică, 114radionuclizi sistemici, 115–116
fondul teoretic al, 114-115
în combinație cu terapia sistemică, 116
paliativ, 114, 115b
radical, 114
raze X cu materie, 114
și cancer, 101
tipuri de, 115–116
RAF. Vezi Raport activitate fizică
Răgușeala,910
acută,910
cancerul bronhopulmonar, 976
edemul Reinke, 910,910f
elementele alarmante, 910c
nodulii, 910,910f
Rahitism dependent de vitamina D, 194
rahitism rezistent la vitamina D,194
Rahitismul cu pseudodeficit al vitaminei D, 194
Rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant, 194
Rahitismul hipofosfatemic legat de cromozomul X dominant, 194
Rahitismul/osteomalacia, 483–484
afecțiuni asociate cu osteodistrofie renală, 1394
etiologia, 483–484, 483c
indusă tumoral, 194, 484
investigații ale, 484
rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant, 194
rahitismul hipofosfatemic X-linkat dominant,194
tablou clinic al, 484
tratamentul, 484
Raloxifen, 481b
Raltegravir, 1436c, 1438
Raluri, bronșice, 938
Ramipril
interacțiuni medicamentoase, 260c
pentru insuficiență cardiacă, 1074c
pentru sindromele coronariene acute, 1087c
Randomizare, medicina bazată pe dovezi, 72, 75c
Ranelat de stronțiu, 481, 481c
Ranibizumab, boală oculară diabetică, 728-729
Ranitidină
hepatotoxicitate, 1311c
pentru obstrucția intestinală, 142
Ranolazină, 1083c
Rapamicină (sirolimus), 68
în transplantul renal, 1403c
Raport al diferenței de cost eficacitate (ICER),295
Raport de activitate fizică (RAF), 1227, 1227c
Raport PaO2/FiO2, 225
Raportul aldosteron: renină, 607
Raportul insulină-glucagon, 1232
Rasagiline, 861
Rasburicază, pentru nefropatie hiperuricemică, 1387
Rash facial, 660
Dermatita periorală, 660
Rozaceea, 659
Rășinile schimbătoare de ioni, 190
Răspuns inflamator,513
Răspuns simpato-suprarenalian la șoc, 215, 215f
Răspuns subiectiv, 107
Răspunsul gazdei la infecție, 492,512
Răspunsul imun înnăscut, 44c
Răspunsul la stres, intervenții chirurgicale, 242
Răspunsul obiectiv, 107
Răspunsuri imune adaptive,44, 44c
Rata de filltrare glomerulară, 1343
„Rata de filtrare glomerulară (GFR), 1343, 1345–1346, 1388f"
Clearance creatinină, 1345–1346, 1346f
GFR estimată sau calculată (eGFR), 1346, 1346c
Măsurarea sau estimarea GFR, 1345-1346, 1346c
Presiuni care controlează, 1345f
rata de filtrare glomerulară, la adulții mai în vârstă, 300c
Rata expiratorie de vârf (PEFR), 941c, 942f-943f, 942
astm, 951
variații diurne, 843f
Rata exporatori de vârf (PEFR)
Rata metabolică bazală (BMR), 1226–1227, 1227b
în obezitate, 1249
Rationament diagnostic, clinic, 6-10criterii de diagnostic, 8
eroare de diagnostic și siguranța pacientului, 6, 8c
excesul de diagnostice, 8-9
investigații, 8
modele de diagnostic al, 6, 7f
nivelurile profunzimii diagnosticului, 7, 9f
rolul așteptării vigilente, 7-8, 9c
strategii de evitare a erorilor, 6,7
Raționamentul diagnosticului clinic, 6-10
criterii de diagnostic, 8
erori de diagnostic și siguranța pacienților, 6, 8c
excesul de diagnostice, 8-9
investigații, 8
modele de diagnostic, 6, 7f
nivelurile profunzimii diagnosticului, 7, 9f
rolul expectativei, 7-8, 9c
strategii de evitare a erorilor, 6-7
RDW. Consultați Lățimea distribuției celulelor roșii
Reabilitare
copii malnutriți, 1236
în accident vascular cerebral, 844–845
în îngrijirea paliativă, 145–146
în leziuni traumatice cerebrale, 878
în paraplegie, 879
la adulții în vârstă, 315
pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, 1073
pulmonară, 958
Reabilitare pulmonară, 958
Reactanți de fază acută', 219–220
reacția Jarisch-Herxheimer, 1424
Reacția medicamentului cu eozinofilie și simptome sistemice, 698
Reacția post transfuzională grefă-contra-gazdă, 361

imediate, 360
Reacția tip „pathergy", 467
  întârziate, 361
Reacția transfuzională non-hemolitică (febrilă), 361
Reacție în lanț de polimerizare(PCR), 31, 31f
Reacții adverse cutanate severe postmedicamentoase, 697-698, 677f
Reacții adverse medicamentoase,258–259, 259c
  hepatotoxicitate, 1310–1312,1311b
  tratament, 259
  vârstnici, 257c
Reacții adverse, 76
Reacții transfuzionale hemolitice
  non-hemolitice (febrile), 361
Realimentare, 1235–1236
Reboxetină, 780f
Receptor de estrogen, 134c
receptor HER2,134c
Receptor progesteronic, 134c
Receptor Toll-like (RTL), 47c, 936
Receptori
anomalii ale receptorilor, 590
  acid biliar, 1266
  Cuplat cu proteina G, 587
  diversitate, 49
  estrogen, 134c
  Her2, 134c
  hormoni, 586
  recunoașterea modelului, 47c
  toll-like, 47c, 936
  transmembranari dimerici, 587
  volumul extrarenal, 173
  volumul intrarenal, 173
Receptori de recunoaștere a tiparului, 47
Receptori intrarenali, 173
Receptori nucleari, 587
Receptorii acidului biliar, 1266
Receptorii cuplați cu proteinele G, 587
Receptorii hormonali,586
  interacțiuni,587
  receptorii cuplați cu proteinele G, 587
  receptorii transmembranari dimerici, 587
  sensibilitatea și/sau numărul de receptori,587
Receptorii transferinei, anemia feriprivă, 331
Receptorii transmembranari dimerici, 587
Receptorul de insulină, 702
Reclamații, 89, 89c
Recoltarea eșantionului, 501c
Rectificatorul interior canalului de potasiu 10 sensibil la ATP (Kir4.1), 191
Rectum, 1209–1220
  anatomia, 1157-1158
Recuperare, 857
Recuperarea sângelui, 362
Recuperarea tubulară celulară, în necroză tubulară acută, 1390
Redistribuirea răspunsului la radiații, 115
Reducerea absolută a riscului (RAA), 78c
Refacerea volumului, 221-222
  transfuzie de sânge, 221
  cristaloizi și coloizi, 222
Reflex de scufundare, 1492–1493
Reflexe superficiale, 819
Reflexe tendinoase, 819
Reflexele vestibulo-oculare (ale ochilor de păpușă), 812, 834f
Reflexul rotulian, 822f
Refluxul miogen Bayliss, 1027
Regenerare nervoasă, 887
Regimul „blocare și substituție" în hipertiroidism, 616
Regimuri de dozare, 253-256, 253f
Reglare S-Cdks, 24
Reglarea G1/S-Cdk, 24
Reglarea G1-Cdk, 24
Reglarea volumului, 174
  versus osmoreglarea, 176-177
  cateterism cardiac, 1095
Regresie, 767c
  ECG, 1095 1096f
Regurgitare aortică, 1098f,1099
  ecocardiografie, 1095, 1096f
  cauze, 1100c
  radiografie toracică, 1095
  investigații, 1100, 1100f
Regurgitare pulmonară, 1102
Regurgitare tricuspidiană, 1101
Regurgitare, 1163
Regurgitarea mitrală, 1095
clasificarea Carpentier, 1095f
  fiziopatologie, 1095
  investigații, 1095
  post-STEMI, 1091
  semne, 1095
  severă acută, 1097
  simptome, 1097
  tratament, 1097
Reintrare, 1052
Rejetul de organ în transplant, 67, 67c
Rejetul de organ, în transplantul clinic, 67, 67c
Relațiile ventilație-perfuzie, 933-934, 935f
Relaxare tranzitorie a sfincterului esofagian inferior (RTSEI), 1162
Renină
  boala Addison, 603
  supresia, 604
Renină-angiotensină-aldosteron, 174–175
  bărbat, 623
Renoprotecție, 1398
  femeie, 623–624
Renunțarea la consumul de alcool, tratament medicamentos, 791–792
Reovirusuri, 514c
  rotavirus, 529-530, 529f
Reoxigenare, răspuns la radiații, 115
Repararea răspunsului la radiații, 115
  Repopularea, răspuns la radiații, 115
Represiune, 767c
Reproducere
  definiție, 622–632
  definiții, 622c
  embriologie, 622–623
  fiziologie, 623-624, 623f
  menopauză, 772, 1468–1469
  pubertate, 634–635
Respirația bronșică, 938
Respirația Cheyne-Stokes, 1028
Respirație, 932
  Cheyne-Stokes, 1028
  controlul, 932, 933f
  proces mecanic, 932
  valori normale, 933c
resuscitare volemică, 157-158
Resuscitarea cardiacă,1045–1051, 1046f
  suport vital cardiac avansat, 1046–1048, 1047f
  suport vital de bază, 1045–1046, 1046c
Resuscitarea, 1235
Rețea de sprijin social în CGA, 303c
Rețeaua de semnalizare extrinsecă și intrinsecă în apoptoză, 52f
Rețeaua de semnalizare extrinsecă, 52f
Retenția de sare, 1070
Retenția de sodiu mediată de mineralocorticoizi, 175
Reticulocite, 320c, 325, 338
Retina, 913, 913f – 914f
Retinoblastomul, 103
  genetică, 37–38
Retinoizi
  acnee vulgară, 659c
  hepatotoxicitate, 1311c
  teratogenitate, 256c
Retinoizi topici, pentru acnee, 658
Retinopatia diabetică, 728–729
Retinopatia diabetică, 729
  cataracta, 729
  examinarea clinică, 729
  retină periferică, 729
  screening, 729, 729b
  tablou clinic, 727f
  tratament, 730-731investigații, 415–417aspirație articulară, 415f, 416–417, 417c, 436, 443
  zona maculară, 728
  antecedente musculo-scheletice, 412, 412c
Retinopatie diabetică, 726-729
  gradare, 728c
  examinarea articulațiilor, 414, 414c, 415f, 417c
  prevalență, 728f
  investigații, 415–418
  examenul lichidului sinovial, 416–417
  proliferativă, 728
  imagistică de diagnostic și vizualizare, 417
  tratament, 728-729, 728c
  studiul autoanticorpilor serici, 416
Retracția palpebrală și privirea fixă, 615teste screening sanguine, 415–417
Retrovirusuri, 514c
  limfotrop uman, 526c
Reumatismul palindromic, 441
Reumatologie, 411-470, 413fafecțiuni clinice în, 417–418
Revascularizare
Rezecția intestinală
  ileală, 1193, 1193f
  jejunală, 1193-1194
Rezecția segmentară în cancerul colorectal, 1219
Rezecție jejunală, 1193-1194
Rezistența la ejecție (postsarcina), 1070
Rezistența la insulină, 714
  și sindromul ovarelor polichistice, 630
Rezistența la medicamente, terapie antiretrovirală, 1438-1439, 1439c
Rezonanță vocală, 939
RF. Vezi Factorii reumatoizi
RFA. Vezi ablația cu radiofrecvență
RFG. Vezi rata de filtrare glomerulară,
Ribavirin, 533c, 534
Rickettsia spp., 504c, 556, 556c, 557f
Ridicarea bărbiei, 1046
Rifampicina
  reacții adverse, 971
  hepatotoxicitate, 1311c
  interacțiuni medicamentoase, 260c
Rifampicina
  colangită biliară primitivă, 1299
  în lepră, 551c
  în sepsis, 167
  în tifos, 557
Rifaximina, 1189
  tuberculoză, 971c
Rigiditate, 412
Rigiditate, în boala Parkinson, 860
rigiditatea hepatică,1270
Rilonacept, pentru gută, 453
Rilpivirină, 1436c
RIMA. Vezi Inhibitori reversibili monoaminoxidază A
Rimonabant, 1251
  alergică, 946, 946f
Rinichi, 1341f
  boala, 1339-1408
  nonalergică cu eozinofilie, 946
Rinichi, reabsorbția glucozei, 709
Rinichiul spongios medular, 1374, 1374f, 1406
Rinita perenă, 945-946
  alergică, 946, 946f
  non-alergică cu eozinofilie, 946
  antagoniști ai leucotrienelor, 947
Rinita sezonieră, 945
  antihistaminice, 946
Rinită vasomotoare, 946
  corticosteroizi, 947
Rinita, 908, 945–949
  alergiile alimentare, 1257
  decongestionante, 946–947
  investigații și diagnostic, 946
  evitarea alergenilor, 946
  perenă, 945-946
  imunoterapie, 947
  medicamente antiinflamatorii, 947
  polipi nazali, 946
  răceala obișnuită (guturaiul), 519–520, 945
  sezonieră, 945
  tratament, 946–947
  vasomotorie, 946
Rinofima, 659
Rinoreea, 900
Rinovirus, 519–520
Risc relativ, 78c
Risedronat, 481c
Risperidonă
  manie, 784
  schizofrenie, 795
Ritmul circadian
  tonusul căilor respiratorii, 932
  secreția de cortizol, 599, 601
Ritonavir, interacțiuni medicamentoase, 260c
Rituximab
  în artrita reumatoidă, 446c, 447
  în glomerulopatia membranoasă, 1357
  în leucemia limfocitară cronică. 394
  în purpura trombocitopenică autoimună, 373
  în vasculita de vase mici ANCA-pozitivă, 1364
Rivaroxaban, 1007, 1016
  în sindroamele coronariene acute, 1087c
RMN funcțională în neuroimagistică, 829
RNI. Vezi Administrare de referința a nutrienților
Rol bolnav, 769
Roseola infantum, 515c
Rotavirus, 529-530, 529f
  diagnostic/diagnostic diferențial, 529
  tablou clinic, 529
  tratament si prevenire, 529
  vaccinuri, 530
Rozacee, 659, 659f
RP. Vezi receptor de progesteron
RTL. Vezi Receptori toll-like
RTSEI. Vezi Relaxare tranzitorie a sfincterului esofagian inferior
Rubella, 518
  artrita, 456
  complicații, 518-519
  diagnostic și tratament, 519
  encefalită progresivă, 872
  profilaxie, 519
  tablou clinic, 518, 518f
Rubeola, 292c,517,527c
  diagnostic și tratament, 518
  manifestări clinice, 517-518,518f
  mortalitate, 518
  prevenție, 518
Rubeola. Vezi Pojar
Rubeoză, 728
Rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric, 1178
Ruptura de ligamente încrucișate, 426
Ruptura de menisc, 426, 426f
Ruptura esofagiană, 1170
Ruptura miocardică, post-STEMI, 1090

S

S100, 134c
Săculeț faringian, 912, 912f
Salbutamol
  BPOC, 957
  interacțiuni medicamentoase, 1311c
  hiperkaliemie, 190
Salicilați, 1311c
  Reacții adverse, hepatotoxicitate, 1311c
  supradozare, 271
Salivă, testări hormonale, 590, 601
Salmeterol, 957
Salmonella spp.
  asociată-HIV, 1448
  diaree apoasă, 540c
  gastroenterită, 540
  S. enteritidis, 504c
  S. paratyphy, 554
  S. typhi, 554
Salpingita acută, 1222
Salubritate, 279
Salvgardare, 313–314, 314c
Sănătate copilului, 281
Sănătate maternă, 281
  îmbunătățirea sănătății, 289–292, 289c, 290f
Sănătate publică, 285–296
  abilități și cunoștințe de bază în, 285
  protecția sănătății, 292–293
  accident, 286
  asistență medicală, 293–296
  echipe, 286c
  epidemiologie, 286
  evaluări ale nevoilor de sănătate, 286, 286f – 287f
  inegalități în, 287–288, 288f, 288b
  politica și advocacy pentru, 288–289
  și sănătatea globală, 285
  stâlpi din, 289–296
Sănătatea globală, 277-284
  accidente și traume, 282, 282c
  amploarea problemei, 277-278
  apă și canalizare

aptitudini și noțiuni de bază, 277
cheltuieli pentru sănătatea globală, 279f
conflicte și catastrofe, 282
determinanți sociali, 283
drepturile omului, 283-284
economie și politică, 282-283
educația, 280
obiective principale ale Obiectivului Dezvoltării Durabile, 278, 278f, 279c
Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM), 278
organizații, 279-280, 281c
sănătatea mamei și a copilului, 281
sănătatea mintală, 281-282
sărăcia
valoarea implicării, 283-284
Sănătatea mintală, 281-282
amenoreea. Vezi Amenoreea
Sănătatea publică a îngrijirilor de sănătate, 293-296
educație pentru sănătatea sexuală, 1466
economia sanitară,295fiziologia reproductivă, 623-624, 623f-624f
furnizarea serviciilor, 295-296hipogonadism, 625
rezistența antimicrobiană, 294–295, 295c
hirsutism, 629-630
screening-ul,293–296, 294bincontinența urinară, 1473, 1473c
Sănătatea reproducerii la femeie, 1463-1476
abordarea stilului de viață, 1466-1470, 1466
finsuficiența ovariană prematură, 627
abuzul și violența domestică, 1473-1474, 1473f
sindromul ovarelor polichistice, 628, 630
anamneza, 1464, 146b
aptitudini și noțiuni de bază, 1463
de urgență, 1470
boli reproductive, 627-632
dispozitive contraceptive intrauterine, 1470
hormonală, 1469-1470
metode de barieră, 1470
permanentă, 1470
avortul/întreruperea, 1472-1473
ciclul menstrual, 1467-1468
avortul spontan, 1470-1472, 1470b
contracepția, 1469-1470
răspunsul fiziologic, 1467
consultația postnatală
examenul obiectiv, 1464
examinarea, 1646
menopauza, 1468-1469, 1468c
sarcina
curba de disociere a oxihemoglobinei, 206-207, 207f
schimbul gazos pulmonar, 207, 207f
Sănătos, pentru chirurgie, 247-248, 247c
tensiunea alveolară a oxigenului, 207, 207f
Șancroidul, 1425
tensiunea și saturația sângelui venos central, 208
Sânge
antigeni de grup, ITU și, 1381
colectarea mostrelor, 501c
hemostază, 367–371
în artrita reumatoidă, 443
în urină, 1349, 1349f
întreg, 363-365
oxigenarea, 206–208
Sânge periferic, 320c, 324-325, 325f
în anemie, 328, 331f
Sângerare
chirurgie și, 245
inexplicabilă, 372
Sângerarea nazală (epistaxis), 907-909, 908
fetiologie, 908c
cardiomiopatie peripartum, 1124
Sângerări rectale, 1148c
valvele cardiace protetice, 1103
Sapovirus, 530
cardiomiopatie peripartum, 1456
Saquinavir, 1435c hipertensiune pulmonara, 1456
Sărăcia, 278-279
schimbările climatice, 278–279, 280finfarct miocardic, 1456
Sarcina
riscuri, 1456c
alcool în, 1258-1259
valvele cardiace protetice, 1456
artrita reumatoidă, 1461, 1462c
diabet insipid 1460
avort spontan, 14701472
hiperparatiroidism 1459
bacteriurie în, 1384, 1460
hipertiroidism 617-618
Boala cardiaca si sindromul Marfan, 1114-1115
hipopituitarism, 1460
hipopituitarism, 1460
boală cardiacă, 1456, 1456c
prolactinoame, 1459
tireotoxicoză, 1459
colestaza intrahepatica, 1455
hiperemesis gravidarum, 1455-1456
steatoza hepatica acuta, 1455-1456
boala endocrina 1459-1460
accident vascular cerebral, 1458, 1459c
epilepsie, 1458-1459
miastenia gravis, 1458
migrenă, 1458
scleroză multiplă, 1458
bacteriurie, 1460
boală hepatică, 1455-1456
boli renale cronice,
leziuni renale acute, 1461
transplant renal, 1460
boală infecțioasă și, 495
feocromocitom și paragangliom, 1460
boală neurologică, 1458-1459
Sindromul Conn și hiperaldosteronism, 1460"
astm, 1457-1458
boala pulmonara restrictiva severa, 1458
fibroza chistică, 1458
boală renală, 1460–1461
PAH, 1117
pneumonie, 1457
sarcoidoză, 1458
tuberculoza, 1457
boala suprarenală, 1460
eczema atopică, 1461c
boală tromboembolică, 1457, 1457 c„erupție polimorfă, 1461c"
boli respiratorii și, 1457-1458
„gestația pemfigoidă, 1461c"
efecte adverse, 739
ingrijire pre-conceptie 739
nastere, 749
tratament antenatal, 739-740
tratament, 739-740
dermatoze 1461 c
cronica / preexistenta, 1454-1455
Diabet zaharatgestațională, 1454
preeclampsie, 1454, 1454c-1455c
antipsihotica 795
lithium 784
ectopica, rupturata 1222
Femei insarcinate, anticoagulante orale pentru, 1007-1008, 1016
foliculita pruriginoasa 1461c
herpes genital in, 1422
hipertensiune, 1454-1455
HIV / SIDA și, 1440–1441
medicatia

naștere a unui făt mort, 1471
prescriere în, 256, 256c, 1461-1462
prurit 1461 c
răspuns fiziologic la, 1467
și SLE, 459
și testele funcției tiroidiene, 611
sifilis și, 1423
Sindromul HELLP, 1455
test, în abdomen acut, 1221
tulburări ale pielii în, 1461, 1461cadenopatii hilare bilaterale, 986
utilizarea antidepresivelor în, 782hepatosplenomegalie, 987
vizită postnatală, 1467
implicare cardiacă, 987
Sarcină ectopică ruptă, 1222
implicare osoasa și articulară, 987
Sarcoidoza, 468, 702, 985-1000
epidemiologie și etiologie, 985
infiltrarea pulmonară, 986
imunopatologie, 985
leziuni oculare ,987
investigații, 987-988
leziunile pielii, 986
prognostic și tratament, 988manifestări metabolice, 987
sarcina, 1458
manifestări pulmonare, 986
tablou clinic, 985-981, 985c
sistemul nervos central, 987
Sarcomul Kaposi, 516c, 692-693, 1172, 1448, 1448f
Sarcopenia, 299-301, 299c, 300f
Sarilumab, pentru artrita reumatoidă, 446c, 447
SARS, 504c, 520
Sațietate precoce, 1148c
Saturația oxigenului din sângele venos amestecat, 208
Saturația periferică a oxigenului, 943
SCA, Vezi sindroame coronariene acute
Scabia norvegiană. Vezi Scabia crustoasă.
Scabia scrustoasă (scabia norvegiană), 675, 675f
Scabie, 674-675, 675f
cruste, 675, 675f
tratament, 675, 675c
Scăderea în greutate
diabet zaharat, 710
dieta, 1251c
evaluarea fenotipului fragil, 302c
îngrijiri paliative, 143
obezitate, 1250c
Scăderea volumului extracelular, 181
investigații, 181
neuro-hormonală, 173
reglarea, 172, 173, 174f
talou clinic, 181
tratament, 181
Scafandri, 1491
Scala de aderență la tratament Morisky-8, 1140-1142, 1142c
Scala de somnolență Epworth, 961, 962c tratament, 579c
Scalare, 652f tratament, 579c
Scanări osoase (scintigrafie), 417, 422
Scara analgezică a OMS, 140-141, 140f tratament579c
Scarlatina, 537
tablou clinic, 537-538, 506f
Schimb de plasmă, pentru glomerulonefrita anti-GBM, 1363
Schimb pulmonar gazos, 207
Schimbări cognitive, în boala Parkinson, 860
Schimbările climatice și sărăcia, 278-279, 280f
Schimburile gazoase extracorporeale, 230, 230f
Schistosoma spp.
S. haemotobium, 578
S. japonicum, 579, 1307
S. japonicum si cancerul, 100
S. mansoni, 578, 1307
Schistosomiaza, 578-579, 1307
diagnostic, 579
distribuție geografică, 527f
investigații, 1307
dinamică, 1351f
parazitologie și patogeneză, 578,527f
profilaxie, 579
tablou clinic, 578-579, 1307
tratament, 579, 1308
Schizofrenia cronică, 794
Schizofrenia cu simtpome negative, 794
Schizofrenia, 794-796, 794c
Schwanomul. Vezi Neurofibromul
SCID. Vezi Imunodeficiența severă combinată
Scintigrafia
renala, 1351
pulmonară, 1005
Scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie (V/Q) cu izotopi, 1005, 1009f
Scintiscan 99mT, 616
Sclera, 913
Sclerita, 443
factori de mediu, 864
Sclerodermia cutantaă limitată, 460
susceptibilitate genetică, 864
Sclerodermie cutanată difuză, (ScSDc), 461
Scleromalacia perforans, 443
Scleroterapia, 1294
scleroză hipocampică,854
Scleroza laterala amiotrofica,885
Scleroza laterală primară (rară, 1–2%), 885
Scleroza multiplă (SM), 864-868
diagnostic, 866
epidemiologie, 864
etiologie și patogeneză, 864
demielinizarea trunchiului cerebral, 865
fiziopatologie, 864-865, 864
fleziunile măduvei spinării, 865
îngrijiri paliative, 148
nevrita optică, 868
investigații, 866, 866f
manifestări neobișnuite,866
prognostic, 868
medicamente modificatoare de boală, 867, 867c
sarcina, 1458
afectare renală, 1368
simptome, 865
afectarea pulmonară, 992
sindromul clinic izolat, 867
fenomenul Raynaud,460
stadiul tardiv, 866sclerodermia cutanată difuză, 461
tablou clinic, 865-866, 865
fsclerotermie cutanată limitată, 460
caracteristici fibrotice, 460
caracteristici vasculare, 460
tipuri, 865
tratament, 866-867, 867c
Scleroza sistemică (SSc), 460, 681
caracteristicile clinice ale, 460-461, 461f
investigații, 461
patologie și patogenie, 460

prognostic, 462
tratament, 461–462
Scleroză tuberoasă, 685, 887
Scombrotoxina 543c
Scorbut, 1242,1242c
Scorul ABCD2, 839c
Scorul APACHE, 236
Scorul APACHE, 237
pancreatită acută, 1327,1328c
Scorul Brunt, 1275
Scorul CURB-65, 964c
scorul de comă Glasgow, 234-235, 832c
Scorul Glasgow pentru hepatita alcoolică, 1304c
Scorul Gleason pe fragmentele de biopsie, 1481f
Scorul HAS-BLED, 1061
Scorul Hasenclever, 401b
colorectal, 102, 1219-1220
Scorul Ishak, 1275
de col uterin, 102
Scorul Lille hepatită alcoolică, 1304c gastric, 1178
Scorul Marshall modificat, 1328c
mamar, 102
Scorul METAVIR, 1275 ovarian epitelial, 103
Scorul riscului pentru tromboză venoasă, 1004–1005, 1004c
prostata, 103
Scorul Wellspentru tromboza venoasă profundă, 1004, 1004c
Scorul Wells
pentru trombembolism pulmonar, 1004c
Screening
anevrismului de aorta abdominala, 1130
BPRAD, 36.41
cancerului 101-103, 103f, 103c
hemocromatozei, 1302
hiperlipidemiei, 750
hipotiroidismului, 613
ITS, 1413
neoplaziilor endocrine multiple, 649
ochiului, 729, 729c
porfiriilor, 755
boală de decompresie, 1492
prenatal al hemoglobinopatiilor, 348

ruptură pulmonară, pneumotorace și emfizem chirurgical, 1492
sănătății publice, 293-296, 294c
Screening/ teste de coagulare, 371
timpul de tromboplastină partial activată (APTT), 371
narcoză cu azot, 1492
teste de corecție, 371narcoză de oxigen, 1492
determinări de factori, 371
timpul de protrombină, 371, 1268
timpul de trombină (TT), 371
Screening-ul autoanticorpilor, 1350
Scrofuloderma, 671
Scufundări, 1491–1492
ascensiune, 1492
adâncime și presiune, 1492c
descendență, 1492
Scurgeri anastomotice, intervenții chirurgicale, 249
Scurtă statură, 635–636, 635c
scurtarea telomerilor și îmbătrânire, 298
Sechestrare splenică, 346
Sechestrarea eritrocitelor, 356
Secreția de lanțuri libere ușoare, 407
Secreția hormonală ectopică, 650
Secreție uretrală, 1413c, 1417f
C. Trachomatis, 1416
gonoree, 1416, 1417f
Secreții vaginale, 1414c
C. Trach17
Secrețiile respiratorii excesive, 144
Secretina, 1324, 649c
Secțiune transversală de supraviețuire, medicina bazată pe dovezi, 74
Secvențierea de nouă generație, 32-33
Secvențierea de nouă generație, 32-33, 32f
Secvențierea întregului exom și genom (WES/WGS), analiza în trio, 33
Secvențierea Sanges 31, 32f
SEI. Vezi sfincterul esofagian inferior.
Selectina E, 1027c
Selectine
E selectină, 1027c
L selectina, 1027c
P selectina, 1027c
Selegilină
pentru sindromul depresiv, 781
pentru boala Parkinson, 861
Seleniu, 1245, 1244c
necesități zilnice, 1244c
nutriție parenterală, 1244f
osteopatia Grave's, 619
sursele dietetice, 1244c
valoarea aportului nutrițional de referință, 1254c
Selexipag, 1117
Semnalizare celulară, 1025
semne de dezinhibiție frontală, 882
Semne din naștere, 695–696
Semnul Chvostek's, 647
Semnul Corrigan, 1030
semnul Kernig, 847
Semnul lui Duroziez, 1100
Semnul lui Murphy, 1316
Semnul lui Quincke, 1099
Semnul Musset, 1100
Semnul Tinel, 421
Semnul Trousseau, 647
Sensibilitate de organ țintă, 1381
antibioterapia empirică, 159
Sensibilitate, pierdere, 824f
chemoprofilaxia antibiotică, 161c
Sensibilitatea chimică multiplă, 772
deciziile la 72 de ore, 159
Sensibilizanți ocupaționali, 950 evaluarea riscului de alergii, 1601-161
Sensibilizarea limfocitelor B, 1155
OPAT, 159-160
Sentiment subiectiv de letargie în fragilitate fenotipică, 302c
Sepsis la pacienții paralizați, 157
Sepsis meningococic, 545, 546f
controlul sursei, 158
Sepsis Six, 157, 157c
resuscitarea volemică, 157
Septicemia
abilitățile clinice, 151terapia antimicrobiană, 157
administrarea tratamentului antimicrobian, 159-161
teste diagnostice, 158, 158c
anamneză, 151, 152cdependenți de droguri injectabile, 156
Campania Suviving Sepsis, 157-158, 157c
întorși din călătorie, 156
pacienții neutropenici, 157
pacienții paralizați, 157
caracteristicile clinice, 156
examinare, 153
fiziopatologie, 154
in insuficienta renală acută, 1390
grupurile de risc, 154-155
in situații speciale, 156-157
insuficiența multiplă de organ, 219,219faminoglicozidele, 164, 165f
medicina de îngrijire critică, 214-224 beta-lactaminele, 161-168
meningococemie, 545, 217f
carbapeneme, 161-168
neutropenia, 116-118
fusidatul de sodiu, 166
originea, 155
glicopeptidele, 164
recunoașterea, 154-157
lipopeptidele, 164
semne și simptome, 219
macrolidele, 165
Sepsis Six, 157, 157c
nitroimidazole, 166, 166f
sindromul nefrotic, 1354
oxazolidindione, 164-165
supraviețuirea intraspitalicească, 155, 156c
polimixine, 165
terapia antibiotică, 161-168, 162c
quinolone, 164
sulfamidele și trimetoprim, 166
tetraciclinele, 165, 165f
tutilizate frecvent, 161-168
tratament, 151, 153f, 157-158, 220-224, 226f, 492
tratamentul infecției bacteriene, 151-168
Septostomia atrială cu balon, 1117
Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), 154, 155c
Serii de cazuri/cazuri clinice raportate, în medicina bazată pe dovezi, 74
SERMs. Vezi Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen
Seroconversia, 872, 1430, 1432c
Serologia, poliartrita reumatoidă, 443
Serotonina și inhibitorii recaptării de noradrenalina, 781
Serotonina, 1324
Sertralină, tulburări anxioase, 787
Serviciul Independent de Susținere a Capacității Mentale, 85
SES. Vezi Sfincter esofagian superior.
Sete, 641-644
diabet insipid, 641-644
diabet zaharat, 710
polidipsia, 643
SIADH, 643
Sex
gonadal, 632
fenotipic, 632
social (gen), 632
Sex social (gen), 632
Sexul fenotipic, 632
Sexul social, 632
SF. Vezi Sigmoidoscopia flexibilă
Sferocitoză ereditară, 338, 352f
sferocitoza ereditară,338,340f
Sfincter esofagian inferior, 1150
Sfincter esofagian superior (SES), 1150
Sfincterul disfuncției Oddi, 1318
biliar, 1318
Sfincterul disfuncției Oddi, 1319
pancreatic, 1318
Sforăit, 911–912
Shift antigenic, 520
Shigella spp., Gastroenterită, 541
SIADH. Vezi Sindromul de secreție inadecvată de ADH
Sibutramină, 1251
Sievert, 1493
Sifilis meningovascular, 872
Sifilis, 1422–1423
cardiovascular, 1132
congenital, 1423 Reacția Jarisch-Herxheimer, 1424
diagnostic, 1424
endemic, 552
în sarcină, 1423
latent, 1424
neurosifilis, 872, 1424
primar, 1423
prognostic, 1424
secundar, 1423, 1423f
și infecția HIV, 1424
tablou clinic, 1423
terțiar, 1423
transmis prin transfuzie, 362
tratament, 1424
Sifilisul congenital, 1423
Sigmoidoscopia flexibilă(SF), 1158-1159,1185
pentru cancerul colorectal, 1219
Sigmoidoscopie rigidă, 1158-1159
Sigmoidoscopie, 1158–1159
Sildenafil, pentru HAP, 1117
Silicoză, 995–996
Simptome ale sănătății mentale, în evaluarea geriatrică extensivă, 303c
Simptome ale tractului urinar inferior, 1477
Simptome fizice, în arterita cu celule gigante, 303c
Simptome tract urinar inferior, 1477, 1477c
Simptomele de golire ale tractului urinar inferior, 1477
Simvastatin, pentru sindroame coronariene acute, 1087c
Sinapse, 806, 806f
Sincopa cardiacă, 857, 1029, 1029c
Sincopă la tuse, 857
Sincopa micțională, 857, 1029
Sincopa neurocardiogenă (vasovagală), 1029, 1052
hipotensiune postprandială, 1029
Sincopa vasovagală, 1029, 1052
hipotensiune posturală, 857, 1029
Sincopa, 805
sincopă carotidă, 857, 1029
Sincopă, 857
aritmică, 1029
vasovagală, 1029, 1052
cardiacă, 857, 1029, 1029c
convulsive, 857
cu micțiune, 857, 1029
investigații, 858
obstructivă, 1029
tuse, 857
ECG, 1085
vasculară, 1029
markeri biologice, 1085
Sindomul Gardner, 1216, 1216b
Sindroame aortice acute, 1130–1131, 1131f
Sindroame coronariene acute (SCA), 1084-1091
angina instabilă, 1081, 1085–1086
diagnostic
antiagregante, 1086
PCI, 1087–1088
stabilizarea plăcii/remodelare, 1087
durere toracică, 1028
terapia cu oxigen, 1087c
mortalitate, 1086c
tratament antiischemic, 1086
NSTEMI și angina instabilă, 1085-1086
tratament antitrombotic, 1086
patofiziologie, 1085-1091
stratificarea riscului, 1085,1085b–1086c
tablou clinic, 1085
tratament, 1086–1088, 1087c, 1145b
tip 1, 103c, 886
tip2, 886
„sindroame de leziune mitocondrială hepatică,1310"
„Sindroame mielodisplazice, 398f, 1368"
Sindroame mioclonice cu epilepsie și ataxie progresive, 863
Sindroame neurocutanate, 886-887
neurofibromatoză
scleroza tuberoasă, 886-887
sindromul von Hippel-Lindau, 103c, 608, 887
Sindroame poliglandulare autoimune, 648-649
Sindroame siclemice, 344-348
patogeneza, 344-345, 345f
Sindroame somatice „funcționale", 769-772, 769c
alergii alimentare, 772
fibromialgia, 771
hipersensibilitatea la candida, 772
menpauză, 772
sensibilitatea chimică multiplă, 772
sindroame dureroase cronice, 770-772
Sindrom de intestin iritabil, 771
Sindromul premenstrual, 772
tratament, 770c
Sindroamele de prindere a rădăcinii nervoase, gât, 418, 418c
nerv periferic, 888
Sindroamele Overlap, 463
Sindroamele polipozice ereditare, 1215-1217
Sindrom de fatigabilitate cronică/postvirală, 526
Sindrom de liză tumorală, 118, 379, 1392
Sindrom de stres posttraumatic, 788
Sindrom de tahicardie posturală ortostatică, 1052
Sindrom de tunel carpian, 888
sindrom familial de nevi atipici(FAMM), 688
Sindrom gastrointestinal, 1493
Sindrom Guillain-Barré, 889
Sindrom Hamman-Rich, 990b
Sindrom hematopoetic, 1493
Sindrom Klinefelter, 25, 26c, 626, 632c
Sindrom Lynch, 103c, 1215-1216,1216c
criterii diagnostice, 1216c
Sindrom Marfan, 432, 1113-1115
diagnostic, 1113-1115, 1113f-1114f, 1115c
sarcină, 1114-1115
supraveghere, 1113-1114
tratament, 1113-1115
Sindrom polipoza, 1216c
asociată MYH, 1215, 1216c
clasificare, 1216c
eretidară, 1215-1217
polipoza adenomatoasă familială, 1215, 1216c
sindrom Peutz-Jeghers. 1197-1198, 1216c
Sindrom postcolecistectomie, 1317-1318
Sindrom posttrombotic, 1010, 1011f
Sindrom Prader-Willi, 25-26, 29-30
Sindrom premenstrual, 772, 1467
Sindrom QT scurt, 1066
sindrom Takotsubo, 1196
Sindrom tibial anterior, 427
Sindrom triplo X, 26c
Sindrom uretral, 1382
Sindromele paraneoplazice, 103, 105c, 106f, 468, 887
Sindromul Ehlers-Danlos, 30, 685
„Sindromul „bărbiei amorțite", 814"
Sindromul ACTH ectopic, 602, 650
Sindromul Alport, 1362
Sindromul Angelman, 29-30
Sindromul antifosfolipidic, 459–460, 1012–1013
afectarea renală, 1369
Sindromul antisintetazei, 462
Sindromul Anton, 840
Sindromul balonizării apicale,1124, 1124f
Sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba, 1216c, 1217
Sindromul Barlow, 1097
Sindromul Bartter, 187–188, 191
Sindromul Behçet, 678
Sindromul Bloom, genetică, 38
Sindromul Brown-Séquard, 823
Sindromul Brugada, 1064, 1064f

Sindromul Budd-Chiari, 1304-1305
Sindromul capului căzut, 818
Sindromul carcinoid, 1197
Sindromul Cauda equina, 893
Sindromul Chédiak-Higashi, 62
Sindromul cililor imobili,935
Sindromul Conn, 607
  sarcina, 1460
Sindromul Cowden, 1216c, 1217
Sindromul Crigler-Najjar, 1272
Sindromul Cushing, 593, 593c, 600
  anamneză şi examen obiectiv, 600–601, 601f
  confirmarea , 600c, 601
  diagnostic diferenţial, 601-602
  fiziopatologie şi etiologie, 600, 600c
  investigaţii, 601–602
  manifestări cutanate, 679
  tabloul clinic, miopatia, 894
  tratament, 602
Sindromul da Costa, 1028
Sindromul Dandy-Walker, 876
Sindromul de apertură toracică, 893
Sindromul de apnee centrală în somn, 1028-1029
Sindromul de compartiment,427–428
  cronic, 428
Sindromul de demielinizare osmotica, 185
Sindromul de detresă respiratorie acută, 232–233
  boli asociate, 232c
    durere cronică generalizată 429-430
  definiţie şi etiologie, 232–233, 232c
    fibromialgia, 430, 430f
  patogeneză şi patofiziologie, 232, 233fsindromul de durere regională cronică, 430-431
  prognostic, 233
    sindromul durerii cronice de membre superioare (430)
  tablou clinic, 232, 233f
    sindromul dureros regional complex, 430-431
  tratament, 233sindromul dureros temporomandibular, 430
Sindromul de discontinuare, 781
Sindromul de dismotilitate intestinală, 1189
Sindromul de durere a genunchiului anterior,427
Sindromul de durere cronică, 429–431, 429f, 771
  etiologie, 771
  tipuri
  tratament, 771
Sindromul de durere laterală de şold, 425
Sindromul de hiperstrimulare ovariană, 632
Sindromul de insuficienţă multiplă de organ, 219, 219f
Sindromul de intestin iritabil, 1187-1189
  clasificarea în funcţie de aspectul scaunului, 1188c
  diagnostic, 1188
  factori declanşatori, 1188c
  manifestări extraintestinale, 1188c
  tratament, 1188-1189,1188c
Sindromul de intestin iritabil, 771intoleranţa la alimente, 1257
Sindromul de oboseală cronică (CFS), 526, 770-772
  etiologia, 770, 770c
  prognostic, 771
  tablou clinic, 770
  tratament, 770-771
sindromul de obstrucţie sinusoidală hepatică,1035
Sindromul de permeabilitate capilară crescută, 657
Sindromul de persoană rigidă, 105c, 897
Sindromul de realimentare", 205, 1235–1236, 1253
  anamneză, 643
  cauze, 643
  istoric şi examinare, 643
  tratament, 643-644
Sindromul de tunel carpian, 421, 888
Sindromul de unghii galbene, 694
Sindromul dependenţei de alcool,790–791, 791c
  hipoglicemia indusă de alcool, 648
Sindromul DIDMOAD (Wolfram), 642
sindromul DiGeorge complet, 60
Sindromul DiGeorge, 25-26, 647
Sindromul Down, 26c
Sindromul Dubin-Johnson, 1272
Sindromul dublu Y, 26c
Sindromul Dumping, 1176
Sindromul durerii cronice de membre superioare, 430
Sindromul dureros regional complex, 430-431
Sindromul dureros temporomandibular, 430
Sindromul Edwards, 26c
Sindromul Eisenmenger, 1108
Sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi, 607
Sindromul feţetelor articulare, 423+A18+A36
Sindromul fazei de somn întârziat, 775
Sindromul Felty, 443
Sindromul Fitz-Hugh-Curtis, 1222
Sindromul Gaisböck, 356
Sindromul Gilbert 1272
Sindromul Gitelman, 188
Sindromul Goodpasture 66, 992, 1362
Sindromul Gordon, 189
sindromul HELLP,1455
Sindromul hemolitic uremic, 1368–1369, 1368f
Sindromul hemolitic-uremic asociat cu afecţiuni metabolice, 1369
sindromul Henoch–Schonlein,372,1367
sindromul hepato-pulmonar,1298
sindromul hepato-renal,1298,1392
Sindromul hipereozinofilic, 993-994, 993c
Sindromul hiper-IgM, 61
Sindromul Horner, 811, 811c
Sindromul hyper-IgE, 62
Sindromul inflamator de reconstituire imună,677
Sindromul intestinului scurt, 1194
Sindromul învineţirii uşoare, 372
Sindromul Jervell-Lange-Nielsen, 1064
Sindromul Job, 62
Sindromul Kallmann, 596, 626
Sindromul Kearns-Sayre, 27
Sindromul Lambert-Eaton, 104, 105c
Sindromul lapte-alcaline, 202
Sindromul Liddle, 188
Sindromul Li-Fraumeni, 103c
  congenital, 1355
Sindromul locked-in, 832f
  diagnostic diferenţial, 835c
  glomerulopatie membranoasă, 1357
Sindromul Mallory Weiss, 1184
  glomeruloscleroza segmentară focală, 1355
Sindromul Mc Ardle, 894
  nefropatia asociată HIV, 1356-1357
Sindromul McCune-Albright, 650 nefropatia cu leziuni minime, 1354
Sindromul medula lateral, 840
  proteinuria izolată fără hematurie,1359-1360
Sindromul Menkes, 1244
Sindromul metabolic (sindromul X), 1250
  clasificare, 1251c
  hiperlipidemiei, 1353
  in terapia cu antiretrovirale, 1440hipoalbuminemiei, 1353
Sindromul miasteno-miopatic Lambert-Eaton, 895-896
  proteinuriei, 1353
Sindromul nefrotic
  cauze, 1354-1360
  edem, 177-178
  fiziopatologia
  glomerulopatii asociate, 1354
    chirsutism, 630
  leziuni glomerulare, 1353-1354hiperinsulinemie şi rezistenţa la insulină, 630
  paraneoplazic, 105c
  tratament, 1353
Sindromul nefrotic congenital, 1355
Sindromul Nelson, 593, 593c, 602
Sindromul neuroleptic malign, 794-795
Sindromul oriental de hepatolitiaza, 1315
  fertilitate, 632
Sindromul ovarului polichistic, 630, 630f
  hirsutism, 631
  anamneza şi examen obiectiv, 630-631
    tulburări menstruale, 631
  diagnostic diferenţial, 631
  diagnostic, 631
  investigaţii, 631
  prezentare clinică, amenoree, 628
  tratament, 631-632
Sindromul Patau, 26c
Sindromul Paterson-Brown-Kelly, 1169
Sindromul Pearson, 27
Sindromul Pendred, 612
Sindromul Peutz-Jeghers, 1197-1198, 1216c
Sindromul picioarelor neliniştite, 775, 858
Sindromul pielii opărite stafilococice, 537, 669
Sindromul Plummer-Vinson, 1169
Sindromul POEM, 410, 890
Sindromul QT lung, 1064-1065, 1065f
  cauze, 1064f
  congenital, 1064-1065
  dobândit, 1065
  mutaţii genetice, 1064-1065
  tablou clinic, 1065
  tratament, 1065
Sindromul Ramsay Hunt, 815
Sindromul respirator acut post-transfuzional (SRAPI), 361
Sindromul respirator al Orientului Mijlociu (MERS), 504c
Sindromul restaurantului chinezesc, 1257
Sindromul Romano-Ward, 1064
Sindromul SAPHO, 469
Sindromul Schwachman-Diamond, 62
Sindromul sella, 596–597
Sindromul serotoninergic, 781
Sindromul Sézary, 407, 692
Sindromul Sheehan, 596
Sindromul Sicca, 443
Sindromul sinusului carotidian, 1052
Sindromul Sjögren, 463
Sindromul şocului toxic, 537
Sindromul STAT3, 30
Sindromul Stevens-Johnson, 698c, 697–698, 678f
Sindromul Sweet, 678, 679f
Sindromul tegumentar CYLD, 30, 30f
Sindromul Tourette, 789, 863
Sindromul Trousseau, 104
Sindromul tunelului tarsian, 428
Sindromul Turcot, 1216, 1216c
Sindromul Turner, 25, 26c, 628, 632c
Sindromul ulcerului rectal solitar, 1214
Sindromul unul şi jumătate, 812
Sindromul vărsăturilor clinice, 1177
  periferică, 1030
Sindromul von Hippel-Lindau (VHL), 103c, 608, 887, 1407
Sindromul Wallenberg, 840
Sindromul Wernicke-Korsakoff, 1240
Sindromul Wiskott-Aldrich, 61
Sindromul Wolff-Parkinson-White, 1058, 1058f
  manifestări clinice, 1059
  tratament, 1059
Sindromul Wolfram, 642
Sindromul X. Vezi Sindromul metabolic
sindromului Fanconi, 1369
Single proton emission computed tomography, 829
Singurătatea, adulţi vârstnici, 316
Sinovita pigmentară vilonodulară, 469
Sinovită pigmentată vilonodulară, 469
Sinusoide hepatice, 1264–1265
Sinusul carotidian
  masaj, 1038, 1038c
Sinusul carotidian
  sincopa, 857, 1029
Sinuzită, 908, 908f, 909c
Siringomielia / siringobulbia, 879–880, 880f
Sirolimus, stenturi active farmacologic, 1082-1083
Siropul de ipeca, 263
Sistem artificial de inteligenţă sănătăţii, 12
Sistem contracurent, 1344f
Sistem corticospinal (piramidal), 818-819, 819f
  unitate multicelulară de bază, 475f
Sistem de notare Ranson pentru pancreatită, 1328c
  markeri biochimici, 476
Sistem de stadializare Rai şi Binet, 393c
  cortical, 473
Sistem endocannabinoid, 1249
  trabecular (spongios), 473
Sistem endocrin, 586f
  ţesut, 473
Sistem extrinsec, 1013-1014
Sistem imunitar adaptiv, 42f,43, 48-53
Sistem imunitar adaptiv, 42f,43, 48-54
  receptorii antigenului pe T şi B, 48-49
Sistem ososanatomia şi fiziologia, 473-475, 474f
  componente matriceale ale, 473–474
  creştere şi remodelare, 474
  structură, 473–474
Sistem vestibular, 815-816
Sisteme tampon
  amoniu, 197–198, 197f – 198f
  acid titrabil, 197
Sistemele de control motor, 818-821
  arcul reflex spinal, 821-822, 822f, 822c
  cerebel, 820-821
  sistemul corticospinal (piramidal), 818-819, 818f
  sistemul extrapiramidal, 819-820, 820f
Sistemul ABO, 357–358, 357c, 358f
Sistemul biliar, 1265, 1314–1320
Sistemul de aplicare a dovezilor la cazurile clinice, 70
Sistemul de gestionare a refluxului Linx, 1164
Sistemul extrapiramidal, 819-820, 820f
  anatomie, 819
  funcţii şi disfuncţii, 819
Sistemul grupului sanguin Rh, 358
Sistemul imun înnăscut, 43-48
  bazofile, 42f, 45-46,46c
  celule dendritice, 42f, 46-47
  complement, 44f,44c
  eozinofile, 42f, 45
  mastocite, bazofile, 42f,45-46,46b
  monocite şi macrofage, 42f, 46
  neutrofile, 42f, 44-45
  tract respirator, 936
Sistemul imun,41-46
  aptitudini şi noţiuni de bază,41
  transfuzie masivă de sânge,221
Sistemul imun,43
  adaptativă,42f,43
  boli autoimune,64-66
  celule implicate în,42f,43
  celulele,41-43
  inflamaţia acută,57,58f
  inflamaţia cronică,57-58
  înnăscut,43-48
  investigaţii, 59,59c
  migrarea celulelor,53-54,53f
  moleculele HLA,54-57,55f
  moleculele, 41-43
  prezentarea antigenelor, 54-57, 55f, 57f
  rejetul de organ în transplant, 67,67c
  ţesuturi, 41-43
Sistemul imunitar adaptiv, căi respiratorii, 936
Sistemul intrinsec, 1013-1014
Sistemul Knodell, 1275
Sistemul nervos autonom, boala cronică de rinichi în, 1398
Sistemul nervos central,

boli renale cronice în, 1397–1398
Sistemul renină-angiotensină, 1346–1348, 1388f
aparat juxtaglomerular din, 1343, 1344f, 1346
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron, 1347f
Sitaxentan, 1117
Situație-rezumat-evaluare-evaluare-recomandare, 92instrument, 11
Slăbiciunea neuromusculară care complică bolile neurologice critice, 893
SLE. Vezi Lupus eritematos sistemic
SLT. Vezi Trabeculoplastia selectivă Laser
SM primar-progresivă (PPMS), 865
SM recidivantă progresivă, 865
SM recurent remisă (RRMS), 865
SM secundară progresivă, 865
SM vezi scleroză multiplă
SMT. Vezi Stimulare magnetică transcranială
Snow, John, 285, 286c
SNRI. Vezi Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei
SO42-, 156c
Șoc anafilactic, 218
Șoc apexian intens, 1031
șoc apexian,1031
Șoc cardiogen, 218, 1077c
activarea sistemului complement, 217
Șoc electric, 1494–1495
activarea sistemului de coagulare, 218
Șoc obstructiv,218
citokine, 217, 217f
Șoc septic, 154, 218-219 mediatori imuni, 216-217, 216f
Șoc, 214–224
agenți inotropi, 222-224
microrganisme și produsele lor toxice, 216-217,
anafilactic, 218 modificări hemodinamice, 217-218
caracteristicile clinice, 218-220, 218
crăspuns neuroendocrin, 215-216
cardiogen, 218
răspuns simpato-suprarenalian, 215, 215f
cauzele, 10.7
cvariație genetică, 217
etiologia lui, 215-224
fiziopatologia, 215-218
hipovolaemic, 218
răspuns metabolic, 219-220, 219c
repleția volemică, 221-224
septic, 218-219
suportul mecanic, 228
hipernatremie, 186, 186c
terapie vasodilatatoare, 224
tratamentul, 220-224, 220f
Societatea Britanică de Gastroenterologie, (BSG), 1167f
Sodiu (Na^+) intracelular, 172c
Sodiu, 1244cabsorbția, 1344–1345
aport de nutrienți de referință,1244c
la adulții în vârstă, 300c
retenție, 178
surse dietetice, 1244c
tulburări de concentrație, 183
Sofosbuvir, 1283-1284
Soluția de albumină umană(HAS), 222
Soluții de poligelatină, 222
Soluții de rehidratare orală (ORS), 530c, 553–554
Soluții de rehidratare orală, 530c, 553-554
Soluțiile de hidroxietil amidon(HES), 222
Somatostatină, 633c, 1153c, 1324
hemoragie variceală, 1294
Somatostatinom, 1336
Somn
eliberarea hormonului în timpul, 589
modele în bolile depresive, 778
REM, 775
undă lentă, 775
Somnolența diurnă excesivă (SDE), 858
Sonde urinară, pentru infecții asociate asistenței medicale, 507
SONK. Vezi Osteonecroza spontană a genunchiului
SOP. Vezi Sindrom de ovar polichistic
Sorafenib, 113b
carcinom tiroidian, 622
Șosete compresibile, 205
Spălarea bronhoalveolară
fibroză pulmonară, 989
pneumonită de hipersensibilitate, 991
sarcoidoză, 988
Spălătura gastrică, 263
Spălătura în întregime a tractului gastro-intestinal, 263
Spasm hemifacial, 815
Spasticitate, 804
Spectinomicină, 1417
Speranța de viață și calitatea vieții, 286, 286f
Speranța de viață, 286
Spermatocele, 1485f
Spina bifida, 886
occulta, 886
Spirometrie, 941-942, 828f, 942c,
astm, 951
Spironolactonă
hirsutism, 631
pentru insuficiență cardiacă, 1017c
Splenectomie
hematologie, 357, 356f
probleme după, 357
profilaxia infecției, 357, 357c
purpura trombocitopenică imună , 373
Splenomegalie, 356, 1273etiologia, 356
hipersplenism, 356
malarie hiperreactivă, 565
Splină, 356–357
atrofie, 357
funcție, 356–357
în poliartrita reumatoidă, 443
Spondilita anchilozantă, 424,448, 937–938, 1000
etiologie, 448
investigații, 449, 449f
prognostic, 450
tablou clinic, 448-449,448c
tratament, 449–450
Spondiloartrita axială, 448
Spondiloartrită, 447-454, 447c
artrita enteropatică, 451
artrita psoriazică, 450
artrita reactivă, 450, 451f
etiologia, 448
spondilita anchilozantă, 424, 448, 937–938, 997
spondiloartrita axială, 448
Spondilolisteză, 424
Spondiloza lombară, 423
Sporotrichosis, 561
Sprue tropical, 1191-1192
Spută, 936, 943-944
astm, 951
BPOC, 957
bronșiectazii, 936, 982
citologie, 944
colectarea specimenelor, 499
culoare, 943
cultură, 965
plăgi, 993
SRAPI. Vezi Sindromul respirator acut post-transfuzional
SRC. Vezi studii randomizate controlate
SREV. Vezi Situație-rezumat-evaluare-recomandare esofagian, 1171–1172
SRO. Vezi soluții de rehidratare orală
gastric, 1179, 1180c
SSC. Vezi Campania Sepsisul supraviețuitorului leucemie,393c
SSc. Vezi Scleroza sistemică limfom Hodgkin, 400c, 401c
ß-gonadotrofina corionică umană(ß-hCG), 106c, 134c
terapie de substituție, 595c
plămân, 976–978, 979c
SSRI. Vezi Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
Stabilitate alveolară, 934
Stabilizare, 1235
gastroenterită, 542
Stabilizatori de dispoziție, 784
litiu, 784
endocardită infecțioasă, 1104f
Stadializare al bolilor renale cronice, 1392–1394
pneumonie, 1067f
cancer, 107, 981f
Stafilococ epidermid, endocardită infecțioasă, 1104f
Stafilococul aureu metricilino-rezistent (MRSA), 167, 536-537, 669
Staphylococcus aureus, 536c
afecțiuni asociate 512c
diagnostic diferențial, 835c
diaree apoasă, 20.43c
factori de virulență, 536
Stare vegetativă, 832f
infecție invazivă, 536-537
prognostic, 836
Starea afectivă mixtă, 783
Starea de bine
Starea de rău, 143
Starea minimă de conștiență (SMC), 836
diagnostic diferențial, 835c
Statine, 749–750, 1314
pentru angina pectorală, 1087c
pentru boala coronariană, 1081
pentru sindromele coronariene acute, 1087c
în prevenirea accidentului vascular cerebral, 844
Statură
înălțime, 636
mic, 635–636
Statură anormală
înalt, 636
scund, 635-636
Statură înaltă, 636
Status cognitiv, 765, 767c
aritmii cardiace, 1091
Status epilepticus, 856, 26.48
insuficiență cardiacă, 1090
Status premorbid in reabilitare, 315
insuficiență mitrală, 1091
Statusul de performanță ECOG, Grupul Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei, 980c
ruptură miocardică și dilatarea anevrismală, 1090
Statusul hipercoagulant, 1354
tulburări de conducere, 1091
Stavudină, 1436c VSD, 1090–1091, 1090f
Staza, 662
Steatoree, 1331–1332 ECG, 1088, 1053c, 1089f, 1090f
Steatoza acută din sarcină (AFLP), 1455–1456
Steatoza hepatică non-alcoolică, 1287-1288
STEMI, 1088complicații ale, 1090-1091
CABG, 1089
fibrinoliză, 1089, 1090c
PCI, 1088-1089
precoce, 1088-1089
fiziopatologia, 1088
investigații, 1088
măsuri ale stilului de viață, 1091 boala aortică valvulară calcifică, 1097
Scorul de risc TIMI, 1088cfebra reumatică, 1097
tablou clinic ale, 1088
valva aortică bicuspidă,1097, 1097f
terapie medicamentoasă și evaluare, 1091
valvular, 1097, 1097f
tratament, 1088–1091
cateterism cardiac,1098
ECG, 1098
Stenoza aortică, 1097–1100
ecocardiografie, 1098,1099f, 1099c
cauze de
radiografia toracică,1098
RMN / CT, 1099
fiziopatologie,1097–1098
investigații
cateterism cardiac, 1094
ECG, 1093,1093f
simptome și semne , 1098
ecocardiografie, 1093-1094, 1094f, 1094c
tratament, 1099radiografie toracică, 1092
Stenoza artere mari, 837
auscultație, 1092, 1092f
Stenoza arterei renale, pentru boala renovasculară, 1371 facies, 1092
Stenoza canalului spinal, 424
palpare, 1092
Stenoză carotidiană, 844
puls, 1092
Stenoza coloanei vertebrale, 893
venele jugulare, 1092
Stenoza mitrală, 1092-1097, 1092f
fiziopatologie, 1092protezarea mitrală, 1094
investigații, 1092-1094
valvulotomie cu balon prin puncție transseptală, 1094
valvulotomie pe cord deschis, 1094
valvulotomie pe cord închis, 1094
simptome,1092
tratament, 1094-1095
Stenoză pulmonară, 1101-1102, 1102f
Stenoză tricuspidiană, 1100-1101, 1101f
Stenturi
active farmacologic, 1082-1083
endovasculare, 1130
metalice, 1082-1083
stenoză carotidiană, 844
traheobronșice, 980
Stenturi endovasculare, 1130
stenturi farmacologi active , 1082–1083
Stenturi metalice, 1082–1083
Stenturi traheobronșice, 980
Sterilitate indusă de chimioterapie, 112
Steroizi
pentru glomerulonefrita anti-GBM, 1363
purpura, 372
Steroizi anabolizanți, reacții adverse
endocrin, 625
hepatotoxicitate, 1311b
Steroizi sistemicin pentru orbitopatia Graves, 619
Stil de viață
boala coronariană ischemică, 1081
epilepsie, 857
insuficiență cardiacă, 1073
prevenția AVC, 844
sindrom Marfan, 1114
STEMI, 1091
Stilul de viață, osteoporoza, 479
Stimulare magnetică transcranială (SMT), 782
Stimulare profundă a creierului, OCD, 789, 789f
pentru boala Parkinson, 861
tulburările depresive, 782
Stimularea ventriculară permanentă, 1049-1050, 1049f
temporară, 1049, 1049f
transcutanată, 1049
transvenoasă, 1049
Stimulatoare cardiace, implantabile, cardiovertor, defibrilator, 1069-1069, 1069f
Stimulator cardiac temporar, 1049, 1049f
Stoarcere sinusală, 1492
Stomac, 1173–1180
anatomia, 1150–1151
fiziopatologie, 1151f
bariera mucoasă, 1151
celule d, 1151
celule principale, 1151
celule secretoare de mucus, 1151
celulele g, 1151
celulele parietale, 1151antecedente familiale,4
fiziologia, 1151istoricul medicației,4
golire, 1151
minutul de aur,2-3,3c
mucoasa antrală, 1151
structurarea istoricului medical,3,3c-4c
secreția acidă, 1151
stratul mucoas, 1151
Stomatocitoză ereditară, 340
Stop cardiac, defibrilare pentru, 1048, 1048f
STOP. Vezi Sindromul Tahicardic Ortostatic Postural
Strângerea de informații,2-10
Abordarea de bază a examinării clinice, 5f
anamneză/istoric,2-5
Antecedentele medicale și chirurgicale, 3-4, 4c
Examenul obiectiv, 4-5
Istoricul social, 4
O întâlnire între doi experți, 2
Structurarea istoricului medical, 3-4, 3b

Strănut, 936
Strategia „Ablate and pace", 1061
Strategii educaționale, bazate pe dovezi, 80
Stratum corneum, 655
Streptococcus bovis, 1128f
Streptococcus milleri, 1128f
Streptococcus mutans, 1128f
Streptococcus oralis, 1128f
Streptococcus pneumoniae
  meningită, 545
  otita medie și, 904
Streptococcus pyogenes, infecții ale pielii și ale țesuturilor moi, 536c
Streptococcus sanguis, 1104f
Streptococcus viridans, 1104f
Streptogramine, pentru sepsis,162c
Streptozotocin, 1337
Stres
  eliberare de hormoni, 589
  reacție acută la stres, 787–788
Strictură esofagiană benignă, 1169, 1169f
Strictura peptică, 1165
Stricturi ale căilor biliare benigne, 1321–1322
Stricturi ale căilor biliare maligne, 1323f
Stridor, 910–911
Strongyloides stercoralis, 577
  asociat cu HIV, 1448
Strongyloidiasis, 577
Structura suprafeței ADN-ului, modificări, 21
Studii caz-control, în medicina bazată pe dovezi, 75c
Studii controlate randomizate, 252-253, 252c
  de medicină bazată pe dovezi, 72–73, 75c
  limitări ale, 73
Studii de cohortă, medicina bazată pe dovezi, 73, 75c
Studii de conducere nervoasă, 417, 82-830, 830f
Studii de radionuclizi
  de boală renovasculară, 1372
  de obstrucție a tractului urinar, 1377
  Radiosensibilitate, răspuns la radiații, 115
Studii Doppler, în neuroimagistică, 828
Studii observaționale, medicina bazată pe dovezi, 73-74,75cserii de cazuri/ raportări de cazuri, 74
  studii caz-control, 73-74
  studii de cohortă, 73
  studii transversale, 74
Studiile ample de asociere genomică (GWAS), 33, 34f
Studiile intervenționale, A18 practica bazată pe dovezi, 72
Studiul bolilor oculare, (AREDS), 924
Studiul Intervenției Multifactoriale, 746f
Studiul orb, medicină bazată pe dovezi, 72, 75c
STUI. Vezi simptome de tract urinar inferior
Subcutis, 656
Sublimarea, 25.5c
Subnutriție, 1226
Substanță P, 1153b
Substanțe inhalante, 792
Substanțe organice, 101
Subunități ribozomale, 20f
Sucul de gref
  Inhibitor de CYP3A4, 259
  interacțiuni medicamentoase, 260c
Suficient de liber de bias, 75
Suflurile cardiace,1032
  regurgitarea mitrală,1095
  stenoza aortică, 1097-1100
  stenoza pulmonară, 1101-1102
Sufocarea, 1492
sughit,998
Suicid, 784–785
  factori de risc, 785c
Sulfasalazină, 1311c
  pentru artrita reumatoidă, 445, 446c
Sulfat de dehidroepiandrosteron, 631
sulfat de framicetină, 904
sulfatul feros, hepatotoxicitate, 1311b
Sulfonamide, reacții adverse, 256c
  hepatotoxicitate, 1311c
Sulfoniluree, 717–718, 718c
supradozaj, 269
  otrăvire, 270
Sulfură de seleniu, 674
Sulpirid, 795
Sumar de urină, vârstnici, 299c
Sunătoare, 259
SUNCT. Vezi Cefalee neuralgiformă unilaterală de scurtă durată cu hipersecreție conjunctivală și lăcrimare
Sunete abdominale intestinale, 1220
Sunitinib, 133c
Șunt portosistemic, 1295
Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS), 1295
Suplimente de fier, 332
Suplimente pancreatice, 1332
Suport respirator
  invaziv, 227, 228b
  tehnici pentru, 229-230
Suport vital avansat, 1046–1048, 1047f
  defibrilare, 1048, 1048f
Suportul de organ, în bolile critice, 205
Suportul nutrițional, 1253-1257
  la domiciliu, 1256-1257
  nutriția enterală, 205, 1254
  nutriția intravenoasă, 205
  nutriția parenterală, 1255-1256
  pacientul critic, 205
  principii, 1253-1254
  sindromul de realimentare, 205, 1253
Suportul vital
  avansat, 1046-1048, 1047f
  de bază, 1045-1046, 1046c
Suportul vital de bază, 1045-1046, 1045c
Supradozaj cu digitoxină, 263c
supradozaj, 270
Suprapopularea bacteriană, 1192
Suprarenalectomia bilaterală, 602
Suprasolicitarea netransfuzională de fier, 330
Supurațiile de plagă, chirurgie 249
Suramin, 890c
Surfactant proteina A, 936
Sursa punctiformă de contaminare, 506
Surse alimentare, 1229c
Suspiciune de boală genetică, abordarea pacientului, 17
Suxamethonium, 190
SVT. Vezi Tahicardie supraventriculară
Sycosis barbae, 670 extrasistole, 1060f, 1063

T

T max, 254c
  tahicardie, 1060f
Tabelul Snellen, 914f
Tacrolimus, 68
  pentru glomerulopatia membranară, 1357
  în transplantul renal, 1403c
  tahicardie prin reintrare in nodul atrioventricular, 1057–1058
Tadalafil, pentru HAP, 1117
  tahicardia sinusală inadecvată, 1057
Taenia spp.
  T. saginata, 580
  ablația pe cateter, 1067-1068
Taenia spp.
  T. solium, 580-581, 874
  defibrilator cardiac implantabil 1068–1069, 1069f
TAG. Vezi Tulburarea de anxietate generalizată
  medicamente antiaritmice, 1066-1067
Tahiaritmii
  atriale, 1059–1063, 1060f extrasistole, 1066, 1066f
  fibrilație, 1063-1064, 1064f
  nesusținute, 1066, 1066f
  Gallavardin, 1066
  pe cord structural normal, 1066
  paroxistice, 1029
  sindrom QT lung, 1064–1065, 1065f
  supraventriculare, 1057–1063
  sindrom QT scurt, 1066
  Sindromul Brugada, 1064, 1064f
  tratament, 1066-1069,1067\
  csusținute, 1063, 1063b
  ventriculare, 1063–1069
  cord structural normal, 1066
  nesusținută, 1066, 1067f
  susținută, 1063-1069, 1063c
Tahiaritmii ventriculare, 1063-1069
  bătăi ectopice, 1066, 1067f
  fibrilație, 1063-1064, 1064f
  post-STEMI, 1091
  sindromul Brugada, 1064, 1064f
  sindromul QT lung, 1064-1065, 1065f
  sindromul QT scurt, 1066
  tahicardia ventriculară
  reintrare nodală, 1057–1058
  reintrare, 1058–1059
  tratament, 1066-1069, 1067c
Tahiaritmiile atriale, 1059-1063
  extrasistole supraventriculare, 1060f, 1063
  flutter, 1062
  tratamentul, 1067c
  tahicardia, 1060f
Tahicardia atrială, 1063
Tahicardia Gallavardin, 1066
Tahicardie sinusală, 1051
Tahicardie supraventriculară (SVT), 1057-1063
  AV joncțională, 1057–1059, 1058f
  cauze, 1058c
  tablou clinic, 1059
  tahicardie sinusală inadecvată, 1057
  caracter talasemic (purtător), 342
  tratamentul, 1059
  genetică, 342
Tahicardie, 181, 181c
  talasemia dependentă de transfuzii, 343
Tahicardii paroxistice, 1029
  talasemia non-dependentă de transfuzii,342-343
Tahicardiile prin reintrare în nodul atrioventricular (AV), 1057-1059, 1058f
  tablou clinic al, 1059
  tratament, 343-344
  Tratamentul, 1059
  Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular (AVNRT), 1058-1059
  Tahicardia prin reintrare atrioventriculară (AVRT), 1058-1059
Tahipneea, 937, 1028
Talasemia, 321f-343f, 341-344
  alfa-talasemia, 344, 344c, 345f
  beta-talasemia, 341-342, 342c
Talidomidă, 113
  lupus discoid, 681-682
  teratogenicitate, 256c
Tamoxifen, 122
Tamponada cardiacă, 1030, 1126
Tamponada cu balon, 1183, 1294
Tara siclemică, 348
Țări cu venit scăzut și mediu, boli infecțioase, 503
Țările dezvoltate, malnutriția proteică, 1231–1234tablou clinic, 1233, 1233b, 1234f
Țările în curs de dezvoltare, malnutriția proteică, 1231–1234
  infecții și, 1235b
  investigații, 1234–1235
  prevenire, 1236c
  prognostic, 1236
  tablou clinic, 1234, 1234f
  tratament, 1235–1236
Țările tropicale în curs de dezvoltare,
  boală gastro-intestinală, 553–555
  infecții bacteriene, 550–558
  infecții sistemice, 555–558
  piele, țesuturi moi și ochi boală, 550–553
Taxani, 110
TBG. Vezi Globulina de legare a thyroxinei
TCA. Vezi Antidepresantele triciclice
TDP. Vezi Tulburare distrofică premenstruală
Tedizolid, pentru sepsis, 165
Tehnica epidemiologică, pentru evaluări ale nevoilor de sănătate, 286
Tehnici comparative pentru evaluarea stării de sănătate, 286
Tehnici corporativ, pentru evaluarea stării de sănătate, 286
Tehnici de cercetare
  Interferența ARN, 34
  modele animale, 34
  modele de culturi celulare, 33-34
  polimorfisme genetice și studii de legătură, 33
Tehnici de relaxare, 787
  insomnia, 775
Tehnici epigenetice, 33
Teicoplanin, pentru sepsis, 162c,164
Telangiectazia, 653f
  hemoragică ereditară, 371-372
Telbivudină, 533c
  pentru hepatita B, 534
„teleangiectazia hemoragică ereditară, 372"
Telitromicină, pentru sepsis, 165
Telofază, 24
Telogen effluvium, 695
Telopeptidul, 476
Temocilină
  pentru infecția cauzată de organisme multirezistente, 167
  pentru sepsis, 163
Temperatura mediului ambiant
  căldură, 1488–1489
  rece, 1489–1490
  Temperatura, la pacienții acuti, 1220
  Tendinita
  Ahile, 427
  calcifică, 420
  coafei rotatorilor, 419
tendinopatia gluteului mijlociu, 425
Tendoane, 415
Tendonită ahileană, 427
Tendonoză și bursita, calcifică, 420
Tenesme, 1148c
Tenii. Vezi Cestode
Tenofovir, 533c, 1436
  pentru hepatita B, 534, 1281-1282
Tenosinovita de flexori, 420
Tenosinovita de Quervain, 421
Tenosinovita dorsală, 421
Tenosinovită, 420-421
  artrita reumatoidă, 442
  de extensori, 421
  de flexori, 420
  de Quervain's, 421
Tensiunea apei de mică adâncime, 1492
Tensiunea arterială, 1031
  boală critică, 209–210, 210f, 210c
  diabet zaharat, 734c
  la adulții mai în vârstă, 299c
  măsurarea, 1031c
  mecanisme care afectează, 1137f
  și morbiditatea cardiovasculară, 1134f
  tratamentul în spital, 1143–1144
  variabilă, 1137
Tensiunea de oxigen alveolar, 207,207f
Teofilină
  BPOC, 957
  nivel terapeutic, 258c
Teoria acumulării de mutații a îmbătrânirii, 298
Teoria acumulării de mutații, îmbătânirea, 298
Teoria drepturilor, 82c
Teoria pleiotropiei antagonice, și îmbătrânire, 298
Teoria porții de control a durerii, 825
Teoria radicalilor liberi, îmbătrânire, 298
Teorie de unică folosință, îmbătrânire și, 298
Terapeutică, 251-276
terapia chelatoare de fier, 343-344
Terapia citoprotectoare profilactică, 1176
Terapia combinată pentru osteoporoză, 481
Terapia cu celule stem, 36
Terapia cu celule T cu receptori chimerici, 67
Terapia cu emulsie lipidică, 264
Terapia de cuplu, 779

Terapia de înlocuire mitocondrială, 36f
Terapia de substituție hormonală
hipogonadism, 626, 626c
hipopituitarism, 595c
hipotiroidism, 613
menopauza,1468-1469,1468c
osteoporoză,481
riscuri și beneficii, 1468c
Terapia de substituție renală, 1391, 1398-1402
dializa peritoneală, 1400-1402, 1401f
hemodializă, 1391
hemofiltrare, 1391
inițiere din, 1399-1402
Terapia familială, 779
Terapia genică, 34-36
„Fibroza chistică, 34-36, 36f
Hemofilia, 34-36, 35f"
Terapia imunomodulatoare,113
reacții adverse, endocrine,619
Terapia inhalatorie pentru astm, 952 c
Terapia inhalatorie, 952c
Terapia intensivă, 203
Externare din, 206
Terapia intensivă, 203-238
analiza curbei presiunii arteriale, 212-212
debitul cardiac, 212
echilibrul acido-bazic, 214
ecocardiografia, 213, 213f-214f
indicații pentru internare, 204c
injuria acută de rinichi, 234
insuficiența respiratorie, 224-232
limitarea și întreruperea tratamentului, 236
Metoda Doppler esofagia, 212, 213f
moartea cerebrală, 236-237
Modified Early Warning Score, 203-204, 204c
monitorizarea, 209-212, 210c
perfuzia tisulară, 209-212
presiunea arterială pulmonară, 211-212, 212c, 213f
presiunea arterială, 209-210, 210f, 210c
presiunea atrială stângă, 211, 212f
presiunea venoasă centrală, 210–211, 210f–211f, 211c
recunoașterea și diagnosticarea bolilor critice, 203-204, 205f
rezultate, 236–237
sindromul de detresă respiratori acută, 232-233
variația presiunii arteriale, 212-214
Terapia laser
cancer pulmonar, 980
tuberculoplastia selectivă, 921
Terapia leziunilor osoase la pacienții cu cancer de prostată, 129
Terapia motivațională, 791
Terapia ocupațională, boala Parkinson, 861
Terapie cognitivă analitică, 788
Terapie cognitivă comportamentală (CBT)
bulimia nervoasă, 798
depresia, 779
insomnia, 775
tulburări de anxietate, 787
Terapie cu oxigen
administrarea, 225-226, 226f
BPOC, 957-958, 958f, 959c
insuficiența respiratorie, 225-227,959,959f-960f
penru sindromele coronariene acute, 1087c
pentru insuficiența cardiacă acută, 1078c
pneumonia, 965
Terapie de resincronizare cardiacă, 1076
Terapie de substituție cu progesteron, 595c, 1472
terapie de substituție, 626b
Terapie electroconvulsivă (ECT), 782
Terapie imunosupresoare
SLE,459
transplant renal,1402-1403,1403b
Terapie intensivă neurologică, 234-235
Terapie sistemică, 657
Terapie trombolitică, contraindicații, 1090c
Terapie vasodilatatoare, șoc, 224
Terapii biologice
în artrita reumatoidă, 445–447
în boala Crohn, 1205
Terapii comportamentale, 787
Terapii genica în cancer, 113–114
Terapii imune,67-68
Terapii topice, 656
corticosteroizi, 661
efecte adverse, 656
terapiile intensive intermediare,203
externare din,206
Teratogen, 256c
Terbinafină, 563
dermatofitoză, 673-674
Teriflunomidă, 867c
Teriparatid, 481, 481c
Terlipresină, 1294
Termoplastie bronșică, 954
Test anti-glicoproteină β_2-, 459
Test antiglobulină (Coombs), 351f
Test cutanat tuberculinic, 972
Test de solubilitate a siclemiei, 346
Test de suprimare a dexametazonei, 591f, 600
Sindromul Cushing, 600c, 602
Test fibroză hepatică (ELF), 1269
Test la glucagon, 594c
Test la sete, 594c, 642c
Test lupus anticoagulant, 459
Test scurt de stimulare ACTH, 591f, 591c, 594c, 603
testare genetică pentru feocromocitom sau paragangliom, 608
Testare pentru trombofilie, 1011-1012
Testarea de efort cardiopulmonară, 1073
Testarea funcției endocrine, 590–591
nivelurile bazale din sânge, 590-591
boli grave, 611
hormoni de stres, 590
medicamente, 611
investigații radiologice, 591sarcina și contraceptive orale, 611
probe colectate de urină, 590
salivă, 590
teste dde stimulare-suprimare, 590–591, 591f, 591c
Testarea markerilor tumorali serici,de testicul și celula germinativă ovariană, 129
Teste ale funcției tiroidiene, 610-611, 611c
gușă, 621
hipertiroidism, 618
hipotiroidism, 613
interpretare, 611
statura redusă, 636
Teste biochimice de rutină, 385
Teste biochimice, pentru bolile reumatice, 422
Teste cutanate, 945
astm, 951
Teste de detecție a genomului, 1433
Teste de imunodiagnostic,499-500
Teste de provocare bronșică, 945
Teste de respirație, expirație cu oxid nitric, 941c, 951
Teste dipstick, 1348
Teste endocrine dinamice, 584, 584c
Teste funcționale hepatice, 1268
adulții vârstnici, 300c
albumina serică, 1268
aminotransferaze, 1268-1269
bilirubina, 1268
ciroza, 1289
fosfataza alcalină, 1269
gamma-glutamil transpeptidaze, 1269
hepatita A, 1277
proteine totale și globulină, 1269
timpul de protrombină, 1268
Teste funcționale pulmonare, 941-943, 941c
astm, 951
BPOC, 957
curba flux-volum, 933, 934f, 942
fibroza pulmonară idiopatică, 988
gaze sangvine, 943
măsuători peak-flow, 942, 943f
oxid nitric expirat, 943
pneumonita, 991
sarcoidoza, 988
spirometria, 941-942, 942f
transferul de gaze, 943
volume pulmonare. 943, 943f
Teste imunologice,588,588f
Teste patch-uri, 663
benignă, 1483-1484, 1484f
Teste serologice în boala Crohn, 1202
malignă, 1484-1485
Teste tisulare de tip microarray, 105
Teste urinare
abdomen acut, 1220
boală hepatică, 1269
boală reumatică, 415-416
comă, 835
sindrom carcinoid, 1197
Testele de eliberare a interferon gamma, 972
Testele de provocare a alergenilor, 951
Testiculboală, 1483-1484
tumoră, 1484f
Testicul nedescins (criptorhidism), 1484
testl de stimulare ACTH, 600
testl de stimulare ACTH, 601
scurt, 591f, 591b, 603
Testosteron, 624c
terapie substitutivă, 595c
Testosteron, 624c
nivele serice, SOPC, 631
Testul anticardiolipinic, 459
Testul Coombs, 315f
Testul cu roz Bengal, 463
Testul de hemaglutinare specific pentru Treponema pallidum, 362
Testul de inhibiție cu dexametazonă în doză mică timp de 48 de ore, 601
Testul de mers, 941c, 943
Electrocardiografia, 1036, 1036c
Testul de mișcare rapidă a capului, 816f
Testul de provocare bronșică cu histamină,951
Testul de provocare bronșică cu metacolină, 951
Testul de supresie la clonidină, 608
Testul de toleranță la glucoză, 594c
Testul Kleihaues, 354
Testul oral de toleranță la glucoză, 710c
Testul oral de toleranță la glucoză, 710c
acromegalie, 637-638
Testul PABA (acid N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoic), 1325
Testul Paul-Bunnell, 525
Testul Phalen, 421
Testul respirator cu hidrogen, 1192
Testul Rinne, 903, 903f
Testul Schirmer, 463
Testul Schumm, 338
Testul transpirației, 982
Testul Weber, 903, 903f
Țesut limfoid asociat mucoaselor (MALT), 43
Țesutul osos imatur, 473
Tetanie, 647c
Tetanos, 546
Tetraciclice, 781
Tetraciclină, 555, 1175
gastroenterită, 540c
reacții adverse, hepatotoxicitate, 1131c
sepsis, 162c, 165
tifos, 557
Tetralogia Fallot, 1111-1112, 1112f
TEV. Vezi Trombembolism venos.
Thrill palpabil, 1031
Tiabendazol, 576c
Tiagabină, 856c
supradoză, 269c
Tiamazol, 616
Tiamină, delirium tremens, 792c
Tiazolidindione, 718
Tic convulsiv, 815
Ticagrelor, pentru sindroame coronariene acute, 1086, 1087c
Ticarcilină, pentru sepsis, 163
Ticuri, 815, 863
Sindrom Tourette, 789, 863
Tifos endemic, 557
Tifos, 504c, 556
căpușă africană, 556c
diagnostic, 557
endemic (murin), 556, 556c
epidemic, 556
lăstăriș, 557
tratament și prevenție, 557
Tifusul căpușei africane, 556b
Țigări electronice, 963
Tigeciclină
pentru infecții cauzate de organisme multirezistente la medicamente, 167-168
Tigeciclină
pentru sepsis, 165
Tilt-test, 1038, 1038f
Timectomie, 895
Timom, 999, 1368
Timp de protrombină (PT), 371, 1016, 1268
în CID, 378c
în tulburările de coagulare, 375b
pietre ale căilor biliare comune, 1318
Timp de sângerare, 371
în hemofilie, 375c
Timp de Trombină (TT)
Timp parțial de activare a tromboplastinei time, 371
tulburări de coagulare, 375c
Timus, 41
TIN. Vezi Nefrita tubulointerstițială.
Tinea capitis, 673
Tinea corporis, 673
Tinea cruris, 673, 673f
Tinea incognito, 673
Tinea manuum, 673
Tinea pedis, 673
Tinea pedis, 673
Tinea unguium, 673
Tinidazol, 573
pentru sepsis, 166
Tinnitus, 900, 907
Ținte terapeutice pentru controlul factorilor de risc la pacienții diabetice, 735c
Tiopentonă, 856c
Tiotropiu, 957
Tipare moleculare asociate leziunilor (DAMPs), 47, 217
Tiparuri moleculare asociate cu patogen, 47
TIPS. Vezi Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS)
Tireotoxicoză. Vezi Hipertiroidism
malabsorbție, 1194
Tirofiban, 1087b
Tiroglobulină, 106c, 134c
Tiroidectomie, 617
Tiroiditãde Quervain, 615
Hashimoto, 612, 620
postpartum, 612
Riedel, 621
Tiroidita de Quervain, 615
tiroidita Hashimoto, 612, 620
Tiroidită postpartum, 612
Tiroidita Riedel, 621
Tiroliberina (TRH), 609, 610c
determinare, 610
Tirotoxicoză apatică, 616
Tiroxina (T4), 609, 610c
determinare, 616
Tiroxina (T4), 609, 610c
terapie substitutivă, 613
Tirozină, 1228
TMAP. Vezi Tiparuri moleculare asociate cu patogenul
Tobramicină, sepsis, 164
TOC. Vezi Tulburarea obsesiv-compulsivă
Tocilizumab, pentru artrită reumatoidă, 446c, 447
Tofacitinib, 446c, 447
Togavirusuri, 514c
alfavirusuri, 523c
rubeola, 518
Toleranță, restaurare, 68
Tomografia prin emisie de positroni(PET)
cardiovascular, 1044
în boli gastrointestinale, 1159
în boli pulmonare, 941
în boli renale, 1350
în boli reumatologice, 417
în cancer colorectal, 1218auscultație, 938
în cancer gastric, 1179
în cancer pancreatic, 1334
frecătura pleurală, 939
în limfom Hodgkin, 400f
inspecție, 937, 937c
în neurologiepalpare și percuție, 937-938
în tumori esofagiene, 1172raluri, 938

Tomografie computerizată axială (CT), în bolile reumatologice, 417
rezonanţa vocală, 939
Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (CT-PET), în cancerele osoase, 485 wheezing-ul, 937
Topiramat
epilepsie, 856c
supradoză, 269c
Torace
examinare, 937–939
anatomia de suprafaţă, 931f
examinare, 937–940
Torsiune testiculară, 1483-1484
Torticolis, 863
Toxicitatea mitocondrială a terapiei antiretrovirale, 1440
Toxicologie, 251-276
Toxiinfecţia alimentară, 543
Toxina botulinică
în controlul durerii, 826hepatită, 1285
în supresia migrenei, 850HIV, 1444
Toxina dinoflagelatelor plancton, 544c
Toxine
organice, 544c
Toxine
metabolizare renală, 1346
Toxine organice, 544c
Toxocara canis, 504c, 578
Toxocariaza, 504c, 578
Toxocaroza (larva migrans viscerală), 578
Toxoplasma gondii, 504c
pacienţi imunocompromişi, 1442c
Toxoplasmoză, 504c, 570-571
afecţiuni asociate
alveole, 930–931, 931f
diafragm, 931
TP. Vezi timpul de protrombină
inervaţie, 931–932
TR. Vezi tuşeu rectal
pleura, 931
Trabeculoplastia selectivă laser (TSL), 921
trahee, bronhii şi bronşiole, 930, 930f
Tract biliar vascularizaţia şi vasele limfatice pulmonare, 931
Tract biliar
carcinom, 126
tract biliar
palpabilă, 1273toracic, 937–939
Tract urinar, 1341f
boală, 1339-1408nas, 932–936
Tract uveal, 913
Tractul respirator, 929f
anatomie, 930–932
fizice/fiziologice, 934–935factori solubili nespecifici, 935–936
imunitate înnăscută şi adaptativă, 936
secreţii ale tractului respirator, 935
umidificarea, 934
microbiom respirator, 935
umorale şi celulare, 935–936eliminarea particulelor, 935
căi respiratorii, 932–933
expulzarea particulelor, 935
examen obiectiv, 937–939
fiziologie, 932–936
infecţii virale, 519-521, 519
crespiraţie, 932
mecanisme de apărare, 934–936, 935f
relaţii ventilaţie/perfuzie, 933–934, 935f
stabilitate alveolară, 934
Traheeanatomie, 930
ruptură, 997
tumori, 999
Traheită, 947
Traheostomie, 228, 228c-229c, 910-911
complicaţii, 228c
decanulare, 911
indicaţii, 911c
Trahomul, 553, 917, 917c
Tranchilizante, abuz, 793 chirurgie electivă, 359
Transcrierea ADN, 19-20
urgenţe, 359
Transcrierea şi translaţia (ADN la ARN la proteine), 20f imunologice, 360–361aloimunizare, 360
Transcript, 20fboala grefă-contra-gazdă, 361
Transcriptomica, 33imunosupresie, 361
Transfecţie ADN, 33-34, 35fincompatibilitate, 360, 360c
Transfer gazos, 941c, 943legate de proteinele plasmatice, 361
Transformare limfomatoasă, 394reacţie transfuzională hemolitică, 360–361
Transfuzia sangvină, 221
probleme, 378 reacţii nonhemolitice post-transfuzie (febrile), 361
Transfuzie sanguină, 221-222, 357. Vezi şi grupuri sanguine
autolog, 362 sindromul respirator acut post-transfuzional
cererea de sânge, 359
non-imunologice, 361-362transmiterea infecţiilor, 361-362
complicaţii ale, 359, 359c, 360fin anemia falciformă, 347
în boala hemolitică a nounăscutului, 354
în talasemie, 343
probleme ale, 378
probele de compatibilitate majoră, 358
screeningul anticorpilor, 358
selecţia sângelui donatorului, 358–359
stabilirea grupului sanguin, 358-359
evitarea transfuziilor inutile, 362
indicaţii în
masive, 221
prevenirea transfuziilor eronate, 360
testarea compatibilităţii, 358–359
Transfuzie, chirurgie, 245
alogenic, 365convenţional mieloablativ, 365
Translocări reciproce, 26nonmieloablativ, 365
Translocări, 26
reciproc, 26
anemia aplastică, 336-337, 336c-337c
Robertsoniană, 26
autolog, 364-365
Translocaţii robertsoniene, 26
surse de celule stem, 365c
Transmisie sinaptică, 806
Transmiterea autozomal dominantă a cancerului, 37-38
Transmiterea autozomal recesivă a cancerului, 38
Transpiraţie, 1488
Transplant
măduvă osoasă, 344
celule stem hematopoietice, 364-365
sindromul hemolitic-uremic, 1369
ficatul gras non-alcoolic, 1288
ficat, 1291-1292
inimă-plămân, 994-995
pancreas, 721-722
plămân, 994-995
Transplant hepatic, 1291-1292
contraindicaţii, 1292
indicaţii, 1291,1292
ficatul gras non-alcoolic, 1288
insuficienţa cardiacă,1076
prognostic, 1292HTP,1117
rejet, 1292
procedura chirurgicală, 1292
Transplantul allogen de celulestem hematopoetice, 365
Transplantul allogen de celulestem hematopoetice, leucemie limfocitară cronică, 394
mieloablativ convenţional, 365
Transplantul autolog de celule stem hematopoietice, 364-365
non-mieloablativ, 365
Transplantul autolog de celule stem, 364-365
Transplantul cardiac
complicaţii, 1076c
contraindicaţii,1076c
indicaţii pentru
Transplantul cord-pulmon, 994-995
Transplantul de celule stem hematopoietice, 364-365
alogenic, 365
boală recurentă, 1404
boli cardiovasculare, 1404
eşec tehnic, 1403
anemie aplastică, 336–337, 336b–337b
infecţie, 1404
autolog, 364-365necroză tubulară acută, 1403
Provenienţa celulelor stem, 365cnefropatia BK, 1404
Transplantul de insule pancreatice, 721-722
osteoporoză, 1404
Transplantul de măduvă osoasă, 344
reject acut, 1403-1404, 1404f
Transplantul pulmonar, 994-995
terapie imunosupresoare şi, 1404
Transplantul renal, 1402-1404
anatomie, 1402
ftulburări limfoproliferative, 1404
complicaţii ale, 1403-1404
factori care afectează succesul, 1402-1404
imunosupresie pentru, 1402-1403, 1403c
incompatibilitate HLA între donator şi beneficiar, 1402
la pacienţii cu HIV, 1404
rinichi de donator, donaţie înrudită sau fără legătură, 1402
sarcină, 1460
Transpoziţia vaselor mari, 112-113, 1113f
corectată congenital, 1112-1113
Transsexualism, 799
Transudate, 973
Transufzia autologă, 362
Tranzitul baritat
Trăsături complexe, 30-31, 31c
Trastuzumab, 113c
Tratament antimicrobian parenteral la externare, 159-160
Tratament hipolipemiant, 750c
tratament, 1145b
Tratamentul cu insulină, 206
Tratamentul de substituţie nicotinică, 963
Tratamentul hiperlipidemiei, prevenţia AVC, 844
Tratamentul paliativ, pentru tumorile esofagiene, 1172
Trauma sonoră, 609
Traumă, 282, 282c
barotraumă, 228
chirurgie, 245, 245c
cornee, 918-919, 919f
legată de zgomot, 906
perete toracic, 997
Traumatism cranio-cerebral, 877-878
traumatismele craniene
fracturile craniene, 877-878
leziunilor cerebrale, 878
Traumele copilului
consecinţele abuzului în copilărie, 788
şi dependenţa de alcool, 791
tulburările depresive, 776
Travoprost, 921
Trazodona, 781
niveluri de acţiune, 780f
Trematode, 578-580
cu transmitere alimentară, 580
Trematode, 578-581
hidrice, 578-580
Trematodele hepatice, 580
Tremor de repaus, 821
Tremor postural, 821
Tremor, 821
boala Parkinson, 821, 860
esenţial, 862
intenţional, 821
postural, 821
repaus, 821
Tremorul de intenţie, 821
Tremorul Holmes,821
Tremur esenţial, 862
Treponematoze endemice, 552–553
TRH. Vezi Tiroliberina
Triada ocluziei foliculare, 659c
Triada Virchow, 1002
Trialuri clinice randomizate, medicina bazata pe dovezi, 78-79
Triamteren, 179-180
Triazol, 562
Trichinella spiralis, 504c, 578
Trichinoză, 504c, 578
Trichomoniază/Trichomonas vaginalis, 1420
Trichuris trichiura, 577
Tricocefaloza, 577
Tricophyton, 673
Trifluoperazină, 795
Trigliceride, sinteză, 1229
Trihexifenidil, 861
Triiodotironină (T3), 609, 610c
determinare, 616
toxicoză, 616
Trilostan, 602
Trimetoprim
ITU, 1384
sepsis, 162c, 166
Trimetoprim-sulfametoxazol, sepsis, 162c
Tripanosomia sud-americană (boala Chagas), 568
Tripanosomiaza africană, 567,568c
Tripsină, 1330f
Tripsinogen, 1330f
Trisomii
trisomia 13, 26c
trisomia 18, 26c
trisomia 21, 25, 26c
Trombangeită obliterantă, 1132
Trombembolism, 1048
sarcină, 1457, 1457c
Trombocite, 367-368
adeziune, 367-368
agregare, 367
eliberare, 367, 369f
în boala reumatică, 415
la vârstnici, 300c
transfuzia, 373
adulţi, 373
Trombocitemia, esenţială, 374
copii, 373
Trombocitemie esenţială, 374, 395, 1368
investigaţii, 395–396, 396c
tablou clinic, 395
tratament, 396
Trombocitopenia, 372-374
aloimună neonatală, 373
asociată cu HIV, 1431
cauze, 372c
indusă de heparină, 1014-1015
medicamentoasă, 373
purpură imună trombocitopenică, 373
Trombocitopenie indusă de heparină,1014-1015
Trombocitoza secundară, 396
Trombocitoză, 105c
trombofilia dobândită, 1012-1013
trombofilii ereditare,1011-1012
Tromboflebită
migratorie, 105c
superficială, 1132
Tromboflebită migratorie, 105c
Tromboflebită superficială, 1132
Tromboliză
indicaţii pentru AVC, 842-843, 843f, 844c
rol, 1008
Tromboliză, pentru STEMI, 1089
Tromboprofilaxia, 965
Tromboza arterială, 1001–1002
Tromboza de arteră bazilară, 840
Tromboză venoasă corticală, 848
Tromboza venoasă profundă (TVP), 1002
a membrelor superioare, 1006
diagnostic, 1004–1005
imagistică, 1004, 1005f
Tromboză venoasă, 1001-1002
abordare intervenţională, 1008
calendarul efectuării investigaţiilor, 1005
complicaţii, 1010
diagnostic, 1003-1005, 1003c
durata tratamentului, 1008-1010
epidemiologie, 1002
factori de risc, 1002, 1002c
investigaţii iniţiale, 1003
investigaţii, 1011-1012

manifestări clinice, 1002-1003
patogeneză, 1001-1002
prevenție, 1013, 1013c
profilaxie farmacologică, 1013
profilaxie mecanică, 1013
risc de recurență, 1010
sarcină, 1457, 1457c
tratament, 1006-1007
Tromboza, 837
formarea plăcii, 1079, 1080f-1081f
sinus venos dural, 848
mișcările și poziția ochilor, 834
venoasă corticală, 848
pupilele, 833–834, 833f – 834f
Trombozele sinusului venos durural, 848
Tropheryma whipplei, 1194
Tropomiozină, 1024-1025
Troponină, 1024-1025sindroame coronariene acute, 1085, 1085c
TRPM^, 191
Trunchiul cerebral
compresie, 832
demielinizare, 865
infarct, 840, 841c
teste funcționale pentru, 833-834
Trypanosoma spp., T. Brucei gambiense, 567
Trypanosomiază, 567-569Africană, 567
Trypanosomiază, 567-570
Sudamericană (boala Chagas), 568
amplificarea acizilor nucleici, 969
TSH. Vezi Hormonul de stimulare tiroidiană. coloranții, 969
TT. Vezi Timp de trombină cultură, 969
Tub de respirat sub apă, 1491
Tuberculide, 671
Tuberculom, 874
Tuberculosis verrucosa cutis, 671
testele de eliberare a interferon-gamma, 972
Tuberculoză laringiană, 970c
test cutanat tuberculinic, 972
Tuberculoză miliară, 969, 970c
ganglioni limfatici, 969, 970c
Tuberculoză, 555, 967-972, 1195coinfecție HIV, 971-972
gastrointestinal, 1195
diagnostic microbiologic, 969
pulmonară, 968-969, 968f, 970c
sistem nervos central, 970c
tract urinar, 1385, 1385f
epidemiologie, 967-968
tuberculoză miliară, 969, 970c
expunere, 968f
infecție cu M. bovis, 971
latentă, 968, 971c, 972
latentă, 968, 971c, 973
manifestări clinice, 968-969, 970c
efecte nedorite ale tratamentului medicamentos, 971
rezistență medicamentoasă, 971, 971c
terapia sub directă observare (DOT), 969, 971c
patogeneză, 968
prevalență și risc, 968c
primară, 968
reactivare, 968, 968ccelule intercalate, 176, 197
sarcină, 1457
celule principale, 176, 197
tratament, 969-972, 971c
transport sodiu, 176
absorbția de potasiu în, 1345
absorbția de sodiu în, 1344-1345
vaccinare BCG, 972
Tubul proximal, 175b
Tubuli renali, 1343
ansa lui Henle, 175c
boli asociate, 175c
distal, 175c, 191
ducte colectoare
proximal, 175c
transport sodiu, 175c
Tuburi de trahesotomie, 911f
Tularemia, 549-550
Tulburare bipolară, 776, 782-784
Tulburare de durere somatoformă, 771
Tulburare de mișcare a picioarelor, periodică 775
factori genetici, 789
Tulburare de personalitate multiplă, 773 modelul biologic, 789
Tulburare de somatizare, 772–773
modelul cognitiv-comportamental, 789
Tulburare disforica premenstruală, 772
Tulburarea afectivă sezonieră, 777
Tulburarea cognitivă ușoară, 881
farmacologic, 789
Tulburarea de anxietate generalizată (TAG), 785-790
psihosocial, 789
Tablou clinic, 785-786
psihochirurgie, 789
Tulburarea de comportament alimentar compulsivă, 798
stimularea cerebrală profundă, 789
Tulburarea de panică, 786
Tulburarea obsesiv-compulsivă, 789
etiologie, 789
modificări biochimice, 778
factori genetici, 777-778
factori sociali, 778
prognostic, 790
model integrat, 778
tablou clinic, 789
somn, 778
tratament, 789
traumele din copilărie și personalitatea, 778
Tulburări afective puerperale, 777
Tulburări afective unipolare, 776
etiologie, 777-778
Tulburări ale identității de gen, 799
Tulburări ale metabolismului calciului, 644–647, 894
hipercalcemie. Vezi Hipercalcemia
hipocalcemie, 646
Tulburări ale metabolismului carbohidraților, 755
galactozemie, 760c
intoleranță ereditară la fructoză, 760c
transportorul de glucoză 1, 760c
otita externa, 903–904
tulburări de stocare a glicogenului, 755, 759c – 760c
otita medie, 904
tulburări în oxidarea acizilor grași, 755, 761c
referată, 904-905
Tulburări ale motilității esofagiene, 1166-1168
acalazia, 1166
scleroza sistemică, 1168
spasmul esofagian difuz, 1168-1169
Tulburări ale sistemului nervos în boala cronică de rinichi, 1397-1398
Tulburări ale urechii, 901–905
abordarea clinică a pacientului cu, 903
boala Ménière, 906
neurom acustic, 906
otalgia, 903–905
traumatism de zgomot, 906
Tulburări anorectale, 1213–1214
abces anorectal, 1214
fistula anală, 1214, 1214f
fisuri anale, 1213–1214
hemoroizi, 1213
intususcepție, 1214
prolaps rectal, 1214
prurit anal, 1213
sindromul ulcerului rectal solitar,1214
ulcere rectale, 1214
Tulburări cerebrale difuze, 829
Tulburări comportamentale, 765
cauzele fizice ale, 769b
cauzele, 767b
tratamentul, 765, 768b
Tulburări cromozomiale sexuale, 632
Tulburări de ajustare, 787–788
Tulburări de alimentație, 797–798
anorexia nervoasă, 797
atipice, 798
bulimia nervoasă, 798
obezitate, 797–798
Tulburări de alimentație, pcienții diabetici, 736
Tulburări de anxietate, 785–790
anxietate mixtă și depresivă, 786
cauze fizice, 769c
consecințe adulte ale abuzului în copilărie, 788
diagnostic diferențial, 785c
durere patologică, 788
durerea normală, 788
fobii, 786, 786cboli hepatice, 377
posttraumatic
coagularea intravasculară diseminată, 377, 377c-378c, 378f
reacție acută la stres,787–788
deficit de vitamina K, 375c, 377-378
sindrom de hiperventilație,786c
fibrinoliza excesivă, 377-378
tratament, 787inhibitori ai coagulării, 378
tulburare de anxietate generalizată,785–790, 786c
transfuziile masive, 378
tulburare de panică, 786
boala von Willebrand, 375f, 375c, 376
tulburare de stres,788
hemofilia A, 375-376
tulburare obsesiv-compulsivă, 789hemofilia B (boala Christmas), 376
tulburări de ajustare,787–788
Tulburări de coagulare (coagulopatii), 371
dobândite, 377–378
ereditare, 375–376
teste de coagulare, 371
Tulburări de diferențiere sexuală, 632, 632c
Tulburări de limbaj, boala Alzheimer, 882
Tulburări de memorie, 808, 808f
boala Alzheimer, 882
Tulburări de memorie, cauze somatice 769c
Tulburări de mers, 804, 804c
ataxia cerebeloasă, 804, 820
boala Parkinson, 804
deficitul motor al membrelor inferioare, 804
mers cu bază largă de susținere, 804
criptorhidie, 626
mers legănat, 804
disfuncție erectilă, 627
mers stepat, 804
ginecomastie, 627
mers talonat, 804
hipogonadism, 625, 625b – 626b
spasticitate și hemipareză, 804
îmbătrânire, 627
Tulburări de mers, în Boala Parkinson, 860
pierderea libidoului, 627
Tulburări de personalitate
În boala Alzheimer, 882
subfertilitate, 626
Tulburări de personalitate
tulburări depresive și, 778
amenoree. Vezi Amenoreea
Tulburări de personalitate
tulburări, 799-800, 799c
hipogonadism, 627
Tulburări de pigmentare, 693-694
hirsutism, 629–630
Tulburări de reproducere, 624, 625c
bărbați, 625–627insuficiență ovariană prematură, 628
SOP, 628, 630
femei, 627–632
funcția gonadică, investigarea, 624–625, 625c
tulburări de diferențiere sexuală, 632, 632c
distimie, 777
Tulburări de sensibilitate speciale , 899–926
tulburări afective puerperale, 777
Tulburări de somn, 858
apnee obstructivă în somn, 960–961, 964f
tulburari afective sezoniere, 777
halucinații hipnagogice / hipnopompice, 858
narcolepsie și cataplexie, 858
parasomnii, 858
sindromul picioarelor neliniștite, 858
somn excesiv în timpul zilei, 858
Tulburări depresive, 776-782
diagnostic diferențial de, 777, 777c
epidemiologia lui, 776–777
exerciții și auto-ajutorare, 779
antidepresive, 779
întrebări de screening pentru, 776c
comportament cognitiv
investigații ale, 777
terapie, 779
prognosticul de, 782
terapia de cuplu, 779
psihoterapie interpersonală, 779
terapie electroconvulsiva, 782
tablou clinic ale, 776, 776c
terapie de familie, 779
tratamente fizice, 779–782
tratamente psihologice, 779
tratamente sociale, 782
afecțiuni medicale, 799c
tratamentul, 778-782, 779c
disfuncție erectilă, 627
utilizarea medicamentelor în tratamentul, 779
Tulburări neurologice ale micțiunii, 827
Tulburări sexuale, 798-799
clasificarea, 798c
deviație sexuală, 798
disfuncție sexuală, 798-799
primar. Vezi boala Addison
secundar, 604
tulburări ale rolului de gen, 799
Tulburări somatoforme, 772–773hipocondrie, 773
feocromocitom și paragangliom, 1460
tratamentul, 773
Sindromul Conn și hiperaldosteronismul, 1460
tulburare de somatizare, 772–773
Tulburări suprarenale
hiperaldosteronism, 606
hiperplazie suprarenală congenitală, 604, 632c
hipoadrenalism
hipoadrenalism
sarcină, 1460
Tulburările de conducere, 1053-1057, 1319
bloc atroventricular, 1053-1055
Blocul de ramură, 1055-1056
etiologie, 1057
Manifestări clinice, 1056
Tulburările de dispoziție, 776-784
hipomania, 782-784
mania, 782-784
tulburarea afectivă bipolară, 776, 782-784
tulburări afective unipolare, 776
tulburări depresive, 776-782
Tulburările de motilitate, 859-864
hiperkinetice, 862-864
sindroame parkinsoniene, 859-861
Tulburările depresive postnatale non-psihotice, 777
Tulburările legate de sex, 28f, 29
tulburări dominante legate de X, 29
tulburări recesive legate de X, 29
Tulburările metabolismului lipidic, 743-762
abetalipoproteinemia, 751
boala renală cronică, 1397
epidemiologie, 746, 746f
Fiziologie, 743
hiperlipidemie, 746-751
biopsie, 876
hipobetalipoproteinemie, 747c, 751
imagistică, 876
hipolipidemie, 751
puncție lombară, 876
Tulburările minerale osoase asociate bolii renae cronice, 1394, 1395f
Tumoră virilizantă, 632c
Tumora Wilms, 103b. Vezi și Nefroblastomul
Tumori ale punții cerebrale, 814
Tumori carcinoide, 1197
convulsii, 855, 876

Tumori cardiace, 1117–1118
mixoame atriale, 1117–1118, 1118f
creşterea presiunii intracraniene, 875–876
Tumori cerebrale, 132, 874, 874c
glioame, 874, 874f
efecte directe, 875
investigaţii, 876
meningioame, 875, 875f, 878f
neurofibroame, 875
primare, 132–133
supravieţuire, 118b
tratamentul, 876
tuberculom, 874
Tumori cutanate benigne, 688-689
Tumori cutanate, 688-693maligne, 690-693
Tumori de tract urinar superior, 127
Tumori esofagiene, 1170-1172
tumori esofagiene, 1171,tumorile esofagiene, 1171, 1171f
Tumori hepatice, 1308-1310
benigne, 1310
colangiocarcinom, 126, 1310,1322-1323,1322f
primare, 1308-1310
secundare, 976, 1308
Tumori hipofizare, 592, 593c
diagnostic diferenţial, 595, 595f
carcinoid bronşic, 982
hipofizita, 595
cilindromul, condromul şi lipomul, 982
investigaţii, 593, 593f
hamartom pulmonar, 982
tratament, 594-595, 594b
tumori traheale, 982
terapie medicalp, 594
cancer pulmonar, 975
Tumori neuroendocrine pancreatice, 1336
Tumori osoase, 976
Tumori renale
nefroblastom (tumora Wilms), 1407
tumori uroteliale, 1407
tromboza venei renale, 1372
Tumori respiratorii, 975-982
benigne, 982
maligne, 975-982
Tumori suprarenale
adenom (sindromul Conn), 607, 1460
Sindromul Cushing, 602
incidentalomul, 606
clasificarea, 1214
paragangliomul, 608
feocromocitomul, 608
Tumori testiculare ale celulelor germinative, 1484
Tumori uroteliale, 1407
Tumorile carcinoide bronşice, 982
Tumorile colonului, 1214–1220
adenoame sesile serate, 1215
adenoame sporadice, 1214-1215, 1217f
carcinomul colorectal, 1217
polipii colonici şi sindromul polipozic, 1214
polipii, 1214, 1215f, 1216c
sindroamele polipozice ereditare, 1215-1217
transformările maligne, 1216c
diabet zaharat, 713
Tumorile cu celule germinale testiculare şi ovariene, 128, 129c
tumori gastrice, 1178
Tumorile gastrointestinale stromale (GISTs), 124, 1172, 1180
Tumorile Pancoast, 976
Tuse, 936, 948
cauzele, 948b
cancer pulmonar, 975
îngrijiri paliative, 144
pneumonie, 964
Tuşeul rectal (TR), 1478f
Tutun
afecţiuni asociate, cancer, 100
fumat
TVP. Vezi Tromboza venoasă profundă

U

Ulcer duodenal, 1173, 1174f
Ulcer gastric, 1174, 1174f
Ulcer peptic cronic, 1184
Ulcer recurent, 1176
Ulcer tropical, 552
Ulceraţii de stres a stomacului, 262
ulceraţii genitale, 1414c
Ulcere aftoase minore, 1161
Ulcere aftoase, 1161
Ulcere arteriale, 683
Ulcere de gambă,682-683, 683f, 683c
Ulcere de presiune, 684, 684c
tratament, 683,684c
prevenţie, 684c
Ulcere venoase, 682-683, 683f
Ulcere, 653f
de stres, 262
micobacterial (Buruli), 552
şancroid, 1425
Ulcerele de decubit, 683–684
Ulcerele neuropate, 683
Ulcerul Buruli, 552. Vezi şi Ulcerul micobacterian
Ulipristal acetat, 1472
Ultrasonografia intravasculară (coronariană), 1041
umărul îngheţat, 420
Unda de Doppler continuu, 1040
Unghii, 656
efectul chimioterapiei, 111, 111f
psoriazis, 665, 665f
Unghiul cerebelopontin, 814
tumori, 814
Unguente, 656
Unităţi de Stroke, 843–844
Unithiol, (DMPS)
intoxicaţie cu arsen, 272
Unithiol, (DMPS)
intoxicaţie cu mercur, 274
Ureaplasma urealyticum, 1417
Ureche
anatomia şi fiziologia, 901, 902f
auz, 902
examinarea, 903
externă, 901
inervaţie senzorială a, 904f
internă, 902
mijlocie, 901–902
simptome, 900
Urechi, nas, gât (ORL)
abordarea clinică a pacientului, 900, 900c, 901f
Ureea, plasmatică/serică, 134c
boala Addison, 603
LES (Lupus Eritematos Sistemic), 459
Uremia
necroza tubulară acută, 1380, 1389-1390, 1390f
nefropatie, 890
Ureterografia retrogradă, 1378
Ureterografie
anterogradă, 1377
retrogradă, 1378
Uretrita non-gonococică, 1417recurentă/persistentă, 1417-1418
Uretrită, non-gonococică, 1417
Uretrografie, 1378
Uretroscopie, 1378
Uricarii fotosenzitive, 685c
Urină/Urinar
alcalinizare, 264
calciu, 476, 645
catecolamine, 608
densitate specifică, 1348
flux, 1381
microalbuminurie, 1349
microscopie, 1348-1349
osmolalitate, 1348, 1381
pH, 1348, 1381
potasiu, 607
prelevate biologice, 501c
teste hormonale, 590
volum, 1348-1349
Uroepiteliu, 1381
Urografia excretorie, 1377
Urografie, excreţie, 1377, 1378f
Urticaria cronică spontană, 668
Urticaria inductibilă cronică, 668
Urticaria papulară, 676
Urticaria pigmentară (mastocitoză cutantată), 693-694
Urticaria vasculitică, 669
Urticaria, 668
Urticarie, 668-669
alergie alimentară, 1257
clasificare, 668f
etiologie şi manifestări clinice, 668, 668f
papulară, 676
post-transfuzie, 361
tratament, 668-669
Utilizarea de reactualizări şi computere, în medicina bazată pe dovezi, 80
Utilizatorii de droguri intravenoase, 563
UVA, 692c
UVB, 692c
UVC, 692c
Uveita anterioară, 921–922, 922f
Uveită, 921-923
anterioară, 921-922, 922f
diagnostic diferenţial, 921c
intermediar7, 921-922
posterioară, 921-922
sindrom de nefrită tubulointerstiţială cu uveită, 1386
spondilită anchilozantă, 448

V

Vaccinarea BCG, 972
Vaccinuri/vaccinare, 281, 292
BPOC, 958
H. influenzae, 947
hepatită A, 1277, 1413-1415
hepatită B, 1280-1281, 1413-1415
HIV/SIDA, 1443c
HPV, 1421
HTP, 1117
insuficienţă cardiacă, 1073
rabie, 528-529
rotavirus, 529-530
tuberculoză (BCG), 972
Vaginoza bacteriană, 1419, 1419f
Vaginoză, bacteriană, 1419, 1419f
Valaciclovir, 533c, 534
herpes simplex, 671
Valerat de diflucortolon, 661c
Valeratul de betametazonă, 661c
Valganciclovir, 533c
validitatea externă, în practica bazată pe dovezi, 75c
Validitatea internă, medicina bazată pe dovezi, 75c
Valoare p
evaluare critică şi, 76, 78c
risc relativ de, 77b
Valproat de sodiu, 1311c
reacţii adverse, 1312
Valproat, 856c
status epilepticus, 856c
Valsartan, insuficienţa cardiacă, 1074c
Valvă aortică
bicuspidă, 1097, 1097f
înlocuire, 1099
Valvă aortică bicuspidă, 1097,1097f
regurgitare, 1099
Valva mitrală
prolaps de valvă mitrală, 1097
stenoză, 1097-1100
protezare mitrală, 1094-1097prolaps, 1097
Valve cardiace protetice, 1102–1103, 1102f
complicaţii ale, 1103regurgitare, 1095
întreruperea terapiei anticoagulante, 1103
stenoză, 1092-1097
leak para-protetic, 1103
regurgitare, 1102
mecanic vs. tisular, 1102-1103
stenoză, 1101-1102, 1102f
sarcină, 1103, 1456
regurgitare, 1101
Valvulopatii, 1076, 1091-1097IRM, 1043
stenoză, 1100-1101, 1101f
proteze valvulare, 1102-1103, 1102f
valva aortică, 1097-1100
valva mitrală, 1091-1097
valva pulmonară
valva tricuspidă, 1100-1101
Vancomicină
endocardită infecţioasă, 1106c
gastroenterită, 540c
infecţii cauzate de organisme multirezistente, 167
nivel terapeutic, 258c
sepsis, 162c, 164
Vandetanib, 113c
Vareniclină, 963
Variabilitatea frecvenţei cardiace, 1038
Varianta celulară FSGS, 1355
Varianta perihilar FSGS, 1355
Variaţii ale numărului de copii (CNV), 33
Varicela cu Rickettsia, 556c
Varicela, 515, 515c, 516f
Varicela, 517 Funcţia sexuală, 626-627
Varicocel, 1484, 1484f
Ginecomastia, 626-627
Variola maimuţelor, 504c, 517
Incontinenţa urinară, 1408
Variolă, 517
Infecţiile de tract urinar, 1407-1408
Vărsăturiabdomen acut, 1220
îngrijire paliativă, 142-143
opioizi puternici, 141
Vârstnici
abuzul şi asigurarea siguranţei, 313-314, 314c
Accidentul vascular cerebral la, 844
Arterita cu celula gigante la, 464, 852
Bărbaţi, 626
Boala renala cronică la,
Căderile, 306-309
cerinţe nutriţionale, 1246, 1247f
condocalcinoză, 645
Delirul, 310-312
Diabetul zaharat, 738
Dializa pentru, 1402
Efectuarea anamnezei, 299
Externarea planificata, 316
Guta la, 452
Hipertiroidismul, 613
Hipotensiunea posturală, 310-311
Hipotiroidismul, 611
Incontinenţa urinară. 312-313
Infecţiile de tract urinar, 312, 313
Investigaţiile la, 299
leucemia mieloidă acută, 390-391
osteoporoză, 478, 480f
Polipragmazia, 305-306
Prescrierea la, 257
Presiunea asupra persoanei care asigură îngrijirea, 315
Prezbiacuzia, 906
probleme frecvente, 305-316
arterită cu celule gigante, 464
Reabilitarea. 315
polimialgie reumatică, 464, 465c
reacţii adverse medicamentoase, 257c
Arterita Takayasu, 466
Singurătatea, 316
Boala Kawasaki, 466
utilizarea antidepresivului în, 782
poliarterită nodoză, 466
Vasculită asociată ANCA, 466
tratament, 466
Vasculita de vase mici asociată cu ANCA, 466
Vasculită de vase mici ANCA-pozitivă, 1363, 1363f – 1364f
Vasculita de vase mici, 991–992
ANCA-pozitiv, 1363, 1363f
Vasculită inflamatorie sistemică, 464–467, 464c, 465f
condiţii asociate, 464c
de vase mari, 464-465, 465f
de vase medii, 464–466, 465f
de vase mici, 464, 465f, 466
Vasculita leucocitoclastică, 682
Vasculita leucoclastică cutanată, 466
Vasculita primară a sistemului nervos central, 466
Vasculită, 682
ANCA pozitivă, 1363, 1363f
artrită reumatoidă, 443
asociată ANCA, 466
urticarie vasculitică, 669
diabet insipid, 642
vase mici, 991-992
familial izolat, 642
Vase de sânge
afecţiuni ale, 682-685
ale endoteliului vascular, 1027–1028
controlul vasomotor al, 1027–1028
efect vasodilatator tip washout, 1027
Răspuns miogen Bayliss, 1027
Vasodilatatoare
angină, 1083c
insuficienţă cardiacă, 1074c, 1075, 1078c
sindroame coronariene acute, 1087c
Vasopresină, 173-174, 226, 641c
deficienţă
eliberare, factori influenţatori, 641c
insuficienţă cardiacă, 1071
răspuns la osmolalitatea crescută, 641f
VCAM, 1027c
vCJD. Vezi Boala Creutzfeldt-Jakob variantă
Vd, 254c
Vectorii cardiaci, 1036f
VEGF. Vezi Factor de creştere al endoteliului vascular

Vemurafenib, 113c
Vena portă, 1264
Vene jugulare în stenoza mitrală, 1092
Vene varicoase, 1132
Venesecție, 1301
Venlafaxin, 781
  niveluri de acțiune, 780f
  tulburări anxioase, 787insuficiența respiratorie acută, 227
  Venoconstricția periferică, 181 insuficiența ventilatorie acută, 227
Venoconstricție, periferică, 181
Ventilația cu presiune pozitivă, 229
Ventilația cu volum controlat, 229
ventilația intermitentă cu presiune pozitivă, 227
ventilația mecanică invazivă, 227
  complicații, 228-229
    criterii, 231
  control de presiune, 229
    extubarea și decanularea traheostomei, 231-232
  controlată, 227
    miopatiile bolilor critice, 231
  indicații pentru, 227
    polineuropatia bolilor critice, 231
    tehnici, 231
  oscilare de înaltă frecvență, 230
  presiune pozitivă end-expiratorie, 229
  protectoare pulmonară, 230
  schimb de gaze extracorporeal, 230
  sedare, analgezie și relaxare musculară, 227-228
  sevraj, 231-232
  ventilația intermitent obligatorie, 230
  ventilația intermitentă cu presiune pozitivă , 227
Ventilația non-invazivă, 227, 230-231, 231c
Ventilația obligatorie intermitentă, 230
Ventilația protectivă pulmonară, 230
Ventilație
  hiperventilație, 937, 1028
  non-invazivă, 227, 230-231, 231c
  protectivă pulmonară, 230
  schimburile gazoase extracorporeale, 230
  sindrom de hiperventilație, 786c
Ventilație mecanică controlată, 227, 229
Ventilație non-invazivă (VNI) la domiciliu, 963
Ventriculul stâng
  anevrism, 1090f
  creșterea în dimensiuni, 1033
  hipertrofia, 1096f
  insuficiența, 1099
  noncompactarea, 1123
  central, 816, 907
  obstrucție în tractul de ejecție al, 1097
  fperiferic, 816
Ventriculul drept, dilatare, 1033
Verapamil
  hepatotoxicitate, 1311c
  interacțiuni medicamentoase, 260c
  pentru angină, 1083c
  pentru aritmii cardiace, 1061
Vertijul pozițional paroxistic benign, 816, 906
  diagnosticul, 906, 906f
Vertijul, 805, 816, 858, 900, 906-907
  paroxistic pozițional benign, 816, 906, 906f
  boala Ménière, 816, 906
  cauze, 815c, 816
  investigații, 816-817
  migrena, 850
  neuronita vestibulară, 817
  testul de mișcare rapidă a capului, 816
Veruci plane, 672
Veruci plantare, 672
Veruci, 672, 672f
  plane, 672
Veruci, 672, 672f
  plantare, 672
Vezi Osteoprotegerina
Vezi Tratament parenteral antimicrobian la externare
Vezica urinară
  anatomie, 827
  funcții ale, 827
  inervație în, 827c
  neuropatie, 732
Vezică urinară hiperactiva, la vârstnici, 313
Vezicule, 350f
Vezicule, 653f
Vezicule, otrăvire, 262
Vibrio cholerae, 553
  gastroenterită, 542
  diaree apoasă, 540c
Vibrio parahaemolyticus
  dizenterie, 540c
  gastroenterită, 542
Vibrio vulnificans, infecțiile pielii și țesuturilor moi, 536c
Vilină, 134c
Vincristina, 891c
Vindecarea plăgilor, 243, 243f
VIP. Vezi Polipeptid intestinal vasoactiv
VIPom, 1336
Virilizare
  definiție, 622c
  asociat hepatitei, 1284–1285
  SOP, 630-631
    cancer, 530-531
Virus JC, 527c, 529
  caracteristicile clinice ale, 524
Virus Marburg, 532-533
  diagnostic de, 524
Virus respirator sincițial (VRS), 521
  asociat cu HIV, 1442cHIV, 1446
Virus respirator sincițial (VRS), 522
  pacienți imunocompromiși, 1442cimunodeficiență, 61
Virusul Chikungunya, 524
  tratamentul, 524
virusul coriomeningitic limfocitic, 527c, 528
Virusul Coxackie B, 526, 527c
Virusul Ebola, 532-533
Virusul Epstein-Barr (EBV), 515c, 524afecțiuni asociate
Virusul Hendra,527c,528
Virusul herpes simplex (HSV), 513-515, 515f, 515c, 527c, 671, 671f
  asociat infecției HIV,1446
  conjunctivita,917-918,918f
  diagnostic și tratament,515
  encefalita,515c
  hepatita,1285
  HSV-1, 514,515f,515c
  HSV-2,514-515,515b
  keratita,919
  secreție uretrală,1416
  tratament,662-671
Virusul imunodeficienței umane(HIV)
  afectarea cutanată, 676-677
  nefropatia asociată, 1356
  transplantul renal, 1404-1405
Virusul Influenza,520c
  A,520
  A(H1N1),521
  A/H5N1,520-521
  asociat infecției HIV,1448
  B,520
  C,520
  Drift-ul antigenic,520
  H7N9,521
Virusul Nipah, 527c, 528
Virusul papilloma uman, 672, 672f, 1420, 1420f
  asociat infecției HIV, 1447
  cancerul cervical, 101, 530
  diagnostic, 1420
  prevenție și vaccinare, 1421
  tablou clinic, 1420-1421, 1420f
  tratament, 1420
    copii malnutriți, 1236-1238
Virusul vaccinia, 517
  prevenție, 1238
Virusul varicelo-zosterian, 515c, 527c, 671
  asociat HIV, 1446
    tratament, 1238
  herpes zoster, 515, 515c, 516f, 671-672, 672f, 872
  varicela, 515, 515c, 516f
Virusul Zika, 524
Virusuri ADN, 513c
Virusuri ARN, 513
  beriberi, 1240
Virusuri, 491, 504c
  ADN, 513c
    dependența de alcool sau boli acute, 1240
Virusuri, 491, 504c
  ARN, 513
    diagnostic, 1240
Vitamina A, 1236-1238, 1237c
  carență, 1237-1238, 1237c, 1238f
    neuropatia, 891
    tratament, 1240
  efecte adverse, 1238
  efecte adverse, hepatotoxicitate, 1311c
  funcție, 1236-1237
    diagnostic diferențial, 335
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
    leziuni ale măduvei spinării, 879
Vitamina B1 (tiamina), 1237c, 1239-1240
  carența, 1237b, 1240
    tratament, 336
    vezi Anemia Pernicioasă (PA)
  funcția, 1239-1240
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina B_{12} (cobalamina), 334, 1237c
  absorbție și transport, 334
  carența, 334, 334c, 1237c
    tratament, 480c
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina B_2 (riboflavin), 1237c, 1240
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina B_6 (piridoxina), 1237c, 1241
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina B_6 (piridoxina), 1237c, 1242
  carența, 891, 1237c
Vitamina C (acid ascorbic), 1237c, 1242
  carența, 1242, 1242c
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina D, 1237c, 1238
  boala Paget, 483
  carența, 476, 646, 1237c
  insuficiență, 476
  metabolism, 474-475, 476f, 894, 1347-1348
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
  osteoporoză, 479
  scleroză multiplă, 867
  vârstnici, 300c
Vitamina E, 1237c, 1239
  carența, 1237c, 1239
  funcția, 1239
  necesar zilnic, 1237c, 1254f
Vitamina K, 1237c, 1238-1239
  antagoniști, 1239
  carența, 375c, 377-378, 1237c, 1239
  funcția, 1239
Vitamine, 1236, 1237c
  aportul de nutrienți de referință (RNI), 1237c
  carențe, 1237c
  hidrosolubile, 1237c, 1239-1242
  liposolubile, 1236-1239, 1237c
  necesar zilnic, 1237c, 1254, 1254f
  surse alimentare, 1237c
Viteza de mers, în evaluarea fenotipului fragil, 302c
Viteza de sedimentare a eritrocitelor, (ESR), 320c, 325
  în boala Crohn, 1202
  în boala reumatică, 415, 422, 443
  în colita ulcerativă, 1206
  la adulții mai în vârstă, 300c
Vitiligo, 693, 693f
Vizibilitate, chirurgie, 248
Vizită de acces, în CGA, 303c
Vizită la domiciliu, în CGE, 303c
VLDL. Vezi Lipoproteine cu densitate foarte joasă
Volum bătaie, 208–209
  contractilitate miocardică, 209
  postsarcină, 209, 209f, 1070
  presarcină, 208-209, 209f, 1070
Volum curent, 227
Volum expirator maxim (FEV), 225, 941f, 942f
Volume pulmonare, 941c, 943, 943f
Volumul circulator eficient, 172–173
Volumul de distribuție, 1381
Volumul efectiv al sângelui arterial, 172–173
Volumul rezidual (RV), 932
Volutrauma, 228
Vorbire
  examinarea stării mentale, 765,766c
  în boala Parkinson, 860
Vorbitul în somn, 775
Voriconazol, 562
  candidiază, 559
  cromoblastomicoză, 561
  coccidiomicoză, 560-561
  histoplasmoză, 560
VR. Vezi Volum rezidual
VRS. Vezi Virusul respirator sincițial
VSH. Vezi Viteza de sedimentare a eritrocitelor

W, Y, Z

W v. Egdell, 87
Warfarina, 1015-1016
  contraindicații, 1017
  hemoragie, 1016c, 1017
  indicații, 1017c
  intoxicatie, 263c
    dizenterie, 540c
Wheezing, 937-938
  cancer pulmonar, 976
    gastroenterită, 542
WT1, 134c
  hipertiroidism, 614
Wuchereria bancrofti, 574c
Xeroderma pigmentosa, 103c
Xeroderma pigmentosum, genetică, 38
Xeroftalmia, 1237-1238, 1237b, 1238f
Xilometazolina, 946-947
XLA. Vezi Agammaglobulinemia X linkată
XLP. Vezi Boli limfoproliferative X linkate
Yersinia spp.
  Y. enterocolitica
  Y. pestis, 504c, 555
Yersinioza, 542
Zafirlukast, 953
Zanamivir, 533c, 534
zgomotele cardiace
  al doilea, 1032
  al treilea și al patrulea, 1032
  al treilea, 1095
  primul,1032-1095
Zinc, 1244-1245, 1244c
  aport nutrițional de referință (RNI), 1244c
  deficitul, 1244-1245, 1245f
  necesitate zilnică, 1244c
  surse alimentare, 1244c
Ziprasidona, 795
Zoledronat
  osteoporoză, 480c-481c
  boal
  a Paget, 483
Zona membranei bazale, 655
Zona sub curbă, 254c
Zona zoster, 515, 515c, 516f, 671-672, 672f, 872
  tipare clinice și complicații, 872
diagnostic,516
la pacienții imunodeprimați,516
prevenție,516
sindromul Ramsay Hunt, 815
tabloul clinic,516
tratament, 516, 672
zone geografice, 1162
Zoster. Vezi Herpes zoster

VALORI NORMALE *(Acestea variază: contactați laboratorul local)*

Hematologie

Concentrația hemoblobinei corpusculare medii (MCHC) 320–360 g/L

Folat hematii 160–640 µg/L

Folat seric 4–18 µg/L (5–63 nmol/L)

Hemoglobină
- Bărbați 135–177 g/L
- Femei 115–155 g/L

Hemoglobină corpusculară medie (MCH) 27–32 pg

Leucocite (WBC) 4–11 × 10^9/L
- Bazofile 0,01–0,1 × 10^9/L
- Eozinofil granulocite 0,04–0,4 × 10^9/L
- Limfocite 1,5–4,0 × 10^9/L
- Monocite 0,2–0,8 × 10^9/L
- Neutrofil granulocite 2,0–7,5 × 10^9/L

Packed cell volume (PCV) sau hematocrit
- Bărbați 0,40–0,54 L/L
- Femei 0,37–0,47 L/L

Reticulocite 50–100 × 10^9/L

Trombocite 150–400 × 10^9/L

Vâscozitatea plasmei 1,5–1,72 mPa.s

Vitamina B_{12} serică 160–925 µg/L (150–675 pmol/L)

Volum mediu corpuscular (MCV) 80–96 fL

VSH <15 mm în 1 oră

Coagulare

D-dimer <500 µg/L embolie pulmonară improbabilă

International Normalized Ratio (INR) 1,0–1,3

Timp parțial de activare a tromboplastinei (APTT) 26–37 s

Timp de protrombină 11,5–13,5 s

Biochimie

(Ser/plasmă în ordine alfabetică)

α-fetoproteina <10 k U/L

α_1-antitripsină 2–4 g/L

β_2-microglobulină 1,0–3,0 mg/L

Alanin aminotransferază (ALT) <40 U/L

Albumină 35–50 g/L

Amilază 25-125 U/L

Aspartat aminotransferaza (AST) 12–40 U/L

Bilirubina <17 pmol/L (0,3–1,5 mg/dL)

Calciu 2,20–2,67 mmol/L (8,5–10,5 mg/dL)

Capacitatea (totală) de legare a fierului (TIBC): 42–80 µmol/L (250–410 µg/dL)

Ceruloplasmină 1,5–2,9 pmol/L

Clor 98–106 mmol/L

Complement
- C3 0,75–1,65 g/L
- C4 0,20–0,60 g/L

Creatin kinaza (CPK)
- Bărbați 30–200 U/L
- Femei 20–170 U/L

Creatinina 79–118 µmol/L (0,6–1,5 mg/dL)

Cupru 11–20 µmol/L (100–200 mg/dL)

Enzime de conversie a angiotensinei 10–70 U/L

Feritina
- Bărbați 30–300 µg/L
- Femei 15–200 pg/L
  - Postmenopauză 4–230 µg/L

Fier 13–32 µmol/L (50–150 µg/dL)

Fosfat 0,8–1,5 mmol/L

Fosfatază alcalină 39–117 U/L

Fracția CK-MB 0–7 U/L (<6% din activitatea totală)

Fructozamină până la 285 µmol/L

Gamma-glutamil transpeptidază (γ-GT)
- Bărbați 11–58 U/L
- Femei 7–32 U/L

Glucoza (á jeun) 4,5–5,6 mmol/L (70–110 mg/dL)

Hemoglobina glicozilată (glicată) (HbAlc) 20–40 mmol/mol (4–5,9%)

Imunoglobuline (11 ani și peste)
- IgA 0,8–4 g/L
- IgG 5,5–16,5 g/L
- IgM 0,4–2,0 g/L

Lactat 0,6–2,4 mmol/L

Lactat-dehidrogenază 240–480 U/L

Magneziu 0,7–1,1 mmol/L

Osmolaritate 275–295 mOsm/kg

Potasiu 3,5–5,0 mmol/L

Proteina C-reactivă <5 mg/L

Proteine (totale) 62–77 g/L

Sodiu 135–146 mmol/L

Triptază <13 ng/mL

Urat 0,18–0,42 mmol/L (3,0–7,0 mg/dL)

Uree 2,5–6,7 mmol/L (8–25 mg/dL)

Vitamina A 0,5–2,01 µmol/L

Vitamina D (variație sezonieră) 25-hydroxy 37-200 nmol/L (0,15–0,80 ng/L)

Zinc 11–24 µmol/L

Lipide și lipoproteine

Colesterol 3,5–6,5 mmol/L (ideal <5,2 mmol/L)

Fosfolipide 2,9–5,2 mmol/L

HDL colesterol
- Bărbați 0,8–1,8 mmol/L
- Femei 1,0–2,3 mmol/L

LDL colesterol <4,0 mmol/L (ideal <2 mmol/L)

Lipide (totale) 4,0–10,0 g/L

Lipoproteine:
- High-density (HDL)
  - Bărbați 0,70–2,1 mmol/L
  - Femei 0,50–1,70 mmol/L
- Low-density (LDL) 1,55–4,4 mmol/L
- Very low-density (VLDL) 0,128–0,645 mmol/L

Trigliceride
- Bărbați 0,70–2,1 mmol/L
- Femei 0,50–1,70 mmol/L

Teste pentru funcția tiroidiană
- Hormonul tiroidostimulant (TSH) 0,2–4,5 mU/L
- Tiroxina (liberă T4) 9–21 pmol/L
- Tri-iodotironina (liberă T3) 0,9–2,4 nmol/L

Gaze sanguine (arteriale)

P_aCO_2 4,8–6,1 kPa (36–46 mmHg)

P_aCO_2 10,6–13,3 kPa (80–100 mmHg)

$[H^+]$ 35–45 nmol/L

pH 7,35–7,45

Bicarbonat 22–26 mmol/L

Valori urinare

Acid 5-hidroxiindol acetic (5HIAA) <47 µmol zilnic; niveluri mai scăzute la femei decât la bărbați

Calciu 7,5 mmol/24 ore sau mai puțin (<300 mg zilnic)

Creatinină 0,13–0,22 mmol/kg corp/zi

Cupru 0,2–1,0 µmol/24 ore (15–40 mg/24 ore)

Proteine (cantitativ) <0,15 g/24 ore

Sodiu 60–180 mmol/24 ore

Valori ser/urină

Albumină mg/Creatinină mmol (ACR)
- Femei <3,5
- Bărbați <2,5

Rata estimată de filtrare (eGFR)
- Bărbați 90–140 mL/min
- Femei 80–125 mL/min

KUMAR ȘI CLARK

Medicină clinică

Ediția a 10-a

„Cu siguranță, probabil singura carte de care ai nevoie pentru a studia medicina"

Acum la a 10-a ediție aniversară, *Kumar și Clark* ***Medicină clinică*** este complet actualizată și revizuită de către o nouă echipă de editori.

Conține capitole noi care acoperă:

- Diagnosticul: arta de a fi medic – ajută cititorii să dezvolte o abordare clinică încrezătoare în interacțiunea cu pacienții
- Practică bazată pe dovezi
- Sepsisul și tratamentul infecțiilor bacteriene
- Chirurgie
- Geriatrie, fragilitate și multimorbiditate
- Hematologie oncologică
- Boala venoasă tromboembolică
- Hipertensiunea arterială
- Obstetrică
- Sănătatea bărbatului

Majoritatea capitolelor au fost revizuite fiind adăugat conținut nou pentru îmbunătățirea aptitudinilor clinice, ajutând cititorilor să-și perfecționeze aptitudinile privind efectuarea anamnezei și examenului obiectiv în contexte clinice specifice.

Au fost adăugate capitole scurte pentru facilitarea parcurgerii, precum și introduceri și rezumate pentru majoritatea capitolelor.

Din recenziile utilizatorilor: Best-seller în librăria virtuală Amazon UK

„Cinci stele", „Carte briliantă", „Excelentă pentru studenți", „Una dintre cele mai bune cărți pe care le-am cumpărat", „Foarte bună", „Carte excelentă", „Esențială"

„Manualul medical principal"

„Absolut perfectă! Această carte este extraordinară. O iubesc."

„Concisă, relevantă și ușor de parcurs. o iubesc. Mulțumesc, Kumar și Clark!"

„Sunt student la medicină în anul I și această carte a făcut minuni pentru mine! În loc să caut prin toată literatura nesigură disponibilă pe internet, am informațiile prezentate clar, concis și expuse pe înțelesul tuturor, toate într-o singură carte! Consider că această carte mă ajută să mă descurc mai bine în practica clinică! După părerea mea este un „must buy" pentru toți colegii studenți la medicină!"

„Manualul medical favorit. Cartea medicală numărul 1 pentru studenții la medicină."

ISBN 978-606-95178-0-2

9 786069 517802

ELSEVIER

Hipocrate